



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الحواش الخاصة HPU
كلية الطب البشري

علم الأدوية

الجزء الثاني

الدكتور

سفير أمين حبيب

العام الدراسي 2025-2026

الفهرس

- الفصل الأول : الأدوية المؤثرة في الجهاز القلبي الوعائي

1- الأدوية المضادة لارتفاع الضغط الشرياني

2- الأدوية المضادة لحنق الصدر

3- الأدوية المستعملة في قصور القلب

4- الأدوية المضادة لاضطرابات نظم القلب

5- الأدوية الخافضة لشحوم الدم

6- الأدوية المؤثرة في الدم

- الفصل الثاني : الأدوية المؤثرة في الجهاز الغدي الصماوي

1- تدبير الداء السكري

2- الستيروئيدات القشرية

- الفصل الثالث : أدوية الجهاز الهضمي

1- أدوية الداء القرحي

2- مضادات التشنج

3- الأدوية المضادة للغثيان والاقياء

4- الأدوية المضادة للاسهال

5- الأدوية المضادة للامساك (الملينات)

- الفصل الرابع : تدبير الربو القصبي

- الفصل الخامس : الأدوية المضادة للأحياء الدقيقة

1- المضادات (الصادات) الحيوية

2- الأدوية المضادة للفظور

3- الأدوية المضادة للفيروسات

الأدوية المضادة لارتفاع الضغط الشرياني

Antihypertensive drugs

لمحة عامة عن ارتفاع الضغط الشرياني :

ارتفاع الضغط الشرياني مرض كثير الانتشار وهو يصيب 10-15% من السكان ويكون أكثر شيوعاً عند الكهول (< 50 %)، قد يكون ارتفاع الضغط الشرياني غير عرضي في كثير من الحالات. يمكن لارتفاع الضغط الشرياني المزمن أن يؤدي إلى حدوث :

- حوادث وعائية دماغية Strokes

- قصور قلب احتقاني Congestive HF

- احتشاء العضلة القلبية Myocardial infarction

- أذية كلوية Renal damage

- تلف الأوعية الدموية

- تسرع في حدوث التصلب العصيدي Atherosclerosis

يمكن إنقاص معدلات المراضة morbidity والوفيات mortality عن طريق : - التشخيص المبكر - العلاج المناسب

تعريف ارتفاع الضغط الشرياني Arterial Hypertension :

- الضغط الشرياني الانقباضي SBP > 140 mm Hg

- الضغط الشرياني الانبساطي DBP > 90 mm Hg

تصنيف الضغط الشرياني

| Blood Pressure Classification | SBP (mm Hg) | DBP (mm Hg) | Follow-up Recommendations |
|-------------------------------|-------------|-------------|-----------------------------------|
| Normal | 120 < | 80 < | Check again in 2 years |
| Prehypertension | 120-139 | or 80-89 | Check again in 1 year |
| Stage 1 hypertension | 140-159 | or 90-99 | Confirm within 2 months |
| Stage 2 hypertension | 160 > | 100 or > | Evaluate within 1 week to 1 month |

أسباب ارتفاع الضغط الشرياني :

يمكن تصنيف ارتفاع الضغط الشرياني إلى :

- أ- ارتفاع الضغط الشرياني البدئي (الأساسي) Essential (primary) HT : 90 - 95 % من الحالات
ب - ارتفاع الضغط الشرياني الثانوي secondary (5-10 % من الحالات) :

1- أمراض الكلية أو الأمراض الوعائية الكلوية

2- أمراض الغدد الصم:

- أورام القواتم pheochromocytoma

- متلازمة Cushing

- متلازمة Conn

- ضخامة النهايات

- فرط نشاط الدرق

3- تضيق الأبهر aortic stenosis

4- علاجي المنشأ: - الهرمونات / مانعات الحمل الفموية

- NSAIDs

ارتفاع الضغط الشرياني البدئي (الأساسي) :

مجهول السبب وهو ينجم عن زيادة المقوية الوعائية المحيطية الأمر الذي يؤدي إلى :

- زيادة المقاومة بمستوى الشريينات arterioles

- نقص قابلية التوسع capacitance في الجهاز الوريدي

عوامل الخطورة : - وجود قصة عائلية

- العمر والجنس

- البدانة Obesity

- التوتر أو القلق

- ارتفاع شحوم الدم

- المتلازمة الاستقلابية MS

- المقاومة للأنسولين IR

- زيادة الملح في الغذاء

- زيادة تناول المشروبات الكحولية

آليات تنظيم الضغط الشرياني :

يتم تنظيم الضغط الشرياني HT بشكل دقيق بحيث يتم تأمين التروية الدموية المناسبة للأنسجة بدون إحداث أذية في البطانة الوعائية.

يتعلق الضغط الشرياني بنتاج القلب والمقاومة الوعائية المحيطية :

الضغط الشرياني BP = نتاج القلب CO x المقاومة الوعائية المحيطية PVR

نتاج القلب = حجم الضخ الإنباضي x تواتر القلب

CO = Stroke volume x heart rate

المقاومة الوعائية المحيطية (PVR) هي مقاومة الدفع الدموي ضمن الشريانات.

يتم ضبط نتاج القلب والمقاومة الوعائية المحيطية بأليتين رئيسيتين :

- مستقبلات بارو Baroreceptors التي يتحكم بها الجهاز العصبي الودي SNS

- جملة الـ Renin-angiotensin-aldosterone

مستقبلات بارو والجهاز العصبي الودي :

تتوضع هذه المستقبلات في قوس الأبهر aortic arch والجيوب السباتية carotid sinuses وهي مسؤولة عن التنظيم الآني والسريع للضغط الشرياني.

يؤدي هبوط الضغط الشرياني إلى تنبيه مستقبلات بارو وبالتالي تنبيه المراكز القلبية الوعائية في جذع الدماغ، الأمر الذي يؤدي إلى تنبيه الودي وتثبيط نظير الودي بمستوى القلب والأوعية وبالتالي حدوث تقبض وعائي vasoconstriction وزيادة نتاج القلب CO ومن ثم حدوث ارتفاع معاوض لضغط الدم.

جملة الـ Renin-angiotensin-aldosterone :

تتدخل الكلية في التنظيم طويل الأمد للضغط الشرياني عن طريق تعديل حجم الدم، حيث يؤدي هبوط الضغط الشرياني إلى زيادة تحرر الـ renin نتيجة تنبيه مستقبلات بارو BR الكلوية وبالتالي تفعيل جملة الـ renin-angiotensin-aldosterone

يتميز angiotensin II بأنه أقوى مقبض وعائي في الجسم حيث يقبض الشريانات والأوردة مؤدياً إلى زيادة الضغط الشرياني.

يؤثر الـ angiotensin II بشكل أكبر على الشريانات الصادرة efferent في الكبيبات الكلوية الأمر الذي يؤدي إلى زيادة الرشح الكبي.

ينبه الـ angiotensin II أيضاً إفراز الـ aldosterone مؤدياً إلى :

- زيادة احتباس الماء والصوديوم

- زيادة حجم الدم

يتم توسط تأثيرات الـ angiotensin II بتنبيه مستقبلاته النوعية angiotensin II Rs.

Haemodynamic Pattern in Hypertension

$$\text{Young} : \uparrow \text{BP} = \uparrow \text{CO} \times \text{TPR}$$

$$\text{Elderly} : \uparrow \text{BP} = \downarrow \text{CO} \times \uparrow \uparrow \text{TPR}$$

ارتفاع الضغط الأساسي EHT :

- تفعيل الجهاز العصبي الودي SNS ← تقبض وعائي مديد

- تفعيل جملة الـ renin-angiotensin-aldosterone يؤدي إلى :

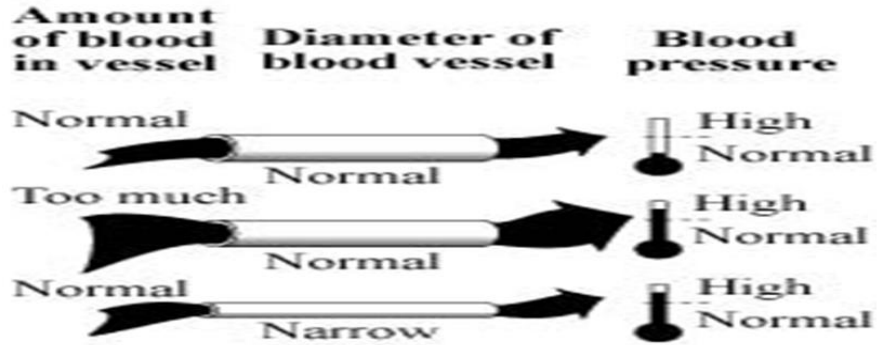
↑ المقاومة الوعائية طويلة الأمد ← ثخانة جدر الأوعية ← ↓ إنتاج الـ nitric oxide (موسع وعائي)

و ↑ endothelin (↑ المقوية الوعائية vascular tone).

- فرط أنسولين الدم والمقاومة للأنسولين IR ← سوء وظيفة الأندوتيلينوم (↑ الجذور الحرة للأوكسجين)

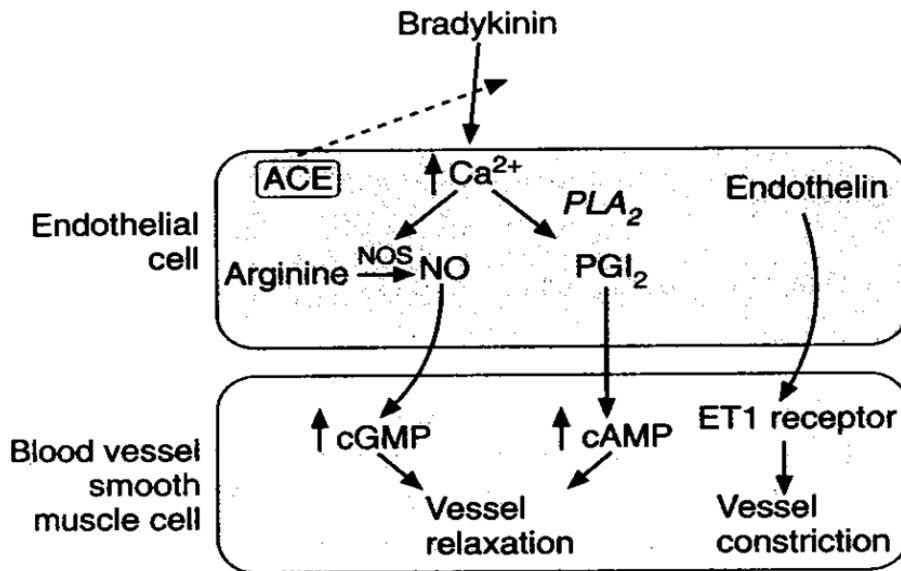
← تلف الأندوتيلينوم و ↓ NO و ↑ الجواب الودي ← ↑ التقبض constriction والمقوية الوعائية.

الوعاء الدموي Vessel



- تلف الأندوتيلسيوم
- إنتاج مقبضات وعائية vasoconstrictors
- عدم القدرة على التجاوب مع موسعات الأوعية vasodilators

الضبط الموضوعي للمقوية الوعائية



ارتفاع الضغط الشرياني : القاتل الصامت

احتشاء القلب
**Myocardial
infarction**

السكتة الدماغية
stroke

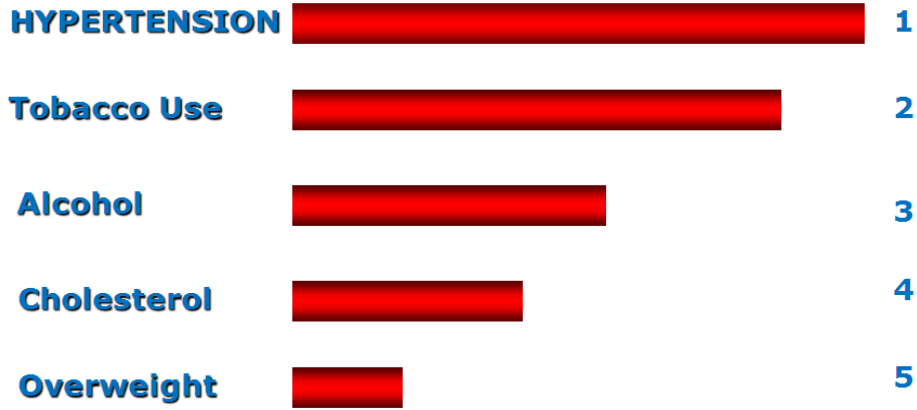


قصور الكلية
Kidney failure

ارتفاع الضغط الشرياني – غير عرضي
تلف الأعضاء النهائية مسؤول عن الامراضية والوفيات

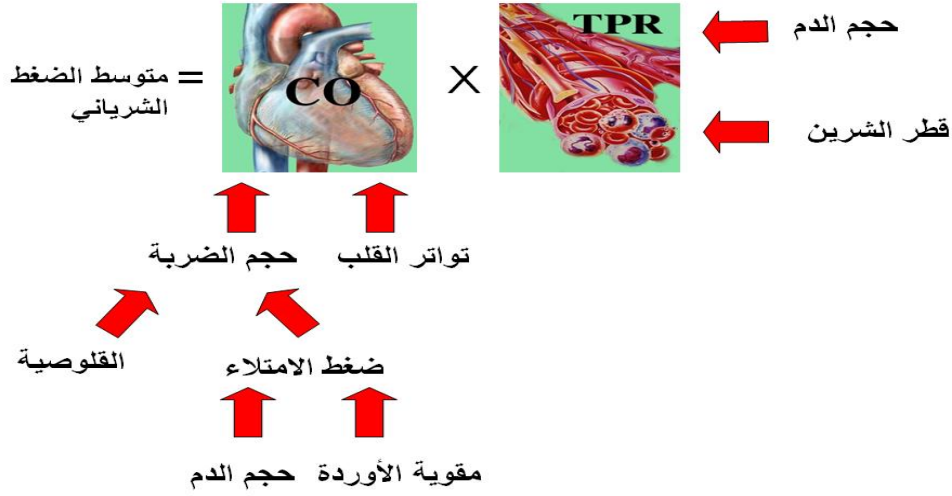


Leading Risks For Premature Death



(World Health Organization 2002)

محددات الضغط الشرياني



الضغط الشرياني الدموي = المقاومة المحيطة \times نتاج القلب

$$CO \times PVR = BP$$

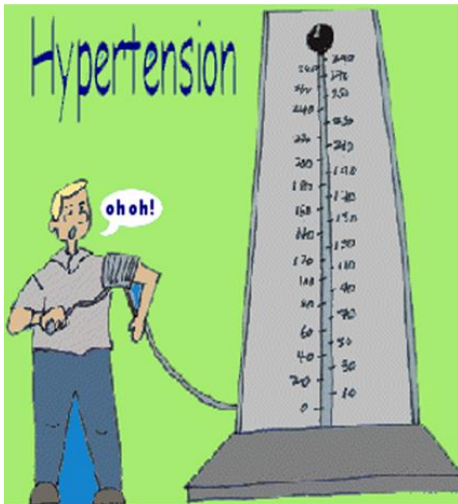
نتاج القلب $CO =$ حجم الضربة $SV \times$ تواتر القلب HR

إذن يمكن إنقاص الضغط الشرياني عن طريق : 1- توسيع الأوعية Vasodilation

2- إنقاص تواتر القلب Heart rate

3- إنقاص حجم الدم Blood volume

نماذج وأسباب ارتفاع الضغط الشرياني



1- ارتفاع الضغط المرتبط باللباس الأبيض

White coat HT

2- ارتفاع الضغط الثانوي الناتج عن مرض

عضوي secondary HT

- تضيق الشريان الكلوي

- ورم القواتم

- أورام الكظر

- تضيق الأبهر

3- ارتفاع الضغط الأساسي (مجهول السبب)

EHT

الاستراتيجية العامة لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني :

- يتم التشخيص بعد 3-6 قياسات منفصلة
 - تحديد نوعية ارتفاع الضغط (بدني / ثانوي)
 - معالجة أسباب ارتفاع الضغط الثانوي
 - البدء بتبديل العادات المعيشية في ارتفاع الضغط البدني EHT
 - وقف التدخين smoking
 - تخفيض الوزن
 - الحماية
 - إنقاص الشدة
 - منع شرب الكحول
 - المعالجة الدوائية
- إن الهدف من معالجة ارتفاع الضغط الشرياني هو إنقاص معدلات المراضة والوفيات القلبية الوعائية، بحيث أن أي تخفيض في الضغط الشرياني المرتفع - مهما كان بسيطاً - ينقص خطر حدوث الأمراض القلبية الوعائية. إن التصنيف الجديد الذي يتحدث عن حالة ما قبل ارتفاع الضغط الشرياني **prehypertension** يظهر أهمية خفض الضغط الشرياني عند عامة الناس عن طريق التنقيف وتبديل العادات الغذائية ونمط الحياة. يتم ضبط الحالات الخفيفة من ارتفاع الضغط الشرياني HT عادة باستعمال دواء واحد لكن معظم المرضى يحتاجون إلى أكثر من دواء، ويوصى حالياً بالبدء بمدر ثيازيدي **Thiazide** (ما لم يكن هناك أسباب وجيهة للبدء بدواء آخر) ويمكن إضافة دواء ثان حسب الضرورة.

Non pharmacological Treatment of hypertension



تبدیل نمط الحياة life style

| Modification | Approximate SBP reduction (range) |
|----------------------|-----------------------------------|
| إنقاص الوزن | 5–20 mm/10 kg wt loss |
| الالتزام بنظام غذائي | 8–14 mmHg |
| النشاط الفيزيائي | 4–9 mmHg |
| حمية ناقصة الصوديوم | 2–8 mmHg |
| منع شرب الكحول | 2–4 mmHg |

مواقع تأثير الأدوية الخافضة للضغط الشرياني المرتفع

المقاومة المحيطية الكلية X نتاج القلب = الضغط الشرياني

$$CO = HR \times St \text{ volume}$$

Beta Blockers

CCBs:

Verapamil

Diuretics:

Indapamide

ACE Inhibitors

AT1 Blockers

Alpha 1 Blockers

Alpha 2 Agonists

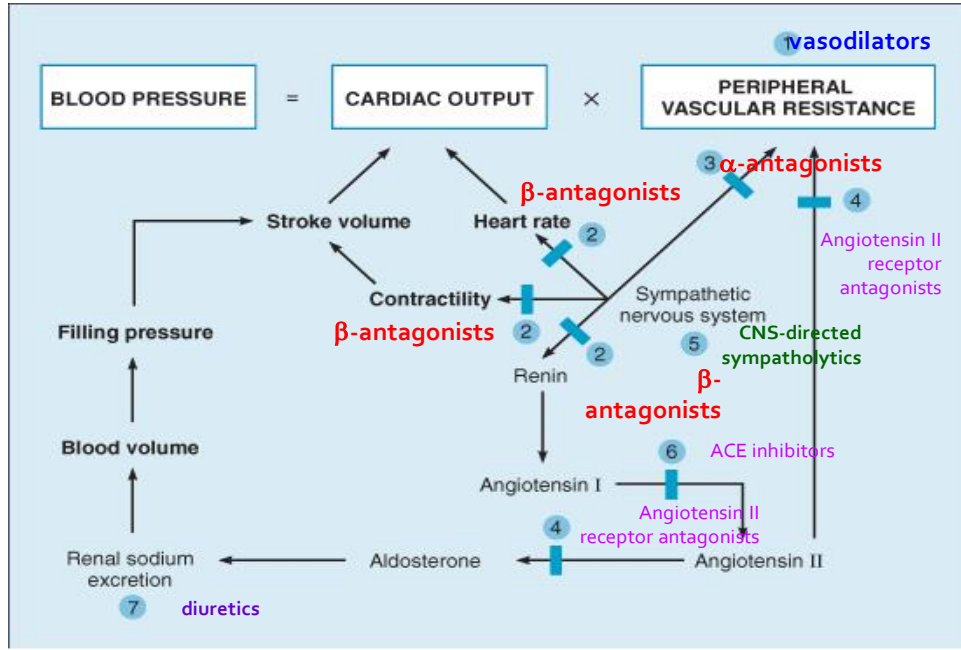
CCBs: Nifedipine group

DA1 Agonists

Diuretics

Sympatholytics

Vasodilators



© Elsevier. Brenner: Pharmacology 2e - www.studentconsult.com

المدرات Diuretics

1. **Thiazides:** المدرات التيازيدية
Hydrochlorothiazide (Esidrex*); Chlorthalidone (Hygroton*)
2. **Loop diuretics** مدرات العروة: تستعمل في قصور الوظيفة الكلوية
Furosemide (Lasilix*); Bumetanide (Burinex*); Ethacrynic acid (Edecrin*), Piretanide (Burelix*)
3. **K⁺ Sparing diuretics** المدرات الحافظة للبوتاسيوم:
مدرات بطيئة تستعمل عادة بالمشاركة
Amiloride (Modamide*); Spironolactone (Aldactone*); Triamterene (Dyrenium*)
4. **Combinations:** HCTH + Triamterene (Prestole*, Dyazide*)
Furosemide + Spironolactone (Aldalix*)
Furosemide + Amiloride (Logirene*)
HCTH + Amiloride (Moduretic*)

تستعمل المدرات كخط أول في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني ما لم يكن هناك سبب وجيه للبدء بدواء آخر، حيث تستعمل في ارتفاع الضغط الشرياني الناتج عن احتباس الصوديوم والماء، ويفضل استعمالها عند المسنين والأمريكيين الأفارقة.

يمكن استعمال المدرات لوحدها أو بالمشاركة مع بقية الأدوية الخافضة للضغط (يجب أن تتضمن في أي معالجة متعددة الأدوية).

تتميز المدرات بأنها آمنة ورخيصة الثمن وفعالة في الوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية واحتشاء العضلة القلبية وقصور القلب الاحتقاني.

المدرات Diuretics

١ موقع التأثير

النفرون الكلوي

٢ آلية التأثير

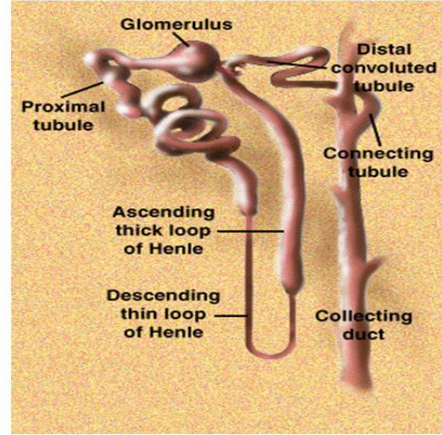
↑ Urinary Na⁺ excretion
Urinary water excretion

↓ Extracellular Fluid
and/or Plasma Volume

٣ التأثير على الجملة القلبية الوعائية

↓ Acute decrease in CO

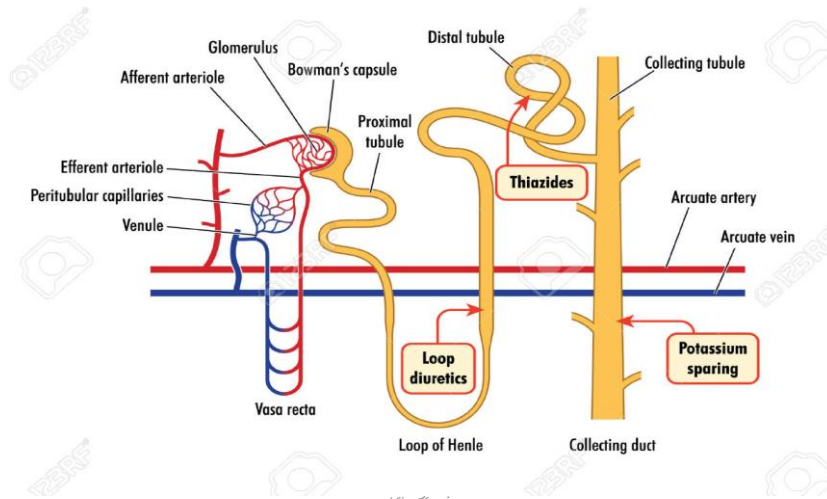
↓ Chronic decrease in TPR, normal CO
Mechanism(s) unknown



احتياطات الاستعمال :

- تجنب زيادة الملح في الطعام
- يجب عيار البوتاسيوم في البلازما بشكل دوري
- زيادة الطعام الغني بالبوتاسيوم
- الانتباه عند المرضى السكريين ؟
- التحسس للضوء
- تبديل الوضعية ببطء
- تؤخذ مع الطعام

مواقع تأثير المدرات البولية



المدرات التيازيديّة Thiazide diuretics :

هي أكثر المدرات استخداماً في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني HT، وتتميز بأنها :

- مدرات قوية

- غير فعالة في إحداث إدرار آني

- تستعمل في العلاج طويل الأمد

آلية التأثير:

- تزيد إطراح الماء والصوديوم الأمر الذي يؤدي إلى نقص السوائل خارج الخلية وبالتالي إنقاص

نتاج القلب والجريان الدموي الكلوي.

- في المعالجة طويلة الأمد يقترب حجم البلازما من الطبيعي بينما تنقص المقاومة الوعائية المحيطة.

- تستعمل المدرات الحافظة للبووتاسيوم غالباً بالمشاركة مع Thiazides

الاستعمالات السريرية للمدرات التيازيديّة :

- تنقص الـ thiazides الضغط الشرياني في وضعتي الوقوف والاضطجاع، وقد يحدث هبوط الضغط الانتصابي في حالات نادرة (خاصة عند المسنين).

- تعاكس الـ thiazides احتباس الماء والصوديوم المشاهد لدى استعمال بعض خافضات الضغط مثل الـ Hydralazine لذلك تعتبر الـ thiazides مفيدة في العديد من المشاركات مع الأدوية الأخرى الخافضة للضغط (حاصرات β ، مثبتات أنزيم التحويل ACE inhibitors، معاكسات الأنجيوتنسين ARBs، المدرات الحافظة للبووتاسيوم).

- تكون الـ thiazides مفيدة بشكل خاص عند المرضى المسنين والمرضى من العرق الأسود.

- تكون المدرات التيازيديّة غير فعالة في حال قصور الوظيفة الكلوية (تصفية الكرياتينين > 50 مل/د)

ويستطب في هذه الحالة استعمال مدرات العروة Loop diuretics.

الحرانك الدوائية والتأثيرات الجانبية للتيازيديات :

- تكون الـ thiazides فعالة عن طريق الفم وتختلف معدلات الامتصاص والإطراح من مركب إلى آخر.

- قد تتنافس الـ thiazides مع حمض البول uric acid على الإطراح.

- تشمل التأثيرات غير المرغوبة : نقص بوتاسيوم الدم، نقص صوديوم الدم، زيادة حمض البول، زيادة سكر الدم، زيادة شحوم الدم.

- يجب مراقبة بوتاسيوم الدم بشكل دقيق عند المرضى المهينين للإصابة باضطرابات النظم (ضخامة

البطين الأيسر، قصور قلب مزمن، الداء القلبي الإقفاري) والمرضى المعالجين بالتيازيديات والـ Digoxin.

مدرات العروة Loop diuretics :

- تتميز مدرات العروة loop diuretics بأنها سريعة التأثير حتى في حال نقص الوظيفة الكلوية أو عند

المرضى الذين لا يستجيبون بشكل جيد للتيازيديات أو المدرات الأخرى.

- تنقص مدرات العروة المقاومة الوعائية الكلوية وتزيد الجريان الدموي الكلوي.

- بخلاف الـ thiazides، تزيد مدرات العروة محتوى البول من الكالسيوم.

المدرات الحافظة للبوتاسيوم Potassium-sparing diuretics :

تتقص هذه الأدوية ضياع البوتاسيوم في البول ونذكر منها : - Amiloride

Triamterene -

Spiro lactone -

Eplerenone -

يتميز الـ Spiro lactone بفائدة إضافية حيث ينقص إعادة تشكيل القلب cardiac remodeling الذي يحدث في سياق قصور القلب.

حاصرات المستقبلات الأدرنجية β :

تقوم هذه الأدوية بحصر المستقبلات الأدرنجية β بشكل تنافسي، وهي تقسم إلى مجموعتين:

- حاصرات β غير الانتقائية nonselective: تؤثر على مستقبلات β_1 و β_2

- حاصرات β_1 الانتقائية cardioselective: تؤثر على مستقبلات β_1 فقط.

تختلف حاصرات β عن بعضها البعض بـ : - الفعالية الداخلية المقعدة للودي

- التأثيرات العصبية

- الحرائك الدوائية

تخفض هذه الأدوية الضغط الشرياني، وتتميز بأنها فعالة لكن يوجد العديد من مضادات الاستطباب، وينصح باستخدامها كخط أول عند وجود أمراض مرافقة مثل قصور القلب HF.

مواقع التأثير: القلب، الكلية.

آلية التأثير: تحصر تنافسياً مستقبلات β الأدرنجية، وبالتالي فهي تنقص :

- تواتر القلب HR

- القوة التقلصية القلبية contractility

- نتاج القلب CO

- حاجة القلب من الـ O_2

- تحرر الرينين renin من الكلية

- تنبيه الجهاز العصبي الودي SNS

تستعمل حاصرات β_1 الانتقائية (metoprolol, atenolol, ..) بشكل واسع، وهي تستعمل بحذر عند مرضى الربو.

يجب استعمال حاصرات β بحذر عند مرضى قصور القلب الحاد أو الأمراض الوعائية المحيطية.

أهم حاصرات β :

1- حاصرات β_1 الانتقائية : - Atenolol (Tenormine*)

Metoprolol (Lopressor*) -

Acebutolol (Sectral*) -

Esmolol (Brevibloc*) -

2- حاصرات β غير الانتقائية : - Propranolol (Inderal*)

Pindolol (Visken*) -

Nadolol (Corgard*) -

3- حاصرات α و β : - Carvedilol (Coreg*)

الاستعمالات السريرية لحاصرات β :

تكون حاصرات β أكثر فعالية في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني HT عند المرضى البيض والشباب بالمقارنة مع المرضى السود والمسنين.

تكون حاصرات β مفيدة في معالجة الحالات المرضية المرافقة لارتفاع الضغط الشرياني مثل :

- اضطرابات النظم التسرعية فوق البطينية

- قصور القلب المزمن

- احتشاء عضلة قلبية سابق

- خناق الصدر Angina pectoris

- الصداع النصفي Migraine

إن الحالات المرضية التي تحد من استعمال حاصرات β (قصور القلب الاحتقاني المزمن، الربو، التناذر الرئوي الانسدادي المزمن COPD، مرض وعائي محيطي انسدادى شديد) تكون أكثر شيوعاً عند المسنين ومرضى السكري.

آلية التأثير :

تؤثر حاصرات β الأدرنجية على الجملة القلبية الوعائية :

a. Cardiac-- \downarrow HR, \Rightarrow \downarrow CO

-b. Renal-- \downarrow Renin \Rightarrow \downarrow Angiotensin II \Rightarrow \downarrow TPR

- التأثيرات غير المرغوبة:

عجز جنسي، بطء قلب، تعب، عدم تحمل الجهد، هبوط ضغط، نقص HDLc

الوقف المفاجئ قد يؤدي إلى حدوث خناق صدر، احتشاء قلب أو حتى موت مفاجئ



مضادات الاستطباب :

الربو القصبي، الداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD، الداء السكري، بطء القلب، فرط الحساسية

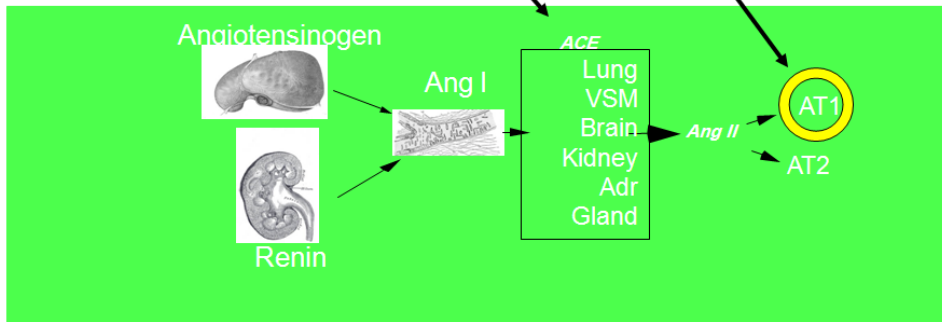
الأدوية المضادة لـ Angiotensin II

1. ACE Inhibitors

Enalapril (Vasotec*)
 Quinapril (Accupril*)
 Fosinopril (Monopril*)
 Moexipril (Univasc*)
 Lisinopril (Zestril*, Prinivil*)
 Benazepril (Lotensin*)
 Captopril (Capoten*)

2. ARBs

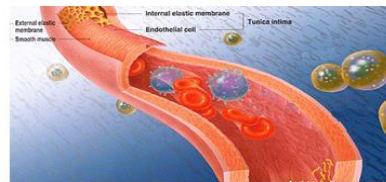
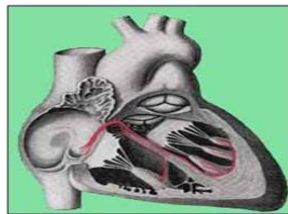
Losartan (Cozaar)*
 Candesartan (Atacand*)
 Valsartan (Diovan*)



الأدوية المضادة لـ Angiotensin II

التأثير على الجملة القلبية الوعائية

Kidney



↓ Volume
 ↓ Aldosterone
 ↓ Vasopressin

↓ HR/SV
 ↓ Angiotensin II
 ↓ Norepinephrine

↓ Angiotensin II
 ↓ Vasoconstriction

↓ CO

↓ SymNS

↓ SymNS

↓ CO

↓ TPR

مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors:

يوصى باستعمال مثبطات أنزيم التحويل عند وجود مضاد استطباب أو عدم فعالية أدوية الخط الأول (المدرات أو حاصرات β)، وعلى الرغم من استعمالها الواسع فمن غير الواضح إذا كانت تزيد من خطر حدوث الأمراض الرئيسية الأخرى. تخفض الضغط الشرياني عن طريق إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية بدون أن تزيد بشكل انعكاسي القلوصية contractility أو تواتر القلب، أو نتاج القلب.

تعتبر الخيار المفضل في حالات ارتفاع الضغط الشرياني المترافقة مع الداء السكري أو قصور القلب

آلية التأثير : - تثبط أنزيم التحويل ACE الذي يحول angiotensin I إلى angiotensin II

(↓ إفراز aldosterone) (↓ التقبض الوعائي، ↓ إفراز)

- تزيد مستويات الـ Bradykinin (توسع وعائي)

التأثيرات غير المرغوبة :

- سعال جاف في 10-20% من الحالات (زيادة الـ bradykinin)

- هبوط الضغط الشرياني

- فرط بوتاسيوم الدم hyperkalemia (يمنع استعمال معيضات البوتاسيوم والمدرات الحافظة للبوتاسيوم)

- وذمة وعائية angioedema قد تكون مهددة للحياة

- قصور كلوي عكوس (في حال وجود تضيق شرياني شديد ثنائي الجانب)

مضادات الاستطباب : الحمل (fetotoxic)، الارضاع، التحسس، تضيق الشريان الكلوي ثنائي الجانب.

حاصرات مستقبلات Angiotensin II:

تعتبر حاصرات مستقبلات angiotensin II (ARBs) بديلاً لمثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors،

وهي تمتلك تأثيرات دوائية مشابهة : - توسع شرياني ووردي (↓ الضغط الشرياني)

- تثبيط إفراز aldosterone (↓ احتباس الماء والصوديوم)

آلية التأثير : تحصر مستقبلات angiotensin II، وليس لها تأثير على مستويات الـ bradykinin.

تنقص الـ ARBs السمية الكلوية للداء السكري لذلك تعتبر خيارات جذابة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند مرضى السكري.

التأثيرات الجانبية: مشابهة لمثبطات أنزيم التحويل لكن السعال والوذمة الوعائية angioedema أقل شيوعاً.

مضادات الاستطباب : الحمل (fetotoxic)، الارضاع، التحسس، تضيق الشريان الكلوي ثنائي الجانب.

مثبطات الرينين Renin inhibitors:

يستعمل الـ Aliskerin (مثبط انتقائي لـ renin) في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني، وتكون الفعالية الخافضة للضغط مساوية تقريباً لمثبطات أنزيم التحويل أو حاصرات الـ angiotensin II أو المدرات التيازيديّة، ويمكن مشاركتها أيضاً مع بقية خافضات الضغط (مثبطات أنزيم التحويل، حاصرات الـ angiotensin II، المدرات، حاصرات الكلسيوم).

المشاركة بالجرعات القصوى بين الـ Aliskerin والـ Valsartan تخفض الضغط الشرياني HT بشكل أكبر

من الجرعات القصوى لكل منهما على انفراد، لكنها لا تزيد عن فعالية المشاركات الأخرى.

آلية التأثير : يثبط الـ Aliskerin الرينين بشكل مباشر وبالتالي يمنع تحول angiotensinogen إلى angiotensin I.

التأثيرات الجانبية : قد يسبب الـ Aliskerin السعال والوذمة الوعائية لكن بشكل أقل من مثبطات أنزيم التحويل.

مضادات الاستطباب : الحمل.

حاصرات قنوات الكالسيوم CCBs

Drugs:

Diphenylalkylamines:

- Verapamil (Calan*, Isoptin*)

Benzothiazepines:

- Diltiazem (Cardizem*)

Dihydropyridines:

- Nifedipine (Procardia*, Adalat*)

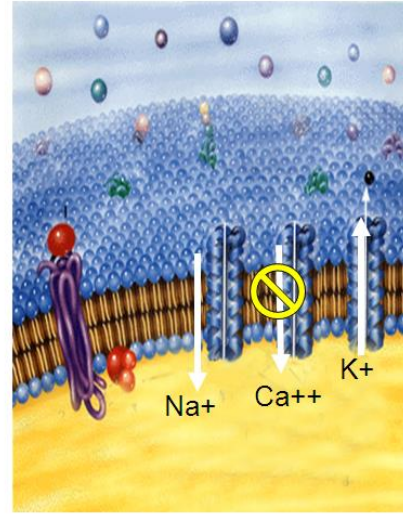
- Amlodipine (Norvasc*)

- Felodipine (Plendil*)

- Nicardipine (Cardene*)

- Nisoldipine (Sular*)

- Isradipine (Prescal*, DynaCirc*)



موقع التأثير : الألياف العضلية الوعائية والقلبية.

آلية التأثير : حصر قنوات الكالسيوم من النمط L (تتقص أو تمنع التقلص).

الاستعمالات السريرية :

- يوصى باستعمال حاصرات الكالسيوم CCBs عند وجود مضاد استطباب أو عدم فعالية أدوية الخط الأول (المدرات أو حاصرات β).

- تمتلك حاصرات الكالسيوم تأثيراً داخلياً مدرراً للصوديوم intrinsic natriuretic effect لذلك ليس هناك عادة حاجة لإضافة مدر بولي.

- تعتبر حاصرات الكالسيوم فعالة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند المرضى الذين يعانون أيضاً من:

1- الداء السكري diabetes.

2- خناق الصدر angina (حاصرات الكالسيوم هي الخيار الأول).

3- الربو القصبي asthma.

4- مرض وعائي محيطي peripheral vascular disease.

- يستجيب مرضى ارتفاع الضغط الشرياني من العرق الأسود بشكل جيد لحاصرات الكالسيوم.
- يمكن استعمال حاصرات الكالسيوم عند المصابين بقصور الكلية renal insufficiency وهي تستعمل بحذر عند المصابين بقصور الكبد .hepatic insufficiency.
- يجب تجنب إعطاء جرعات عالية من حاصرات الكالسيوم قصيرة التأثير بسبب خطر حدوث احتشاء قلب MI ناجم عن: 1- التوسع الوعائي الزائد excessive vasodilation
- 2- التنبيه القلبي الانعكاسي الملحوظ marked reflex cardiac stimulation

الحرائك الدوائية pharmacokinetics:

- تتميز معظم حاصرات الكالسيوم بعمر نصفي قصير لذلك تعطى 3 مرات يومياً
- توجد مستحضرات مديدة التأثير
- يتميز الـ Amlodipine بنصف عمر طويل جداً
- التأثيرات غير المرغوبة :

- nifedipine: تسرع قلب (تنبيه انعكاسي لـ SNS)، صداع، دوار vertige، وذمة محيطية
- Dihydropyridines: صداع، شعور بالتعب fatigue، دوام dizziness
- ببطء قلب (Diltiazem, Verapamil)
- مضادات الاستطباب : - قصور القلب الاحتقاني
- الحمل والإرضاع
- بعد احتشاء العضلة القلبية

الفيراباميل Verapamil:

- هو الدواء الوحيد في زمرة Diphenylalkylamines المرخص للاستعمال في الـ USA ، و هو أقل حاصرات الكالسيوم انتقائية.
- يتميز Verapamil بتأثيرات ملحوظة على الخلايا العضلية بمستوى القلب والأوعية (التأثيرات الرئيسية قلبية)
- وهو يتداخل مع الغليكوزيدات القلبية.
- يستطب الـ Verapamil في معالجة : - خناق الصدر Angina
- تسرعات القلب فوق البطينية
- الصداع النصفي Migraine

الدلتيازيم Diltiazem:

- هو الدواء الوحيد في زمرة Benzothiazepines المرخص للاستعمال في الـ USA.
- يؤثر الـ Diltiazem على الخلايا العضلية القلبية والوعائية، وهو يتميز بتأثير سلبي على تقلص العضلة القلبية
- negative inotropic effect أقل وضوحاً من الـ Verapamil كما أن تأثيراته الجانبية أقل.
- يمكن لاستعمال الـ Diltiazem أن يؤدي إلى حصار أذيني بطيني.

الـ Dihydropyridines:

- يشكل الـ Nifedipine الدواء الأول في زمرة (DHP) Dihydropyridines التي تشمل أيضاً العديد من أدوية الجيل الثاني.
- تختلف أدوية الجيل الثاني عن بعضها بالحرانك الدوائية والاستعمالات السريرية والتداخلات الدوائية.
- تتميز كل أدوية الـ DHP بألفة affinity أكبر تجاه قنوات الكالسيوم بمستوى الأوعية لذلك تعتبر جذابة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني.
- بعض الأدوية الحديثة من DHP (Amlodipine, Nicardipine) تتميز بتداخلات دوائية قليلة مع بقية الأدوية القلبية الوعائية مثل Digoxin أو Warfarin التي تستعمل غالباً بالمشاركة مع حاصرات الكالسيوم.

حاصرات α_1 الانتقائية :

- أهم الأدوية : - Prazosin (Minipress*)
- Terazosin (Hytrin*)
- Doxazosin (Cardura*)

- آلية التأثير : تحصر بشكل تنافسي مستقبلات α_1 في العضلات الملساء الوعائية (الشريينات والأوردة)، وهي تخفض الضغط الشرياني نتيجة : - إنقاص المقاومة المحيطية PVR
- توسع الأوعية الوريدية < ↓ العود الوريدي < ↓ نتاج القلب CO بشكل طفيف.
- التأثيرات غير المرغوبة : هبوط ضغط انتصابي، تسرع قلب انعكاسي، دوار vertigo، اضطرابات جنسية (تثبيط القذف أو القذف الرجاعي retrograde ejaculation).

الـ Prazosin:

- يستعمل الـ Prazosin في حالات ارتفاع الضغط الشرياني الخفيفة أو معتدلة الشدة، بالمشاركة مع الـ Propranolol أو أحد المدرات للحصول على تأثيرات إضافية.
- يعتبر تسرع القلب الانعكاسي reflex tachycardia والإغماء syncope التاليين للجرعة الأولى من التأثيرات الشائعة (قد تكون المشاركة مع أحد حاصرات β ضرورية للوقاية من التأثير قصير الأمد لتسرع القلب الانعكاسي).
- يزداد معدل حدوث قصور القلب الاحتقاني عند استعمال الـ Prazosin لوحده بالمقارنة مع استعمال مدر تيازيدي لوحده.
- يندر استعمال حاصرات α بسبب: - تأثيراتها الجانبية.
- حدوث التحمل tolerance.
- وجود أدوية أخرى أكثر أماناً.

حالات الودي المركزية (مشابهات α_2) :

1- أهم الأدوية : - Clonidine (Catapres*)

- Methyldopa (Aldomet)

2- موقع التأثير: الجملة العصبية النخاعية، المراكز القلبية الوعائية.

- Clonidine: direct α_2 agonist

- Methyldopa: "false neurotrans"

3. آلية التأثير: - تنبيه مستقبلات α_2 الأدرنجية في الجهاز العصبي المركزي CNS

- تثبيط الودي محيطياً

- إنقاص تحرر الـ norepinephrine

4- التأثيرات على الجملة القلبية الوعائية :

- إنقاص الـ norepinephrine <----> توسع وعائي <----> ↓ المقاومة الوعائية TPR

- تنبيه المستقبلات في النخاع ينقص الفعالية الودية المحيطية فينقص المقوية وتتوسع الأوعية وتتناقص المقاومة المحيطية.

الكلوئدين Clonidine:

- منبه مباشر لمستقبلات α_2 ينقص التنبيه الودي المركزي، وهو يستعمل لمعالجة حالات ارتفاع الضغط الشرياني HT التي لا تستجيب بشكل مناسب للمعالجة بدوائين أو أكثر.

- لا ينقص الـ Clonidine الجريان الدموي الكلوي ولا الرشح الكبيبي وبالتالي فهو

يفيد في معالجة ارتفاع

الضغط الشرياني المختلط بمرض كلوي.

- يمتص بشكل جيد بعد الاعطاء الفموي وهو يطرح عن طريق الكلية.

- يؤدي الاستعمال المطول إلى احتباس الماء والملح (إضافة دواء مدر).

- التأثيرات الجانبية : خفيفة لكنه قد يحدث تهذنة وجفاف مخاطية الأنف، ويحدث ارتفاع ضغط ارتدادي

rebound HT عند الوقف المفاجئ للدواء.

α - Methyl Dopa

- منبه لمستقبلات α_2 يتحول مركزياً إلى methylnorepinephrine لينقص التنبيه الودي في الجهاز العصبي المركزي CNS.

- ينقص المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الشرياني بينما لا يحدث أي تبدل في نتاج القلب والجريان الدموي في الأعضاء الحيوية.

- بما أن الـ methyldopa لا ينقص الجريان الدموي الكلوي فهو يفيد بشكل خاص في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني المترافق بقصور كلية.

- يستعمل في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند الحوامل

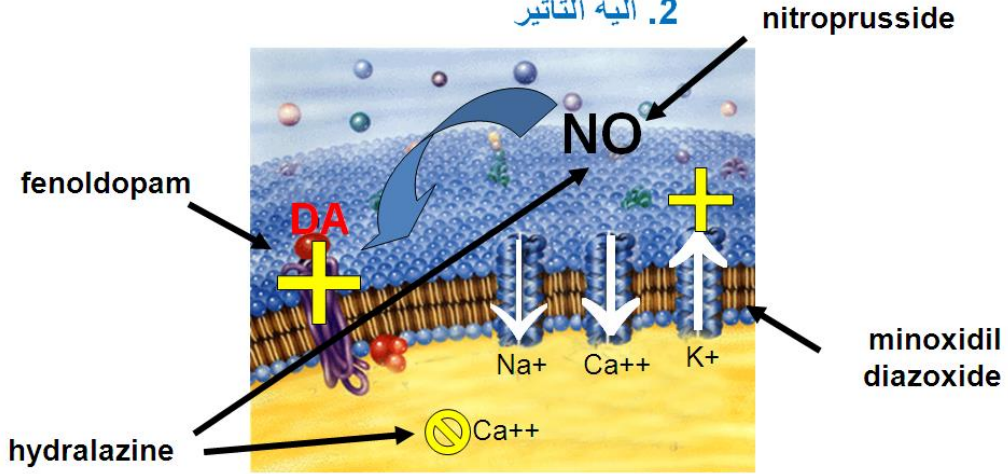
- أهم التأثيرات الجانبية : تهذنة sedation ونعاس drowsiness

موسعات الأوعية Vasodilators

Drugs: Hydralazine (Apresoline*); Minoxidil (Loniten*, Regaine*); Nitroprusside (Nipride*, Nitropress*); Diazoxide (Proglycem*, Hyperstat*); Fenoldopam (Corlopam*)

1. موقع التأثير: العضلات الملساء الوعائية

2. آلية التأثير



- ترخي العضلات الملساء في الأوعية الدموية بشكل مباشر ← توسع وعائي ← إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي إنقاص الضغط الشرياني.
- لا تستعمل بشكل أولي في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني.
- التأثير على الجهاز القلبي الوعائي CVS: توسع وعائي vasodilation، إنقاص المقاومة الوعائية الكلية.
- تحدث هذه الأدوية تنبيهاً انعكاسياً للقلب مؤدية إلى زيادة قلووية العضلة القلبية و نظم القلب وبالتالي زيادة الحاجة للأكسجين.
- يمكن للتأثيرات السابقة أن تسرع حدوث خناق صدر أو احتشاء عضلة قلبية أو قصور قلب عند الأشخاص المهيئين.
- يمكن أن تحدث احتباساً في الصوديوم والماء نتيجة زيادة تركيز الـ renin في البلازما (يمكن تجنب هذا التأثير غير المرغوب بإضافة دواء مدر وحاصر β)
- التأثيرات غير المرغوبة : 1- تسرع قلب انعكاسي
- 2- زيادة فعالية الجهاز الودي : Hydralazine, Minoxidil, Diazoxide
- 3- ذئبة (Hydralazine)
- 4- شعرانية (Minoxidil)
- 5- تسمم بالسيتانيد (Nitroprusside)
- اعتبارات علاجية: 1- Nitroprusside في الوريد IV فقط

Hydralazine -2 آمن عند الحامل

Diazoxide -3 إسعافي يستعمل في معالجة ارتفاع الضغط الخطر

الهيدرالازين Hydralazine:

- يحدث الـ Hydralazine توسعاً وعائياً خاصة بمستوى الشرايين والشريينات مؤدياً إلى إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي هبوط الضغط، وهو يستعمل لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني معتدل الشدة.
- يترافق استعمال الـ Hydralazine مع زيادة انعكاسية في نظم القلب ونتاج القلب، لذلك فهو يستعمل غالباً بالمشاركة مع حاصر β مثل الـ Propranolol (لمعكسة تسرع القلب الانعكاسي) ومدر (لإنقاص احتباس الصوديوم).
- تنقص هذه المشاركة الثلاثية كلاً من نتاج القلب وحجم البلاسما و المقاومة الوعائية المحيطية، حيث تعتبر المشاركة السابقة مقبولة في معالجة ارتفاع الضغط المحرض بالحمل.
- **التأثيرات الجانبية :** صداع، تسرع قلب، غثيان، تعرق، اضطراب نظم، تسريع حدوث الذبحة الصدرية قد تحدث متلازمة شبيهة بالذنبية باستعمال جرعات عالية وهي تتراجع عند وقف الدواء.

المينوكسيديل Minoxidil:

- يحدث الـ Minoxidil توسعاً في الشريينات في حين أنه لا يؤثر على الوريدات (يحسن من خروج K^+ من الخلايا العضلية الملساء الوعائية VSMC).
- يستعمل الـ Minoxidil لمعالجة حالات ارتفاع الضغط الشرياني الشديدة والخبيثة (انسداد الشريان الكلوي أو متلازمة Conn) والتي تكون معندة على الأدوية الأخرى.
- قد يكون تسرع القلب الانعكاسي واحتباس السوائل شديدين الأمر الذي يتطلب إضافة أحد مدرات العروة مع حاصر β .
- يحدث الـ Minoxidil احتباساً خطيراً للماء والصوديوم مؤدياً إلى حدوث الوذمات وقصور قلب احتقاني.
- المعالجة بالـ Minoxidil تؤدي أيضاً إلى نمو الأشعار لذلك يستعمل هذا الدواء موضعياً لمعالجة الصلع (male pattern baldness)

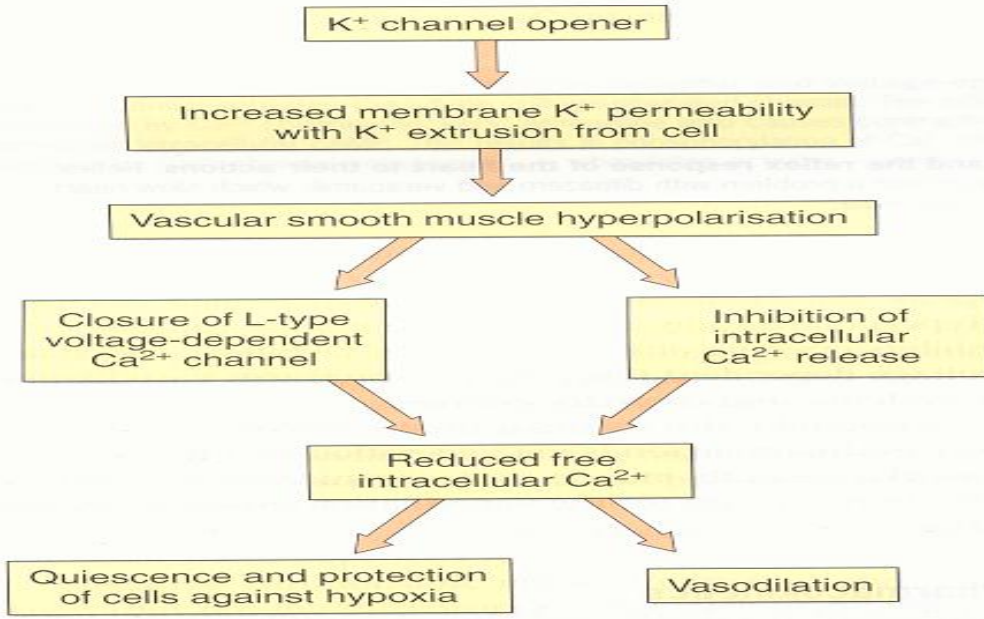


Fig. 5.5
The mechanism of action of K⁺ channel activators.

ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي :

- ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي Hypertensive emergency هو حالة نادرة لكنها مهددة للحياة.

- تعريف ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي :

أ- $DBP > 150 \text{ mm Hg}$ ($SBP > 210 \text{ mm Hg}$) عند مريض

سليم من النواحي الأخرى

ب- $DBP > 130 \text{ mm Hg}$ عند مريض لديه اختلالات مسبقة مثل:

اعتلال الدماغ، النزف الدماغي، قصور البطين الأيسر، تضيق الأبهر

- الهدف العلاجي هو إنقاص الضغط الشرياني بسرعة.

- أهم الأدوية المستعملة :

1- Sodium nitroprusside (Nipride*)

2- Labetolol (Trandate*)

3- Fenoldopam (Corlopam*)

4- Nicardipine (Cardene*)

Sodium nitroprusside (Nipride)

- يعطى وريدياً وهو يسبب توسعاً وعائياً شديداً مع تسرع قلب انعكاسي.

- ينقص الضغط الشرياني مهما كان السبب.

- يتميز بتأثيرات قليلة خارج الجهاز الوعائي وهو يؤثر بشكل متساو على العضلات الملساء الشريانية

والوريديّة.

- ينقص الحمل القلبي cardiac preload (لأنه يؤثر على الأوردة)

- يتميز بنصف عمر قصير جداً (دقائق) لذلك يعطى بالتسريب الوريدي للحفاظ على التأثير الخافض للضغط.
- يؤدي استقلاب الـ Nitroprusside إلى تشكل شوارد cyanide وفي حال حدوث تسمم بالسايانيد (نادر) يمكن معالجته عن طريق تسريب sodium sulfate لإنتاج thiocyanate التي هي أقل سمية وتطرح عن طريق الكلية.
- يكون الـ Nitroprusside ساماً عند إعطائه فموياً وهو حساس للضوء.

Fenoldopam (Corlopam*)

- ينبه مستقبلات الدوبامين D1 المحيضية، وهو يعطى بالتسريب الوريدي.
- يتميز عن بقية خافضات الضغط التي تعطى بالطرق الخلالية بأنه يحافظ على (أو يزيد) الجريان الكلوي في حين أنه يخفض الضغط الشرياني.
- يستعمل الـ Fenoldopam بأمان في جميع حالات ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي وهو يفيد بشكل خاص في حال وجود قصور كلية.
- يمنع استعماله عند مرضى الزرق Glaucoma.

:Labetolol (Trandate*)

- يتميز الـ Labetolol بأنه حاصر للمستقبلات الأدرنجية α و β وهو يعطى وريدياً (حقناً أو بالتسريب) في ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي.
- لا يحدث تسرع قلب انعكاسي، وله نفس مضادات استطباب حاصرات β غير الانتقائية.
- يتصف بنصف عمر طويل نسبياً.

:Nicardipine (Cardene*)

- ينتمي الـ Nicardipine إلى زمرة حاصرات الكالسيوم.
- يمكن اعطاؤه بالتسريب الوريدي في الحالات الإسعافية بجرعة أولية 5 مغ/ الساعة (الجرعة القصوى 15 مغ/ الساعة).
- المشكلة الرئيسية في استعمال الـ Nicardipine في حالات ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافية هي نصف عمره الطويل (حوالي 8 ساعات).

معالجة ارتفاع الضغط الشرياني في بعض الحالات الخاصة :

1- قصور القلب heart failure:

- مضادات الـ angiotensin (ARBs, ACE inhibitors)
- المدرات Diuretics

2- احتشاء القلب myocardial infarction :

- حاصرات بيتا β -blockers

- مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors

3- المرضى السكريين diabetic patients :

- مضادات الـ angiotensin (ACE inhibitors, ARBs)

- يجب تجنب حاصرات بيتا β -blockers

4- قصور الكلية : مضادات الـ angiotensin (ACE inhibitors, ARBs)

5- ارتفاع الضغط الانقباضي المعزول (المرضى المسنين) :

- المدرات Diuretics (مفضلة)

- حاصرات الكلس CCBs

6- خناق الصدر angina pectoris :

- حاصرات بيتا β -blockers

- حاصرات الكلس CCBs

7- الربو asthma :

- حاصرات الكلس CCBs

- يجب تجنب حاصرات بيتا β -blockers

Logical Combinations

| | Diuretics | β -blockers | CCBs | ACE inhibitors | α -blockers |
|--------------------|-----------|-------------------|------|----------------|--------------------|
| Diuretics | - | ✓ | - | ✓ | ✓ |
| β -blockers | ✓ | - | ✓* | - | ✓ |
| CCBs | - | ✓* | - | ✓ | ✓ |
| ACE inhibitors | ✓ | - | ✓ | - | ✓ |
| α -blockers | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | - |

Verapamil + beta-blocker = absolute contra-indication

المشاركات الثابتة HTA :Fixed combinations in

1- Loop diuretics + K⁺ sparing diuretics :

- Furosemide + Spironolactone (Aldax*)

- Furosemide + Amiloride (Logirene*)

2- Thiazide diuretics + K⁺ sparing diuretics :

- Altizide + Spironolactone (Aldactazine*)

Cyclothiazide + Triamterene (Cycloteriam*) -
Methyclothiazide + Triamterene (Isobar*) -
Hydrochlorthiazide + Triamterene (Prestole*) -
Hydrochlorthiazide + Amiloride (Moduretic*) -

:ACE inhibiteurs + Thiazide diuretics -3

Quinapril + Hydrochlorthiazide (Koretic*) -
Benazepril + Hydrochlorthiazide (Cibadrex*) -
Captopril + Hydrochlorthiazide (Captea*) -
Enalapril + Hydrochlorthiazide (Co-renitec*) -
Fozinopril + Hydrochlorthiazide (Foziretic*) -

:ARBs + Thiazide diuretics -4

Losartan + Hydrochlorthiazide (Hyzaar*) -
Valsartan + Hydrochlorthiazide (Cotareg*) -
Candesartan + Hydrochlorthiazide (Cokenzen*) -
Lisinopril + Hydrochlorthiazide (Zestoretic*) -

Perindopril + Indapamide (Preterax*) -5

Bendroflumethiazide + Reserpine (Tensionorme) -6

:Beta blockers + Diuretics -7

Metoprolol + Chlortalidone (Logroton*) -
Timolol + Amiloride + Hydrochlorthiazide (Moducuren*) -
Oxyprenolol + Chlortalidone (Trasitensine*) -
Pindolol + Clopamide (Viskaldix) -
Bisoprolol + Hydrochlorthiazide (Lodoz*) -
Atenolol + Chlortalidone (Tenoretic*) -

:Beta blockers + CCBs -8

Atenolol + Nifedipine (Beta-adalate*) -
Metoprolol + Felodipine (Logimax*) -

Trandolapril + Verapamil (Tarka* LP) -9

Choice of Drugs

| Condition | Preferred drugs |
|--------------------------|---|
| Pregnancy | Nifedipine, Labetalol, Hydralazine, beta-blockers, Methyldopa, Prazosin |
| Congestive heart failure | ACE inhibitors, beta-blockers |
| Coronary heart disease | Beta-blockers, ACE inhibitors, Calcium channel blockers |

Antihypertensive therapy: Side-effects and Contraindications

| مضادات الاستطباب/ احتياطات الاستعمال | أهم التأثيرات الجانبية | الزمرة الدوائية |
|---|--|--|
| فرط الحساسية | اضطرابات الشوارد شح البول زيادة الكوليسترول الكلي و LDLc نقص HDLc زيادة سكر الدم زيادة حمض البول | المدرات التيازيدية Thiazides (مثال Hydrochorthiazide) |
| بطء القلب اضطرابات النقل القلبي الداء السكري الربو القصبي قصور القلب الشديد | عجز جنسي impotence بطء قلب تعب | حاصرات β (مثال Atenolol) |
| فرط الحساسية | هبوط ضغط انتصابي | حاصرات α (مثال Prazosin) |

٨٤

Antihypertensive therapy: Side-effects and Contraindications

| مضادات الاستطباب/ احتياطات الاستعمال | أهم التأثيرات الجانبية | الزمرة الدوائية |
|---|---------------------------------|---|
| Nondihydropyridine CCBs (ex. Diltiazem) فرط الحساسية، بطء القلب، اضطرابات النقل القلبي، قصور القلب المزمن، اضطرابات في وظيفة البطين الأيسر | صداع وذمات بالقدمين | حاصرات الكلسيوم CCBs مثال: Amlodipine Diltiazem |
| فرط الحساسية، الحمل تضييق الشريان الكلوي ثنائي الجانب | سعال هبوط ضغط وذمة وعائية | مثبطات أنزيم التحويل ACE inh. (مثال Lisinopril) |
| فرط الحساسية، الحمل تضييق الشريان الكلوي ثنائي الجانب | صداع دوام dizziness | حاصرات الأنجيوتنسين II (مثال Losartan) |

الأدوية المضادة لخرق الصدر Antianginal drugs

لمحة عامة عن خرق الصدر:

يتميز خرق الصدر (الذبحة الصدرية) angina pectoris بألم صدري ضاغط، شديد ومفاجئ، ينتشر إلى العنق والفك والظهر والذراعين.

ينجم خرق الصدر عن نقص الجريان الدموي الإكليلي بحيث لا يتمكن من تأمين حاجة العضلة القلبية من الأوكسجين وبالتالي حدوث نقص تروية.

عدم التوازن بين O₂ الواصل و O₂ المطلوب قد ينجم عن :

- زيادة الجهد الفيزيائي.
- تشنج في العضلات الملساء الوعائية.
- انسداد في الأوعية الدموية بسبب التصلب العصيدي.

إن هذه الحالات العابرة من نقص التروية (15 ثانية - 15 دقيقة) لا تسبب موتاً خلوياً كما هو الحال في احتشاء القلب.

تصنيف خرق الصدر :Types of Angina

توجد 3 نماذج من خرق الصدر :

- خناق الصدر المستقر أو النموذجي stable (typical) angina

- خناق الصدر غير المستقر unstable angina

- خناق Prinzmetal أو الخناق المتبدل variant angina

تنجم هذه النماذج عن المشاركة بين عاملين :

- زيادة حاجة العضلة القلبية من الأوكسجين

- نقص التروية في العضلة القلبية

خناق الصدر المستقر Stable angina :

هو الشكل الأكثر شيوعاً (يدعى أيضاً خناق الصدر النموذجي typical)، يتميز بألم خلف القص أو في الصدر الأيسر أو بإحساس بالحرقنة أو الضغط أو الثقل في الصدر وقد ينتشر الألم إلى الكتف والذراع والفاك.

ينجم عن نقص في التروية القلبية بسبب وجود انسداد ثابت ناجم عن تصلب في الشرايين الإكليلية، حيث يصبح القلب حساساً لنقص التروية حالما تكون هناك زيادة في حاجة القلب :

- النشاط الفيزيائي

- الانفعالات العاطفية

- أي سبب آخر يزيد عمل القلب

تزول أعراض خناق الصدر المستقر بسرعة بالراحة أو بإعطاء موسع وعائي مثل الـ Nitroglycerin

خناق الصدر غير المستقر Unstable angina :

وهو شكل وسيط بين خناق الصدر النموذجي من جهة واحتشاء العضلة القلبية من

جهة أخرى.

يزداد تواتر حدوث الآلام الصدرية تدريجياً ومع الزمن يصبح أقل جهد كافياً

لتحريض الألم وهناك خطر شديد

لحدوث احتشاء قلب (20-25%).

لا تزول الأعراض بالراحة أو بإعطاء الـ Nitroglycerin بل تتطلب القبول في

المشفى مع معالجة فعالة

لتجنب الموت أو تطور الحالة إلى احتشاء القلب.

الخناق المتبدل Prinzmetal's angina :

يدعى أيضا الخناق التشنجي الوعائي vasospastic angina، وهو شكل غير

شائع من الخناق العرضي

(العابر) الذي يحدث أثناء الراحة وينجم عن تشنج في الشرايين الإكليلية حيث تحدث

الأعراض نتيجة نقص

الجريان الدموي في العضلة القلبية.

على الرغم من أن بعض المصابين بخناق Prinzmetal قد يكون لديهم تصلب

عصيدي واضح في الشرايين

الإكليلية، فإن نوبات الخناق لا ترتبط بالنشاط الفيزيائي أو نظم القلب أو ضغط الدم.

بشكل عام، يستجيب خناق Prinzmetal بسرعة للموسعات الوعائية مثل الـ Nitroglycerin وحاصرات الكلس، ويتميز بتبدلات عكوسة في تخطيط القلب الكهربائي بدون زيادة في الأنزيمات القلبية.

الأشكال المختلفة من خناق الصدر :

في حال وجود داء إكليلي متطور، قد تحدث نوبات الخناق أثناء الجهد أو الراحة على حد سواء، ويمكن تفسير هذه الحالة بوجود انسداد ثابت مترافق مع أذية في الاندوتيليوم.

تشخيص خناق الصدر :

أ- الاستجواب : - علاقة الألم بالجهد

- تكرار النوبات

- الاستجابة لـ Trinitrine

- عوامل الخطورة

- التشخيص التفريقي للآلام الصدرية

ب - الفحوص المخبرية :

- استبعاد وجود احتشاء قلب في حالة الخناق غير المستقر (CPK, Troponin)

ا.1)

- البحث عن أمراض تزيد وخامة خناق الصدر (تعداد عام وصيغة، سرعة التثفل،

شوارد الدم، الكرياتينين

creatnine ، TSH).

- البحث عن عوامل الخطورة: سكر الدم، الكوليسترول، الشحوم الثلاثية،

الفيبرينوجين.

ج - ECG : قد يكون طبيعياً تماماً وقد تكون هناك علامات لاحتشاء قلب سابق

(موجة Q مرضية، غياب

الموجة R) أو تبدلات غير نوعية.

ج - ECG أثناء الجهد : قد تحدث نوبة خناق صدر أثناء الجهد مع تحسن الحالة في

طور الاستعادة أو بعد

إعطاء الـ Nitrates.

د - ECG المديد (Holter) : يستطب خاصة في حال وجود اضطرابات نظم،

وقد تفيد في تشخيص خناق

برانز ميتال Prinzmetal.

ه - تصوير القلب بالأموح فوق الصوتية: استبعاد الأسباب القلبية الأخرى للألم

الصدري (التهاب تامور،

تسلخ الأبهر).

تدبير خناق الصدر :

1- الإجراءات العامة :

- تعديل عوامل الخطورة : وقف التدخين، إنقاص الوزن، حمية فقيرة بالكوليسترول،

تخفيف الشدة.

- معالجة الأمراض المرافقة : الداء السكري، فرط شحوم الدم، ارتفاع الضغط

الشرياني، اعتلال الدسامات،

فرط نشاط الدرق.

- نشاط فيزيائي منتظم.

2- المعالجة الدوائية : توجد 3 مجموعات دوائية تستعمل لوحدها أو بالمشاركة فيما

بينها لمعالجة خناق

الصدر المستقر وهي : - النيترات العضوية organic nitrates

- حاصرات بيتا β blockers

- حاصرات الكلس CCBs

تنقص الأدوية السابقة حاجة القلب للأوكسجين بالتأثير على : - الضغط الدموي

- العود الوريدي

- قلووية العضلة

القلبية

يمكن استعمال الأدوية الخافضة للشحوم (statins) ومضادات تجمع الصفائح

للوقاية من الحوادث

الخشيرة.

3- الخيارات العلاجية الأخرى : الجراحة، رأب الأوعية angioplasty.

النيترات العضوية Organic nitrates:

إن النيترات (أو النيتريت) nitrates or nitrites العضوية المستعملة في معالجة

خناق الصدر هي عبارة

عن ايسترات بسيطة للغليسيرول (nitric or nitrous acid) glycerol.

تختلف هذه المشتقات بالقدرة الطيارة **volatility** :

- يكون الـ Isosorbid dinitrate و الـ Isosorbid mononitrate صليبين

بدرجة حرارة الغرفة.

- يكون الـ (Trinitrine) Nitroglycerin طياراً بشكل معتدل.

- بينما يكون الـ Amyl nitrite طياراً بشكل كبير.

تنقص هذه المركبات حاجة القلب من O2 مع زوال الأعراض بسرعة، وهي فعالة

في كل أشكال خناق

الصدر.

أهم المستحضرات المتوفرة من النيترات:

1- النيترات ذات التأثير السريع : - Sublingual trinitrine (Lentiral*

spray)

- Isosorbide dinitrate (Risordan*)

2- النيترات ذات التأثير المديد: - (Isosorbide dinitrate (Risordan* LP)

Isosorbide mononitrate (Monicor* -

LP)

Oral trinitrine (Lentiral*) -

3- اللصاقات الجلدية: (Trinitrine (Nitriderm* TTS, Trinipatch*)

4- أدوية مشابهة للنيترات: (Molsidomine (Corvasal*)

5- مفعلات قنوات البوتاسيوم **Potassium channel activators**: تتميز

بصفات قريبة من

النيترات مديدة التأثير كـ (Adancor*, Ikorel*) Nicorandil.

آلية تأثير النيترات :

- تنقص النيترات التشنج أو التقبض الوعائي الإكليلي الأمر الذي يؤدي إلى زيادة

تروية العضلة القلبية.

- ترخي النيترات أيضاً الأوردة الأمر الذي يؤدي إلى إنقاص الحمل القلبي واستهلاك

القلب من O₂

- يعتقد بأن النيترات مثل الـ (Glyceryl trinitrate) Nitroglycerin ترخي

العضلات الملساء الوعائية

بتحولها داخل الخلية إلى شوارد nitrites ومن ثم إلى أكسيد الازوت NO الذي

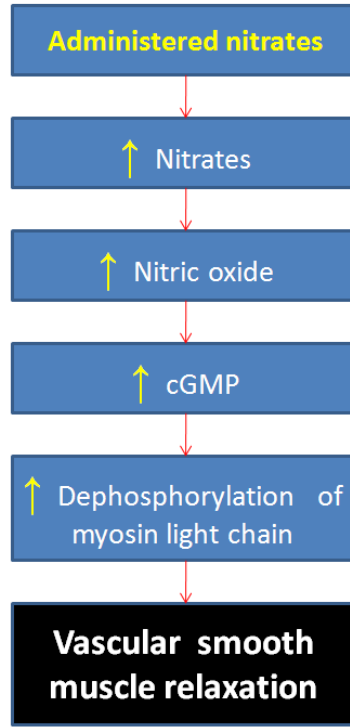
يفعل بدوره الـ

guanylate cyclase مؤدياً إلى زيادة cGMP الخلوي.

- تؤدي زيادة cGMP في النهاية إلى نزع فسفرة السلسلة الخفيفة من الميوزين

myosin مؤدية إلى ارتخاء

العضلات الملساء الوعائية.



تأثيرات النيترات على الجهاز القلبي الوعائي :

جميع هذه المركبات فعالة لكنها تختلف عن بعضها بزمان بدء التأثير ومعدل

الإطراح، ويعتبر الـ

Nitroglycerin (sublingual, spray) الدواء المختار لإزالة الأعراض

بسرعة في النوبة المحرصة

بالجهد أو الانفعالات العاطفية.

يمتلك الـ Nitroglycerin بالجرعات العلاجية تأثيرين رئيسيين :

- توسع الأوردة الكبيرة ← ↓ العود الوريدي ← ↓ عمل القلب (انقاص حاجة القلب

للأكسجين).

- توسع الشرايين الاكليلية ← ↑ التروية الدموية للعضلة القلبية.

الحرائك الدوائية للنيترات :

- يتراوح زمن بدء التأثير بين دقيقة واحدة بالنسبة لـ Nitroglycerin وساعة

بالنسبة لـ Isosorbide

Mononitrate

- يخضع الـ Nitroglycerin لاستقلاب مهم بالعبور الكبدي الأولي لذلك يعطى غالباً

بطريق تحت اللسان أو

اللصاقات عبر الجلد.

- يتميز الـ Isosorbide mononitrate بتوافر حيوي جيد وزمن تأثير طويل

نتيجة ثباته تجاه الاستقلاب

الكبدي.

- يتحول الـ Isosorbide dinitrate الفموي إلى جزيئين mononitrates

يمتلكان فعالية مضادة لخدق

الصدر.

التأثيرات الجانبية للنيترات :

أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً لـ Nitroglycerin و بقية النيترات هو الصداع الذي

يحدث لدى 30-

60 % من المرضى المعالجين بالمستحضرات مديدة التأثير.

يمكن للجرعات العالية من النيترات أن تسبب :

- هبوط ضغط وضعي

- احمرار وجه

- تسرع قلب

يزيد الـ Sildenafil من تأثير النيترات لذلك تعتبر هذه المشاركة مضاد استقلاب

لتجنب حدوث هبوط ضغط

خطير.

ظاهرة التحمل تجاه النيترات :

- تتطور ظاهرة التحمل tolerance بسرعة تجاه النيترات حيث تصبح الأوعية

الدموية غير حساسة للتوسع

الوعائي ويمكن التغلب على ظاهرة التحمل عن طريق المحافظة على فترة خالية من

النيترات (المدة النموذجية

10-12 ساعة وتكون عادة في الليل).

- توضع لصاقات الـ Nitroglycerin لمدة 12 ساعة.

- يكون الخناق المتبدل أسوأ في الصباح الباكر (ربما بسبب الزيادة الليلية في الـ

catecholamines) لذلك

يجب أن تكون الفترة الخالية من النيترات في نهاية فترة بعد الظهر.

- في حال استمرار نوبات الخناق على الرغم من المعالجة بالنيترات، يمكن إضافة

زمرة أخرى من الأدوية

المضادة لخدق الصدر.

حاصرات المستقبلات الأدرنجية β :

تنقص حاصرات β حاجة القلب من O_2 عن طريق إنقاص تواتر وقوة تقلص

العضلة القلبية حيث تثبط التنبيه

القلبي عن طريق حصر مستقبلات β_1 ، وهي تنقص عمل القلب عن طريق إنقاص

كل من: تواتر القلب،

قلوصية العضلة القلبية، نتاج القلب، الضغط الشرياني.

تنقص حاصرات β حاجة العضلة القلبية للأوكسجين أثناء الجهد والراحة على حد

سواء.

يعتبر الـ Propranolol (Inderal*) الدواء التقليدي في هذه المجموعة لكنه غير

انتقائي للقلب لذلك يفضل

استعمال المركبات الانتقائية للقلب (تحصر مستقبلات β_1) مثل الـ Metoprolol

أو الـ Atenolol.

جميع حاصرات β غير انتقائية بالجرعات العالية (الانتباه عند مرضى الربو).

إن المركبات التي تملك فعالية داخلية مقلدة للودي مثل الـ Pindolol تكون أقل

فعالية ويجب عدم استعمالها

في معالجة خناق الصدر.

تنقص حاصرات β تواتر وشدة نوبات خناق الصدر وهي مفيدة بشكل خاص في

معالجة احتشاء العضلة

القلبية وقد بينت الدراسات أنها تطيل مدة البقاء.

يمكن استعمال حاصرات β مع النيترات من أجل زيادة مدة الجهد القيزيائي

والتحمل.

مضادات استقلاب حاصرات β :

تشمل مضادات استقلاب حاصرات β كلاً من : - الربو القصبي

- الداء السكري

- بطء قلب شديد

- مرض وعائي محيطي

- الداء الرئوي الانسدادي المزمن

COPD

يجب عدم وقف حاصرات β بشكل فجائي (تنقص الجرعة تدريجياً خلال 5-10

أيام).

حاصرات قناة الكالسيوم CCBs:

يلعب الكالسيوم Ca^{++} دوراً أساسياً في التقلص العضلي.

يؤدي نقص الأكسجة (وبالتالي نقص التروية) إلى زيادة تيار الكالسيوم نتيجة زوال

استقطاب الغشاء الخلوي،

ويؤدي هذا بدوره إلى تحفيز فعالية العديد من الأنزيمات المستهلكة لـ ATP وبالتالي

استنفاد مخازن الطاقة

وزيادة حالة نقص التروية سوءاً.

تحمي حاصرات الكلس الأنسجة عن طريق تثبيط دخول الكالسيوم Ca^{++} إلى الخلايا

العضلية الملساء الوعائية

والخلايا العضلية القلبية لذلك تعتبر جميع حاصرات الكلس موسعة للأوعية حيث :

- تنقص مقوية العضلات الملساء الوعائية.

- تنقص المقاومة الوعائية المحيطية.

الـ (Adalat*) Nifedipine :

يعمل الـ Nifedipine (من مجموعة الـ dihydropyridines) بصورة رئيسية كموسع للشريينات وله تأثير

محدود على النقل القلبي وتواتر القلب.

يعطى الـ Nifedipine عن طريق الفم (عادة بالشكل المديد)، وهو يستقلب في الكبد وي طرح في البول والبراز.

يستعمل الـ Nifedipine في خناق الصدر المتبدل.

التأثيرات الجانبية : احمرار الوجه، صداع، هبوط ضغط، وذمة محيطية، إمساك

قد يسبب الـ Nifedipine تسرع قلب انعكاسياً.

تتميز بقية الأدوية من زمرة الـ dihydropyridines (مثل Nicardipine, Felodipine

, Amlodipine) بتأثيرات قلبية وعائية مشابهة باستثناء الـ Amlodipine الذي لا يؤثر على نتاج القلب وتواتر القلب.

هناك اتفاق عام على تجنب استعمال مشتقات الـ dihydropyridines قصيرة التأثير في أمراض القلب الاكليلية.

الـ Verapamil (*Isoptin*):

يبطئ الـ Verapamil (من مجموعة diphenylalkylamine) النقل الأذيني البطيني بشكل مباشر وهو ينقص كلا من : الضغط الشرياني، تواتر القلب، قلوصلية العضلة القلبية والحاجة للأكسجين.

يسبب الـ Verapamil تأثيراً سلبياً على قلوصلية العضلة القلبية أكبر من تأثير الـ Nifedipine لكن تأثيره الموسع للأوعية أضعف.

يستقلب الـ Verapamil بشكل كبير في الكبد لذلك يجب الانتباه كثيراً في حال وجود قصور كبد.

مضادات الاستطباب : - اضطرابات النقل الأذيني البطيني.

- قصور سابق في الوظيفة القلبية.

يستعمل الـ Verapamil بحذر عند المرضى المعالجين بالـ Digoxin (يزيد من مستويات الـ Digoxin).

الـ Diltiazem (*Cardizem*):

يمتلك الـ Diltiazem تأثيرات قلبية وعائية مشابهة للـ Verapamil:

- إبطاء النقل الأذيني البطيني.

- إنقاص معدل توليد النظم القلبي في العقدة الجيبية.

ينقص الـ Diltiazem كلاً من: - تواتر القلب (بدرجة أقل من الـ Verapamil).

- الضغط الشرياني.

يستقلب الـ Diltiazem بشكل كبير في الكبد.

التأثيرات الجانبية مشابهة لبقية حاصرات الكلس.

التداخلات الدوائية مشابهة للـ Verapamil.

الـ Molsidomine (*Corvasal*):

يتميز الـ Molsidomine بخصائص قريبة من النيترات مديدة التأثير وهو خال من التأثيرات المثبطة للقلوصية والنقل لقلبي كما أنه لا يؤثر على تواتر القلب، ويستعمل للوقاية من حدوث نوبات الخناق بكافة

أشكاله.

ينصح بالبدء بجرعات خفيفة تزداد تدريجياً خاصة عند المسنين ومرضى القصور الكبدى والمرضى المعالجين بأدوية أخرى موسعة للأوعية.

يتميز بتأثير مضاد لتجمع الصفائح في الزجاج.

التأثيرات الجانبية : صداع وهبوط ضغط معتدل في بداية المعالجة تتراجع بسرعة.

مضادات الاستطباب: - هبوط ضغط شديد مع حالة صدمة.

- لم تثبت سلامة هذا الدواء عند الحامل والمرضع.

الـ (Adancor*) Nicorandil :

يقوم الـ Nicorandil بتنغيع قنوات البوتاسيوم وهو يتميز بخصائص قريبة من النيترات مديدة التأثير (موسع للأوعية الإكليلية ومضاد للتشنج) وهو خال من التأثيرات المثبطة للقلوصية، ويستعمل للوقاية من حدوث نوبات الخناق المحرصة بالجهد كبديل عن النيترات.

ينصح بالبدء بجرعات خفيفة تزداد تدريجياً بسبب الصداع الشائع.

التأثيرات الجانبية : صداع شائع لكنه عابر

في حالات نادرة: هبوط ضغط، خفقان، اضطرابات هضمية، دوام

مضادات الاستطباب : هبوط الضغط الشرياني، صدمة من منشأ قلبي

لم تثبت سلامة هذا الدواء عند الحامل والمرضع.

التداخلات الدوائية : تقوي التأثير الخافض للضغط لحاصرات β وحاصرات الكلس كما أنه يقوي تأثير مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة.

الـ (Vastarel*) Trimetazidine :

يتميز بتأثير مضاد لنقص التروية في خلايا العضلة القلبية.

آلية التأثير :

- ينتمي إلى العوامل الاستقلابية المعروفة بمثبطات الـ (3 Ketoacyl CoA Thiolase 3 KAT)، حيث

ينقص الأذية الاستقلابية الناجمة عن نقص التروية.

- يثبط أكسدة β في الحموض الدسمة، الأمر الذي يؤدي إلى إنقاص أكسدة الحموض الدسمة وزيادة أكسدة الغلوكوز.

عند مرضى خناق الصدر، تتراكم الحموض الدسمة الحرة والتي تقوم خلايا العضلة القلبية بأكسبتها للحصول على الطاقة، وتتطلب هذه الأكسدة كمية من الـ ATP أكثر من أكسدة الغلوكوز وبالتالي زيادة الحاجة لـ O_2 (تزداد الحالة سوءاً).

يقوم الـ Trimetazidine بإزاحة الاستقلاب باتجاه أكسدة الغلوكوز.

الاستعمالات السريرية لـ Trimetazidine :

تشمل الاستعمالات السريرية لـ Trimetazidine :

- الوقاية من نوبات خناق الصدر.

- الإصابات الوعائية في المشيمة والشبكية.
- الدوار من منشأ وعائي (دوار Menier).
- يعطى الـ Trimetazidine بمقدار 20 ملغ X (2-3) مرات يومياً.

معالجة خناق الصدر في حال وجود أمراض مرافقة

| Concomitant disease | Drugs commonly used in treating angina |
|------------------------------|--|
| None | Long-acting nitrates β-Blockers CCBs |
| Recent myocardial infarction | Long-acting nitrates β-Blockers |
| Asthma, COPD | Long-acting nitrates CCBs |
| HT | β-Blockers CCBs |
| Diabetes | Long-acting nitrates CCBs |
| Chronic renal disease | Long-acting nitrates CCBs |

الأدوية المستعملة في قصور القلب

Drugs used to treat heart failure

لمحة عامة عن قصور القلب Heart failure:

قصور القلب HF هو اضطراب معقد وتدرجي في عمل القلب بحيث يصبح غير قادر على ضخ الدم بكمية كافية لتأمين حاجات الجسم.

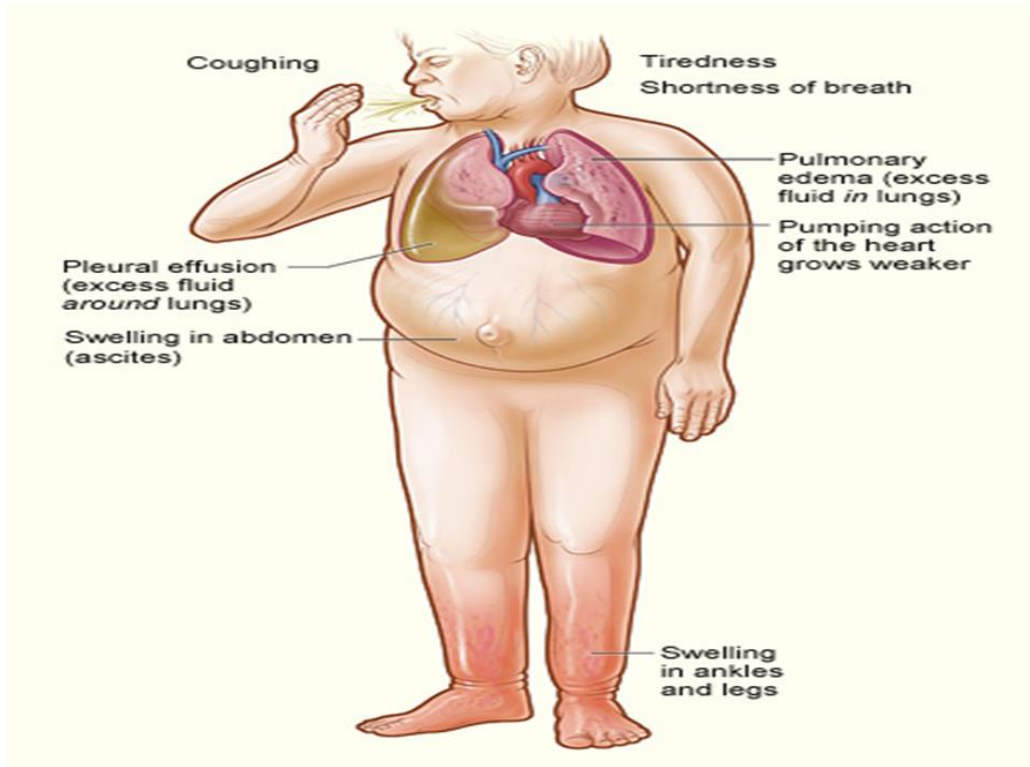
ينجم قصور القلب عن عدم قدرة القلب على الامتلاء و/أو ضخ الدم بشكل مناسب، وهو يترافق مع زيادة غير طبيعية في حجم الدم blood volume والسوائل الخلالية interstitial fluid لذلك فإن مصطلح قصور القلب الاحتقاني congestive HF يستعمل لأن الأعراض تتضمن الزلة التنفسية بسبب الاحتقان الرئوي pulmonary congestion في قصور القلب الأيسر والوذمة المحيطة في قصور القلب الأيمن.

أهم التظاهرات السريرية: زلة تنفسية dyspnea، تعب fatigue، احتباس السوائل fluid retention.

السبب الأكثر شيوعاً لقصور القلب هو الخلل في وظيفة البطين الأيسر التالي للداء الإكليلي coronary artery disease (70% من الحالات).

هناك زيادة كبيرة في حالات قصور القلب المشخصة حديثاً بسبب نجاة أعداد كبيرة من المرضى بعد احتشاء القلب الحاد acute MI.

قصور القلب Heart Failure



الأسباب الرئيسية لقصور القلب HF:

- أمراض القلب الناجمة عن التصلب العصيدي Arteriosclerotic heart disease
- احتشاء العضلة القلبية Myocardial infarction
- ارتفاع الضغط الشرياني Hypertensive heart disease
- أمراض القلب الدسامية Valvular heart disease
- اعتلال العضلة القلبية التوسعي Dilated cardiomyopathy
- أمراض القلب الخلقية Congenital heart disease

تصنيف قصور القلب Classification of heart failure:

- حسب النصف المصاب: - قصور القلب الأيسر left HF
- قصور القلب الأيمن right HF
- قصور القلب الشامل global HF
- حسب تطور قصور القلب: - قصور القلب الحاد acute HF
- قصور القلب المزمن chronic HF

التصنيف السريري لقصور القلب حسب NYHA:

- المرحلة I: نشاط فيزيائي طبيعي بدون أعراض
- المرحلة II: ظهور الأعراض عند القيام بجهد كبير
- المرحلة III: ظهور الأعراض عند القيام بجهد معتدل
- المرحلة IV: ظهور الأعراض عند القيام بجهد خفيف أو أثناء الراحة

آليات المعاوضة الفيزيولوجية في قصور القلب :

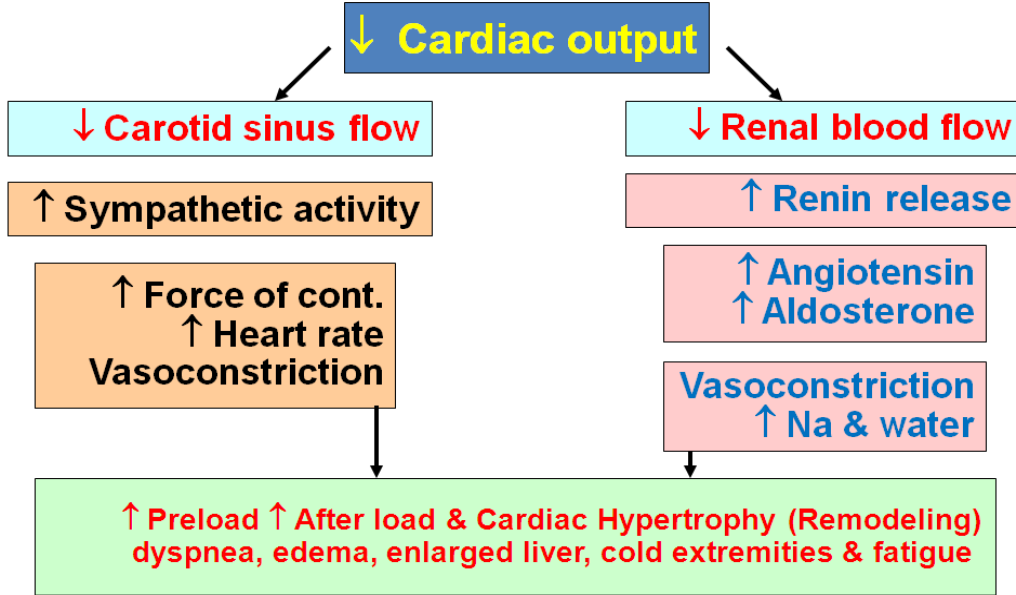
توجد ثلاث آليات معاوضة compensatory في قصور القلب HF بهدف تحسين نتاج القلب CO:

- زيادة الفعالية الودية sympathetic activity
 - تنبيه جملة الـ renin-angiotensin-aldosterone
 - ضخامة العضلة القلبية myocardial hypertrophy
- إذا أدت الآليات السابقة إلى إعادة نتاج القلب إلى الحدود الطبيعية نتحدث عن قصور قلب معاوض compensated HF، أما إذا فشلت هذه الآليات في استعادة نتاج القلب الطبيعي فيكون قصور القلب غير معاوض decompensated HF.
- على أية حال، تكون هذه التبدلات مفيدة في البداية، لكنها تؤدي في النهاية إلى تدهور إضافي في وظيفة القلب، حيث أن التنبيه المديد للجهاز العصبي الودي وجملة الـ renin-angiotensin-aldosterone يترافق مع إعادة تشكل النسيج القلبي cardiac remodeling الذي يتميز بـ:
- نقص الخلايا العضلية myocytes
 - ضخامة hypertrophy
 - تليف fibrosis

يحدث تغير في شكل القلب حيث يصبح أكثر كروية الأمر الذي يؤثر على عمل القلب كمضخة pump الأمر

الذي يؤدي إلى تنبيه إضافي neurohumoral activation وبالتالي الدخول في حلقة معيبة vicious cycle يمكن أن تسبب الموت في حال غياب المعالجة.

المخطط الفيزيولوجي المرضي



زيادة الفعالية الودية :Increased sympathetic activity

انخفاض الضغط الشرياني BP الناتج عن نقص نتاج القلب يؤدي إلى تنبيه مستقبلات بارو Baroreceptors وبالتالي زيادة الفعالية الودية sympathetic activity الأمر الذي يؤدي إلى :
 - زيادة نظم القلب HR
 - زيادة القلوصية force of contractility
 من جهة أخرى فإن التقبض الوعائي vasoconstriction (بوساطة α_1) يؤدي إلى زيادة العود الوريدي venous return وبالتالي زيادة الحمل القبلي preload.
 تؤدي هذه الآليات المعاوضة compensatory إلى زيادة عمل القلب cardiac work وبالتالي يمكن أن تساهم في حدوث تدهور إضافي في وظيفة القلب.

تفعيل جهاز الـ renin-angiotensin-aldosterone

يؤدي نقص نتاج القلب CO إلى نقص في الجريان الدموي الكلوي Renal blood flow وبالتالي زيادة تحرر الـ renin الأمر الذي يؤدي إلى : - \uparrow Ag II ← \uparrow المقاومة الوعائية المحيطية PVR
 - \uparrow إفراز aldosterone ← احتباس الماء والصوديوم

يزداد حجم الدم ويزداد العود الوريدي venous return وإذا لم يكن القلب قادراً على ضخ الكمية الزائدة من الدم يزداد الضغط الوريدي venous pressure وتحدث الوذمات (وذمات محيطية، وذمة رئية). تؤدي هذه الآليات المعاوضة compensatory إلى زيادة عمل القلب وبالتالي يمكن أن تساهم في حدوث تدهور إضافي في وظيفة القلب.

ضخامة العضلة القلبية Myocardial hypertrophy:

يزداد حجم القلب وتتوسع أجوافه وتصبح أكثر كروية. في البداية، يؤدي تمدد stretching العضلة القلبية إلى زيادة قوة تقلص القلب لكن الزيادة المفرطة في طول الألياف العضلية تنقص قوة التقلص كما أن التغيير في شكل القلب ينقص قدرته على ضخ الدم. يدعى النمط السابق قصور القلب الانقباضي systolic HF وهو ينجم عن عدم قدرة البطينات على ضخ الدم بشكل فعال.

يوجد شكل آخر أقل شيوعاً يدعى قصور القلب الانبساطي diastolic HF ينجم عن عدم قدرة البطينات على الاسترخاء واستقبال الدم بسبب وجود تغييرات بنيوية structural changes مثل فرط النمو hypertrophy.

زيادة سماكة جدار البطينات وبالتالي نقص حجمها، ينقص قدرة العضلة القلبية على الاسترخاء relaxation.

بدء المرض :

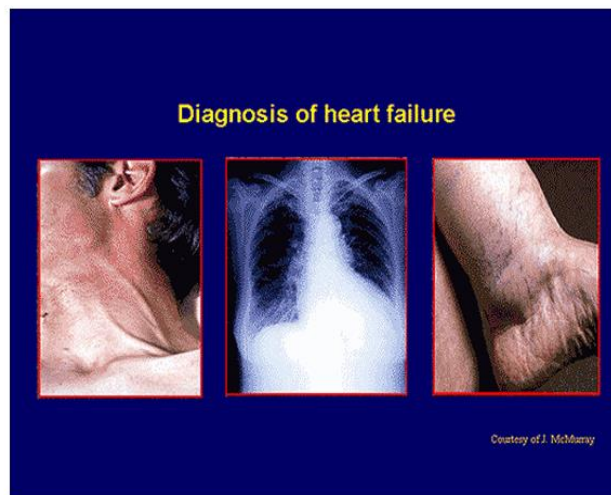
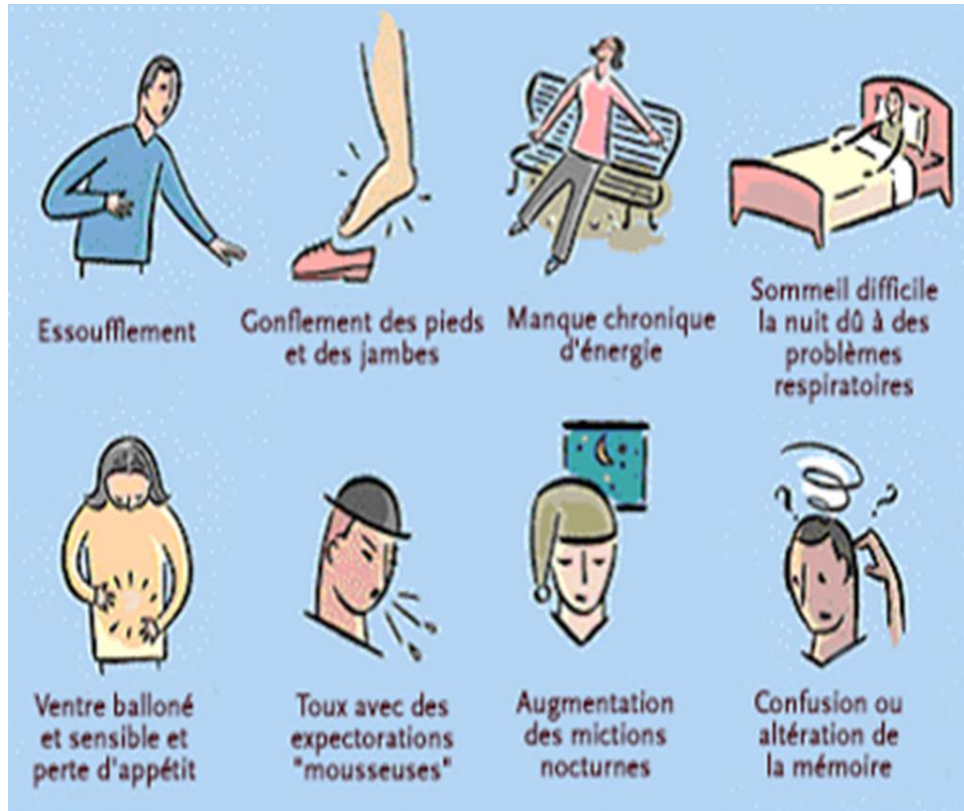
قد يمتد تطور المرض لسنوات عديدة.

تشمل آليات المعاوضة الداخلية :

- اتساع أبعاد القلب
- زيادة كتلة العضلة القلبية
- زيادة تواتر القلب
- تضيق الأوعية الدموية ← ↑ الضغط الشرياني
- تناقص الضخ الدموي للقلب والدماغ
- ↑ القدرة الأدرنرجية (الودي)

تطور الموجدات المرضية :

- ↓ القدرة التقلصية وارتخاء غير كاف
- ↓ نتاج القلب، ↓ امتلاء القلب
- ↑ المقاومة الوعائية الكلية
- ↓ الضخ الدموي للأعضاء الرئيسية و ↓ تزويد الأوكسجين اللازم للنسج
- ↓ التحمل للجهد
- قصور التروية القلبية
- حدوث الوذمات
- الموت الفجائي



تخطيط القلب الكهربائي ECG:

- تسرع قلب جيبى
- ضخامة بطين أيسر أو أيمن
- اضطراب في النقل القلبي: حصار غصن
- اضطراب نظم القلب (رجفان أذيني)

أهداف المعالجة الدوائية في قصور القلب :

تهدف المعالجة الدوائية إلى :

- تخفيف الأعراض symptoms
- إبطاء تطور المرض
- تحسين معدل البقاء survival
- تتضمن التأثيرات المفيدة للمعالجة الدوائية :
- إنقاص عمل العضلة القلبية myocardium
- إنقاص حجم السائل خارج الخلوي extracellular fluid
- تحسين قلوصلية العضلة القلبية contractility
- إبطاء عملية إعادة تشكيل القلب cardiac remodeling

الأدوية المستعملة لتدبير قصور القلب :

تشمل الأدوية المستعملة في قصور القلب HF كلاً من :

- مثبطات جملة renin-angiotensin (ACE inhibitors, ARBs)
- حاصرات مستقبلات β الأدرنجية β -blockers
- المدرات البولية Diuretics
- مقويات القلب Inotropic agents
- الموسعات المباشرة Direct vasodilators
- مضادات الألدوستيرون Aldosterone antagonists

المبادئ الأساسية في معالجة قصور القلب :

أ- قصور القلب الحاد :

- المدرات بالطريق الوريدي
- الأدوية المقوية للقلب Inotropic agents (تنبيه القلب)
- الموسعات الوعائية
- المساعدة الميكانيكية (القلب الاصطناعي، زرع القلب)

ب- قصور القلب المزمن :

- المدرات بالطريق الفموي
- مثبطات أنزيم التحويل
- حاصرات β

- الديجيتالينات

ج - قصور القلب المزمن النهائي :

- زرع القلب

- القلب الاصطناعي بشكل نهائي

الاستراتيجيات العلاجية في قصور القلب :

التدبير النموذجي لقصور القلب المزمن يتضمن :

- نشاط فيزيائي منتظم، يتناسب مع درجة قصور القلب مع تجنب الجهد الشديد والمديد.

- إنقاص الوارد من الصوديوم (2-3 ملغ / اليوم) و إنقاص السوائل.

- إعادة الوزن إلى الحدود الطبيعية.

- معالجة الأمراض المرافقة أو المسببة لقصور القلب.

- الاستعمال المضبوط لكل من: - المدرات Diuretics

- مضادات الـ Angiotensin II

- الأدوية المقوية للقلب Inotropic agents

- المعالجات المرافقة : مضادات اضطرابات النظم، مضادات التخثر

يجب أن نتجنب قدر الإمكان الأدوية أو العوامل التي تحرض أو تزيد وخامة قصور القلب مثل الـ NSAIDs،

الكحول، حاصرات الكلس CCBs، وبعض الأدوية المضادة لاضطرابات نظم القلب.

تدبير قصور القلب حسب تصنيف NYHA:

المعالجة الأساسية في كل المراحل : - معالجة المرض المسبب

- الإجراءات العامة

NYHA I: مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors عند المرضى بعد احتشاء العضلة القلبية MI

NYHA II: مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors بالمشاركة مع:

- المدرات diuretics في حال وجود زيادة في السوائل (وذمة)

- الديجيتالين digitalis في حال وجود تسرع قلب، اضطرابات نظم تسرعية، أو رجفان أذيني auricular

Fibrillation

NYHA III and IV:

ACE inhibitors + diuretics + digitalis -

- في حال عدم كفاية التأثير، يمكن أن نحاول استعمال حاصرات β

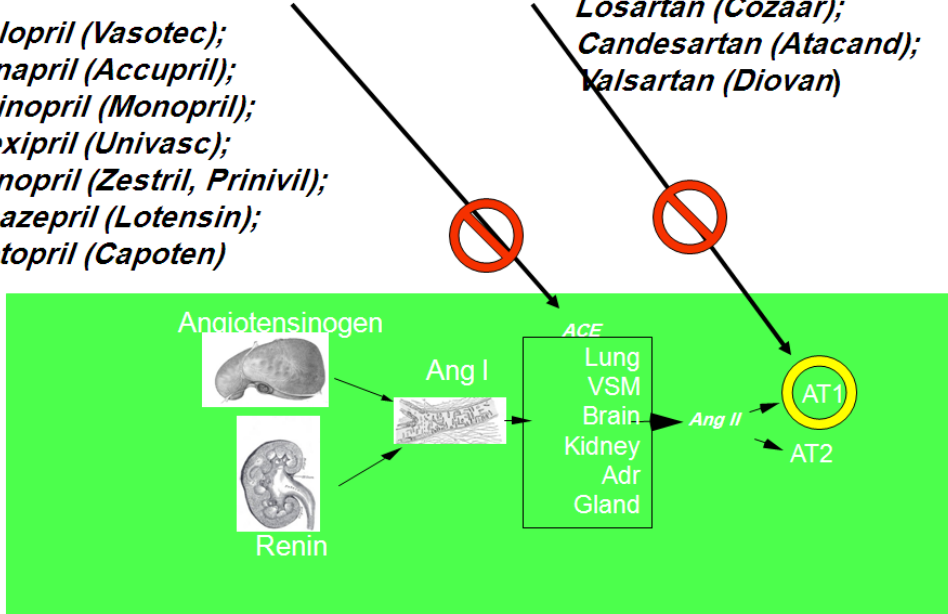
الأدوية المضادة لـ Angiotensin II

1. ACE Inhibitors

*Enalapril (Vasotec);
Quinapril (Accupril);
Fosinopril (Monopril);
Moexipril (Univasc);
Lisinopril (Zestril, Prinivil);
Benazepril (Lotensin);
Captopril (Capoten)*

2. ARBs

*Losartan (Cozaar);
Candesartan (Atacand);
Valsartan (Diovan)*



مبطلات جملة الـ renin-angiotensin:

يؤدي قصور القلب إلى تنبيه جملة الـ renin-angiotensin بالآتيين :

1- قصور القلب ← ↓ الجريان الدموي الكلوي ← ↑ تحرر الـ renin من الخلايا

المجاورة للكبيبة

afferent arterioles الواردة في juxtaglomerular cells

2- التنبيه الودي ← ↑ تحرر الـ renin من الخلايا المجاورة

للـ juxtaglomerular cells الكبيبة

تنبيه جملة renin-angiotensin ← زيادة الـ angiotensin II (مقبض قوي)

وزيادة إفراز الـ

Aldosterone (احتباس الماء والملح) ← زيادة الحمل القلبي والبعدي

preload and afterload

بالإضافة إلى ذلك فإن المستويات المرتفعة من الـ angiotensin II والـ

aldosterone تمتلك تأثيرات

مباشرة على العضلة القلبية بحيث تنبه إعادة النمذجة cardiac remodeling،

التليف fibrosis

والتغيرات الالتهابية.

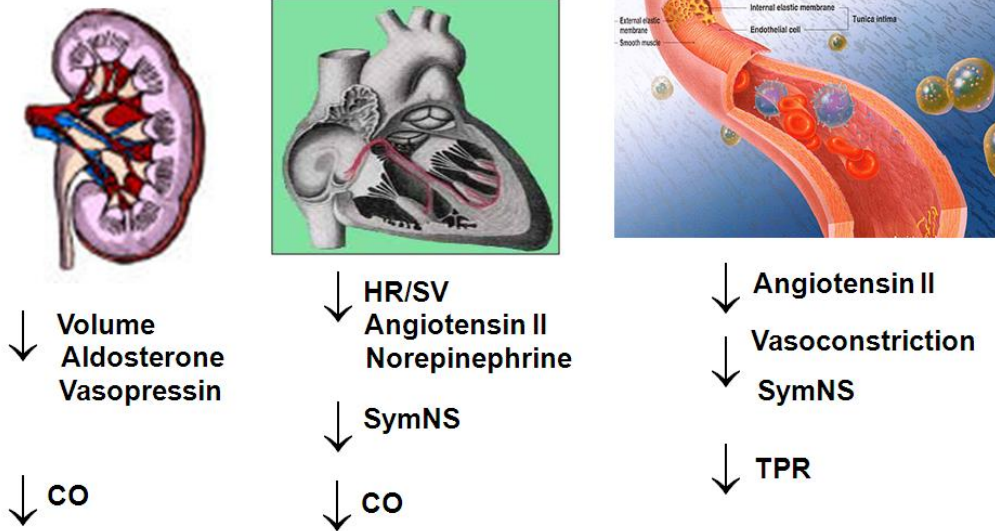
مبطلات أنزيم التحويل ACE inhibitors:

تعتبر مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors الخيار المفضل في قصور القلب.

آلية التأثير:

- تثبط أنزيم التحويل ACE الذي يحول angiotensin I إلى angiotensin II (↓ التقبض الوعائي)
- تزيد مستويات الـ Bradykinin (توسع وعائي vasodilation)
- زيادة إفراز الـ aldosterone ← زيادة احتباس الماء والصوديوم

Actions of ACE inhibitors on the heart



التأثيرات القلبية الوعائية لمثبطات أنزيم التحويل :

- تنقص هذه الأدوية المقاومة الوعائية المحيطة PVR، المقوية الوريدية venous tone، الضغط الشرياني الأمر الذي يؤدي إلى نقص نتاج القلب.

- تثبط ACE inhibitors الزيادة في الـ norepinephrine والـ aldosterone.

- تحسن الأعراض والعلامات السريرية عند المرضى المعالجين بالمدرات (الثيازيدات أو مدرات العروة) و/أو الـ digoxin.

- استعمال ACE inhibitors في معالجة قصور القلب ينقص معدلات المراضة والوفيات.

- تنقص المعالجة بالـ Enalapril كلاً من :

1- الوفيات الناجمة عن اضطرابات النظم arrhythmic death

2- احتشاء العضلة القلبية MI

3- الحوادث الوعائية الدماغية strokes

الاستعمالات السريرية لمثبطات أنزيم التحويل :

- تستعمل ACE inhibitors في المعالجة الوحيدة لمرضى قصور القلب HF الذين يعانون من زلة تنفسية خفيفة أثناء الجهد وليس لديهم أعراض أو علامات زيادة الحجم volume overload.
- تكون ACE inhibitors مفيدة في إنقاص قصور القلب عند المرضى غير العرضيين الذين لديهم اضطراب في وظيفة البطين الأيسر LV dysfunction ($EF < 35\%$).
- يستفيد مرضى احتشاء القلب MI الحديث أيضاً من المعالجة طويلة الأمد بـ ACE inhibitors وتكون الفائدة أكبر عند المرضى الذين لديهم EF منخفضة.
- يستطب الاستعمال المبكر لـ ACE inhibitors في جميع مراحل قصور البطين الأيسر مع أو بدون أعراض، مع وجوب بدء المعالجة فوراً بعد احتشاء القلب MI.

الحرانك الدوائية لمثبطات أنزيم التحويل :

- تمتص هذه الأدوية بشكل غير كامل بعد الإغذاء الفموي ويتناقص امتصاصها بوجود الطعام لذلك يجب أن تعطى على معدة فارغة.
- كل أدوية ACE inhibitors (باستثناء Captopril) تعتبر طلائع دوائية prodrugs تحتاج إلى تفعيل بعملية الحلمة بواسطة الأنزيمات الكبدية.
- إن الإطراح الكلوي للجزء الفعال active moiety مهم لغالبية هذه الأدوية باستثناء Fosinopril.
- يتراوح العمر النصفى half-life للمركبات الفعالة بين 2-12 ساعة لكن التنشيط الأنزيمي قد يستمر لفترة أطول.
- تتميز المركبات الحديثة من هذه المجموعة (Ramipril, Fosinopril) بأنها تعطى مرة واحدة يومياً.

مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors

| الجرعة | الشكل الصيدلاني | الدواء |
|-----------------------------|---------------------|-------------------------|
| يعطى مرة واحدة يومياً | tab: 5, 10 mg | Benazepril (Briem*) |
| 50-25 ملغ X 2-3 مرات يومياً | Tab 25, 50 mg | Captopril (Lopril*) |
| يعطى مرة واحدة يومياً | tab: 2.5 mg | Cilazapril (Justor*) |
| يعطى مرة أو مرتان يومياً | Tab 5, 20 mg | Enalapril (Renitec*) |
| يعطى مرة واحدة يومياً | Tab 10, 20 mg | Fosinopril (Fozitec*) |
| يعطى مرة واحدة يومياً | Tab 5, 20 mg | Lisinopril (Zestril*) |
| يعطى مرة واحدة يومياً | Tab 2, 4 mg | Perindopril (Coversyl*) |
| يعطى مرة واحدة يومياً | Tab 5, 20 mg | Quinapril (Korec*) |
| يعطى مرة واحدة يومياً | Cap 1.25, 2.5, 5 mg | Ramipril (Triatec*) |
| يعطى مرة واحدة يومياً | Tab 0.5, 2 mg | Trandolapril (Odrik*) |

التأثيرات الجانبية لمثبطات أنزيم التحويل :

- تشمل التأثيرات الجانبية لمثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors :
- سعال جاف في 10-20 % من الحالات (↑bradykinin)
- هبوط ضغط انتصابي postural hypotension
- فرط بوتاسيوم الدم hyperkalemia (معيضات K+ والمدرات الحافظة للبوتاسيوم تعتبر مضادات استقلاب).
- وذمة وعائية Angioedema قد تكون مهددة للحياة
- قصور كلوي عكوس (في حال وجود تضيق شرياني شديد ثنائي الجانب).
- مضادات الاستقلاب : الحمل (fetotoxic)، الارضاع، التحسس، تضيق الشريان الكلوي ثنائي الجانب.

حاصرات مستقبلات الـ ACE: Angiotensin II

تستعمل حاصرات مستقبلات الـ ACE (ARBs) في معالجة قصور القلب كبديل لـ ACE inhibitors .

الحرائك الدوائية :

- تعطى جميع أدوية هذه المجموعة عن طريق الفم بجرعة وحيدة يومياً.
- يتميز الـ Losartan بخضوعه لاستقلاب كبدي كبير بالعبور الأولي حيث يتحول إلى مستقبلات فعالة بينما تتحول بقية الأدوية إلى مستقبلات غير فعالة.
- تطرح هذه الأدوية مع مستقبلاتها عن طريق البول والبراز.
- التأثيرات الجانبية : مشابهة لـ ACE inhibitors لكن السعال والوذمة الوعائية angioedema أقل شيوعاً.
- مضادات الاستطباب : الحمل ، الإرضاع، التحسس، تضيق الشريان الكلوي ثنائي الجانب، قصور كبدي شديد.

حاصرات مستقبلات II Angiotensin

| الجرعة | الشكل الصيدلاني | الدواء |
|---|----------------------|---------------------------------|
| يعطى مرة واحدة يومياً (مرتان يومياً في حالات نادرة) | tab: 50 mg | Losartan (Cozaar*) |
| يعطى مرة واحدة يومياً | Cap 40, 80, 160 mg | Valsartan (Tareg*) |
| يعطى مرة واحدة يومياً | tab: 75, 150, 300 mg | Irbesartan (Aprovel*) |
| يعطى مرة واحدة يومياً | Tab 4, 8, 16 mg | Candesartan (Atacand*, Kenzen*) |
| يعطى مرة واحدة يومياً | Tab 40, 80 mg | Telmisartan (Micardis*) |
| يعطى مرتان يومياً | Tab 300 mg | Eprosartan (Teveten*) |



المدرات Diuretics :

تخفف المدرات diuretics الاحتقان الرئوي والوذمة المحيطية وهي تفيد أيضاً في إنقاص الأعراض الناجمة عن فرط السوائل volume overload كالزلة الاضطجاجية orthopnea والزلة الليلية الانتيابية paroxysmal nocturnal dyspnea.

تنقص المدرات حجم الدم وبالتالي العود الوريدي إلى القلب (preload) الأمر الذي يؤدي إلى إنقاص عمل القلب والحاجة لـ O2.

يمكن للمدرات أن تنقص أيضاً الحمل البعدي afterload نتيجة إنقاص حجم البلاسما وبالتالي الضغط الشرياني.

تتنصف الـ thiazides بأنها مدرات ضعيفة نسبياً وتفقد فعاليتها إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 50 مل/د.

تستعمل مدرات العروة عند الحاجة لإدرار قوي وفي حال وجود قصور كلية.

يمكن استعمال المدرات المضادة للألدوستيرون (spironolactone).

حاصرات بيتا beta-blockers :

إن استعمال أدوية ذات تأثير سلبي على قلووية العضلة القلبية inotrope في قصور القلب يبدو غريباً، لكن

العديد من الدراسات السريرية أظهرت وجود تحسن ملحوظ في الوظيفة الانقباضية مع تراجع إعادة نمذجة القلب cardiac remodeling .

يمكن تفسير التأثيرات المفيدة لحاصرات β جزئياً بقدرتها على منع التغيرات الناجمة عن التنبيه المزمن للجهاز الودي SNS حيث : - \downarrow نظم القلب وبالتالي إنقاص الحاجة للأكسجين.

- \downarrow تحرر الـ renin (\downarrow التقبض الوعائي المحيطي، \downarrow احتباس الماء والصوديوم).
- \downarrow معدلات المراضة والوفيات وتحسين الأعراض.

تمنع حاصرات β أيضاً التأثيرات المؤذية لـ norepinephrine على الألياف العضلية القلبية حيث تنقص إعادة نمذجة القلب cardiac remodeling وفرط النمو hypertrophy وموت الخلية.
من المستحضرات التي ثبتت فائدتها في معالجة قصور القلب :

Atenolol, Carvedilol, Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol

يتميز الـ Carvedilol بأنه غير انتقائي nonselective (حاصر لـ α و β) في حين أن الـ Metoprolol حاصر انتقائي لـ β_1 .

يجب مشاركة حاصرات β مع الأدوية الأخرى المستعملة في قصور القلب (مثبطات أنزيم التحويل، المدرات \pm الأدوية المقوية للقلب).

يوصى باستعمال حاصرات β عند جميع مرضى القلب باستثناء الحالات غير العرضية وقصور القلب الحاد. يجب بدء المعالجة بجرعات خفيفة تزداد تدريجياً حتى تصل للجرعات الفعالة.

يمنع استعمالها بشكل مطلق في الربو، هبوط الضغط الشرياني العرضي، البطء القلبية العرضية والحصار الأذيني البطيني درجة 2 أو 3.

يمكن تصنيف هذه الأدوية إلى :

1- حاصرات β غير الانتقائية :

Carteolol, Nadolol, Oxyprenolol, Penbutolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol, Tertatolol, Timolol.

2- حاصرات β_1 الانتقائية :

Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Bisoprolol, Celiprolol, Esmolol, Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol.

3- حاصرات α و β : Carvedilol, Labetolol

4- حاصرات β التي تملك فعالية داخلية مقلدة للودي :

Acebutolol, Carteolol, Celiprolol, Oxyprenolol, Penbutolol, Pindolol.

يمكن استعمال الـ Sotalol في معالجة اضطرابات نظم القلب.

الموسعات الوعائية المباشرة Direct vasodilators:

يؤدي توسيع الجهاز الوريدي إلى إنقاص الحمل القلبي preload عن طريق زيادة قابلية التوسع الوريدي venous capacitance.

تنقص الموسعات الشريانية المقاومة بمستوى الشريينات وتنقص الحمل البعدي afterload.

تستعمل النيترات Nitrates بشكل شائع في قصور القلب الاحتقاني congestive HF. في حال عدم تحمل ACE inhibitors أو حاصرات β تستعمل المشاركة بين الـ Hydralzine والـ Isosorbide dinitrate. يجب تجنب استعمال حاصرات الكلس CCBs عند مرضى قصور القلب.

الـ Sacobitril :

الـ Sacobitril هو طليعة دوائية تتحول إلى الشكل الفعال بالاستقلاب الكبدي، وهو يتميز بقدرته على تثبيط الـ Neprilysine، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة الببتيدات التي يتم استقلابها بهذا الإنزيم مثل الببتيدات الطارحة للصوديوم NP.

تقوم الـ NP (Natriuretic peptides) بتفعيل مستقبلاتها النوعية الأمر الذي يؤدي إلى :

- توسع الأوعية الدموية
- زيادة أطراح الماء والصوديوم
- زيادة الجريان الدموي الكلوي وزيادة الرشح الكبدي
- تثبيط تحرر الرينين والألدوستيرون
- نقص الفعالية الودية
- تأثيرات معاكسة للضخامة والتليف

يستعمل الـ Sacobitril بالمشاركة مع الـ Valsartan (*Entresto) في تدبير قصور القلب المزمن. أشارت الدراسات السريرية إلى إمكانية استعمال هذه المشاركة (*Entresto) بشكل آمن بعد قصور القلب الحاد بشكل مبكر.

بينت الدراسات المقارنة أن المشاركة بين الـ Sacobitril والـ Valsartan تعطي نتائج أفضل من الـ Enalapril عند مرضى قصور القلب الذين لديهم وظيفة انقباضية EF منخفضة، من حيث :

- إنقاص الوفيات القلبية الوعائية
- إنقاص حالات الاستشفاء بسبب قصور القلب

يستعمل الـ *Entresto في تدبير قصور القلب المزمن (NYHA II-IV) المترافق مع وظيفة انقباضية EF منخفضة.

الـ Sacobitril+Valsartan (*Entresto) :

الجرعات الدوائية من الـ *Entresto :

- Entresto* Tab 50 (24mg Valsartan, 26 mg Sacobitril) -

- Entresto* Tab 100 (49mg Valsartan, 51 mg Sacobitril) -

- Entresto* Tab 200 (97mg Valsartan, 103 mg Sacobitril) -

يعطى عادة بالمشاركة مع بقية أدوية قصور القلب كبديل لمضادات الأنجيوتنسين. يوصى بالبداية بجرعة 100 ملغ مرتان يومياً، مع مضاعفة الجرعة بعد 2-4 أسابيع (200 ملغ مرتان يومياً).

يجب تخفيض الجرعة عند المرضى غير المعالجين بمضادات الأنجيوتنسين أو الذين

يتناولون جرعات

صغيرة من هذه الأدوية، بحيث يمكن البدء بجرعة 50 ملغ مرتان يومياً مع مضاعفة

الجرعة كل 2-4 أسابيع

حتى الوصول للجرعة القصوى (200 ملغ مرتان يومياً).

مضادات الاستطباب :

- التحسس
- قصة وذمة وعائية مرتبطة بالأدوية المضادة للأنجيوتنسين.
- المشاركة مع مثبطات إنزيم التحويل ACE inhibitors (يجب احترام فترة washout لمدة 36 ساعة

قبل الانتقال من دواء إلى آخر).

- المشاركة مع الـ Aliskiren عند مرضى السكري.
- يجب وقف الدواء عند حدوث الحمل.
- لا ينصح باستعماله عند المرضع.
- يجب تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلية أو كبد.

التأثيرات غير المرغوبة :

- هبوط ضغط الدم
 - فرط بوتاسيوم الدم
 - سعال
 - دوام
 - وذمة وعائية في حالات نادرة.
- يجب مراقبة وظائف الكلية ومستويات بوتاسيوم الدم عند المرضى المؤهين (الداء السكري، نقص الألدوستيرون، تضيق الشريان الكلوي، حميات غنية بالبوتاسيوم).

السكري، نقص

الأدوية المقوية للقلب Inotropic drugs:

تحسن الأدوية ذات التأثير inotrope الإيجابي قلووية العضلة القلبية وبالتالي تزيد

نتاج القلب cardiac

output

تشمل هذه الأدوية :

- الديجيتالينات Digitalis (cardiac glycosides)
- منبهات مستقبلات β الأدرنرجية β -Adrenergic agonists
- Phosphodiesterase inhibitors (Amrinone, Milirinone)
- Calcium sensitizers مثل Levosimendan

تؤثر الأدوية السابقة بآليات مختلفة لكن التأثير inotrope الإيجابي ينجم عن زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلايا الأمر الذي يؤدي إلى زيادة قلوصلية العضلة القلبية.

الجليكوزيدات القلبية cardiac glycosides:

تدعى غالباً الديجيتالينات Digitalis لأن معظم الأدوية تأتي من نبات digitalis (foxglove)، وهي تعتبر

الخط الأول لمقويات القلب.

تملك تأثيراً مباشراً على العضلة القلبية والنقل القلبي، مع تأثير غير مباشر على الجهاز القلبي الوعائي المنظم

بالجملة العصبية الذاتية المسؤولة عن التأثير في العقد الجيبية الأذينية والأذينية

البطنية.

تشكل مجموعة من المركبات المتشابهة كيميائياً التي تستطيع زيادة قلوصلية العضلة القلبية لذلك تستعمل بشكل

واسع في قصور القلب.

Cardiac Glycosides



أهم الأدوية : - Digoxin (Lanoxin*) - Digitoxin -

(Digitaline*)

Deslanoside - Ouabain (Strodival*) -

(Cedilanide*)

آلية تأثير الغليكوزيدات القلبية :

تعتمد آلية تأثير الـ Digitalis على :

- تنظيم تركيز الكالسيوم الحر داخل الخلايا

- زيادة قلوصلية العضلة القلبية

تمر آلية التأثير بالمراحل التالية :

- تثبط الـ Digitalis عملية تبادل شوارد Na^+ و K^+ بواسطة Na^+/K^+

ATPase

- يزداد تركيز Na^+ داخل الخلية ($icNa^+$) وبالتالي ينقص مدرج التركيز عبر

الغشاء الخلوي

- زيادة $icNa^+$ تنقص قوة التبادل في Na^+/Ca^{++} exchanger مؤدية إلى

نقص خروج الكالسيوم

Extrusion إلى الحيز خارج الخلوي.

- التراكيز العالية من $icNa^+$ تؤدي إلى خروج Na^+ بالتبادل مع Ca^{++} وبالتالي

زيادة Ca^{++} الحر داخل

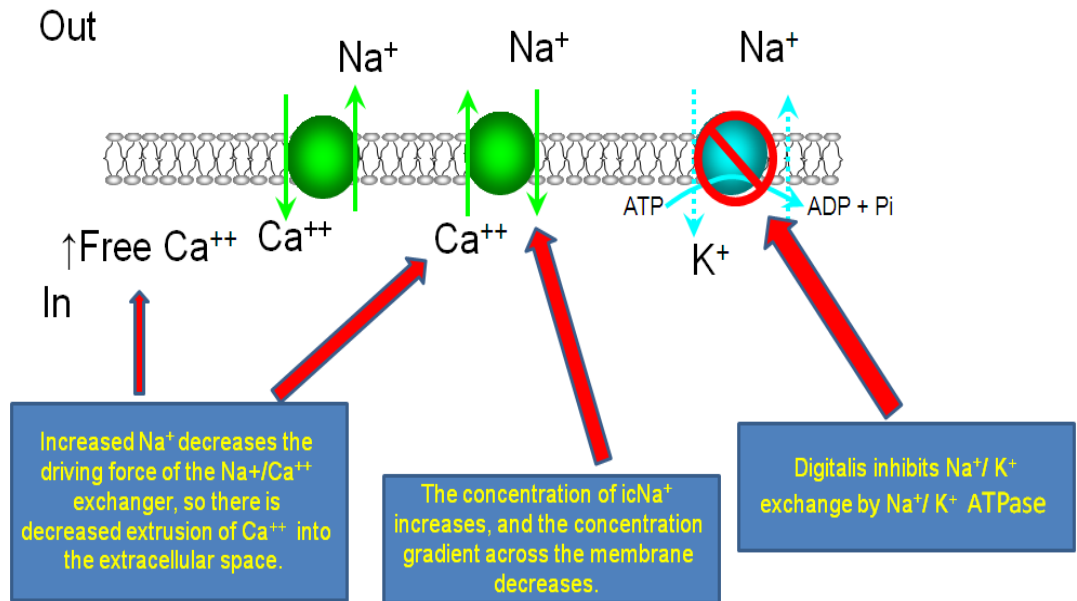
الخلية.

- الزيادة في Ca^{++} الحر داخل الخلية تكون متاحة للتقلص التالي في العضلة

القلبية.

Digitalis: mechanism of action

تثبيط مضخة الـ Na^+/K^+ ATPase



تأثيرات الغليكوزيدات القلبية على القلب :

- 1- ↑ قلوصلية العضلة القلبية
- 2- ↑ $icNa^+$ ← ↑ تحرر Ca^{++} من الشبكة الساركوبلاسمية SR ← ↑ محتوى الخلية من Ca^{++}
- عندما يكون تثبيط الـ Na^+/K^+ ATPase كبيراً، يؤدي هذا إلى تجاوز قدرة الشبكة الهيولية في خزن الكالسيوم الذي يتراكم في الـ cytosol فيصل المقدار إلى عتبة السمية فيحصل اضطراب في نظم القلب.
- 3- إعطاء الغليكوزيدات القلبية يسبب زيادة في قوة تقلص العضلة القلبية بحيث يصبح نتاج القلب مشابهاً بدرجة كبيرة للقلب الطبيعي.
- 4- زيادة تقلص العضلة القلبية يؤدي إلى نقص الحجم في نهاية الانبساط وبالتالي زيادة كفاءة التقلص (زيادة الـ (EF).
- 5- التحسن الملحوظ في الدورات الدموي يؤدي إلى إنقاص الفعالية الودية وبالتالي نقص المقاومة المحيطية.

يمكن إجمال التأثيرات القلبية للغليكوزيدات القلبية بـ :

- زيادة قلوصلية العضلة القلبية (positive inotropic effect)
- إبطاء النظم القلبي heart rate (negative chronotropic effect)
- إنقاص سرعة النقل القلبي cardiac conduction في العقدة الأذينية البطينية
- إنقاص حاجة العضلة القلبية للـ O_2

تأثيرات الغليكوزيدات القلبية على الجهاز العصبي الذاتي :

- 1- ↓ المقوية الودية sympathetic tone بألية مباشرة أو بالانعكاس.
- 2- ↑ الفعالية نظيرة الودية : - ↓ فعالية الناظمة الجيبية الأذينية SA pacemaker
- ↓ النقل الأذيني البطيني AV conduction ← ↓

نظم القلب HR

- 3- تثبط جملة الـ renin-angiotensin-aldosterone ← إفراز الببتيد الأذيني

الطارح للصوديوم

.ANP

- 4- المقادير السمية toxic ← اضطراب نظم قلبي.
- 5- ↑ الجريان الدموي الكلوي ← ↑ الإدرار البولي (تثبيط Na^+/K^+ ATPase)

← ↓ عود امتصاص

الصوديوم.

التغيرات الفيزيولوجية الكهربائية الناجمة عن استعمال الغليكوزيدات

القلبية :

1- التأثير على العقدة الأذينية البطينية AV node :

- بجرعات منخفضة :

• ↓ النقل الأذيني البطيني AV conduction

• تبطئ النظم البطيني ventricular rate

- بجرعات عالية :

• تثبيط Na^+/K^+ ATPase

• ↓ النقل الأذيني البطيني AV conduction ← حصار أذيني بطيني AV

block

2- التأثيرات السمية Toxic effects : delayed after depolarization

ECG changes with digoxin

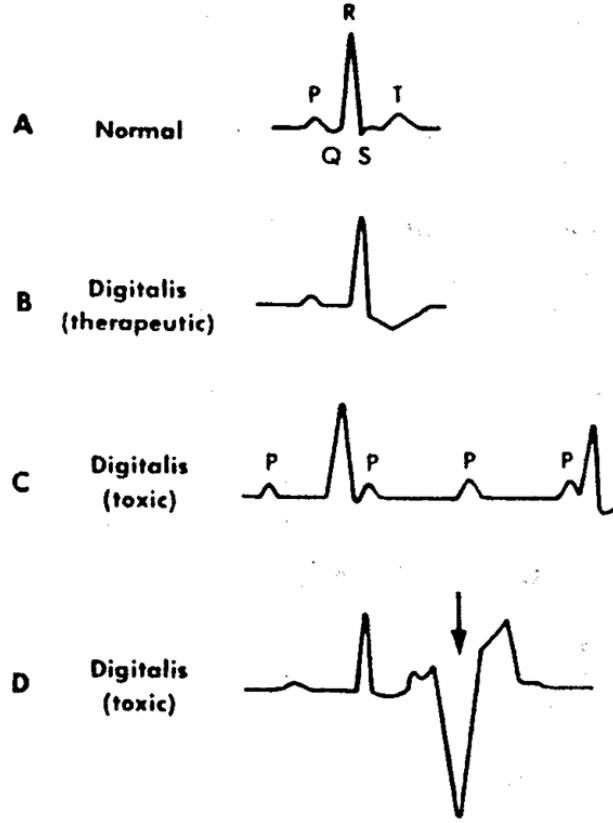


Atrial fibrillation
Narrow QRS complex
Down-sloping of ST segment
Inverted T wave
('reversed tick')



ECG of Digitalis

- R-T ↓
- إنقلاب الموجة T
- عدم تقارن الموجات P (التراكيز السمية)
- عدم انتظام (التراكيز السمية)



الاستعمالات السريرية للغليكوزيدات القلبية :

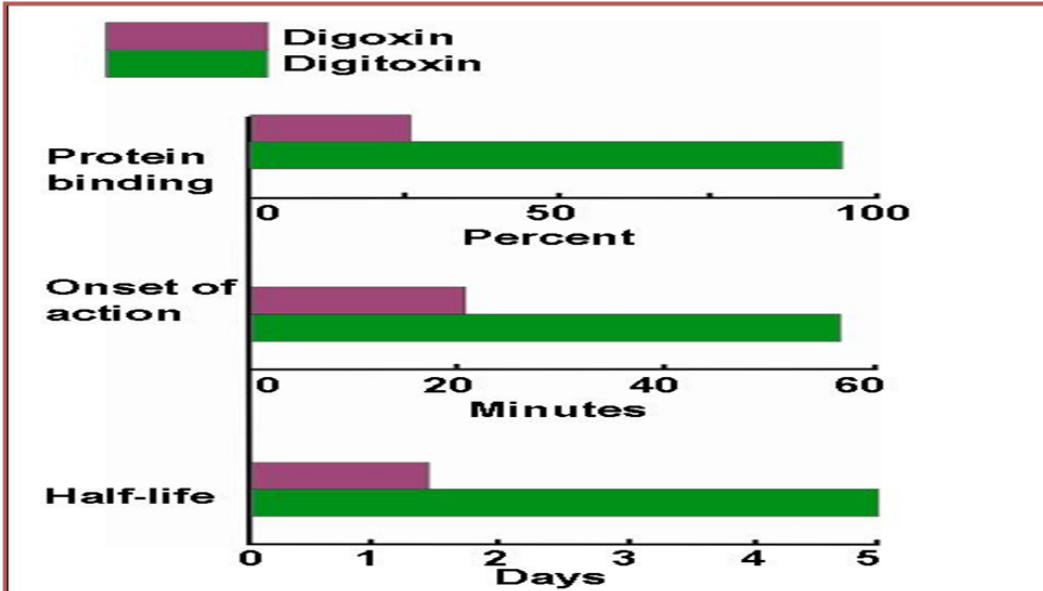
يستعمل الـ Digoxin في حال وجود اضطراب شديد في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر بعد بدء المعالجة بمثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors والمدرات. في حال وجود قصور قلب خفيف أو معتدل، يستجيب المرضى بشكل جيد للمعالجة بمثبطات أنزيم التحويل والمدرات ولا حاجة لاستعمال الـ Digoxin. لا يستعمل الـ Digoxin في قصور القلب الأيمن أو قصور القلب الانبساطي. الاستعمال السريري الرئيسي للـ Digoxin هو قصور القلب المترافق مع رجفان أذيني A. fibrillation. يمكن استعمال الـ Dobutamine (منبه β_1 انتقائي) وريدياً في المشفى، لكن الـ Digoxin يبقى حتى الآن الدواء الوحيد الفعال كمقو للقلب بالطريق الفموي. يمكن استعمال الـ Digoxin أيضاً في الرجفان الأذيني والرفرفة الأذينية.

الحرائك الدوائية للغليكوزيدات القلبية :

تمتلك جميع الديجيتالينات digitalis نفس التأثيرات الدوائية لكنها تختلف عن بعضها بالقوة potency والحرائك الدوائية pharmacokinetics، ويعد الـ Digoxin المركب الوحيد المتوفر في الـ USA وهو قوي جداً مع هامش أمان ضيق ونصف عمر حيوي طويل (حوالي 36 ساعة). يطرح الـ Digoxin بدون تبدل عن طريق الكلية. يمكن البدء بجرعة تحميل loading dose عند الحاجة إلى دجتلنة سريعة acute digitalization. توجد أشكال للاستعمال الوريدي من الـ Digoxin، بالإضافة إلى الأشكال الفموية (مضغوظات، شراب).

يتميز الـ Digitoxin بنصف عمر حيوي أطول (حوالي 5-7 أيام) وهو يستقلب في الكبد.

Comparison of the properties of Digoxin and Digitoxin

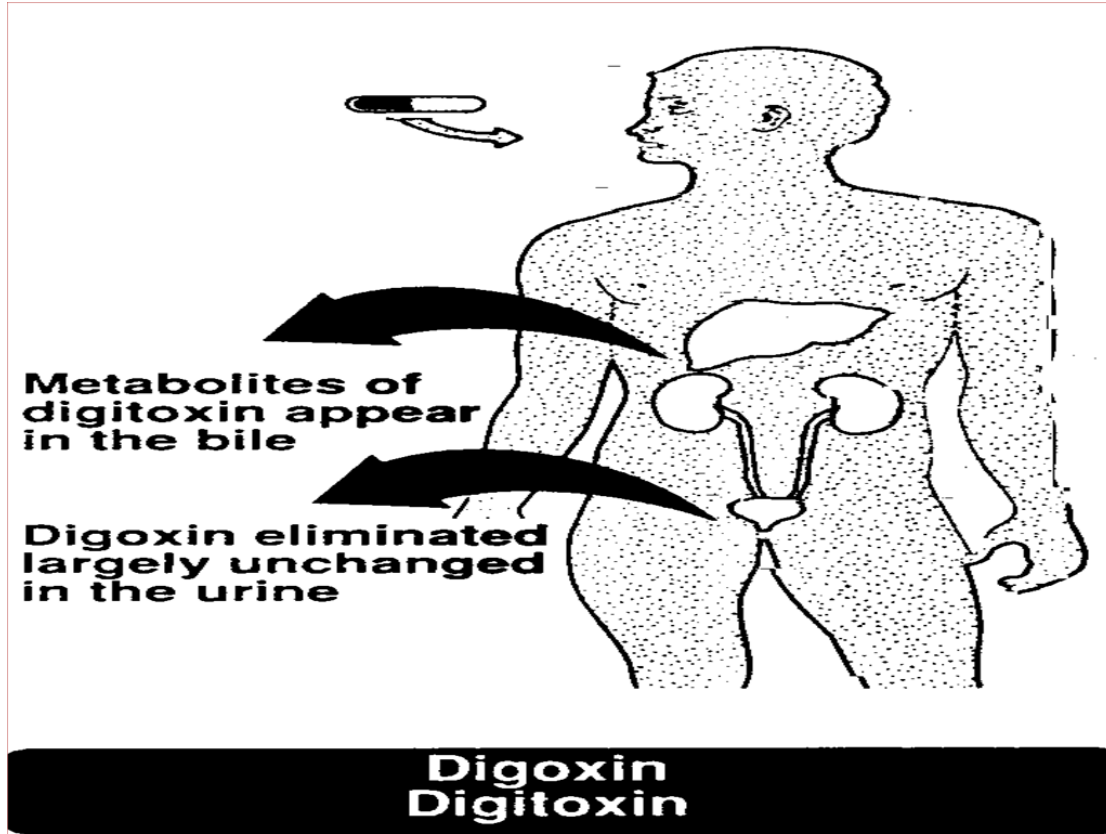


(according to Lippincott's Pharmacology, 2009)

Pharmacokinetics of Digoxin and Digitoxin

| Digitoxine | Digoxine | |
|----------------------------------|--------------------|--|
| 1 tab (100 µg) 4-7 times/week | 1 tab (250 µg)/day | Dose |
| 100 % | 75 % | Bioavailability / PO |
| 95 % | 25 % | Protein binding |
| ++ | - | Hepatic metabolism |
| 5-7 days | 36-40 h | Half-life |
| 13-25 | 0,9-2,2 | Therapeutic plasma concentrations (µg/l) |





التأثيرات غير المرغوبة للغليكوزيدات القلبية

- يعتبر التسمم بالديجيتالينات digitalis toxicity من أكثر التأثيرات غير المرغوبة شيوعاً، ويمكن السيطرة على التأثيرات الجانبية غالباً بـ :

1- وقف المعالجة بـ digitalis glycosides

2- ضبط مستويات K^+ في الدم وإعطاء معيصات البوتاسيوم عند الحاجة

- يجب مراقبة مستويات الـ Digoxin في الدم بشكل دقيق في حال وجود قصور كلوي مع تعديل الجرعة عند الضرورة.

- إن السمية الشديدة المؤدية إلى تسرع قلب بطيني قد تتطلب :

1- إعطاء مضادات اضطراب النظم antiarrhythmic drugs

أو 2- استعمال Digoxin immune Fab (antibodies to digoxin) الذي يرتبط بـ Digoxin مؤدياً إلى تثبيطه inactivation

- التأثيرات القلبية : ترتبط غالباً بزيادة الجرعة overdose

1- بطء قلب شديد

2- اضطرابات نظم أذينية atrial arrhythmias

3- خوارج انقباض extrasystoles

- التأثيرات الهضمية : نقص شهية، غثيان، إقياء

- التأثيرات على الجملة العصبية المركزية CNS: صداع، أرق، تخطيط confusion، تعب، تشوش الرؤية blurred vision، اضطراب في رؤية الألوان، هلوسات.

العوامل المؤهبة للتسمم بالجليكوزيدات القلبية :

1- اضطرابات الشوارد electrolytic disturbance:

- نقص بوتاسيوم الدم hypokalemia (استعمال التيازيدات thiazides أو مدرات العروة loop diuretics): يمكن أن تهيئ لحدوث اضطرابات نظم خطيرة.

- فرط صوديوم الدم hypernatremia، فرط كلس الدم hypercalcemia، نقص مغنيزيوم الدم.

2- بعض الحالات المرضية: قصور القلب، التهاب العضلة القلبية، نقص الأكسجة، قصور الدرق.

3- الأدوية drugs:

- يمكن للعديد من الأدوية (Quinidin, Amiodarone, Verapamil, ..) أن تحدث التسمم بال-digoxin عن طريق إزاحته عن مواقع ارتباطه على البروتينات والتنافس معه على الاطراح الكلوي.

- يمكن للأدوية التي تنقص البوتاسيوم (الستيروئيدات القشرية، المدرات غير الحافظة للبوتاسيوم K⁺) أن تزيد من التسمم بال-digoxin.

Drugs interacting with digitalis

Increased digitalis concentration may occur during concurrent therapy

Amiodarone
Erythromycin
Quinidine
Tetracycline
Verapamil

Enhanced potential for cardiotoxicity

Corticosteroids
Thiazide diuretics
Loop diuretics

Decreased levels of blood potassium

تدبير التسمم بالجليكوزيدات القلبية :

- وقف الدواء drug withdrawal مع وضع المريض في العناية المشددة intensive care.

- إعطاء البوتاسيوم.

- في حال وجود علامات خطورة يفضل اللجوء إلى المعالجة المناعية immunotherapy بإعطاء الـ Digibind أو الـ Digitol.

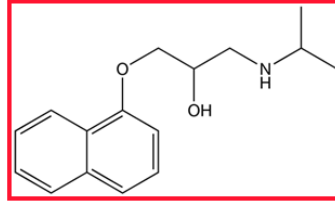
- في حال غياب المعالجة المناعية :

1- بطء القلب bradycardia و اضطرابات النقل conduction: يمكن إعطاء الـ Atropine.

2- معالجة اضطرابات النظم arrhythmias: إعطاء الـ Phenytoin أو الـ Lidocaine.

منبهات المستقبلات الأدرنجية β

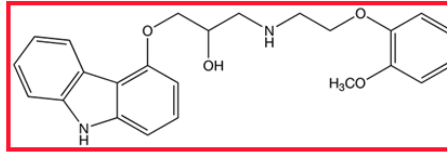
تحدث زيادة سريعة في القدرة التقلصية القلبية
contractility



Dopamine

هدفها زيادة النتاج القلبي cardiac output
ولا تؤثر في المقاومة المحيطية الكلية total
peripheral resistance

تستعمل اسعافياً في قصور القلب الاحتقاني
congestive HF المهدد للحياة



Dobutamine

إن تنبيه مستقبلات β يحسن وظيفة القلب بتأثيره الايجابي على تقلص العضلة القلبية positive inotropic effect.

يعتبر الـ Dobutamine (Dobutrex*) أكثر مقويات القلب استعمالاً بعد الـ Digoxine.

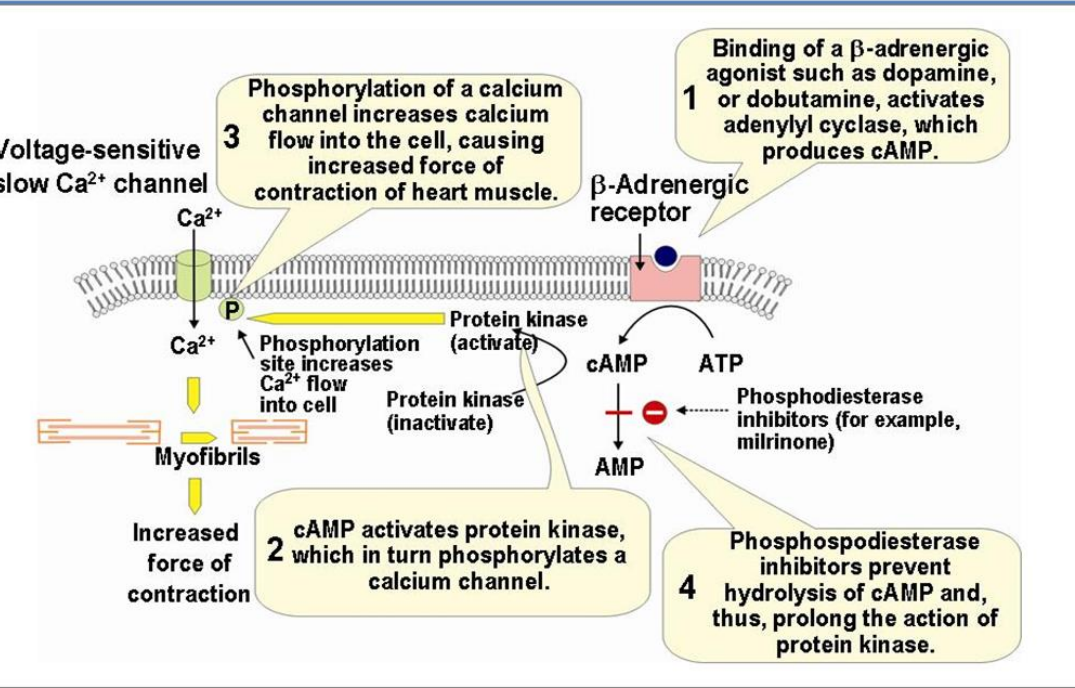
استعمال Dobutamine $\leftarrow \uparrow$ cAMP داخل الخلايا \leftarrow تفعيل protein kinase \leftarrow فسفرة قنوات الكالسيوم slow calcium channels $\leftarrow \uparrow$ دخول Ca^{++} في خلايا العضلة القلبية و \uparrow التقلص العضلي
يجب أن يعطى Dobutamine بالتسريب الوريدي وهو يستعمل بشكل أولي في معالجة قصور القلب الحاد acute HF في المشفى

استعمال مشابهات بيتا في علاج قصور القلب المزمن يؤدي إلى :

- فقدان الفاعلية (نزع التحسس)

أو - سمية شديدة مسؤولة عن اضطراب النظم القلبي وبالتالي زيادة نسبة الوفيات

Sites of action by β -adrenergic agonists and phosphodiesterase inhibitors on heart muscle



مثبطات الـ Phosphodiesterase:

أهم الأدوية Drugs:

Amrinone=Inamrinone (Inacor*) -

Milrinone (Corotrope*) -

Enoximone (Perfane*) -

تثبط هذه الأدوية الـ phosphodiesterase مؤدية إلى زيادة cAMP داخل الخلايا وبالتالي زيادة تقلص العضلة القلبية contractility.

تتميز هذه الأدوية بتأثير موسع للأوعية الدموية نتيجة زيادة تراكيز الـ cAMP في الألياف العضلية الملساء الوعائية.

إن المعالجة طويلة الأمد بهذه الأدوية قد تزيد من خطر الموت mortality في حين أن الاستعمال قصير الأمد لـ Amrinone بالطريق الوريدي لا يترافق مع زيادة الوفيات.

الاستعمالات السريرية:

تستعمل هذه الأدوية في التدبير قصير الأمد لقصور القلب الاحتقاني.

الاستعمال المديد لـ Enoximone بالطريق الفموي يسبب زيادة في معدل الوفيات في قصور القلب، لذلك تم وقف هذه المركبات عن طريق الفم.

تستقلب هذه الأدوية في الكبد وتطرح عن طريق الكلية، ويبلغ نصف عمرها الحيوي ساعتين (Milrinone)، 4-2 ساعات (Amrinone) و 5-7 ساعات (Enoximone).

تكون فعالة عند المرضى الذين يستعملون حاصرات بيتا، وتوصف عند المرضى المعنفين على بقية العلاجات. لا تؤثر في تطور المرض أو اطالة مدة البقيا عند مرضى قصور القلب المزمن.

التأثيرات غير المرغوبة :

- تأثيرات قلبية : اضطرابات نظم بطينية أو فوق بطينية، خوارج انقباض.

- هبوط الضغط الشرياني

- نقص الصفحات الدموية

- تأثيرات هضمية : غثيان، إقياء، إسهال

- اضطرابات في وظائف الكبد

- صداع

- نقص بوتاسيوم الدم

- الـ Milrinone أقل سمية من الـ Amrinone.

مضادات الاستطباب :

يمنع استعمال مثبطات الـ phosphodiesterase في الحالات التالية :

- التحسس تجاه هذه المركبات

- بعد احتشاء العضلة القلبية مباشرة

- تضيق شديد للدسام الأبهري أو الرئوي

يجب مراقبة كل مما يلي أثناء المعالجة بمثبطات phosphodiesterase:

- الضغط الشرياني

- نظم القلب

- توازن السوائل والشوارد

- الـ ECG

- وظائف الكلية

محسسات الكلسيوم: Levosimendan (Simdax*)

يتميز الـ Levosimendan بتأثيرات مقوية للقلب وموسعة للأوعية الدموية، وهو يستعمل في معالجة قصور القلب الحاد.

آلية التأثير :

- زيادة حساسية العضلة القلبية للكلسيوم، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة قلوصلية القلب (تأثير إيجابي على

قلوصلية العضلة القلبية مستقل عن مستقبلات β أو الـ cAMP).

- تأثير موسع للأوعية عن طريق فتح قنوات البوتاسيوم الحساسة لـ ATP.

يؤدي التأثيران السابقان إلى زيادة قوة التقلص مع إنفاص الحمل القلبي والحمل البعدي.

يعطى ويريدياً في معالجة قصور القلب الاحتقاني في العناية المشددة، وهو باهظ الثمن.

مضادات الاستطباب : - قصور كلية شديد (معدل تصفية الكرياتنين > 30 مل/د).

- قصور كبد شديد.

- هبوط ضغط شديد.

- تسرع قلب شديد.

- التحسس تجاه الـ Levosimendan.

التأثيرات غير المرغوبة : هبوط الضغط الشرياني، صداع، زيادة نظم القلب (تأثير مرتبط بالجرعة)، نقص بوتاسيوم الدم.

الـ (Aldactone*) Spironolactone :

يكون الـ Aldosterone مرتفعاً في أمراض القلب المتطورة بسبب تنبيه الـ Angiotensin II ونقص التصفية الكبدية.

يتميز الـ Spironolactone بأنه معاكس مباشر direct antagonist للـ Aldosterone لذلك فهو يمنع احتباس الملح وضخامة العضلة القلبية myocardial hypertrophy ونقص البوتاسيوم hypokalemia. يجب الاحتفاظ بالـ Spironolactone للحالات المتقدمة من قصور القلب.

التأثيرات الجانبية :

- معدية : التهاب معدة، قرحة هضمية

- عصبية مركزية: وسن lethargy، تخليط confusion

- غدية صماوية: تنثدي gynecomastia، نقص الشهوة الجنسية lipido، اضطرابات طمثية

Menstrual Irregularities

الأدوية المضادة لاضطرابات نظم القلب

Antiarrhythmic drugs

لمحة عامة :Overview

تستجيب خلايا العضلة القلبية للمنبهات بشكل مشابه لبقية الخلايا العضلية عن طريق إزالة استقطاب

depolarization الغشاء الخلوي ويتبع ذلك قصر shortening البروتينات التقلصية وتنتهي الاستجابة

بالارتخاء relaxation والعودة إلى حالة الراحة rest state .

تتميز خلايا العضلة القلبية بوجود نظم داخلي ذاتي spontaneous intrinsic rhythm يتم توليده بواسطة خلايا متخصصة ناظمة pacemaker متوضعة في العقدة الجيبية الأذينية SA node والعقدة الأذينية البطينية AV node .

تختلف هذه الخلايا المتخصصة pacemaker عن بقية خلايا العضلة القلبية بأنها تبدي زوال استقطاب ذاتي

بطيء slow spontaneous depolarization أثناء الانبساط diastole ناجم عن دخول الشوارد

لموجبة positive inward current (Na⁺ and Ca⁺⁺ flow) .

يكون زوال الاستقطاب depolarization أسرع في العقدة الجيبية الأذينية وهو يتباطأ تدريجياً عبر طرق

النقل القلبي (العقدة الأذينية البطينية، حزمة His، ألياف Burkinje) .

أي خلل في توليد النظم أو النقل conduction يمكن أن يسبب اضطراباً في النظم .arrhythmia

صفات النسيج العضلي القلبي :

- 1- الاستثارة **excitability**: وهي إمكانية استجابة الخلايا القلبية لمنبه مناسب الشدة وتوليد كامن فعل.
- 2- الناقلية **conductivity**: وهي قابلية نقل كامن الفعل AP المتولد بين الخلايا القلبية.
- 3- القلوصية **contractility**: تمثل قدرة هذه الخلايا على التقلص استجابة لكامن الفعل AP (تحويل الإشارة الكهربائية إلى فعالية ميكانيكية).
- 4- الانتظام **rhythmicity**: إمكانية التقلص بشكل منتظم (فواصل متساوية).

ECG

- تسجيل لفعالية القلب الكهربائية
- المجمع الصافي لنزع الاستقطاب depolarization وعود الاستقطاب repolarization لكمونات العمل لجميع خلايا العضلة القلبية cardiac muscle cells
- مخطط P-QRS-T:
 - P نزع الاستقطاب الأذيني A. depolarization
 - QRS نزع الاستقطاب البطيني V. depolarization
 - T عود الاستقطاب البطيني V. repolarization



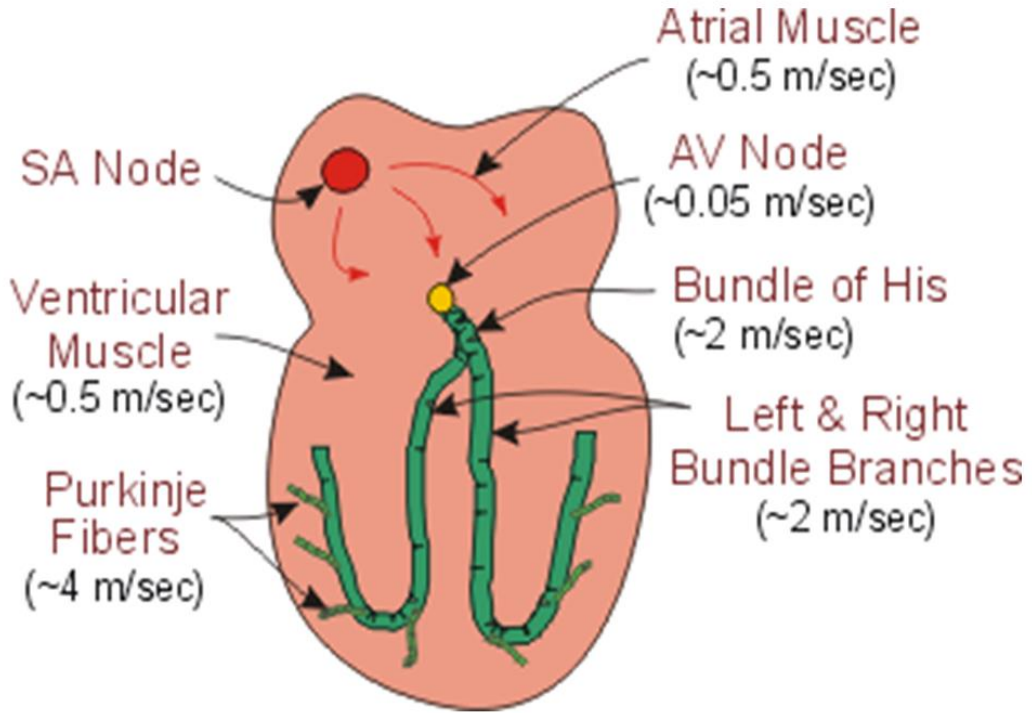
النظم الجيبي الطبيعي Sinus rhythm



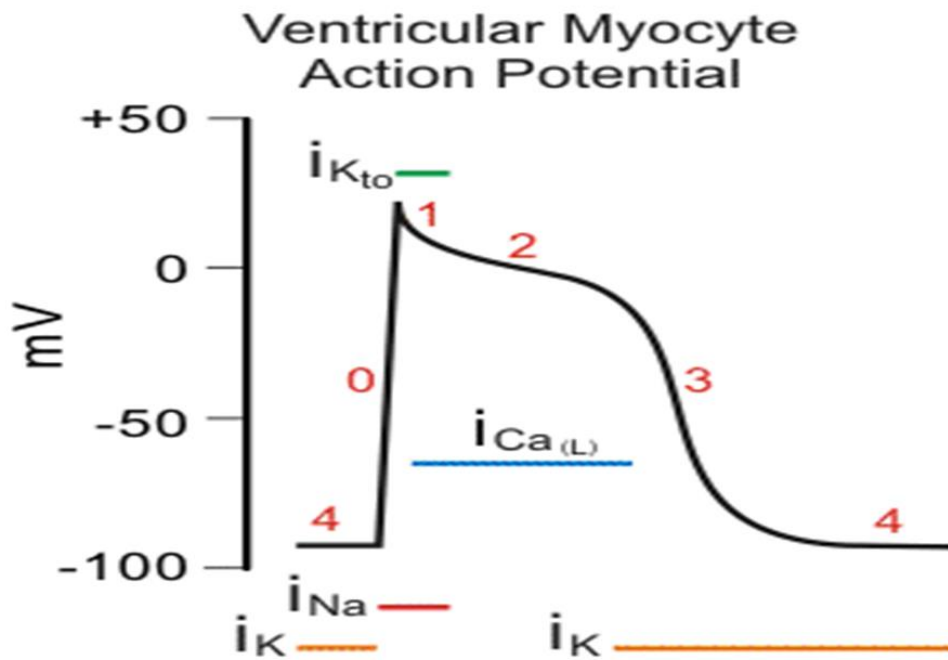
الصفات

- نظم طبيعي للمركب
- تواتر 60-100 ضربة / الدقيقة
- كل مركب QRS مسبق بموجة P
- موجة P فوق الخط القاعدي في الاتجاه II وتحت الخط القاعدي في الاتجاه AVR

النظم الجيبي الطبيعي Normal sinus rhythm

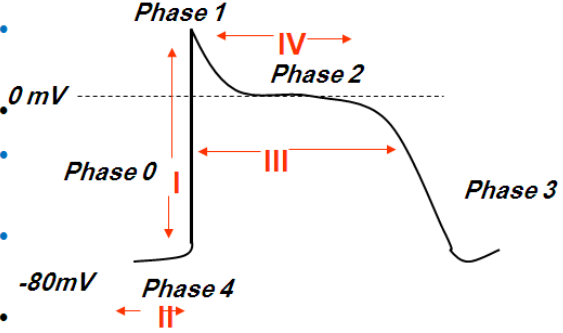


كمون عمل القلب



Phases of action potential of cardiac cells

- **Phase 0** زوال استقطاب سريع (دخول Na^+)
- **Phase 1** عود استقطاب جزئي (تيار الـ Na^+ الداخل معطل، خروج K^+)
- **Phase 2** الطبق (تيار الكالسيوم الداخل بطيء)
- **Phase 3** عود الاستقطاب (تعطيل تيار Ca^{++} وخروج K^+)
- **Phase 4** كامن ناظم الخطى (بطء Na^+ الداخل وبطء في خروج K^+) نظم تلقائي
- **Refractory period** فترة العصيان (تمتد من الطور 1 إلى 3)



لمحة عامة عن اضطرابات النظم :Arrhythmias

مجموعة من الاضطرابات الوظيفية dysfunctions التي تسبب خللاً في تكوين النظم أو النقل في العضلة القلبية. وهي تشكل من الناحية السريرية طيفاً واسعاً من الاضطرابات المختلفة :

- 1- حسب سرعة النظم : بطء قلب bradycardia، تسرع قلب tachycardia
- 2- حسب الانتظام :

- منتظم regular (تسرع قلب جيبى، بطء قلب جيبى)

- غير منتظم (الرجفان الأذيني atrial fibrillation) irregular

- 3- يمكن تسمية اضطراب النظم arrhythmia حسب المكان الذي يتولد فيه (أذيني، بطيني، فوق بطيني).

أسباب اضطرابات النظم :

تنشأ معظم اضطرابات النظم arrhythmias عن خلل في توليد النظم (abnormal automaticity) أو في النقل conduction.

يمكن تصنيف أسباب اضطرابات النظم إلى :

- **قلبية cardiac**: أمراض القلب الاكليلية CHD، احتشاء القلب MI، قصور القلب HF، التهاب العضلة القلبية myocarditis، تشوهات القلب cardiac malformations، اعتلالات الصلة القلبية cardiomyopathies.

- دوائية **drugs**: الديجيتالينات digitalis، المدرات diuretics، حاصرات β ، مضادات الاكتئاب، مضادات اضطرابات النظم antiarrhythmics.
- اضطرابات الشوارد electrolytes خاصة البوتاسيوم
- مركبات سامة **toxic products**: الكحول، التبغ، القهوة
- أمراض أخرى: فرط نشاط الدرق hyperthyroidism، نوبات ارتفاع الضغط الشرياني، الصمة الرئوية، نقص الأكسجة hypoxia، متلازمة الجيب السباتي carotid sinus syndrome.

تشخيص اضطرابات النظم :

- 1- الاستجواب **Interrogation**:
- الأعراض symptoms: خفقان palpitations، زلة تنفسية dyspnea، دوام vertigo، إغماء syncope
- وجود أمراض سابقة، أدوية، مركبات سامة، ...
- 2- الفحص الفيزيائي **physical examination**: عدم انتظام أصوات القلب والنبض pulse، هبوط الضغط الشرياني hypotension.
- 3- الفحوص المخبرية **laboratory**: خاصة عيار الشوارد electrolytes، TSH، التراكيز البلاسمية لبعض الأدوية مثل digitalis.
- 4- الاستقصاءات المتممة **complementary**: ECG، Holter ECG، ECG أثناء الجهد، echocardiography، دراسة فيزيولوجية كهربائية electrophysiological diagnosis.

تدبير اضطرابات النظم Management of arrhythmias:

- معالجة المرض المسبب.
- الاجراءات العامة **general procedures**: الراحة، إعطاء O2 (حسب غازات الدم)، تهدئة المريض sedation أحياناً.
- المعالجة الدوائية بالمضادة لاضطراب النظم **antiarrhythmics** التي تستطيع تعديل توليد النظم impulse generation والنقل القلبي cardiac conduction.
- يمكن للعديد من الأدوية المضادة لاضطرابات النظم أن تسبب اضطرابات نظم خطيرة.
- لم تثبت فعالية العديد من الأدوية المضادة لاضطرابات النظم في الدراسات السريرية المقارنة.
- يزداد استعمال مزيلات الرجفان implantable defibrillators في الحالات المتقدمة.

الأدوية المضادة لاضطرابات النظم Antiarrhythmic drugs:

- تشكل الأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي antiarrhythmics علاجاً عرضياً لخلل في وظيفة القلب وذلك لإعادتها إلى الوضع الطبيعي.
- تملك جميع الأدوية المضادة لاضطرابات النظم antiarrhythmics تأثيرات غير مرغوبة وأحياناً خطيرة وقد تكون أحياناً أكثر خطورة من الآفة القلبية المسببة لاضطراب النظم القلبي، لذلك وقبل الشروع بالمعالجة المضادة لاضطراب النظم يجب تقويم الفائدة benefit / الخطر risk لهذه الأدوية.

تعالج اضطرابات النظم القلبية عندما تؤدي إلى :

- انزعاج وظيفي : خفقان palpitations ، زلة تنفسية dyspnea ، زرقة cyanosis .
- أو- عندما تهدد الحياة : اضطرابات النظم البطينية، الرجفان البطيني.

المبادئ الأساسية للمعالجة :

- 1- وضع تشخيص دقيق لاضطراب النظم القلبي (سريري، تخطيطي، مخبري).
 - 2- البحث عن عامل مسبب لاضطراب النظم وتقرير إمكانية علاجه.
 - 3- إجراء موازنة بين فائدة المعالجة الدوائية ومحاذيرها :
- اضطراب سليم الإنذار (خوارج الانقباض فوق البطينية): لا يعالج دوائياً، تكفي معالجة السبب أو يزول تلقائياً.
- الاضطرابات الخطرة (تسرع القلب البطينية الناكسة، الرجفان البطيني): تتطلب المعالجة الدوائية.
- 4- استعمال البدائل العلاجية الأخرى (وسائل ميكانيكية، وسائل كهربائية، وسائل جراحية) إذا كانت مفيدة.

قواعد استعمال الأدوية المضادة لاضطرابات النظم :

- 1- اختيار الدواء المناسب (في حال إقرار المعالجة الدوائية) حسب الخصائص الفارماكولوجية : آلية التأثير، الفعالية، الحرائك الدوائية، التأثيرات غير المرغوبة.
- 2- التزام المريض بتناول الدواء (يجب أخذ الدواء في الوقت المحدد وبالجرعة المحددة).
- 3- يجب أن تتجنب قدر الإمكان مشاركة عدة أدوية مضادة لاضطراب النظم.
- 4- يجب أن نضع في الاعتبار إمكانية حدوث اضطرابات نظم نتيجة استعمال الـ antiarrhythmics (مراقبة ECG).
- 5- يجب الانتباه إلى أن التأثير السلبي على قلوصلية العضلة القلبية negative inotropic effect شائع.
- 6- عند إعطاء الـ antiarrhythmics وريدياً IV يجب أن يتم الحقن ببطء تحت المراقبة.

الصفات المثالية لمضادات اضطراب النظم القلبي :

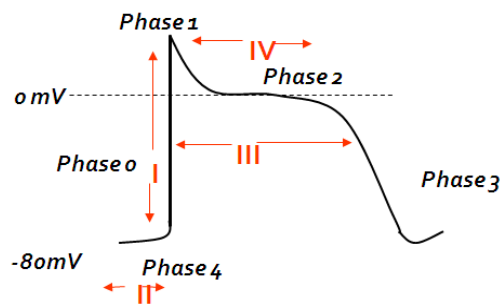
- 1- أن تكون جيدة لكل اضطرابات النظم arrhythmias.
- 2- تقي من عود الدخول reentry
- 3- تزيد من فترة العصيان refractory period
- 4- تحصر تأثيرات الكاتيكولامينات catecholamines
- 5- تنقص سرعة التنبيه excitation
- 6- لا تملك تأثيرات على القلوصلية contractility

Classification of antiarrhythmic drugs (Vaughan-Williams)

| Class | Mechanism | Example |
|-------|--|------------|
| I | Na ⁺ channel blockers Membrane Stabilisers | Lignocaine |
| II | Beta Blockers | Metoprolol |
| III | K ⁺ channel blockers | Amiodarone |
| IV | Ca ⁺⁺ channel blockers | Verapamil |
| Other | Digoxin, Adenosine | |

تصنيف الأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي (Vaughan-Williams)

- **Class I** : حصر قنوات الصوديوم
 - Ia : AP ↑
 (quinidine, procainamide, disopyramide)
 - Ib : AP ↓ (lignocaine)
 - Ic : AP ↔ (flecainide)
- **Class II** : β-blockers
 (atenolol, metoprolol)
- **Class III** : يطيل كمون العمل AP ومرحلة العسيان (يلغي نظم عود الدخول)
 (amiodarone, sotalol)
- **Class IV** : يحصر قناة الكالسيوم ، يتلف انتشار دفعة القلب في العقدة
 (verapamil)



الأدوية المضادة لاضطرابات النظم Class I:

- تحصر قنوات الصوديوم الحساسة للفولتاج voltage-sensitive Na⁺ channels بألية مشابهة للمخدرات الموضعية.

تبطئ بشكل معتدل الطور 0 (depolarization) من كامن الفعل AP وهي تقسم إلى 3 زمر فرعية subgroups (IA, IB, IC) حسب تأثيرها على مدة كمون العمل APD.

تنقص قابلية الاستثارة excitability وسرعة النقل conduction.

يتناقص استعمال هذه الأدوية بشكل مستمر بسبب إمكانية حدوث اضطرابات نظم خاصة عند المرضى الذين يعانون من : - قصور في وظيفة البطين الأيسر.

- مرض قلبي إقفاري ischemic heart disease.

:Class IA antiarrhythmic drugs

تطيل زمن عود الاستقطاب (phase 3) repolarization

تطيل زمن كمون العمل AP وفترة العصيان الفعالة (ERP) effective refractory period وينجم

التأثيران السابقان عن حصر قنوات البوتاسيوم (class III activity)

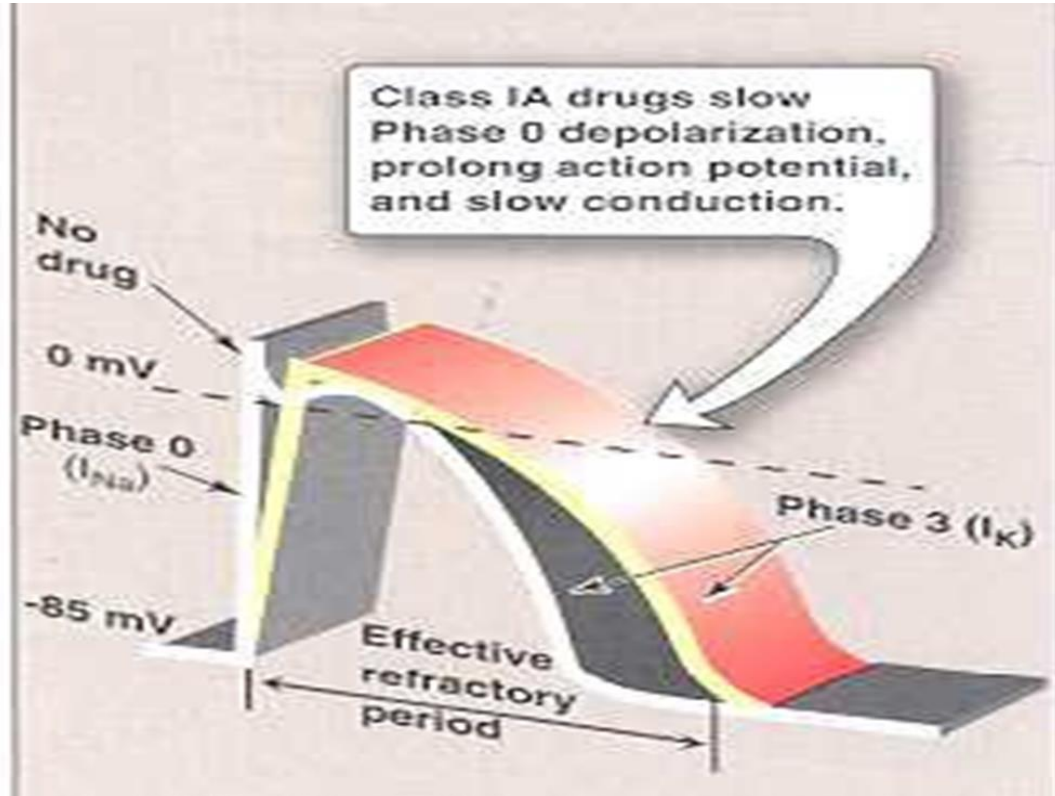
تتميز بتأثير سلبي ملحوظ على قلووية العضلة القلبية marked negative inotropic effect.

أهم الأدوية في هذه المجموعة : - Quinidine (Longacor*)

- Disopyramide (Rythmodan*)

- Procainamide

- Ajmaline



الـ (Longacor*) Quinidine:

- مجموعة IA (يحصر قنوات Na^+ ، $APD \uparrow$).
- يمتص بشكل جيد بعد إعطائه عن طريق الفم (70%) ويستقلب في الكبد (cytochrome P450) ويطرح في البول.

الاستعمالات السريرية therapeutic uses:

- 1- اضطرابات النظم التسرعية المختلفة.
- 2- الوقاية من تسرعات القلب البطينية ventricular tachycardia يستبدل في الممارسة السريرية بحاصرات الكالسيوم (verapamil) والـ Amiodarone بسبب إمكانية إحداثه للتسمم.

التأثيرات غير المرغوبة :

- من التأثيرات الجانبية الشائعة : غثيان، إقياء، إسهال.
- يمكن للجرعات الكبيرة من Quinidine أن تؤدي إلى حدوث صداع، اضطراب في الرؤية blurred vision، اضطراب في التوجه disorientation، عصاب psychosis.
- اضطرابات نظم (انفثال الذروة torsades de pointes).
- حصار جيبى أذيني SA block أو أذيني بطيني AV block.
- قد يسبب بالجرعات السمية toxic تسرع قلب بطيني.
- تتفاقم التأثيرات السامة للقلب في حالة فرط بوتاسيوم الدم hyperkalemia.
- يمكن للـ Quinidine أن يزيد التراكيز البلاسمية للـ Digoxin عن طريق :
 - 1- إزاحة الـ Digoxin عن مواقع ارتباطه (تأثير صغير).
 - 2- إنقاص التصفية الكلوية للـ Digoxin (تأثير رئيسي).

الـ Procainamide :

- ينتمي إلى مجموعة IA، يمتلك تأثيرات مشابهة للـ Quinidine (يحصر قنوات Na^+ ، $APD \uparrow$)، وهو مشتق من المخدر الموضعي Procaine.
- يمتص بشكل جيد بعد إعطائه عن طريق الفم، وهو نادراً ما يعطى وريدياً IV (خطر حدوث هبوط ضغط hypotension عند تسريبه بسرعة).
- يتميز بنصف عمر حيوي قصير نسبياً (2-3 ساعات).
- يستقلب جزء من الـ Procainamide في الكبد إلى N-acetyl procainamide (NAPA) الذي يمتلك خصائص class III، ويطرح NAPA عن طريق الكلية.
- يمكن للـ Procainamide أن يسبب متلازمة شبيهة بالذأب lupus-like syndrome عند 25-30% من المرضى بالاستعمال المديد.
- يمكن للجرعات السمية من الـ Procainamide أن تؤدي إلى حدوث اضطرابات نظم بطينية.

الـ (Rythmodan*) Disopyramide:

- يمتلك تأثيرات مشابهة للـ Quinidine (يحصر قنوات Na^+ ، $APD \uparrow$) وهو يمتلك أيضاً خصائص class III

يتميز بتأثير سلبي على قلوصلية العضلة القلبية أكثر أهمية من الـ Quinidine أو الـ Procainamide. يمكن أن يسبب تقبض وعائي محيطي بخلاف الـ Quinidine والـ Procainamide. قد يسبب نقصاً مهماً في قلوصلية العضلة القلبية عند المرضى الذين لديهم خلل سابق في وظيفة البطين الأيسر. يستعمل كبديل للـ Quinidine أو الـ Procainamide في معالجة اضطرابات النظم البطينية. إن 50% من الدواء المعطى عن طريق الفم يطرح بدون تبدل عن طريق الكلية.

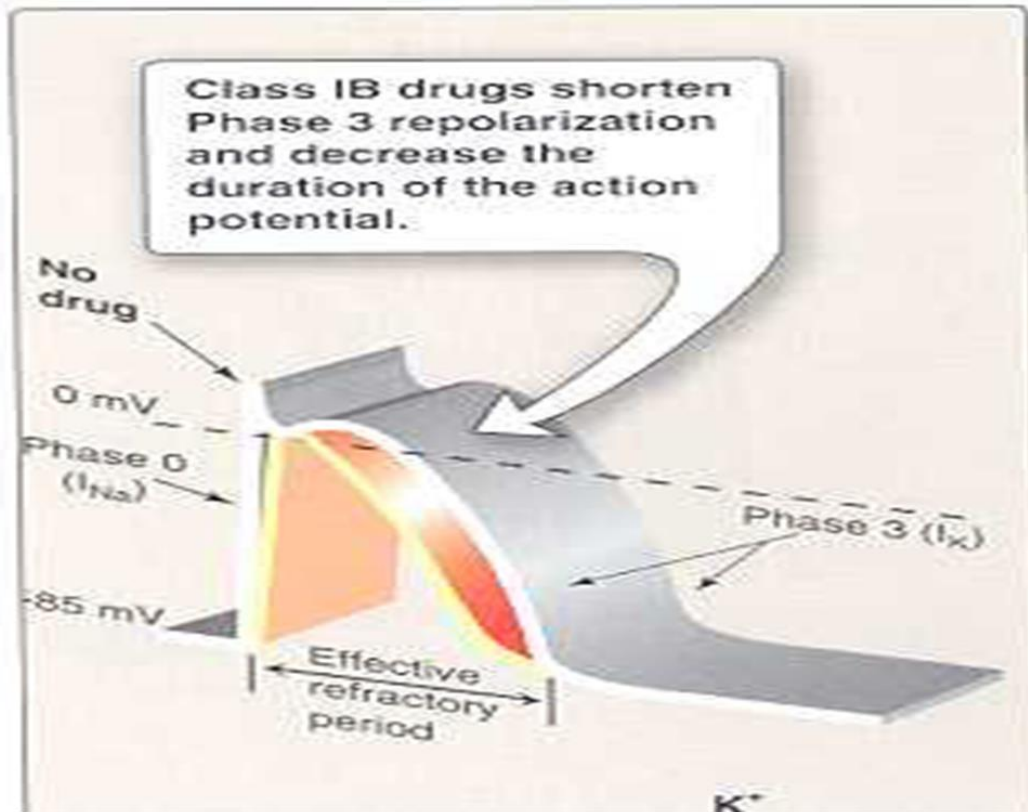
:Class IB antiarrhythmic drugs

تحصر قنوات الصوديوم وهي تبطئ الطور 0 من كمون العمل (AP (depolarization) وتنقص زمن عود الاستقطاب (phase 3) repolarization).
تنقص زمن كمون العمل APD وفترة العصيان المطلقة ERP.
تتميز بتأثير سلبي ضعيف على تقلص القلب.

أهم أدوية هذه المجموعة : - Lignocaine = Lidocaine (Xylocard*)

- Phenytoin (Dilantin*)

- Mexiletine (Mexitil*)



:Lignocaine (Lidocaine) الـ

ينتمي إلى مجموعة IB (يحصر قنوات Na^+ ، ينقص فترة AP).
يفيد بشكل خاص في اضطرابات النظم البطينية التي تحدث أثناء نقص التروية القلبية كاحتشاء العضلة القلبية.

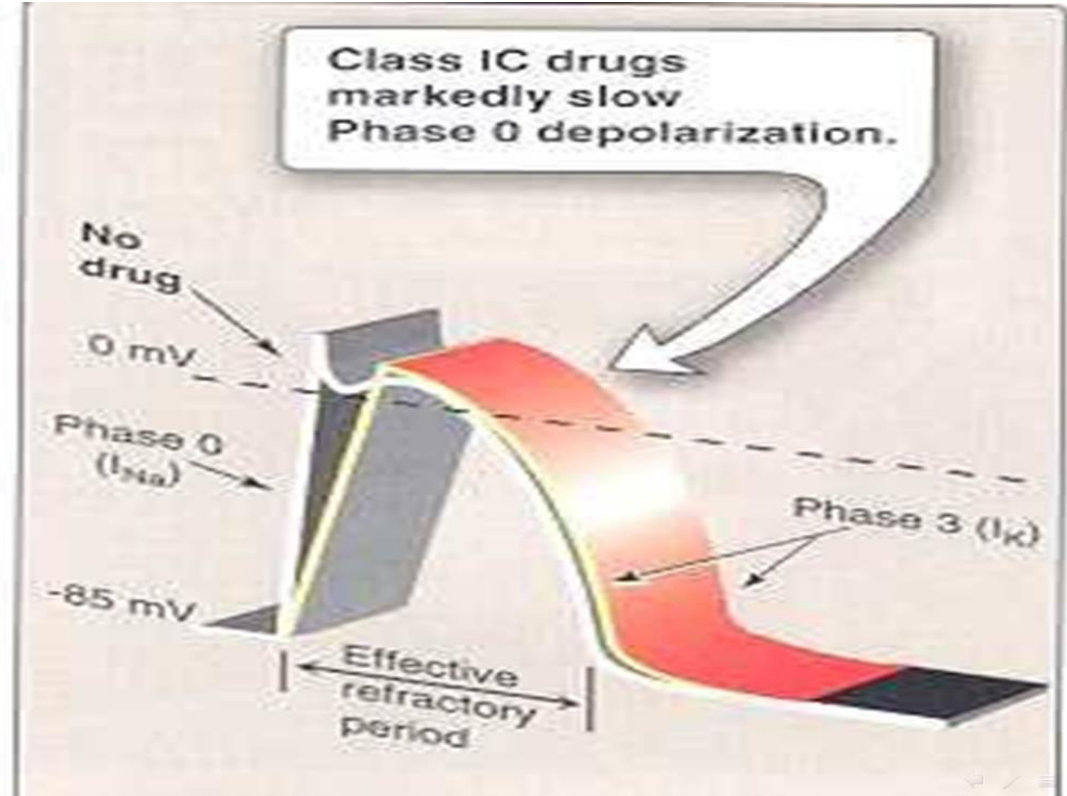
يعطى وريدياً فقط (لأنه يخضع لاستقلاب كبير بالعبور الكبدي الأولي) ونصف عمره الحيوي ساعتان تقريباً. يستقلب في الكبد وي طرح عن طريق الصفراء لذلك يجب تعديل الجرعة في حال وجود قصور كبد أو في حال تناول أدوية تنقص الجريان الدموي الكبدي مثل الـ propranolol. التأثيرات غير المرغوبة : غالباً في الجملة العصبية المركزية (نعاس، تهيج ، اختلاجات، تخليط). يمكن أن تحدث اضطرابات نظم نتيجة استعمال الـ Lidocaine.

الـ Tocainide والـ Mexiletine:

تتميز بتأثيرات مشابهة لـ Lidocaine، وهي تعطى عن طريق الفم. يستعمل الـ Mexiletine في العلاج المزمن لاضطرابات النظم البطينية التي تترافق مع سوابق احتشاء عضلة قلبية. يستعمل الـ Tocainide في معالجة اضطرابات النظم التسرع البطينية. يتصف الـ Tocainide بسمية رئوية يمكن أن تؤدي إلى حدوث تليف رئئـة pulmonary fibrosis.

:Class IC antiarrhythmic drugs

تعتبر من أقوى حاصرات قنوات الصوديوم Na^+ . تبطئ بشكل ملحوظ الطور 0 من كمن العمل AP (depolarization) لذلك فهي تثبط بشدة النقل داخل العضلة القلبية، وهي تتميز بتأثير سلبي ملحوظ على قلوصلية العضلة القلبية. لا تؤثر على عود الاستقطاب repolarization أو مدة كمن العمل APD أهم أدوية هذه المجموعة : - Flecainide (Flecaïne*) - Propafenone (Rythmol*) - Cibenzoline (Cipralan*) -



الأدوية المضادة لاضطرابات النظم Class II (β-blockers):

- ينتمي إلى مجموعة IC (حصر قنوات الـ Na^+ عدم تبدل AP) ويسبب بطء النقل في جميع خلايا القلب.
- الاستعمالات السريرية:

1- تسرعات القلب فوق البطينية supraventricular tachycardia

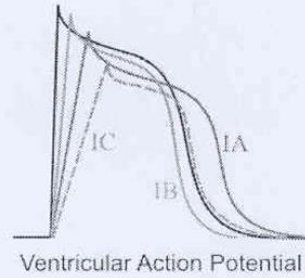
2- الرجفان الأذيني الانتبائي paroxysmal atrial fibrillation

3- التسرعات البطينية الناكسة recurrent V. tachyarrhythmias

- يعطى عن طريق الفم أو الوريد Oral/IV، وهو يتميز بنصف عمر حيوي طويل (16-20 ساعة).
- يستقلب في الكبد وي طرح في البول.

- التأثيرات غير المرغوبة: قصور قلب، تسرع قلب بطيني مهدد للحياة، تشوش رؤية، غثيان، دوار، vertigo، صداع.

- Compare between class IA, IB, and IC drugs as regards effect on Na^+ channel & ERP



- Sodium-channel blockade: IC > IA > IB
- Increasing the ERP: IA > IC > IB (lowered)

- Class IA: e.g., quinidine
 - Moderate Na^+ -channel blockade
 - ↑ ERP
- Class IB: e.g., lidocaine
 - Weak Na^+ -channel blockade
 - ↓ ERP
- Class IC: e.g., flecainide
 - Strong Na^+ -channel blockade
 - → ERP

الأدوية المضادة لاضطرابات النظم Class II (β-blockers):

- تحصر مستقبلات β_1 في القلب، وهي تنقص الطور 4 من كمن العمل AP (depolarization) الأمر الذي يؤدي إلى تثبيط النظم الذاتي automaticity وإبطاء النقل الأذيني البطيني AV conduction.
- تنقص قلووية القلب contractility ونظم القلب HR.
- تزيد APD و ERP.

تفيد حاصرات β في معالجة تسرعات القلب الناجمة عن زيادة الفعالية الودية.

تستعمل أيضاً في معالجة الرفرفة الأذينية A. flutter والرجفان الأذيني A. fibrillation وتسرع القلب العقديّة الناجمة عن عود الدخول AV- nodal reentrant tachycardia. تستعمل حاصرات β بشكل متزايد بخلاف حاصرات قنوات Na^+ .

ال (Inderal*) Propranolol:

ينقص معدل حدوث الموت المفاجئ الناجم عن اضطرابات النظم sudden arrhythmic death التالية لاحتشاء القلب MI (السبب الأكثر شيوعاً للوفاة عند هؤلاء المرضى).

ال (Lopressor*) Metoprolol:

أكثر حاصرات β استعمالاً في معالجة اضطرابات نظم القلب، وهو يتميز عن ال Propranolol بأنه ينقص خطر حدوث التشنج القصبي bronchospasm.

ال (Brevibloc*) Esmolol:

يتميز بتأثير قصير الأمد وهو يستعمل وريدياً في معالجة اضطرابات النظم الحادة acute arrhythmias التي تحدث أثناء الجراحة أو في الحالات الإسعافية.

الأدوية المضادة لاضطرابات النظم Class III (K⁺ channel blockers):

تحصر قنوات البوتاسيوم K^+ وبالتالي تنقص تيار البوتاسيوم الخارج outward K^+ current أثناء عود الاستقطاب repolarization في الخلايا القلبية. تطيل ال APD و ال ERP بدون أن تؤثر على الطور 0 من كمن العمل AP (depolarization). أهم أدوية هذه المجموعة :

- Class IA, II (β -Blocker) : Amiodarone (Cordarone*)
- also Class II (β -Blocker) : Sotalol (Sotalex*)
- Bretylium
- Ibutilide
- Dofetilide

ال (Cordarone*) Amiodarone:

ينتمي إلى المجموعة III لكنه يمتلك أيضاً تأثيرات مشابهة للمجموعات I و II و IV وهو يعتبر أكثر مضادات اضطرابات النظم استعمالاً على الرغم من تأثيراته الجانبية الكثيرة.

ينقص الناظمة الجيبية sinus automaticity والنقل الجيبي الأذيني SA والأذيني البطيني AV بدون أن يؤثر على النقل ضمن البطينات.

يزيد فترة العصيان الفعالة ERP وكمون العمل AP.

ينقص استهلاك القلب للأكسجين ويوسع الشرايين الإكليلية لذلك يستعمل في معالجة خناق الصدر.

يفيد في معالجة اضطرابات النظم التسرع البطينية وفوق البطينية الناكسة.

لا ينقص معدل حدوث الموت المفاجئ Sudden death ولا يطيل مدة البقاء survival.

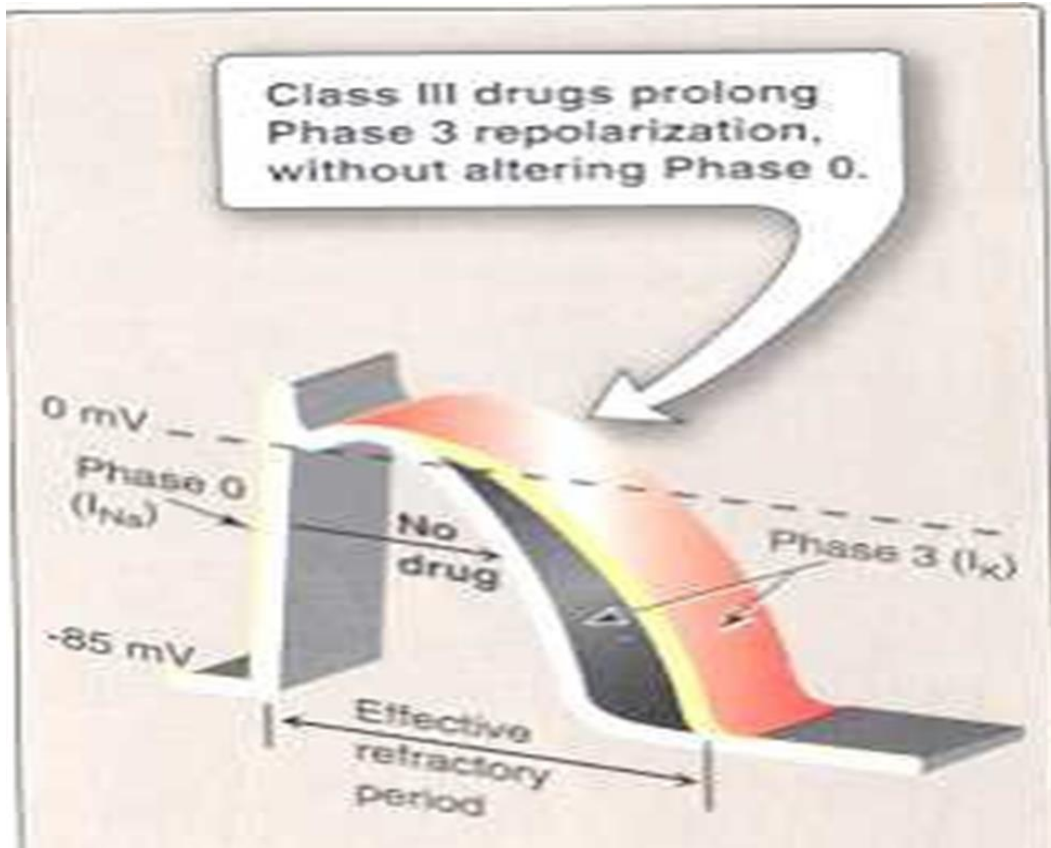
يمتص بشكل غير كامل بعد الإعطاء الفموي (50%) مع تأثير أعظمي بعد 4-7 ساعات لكن الفعالية

العلاجية تحتاج إلى أسبوع على الأقل بعد بدء المعالجة.
يعطى أيضاً وريدياً مع تأثير أعظمي بعد 15-20 دقيقة لكن هذا التأثير يستمر لفترة قصيرة (1-3 ساعات).
يتميز بنصف عمر طويل جداً (20-100 يوم) وهو يستقلب في الكبد ويطرح في الصفراء والبراز.
يتداخل مع عدد كبير من الأدوية حيث يزيد التراكيز البلاسمية للأدوية التالية :

Digoxin, Warfarin, Quinidine, phenytoin

التأثيرات غير المرغوبة :

- تليف رئوي pulmonary fibrosis.
- عدم تحمل هضمي GI intolerance.
- تصبغ رمادي / أزرق للجلد نتيجة تراكم اليود في الجلد.
- اضطراب درقي (hypo- or hyperthyroidism).
- تحسس ضيائي photosensitivity وترسبات في القرنية.
- سمية كبدية.
- تأثيرات عصبية : رنج ataxia، رعاش tremor، ضعف عضلي muscle weakness، اعتلال عصبي neuropathy، هلوسات hallucinations.
- تأثيرات قلبية : بطء قلب، حصار حبيبي أذيني أو أذيني بطيني، اضطرابات ممهدة لاضطراب النظم القلبي (torsades de pointes).
- مضادات الاستطباب : الحمل، الارضاع، التحسس لليود، فرط نشاط الدرق، بطء القلب، هبوط الضغط.

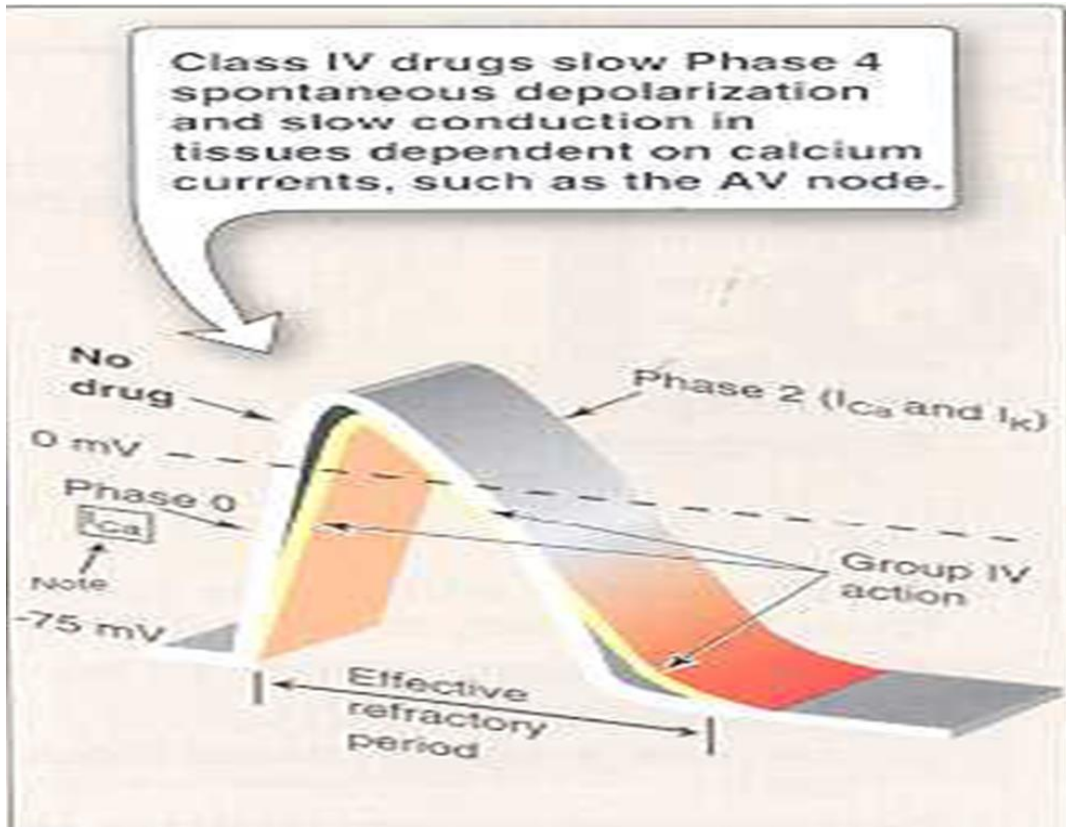


الـ Sotalol (Sotalex*):

ينتمي إلى المجموعة III لكنه يحصر أيضاً مستقبلات β بشكل غير انتقائي.
يزيد فترة العصيان الفعالة ERP وكمون العمل AP.
يستعمل في معالجة اضطرابات النظم البطينية الشديدة واضطرابات النظم فوق البطينية وبعض حالات الرجفان الأذيني.
التأثيرات غير المرغوبة : اضطرابات نظم (torsades de pointes)، قصور قلب، صدمة من منشأ قلبي، تعب، دوار vertigo، نقص سكر الدم في حال زيادة الجرعة، نوبة ربو.
مضادات الاستطباب : فرط الحساسية، بطء القلب، قصور قلب غير مضبوط، هبوط الضغط، قصور كلية، الربو، الداء الرئوي الانسدادي المزمن، خناق Prinzmetal.

الأدوية المضادة لاضطرابات النظم Class IV (Ca⁺⁺ channel blockers):

تحصر أفنية الكلسيوم (ترتبط بأفنية الكلسيوم نموذج L).
تبطئ الطور 4 (زوال الاستقطاب التلقائي s. depolarization).
تنقص سرعة النقل في الأنسجة التي تعتمد على تيار Ca⁺⁺ مثل العقدة الأذينية البطينية AV Node.
أهم أدوية هذه المجموعة : - Verapamil (Isoptine*)
- Diltiazem (Cardizem*)
- Bepiridil (Unicordium*)



الـ (Isoptine*) Verapamil :

ينتمي إلى class IV (حاصر لقناة الكالسيوم)، يؤثر على القلب أكثر من الأوعية. ينقص النقل conduction ويطيل فترة العصيان الفعالة ERP في الأنسجة التي تعتمد على تيار Ca^{++} مثل العقدة الأذينية البطينية AV node. يكون فعالاً في اضطرابات النظم الأذينية أكثر من البطينية. يفيد في تسرعات القلب فوق البطينية الناجمة عن عود الدخول reentrant SV tachycardia وهو ينقص النظم البطيني في الرفرفة الأذينية A. flutter والرجفان الأذيني A. fibrillation. تستعمل حاصرات الكلس CCBs أيضاً في تدبير خناق الصدر وارتفاع الضغط الشرياني. يعطى عن طريق الفم أو الوريد وهو يستقلب بشدة في الكبد. التأثيرات غير المرغوبة : قصور قلب، هبوط ضغط، بطء قلب، إمساك. يتميز الـ Diltiazem بتأثيرات جانبية أقل.

Table 14.1 Antidysrhythmic drugs unclassified in the Vaughan Williams' system

| Drug | Use |
|--------------------|--|
| Atropine | Sinus bradycardia |
| Adrenaline | Cardiac arrest |
| Isoprenaline | Heart block |
| → Digoxin | Rapid atrial fibrillation |
| → Adenosine | Supraventricular tachycardia |
| Calcium chloride | Ventricular tachycardia due to hyperkalaemia |
| Magnesium chloride | Ventricular fibrillation, digoxin toxicity |

الـ Digoxin :

غليكوزيد قلبي يحصر مضخة الـ Na^+/K^+ ATPase في القلب، مؤدياً إلى نقص الكالسيوم في الخلية. يتميز بـ : - تأثير إيجابي على قلووية العضلة القلبية positive inotropic effect. - تأثير سلبي على نظم القلب negative chronotropic effect. ينقص فترة العصيان الفعالة ERP في العقدة الأذينية البطينية AV node وينقص النقل في العقدة الجيبية الأذينية SA node والعقدة الأذينية البطينية AV. يستعمل الـ Digoxin في معالجة الرجفان الأذيني أو الرفرفة الأذينية (ضبط تواتر البطين). يتميز الـ Digoxin بأنه قوي جداً مع هامش أمان ضيق ونصف عمر طويل (حوالي 36 ساعة). يطرح الـ Digoxin بدون تبدل عن طريق الكلية.

الـ Adenosine :

عبارة عن نوكلوزيد بوريني يؤثر على مستقبلات الأدينوزين A1 ويفتح قنوات الـ K^+ الحساسة للأستيل كولين ويثبط دفع الـ Ca^{++} إلى الداخل، بينما يزيد دفع K^+ إلى الخارج: فرط استقطاب.

يبطئ النقل ويزيد فترة العصيان ERP في العقدة الأذينية البطينية AV.

يثبط العقدة الأذينية البطينية AV أكثر من العقدة الجيبية الأذينية SA

يستعمل فقط وريدياً IV (حقن سريع) ويتميز بنصف عمر قصير جداً (> 2 ثانية).

يعتبر الدواء المختار في تسرعات القلب فوق البطينية الحادة acute SV tachyarrhythmias.

التأثيرات غير المرغوبة : توهج flushing، زلة تنفسية، ألم صدري، اضطراب نظم عابر.

مضادات الاستطباب : - تسرع بطيني V. tachycardia

- هبوط ضغط hypotension

- حصار أذيني بطيني متقدم advanced AV block

- السموم أو الأدوية المسرعة للقلب

- تشنج قصبي bronchospasm

- الرفرفة الأذينية أو الرجفان الأذيني A. flutter or fibrillation

- تسرعات القلب البطينية.

ملاحظات حول تصنيف Singh-Vaughn Williams لمضادات اضطراب

النظم القلبي :

- الأدوية ضمن المجموعة الواحدة ليس من الضروري أن تملك تأثيرات سريرية مشابهة.

- معظم الأدوية المتوفرة حالياً تملك تأثيرات متعددة.

- مستقبلات العديد من الأدوية تساهم بشكل واضح بإحداث اضطراب النظم وتأثيرات غير مرغوبة.

- أخيراً يمكن للأطباء المختصين ومن خلال ممارستهم أن يحددوا الدواء الأكثر فعالية بالنسبة لكل مريض.

Therapeutic uses of antiarrhythmics

| Type of arrhythmia | Commonly used drugs | Alternative drugs |
|------------------------------------|---|------------------------|
| Atrial flutter | Propranolol (class II) Verapamil (class IV) | Digoxin |
| Atrial fibrillation | Propranolol (class II) Amiodarone (class III) Anticoagulant therapy | Dofetilide (class III) |
| AV nodal reentry | Propranolol (class II) Verapamil (class IV) | Digoxin |
| Acute supraventricular tachycardia | Adenosine | Verapamil (class IV) |
| Acute ventricular tachycardia | Lidocaine (class I) Amiodarone (class III) | |
| Ventricular fibrillation | Amiodarone (class III) Epinephrine | Lidocaine (class I) |

الأدوية الخافضة لشحوم الدم

Antihyperlipidemic drugs

لمحة عامة عن فرط شحوم الدم :

تكون أمراض القلب الإكليلية CHD مسؤولة عن حوالي نصف الوفيات في الولايات المتحدة الأمريكية حيث

يرتبط معدل انتشار أمراض القلب الإكليلية CHD بـ :

- ↑ LDLc (low-density lipoprotein cholesterol)

- ↑ الشحوم الثلاثية (TG) triacylglycerols

- ↓ الكوليسترول الحميد (HDLc)

تشمل عوامل الخطورة القلبية الوعائية أيضاً كلاً من :

- التدخين cigarette smoking

- ارتفاع الضغط الشرياني HT

- الداء السكري diabetes

- البدانة obesity

يمكن للمستويات المرتفعة من الكوليستيرول أن تكون ناجمة عن :

- **نمط الحياة lifestyle**: مثلاً نقص النشاط الفيزيائي وإتباع نظام غذائي يحتوي على كميات زائدة من

الحموض الدسمة المشبعة saturated fatty acids.

- خلل في المورثات يؤدي إلى اضطراب في استقلاب الدسم.

- أو المشاركة بين العوامل الوراثية ونمط الحياة وهو السبب الأكثر شيوعاً.

إن تغيير نمط الحياة بالمشاركة مع المعالجة الدوائية يسمح بمنع تطور الإصابة

وإنقاص معدلات الوفيات

mortality الناجمة عن أمراض القلب الإكليلية بنسبة 30-40%.

تستعمل الأدوية الخافضة للشحوم لمدة غير محددة، وعند وقف العلاج تعود مستويات

الشحوم إلى مستوياتها

قبل بدء المعالجة.

لمحة عن المواد الدسمة :

الدسم ضرورية لحياة الإنسان وهي تتضمن الكوليستيرول والشحوم الثلاثية.

1- الكوليستيرول Cholesterol:

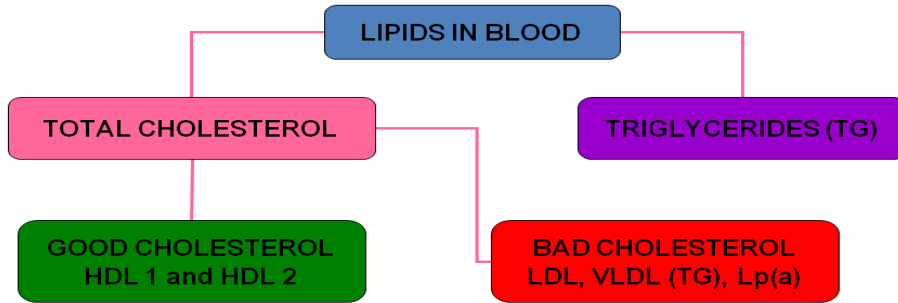
- مركب أساسي لغشاء الخلية.

- هو طليعة لمركبات الـ sterols والـ steroids.

2- الشحوم الثلاثية (TG) Triglycerides:

- تتكون من ثلاثة أحماض دسمة والـ glycerol

- المخزن الرئيس للوقود ، يولد مركباً ذو قدرة عالية (ATP)، الذي يوفر القدرة للتقلص العضلي



الدهم البروتينية :Lipoproteins

هي جزيئات في البلازما تنقل الدهم بما فيها الـ cholesterol.

تصنيف الليبوبروتينات :

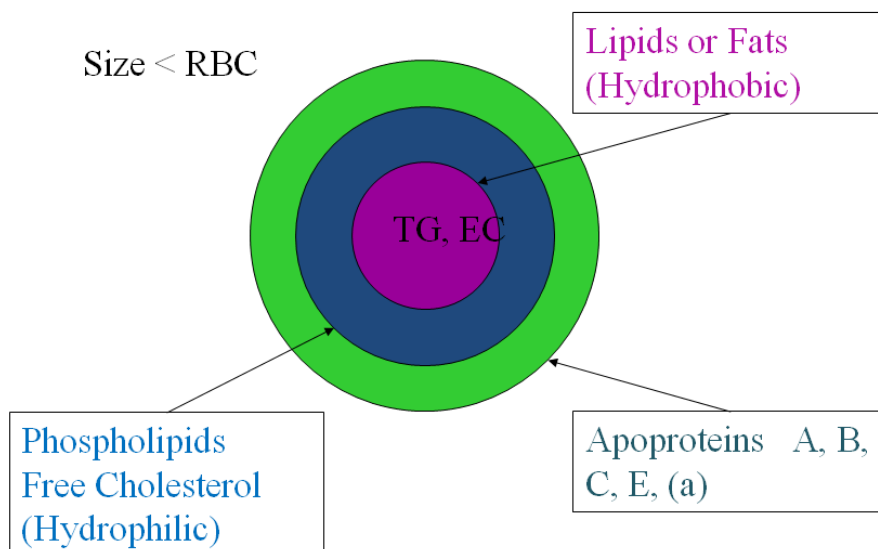
- الـ chylomicrons: تأخذ الدهم من المعى الدقيق خلال الخلايا للمفاوية.
- الـ VLDL (very low density lipoproteins).
- الـ IDL (intermediate density lipoproteins).
- الـ LDL (low density lipoproteins).
- الـ HDL (high density lipoproteins).

تصنيف جزيئات الـ lipoproteins

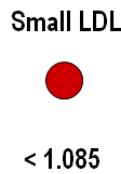
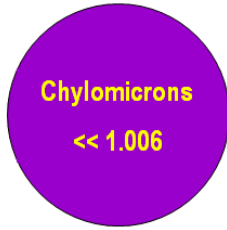
| | Composition | Density | Size |
|---------------------|-------------|---------|-------|
| Chylomicrons | TG >> C, CE | Low | Large |
| VLDL | TG > CE | ↓ | ↓ |
| IDL | CE > TG | | |
| LDL | CE >> TG | ↓ | ↓ |
| HDL | CE > TG | | |



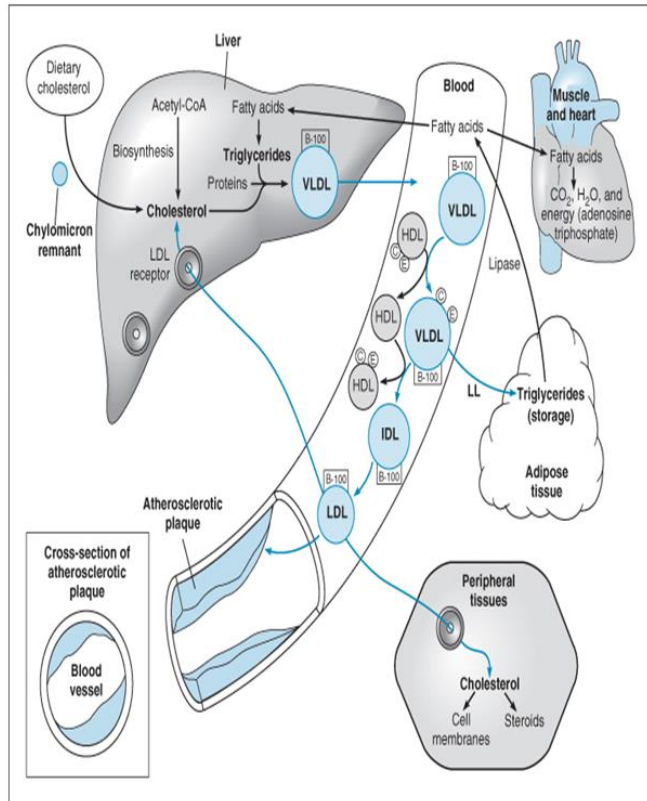
Lipoproteins



Particle size & Density

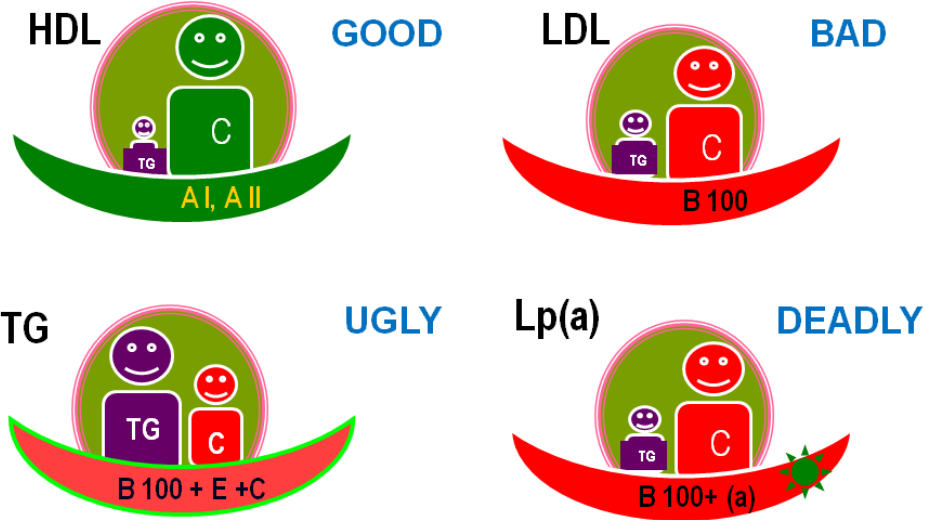


- Chylomicrons** تحمل الدسم الغذائية من جهاز الهضم إلى النسيج الشحمية والكبد
- Chylomicron remnants** تنتج من الـ **Chylomicron** بتأثير **lipoprotein lipases** في الخلايا الأندوتيلالية وتحمل الكوليستيرول إلى الكبد
- VLDL** تصنع في الكبد وتفرز إلى البلازما وهي تحمل **triglycerides** إلى النسيج الشحمي حيث تتحول إلى **LDL** و **IDL**
- LDL** (الكوليستيرول السيء) يوصل الكوليستيرول إلى النسيج المحيطة (المستقبلات) ويلتهم من قبل البالعات وبالتالي يوصل الكوليستيرول إلى اللوحات (العصيدية)
- HDL** (الكوليستيرول الجيد) ينتج من جهاز الهضم وخلايا الكبد، يحمل الكوليستيرول من اللوحة العصيدية إلى الكبد



© Elsevier, Brenner: Pharmacology 2e - www.studentconsult.com

الجيد، السيئ، البغيض، المميت



Normal Lipid Profile

| | |
|-------|------------------------------|
| < 200 | Total Cholesterol ▶ |
| < 150 | TG 'Ugly' Lipid ▶ |
| < 100 | 'Bad' Cholesterols LDL ▶ |
| > 50 | HDL 'Good' cholesterol ▶ |
| < 30 | VLDL is Ugly $TG \div 5$ ▶ |
| < 20 | Lp(a) 'Deadly' cholesterol ▶ |

Lipid Calculations

| | | |
|----------------------------------|----|-----|
| Total Cholesterol | .A | 200 |
| HDL Cholesterol | | 50 |
| LDL Cholesterol (TC –(HDL+VLDL)) | | 120 |
| VLDL Cholesterol (1/5 of TG) | | 30 |
| Triglycerides | B. | 150 |

Today's Safer Values

- Total Cholesterol < 200 •
- Triglycerides < 150 •
- LDL Cholesterol < 100 •
- HDL Cholesterol > 50 (for women 55) •
- Bad Cholesterols the lower the better •
- Good Cholesterols the higher the better •
- Non HDL Cholesterol < 130 •
- Lp(a) values < 20 •
- Homocysteine < 14 μ mols per liter •



فرط شحوم الدم Hyperlipidemia

Types of hyperlipidemias

| | I | IIa | IIb | III | IV | V |
|---------------------|-----|-----|-----|----------|-----|-----|
| Lipids | | | | | | |
| Cholesterol | N-↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑ | N-↑ | ↑ |
| Triglycerides | ↑↑↑ | N | ↑↑ | ↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ |
| Lipoproteins | | | | | | |
| Chylomicrons | ↑↑↑ | N | N | N | N | ↑↑↑ |
| VLDL | N-↑ | N-↓ | ↑↑↑ | N-↑ | ↑↑↑ | ↑↑ |
| LDL | ↓ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ (IDL) | N-↓ | N-↓ |
| HDL | ↓ | N | N | N | N-↓ | ↓ |

فرط شحوم الدم من النمط I :

Type I (Familial hyperchylomicronemia)

زيادة شديدة في عيار الـ chylomicrons في البلازما حتى بعد حمية متوازنة، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة كبيرة في الشحوم الثلاثية TG.

ينجم عن خلل في : - lipoprotein lipase

أو - apolipoprotein CII الطبيعي (نادر)

لا يترافق مع زيادة في أمراض القلب الإكليلية.

العلاج : - حمية فقيرة بالشحوم

- لا توجد معالجة دوائية فعالة في النمط I

فرط شحوم الدم من النمط IIA :

Type IIA (Familial hypercholesterolemia)

زيادة في الـ LDL في البلازما مع مستويات الـ VLDL طبيعية بسبب منع تخريب الـ LDL، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في الكوليستيرول بينما تكون الشحوم الثلاثية TG طبيعية.

ينجم عن خلل في اصطناع الـ LDL أو عمل مستقبلاته، وهو يسرع أمراض القلب الإقفارية بشكل كبير.

العلاج :

- الحمية.

- الشكل متخالف الألائل heterozygotes : Cholestyramine مع الـ Niacin أو أحد الـ Statins.

فرط شحوم الدم من النمط IIB :

Type IIB (Familial combined hyperlipidemia)

يشبه النمط IIA لكن مع زيادة في مستويات الـ VLDL، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في الكوليستيرول والشحوم الثلاثية TG على حد سواء.

ينجم عن زيادة في الاصطناع الكبدي لـ VLDL.
النمط IIB شائع نسبياً.

العلاج : مشابه للنمط IIA.

فرط شحوم الدم من النمط III :

Type III (Familial dysbetalipoproteinemia)

زيادة في الـ IDL في البلازما الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في الشحوم الثلاثية TG والكوليستيرول. ينجم عن زيادة في اصطناع الـ IDL أو نقص استعمله نتيجة طفرة في الـ apolipoprotein E. يتميز بظهور الأورام الصفراء xanthomas وتسريع تطور الأمراض الوعائية عند المرضى متوسطي العمر.

العلاج : - الحمية.

- المعالجة الدوائية : Niacin + Fenofibrate أو الـ Statins.

فرط شحوم الدم من النمط IV :

Type IV (Familial hypertriglyceridemia)

زيادة في الـ VLDL بينما يكون الـ LDL طبيعياً أو منخفضاً، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة كبيرة في الشحوم الثلاثية TG مع كوليستيرول طبيعي أو مرتفع. ينجم عن زيادة اصطناع و/أو نقص إزالة VLDL من البلازما. مرض شائع نسبياً، يتميز بالعديد من التظاهرات السريرية (بدانة، سكري، زيادة حمض البول) بالإضافة إلى تسريع أمراض القلب الإقفارية.

العلاج : - الحمية.

- المعالجة الدوائية (عند الضرورة) : Niacin و/أو Fenofibrate.

فرط شحوم الدم من النمط V :

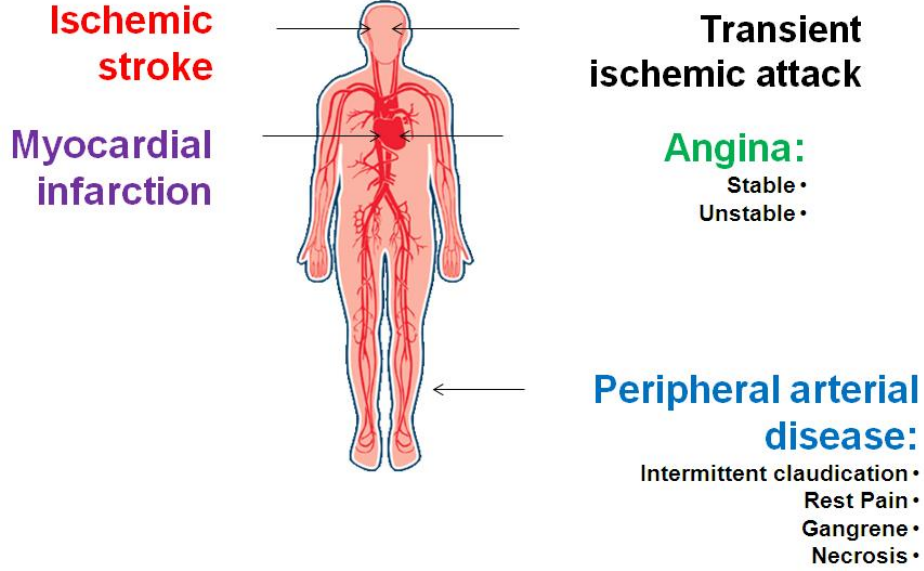
Type V (Familial mixed hypertriglyceridemia)

زيادة في الـ chylomicrons والـ VLDL بينما يكون الـ LDL طبيعياً أو منخفضاً، الأمر الذي يؤدي إلى ارتفاع الكوليستيرول مع زيادة كبيرة في الشحوم الثلاثية TG. ينجم عن زيادة اصطناع أو نقص تصفية الـ VLDL والـ chylomicrons (عادة بسبب خلل وراثي). يظهر عادة عند البالغين المصابين بالبدانة أو السكري.

العلاج : - الحمية

- المعالجة الدوائية (عند الضرورة) : Niacin و/أو Fenofibrate، أو أحد الـ statins.

Major Clinical Manifestations of Atherothrombosis



أهداف المعالجة :Treatment goals

تتكون شحوم الدم غالباً من الليبوبروتينات lipoproteins (جزينات كروية كبيرة مكونة من الدسم lipids و بروتينات نوعية تدعى الـ apolipoproteins) تشمل الليبوبروتينات المهمة سريرياً كلاً من LDL، VLDL، الشيلوميكرون chylomicrons، HDL. إن معدل حدوث أمراض القلب الإكليلية يتناسب طردياً مع المستويات المرتفعة من الكوليستيرول الكلي في الدم وبشكل أقوى مع الـ LDLc. المستويات المرتفعة من الـ HDLc تترافق مع نقص خطر حدوث أمراض القلب. الهدف الأول في المعالجة الخافضة للشحوم هو خفض مستويات الـ LDLc. تختلف مستويات الشحوم المرغوبة باختلاف عوامل الخطورة القلبية الوعائية ووجود أمراض القلب الإكليلية.

الخيارات العلاجية في فرط كوليستيرول الدم :

في حال وجود ارتفاع معتدل في شحوم الدم، يمكن لتبديل نمط الحياة (الحمية، النشاط الفيزيائي، إنقاص الوزن) أن تؤدي إلى تعديل طفيف في شحوم الدم (LDL ↓، HDL ↑) لكن معظم المرضى غير قادرين على تعديل نمط حياتهم بشكل كاف لذلك لا بد من اللجوء للمعالجة الدوائية. إن المرضى الذين لديهم LDL < 160 ملغ % مع وجود عامل خطورة رئيسي آخر (مثل ارتفاع الضغط الشرياني، السكري، التدخين، قصة عائلية لإصابة مبكرة بأمراض القلب الإكليلية) يحتاجون للمعالجة الدوائية. المرضى الذين لديهم عاملين أو أكثر من عوامل الخطورة القلبية الوعائية يجب أن يعالجوا بصورة أكثر فعالية

بهدف تخفيض LDL إلى أقل من 100 ملغ % وأحياناً أقل من 70 ملغ %.

الخيارات العلاجية في زيادة الشحوم الثلاثية :

إن الزيادة في الشحوم الثلاثية TG تترافق بشكل مستقل مع زيادة خطر حدوث أمراض القلب الإكليلية. يشكل تبديل نمط الحياة (الحمية، النشاط الفيزيائي) الخيار الأول في معالجة زيادة الشحوم الثلاثية. يعتبر النياسين Niacin ومشتقات الفيبرات fibrates أكثر الأدوية فعالية في معالجة زيادة الشحوم الثلاثية. إن خفض الشحوم الثلاثية يعد من الفوائد الثانوية للمعالجة بالستاتينات statins (الفائدة الأولية هي خفض LDL).

العلاج بتبديل نمط الحياة lifestyle

| Recommended Intake | Nutrient |
|-------------------------|-----------------|
| < 7% of calories | Saturated fat • |
| Up to 10% of calories | PUFA fat • |
| Up to 20% of calories | MUFA fat • |
| 25–35% of calories | Total fat • |
| 50–60% of calories | Carbohydrate • |
| 20–30 grams per day | Fiber • |
| Approx. 15% of calories | Protein • |
| Less than 200 mg/day | Cholesterol • |

المعالجة بالحمية

الأدوية الخافضة للشحوم :

يوجد العديد من الأدوية الخافضة لشحوم الدم وهي تعمل بآليات مختلفة :

- إنقاص إنتاج الليبوبروتينات

- زيادة تحرب الليبوبروتينات

- إنقاص امتصاص الكوليستيرول

- زيادة إزالة الكوليستيرول من الجسم

تستعمل الأدوية الخافضة للشحوم كلاً على حدة أو تشترك مع بعضها البعض.

يجب أن تترافق هذه الأدوية مع حمية مناسبة بالإضافة إلى تصحيح عوامل الخطورة القلبية الوعائية.

يمكن تصنيف الأدوية الخافضة للشحوم إلى :

1- أدوية فرط كوليستيرول الدم :

3-hydroxy-3- methylglutaryl Co A (HMG-CoA) reductase inhibitor -

Bile acid-binding resin -

Ezetimibe -

2- الأدوية الخافضة للـ TG المرتفع والرافعة للـ HDL-C:

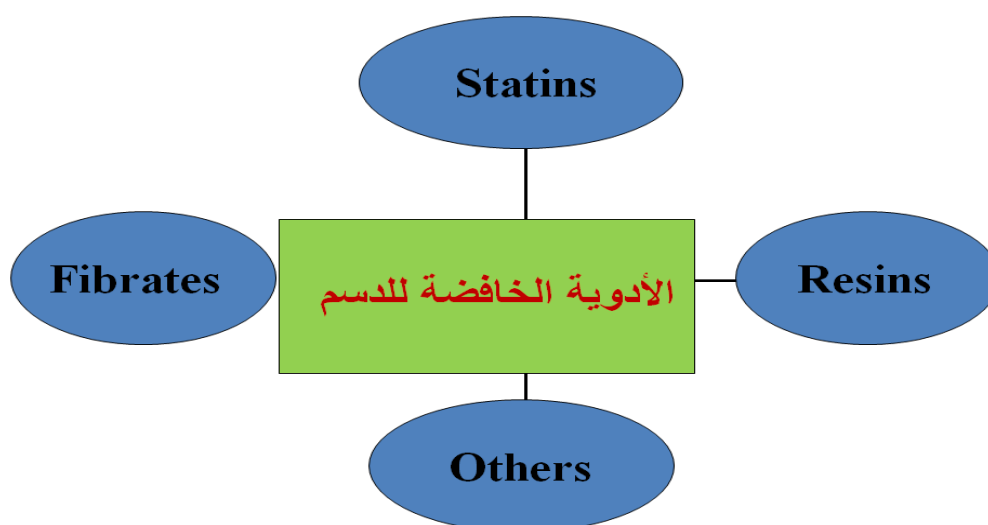
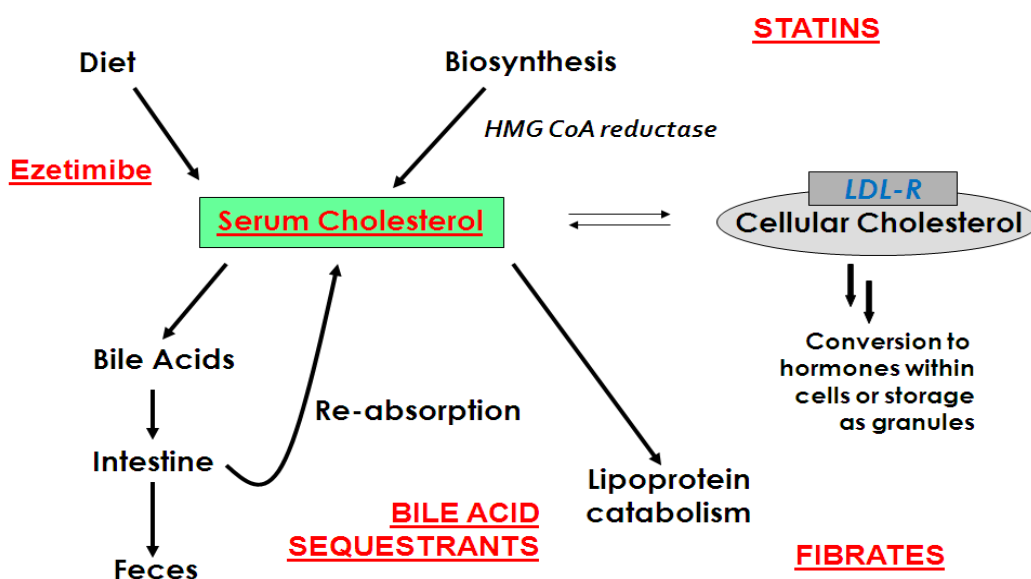
Fibric acid derivatives -

Niacin -

3- الأدوية الخافضة للـ TG المرتفع:

Fish oil (Omega 3) -

Strategy for Controlling Hyperlipidemia



مثبطات الـ HMG-Co A reductase:

تدعى أيضاً الستاتينات statins وهي تثبط الـ 3-hydroxy-methyl glutaryl coenzyme A reductase التي تحفز تحول HMG-Co A إلى mevalonic acid. تخفض هذه الأدوية مستويات LDL المرتفعة مؤدية إلى إنقاص معدلات الحوادث الإكليلية والوفيات الناجمة عن أمراض القلب الإكليلية. تشكل الخط الأول والأكثر فعالية في معالجة المرضى الذين لديهم زيادة في الـ LDLc. لقد تم إثبات أهمية خفض الـ LDL بالـ statins عند: - المرضى الذين لديهم أمراض قلب اكليلية CHD مع أو بدون زيادة في شحوم الدم. - الرجال الذين لديهم زيادة في شحوم الدم لكن بدون CHD معروفة. - الرجال والنساء الذين لديهم مستويات طبيعية من الكوليستيرول الكلي و LDL وليس لديهم CHD معروفة.

لمحة عامة عن الـ Statins:

يعتبر الـ Mevastatin أول statin تم اكتشافه عام 1976 بالصدفة أثناء البحث عن مضاد حيوي منتج من قبل الفطور (تأثير مثبط لاصطناع الكوليستيرول) لكن لم يتم تسويق هذا المركب التجريبي نهائياً. الـ Lovastatin هو أول دواء تم تسويقه تجارياً من زمرة الـ statins. أكثر الـ statins استعمالاً في الوقت الحاضر هي:

Atorvastatin -

Rosuvastatin -

Pitavastatin -

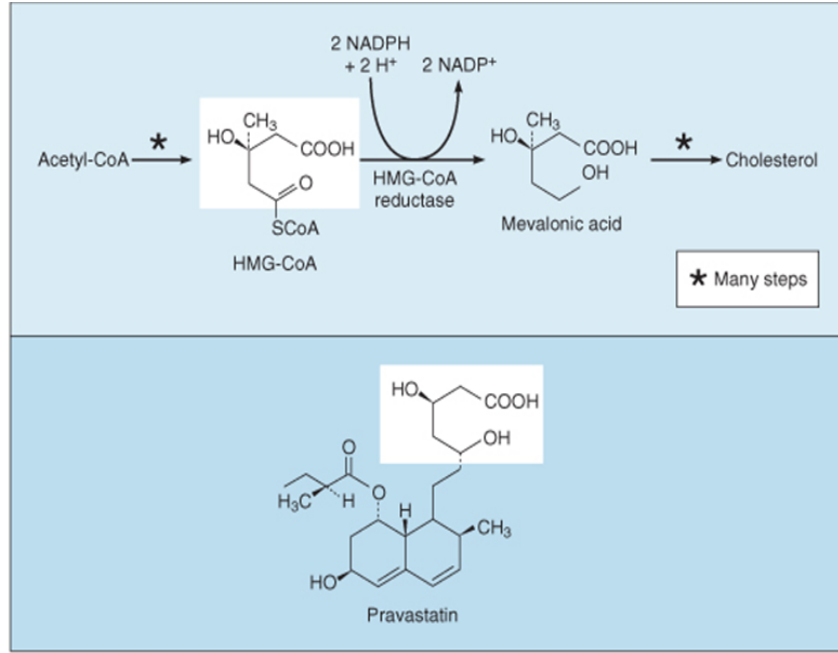
Simvastatin -

قل استعمال الـ Pravastatin والـ Fluvastatin كثيراً في الوقت الحاضر. تم سحب الـ Cerivastatin بشكل طوعي من قبل الشركة المصنعة (Bayer) بسبب انحلال عضلي قاتل (52 حالة وفاة).

الحرائك الدوائية للـ Statins:

يتميز الـ Simvastatin والـ Lovastatin بأنهما عبارة عن طلائع دوائية prodrugs تتحول بالحلمهة إلى مستقلبات فعالة. تتميز الـ statins عموماً بتوافر حيوي منخفض بسبب خضوعها للاستقلاب بالعبور الكبدى الأولي، وهي تعطى عن طريق الفم وتستقلب في الكبد (النسيج الهدف). تطرح بصورة رئيسية في الصفراء والبراز مع بعض الإطراح الكلوي، ويتراوح العمر النصفى بين 1,5-2 ساعة عادة باستثناء الـ Atorvastatin (حوالي 14 ساعة) والـ Rosuvastatin (حوالي 19 ساعة). يعتبر الـ Pitavastatin والـ Atorvastatin والـ Rosuvastatin أقوى هذه المركبات تليها مركبات Simvastatin و Pravastatin ثم Lovastatin و Fluvastatin.

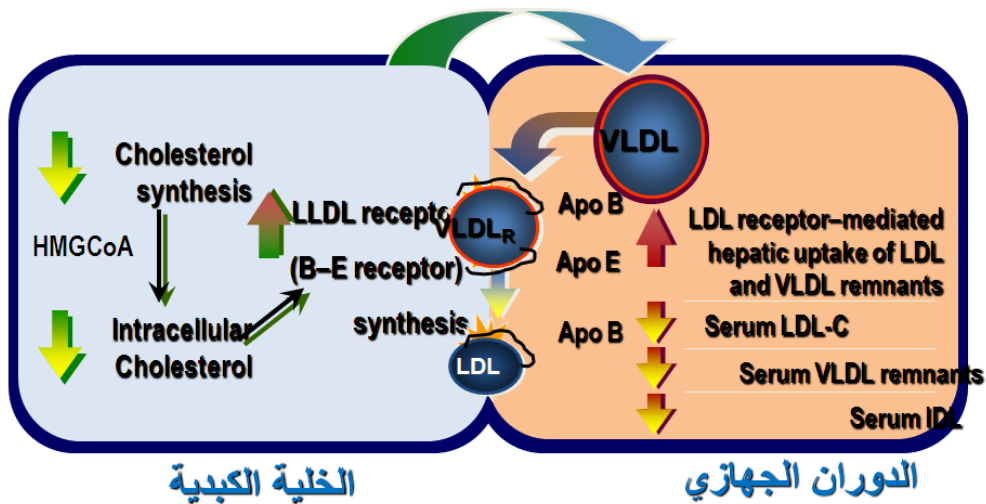
مثبطات HMG-CoA reductase



© Elsevier. Brenner: Pharmacology 2e - www.studentconsult.com

| Therapy | Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Concentration | High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol Concentration | Total Triglyceride Concentration | Other Effects |
|------------------------------|---|--|----------------------------------|------------------------------------|
| HMG-CoA reductase inhibitors | ↓20-50% | ↑10% | ↓10-40% | Increase in hepatic LDL receptors. |

آلية تأثير الـ Statins



١. ↓ اصطناع الكولستيرول في الكبد
٢. ↓ الكولستيرول داخل الخلايا
٣. تنظيم أعلى لمستقبلات الـ LDL
٤. ↑ قبض الكولستيرول غير الـ HDL من الدوران

الحرائك الفارماكولوجية للـ Statins الأكثر استعمالاً

| | Bioavailability | Dosage (mg) | T1/2 (hours) | Metabolism | Elimination |
|------------------------------------|-----------------|-------------|--------------|------------|--------------|
| Atorvastatin (Lipitor*) | ~ 12% | 10 – 80 | 14 | hepatic | bile |
| Rosuvastatin (Crestor*) | ~ 20% | 5 – 20 | 19 | hepatic | Urine, feces |
| Pitavastatin (Livalo*) | ~ 60% | 1 – 4 | 11 | hepatic | feces |
| Simvastatin (Zocor*) | ~ 5% | 20 – 80 | 2 | hepatic | Urine, feces |
| Pravastatin (Pravachol*) | ~ 17% | 10 – 40 | 2 | hepatic | urine |

الجرعات العلاجية من Statins

| <u>Dose Range</u> | <u>Statin</u> |
|-------------------|---------------|
| 20–80 mg | Lovastatin |
| 20–40 mg | Pravastatin |
| 20–80 mg | Fluvastatin |
| 20–80 mg | Simvastatin |
| 10–80 mg | Atorvastatin |
| 5–20 mg | Rosuvastatin |

الاستعمالات السريرية لـ Statins:

- الوقاية الثانوية لإحتشاء العضلة القلبية عند المرضى الذين يشكون من أعراض أمراض تصلب شرياني (خناق صدر، هجمة قصور تروية عابر) وبعد احتشاء العضلة القلبية الحاد أو السكتة الدماغية.
- الوقاية البدئية لأمراض شرياني عند المرضى ذوي الخطر الشديد بسبب ارتفاع تركيز الكوليستيرول في البلاسما وخاصةً عند الذين يملكون عوامل خطر أخرى للإصابة بتصلب الشرايين.
- تكون هذه الأدوية فعالة في خفض مستويات الكوليستيرول في جميع أشكال فرط شحوم الدم.
- تعطى الـ statins غالباً بالمشاركة مع بقية الأدوية الخافضة للشحوم.
- في حوالي ربع الحالات لا تكفي المعالجة بـ statins للوقاية من الحوادث الإكليلية وبالتالي لا بد من استعمال وسائل إضافية (الحمية، النشاط الفيزيائي، أدوية أخرى).
- تكون الـ statins أقل فعالية عند مرضى ارتفاع الكوليستيرول الدموي العائلي ذوي الزيغوت المتجانس الألائل homozygous (بسبب نقص مستقبلات LDL).
- يخفض الـ Atorvastatin كوليستيرول البلاسما عند مرضى ارتفاع الكوليستيرول الدموي العائلي ذوي الزيغوت المتجانس الألائل (homozygous).

التأثيرات غير المرغوبة adverse effects:

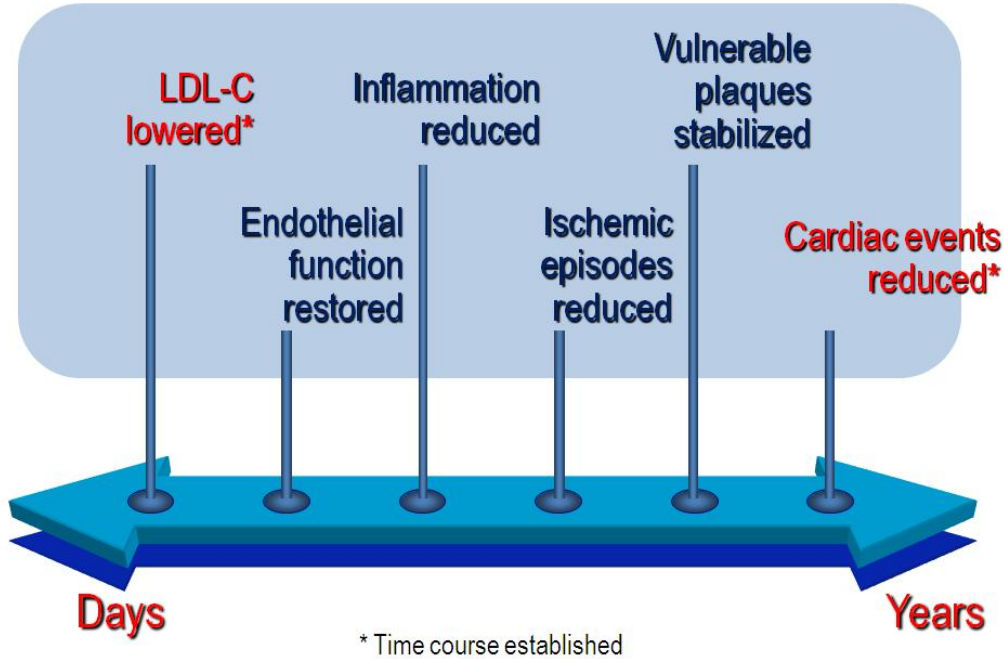
- تأثيرات جانبية مشتركة : صداع، آلام عضلية، تعب، عدم تحمل هضمي، علامات أنفلونزا.
- ارتفاع إنزيمات الكبد : (0,5-2,5 %) من الحالات وهي ترتبط بالمقدار.
- اعتلال عضلي myopathy: عند 0,2-0,4 % من المرضى.
- حالات نادرة من الانحلال العضلي rhabdomyolysis.
- يمكن إنقاص هذه الأخطار بـ :
- 1- استعمال الـ statins بحذر عند المرضى المصابين بقصور في الكلية.
- 2- استعمال المقدار الأدنى الفعال.
- 3- تشرك الـ statins بحذر مع الـ fibrates.
- يتطلب التسمم العضلي وقف استعمال الـ statins.
- توجد نظريتان لتفسير الألم العضلي أو الانحلال العضلي rhabdomyolysis عند استعمال الـ Statins:
- 1- تؤثر الـ Statins على بروتين في الخلايا العضلية يلعب دوراً في نمو العضلة.
- 2- تنقص الـ Statins مادة تدعى Coenzyme Q10 (تساعد العضلات على إنتاج الطاقة).
- يمكن للانحلال العضلي أن يسبب : أذية كبدية، قصور كلية، الموت في حالات نادرة.
- يمنع استعمال هذه الأدوية أثناء الحمل والإرضاع وعند الأطفال والمراهقين.

التأثيرات الفارماكودينامية الواعدة لـ statins:

- تحسين الوظيفة الاندوتليالية.
- إنقاص الالتهاب الوعائي والتجمع الصفحي.
- تأثير مضاد للتخثر.
- ثبات اللوحات العصيدية.

- زيادة النوعية الجديدة في النسيج المصابة بقصور التروية.
- تفاقم انحلال الفيبرين.
- تثبيط المناعة.
- موت الخلايا الهادمة للعظم (osteoclasts) وزيادة في اصطناع وفعالية الخلايا البانية للعظام (osteoblasts).

Time course of Statin effects



النياسين (Niaspan*) Niacin (Nicotinic acid):

يدعى أيضاً الـ Vitamin B3، وهو ينقص الـ LDLc بنسبة 10-20 %، وهو أكثر الأدوية فعالية في زيادة HDLc (الاستطباب الأساسي).

يخفض مستويات الكوليستيرول والـ TG لذلك فهو يفيد بشكل خاص في معالجة فرط شحوم الدم العائلي familial hyperlipidemia.

يستعمل أيضاً في معالجة الأشكال الأخرى الشديدة من فرط كوليستيرول الدم hypercholesterolemia (غالباً بالمشاركة مع الأدوية الأخرى).

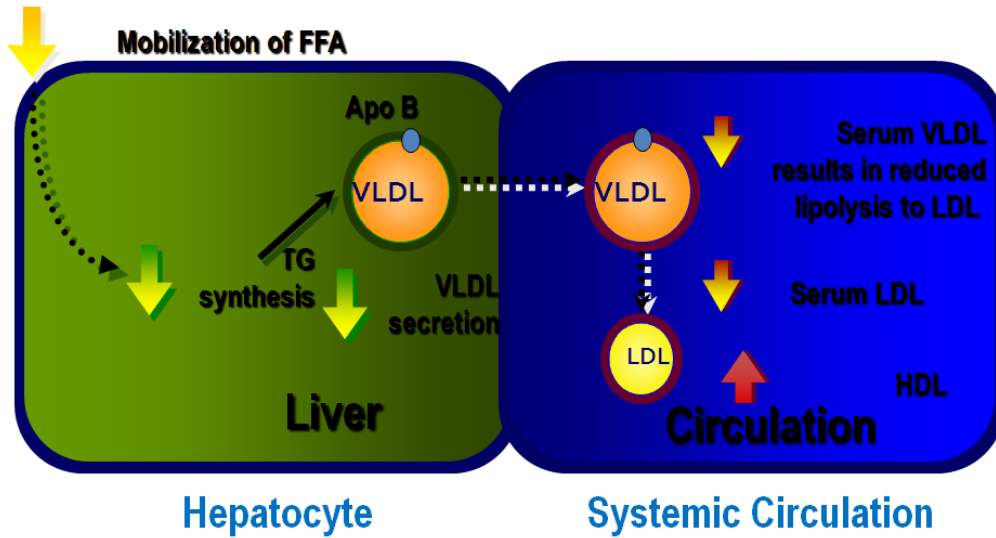
يمكن أن يستعمل بالمشاركة مع الـ statins (توجد مشاركة ثابتة بين الـ Lovastatin والنياسين مديد التأثير = Simcor*).

يعطى عن طريق الفم وهو يتحول في الجسم إلى nicotinamide الذي يتداخل ضمن الـ

nicotinamide-adenine dinucleotide (NAD⁺)

الجرعة : 16 ملغ يومياً عند الرجال (14 ملغ عند النساء).

آلية تأثير الـ Niacin (Nicotinic acid)



ينقص إنتاج الكبد لـ VLDL و الـ apo B



آلية تأثير الـ Niacin:

يثبط الـ Niacin انحلال الشحوم في النسيج الشحمي (المصدر الرئيسي لـ FFAs في الدوران الدموي). يستعمل الكبد الحموض الدسمة الحرة FFAs الموجودة في الدوران الدموي لاصطناع الـ TG، لذلك فإن الـ Niacin ينقص اصطناع الـ TG الضرورية لإنتاج الـ VLDL. يتحول الـ VLDL الجائل في الدوران إلى الـ LDL. بالنتيجة، ينقص الـ Niacin مستويات الشحوم الثلاثية (VLDL) والكوليسترول (LDL). يزيد الـ Niacin مستويات الـ HDL، لكنه لا ينقص الوفيات القلبية الوعائية. من جهة أخرى، يقوم الـ Niacin بزيادة إفراز T-PA وإنقاص مستويات الفيبرينوجين في البلازما، لذلك فهو يستطيع معاكسة الخلل في الوظائف الاندوتيلالية التي تساهم في الخثار الوريدي المترافق مع فرط كوليسترول الدم وتصلب الشرايين.

التأثيرات غير المرغوبة لـ Nicotinic Acid:

- احمرار شديد في الجلد مترافق مع إحساس مزعج بالحرارة والحكة (يمكن إنقاص هذا التأثير بإعطاء الـ Aspirin قبل استعمال النياسين).
- سمية كبدية.
- نفاقم القرحات الهضمية، ألم بطني.
- عدم تحمل الغلوكوز.
- زيادة حمض البول (تنشيط الإفراز الأنبوبي لحمض البول)، مع إمكانية حدوث النقرس

يمكن إنقاص التأثيرات غير المرغوبة باستعمال الأشكال مديدة التأثير.

مضادات الاستطباب :

- أذية كبدية أو ارتفاع غير مفسر بأنزيمات الكبد.

- القرحة الهضمية.

مشتقات الـFibric Acid:

- تنبه أكسدة الحموض الدسمة وتؤدي إلى تحرر الحموض الدسمة الحرة من مخازنها في النسيج الشحمية أو للاستقلاب في العضلات المخططة.

- تزيد من فعالية الـ lipoprotein lipase وبالتالي تزيد من إماهة الشحوم الثلاثية إلى chylomicrons و VLDL.

- تنقص إنتاج VLDL في الكبد، كما أنها تسبب زيادة قبط الـ LDL في الكبد.

- تحسن تحمل الجلوكوز.

- تثبط الالتهاب في الليف الأملس الوعائي.

- تم سحب الـ Clofibrate من الأسواق عام 2002 بسبب التأثيرات غير المرغوبة (زيادة معدلات الوفيات أثناء وبعد المعالجة بهذا الدواء) على الرغم من خفض الكولسترول بشكل جيد، ولم تحدد أسباب الزيادة في الوفيات (ليست ناجمة عن الأمراض القلبية).

التأثيرات الهامة :

- ↓ TG (20-60 %)، ↓ LDL (25 %)، ↓ اصطناع VLDL.

- ↑ HDLc (10-20 %).

الحرانك الدوائية :

- يمتص كلاً من الـ Fenofibrate والـ Gemfibrozil بشكل كامل تقريباً بعد الجرعة الفموية.

- يستقلبان بشكل كبير في الكبد وبطرحان عن طريق الكلية.

- يتميز الـ Fenofibrate بأنه طليعة دواء prodrug يستقلب في العضوية إلى Fenofibric acid

المسؤول عن التأثيرات الرئيسية للدواء.

آلية تأثير الـ Fibrates:

- تزيد فعالية الـ lipoprotein lipase.

- تنقص اصطناع الحموض الدسمة في الكبد.

- تثبط فعالية الـ HMG co-enzyme A reductase.

- تزيد فعالية الـ LCAT (Lecithine-Cholesterol Acetyl Transferase).

- تزيد إنتاج الـ Apo A I والـ Apo A II.

الاستعمالات السريرية للـ Fibrates:

1- اضطرابات شحوم الدم المختلطة Mixed hyperlipidemia:

- النمط IIa (LDL ↑)

- النمط III (IDL ↑)

- النمط IV (VLDL ↑)

تكون أقل فعالية من الـ statins في معالجة فرط شحوم الدم من النمط IIa.
2- المرضى ذوي الـ HDL المنخفض مع خطورة عالية للإصابة بالتصلب العصيدي
(غالباً مرضى السكري
نمط 2).

التأثيرات الجانبية للـ Fibrates:

- تأثيرات هضمية : اضطرابات معدية معوية خفيفة تتراجع تدريجياً.
 - زيادة إمكانية تشكل الحصيات lithiasis بسبب زيادة إطراح الكولسترول في الصفراء.
 - ألم عضلي myalgia وأحياناً انحلال عضلي rhabdomyolysis خاصة عند المرضى المصابين بقصور كلوي أو في حال مشاركتها مع الـ statins.
 - يمكن لهذه الأدوية أن تزيد التراكيز البلاسمية لمضادات التخثر الفموية والـ sulfunylureas (نتيجة إزاحتها عن مواقع ارتباطها).
 - مضادات الاستطباب :** الحمل، الإرضاع، أذية كبدية أو كلوية شديدة، أمراض صفراوية.
- قامت الـ FDA عام 2016 بسحب الموافقة على المشاركة بين الـ statins والـ Fenofibrate بسبب عدم وجود زيادة في التأثيرات المفيدة مع زيادة التأثيرات غير المرغوبة.

| الجرعة | الأشكال الصيدلانية | الدواء |
|--|--------------------------|--|
| 100-200 mg x 1-2/day | Cap. 67, 100, 200,300 mg | Fenofibrate (Lipofen*, Lipanthyl*) |
| 200 mg x 2/day | Tab. 200, 400 mg | Bezafibrate (Befizal*, Bezalip*) |
| 1 tab. X 1 /day | Cap. (Tab.) 100 mg | Ciprofibrate (Lipanor*, Zentiva*) |
| 1 tab. X 2/day (30 min. before meals) | Tab. 600 mg | Gemfibrozil (Lipur*) |
| Antara*: 30-90 mg x 1/day (with or without meals) Lofibra*: 67-200 mgx1/day (after meals) | Cap. 30, 67, 90 mg | Fenofibrate micronized (Antara* 30, 90 mg, Lofibra* 67 mg) |

الراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية **Bile acid resins**:

- عبارة عن راتنجيات تربط الحموض الصفراوية وتشكل معها مركباً يتم إطراره في البراز الأمر الذي يؤدي إلى: 1- منع عود امتصاص الحموض الصفراوية.
- 2- زيادة تحول الكولستيرول إلى حموض صفراوية في الخلايا الكبدية.
- تؤدي هذه العملية إلى نقص تركيز الكولستيرول داخل الخلايا الأمر الذي يؤدي إلى زيادة القبط الكبدي (نتيجة زيادة مستقبلات الـ LDL) للكولستيرول الحاوي على جزيئات LDL (نقص مستويات LDLc في الدم).
- تتميز هذه الأدوية بأنها معتدلة الفعالية (تأثيرها ضعيف على مستويات الـ HDLc و الـ TG) وجيدة التحمل وهي ذات وزن جزيئي كبير وتحتوي الـ CF.
- تعتبر خياراً ممتازاً عند الأشخاص غير القادرين على تحمل بقية الأدوية.
- التأثيرات الرئيسية : - نقص الـ LDLc بنسبة 15-30% .
- زيادة الـ HDLc بنسبة 3-5% .
- تعطى عن طريق الفم وهي لا تمتص في الأمعاء (غير منحلّة في الماء وهي ذات وزن جزيئي مرتفع) وتطرح في البراز.
- مضادات الاستطباب : - شذوذ الـ betalipoproteinemia .
- انسداد صفراوي.
- زيادة الـ TG (< 400 ملغ/ دل) .

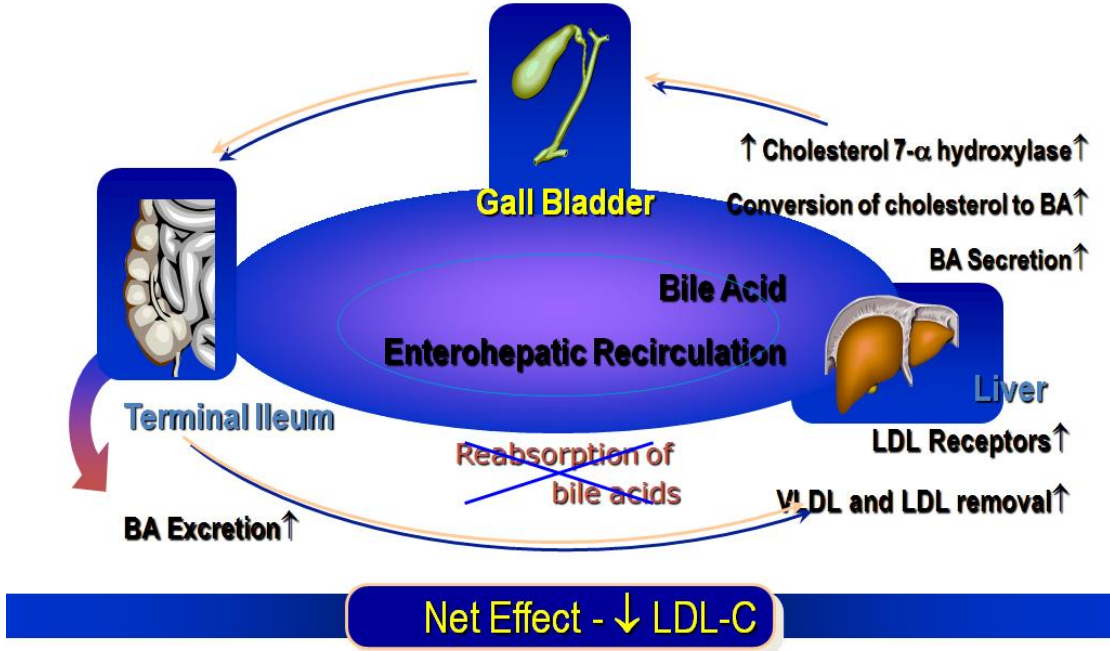
الراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية

حصر الحموض الصفراوية في السبيل الهضمي ← يمنع عود امتصاصها
والعبور الكبدي الأولي

تكون النتيجة:



آلية تأثير الراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية



Bile acid resins

| الجرعة | الأشكال الصيدلانية | الدواء |
|---------------------------|---------------------|--|
| 4-16 g/day (1-3/d) | Packets | Cholestyramine (Questran*, Prevalite*) |
| 2 g x 2/day (Max. 16 g/d) | Tab. 1g, susp. | Colestipol (Colestid*, Cholestabyl*) |
| 4-6 tab. /day (1-2/d) | Tab. 625 mg, powder | Colesevelam (Cholestagel*, Lodalis*) |

الاستعمالات السريرية للراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية :

- تعتبر الأدوية المختارة (غالباً بالمشاركة مع الحمية أو الـ Niacin) في معالجة فرط شحوم الدم من النمط IIa و IIb.

- فرط كوليستيرول الدم العائلي متغاير الألائل heterozygous familial hypercholesterolemia :
تشارك مع الـ statins إذا كان الجواب غير كاف.

- فرط كوليستيرول الدم hypercholesterolemia : عندما يكون هناك مضاد استقلاب للسستاتينات.
- استعمالات ليس لها علاقة بالتصلب العصيدي:

1- الحكة عند المرضى المصابين بانسداد صفراوي جزئي.

2- إسهالات صفراوية (اعتلال سكري عصبي).

التأثيرات غير المرغوبة :

- اضطرابات هضمية : كالغثيان والإمساك

- يمكن لـ Cholestyramine والـ Colestipol أن تؤثر، عند إعطائها بجرعات عالية، على الامتصاص المعوي للفيتامينات المنحلة بالدم (A, D, E, K).

- يمكن لـ Cholestyramine والـ Colestipol أن تتداخل مع الامتصاص المعوي لبعض الأدوية مثل pravastatin, fluvastatin, digoxin, warfarin, phenobarbital, thiazides, aspirin لذلك يجب استعمال هذه الأدوية قبل ساعة إلى ساعتين أو بعد 4-6 ساعات من استعمال الراتنج.

الـ (Zetia*) Ezetimibe:

يثبط الامتصاص المعوي للكولسترول، وهو ينقص الـ LDL بنسبة 17 % ، لكنه لا ينقص معدلات الوفيات القلبية الوعائية.

ينقص الـ TG بنسبة 6 %، بينما يزيد الـ HDL بشكل ضئيل (1.3 %).

يعطى مرة واحدة يومياً (10 mg) مع أو بدون الطعام.

يستقلب في الكبد، وي طرح في البول والصفراء، ويتميز بنصف عمر حيوي طويل (حوالي 22 ساعة).

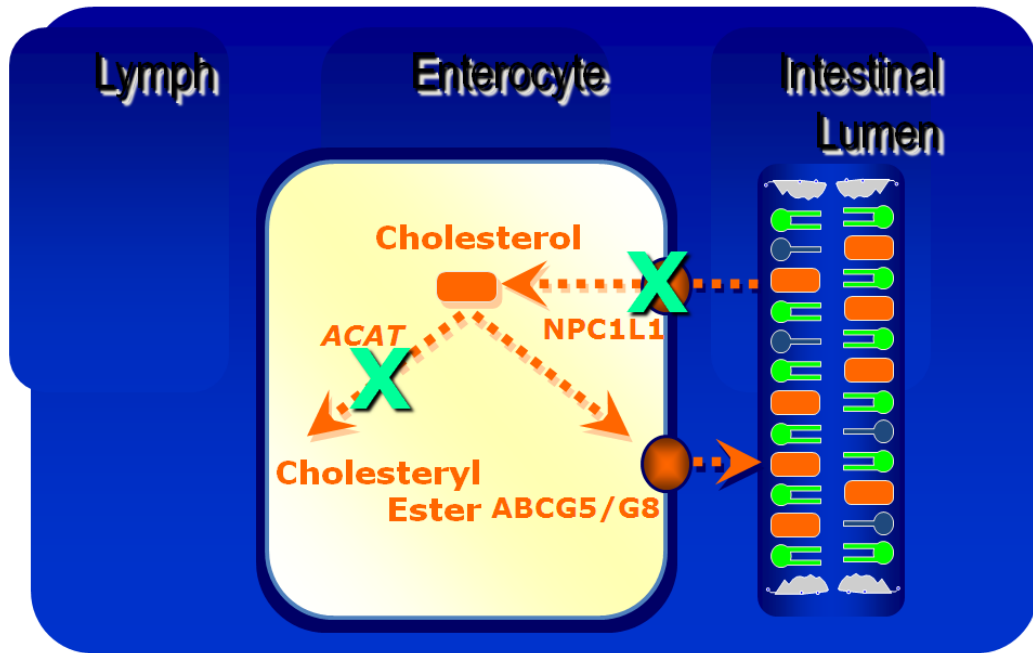
يمكن مشاركة الـ Ezetimibe مع أدوية أخرى :

- المشاركة مع الـ statins تنقص الـ LDL-C بنسبة 20 %.

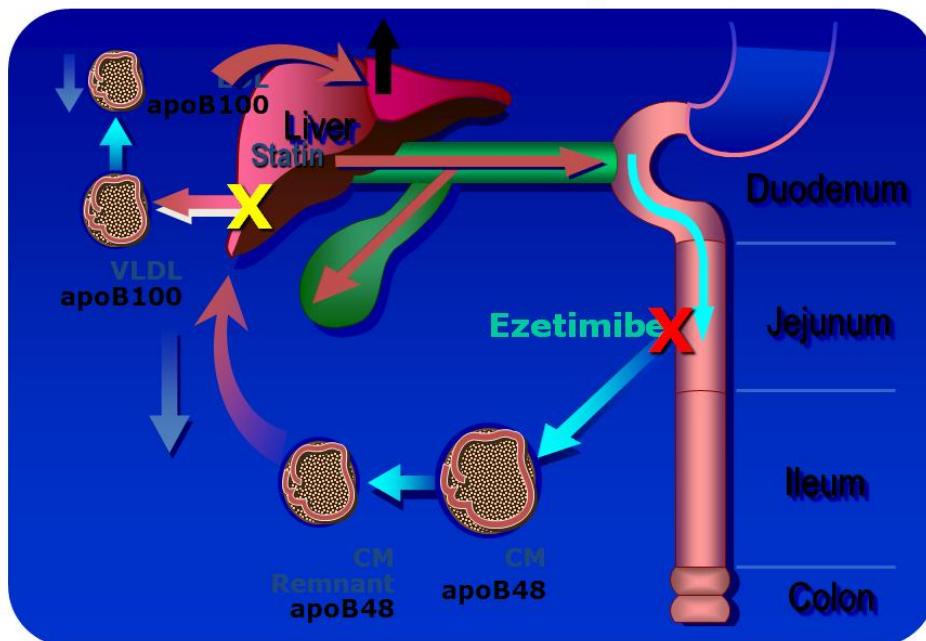
- توجد مشاركة بين الـ Ezetimibe والـ Simvastatin (Vytorin*).

يجب عدم استعمال الـ Ezetimibe في حال وجود قصور كبد معتدل أو شديد.

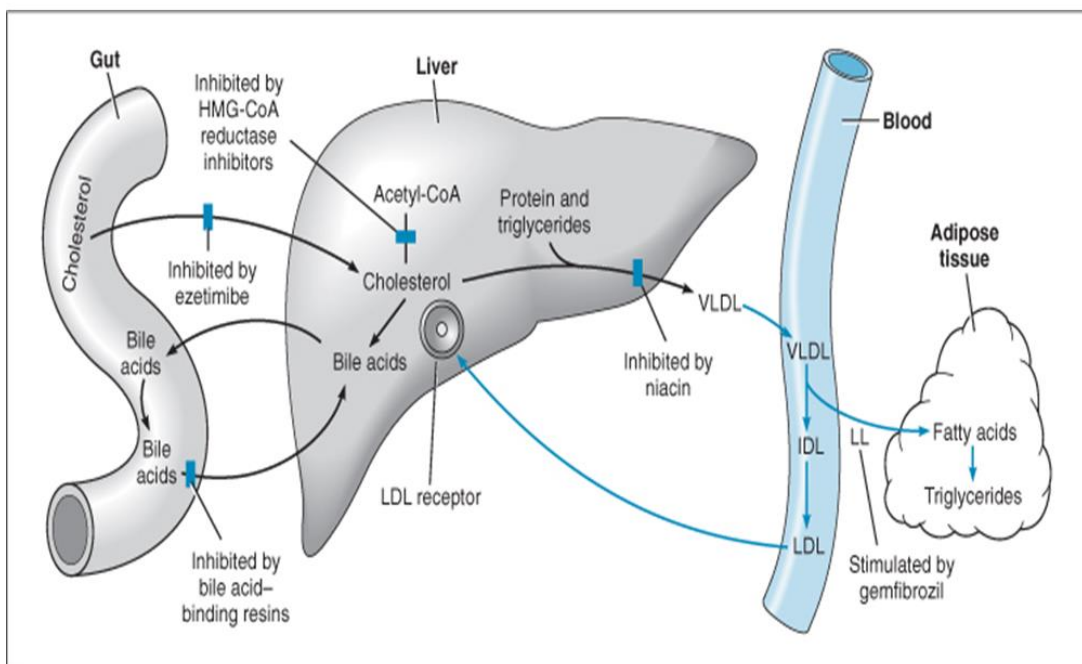
امتصاص الكولستيرول



تنشيط مزدوج (Statin + Ezetimibe)

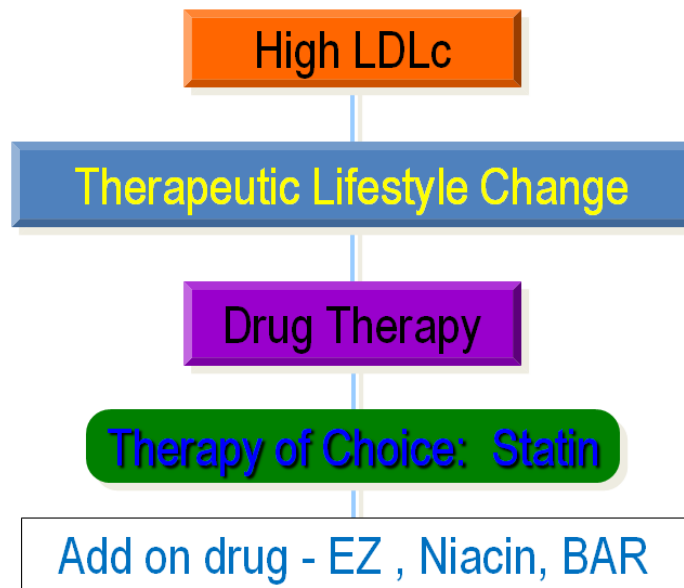


مواقع وآلية تأثير أدوية فرط الدسم الدموية

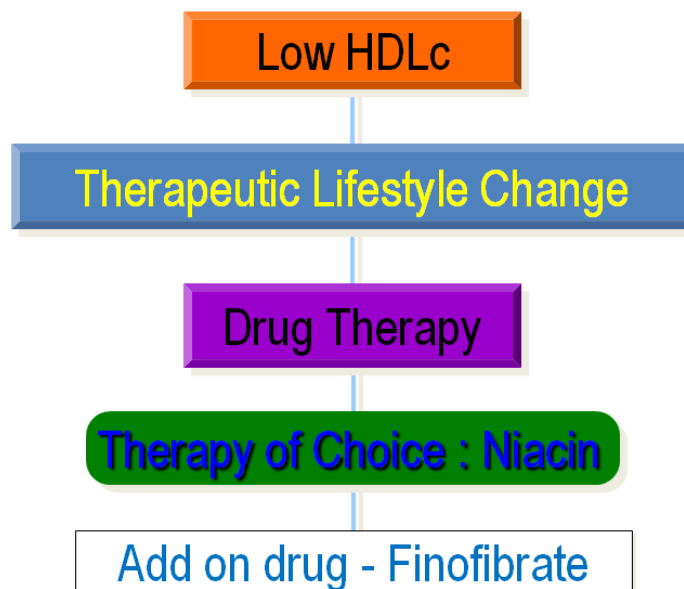


© Elsevier. Brenner: Pharmacology 2e - www.studentconsult.com

Treatment of ↑ LDLc



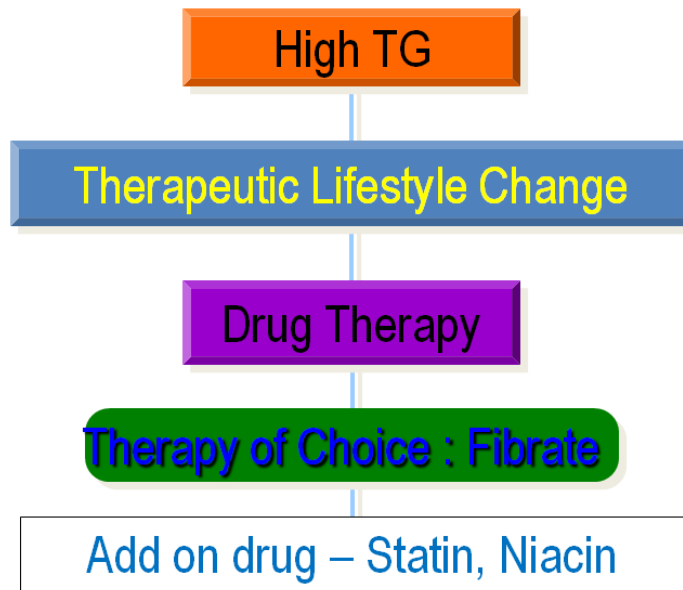
Treatment of ↓ HDLc



أسباب إنخفاض الـ HDL:

- التدخين
- البدانة (الدهم الحشوية)
- عدم الفعالية الفيزيائية
- حمية غنية جداً بالكاربوهيدرات
- الداء السكري من النمط II
- فرط triglyceridemia
- بعض الأدوية (beta-blockers, androgenic steroids)

Treatment of ↑ TG

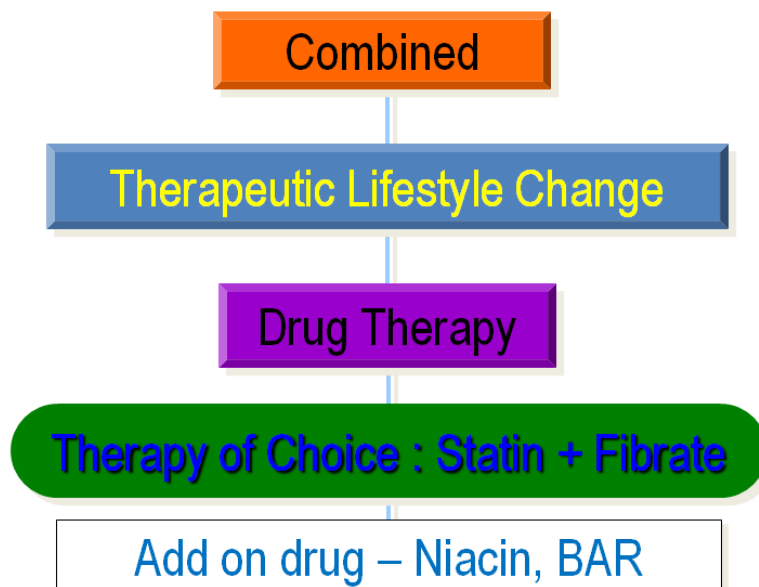


Triglycerides

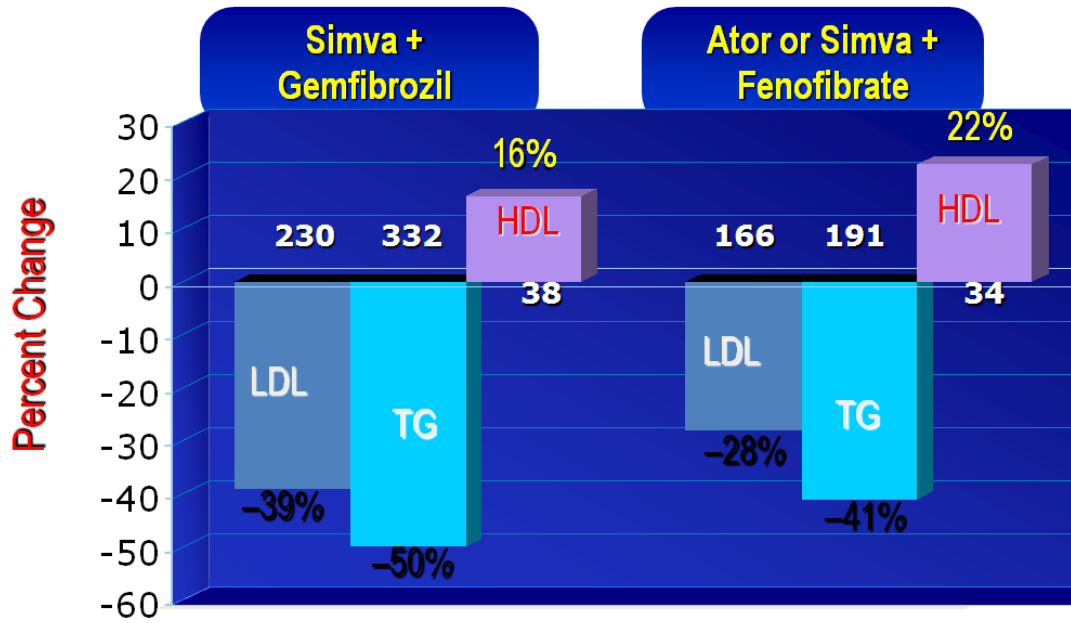
| TG Level | Classification | Treatment |
|----------------|-----------------|---------------------|
| < 150 mg% | Normal TG | No Rx. |
| 150 to 200 mg% | Borderline high | Diet alone |
| 201 to 500 mg% | High | Diet + drugs |
| > 500 mg% | Very high | Diet + Intensive Rx |

NCEP 2004 Guidelines by expert panel on TG

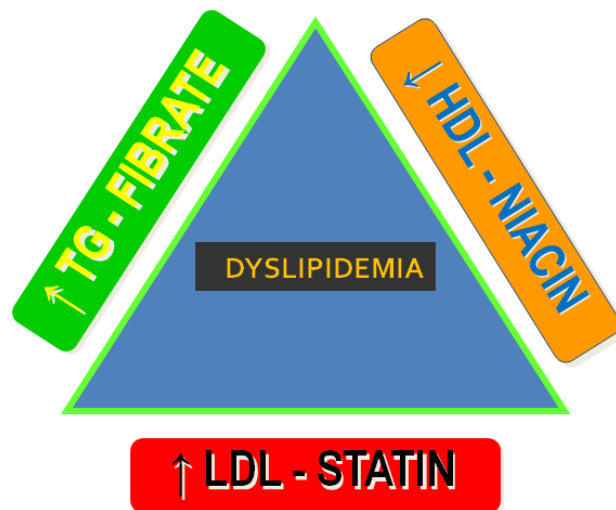
Treatment of ↑ LDL + ↑ TG



Statin + Fibrate



The Three Canons

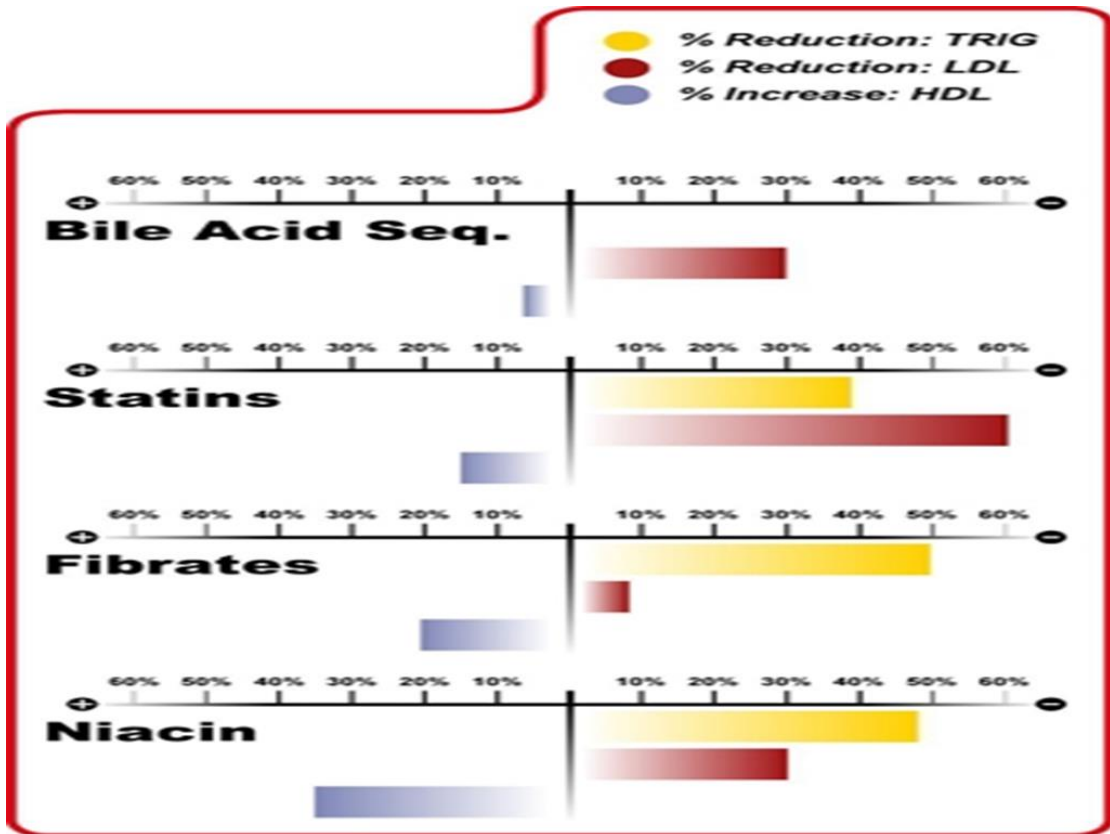


كيف نعالج؟

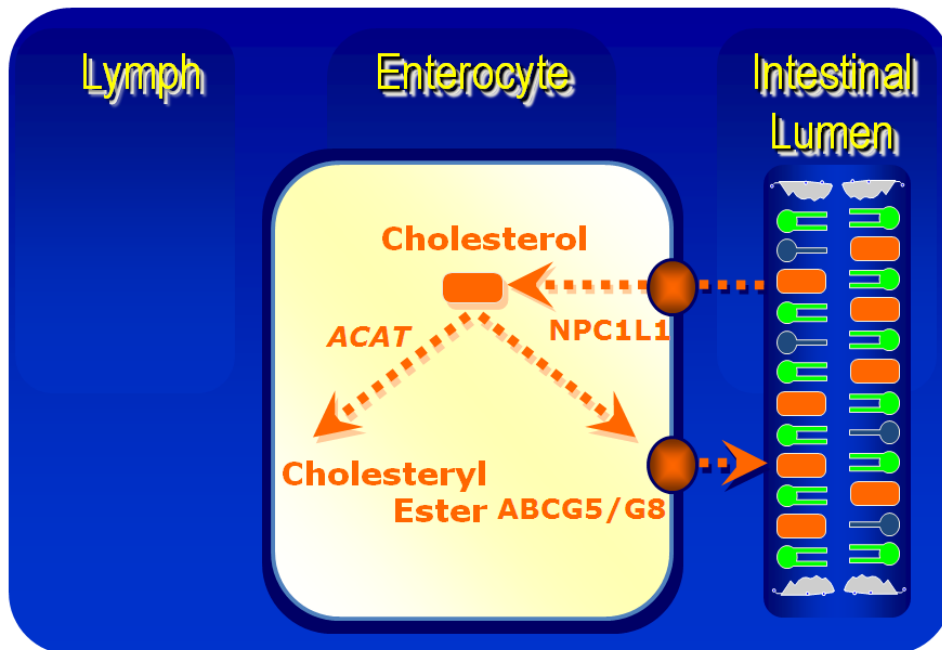
| | |
|------------------|----------------------|
| Statins +/- EZ | Increased LDL • |
| Fibrates | Increased TG • |
| Niacin | Decreased HDL • |
| Niacin | Increased Lp(a) • |
| Statin + Fibrate | Increased LDL + TG • |
| Statin + Niacin | ↑ LDL + ↓ HDL • |
| Fibrate + Niacin | ↑ TG + ↓ HDL • |

Summary of Drug choice

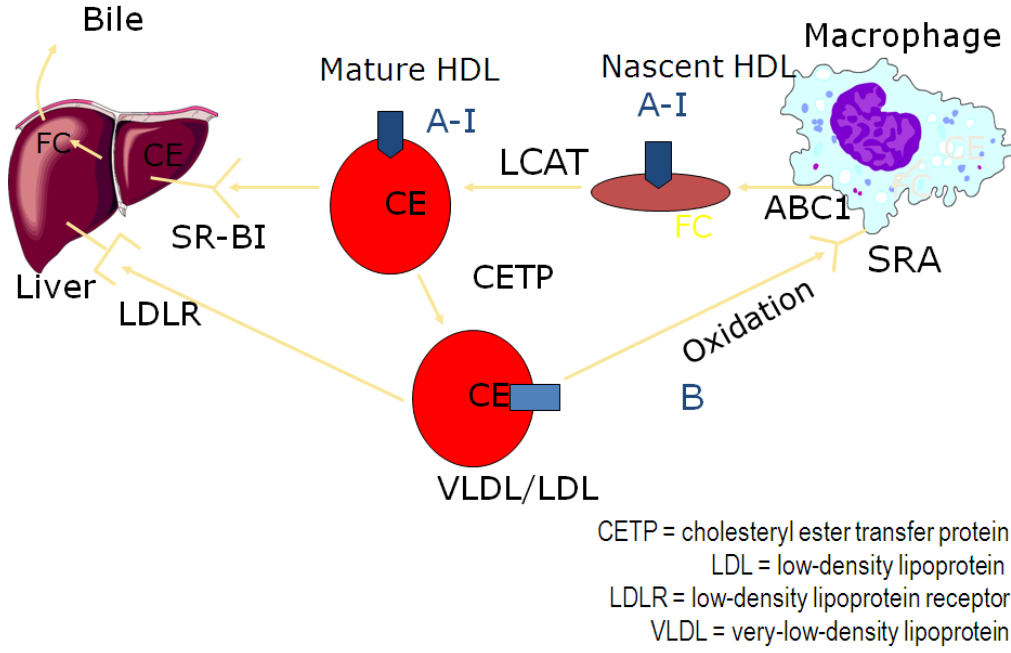
| Lipid abnormality type | First choice | Additional | Remarks |
|------------------------|------------------|------------|----------------|
| ↑ LDL | Statin | Ezetimibe | Myopathy ↑ |
| ↑ TG | Fibrate | Niacin | ↓ CHO intake |
| ↓ HDL | Niacin | Fibrate | Exercise |
| ↑ LDL + ↑ TG | Statin + Fibrate | Niacin | Myo risk ↑ ↑ |
| ↑ LDL + ↓ HDL | Statin + Niacin | Fibrate | Exercise |
| ↑ TG + ↓ HDL | Fibrate + Niacin | Statin | Exercise |
| ↑ LDL + ↑ TG + ↓ HDL | Statin + Fibrate | | Myo risk ↑ ↑ ↑ |



Cholesterol absorption



Role of CETP in HDL Metabolism



الأدوية المؤثرة في الدم Blood drugs

تشمل الأدوية التي تستعمل في معالجة الاضطرابات الدموية التالية :

- الخثار الدموي thrombosis

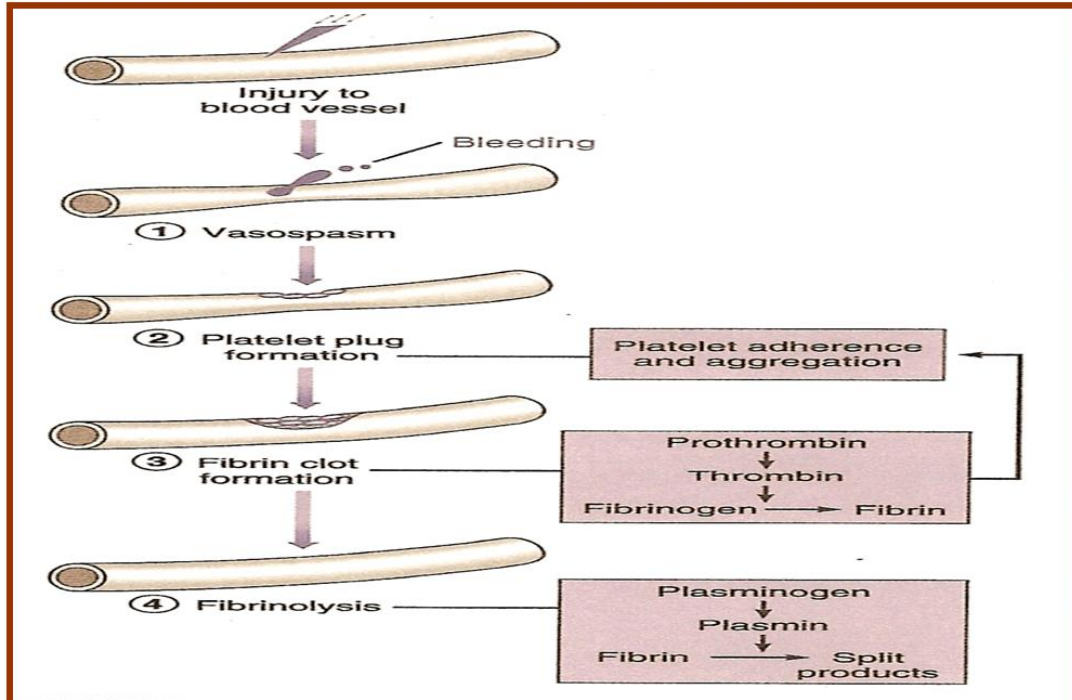
- النزف bleeding

- فقر الدم anemia

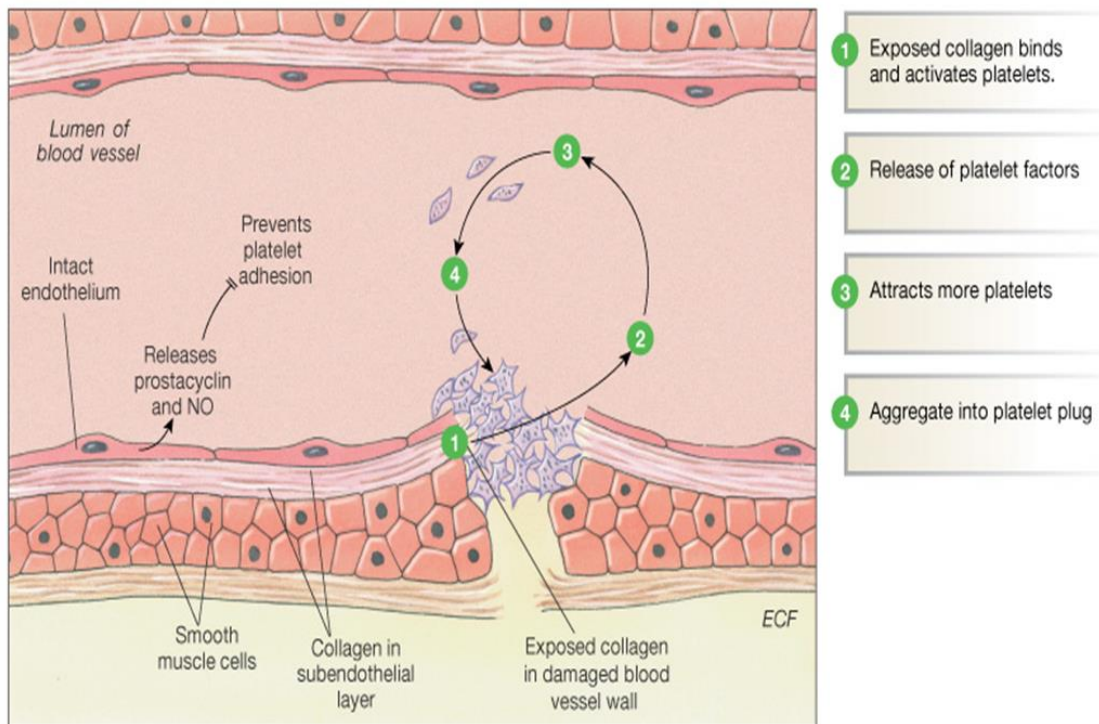
تخثر الدم :

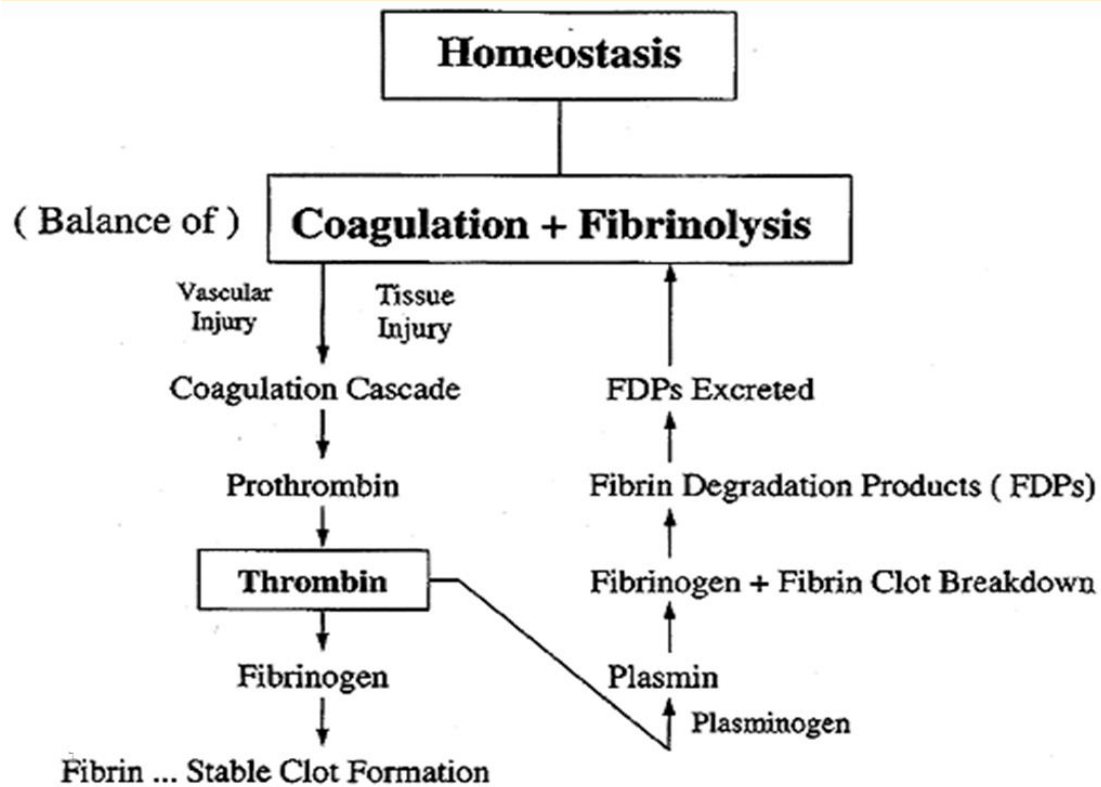
- يمر تخثر الدم بأربعة أطوار : - الطور الوعائي
- الطور الصفحي
- الطور التخثري
- الطور الحال للفيبرين

Homeostasis: Cessation of bleeding from an injured blood vessel



الإرقاء : تقبض الأوعية وتشكل السدادة





FACTORS WHICH PROMOTE BLOOD FLUIDITY

Normal Hemostasis

- **Natural Anticoagulants**
 - Protein C
 - Protein S
 - Antithrombin III
- **Endothelial-Derived Anti-Platelet Substances**
 - Nitric Oxide
 - Prostacyclin (PGI₂)
- **Fibrinolytic System "clot busters"**
 - Plasmin
 - Plasminogen
 - Tissue Plasminogen Activator (tPA)

اضطرابات تخثر الدم :

تتضمن الأمراض الناجمة عن اضطرابات تخثر الدم كلاً من :

- احتشاء العضلة القلبية الحاد myocardial infarction

- الخثار الوريدي العميق deep-vein thrombosis

- الصمة الرئوية pulmonary embolism

- النوبة الإقفارية الحادة acute ischemic stroke

تشمل الأدوية المستعملة في اضطرابات تخثر الدم كلاً من :

- مضادات تجمع الصفائح

- مضادات تخثر الدم

- الأدوية الحالة للخثرات

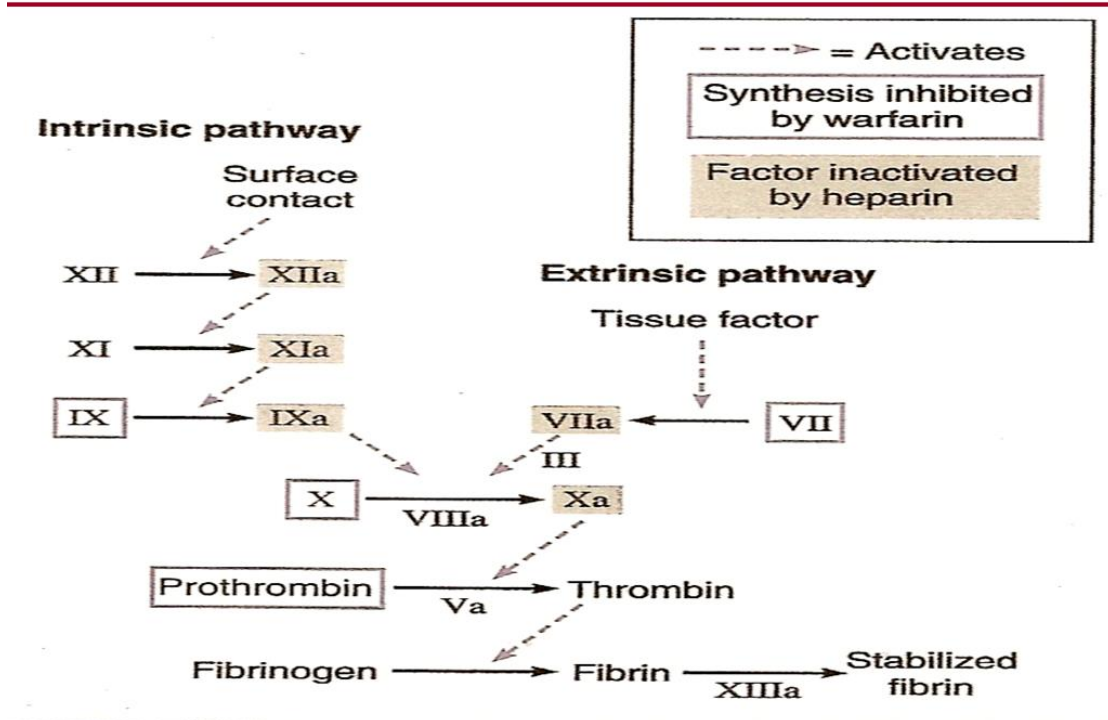
الأدوية المستعملة في معالجة الانصمام الخثري

| Drug Class | Prototype | Action | Effect |
|-----------------------------|---------------|--|-----------------------------|
| Anticoagulant Parenteral | Heparin | Inactivation of clotting factors | Prevent venous thrombosis |
| Anticoagulant Oral | Warfarin | Decrease synthesis of clotting factors | Prevent venous thrombosis |
| Antiplatelet drugs | Aspirin | Decrease platelet aggregation | Prevent arterial thrombosis |
| Thrombolytic drugs | Streptokinase | Fibrinolysis | Breakdown of thrombi |

عوامل التخثر

| Name | Factor | | Name | Factor |
|------------------------------|--------|--|----------------------------------|--------|
| Fibrinogen | I | | Stuart or Stuart-Prower factor | X |
| Prothrombin | II | | Plasma thromboplastin antecedent | XI |
| Tissue Factor thromboplastin | or III | | Hageman factor, contact factor | XII |
| Ca ⁺⁺ | IV | | Fibrin stabilizing factor | XIII |
| Proaccelerin | V | | Prekallikrein factor | |
| Accelerin | VI | | High-molecular-weight kininogen | |
| Proconvertin | VII | | | |
| Antihemophilic A factor | VIII | | | |
| Antihemophilic B factor | IX | | | |
| or Christmas factor | X | | | |

تخثر الدم



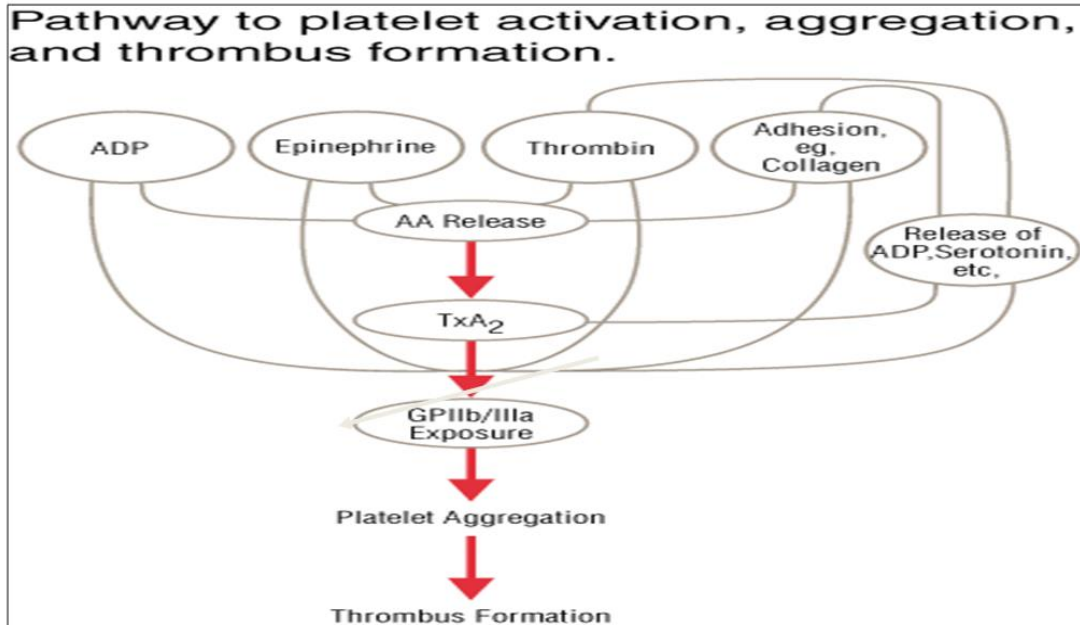
الأدوية المضادة لتجمع الصفائح (مضادات الصفائح) :

Platelet aggregation inhibitors

تنقص تجمع الصفائح بآليات مختلفة ونذكر منها :

- ال Aspirin
- ال Dipyridamole
- ال Clopidogrel
- ال Ticlopidine
- ال Prasugrel
- ال Ticagrelor
- ال Abciximab
- ال Tirofiban
- ال Eptifibatide

تفعيل الصفائح : دور الغليكوبروتين IIb/IIIa



الأسبرين Aspirin :

الاستعمالات السريرية : الوقاية من التصلب العصيدي، الخثار الدموي، النوبات الإقفارية العابرة، خناق الصدر غير المستقر.

آلية التأثير : يثبط اصطناع الترومبوكسان A₂ اعتباراً من حمض الأراشيدونيك في الصفائح الدموية بتنشيط غير عكوس للسيكلوأوكسيجيناز COX-1 حيث يستمر هذا التنشيط طوال مدة حياة الصفائح الدموية (حوالي

7-10 أيام).

تنشيط COX-1 يؤدي إلى إزاحة توازن الوسائط الكيميائية لصالح التأثير المضاد لتجمع الصفائح للبروستاسيكلين.

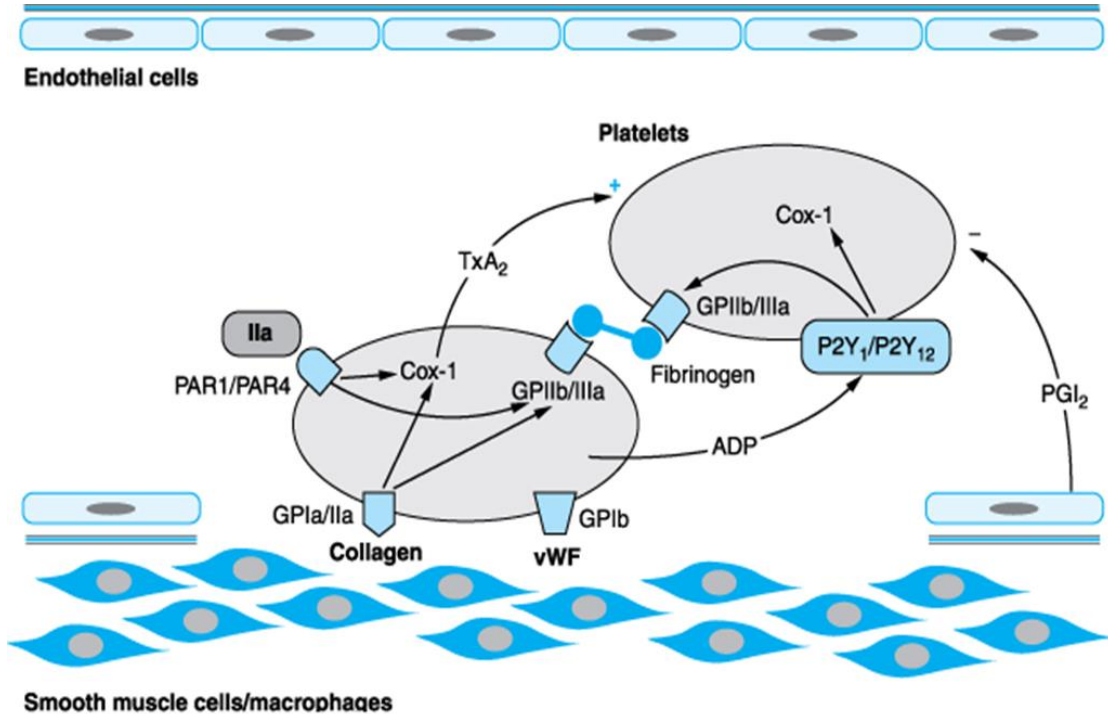
تنشط الجرعات الكبيرة من الـ aspirin اصطناع البروستاسيكلين في الخلايا المحيطة بالأوعية (البروستاسيكلين يمنع عادة تجمع الصفائح) وبالتالي فإن تنشيط البروستاسيكلين يلغي التأثير الواقي للـ Aspirin.

يعطى الـ aspirin عادة بالمشاركة مع الأدوية الأخرى المضادة للتخثر كالهيبارين والـ clopidogrel. يتميز التأثير المضاد لتجمع الصفائح بأنه سريع، والجرعة الموصى بها تتراوح بين 81 و 325 ملغ يومياً. يتناول زمن النزف نتيجة المعالجة بالأسبرين حتى بالجرعات الصغيرة (زيادة فقد الدم خلال العمل الجراحي، مضاعفة خطر النزف المعدي المعوي، زيادة خطر حدوث النزوف الدماغية). يعدل الـ aspirin تخثر الدم بالجرعات العالية فقط (يمكن لزمن البروترومبين PT أن يتناول بالجرعات الزائدة).

التأثيرات الجانبية: النزوف، تهيج المعدة والأمعاء، نقص الصفائح الدموية، التحسس.

مضادات الاستطباب: الاضطرابات النزفية، التحسس للمركب، تناذر راي.

على الرغم من أن الأدوية الاصطناعية لـ COX-2 (مثل celecoxib و refecoxib) لا تتداخل مع تأثير الأسبرين المضاد لتجمع الصفائح فإن هناك بعض الأدلة على أنها يمكن أن تشارك في زيادة الحوادث القلبية الوعائية نتيجة إزاحة التوازن لصالح الترومبوكسان A2.



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

مضادات تجمع الصفائح الحديثة: Thienopyridines

- تشمل : الـ Ticlopidine، الـ Clopidogrel، الـ Prasugrel، الـ Ticagrelor.
- تعتمد آلية تأثيرها على التثبيط غير العكوس لارتباط الـ ADP بمستقبلاته على الصفائح الأمر الذي يمنع تفعيل المستقبلات الغليكوبروتينية GP IIb/IIIa الضرورية لارتباط الصفائح بالفيرينوجين وبعدها البعض.

- عبارة عن طلائع دوائية تكون غير فعالة في الزجاج *in vitro*، ويعتمد تأثيرها في الكائن الحي *in vivo* على المستقبلات الفعالة.

- تم استبدال الـ Ticlopidine بالـ Clopidogrel بسبب تأثيراته الجانبية الدموية :

1- نقص العدلات في حوالي 1% من الحالات.

2- حالات نادرة من الفرورية بنقص الصفائح (أقل من 0.02% لكن مع معدل وفيات يصل إلى 50%).

- الـ Clopidogrel أكثر أماناً من الـ Ticlopidine لكن تم الإبلاغ عن حالات من الفرورية بنقص الصفائح.

الـ Clopidogrel (Plavix*) والـ Prasugrel (Effient*):

الاستعمالات السريرية :

- الوقاية من التصلب العصيدي، الخثار الدموي، النوبات الإقفارية العابرة، خناق الصدر غير المستقر.

- الوقاية من تشكل الخثرات على الـ stent.

آلية التأثير : يثبط ارتباط الـ ADP بمستقبلاته التي تلعب دوراً في ارتباط المستقبلات الغليكوبروتينية للصفائح الدموية بالفيرينوجين.

تشير بعض الدراسات السريرية الى أن الـ clopidogrel أكثر فعالية من الـ aspirin لكن المشاركة بينهما تعطي نتائج أفضل.

الجرانك الدوائية : يعطى الـ clopidogrel عن طريق الفم (75 ملغ يومياً)، ويطرح في البول والبراز.

التأثيرات الجانبية : غثيان، إسهال، نزف، نقص الكريات البيض، نقص الصفائح.

الـ Ticagrelor (Brilinta*):

يشبه الـ clopidogrel من حيث حصر مستقبلات الـ ADP من النمط P2Y12.

يعطي نتائج أفضل من الـ clopidogrel وهو يعطى عن طريق الفم :

- جرعة تحميل 180 ملغ

- جرعة صيانة بمقدار 90 ملغ مرتان يومياً في السنة الأولى (60 ملغ مرتان يومياً بعد السنة الأولى).

يوجد على شكل مضغوطات (tab. 60, 90 mg).

يستعمل الـ ticagrelor لإنقاص :

- معدل الوفيات القلبية الوعائية

- معدل حدوث احتشاء القلب

- معدل الحوادث الوعائية الدماغية

عند المرضى الذين لديهم تناذر إكليلي حاد أو قصة احتشاء قلب.

مضادات المستقبلات الغليكوبروتينية GP IIb/IIIa Antagonists:

تشمل 3 مجموعات مختلفة من الناحية الكيميائية :

- الأضداد وحيدة النسيلة: (reopro*) Abciximab

- المعاكسات الببتيدية: (integrilin*) Eptifibatide

- المعاكسات غير الببتيدية: (aggrastat*) Tirofiban

ال (Reopro*) Abciximab:

الاستعمالات السريرية : يستعمل في رأب الأوعية الإكليلية Percutaneous transluminal

coronary angioplasty بالمشاركة مع ال aspirin والهيبارين.

آلية التأثير :

- يرتبط بالمستقبلات الغليكوبروتينية IIb/IIIa للصفائح الدموية وبالتالي يمنع ارتباط هذه الصفائح

بالفيبرينوجين وعامل Von Willebrand (لا يحدث تجمع الصفائح).

- يرتبط أيضاً بمستقبلات ال vitronectin.

الحرانك الدوائية : يعطى عن طريق الوريد ويستمر التأثير المضاد لتجمع الصفائح لمدة 24-48 ساعة.

التأثيرات الجانبية : نزف، نقص الصفائح، هبوط ضغط، بطء قلب.

مضادات الاستطباب : أم دم، اضطرابات نزفية، جراحة حديثة، حادث وعائي دماغي.

ال Eptifibatide وال Tirofiban:

يعملان بآلية مشابهة للـ Abciximab (يرتبطان بالمستقبلات الغليكوبروتينية IIb/IIIa للصفائح الدموية

ويمنعان الارتباط بالفيبرينوجين) لكنهما لا يرتبطان بمستقبلات ال vitronectin.

تنقص هذه الأدوية المضاعفات الخثرية المرافقة للتناذر الإكليلي الحاد.

الحرانك الدوائية : يعطيان عن طريق الوريد، ويستمر تأثيرهما لمدة 4 ساعات بعد وقف التسريب الوريدي.

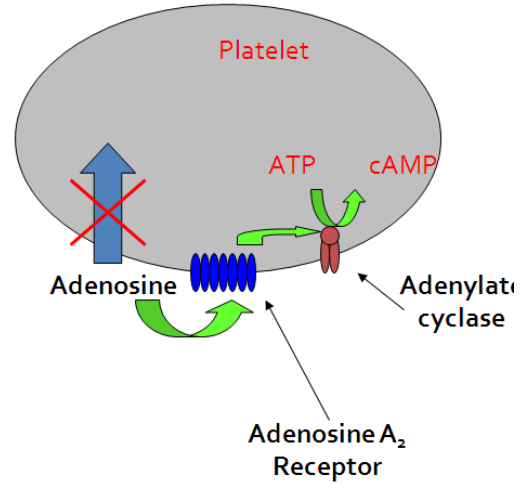
يطرح ال Eptifibatide ومستقبلاته عن طريق الكلية في حين أن ال Tirofiban يطرح بدون تبدل عن

طريق الكلية.

أهم التأثيرات الجانبية هو النزف.

الـ (Persantine*) Dipyridamole

- الاستعمالات السريرية:
 - **موسع للأوعية الإكليلية**، يستعمل في المعالجة الوقائية في خناق الصدر
 - الوقاية من تشكل الخثرات على البدائل الدسامية
 - لا يستعمل لوحده (يشترك مع الـ aspirin أو الـ warfarin)
- آلية التأثير: يزيد التراكيز داخل الخلية لـ cAMP (يُنشط الفوسفو دي ايستراز الصفحي) وبالتالي **ينقص اصطناع الثرومبوكسان A2**
- يعطى عن طريق الفم (75-150 ملغ مرتان يوميا)
- التداخلات الدوائية: زيادة خطر حدوث بطن القلب عند المشاركة مع حاصرات β



Platelet Receptor Mediated Pathways: Drugs

| | |
|--|---|
| Arachidonic Acid | ASA NSAIDs |
| ADP | Ticlopidine Clopidogrel Prasugrel Ticagrelor |
| <u>Thrombin:</u> - Final common pathway - Promotes platelet adhesion (fibrinogen, vWF) | <u>GP IIB/IIIa Inhibitors:</u> Abciximab (ReoPro*) Eptifibatide (Integrilin*) Tirofiban (Aggrastat*) |

مضادات تجمع الصفائح Anti Platelet Drugs

| Drug | Mechanism | Uses |
|---|---|--------------------------|
| Aspirin | Permanently inhibits COX-1 and COX-2 | CAD Stroke-TIAs |
| NSAIDs | Reversibly inhibits COX-1 | Limited |
| Dipyridamole | Inhibits PDE; increases cAMP | TIAs |
| Ticlopidine Clopidogrel Prasugrel Ticagrelor | Inhibits ADP PlatAg; active metabolite | TIAs, Stroke CAD; PVD |

الأدوية المضادة للتخثر :

تؤثر الأدوية المضادة للتخثر في عوامل عديدة من الطريق المشترك للشلل التخثري (العامل X، البروترومبين أو الترومبين).
تؤثر مضادات التخثر إما بتعديل اصطناع عوامل الطريق المشترك أو بتعديل تأثيراتها أو تعاكس مباشرة الترومبين :

1- الأدوية المضادة لاصطناع عوامل التخثر : مضادات الفيتامينات K

2- الأدوية المثبطة لفعالية العوامل الطبيعية للتخثر :

- الهيبارينات.

- مثبطات العامل العاشر Xa.

- المثبطات المباشرة للترومبين.

مضادات الفيتامين K : Vitamin K antagonists

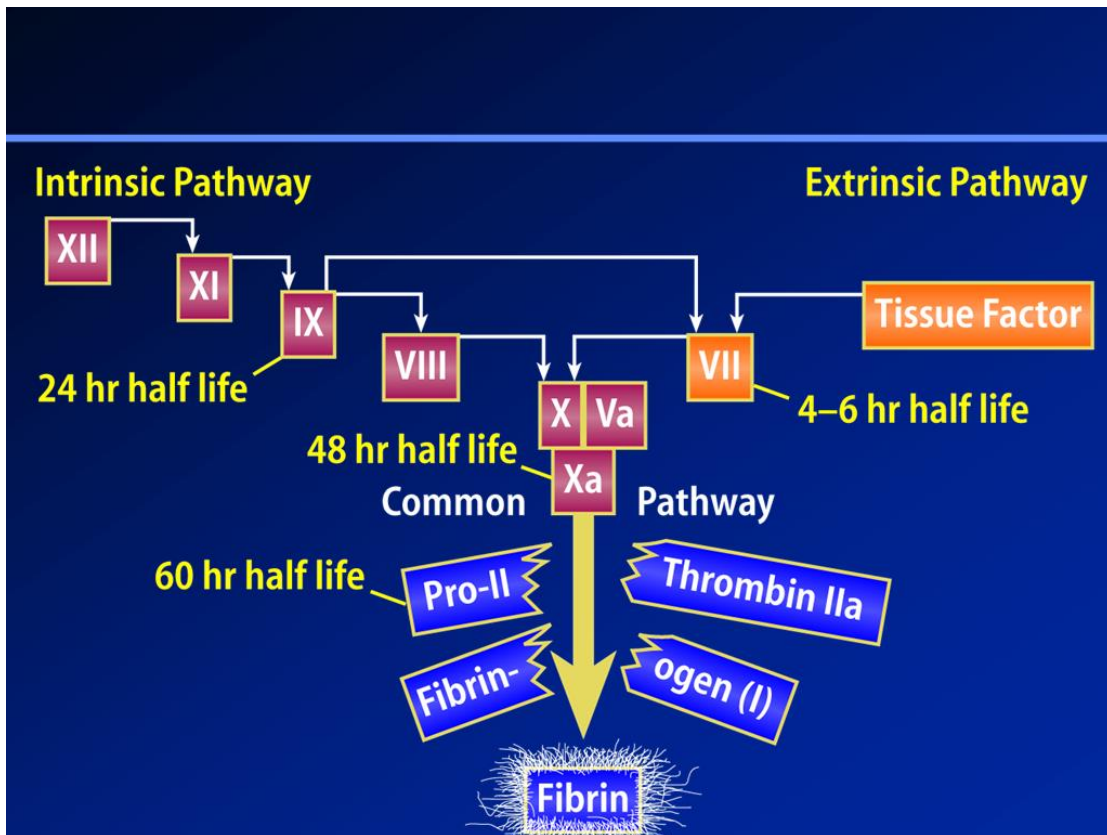
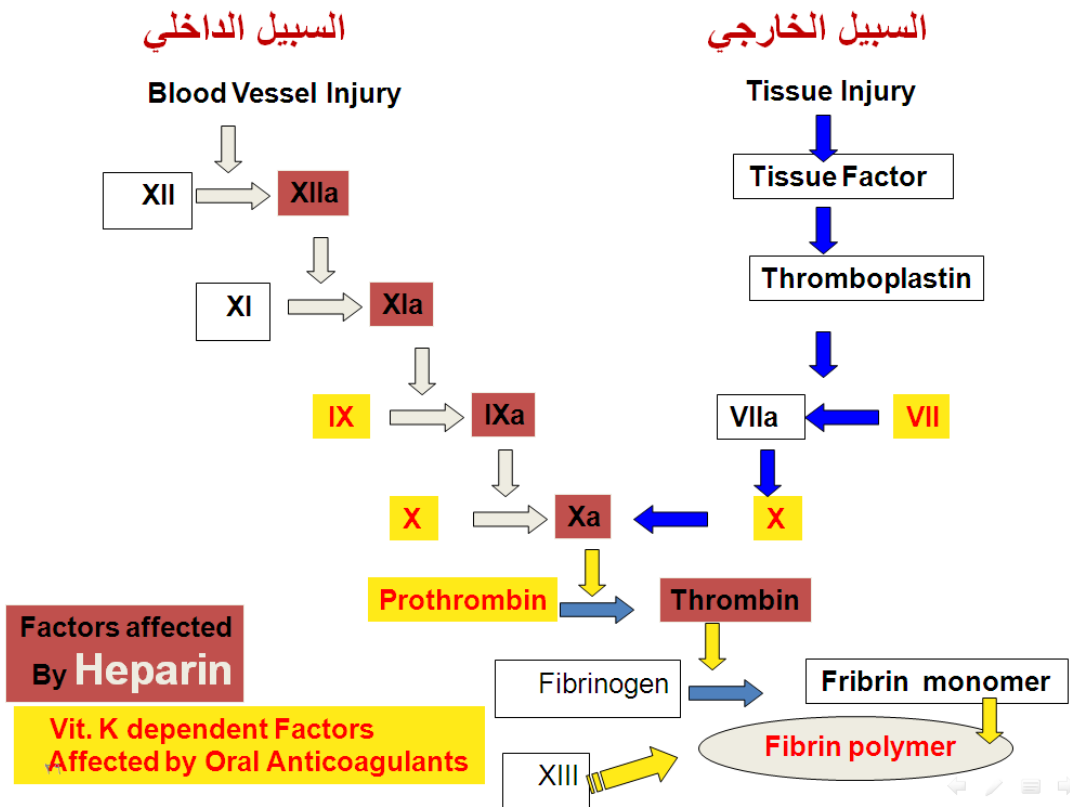
يطلق عليها أيضاً مضادات التخثر الفموية وهي مواد صناعية تضم مجموعتين :

1- المشتقات الكومارينية : - الـ Acenocoumarol

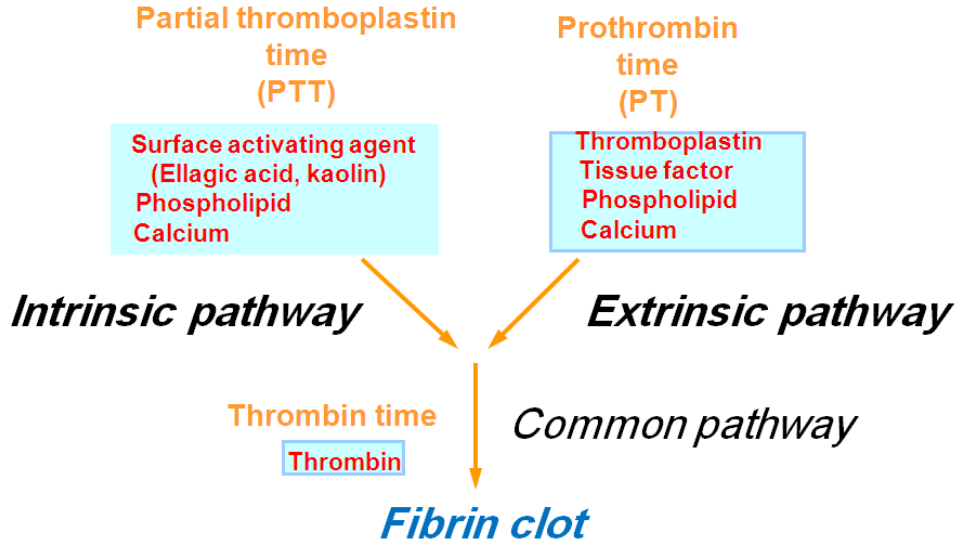
- الـ Tiocloamarol

- الـ Warfarine

2- مشتقات الـ indonedione : - الـ Phenindione



التقييم المخبري لسبيل التخثر



السبيل الداخلي لتخثر الدم :

زمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعّل (aPTT) the activated partial thromboplastin time (aPTT) يتراوح الزمن الطبيعي بين 30 و 50 ثانية (حسب المخبر). يلاحظ تطاول زمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعّل (aPTT) في حالات نقص عوامل التخثر : البروترومبين، الفيبرينوجين، V، VIII، IX، X، XI. يستعمل كاختبار في مرض الناعور الولادي hemophilias (نقص عوامل التخثر VIII، IX، XI) وفي مراقبة المعالجة بالهيبارين.

السبيل الخارجي لتخثر الدم :

زمن البروترومبين (PT) the prothrombin time (PT) يتراوح الزمن الطبيعي بين 10 و 15 ثانية (حسب المخبر). يلاحظ تطاول زمن البروترومبين (PT) في حالات نقص عوامل التخثر: البروترومبين، الفيبرينوجين، V، VII، X.

يستعمل كاختبار في حالات العوز الولادية النادرة لعوامل التخثر السابقة. يستعمل بشكل أوسع في تشخيص الاضطرابات النزفية المكتسبة الناجمة عن :
- عوز الفيتامين K.

- المعالجة بمضادات التخثر الفموية (مثل الـ warfarin).

- أمراض الكبد.

زمن الترومبين (TT) Thrombin Time:

يتراوح الزمن الطبيعي بين 10 و 15 ثانية (حسب المخبر).

يلاحظ تطاول زمن الترومبين (TT) في حالات عوز الفيبرينوجين :

1- الولادية

أو 2- المكتسبة الناجمة عن :

- استهلاك الفيبرينوجين في التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC (disseminated intravascular

coagulation)

أو - بعد المعالجة بالأدوية الحالة للخرثر.

التأثيرات الفارماكولوجية لمضادات الفيتامين K:

تمتلك مضادات التخثر الفموية تأثيراً مضاداً للفيتامين ك.

يعتبر الفيتامين K عاملاً مساعداً وضرورياً لاصطناع الكبد للمركب الطبيعي التخثري PPSB

(Prothrombine ، Proconvertine ، عامل ستيوارت والعامل المضاد للناعور B).

يتناقص أو يندعم اصطناع هذه العوامل الأربعة إذا كان الفيتامين K غير جاهز لهذا الاصطناع.

تحصر مضادات الفيتامين K تنافسياً تأثير أنزيم الـ vitamin K-epoxide reductase الضروري لتفعيل

أنزيم الـ carboxylase المعتمد على الفيتامين K المسؤول عن اصطناع العوامل PPSB الفعالة.

تتصف تأثيرات مضادات الفيتامين K بأنها متأخرة الظهور وذلك بسبب اعتمادها على :

- سرعة تخريب العوامل PPSB المصطنعة والموجودة في الدوران.

- نصف العمر الحيوي للعوامل PPSB.

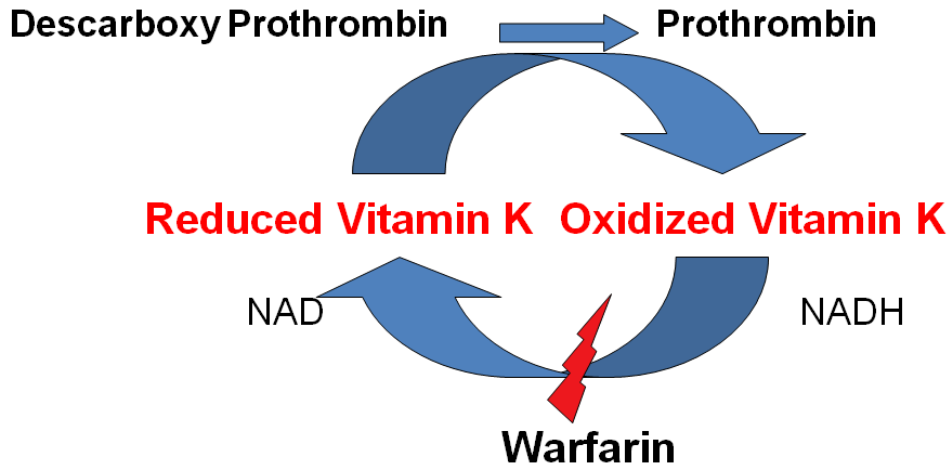
- عوامل شخصية (وظيفة الكبد والأمعاء والتغذية).

لا تظهر تأثيرات مضادات الفيتامين K إلا في الحياة (in vivo)، لأن إضافة مضادات الفيتامين K إلى الدم

في الزجاج (in vitro) لا تبدل من عملية التخثر.

تستمر تأثيرات مضادات الفيتامين K عدة أيام بعد وقف استعمالها.

آلية تأثير مضادات الفيتامين K



الحرائك الفارماكولوجية لمضادات الفيتامين K:

تستعمل مضادات الفيتامين K عن طريق الفم بلعاً (حسراً) وتتطلب في البدء استعمال مقدار كبير (بسبب أهمية ارتباطها بروتينات البلازما).
تمتص مضادات الفيتامين K بشكل جيد ويبلغ التوافر الحيوي للوارفارين حوالي 100% على الرغم من أن الطعام يبطئ امتصاص الدواء.
ترتبط بشكل كبير بروتينات البلازما (< 90%).
يختلف نصف عمرها الحيوي من فرد إلى آخر وتنتشر بشكل جيد في النسيج وتعبير المشيمة عند الحامل وتمر إلى الحليب عند المرضع.
تستقلب في الكبد وبعضها يتبع دورة معوية كبدية، وتطرح ببطء في البول والبراز.

مضادات الفيتامين K

| العودة إلى الطبيعي (يوم) | فترة التأثير (يوم) | زمن الكمون (ساعة) | نصف العمر الحيوي الإطراحي (ساعة) | الجرعة البدئية (ملغ) | الاسم العالمي المشترك والاسم التجاري | نموذج التأثير |
|--------------------------|--------------------|-------------------|----------------------------------|----------------------|--------------------------------------|---------------|
| 3-2 | 4-3 | 48-24 | 9-8 | 2x2 | Acenocoumarol (Sintrom)* | سريع |
| 3-2 | 4-3 | 96-48 | 30 | 20 | Fluindione (Previscan)* | وسط |
| 3-2 | 4-2 | 120-72 | 24 | 4 | Ticloamarol (Apegmone)* | وسط |
| 5-4 | 5-4 | 72-36 | 45-35 | 6 | Warfarine (Coumadine)* | بطيء |

الاستعمالات السريرية لمضادات الفيتامين K:

- منع تطور أو عودة الخثار الوريدي العميق الحاد أو الصمة الرئوية بعد المعالجة البدئية بالهيبارين.
- الوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي أثناء الجراحة العظمية أو النسائية.
- تستعمل بشكل وقائي في الحالات التالية :

1- احتشاء العضلة القلبية الحاد.

2- البدائل الدسامية.

3- الرجفان الأذيني المزمن.

مراقبة المعالجة مخبرياً :

تتم مراقبة العلاج بمضادات الفيتامين K حيويًا بقياس المعدل العياري العالمي الـ (INR) Normalized International Ratio

تتخصص الفعالية العلاجية الكافية للـ INR بين 2 و 3,5 ويزداد خطر النزف إذا كانت الـ INR < 3 أو 4. تنظم المعالجة بمضادات الفيتامين K بقياس الـ INR وذلك لتقدير المقدار اللازم من مضادات الفيتامين K.

التأثيرات غير المرغوبة لمضادات الفيتامين K:

إن التأثير غير المرغوب الرئيس والهام الذي يمكن أن يظهر إثر استعمال مضادات الفيتامين K هو النزف، الذي ينتج غالباً عن زيادة المقدار :

- تعالج النزوف الصغيرة بوقف الدواء وإعطاء مركبات الفيتامين K1 عن طريق الفم.

- تتطلب النزوف الشديدة إعطاء الفيتامين K1 بجرعات أكبر عن طريق الوريد.
- يمكن استعمال الدم الكامل، البلاسما المتجمدة أو البلاسما المركزة بعوامل التخثر من أجل وقف النزف.
- هناك بعض التأثيرات غير المرغوبة والمرتبطة بنوعية الدواء نذكر منها :
 - ارتكاسات أليرجيائية.
 - اضطرابات دموية.

| الـ INR المرجوة | فترة العلاج | الاستطباب |
|-----------------|-------------------|--|
| 3-2 | طوال الحياة | الوقاية من الاختلالات الخثرية الصمية في الرجفان الأذيني |
| 3-2 | 3-6 أشهر | الخثرات الوريدية العميقة والوقاية من الصمة الرئوية |
| | | الوقاية من الاختلالات الخثرية الصمية للبدائل الدسامية: |
| 4.5 -3 | طوال الحياة | - البدائل الميكانيكية |
| 3-2 | 3 أشهر | - البدائل البيولوجية |
| 4-3 | 1-3 أشهر | احتشاء العضلة القلبية |
| 3-2 | وفقاً لفترة الخطر | الوقاية من الخثرات الوريدية في جراحات الجهاز الحركي |
| 4.5 -3 | طوال الحياة | الوقاية من الاختلالات الخثرية الصمية للأمراض الدسامية التاجي |

مضادات الاستطباب :

- يمنع استعمال مضادات الفيتامين K في الحالات التالية :
 - المتلازمة النزفية.
 - القرحة المعدية العفجية.
 - سوابق حوادث وعائية دماغية.
 - التداخلات الجراحية قبل مرور ثلاثة أيام.
 - ارتفاع الضغط الشرياني غير المضبوط.
 - المسنين.
 - الحوامل (خشية التأثير المشوه في الثلث الأول من الحمل وخطر النزف الجيني الوالدي في الثلث الثالث من الحمل).
 - المرضعات.

التداخلات الدوائية :

- يزداد التأثير المضاد للتخثر لمضادات الفيتامين K لدى مشاركتها مع أدوية تعمل على :

1- إنقاص اصطناع الفيتامين K بواسطة الفلورا المعوية :

(neomycine ،tetracycline ،chloramphenicol)

2- زيادة الجزء الحر من مضادات الفيتامين K في البلازما لدى إزاحتها من مواقع ارتباطها على بروتينات البلازما (fenofibrate ،phenylbutazone).

3- التأثير على الإرقاء (asiprin، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية).

4- تثبيط أنزيمات الكبد المسؤولة عن استقلاب مضادات الفيتامين K:

(fluconazole ، ketoconazole ، miconazole ،allopurinol ،cimetidine)
(flucytosine)

- يتناقص التأثير المضاد للتخثر لمضادات الفيتامين K بواسطة الحث الأنزيمي الكبدي، حيث يتسرع استقلاب

مضادات الفيتامين K : (griseofulvine ،phenobarbital ،rifampicine).

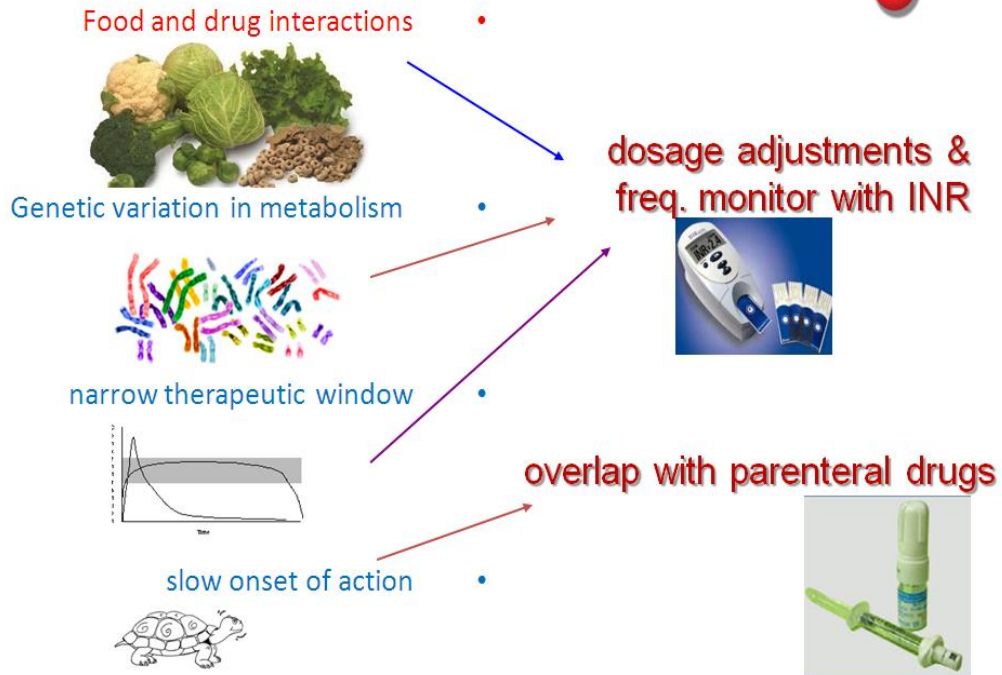
- يمكن معاكسة تأثيرات مضادات الفيتامين K المضادة للتخثر بإعطاء :

1- المجموعة PPSB المستخلصة من الدم والتي تستعمل ببطء من طريق الوريد وهي ذات تأثير آني.

2- الفيتامين K ببطء في الوريد (تأثير متأخر بعد 6 ساعات).

يمنع منعاً باتاً إجراء أي حقن عضلي لأي مادة في سياق المعالجة بمضادات التخثر.

أهم مشاكل الـ Warfarin



ثانياً- الأدوية المثبطة لفعالية العوامل الطبيعية للتخثر :

لا تبدل هذه المجموعة الدوائية من اصطناع عوامل التخثر، وإنما تبدل من تأثيراتها لاسيما الترومبين، بشكل مباشر أو غير مباشر :

- المثبطات المباشرة للترومبين : مثل الـ Desirudine والـ Dabigatran.

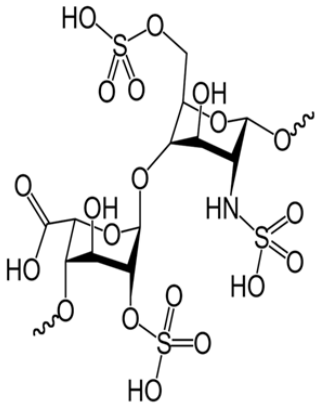
- المثبطات غير المباشرة للترومبين : الهيبارينات Heparins.

- المثبطات المباشرة وغير المباشرة للعامل Xa: مثل الـ Fondaparinux والـ Rivaroxaban.



المثبطات غير المباشرة للترومبين: الهيبارينات Heparins

المثبطات غير المباشرة للترومبين: الهيبارينات



- الهيبارين هو مضاد تخثر يوجد بشكل طبيعي في الحمضات والخلايا البدينة على شكل جزيئات كبيرة (معقد هيبارين - هيستامين)
- يستخلص الهيبارين المستعمل للأغراض التجارية من أمعاء الخنزير
- تعتمد آلية تأثير الهيبارين على تثبيط عوامل التخثر الرئيسية الثلاثة: الترومبين، الترومبولاستين، البروترومبين
- لا يؤثر الهيبارين على الخثرات المتشكلة سابقاً، بل يسمح للآليات الطبيعية (انحلال الفيبرين) بالعمل لحل الخثرات المتشكلة

تنشط العامل العاشر الفعال والترومبين بشكل غير مباشر، ويمكن تمييز نوعين من الهيبارينات :
 - **الهيبارين القياسي غير المجزأ (UH):** وهو يتألف من جزيئة عديدة السكارم مكبرته، توجد في العضوية في الخلايا البدينة، يتراوح وزنه الجزيئي بين 5000 و 30.000 دالتون (وسطياً 12000-15000 دالتون).
 - **الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMWH):** تشتق من الهيبارين القياسي غير المجزأ، يستحصل عليها من تجزئة السلاسل عديدة السكاريد للـ UH كيميائياً أو أنزيمياً.
 يتراوح وزنها الجزيئي بين 2000 و 12000 دالتون (وسطياً 4000-5000 دالتون).

آلية تأثير الهيبارينات :

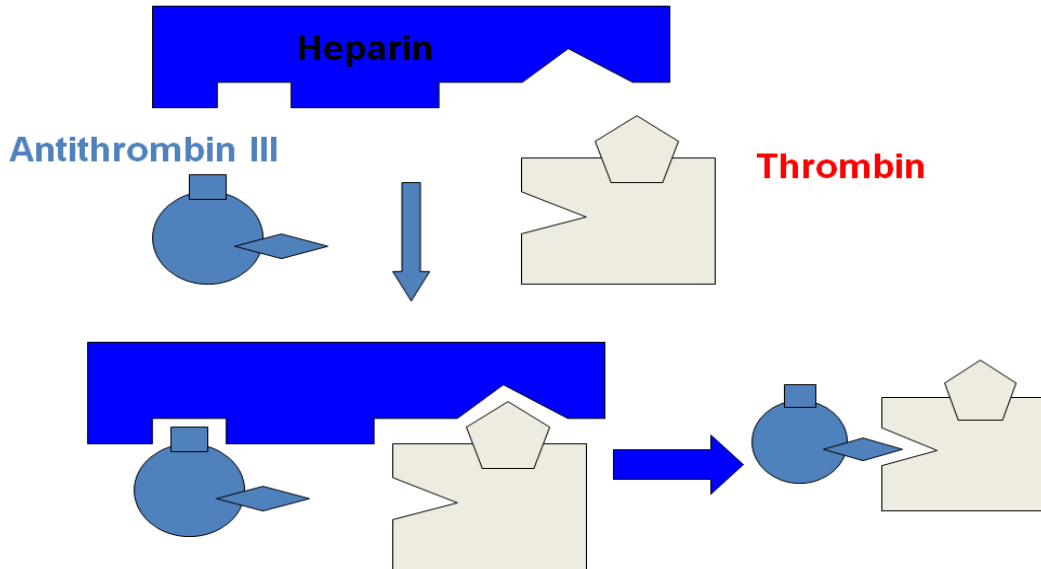
تقوم الهيبارينات بتأثير مضاد للتخثر نتيجة آليتين هما : - آلية مضادة للترومبين.

- آلية مضادة للعامل العاشر الفعال (Xa).

تعتمد التأثيرات المضادة للتخثر على وجود بنية خماسية السكاريد (Pentasaccharide) منوزعة بشكل عشوائي على سلاسل الهيبارين.

تنشط السلاسل الطويلة (< 18) الترومبين والعامل العاشر الفعال، بينما السلاسل القصيرة للهيبارين ذات الوزن الجزيئي المنخفض (> 18) تنشط فقط العامل العاشر الفعال (السلاسل القصيرة لا تتمكن من التثبيت على الترومبين).

Heparin آلية تأثير الهيبارين



التأثير المضاد للترومبين (anti-IIa):

يمتلك التركيب الخماسي السكاريد ألفة كبيرة لمضاد الترومبين الثالث AT III وهو α_2 غلوبولين يعطل بشكل تدريجي الترومبين أثناء تشكل الجلطة.

ترتبط الهيبارينات مع الـ AT III وبالتالي تزيد آلاف المرات الفعالية المضادة للتخثر للـ AT III:

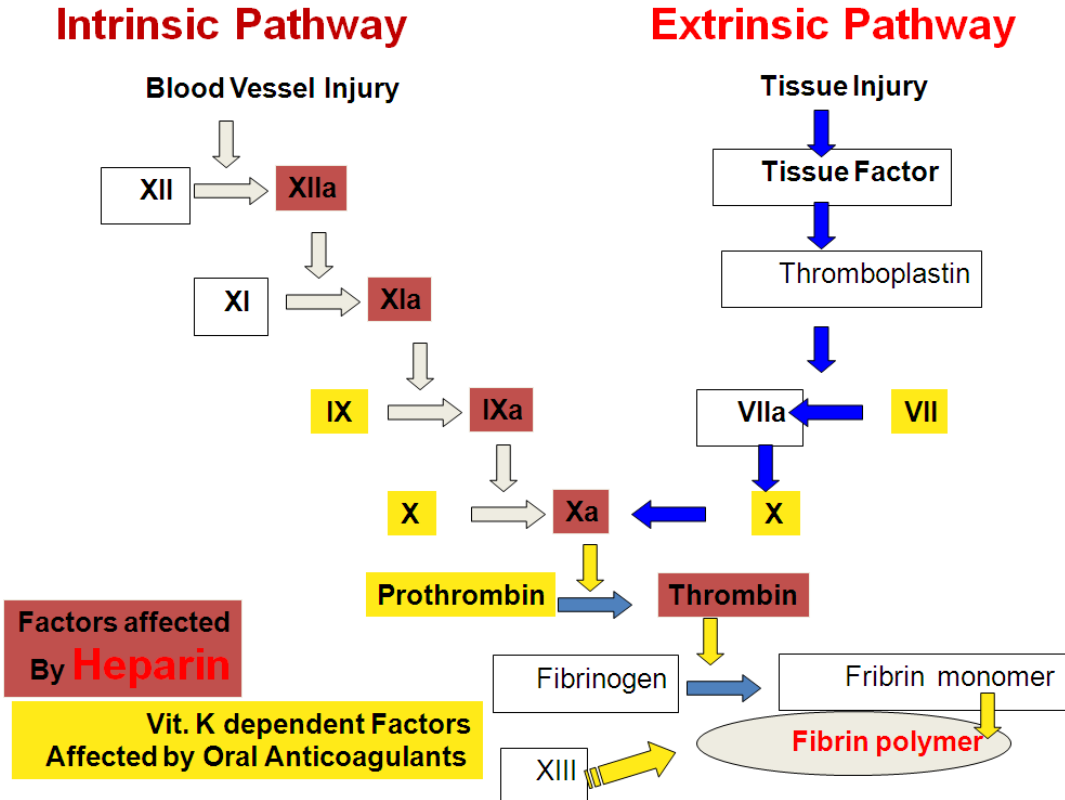
AT III + Heparine ← تأثير مضاد للترومبين

ينتج عن التأثير المضاد للترومبين (anti-IIa) تثبيط الآتي :

- تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين، الذي يشكل الشبكة التي تجمع الصفائح في الخثرة.
- ثبات التجمع الصفحي.

- تفعيل العوامل الـ V، الـ VIII، الـ XI والـ XIII.

- تفعيل التشكل الذاتي للترومبين اعتباراً من البروترومبين.



التأثير المضاد للعامل العاشر الفعال (anti-Xa):

ترتبط الهيبارينات مع الـ AT III مؤدية إلى تثبيط العامل العاشر الفعال Xa (دون الحاجة إلى سلاسل طويلة من الهيبارين).

من الناحية العملية، كلما كانت الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض تحوي سلاسل قصيرة كلما كان

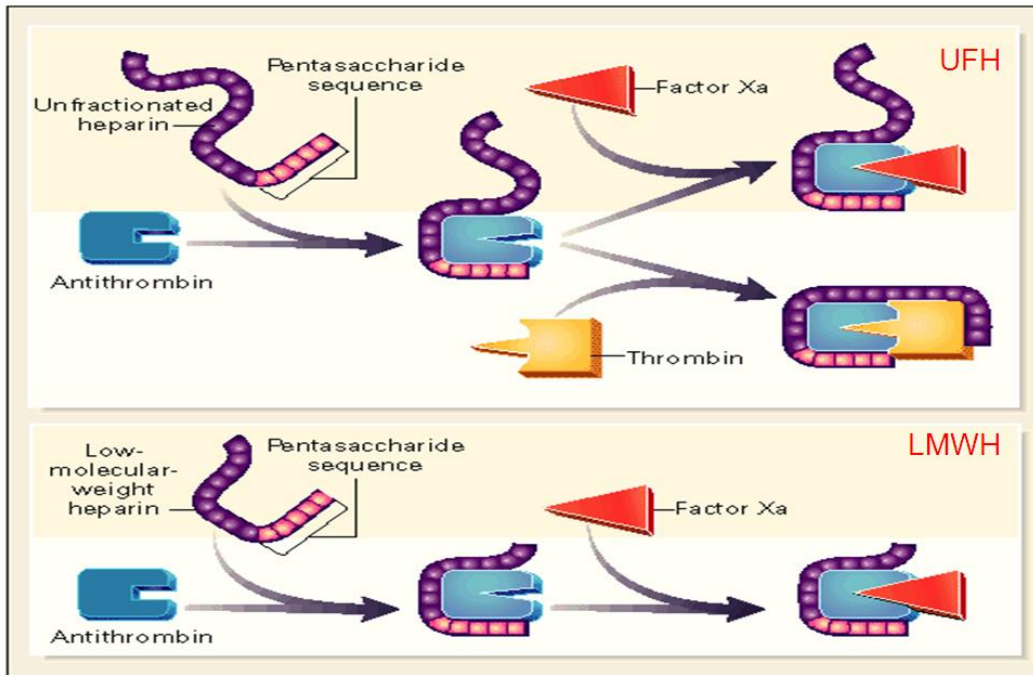
تأثيرها المضاد للعامل العاشر الفعال مسيطراً نسبة للتأثير المضاد للترومبين (anti-IIa):

مثال: الـ enoxaparine ، وزنه الجزيئي بين 3500 و 5500 فإن النسبة بين الفعل المضاد للعامل العاشر

الفعال والفعل المضاد للترومبين ≈ 3.6 ، بينما الـ tinzaparine، الذي يتراوح وزنه الجزيئي بين 3600 و

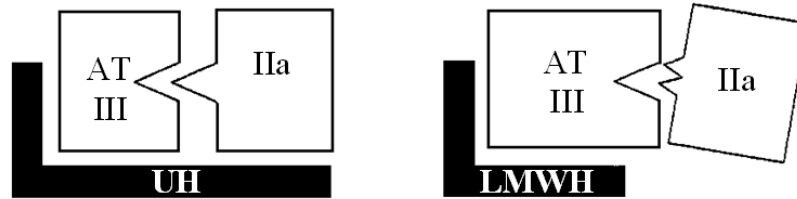
7500 فإن النسبة ≈ 2 .

Anticoagulant action of HEPARIN



ACTION of UH and LMWH

F IIa



F Xa



Low-Molecular-Weight Heparins

Anti-Facotr Xa : Anti - Factor IIa Ratios

| Xa:IIa | Trade | Agent | Mol Wt (d) |
|--------|---------|--------------|------------|
| 4,200 | 3.8 : 1 | Lovenox* | Enoxaparin |
| 6,000 | 2.7 : 1 | Fragmin* | Dalteparin |
| 6,000 | 1.9 : 1 | Normiflo* | Ardeparin |
| 4,500 | 3.6 : 1 | Fraxiparine* | Nadroparin |
| 4,000 | 3.5 : 1 | Clivarine* | Reviparin |
| 4,500 | 1.9 : 1 | Innohep* | Tinzaparin |

الحرائك الفارماكولوجية :

تتخرب جميع الهيبارينات على اختلاف أنواعها في الجهاز الهضمي، لذلك لا تستعمل عن طريق الفم بلعاً. تتثبت الهيبارينات على العديد من البروتينات في الدوران الدموي (الألبومين، الغلوبولينات، العامل الرابع الصفيحي PF₄) وعلى الخلايا الشبكية الاندوتليالية. تنتشر بصعوبة في النسيج، لا تعبر المشيمة ولا المصليات (السائل الدماغي الشوكي، الجنب، البريتوان). يستقلب الهيبارين غير المجزأ ويبلغ نصف عمره الإطراحي 1.5 ساعة. تطرح الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض عن طريق الكلية ويتراوح نصف عمرها الحيوي بين 3 و7 ساعات (خطر تطاول التأثير المضاد للتخثر عند المصابين بقصور الكلية). تستعمل الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض حقناً تحت الجلد، بينما يستعمل الهيبارين غير المجزأ عن طريق الوريد (Na heparinate) أو حقناً تحت الجلد (Ca heparinate: Calciparine*).

الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض LMWH:

ازداد استعماله على حساب الهيبارين غير المجزأ في معالجة الانصمام الخثري الوريدي والتناذر الإكليلي الحاد للأسباب التالية : - يمكن حقنه تحت الجلد بجرعة مناسبة حسب الوزن.

- يعطي نتائج مشابهة.
 - لا يحتاج إلى نفس المراقبة الحيوية الدقيقة.
 - تكلفة أقل.
 - نصف عمر أطول.
 - أقل أحداثاً للنزف ونقص الصفيحات المحدث بالهيبارين.
- لا يمكن معاكسة التأثير بالبروتامين.

مميزات LMWH بالمقارنة مع الهيبارين غير المجزأ UH:

1- نقص المقاومة للهيبارين :

- يرتبط الهيبارين غير المجزأ ببروتينات البلازما التي تعدل فعاليته مؤدية إلى ظهور المقاومة للهيبارين.
- ترتبط الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض LMWH بشكل أقل ببروتينات البلازما غير المتعلقة بالتخثر.

2- تثبيط أقل لووظيفة الصفائح: خطر أقل لحدوث النزف.

- ### 3- معدل أقل لحدوث نقص الصفائح والتخثر (نقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT):
- تداخل أقل مع العامل الصفحي الرابع PF4، تشكل أقل للأجسام الضدية IgG المرتبطة بالهيبارين.

دراسة مقارنة بين الهيبارين القياسي UH والهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض LMWH

| LMWH | الهيبارين القياسي | |
|---------------------|----------------------|-----------------------|
| 5000 دالتون تقريباً | 18000 دالتون تقريباً | الوزن الجزيئي |
| جيد | ضعيف | التوافر الحيوي |
| غير ضرورية | aPTT | المراقبة المخبرية |
| تحت الجلد | الوريد أو تحت الجلد | طريق الإدخال |
| ++ | +++ | خطر النزف |
| ++++ | +++ | التأثير المضاد للتخثر |

مراقبة العلاج بالهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض LMWH:

- غير ضرورية في معظم الحالات
- قد تكون مفيدة في بعض الحالات :
- 1- القصور الكلوي (الكرياتينين < 2 ملغ/دل).
- 2- المرضى البدينين مع تعديل الحرائك الدوائية.
- 3- عوامل خطورة للنزف.
- الـ aPTT غير مفيد (الفعالية المضادة للثرومبين IIa منخفضة).
- تكون معايرة الفعالية المضادة للعامل العاشر anti-Xa أكثر ملاءمة (غير متوفرة بشكل واسع).

المراقبة المخبرية للعلاج بالهيبارينات :

تتم مراقبة المعالجة بالهيبارين غير المجزأ بواسطة اختبار السيفالين المفعّل (TCA) وزمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعّل (aPTT)، الذي يسير بشكل رئيس التأثير المضاد للترومبين (anti-IIa) بينما تتم مراقبة المعالجة بالهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض باختبار الفعالية المضادة للعامل العاشر الفعال (anti-Xa) المقاسة بعد 4 ساعات من حقن الهيبارينات (0.5-1 وحدة دولية/مل في المعالجة الشافية). يجب في جميع الحالات مراقبة تعداد الصفائح قبل بدء العلاج بالـ UH ثم مرة كل أسبوع (بين اليوم 5 و 21 من العلاج) وذلك خشية حدوث نقص في الصفائح (التأثير الخطر الناجم عن استعمال الهيبارينات). يجب وقف العلاج عندما يصل النقص لدرجة 30-50% من المقدار الأولي واستبدال الهيبارينات بمضادات الفيتامينات كـ.

نقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT

| نقص الصفائح المناعي نموذج II | نقص الصفائح السليم نموذج I | |
|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| متأخرة (اليوم 5 ← 21) | باكراً (≥ 4 أيام) | فترة الحدوث |
| < 30-50% من المقدار البدئي | معتدل (10-20% من المقدار البدئي) | تناقص الصفائح |
| 3% (UH) | 10-30% (UH) | تواتر الحدوث |
| حوادث خثرية صمية وريدية أو شريانية | غير عرضي | سريرياً |
| مستمر (متابعة العلاج) | عابر ومتدرج نحو الطبيعي خلال 3 أيام | التطور |
| مناعي | تفعيل مباشر للصفائح | الآلية |
| (+) | (-) | الاختبارات الحيوية |
| مضادات التخثر البديلة | (-) | المعالجة |

معالجة نقص الصفائح المحدث بالهيبارين (النموذج II):

- وقف استعمال الهيبارين.

استعمال الـ Danaparoid (مركب مشابه للهيبارين ذو وزن جزيئي منخفض، وهو مثبط مباشر للترومبين)، أو استعمال مضاد تخثر آخر : الـ Argatroban.

- مضادات الفيتامين K.

في حال حدوث الخثار الوريدي كنتيجة لنقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT، يجب استعمال الـ Danaparoid.

يمكن استعمال الـ Danaparoid بشكل وقائي في نقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT غير المختلط بالخثار، حتى عودة الصفائح إلى الحدود الطبيعية.

الاستعمالات السريرية للهيبارينات :

تستعمل الهيبارينات بهدف الوقاية أو الشفاء :

1- في المعالجة الشافية : - التهاب الوريد الخثري (لمنع حدوث الصمة الرئوية).

- الخثرة الشريانية.

- التخثر ضمن أجواف القلب.

- الطور الحاد من احتشاء العضلة القلبية وحقن الصدر غير المستقر.

2- في المعالجة الوقائية : - الجراحات العظمية وجراحات الحوض.

- التحال الدموي.

- ملازمة الفراش لمدة طويلة.

الجرعات الشافية والوقائية من الهيبارين :

1- الهيبارين القياسي UH:

- المعالجة الشافية : 400-600 وحدة دولية / كغ / اليوم بالتسريب الوريدي.

500 وحدة دولية / كغ / اليوم حقناً تحت الجلد.

- المعالجة الوقائية : تم استبدال الـ UH بالهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض

2- الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض LMWH (مثلاً enoxaparine):

- المعالجة الشافية : 80 ملغ مرتان يومياً حقناً تحت الجلد (1 ملغ = 100 وحدة دولية).

- المعالجة الوقائية : 20-40 ملغ مرتان يومياً حقناً تحت الجلد (حسب درجة الخطورة).

مضادات الاستطباب :

- يمنع استعمال الهيبارينات في الحالات الآتية :

1- سوابق تحسس أو نقص صفيحات بعد استعمال الهيبارين.

2- اضطراب في الإرقاء أو آفات عضوية قابلة للنزف (قرحة معدية عفجية، حوادث وعائية دماغية نزفية، ارتفاع الضغط الشرياني غير المضبوط).

3- التداخلات الجراحية الحديثة على الدماغ أو النخاع الشوكي.

- تستعمل بحذر في حال وجود قصور كلية أو كبد أو ارتفاع ضغط شرياني شديد عند المسنين.

- ينصح بعدم مشاركتها مع الـ Aspirin أو الـ NSAIDs أو الـ Ticlopidine.

- تشترك بحذر مع مضادات الفيتامين K والستيروئيدات القشرية وحالات الخثرات.

- يمنع الحقن العضلي أثناء المعالجة بمضادات التخثر.

- تستعمل بحذر أثناء الحمل.

الـ (Orgaran*) Danaparoid :

مشابه للـ Heparin ذي الوزن الجزيئي المنخفض يتميز بفعالية مضادة للعامل العاشر Xa

الاستعمالات السريرية :

- نقص الصفيحات المحدث بالهيبارين : يعطى حقناً وريدياً بمقدار 2500 وحدة دولية وتسنم المعالجة

بالتسريب الوريدي المستمر بجرعة تنقص تدريجياً (مدة المعالجة حوالي 5 أيام).

- الوقاية من الخثار الوريدي العميق DVT: 750 وحدة دولية مرتان يومياً حقناً تحت الجلد لمدة 5-7 أيام أو حتى زوال خطر الانصمام الخثري.
يمكن استعماله عند الحوامل والمرضعات إذا لم يكن هناك بديل علاجي مقبول.
يجب تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلية أو كبد.

دراسة مقارنة بين الهيبارين والـ warfarine

| الـ warfarine | الهيبارين | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|
| الفم بلعاً | حقناً / الوريد أو / تحت الجلد | طريق الإدخال |
| 1-3 أيام | أني | بدء التأثير |
| 3-5 أيام | 3-6 ساعات | فترة التأثير بعد وقف الدواء |
| الفيتامينات ك | البروتامين | الدواء المعاكس |
| زمن البروترمبين (INR) | زمن التفعيل الجزئي للثرومبولاستين | اختبار المراقبة |
| اصطناع عوامل التخثر في الكبد | عوامل التخثر الفعالة البلاسمية | مكان التأثير |
| تقويض في الكبد / يعبر المشيمة | تقويض جزئي في الكبد / لا يعبر المشيمة | المصير |
| الحرائك الفارماكولوجية التداخلات الدوائية | ضئيلة | اختلافات الجواب الفردية |

المتبطات المباشرة للثرومبين :

- الـ Desirudine (Revasc*)
- الـ Argatroban (Arganova*)
- الـ Dabigatran (Pradaxa*)
- الـ Lepirudin (Refludan*)

الـ Desirudine (Revasc*):

هو مضاد للثرومبين، يؤثر بشكل مباشر عن طريق تثبيط الثرومبين، لأنه يملك ألفة عالية ونوعية للثرومبين. عديد ببتيدي (65 حمض أميني) نحصل عليه بالهندسة الوراثية، يستعمل للوقاية من الخثرات الوريدية في الجراحة العظمية (الورك والركبة).
يعطى حقناً تحت الجلد (SC) 15 ملغ مرتان يومياً (تعطى الجرعة الأولى قبل 5-15 دقيقة من التداخل الجراحي) لمدة 9-12 يوماً.
يمكن أن يؤدي استعماله إلى حدوث نزوف (زيادة المقدار) ولا يملك أي تأثير على الصفائح الدموية.
مضادات الاستطباب : قصور كلية شديد، قصور كبد شديد.

الـ Argatroban (*Arganova):

مشابه للـ L-arginine، مثبت مباشر وعكوس للثرومبين، يستعمل عند المرضى المصابين بنقص الصفائح المحدث بالهيبارين.

يمكن استعماله أيضاً أثناء التداخلات الإكليلية عبر الجلد PCI (Percutaneous coronary interventions)

يستعمل بالتسريب الوريدي المستمر (الجرعة البدئية 2 مكغ/كغ/د) ويضبط بقياس الـ aPTT. يستقلب في الكبد وي طرح في الصفراء لذلك يستعمل بحذر عند المصابين باضطراب في الوظيفة الكبدية. يعتبر النزف أهم التأثيرات غير المرغوبة، ويمنع استعماله عند المصابين بنزوف أو الميالين لإحداث النزوف.

الـ Dabigatran etexilate (*Pradaxa):

هو طليعة دوائية حديثة الصنع للـ Dabigatran يثبط الثرومبين بشكل مباشر، وهو يعطى عن طريق الفم بمقدار 150 ملغ مرتان يومياً.

الـ Dabigatran صغير الجزيئة يثبط بشكل عكوس الثرومبين الحر أو المرتبط بالخرثرة بالارتباط بالموقع الخارجي و/أو الموقع الفعال للثرومبين.

يعطى للوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية عند مرضى الرجفان الأذيني لكنه لا يستعمل في حال وجود بدائل دسامية.

أهم التأثيرات الجانبية : النزف، ارتكاسات تحسسية.

لا يحتاج عادة إلى مراقبة مخبرية (عند الضرورة يمكن استعمال aPTT).

يجب تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلية شديد.

مثبطات العامل العاشر Xa:

الـ Fondaparinux (*Arixtra)

الـ Rivaroxaban (*Xarelto)

الـ Apixaban (*Elequis)

الـ Fondaparinux:

مضاد تخثر مع بنية خماسية السكريد، يثبط بشكل نوعي العامل Xa. الارتباط النوعي للـ Fondaparinux بمضاد الثرومبين III يقوي بمعدل 300-1000 مرة التنشيط الطبيعي للعامل Xa بمضاد الثرومبين III.

الاستعمالات السريرية :

- الوقاية من الخثار الوريدي العميق عند المرضى الخاضعين لجراحات الورك والركبة.

- معالجة الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية بالمشاركة مع الـ Warfarin.

يعطى حقناً تحت الجلد بمقدار 2.5-10 ملغ مرة واحدة يومياً، وهو يطرح في البول مع نصف عمر إطراحي يتراوح بين 17 و 21 ساعة.

يعتبر النزف أهم التأثيرات غير المرغوبة، ويمنع استعماله في حال وجود قصور كلوي شديد (تصفية الكرياتينين > 30 مل/د).

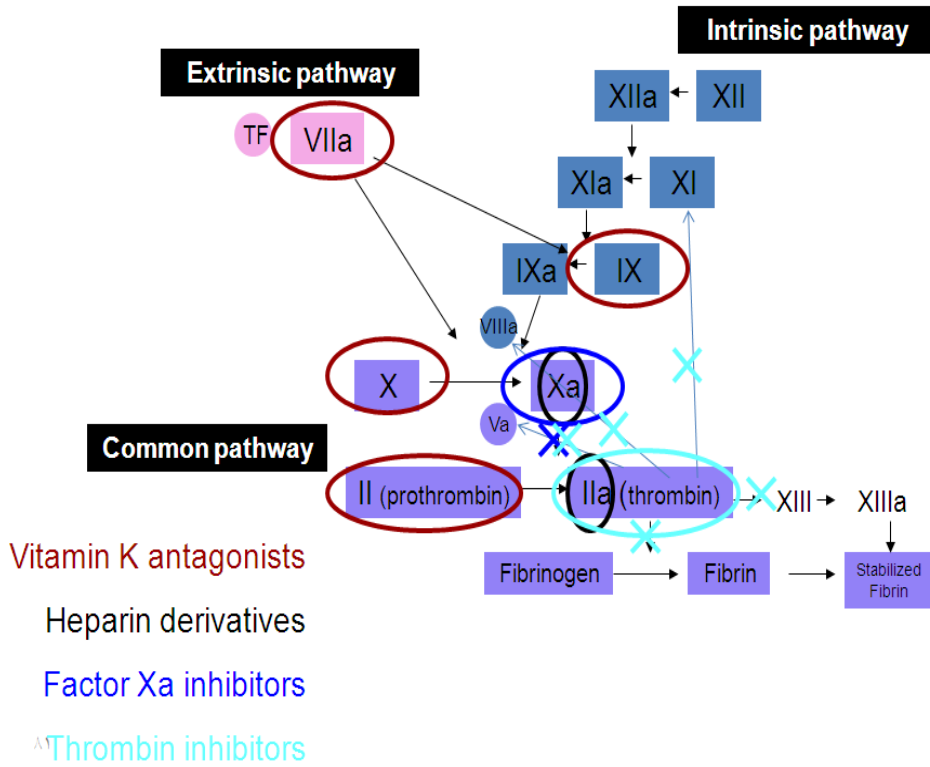
الد Rivaroxaban:

مركب صغير الحجم، يثبط بشكل مباشر الموقع الفعال في العامل Xa، وهو يعطى عن طريق الفم مع وجبات الطعام.

الاستعمالات السريرية:

- الوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية عند مرضى الرجفان الأذيني: 20 ملغ مرة واحدة يومياً.
 - الوقاية من الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية: 20 ملغ مرة واحدة يومياً.
 - معالجة الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية: 15 ملغ مرتان يومياً لمدة 21 يوماً، ثم 20 ملغ مرة واحدة يومياً.
- يستقلب في الكبد ويطرح في البول والبراز.

مواقع تأثير مضادات التخثر



الأدوية الحالة للخثرات :Thrombolytics

تستعمل هذه الأدوية عند بعض مرضى الانصمام الخثري الحاد حيث تقوم بتحويل الـ Plasminogen (شكل عاطل) إلى Plasmin (شكل فعال).

يمارس البلاسمين تأثيره الحال للبروتين على : - الفيبرين الموجود في الخثرات (حل الخثرات).
- الفيبرينوجين الجائل في الدوران.

تكون الفعالية أكبر عندما تكون الخثرة حديثة التشكل.

تفشل المعالجة في حوالي 20% من الحالات، كما أن 15% من الشرايين التي تم فتحها باستعمال هذه الأدوية تغلق من جديد.

أهم الأدوية الحالة للخثرات :

1- الـ Streptokinase (Streptase*) (منشأ جرثومي)

و الـ Anistreplase (معقد مكون من الـ streptokinase و الـ plasminogen): يؤديان إلى جواب مناعي.

آلية التأثير : ارتباط الـ Streptokinase بالبلاسمينوجين يؤدي إلى تحويله إلى البلاسمين الفعال.

2- الـ Urokinase (Abokinase*) : أنزيم معزول من بول الإنسان، يفعل البلاسمينوجين بشكل مباشر

3- الـ Alteplase (Activase*) (يدعى أيضاً البلاسمينوجين النسيجي المفعّل tPA)

والـ Reteplase (Retavase*)

والـ Tenecteplase (TNKase*)

نحصل على هذه الأدوية بالهندسة الوراثية، وهي غالية الثمن.

آلية التأثير : يتميز الـ Alteplase بألفة ضعيفة تجاه البلاسمينوجين الحر، لكنه يرتبط بسرعة بالبلاسمينوجين المرتبط بالفيبرين لذلك يعتبر نوعياً للفيبرين حيث يقتصر تأثيره بالجرعات الخفيفة على حل الفيبرين بدون أن يخرب البروتينات الأخرى خاصة الفيبرينوجين.

يتميز الـ Reteplase بأنه أقل نوعية تجاه الفيبرين، بينما يتميز الـ Tenecteplase بنصف عمر أطول كما أنه نوعي للفيبرين.

الخواص العامة للأدوية الحالة للخثرات:

الاستعمالات السريرية : - الصمة الرئوية الخطيرة.

- الخثار الوريدي العميق الشديد.

- احتشاء العضلة القلبية الحاد.

- النوبات الإقفارية الحادة (t-PA).

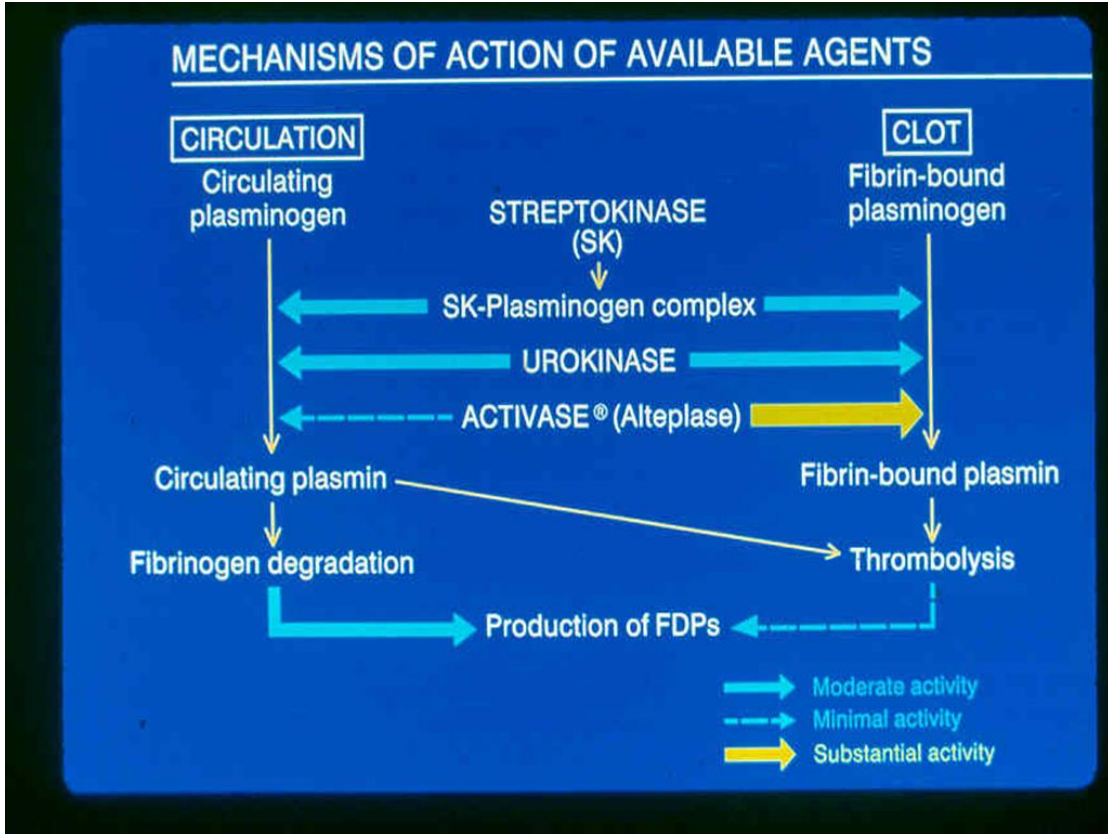
الحرائك الدوائية : تعطى عن طريق الوريد.

التأثيرات الجانبية : نزف، ارتكاسات تحسسية، اضطرابات نظم تالية لعودة الجريان الدموي.

مضادات الاستطباب : اضطرابات نزفية، جراحة حديثة، ارتفاع ضغط شديد، الحمل.

التداخلات الدوائية : زيادة خطر حدوث النزوف عند مشاركتها مع :

aspirin ، warfarin ، dicumarol ، ticlopidine ، abciximab ، heparin

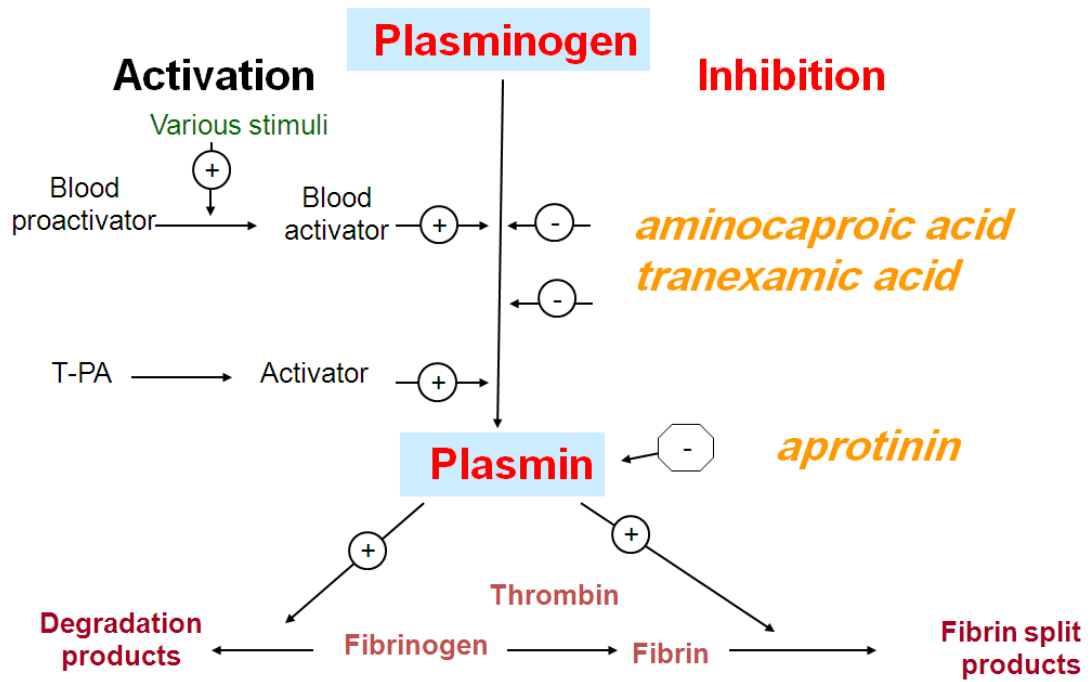


الأدوية المضادة لحالات الخثرات :

في حال تجاوز الجرعة overdose من الأدوية الحالة للخثرات، يمكن استعمال :

- 1- **الـ (Amicar*) Aminocaproic acid**: يثبط تحلل الفيبرين عن طريق الحصر التنافسي لتفعيل البلاسمينوجين.
- 2- **الـ (Cyclokapron*) Tranexamic acid**: مشابه لـ lysine يتنافس على مواقع ارتباط lysine على البلاسمينوجين والبلاسمين وبالتالي منع الارتباط بالفيبرين.
- 3- **الـ Aprotinin**: يثبط البلاسمين الجائل في الدوران.

الأدوية المضادة لحالات الخثرات



تدبير الداء السكري

Diabetes Mellitus

لمحة عامة عن الداء السكري Diabetes Mellitus:

اضطراب استقلابي متعدد الأسباب يتميز بارتفاع مزمن في سكر الدم الصيامي (على الريق) إلى 126 ملغ% أو أكثر، وهو ناجم عن اضطراب في تنظيم سكر الدم.

يلاحظ وجود :

- خلل في إفراز الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس.

أو - خلل في عمل الأنسولين.

أو - المشاركة بين العاملين السابقين.

الداء السكري هو مرض مزمن يؤدي إلى اضطراب وقصور في وظائف الأجهزة والأعضاء المختلفة في العضوية.

تصنيف الداء السكري :

يصنف الداء السكري حسب الجمعية الأمريكية للسكري ADA إلى 4 أشكال سريرية :

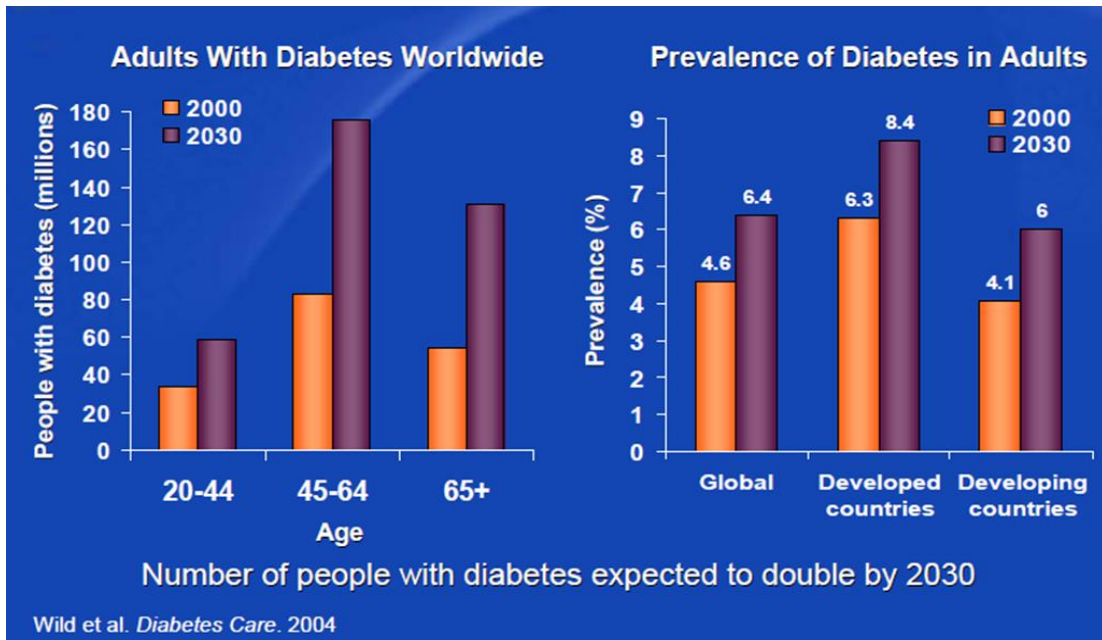
- الداء السكري من النمط I (كان يدعى سابقاً الداء السكري المعتمد على الأنسولين IDDM).

- الداء السكري من النمط II (كان يدعى سابقاً الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين NIDDM).

- الداء السكري الحلمي Gestational diabetes.

- الداء السكري الناجم عن أسباب أخرى (مثلاً: عيوب وراثية، أدوية..).

More than 171 million people Worldwide have diabetes



مقارنة بين الداء السكري من النمط I والنمط II

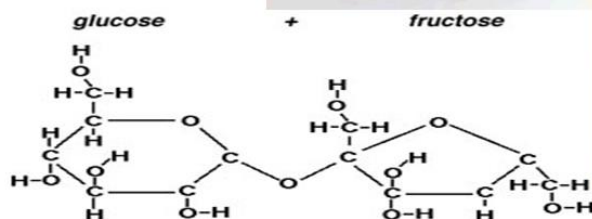
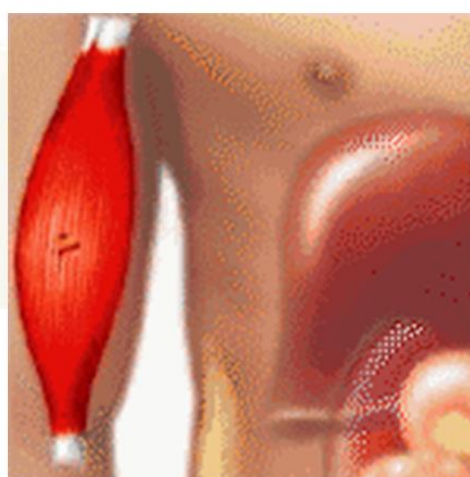
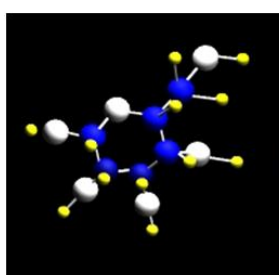
| | Type I diabetes | Type II diabetes |
|-------------------------------------|---|--|
| Age of onset | Usually during childhood or puberty | Frequently over age 35 |
| Nutritional status at time of onset | Frequently undernourished | Obesity usually present |
| Prevalence | 5 to 10 percent of diagnosed diabetics | 90 to 95 percent of diagnosed diabetics |
| Genetic predisposition | Moderate | Very strong |
| Defect or deficiency | B cells is destroyed, eliminating the production of insulin | Inability of β cells to produce appropriate quantities of insulin, insulin resistance, other defects |



Glucose

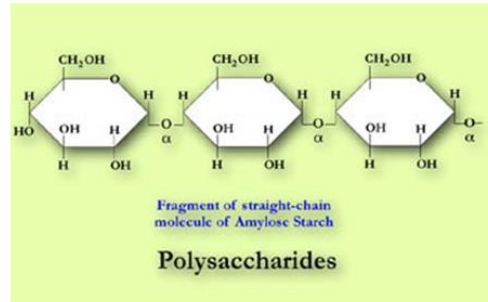
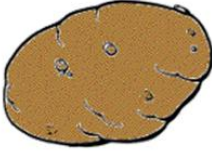
هو جزيئة قطبية تدخل إلى الخلايا من خلال تراكيب بروتينية تدعى نواقل:

- معتمدة على الأنسولين (العضلات والنسج الشحمية)
- غير معتمدة على الأنسولين (الكبد، البنكرياس، الكلية، الأمعاء، الكريات الحمر....)



مركبات الكربوهيدرات

- يتألف النشاء من عديدات السكاريد (جزيئات عديدة من الغلوكوز)



سكر الدم الطبيعي عند الإنسان
من عمر 5 حتى 60 عاماً
70-125 mg / dl

Glucagon
Cortisol
Adrenaline
Somatotropin (GH)

Hyperglycemia

Insulin
Amylin

Hypoglycemia

لمحة عن البنكرياس :

تتميز البنكرياس بأنها غدة خارجية الإفراز (تنتج الأنزيمات الهضمية) وغدة داخلية الإفراز تنتج الهرمونات البيبتيدية.

يتم إنتاج الهرمونات البنكرياسية من قبل خلايا متوضعة في جزر لانغرهانس :

- الـ **Insulin**: ينتج من قبل خلايا β .

- الـ **Glucagon**: ينتج من قبل خلايا α .

- الـ **Somatostatin**: ينتج من قبل خلايا δ .

تلعب هذه الهرمونات دوراً هاماً في ضبط العمليات الاستقلابية في الجسم وخاصة تنظيم سكر الدم.

الهرمونات البنكرياسية :

- الـ Insulin

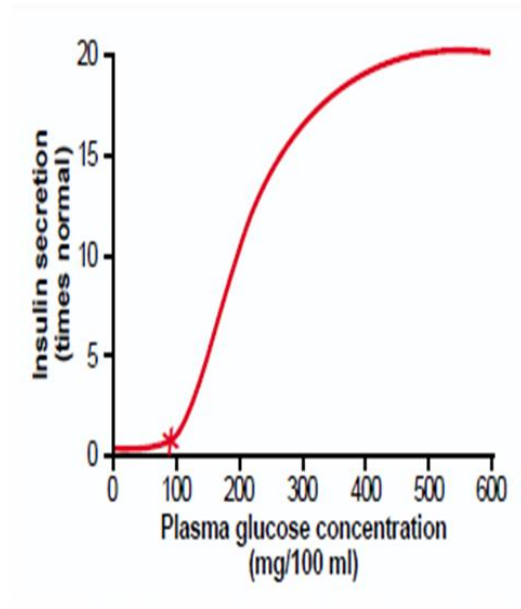
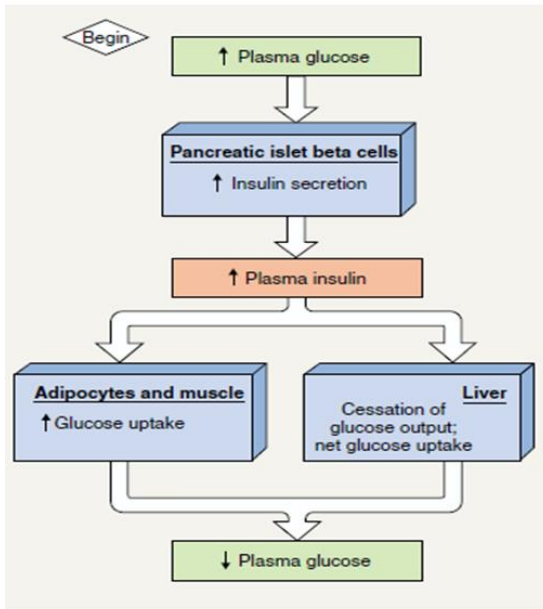
- الـ Amylin

- الـ Glucagon

- الـ Somatostatin (↓ معدل امتصاص الطعام في الأمعاء).

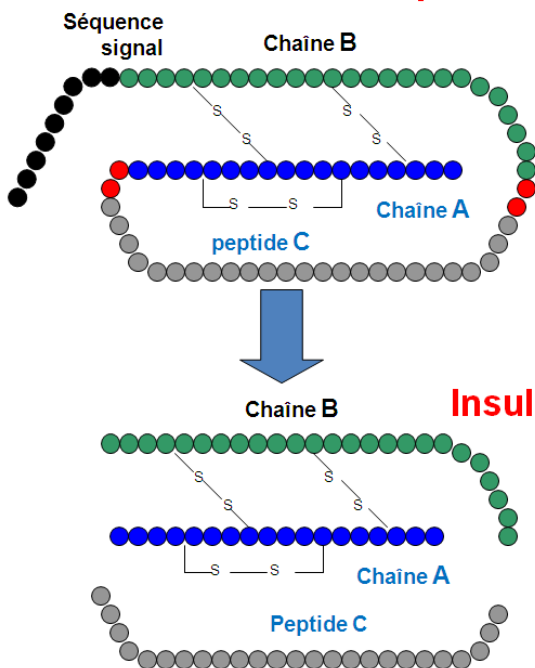
- الـ Pancreatic Polypeptide (↓ الشهية).

Blood Glucose Concentration and Insulin Secretion Rate



Rise in blood glucose increases insulin secretion
Insulin in turn increases transport of glucose into liver, muscle, and other cells
Reducing blood glucose concentration back toward the normal value

Préproinsuline

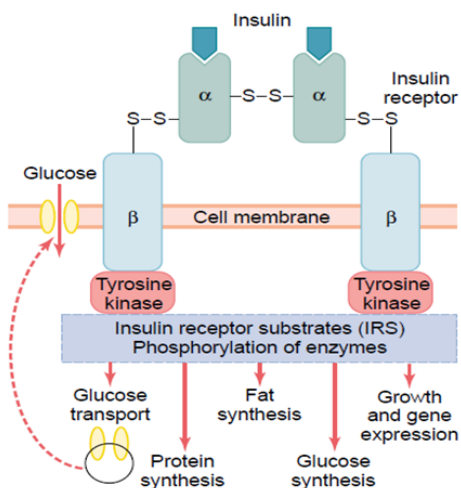


Human insulin molecule

Insuline

- الـ préproinsulin هو طبيعة غير فعالة لأنسولين يتحول إلى proinsulin بواسطة الـ signal peptidases
- يتحول الـ proinsulin إلى insulin بإزالة الـ c-peptide

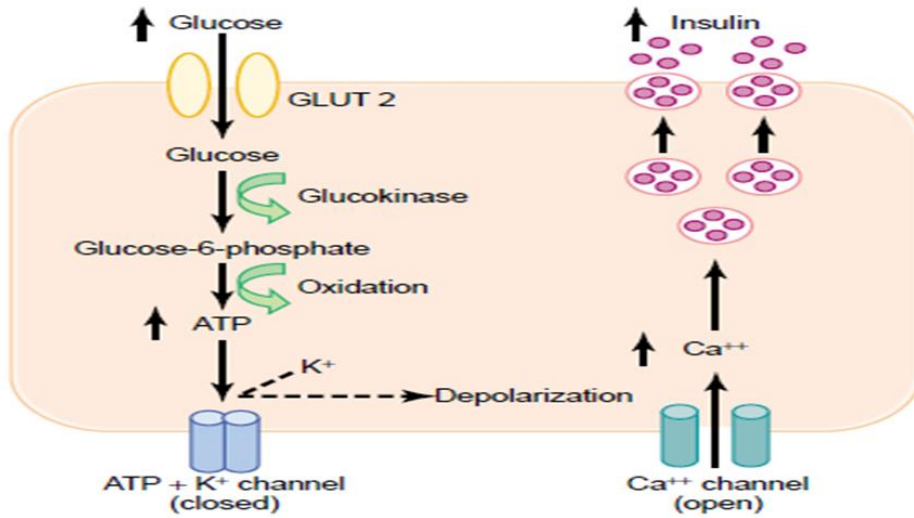
Schematic of the insulin receptor



- نقل الغلوكوز إلى داخل العضلات والنسج الشحمية
- زيادة اصطناع الغليكوجين
- تنشيط استحداث الغلوكوز
- تنشيط انحلال الدسم وزيادة في تشكيل ثلاثيات الغليسيرييد
- تنبيه نواقل الشوارد الغشائية المعتمدة على القدرة (Na/K ATPase)
- حث الخلايا على النمو

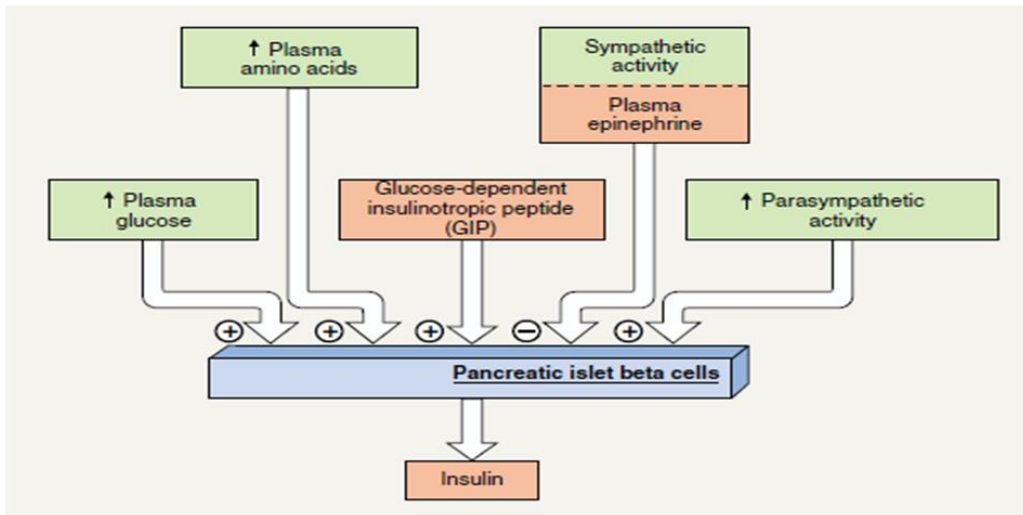
Insulin binds to the α -subunit of its receptor, which causes autophosphorylation of the β -subunit receptor, which in turn induces tyrosine kinase activity. The receptor tyrosine kinase activity begins a cascade of cell phosphorylation that increases or decreases the activity of enzymes, including insulin receptor substrates, that mediate the effects of insulin on glucose, fat, and protein metabolism.

Mechanisms of Insulin Secretion



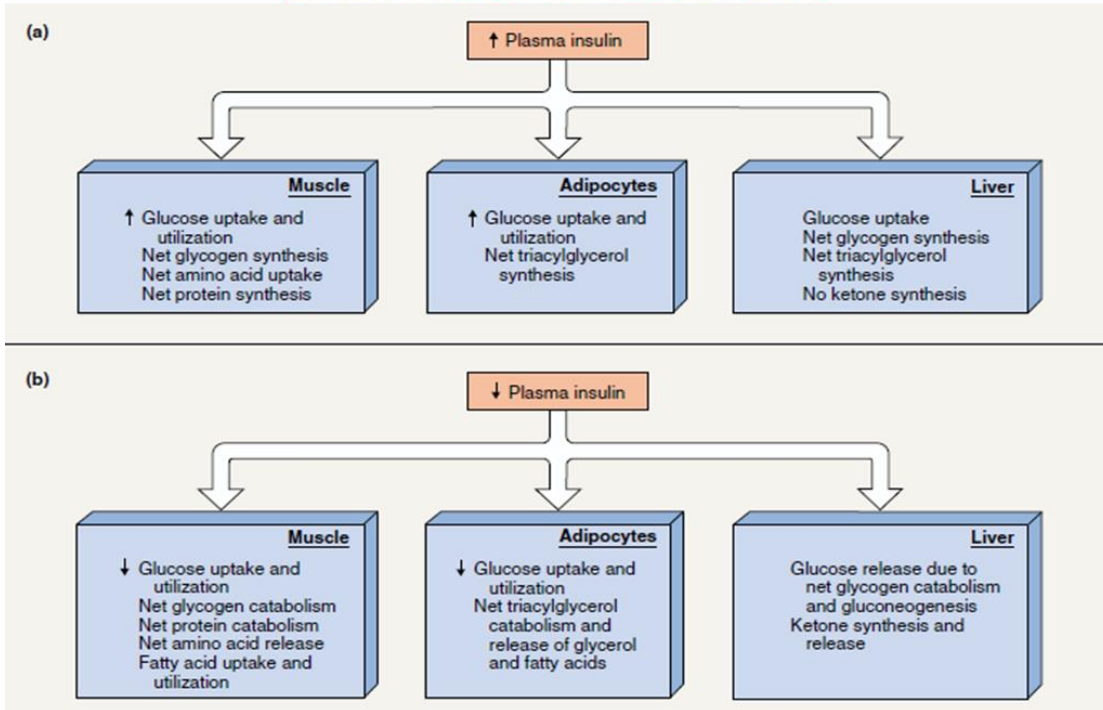
Basic mechanisms of glucose stimulation of insulin secretion by beta cells of the pancreas. GLUT, glucose transporter.

Control of Insulin Secretion



At the normal *fasting level of blood glucose of 80 to 90 mg/100 ml*, the rate of insulin secretion is minimal— on the order of 25 ng/min/kg of body weight, a level that has only slight physiologic activity.

Responses of target-cell to an increase or a decrease in the plasma concentration of insulin



Insulin: Summary and Control Reflex Loop

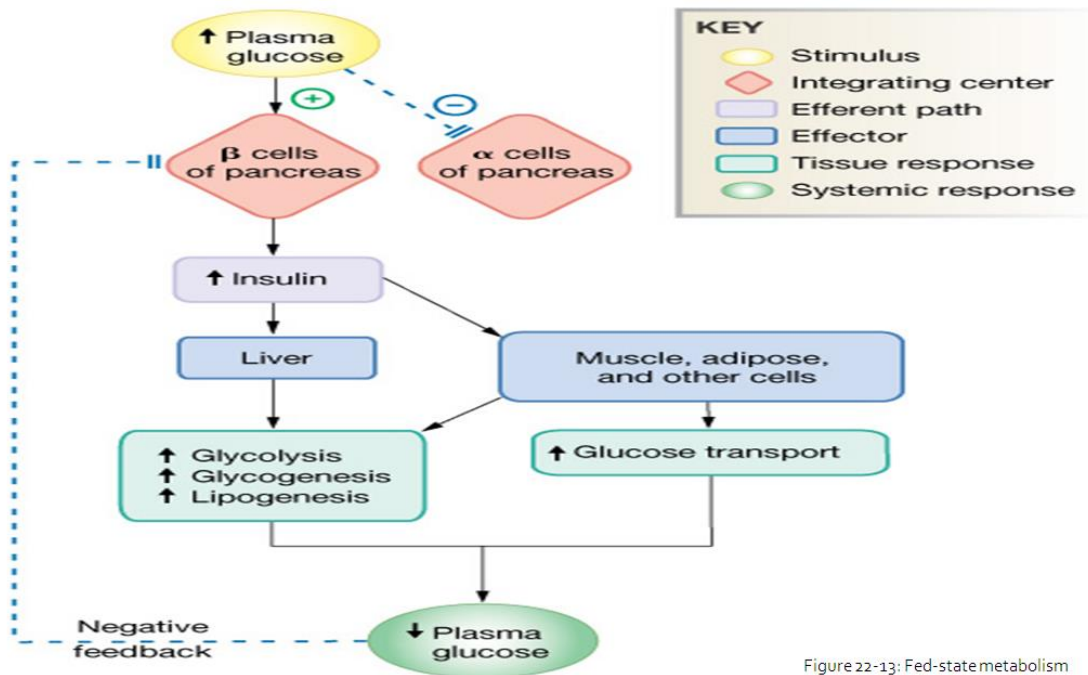
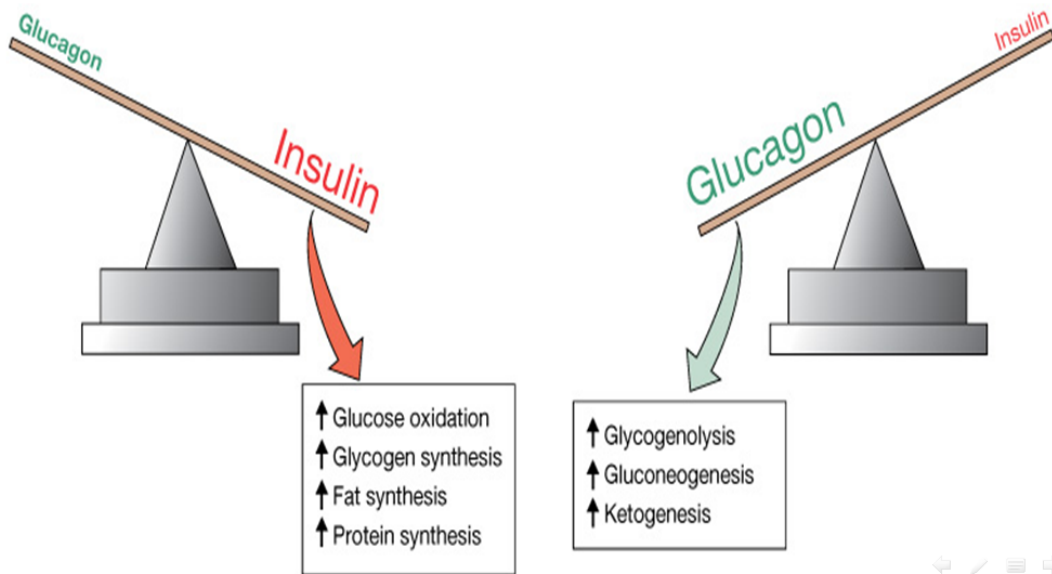


Figure 22-13: Fed-state metabolism

Pancreatic Hormones (Insulin & Glucagon) Regulate Metabolism

(a) Fed state: insulin dominates

(b) Fasted state: glucagon dominates



الداء السكري

IDDM (type 1)

10%

INDDM (type 2)

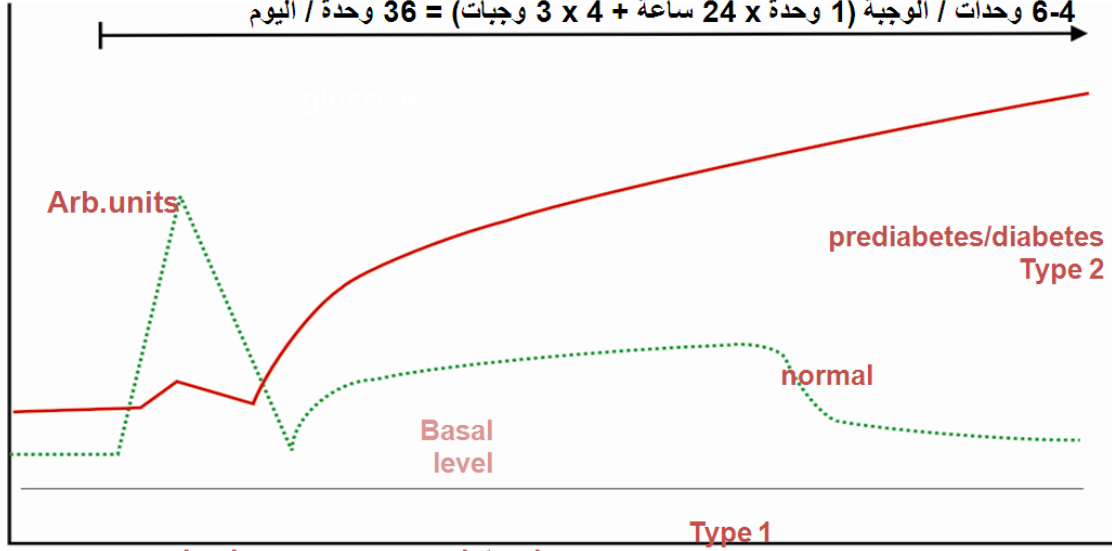
90%

رسم تخطيطي يبين طوري تحرر الأنسولين كجواب لتسريب مقدار ثابت من الغلوكوز

يفرز الأنسولين كجواب لارتفاع السكر الدموي ويتثبط إفرازه بهبوط السكر الدموي:

2-1 وحدة / الساعة (إفراز قاعدي على مدى 24 ساعة)

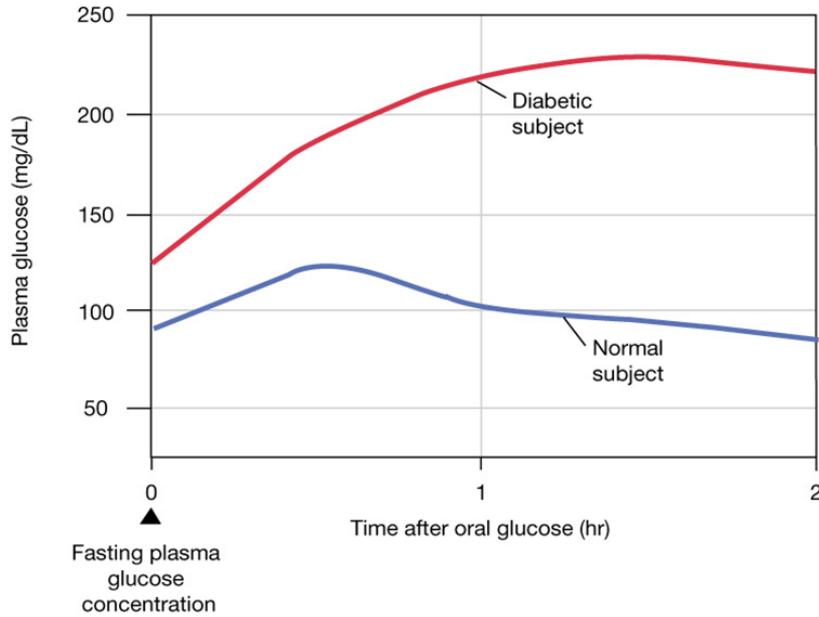
6-4 وحدات / الوجبة (1 وحدة x 24 ساعة + 3 x 4 وجبات) = 36 وحدة / اليوم



الأنسولين: $t_{1/2}$ 5 - 6 min

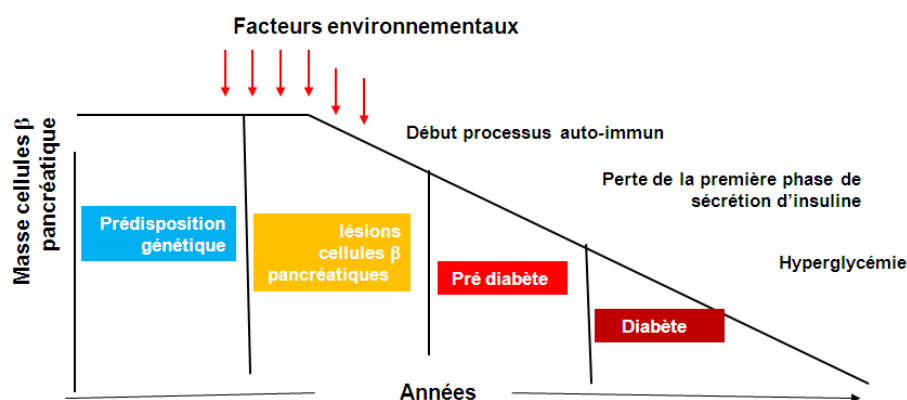
(According to Remedia 16/2/:174-85;2006)

اختبارات تحمل الغلوكوز



Normal and abnormal glucose tolerance tests

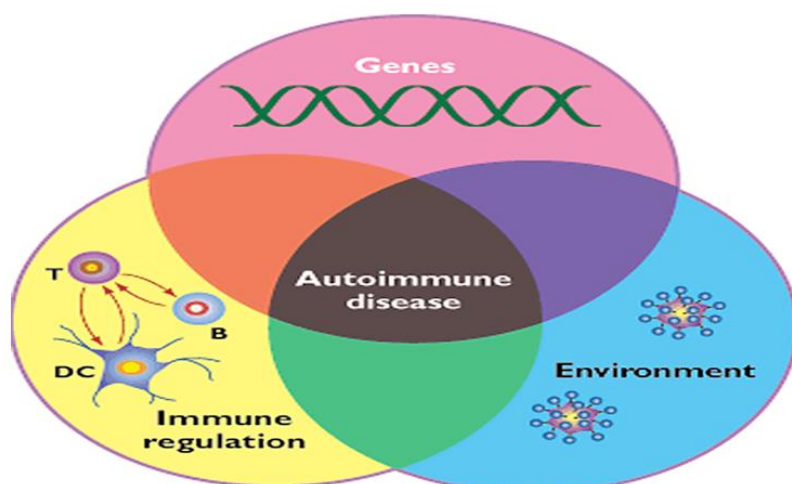
Natural History of Type 1 Diabetes



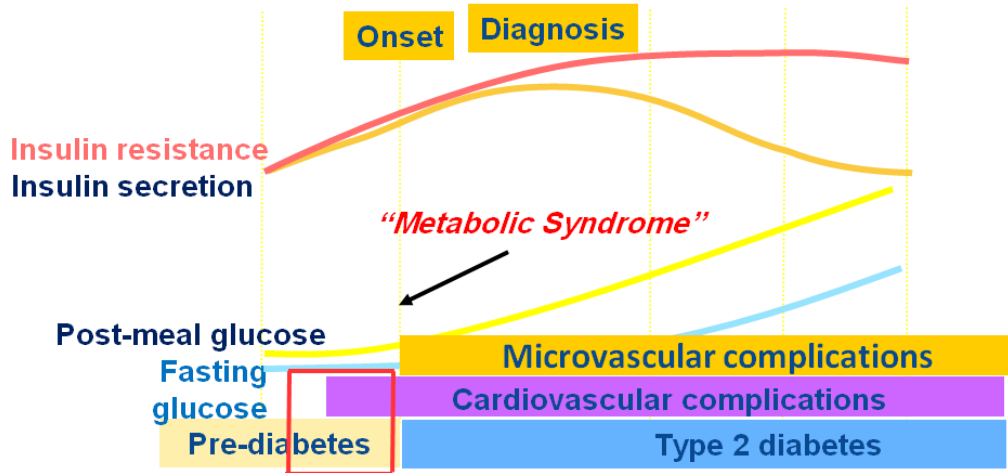
Adapté de Harrison LC et al. *Journal of autoimmunity*, 2008

- Selective destruction of β cells of LO in genetically predisposed individuals
chrom. 6 - HLA (DR3-DQ2 a DR4-DQ8), chrom. 11 - insulín gene
- Initiation by infection (viruses)
- Autoimmunity mediated by T-lymphocytes (antibodies against β cells (ICA, GAD))
- Manifestation typically in childhood
- Absolute dependence on exogenous supplementation by insulin

Physiopathology of Type 1 Diabetes

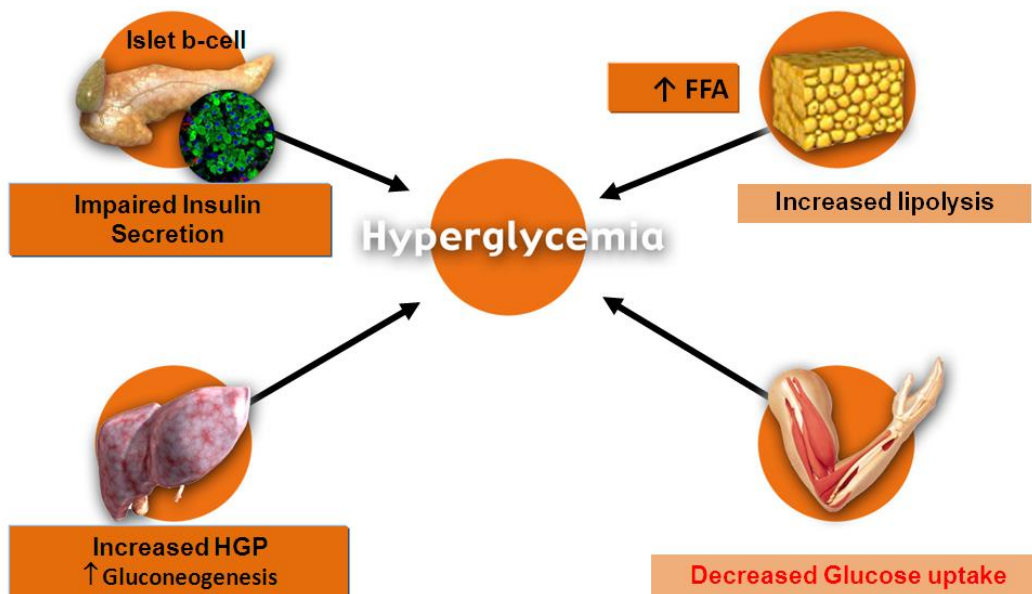


Natural History of Type 2 Diabetes



Nathan DM. *N Engl J Med.* 2002;347:1342-1349; Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. *Prim Care.* 1999;26:771-789.

Pathogenesis of Type 2 Diabetes



FFA=free fatty acids.
HGP=hepatic glucose production

Diagnostic Criteria for Pre-diabetes and Diabetes

| | Fasting Plasma Glucose Test (FPG) | 2-Hour Glucose Challenge Test |
|--------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Acceptable | Below 100 mg/dl | Below 140 mg/dl |
| Pre-diabetes | 100-125 mg/dl | 140-199 mg/dl |
| Diabetes | 126 mg/dl or above | 200 mg/dl or above |

Criteria should be confirmed by repeat testing.*

American Diabetes Association. Diabetes Care 2010; 31;(Suppl.1):S12-54.

عوامل الخطورة في الداء السكري



• وراثية

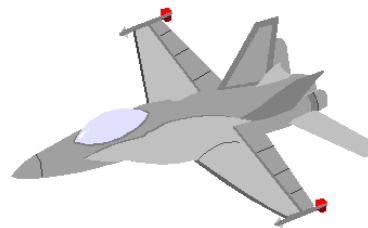
• غذائية (بدانة):
(BMI > 35)

• عداوى فيروسية:

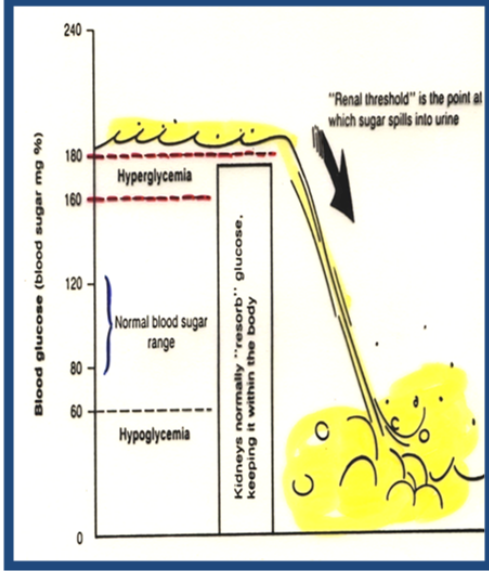
rubeola, Coxsackie ...



• الشدة



نتائج زيادة الغلوكوز الضارة



- إدرار أوسمولي : تجاوز غلوكوز الدم 1.8 غ / ليتر يؤدي إلى إدرار أوسمولي وفقدان الماء والحموض الأمينية والشوارد
- تسكر مفرط : عند زيادة الغلوكوز الدموي فإنه يؤثر بوظيفته الألدهيدية مع وظيفة الأمين للحموض الأمينية فيشكل أسس شيف (Schiff) والهيموغلوبين السكري هو المثال على ذلك
- تراكم السوربيتول : يتحول الغلوكوز بتأثير الـ Aldolase reductase إلى Sorbitol وتحوله إلى فركتوز يتم بصعوبة
- يتراكم السوربيتول والفركتوز في النسيج وهذا يؤدي إلى عوز بالـ inositol وبالتالي تبدل في القدرة التاكسدية الإرجاعية في الخلية باتجاه الإرجاع

31

اختلالات الداء السكري

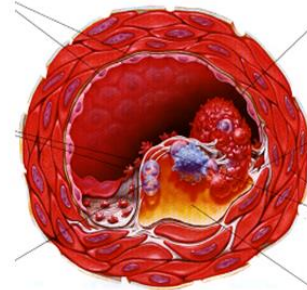
تصلب الأوعية الدموية الكبيرة

- أمراض الشرايين الإكليلية
- قصور التروية في القدم (القدم السكرية)
- السكتة



تصلب الأوعية الدموية الصغيرة

- أمراض شبكي
- أمراض كلوي
- أمراض عصبي
- تقرح جلدي



إنتانات

الداء السكري النمط I

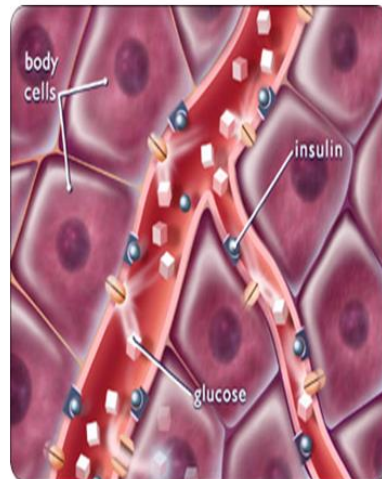
العلامات والأعراض

- اضطراب في استقلاب الكربوهيدرات:
 - سكر في البول **Glucosuria**
 - عطش شديد (سهاف) **Polydipsia**
 - تعدد بيلات **Polyuria**
 - جوع شديد **Polyphagia**
- بدء فجائي > 30 سنة
- إثر عداوى فيروسية، شدة أو **HLA DR3/DR4 insulin gene**.
- ارتشاح جزر لانغرهانس بوحيدات النوى
- أجسام ضدية لخلايا جزر لانغرهانس
- تتطور العلامات عندما تتخرب 80% من الجزر

٣٣

الداء السكري من النمط II (NIDDM)

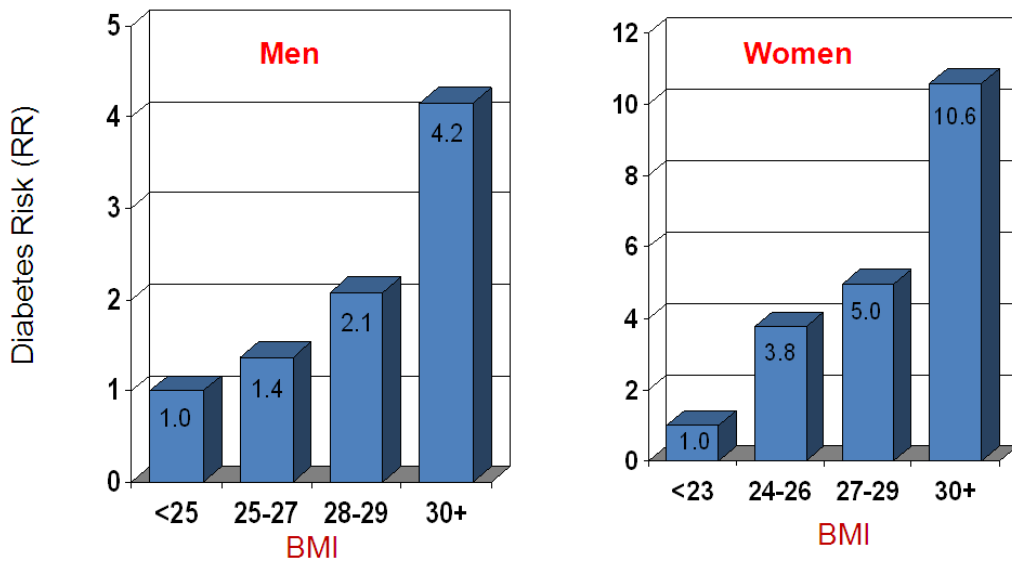
- ارتفاع غير طبيعي للغلوكوز في الدم
- نقص إنتاج الأنسولين من البنكرياس أو مقاومة العضوية لتأثيرات الأنسولين
- بدء < 40 سنة
- ↓ في كتلة جزر لانغرهانس 50%
- مقاومة نسبية للأنسولين
- ↓ عدد مستقبلات الأنسولين
- حوالي 90% من المرضى بدنيين



المقاومة للأنسولين: الأسباب والنتائج

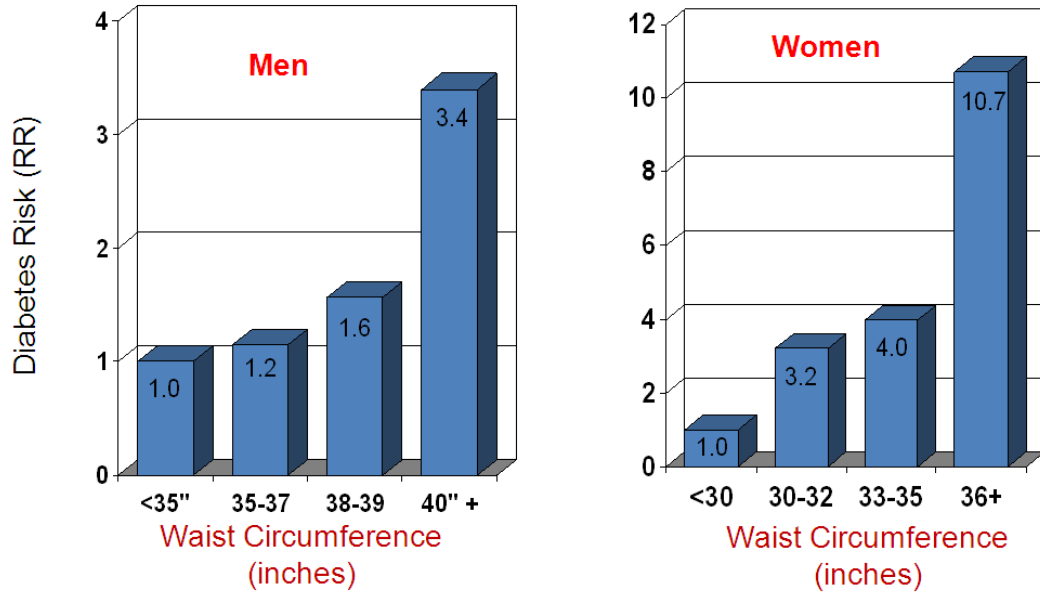


BMI and Risk of Type 2 Diabetes



Source: American Journal of Clinical Nutrition. Sept. 2006.

Waist Circumference (WC) and Risk of Type 2 Diabetes



Source: American Journal of Clinical Nutrition. Sept. 2006.

أعراض الداء السكري من النمط II



- ارتفاع سكر الدم
- تعدد بيلات
- تشوش رؤية
- تعب ووهن
- مذل paresthesia
- إنتانات جلدية

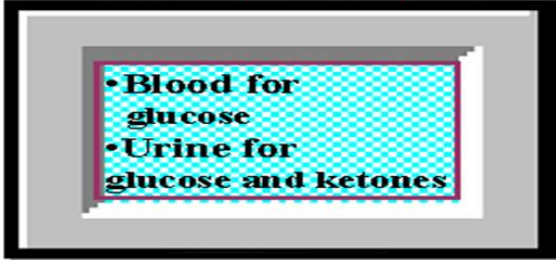
تشخيص الداء السكري :

- 1- عيار سكر الدم الصيامي (على الريق).
- 2- سكر الدم العشوائي.
- 3- اختبار تحمل الجلوكوز الفموي (OGTT).
- 4- قيمة الهيموغلوبين السكري HbA_{1c}:
 - لا يوجد سكري Non-diabetic : <6%
 - سكري مضبوط بشكل جيد Diabetic with good control : 6-7 %
 - سكري غير مضبوط Diabetic out of control : >8 %

أهداف معالجة الداء السكري

- تحقيق حياة أفضل للمريض
- السيطرة على الأعراض
- إبعاد الاختلالات وتحاشيها
- إعادة توازن سكر الدم إلى وضعه الطبيعي والمحافظة على هذا التوازن:
 - ضبط الوارد الغذائي (الحمية)
 - النصائح الصحية
 - استعمال الأدوية

MONITORING



تدبير الداء السكري



BMI:
18.5 - 24.9

- المحافظة على التوازن الطبيعي للسكر الدموي:
 - ضبط الضغط الشرياني
 - منع التدخين
- الحمية:
 - ضبط الوزن
 - ↓ الوارد من الدسم
 - وارد طبيعي من البروتينات
 - وارد كربوهيدرات يغطي 50% من الطاقة الكلية
- زيادة النشاط الفيزيائي

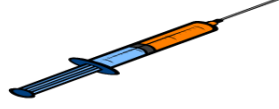
Diabetes: Treatment Goals

| | |
|--------------|-------------------|
| 90-130 mg/dl | FPG |
| <7% | HbA _{1c} |
| <180 mg/dl | Peak PPG |
| <130/80 mmHg | Blood pressure |
| <100 mg/dl | LDL-C |
| <150 mg/dl | Triglycerides |
| >40 mg/dl* | HDL-C |

* for women HDL-C goal may be increased by 10 mg/dl

American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 30:S4-S36, 2007

مضادات الداء السكري المواد الخافضة لسكر الدم



- Insulin
- **Injectable –**
- **Inhaled –**
- Pramlintide
- Exenatide (Byetta)
- Sulfonylureas
- Meglitinides
- Metformin
- Thiazolidinediones
- Alpha-Glucosidase Inhibitors
- DPP-4 Inhibitors
- Oral Agents

الأنسولين التجاري



- معالجة معيضة
- يملك تأثيرات الأنسولين الداخلي نفسها
- من هم المرضى الذين تتطلب حالتهم استعمال الأنسولين الخارجي؟
- ١- جميع مرضى الداء السكري نمط I
- ٢- بعض المرضى من الداء السكري نمط II
- ٣- المرضى الذين أصبحت عندهم خلايا بيتا في جزر لانغرهانس:
- **تالفة:** مرضياً
- **واهنة:** الشدة، الأدوية
- **مخرّبة:** الفيروسات، السرطان
- **تختلف مستحضرات الأنسولين عن بعضها بـ :**
- **بدء التأثير** - فترة التأثير
- **درجة النقاوة** - المصدر

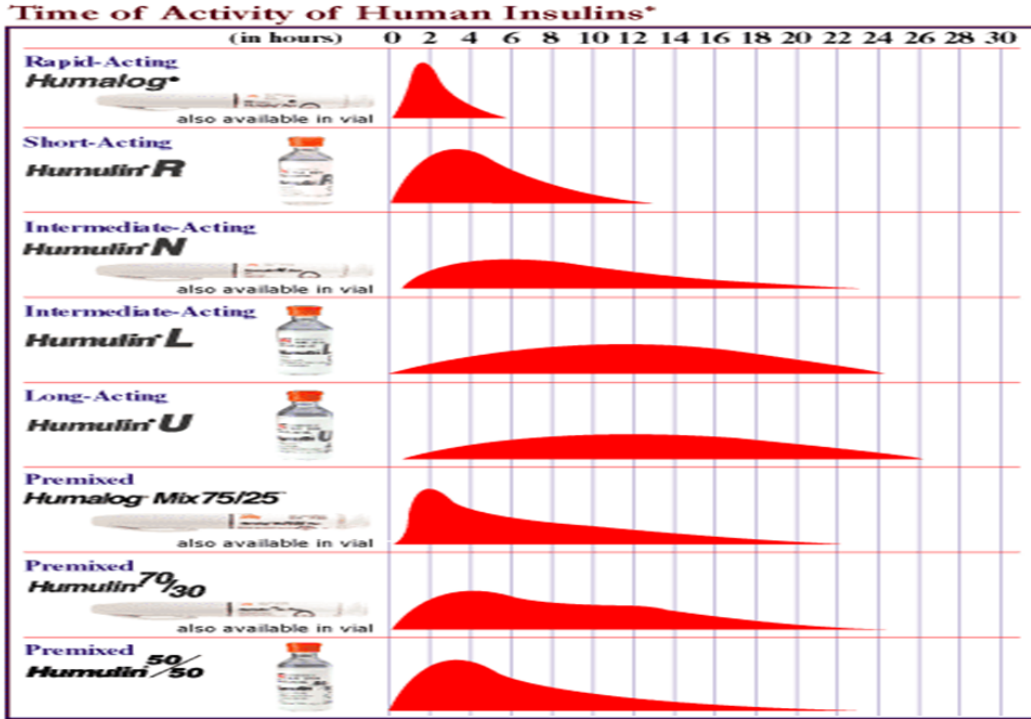
يستخلص الأنسولين من بنكرياس البقر أو الخنزير حيث يختلف أنسولين البقر عن أنسولين البشر بثلاث حموض أمينية، بينما يختلف أنسولين الخنزير عن الأنسولين البشري بحمض أميني وحيد. سمحت تقنية حضان الـ DNA في الزجاج بتصنيع أنسولين له نفس تركيب الأنسولين البشري (H). تتصف جميع مستحضرات الأنسولين المتوفرة حالياً بنقاوة كبيرة.

النماذج الرئيسية لمستحضرات الأنسولين :

- قصيرة أمد التأثير.
- متوسطة أمد التأثير (تحتوي protamin or Zn).

- مديدة التأثير (تحتوي protamin & Zn).
- محاقن (مع خراطيش) OptiPen, OptiSet, Penfill etc.

نماذج الأنسولين



مقارنة بين الأنسولينات

| النمط | بدء التأثير | ذروة التأثير | مدة التأثير |
|----------------|-------------|--------------|-------------|
| قصيرة التأثير | 30 دقيقة | 1-3 ساعات | 7 ساعات |
| متوسطة التأثير | ساعة | 2-6 ساعات | 20 ساعة |
| مديدة التأثير | 4 ساعات | 12-24 ساعة | 30 ساعة |

أنماط الأنسولين :

1- الأنسولينات قصيرة (سريعة) التأثير :

Actrapide HM ® -

Insuman Rapide ® -

Humulin R ® -

Insulin Lispro -

2- الأنسولينات مديدة التأثير (Glargine (Lantus®)) :

- أنسولين بشري صناعي مديد التأثير (< 24 ساعة).

- لا يمزج مع أي أنسولين آخر.

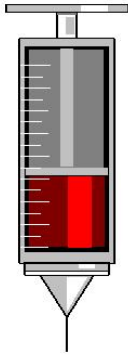
- لا يملك قمة تأثير.

- يؤخذ قبل النوم.

(Pens)

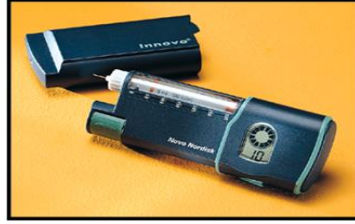


(Insulin vials, syringes and pumps)





Lilly



Novo



Others

Inhaled Insulin



الأنسولين المستنشق Inhaled Insulin:

تم الترخيص لأول مستحضر أنسولين يعطى بطريق الاستنشاق (Exubera) من قبل الـ FDA في أيلول 2006 وكانت فعالية الدواء مشابهة لفعالية المستحضرات قصيرة التأثير لكن التكلفة أكبر بكثير. تم سحب هذا الدواء من قبل الشركة المصنعة (Pfizer) في أيلول 2007 لأسباب تجارية.

الـ Afrezza :

- أنسولين بشري سريع التأثير يعطى بالاستنشاق في بداية الوجبات.
- يبدأ تأثيره خلال 12 دقيقة ويصل إلى ذروة تأثيره خلال 35-45 دقيقة وتعود التراكيز البلاسمية للغلوكوز إلى مستوياتها قبل الوجبة خلال 1.5-3 ساعات.
- حصل هذا الدواء على ترخيص الـ FDA في حزيران 2014.
- امتصاصه أسرع من الأنسولين قصير التأثير.
- لا يستعمل كبديل للأنسولين مديد التأثير (يستعمل بالمشاركة).
- لا يستعمل في حالات الحمض الخلوني السكري.
- لا توجد معلومات حول فعاليته أو سلامته لدى الأطفال (> 18 سنة).
- لا توجد معلومات حول فعاليته أو سلامته لدى المدخنين (لا يستعمل عند المدخنين أو الذين أقلعوا حديثاً عن التدخين > 6 أشهر).

التأثيرات غير المرغوبة :

- هبوط سكر الدم.
- مشاكل رئوية مفاجئة (تشنجات قصبية): يجب إجراء الـ spirometry قبل بدء استعمال الدواء وبعد 6 أشهر من بدء العلاج.
- ارتكاسات تحسسية شديدة.
- نقص بوتاسيوم الدم.
- قصور قلب عند المشاركة مع الـ thiazolidinediones (TZDs).

مضادات الاستطباب :

- أمراض رئوية مزمنة (الربو، التناذر الرئوي الانسدادي المزمن COPD).
- هبوط سكر الدم.
- الحساسية تجاه الأنسولين البشري النظامي أو أي من مكونات الـ Afrezza.

الاستعمالات السريرية للأنسولين :

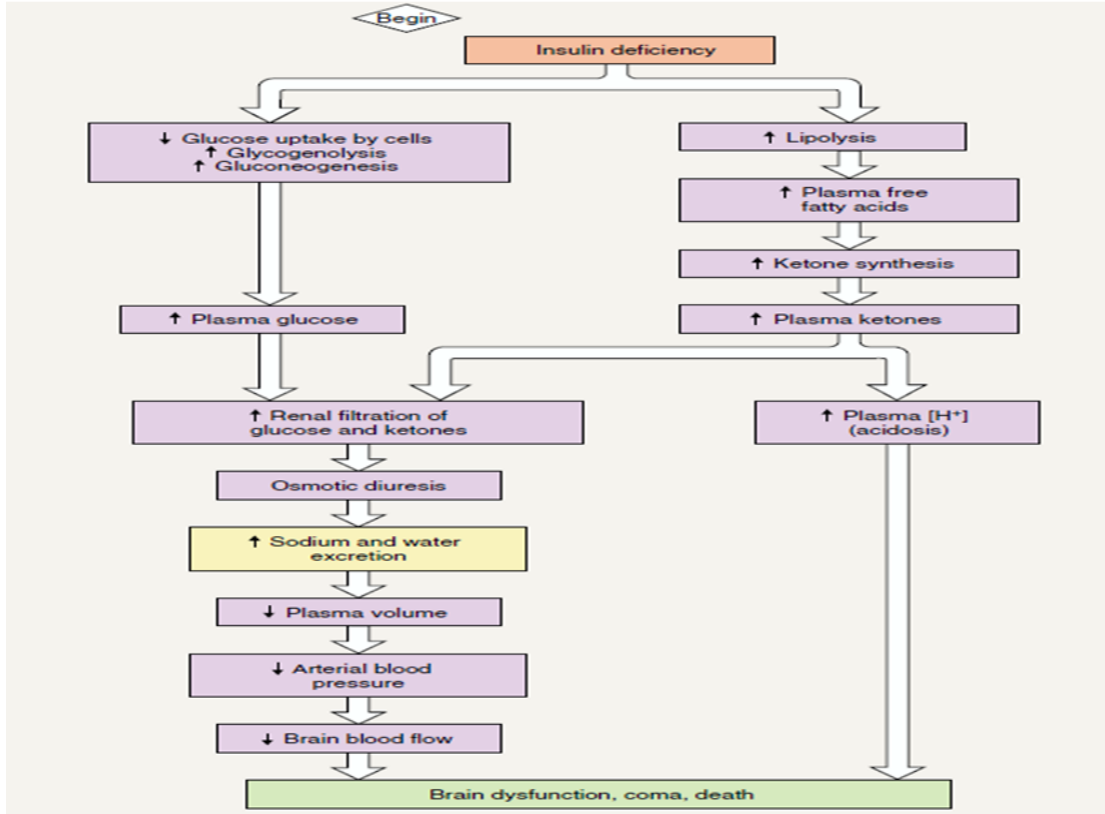
- 1- تستعمل الأنسولينات بشكل رئيس في معالجة الداء السكري من النمط I (IDDM).
- 2- تستعمل الأنسولينات عند مرضى الداء السكري من النمط II (NIDDM) في الحالات الآتية :
 - الإنتانات الحادة
 - الحمل
 - العمليات الجراحية
 - الحروق
 - احتشاء العضلة القلبية
 - الحمض الكيتوني

التأثيرات غير المرغوبة للأنسولين :

- هبوط سكر الدم / سبات.
- ارتكاسات أليرجيائية.
- مقاومة للأنسولين.
- حثل شحمي للدسم تحت الجلد أو قرب مكان الحقن.
- تليف موضعي.
- زيادة وزن.

Diabetic ketoacidosis:

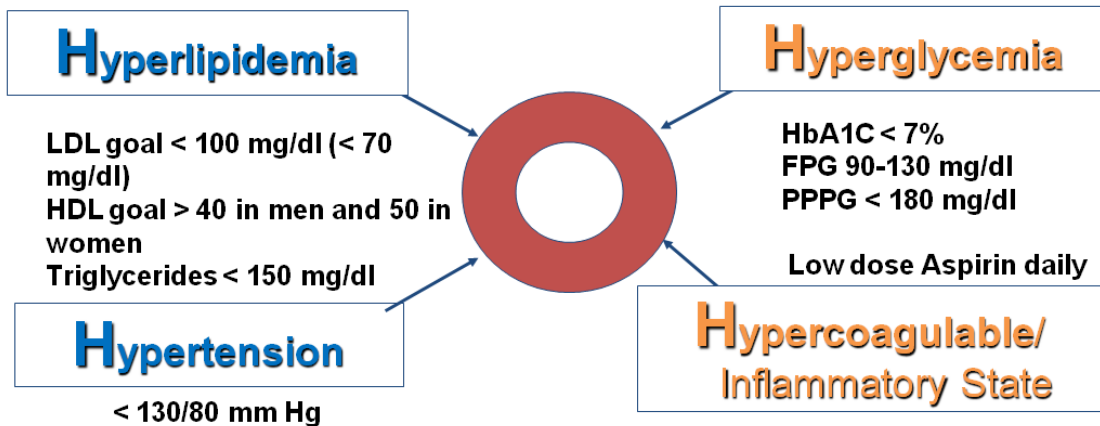
Short-acting insulin (i.v. or i.v. infusion) with physiological saline and potassium chloride



المقاومة للأنسولين (الأسباب والنتائج)



Insulin Resistance Hyperinsulinemia



المركبات غير الأنسولينية التي تعطى حقناً :

Injectable Noninsulin Agents

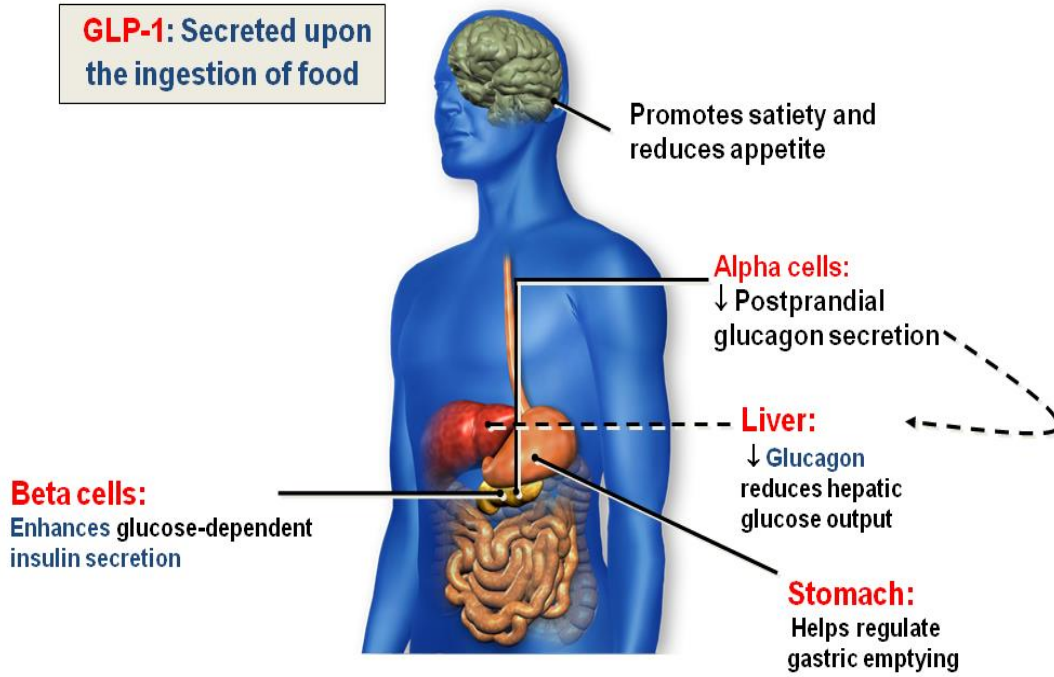
أدوية حديثة تستعمل لمعالجة الداء السكري من النمط II يمكن أن تحسن وظيفة خلايا β ، وهي تشمل :

- مشابهاة الـ **GLP1**: Exenatide (Byetta*)

- مشابهاة الـ **Amylin**: Pramlintide (Symlin*)

(GLP-1) Glucagon like peptide 1

يبدل العديد من الوظائف عند الإنسان



INCRETIN

هو هرمون يفرز من الخلايا L في الأمعاء الدقيقة كجواب لتناول الطعام وهو ضروري لاستتباب الغلوكوز الدموي



INCRETIN MIMETICS •

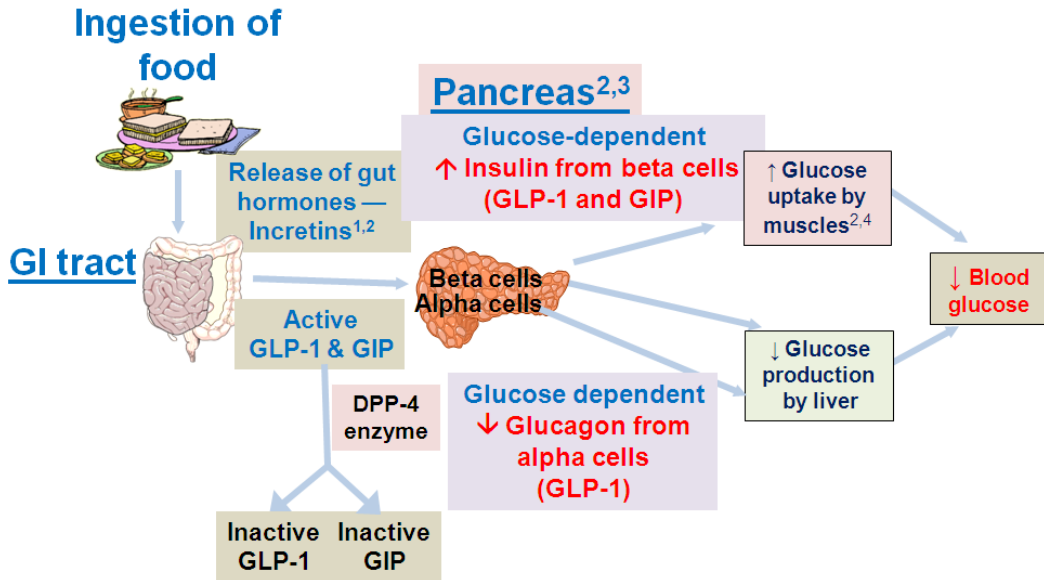
Exenatide (Byetta)[®]

- هي مجموعة من العوامل التي تستخدم في تدبير الداء السكري نمط II
- تقلد الـ Incretin الطبيعي في زيادة إفراز الأنسولين المعتمد على الغلوكوز وتأثيرات أخرى منظمة للغلوكوز

• آلية التأثير:

- تنبه مستقبلات الـ GLP-1 في خلايا β من جزر لانغرهانس
- تنبه إفراز الأنسولين كجواب للغلوكوز الفموي
- تثبط تحرر الغلوكاغون إثر الوجبة الغذائية
- تبطئ سرعة إفراغ المعدة
- تنقص الشهية وتحدث تناقصاً في الوزن

Role of Incretins in Glucose Homeostasis



DPP-4 = dipeptidyl-peptidase 4

1. Kieffer TJ, Habener JF. *Endocr Rev.* 1999;20:876–913. 2. Ahrén B. *Curr Diab Rep.* 2003;2:365–372.

3. Drucker DJ. *Diabetes Care.* 2003;26:2929–2940. 4. Holst JJ. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:430–441.

الدواء Exenatide (Byetta*):

هو دواء مساعد للداء السكري من النمط II ينقص خضاب الدم السكري الـ A1C بمقدار 0.5-1% نتيجة إنخفاض مستويات الغلوكوز بعد الوجبة الطعامية. ينقص سكر الدم، كما أنه ينقص الوزن (2-3 كغ خلال 6 أشهر). يعطى بمقدار 5 مكغ حقناً تحت الجلد مرتان يومياً قبل وجبة الصباح والمساء بـ 60 دقيقة. لا يعطى لوحده أبداً (يمكن إضافته إذا لم يكن ضبط السكر كافياً عند المرضى المعالجين بالـ Metformin أو السلفاميدات الخافضة للسكر أو المشاركة بينهما). يتابع بالمعالجة إذا كان تناقص الـ HbA1c < 1% وتناقص الوزن < 3 من الوزن البدئي خلال 6 أشهر. أهم التأثيرات غير المرغوبة (30-45% من المرضى المعالجين): غثيان، إقياء، إسهال.

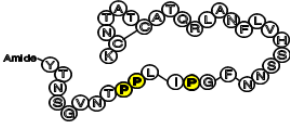
Exenatide (Byetta)

- **المساوي:**
 - حقنتين / اليوم
 - نصف عمر حيوي قصير
 - تأثيرات غير مرغوبة هضمية
 - غالي الثمن
 - لا يعطى عند مرضى الداء السكري نمط I
- **المزايا:**
 - يمكن مشاركته مع sulfonylureas, metformin, thiazolidinediones
 - أقلام (5 mcg, 10 mcg)
 - ↓ HbA1c بمقدار 0.5-1%
 - ↓ الوزن

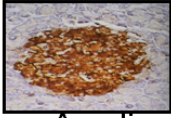
الدواء Liraglutide :

هو مشابه حديث مديد التأثير نحصل عليه بأسيلة الـ GLP-1 بسلسلة حمض شحمي.

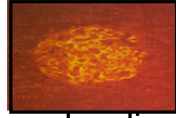
Amylin



- وصف لأول مرة عام 1987
- منظم هام لتدفق الجلوكوز إلى الدم
- هرمون عصبي غدي يتألف من 37 حمض أميني
- يتوضع ويفرز مع الأنسولين من خلايا β البنكرياسية ويتناقص في النمط I و II من الداء السكري بشكل يتشابه مع الأنسولين
- يثبط إفراز الجلوكاغون
- يبطئ من إفراغ المعدة
- يرسل إشارة الشبع إلى الدماغ



Amylin



Insulin

جميع تأثيراته السابقة متممة للأنسولين فينقص من مستويات الجلوكوز الدموي

مشابهات الـ Amylin Pramlintide (Symlin)[®]

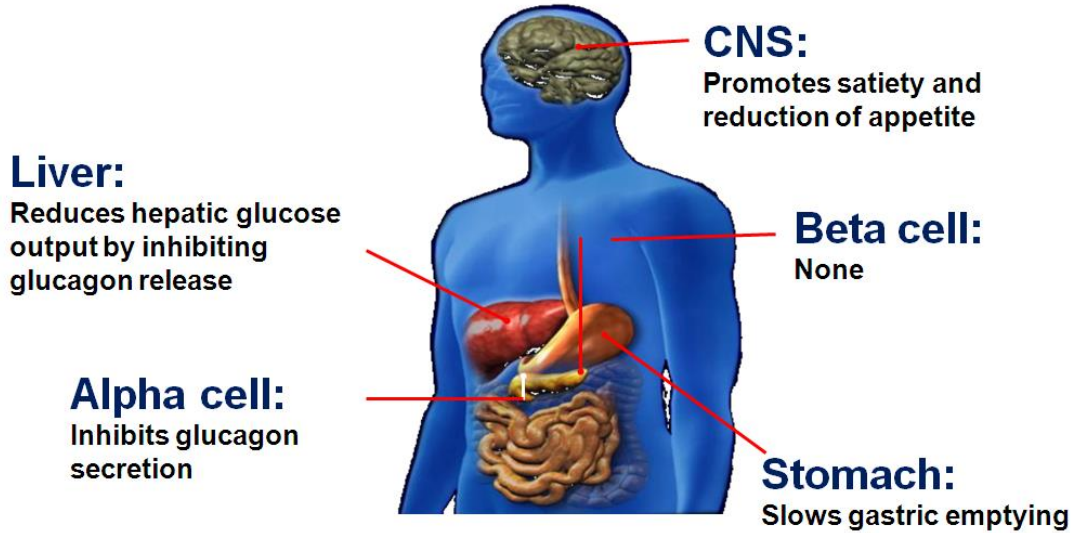
- مشابه صناعي لهرمون الـ Amylin يستعمل في الولايات المتحدة كمعالجة مساعدة مع الأنسولين



آلية التأثير:

- يستعمل في النمط I و II من الداء السكري
- يستعمل حقناً تحت الجلد قبل الوجبة الغذائية فيبطئ من إفراغ المعدة
- يمنع ارتفاع جلوكاغون المصل بعد الوجبة الغذائية
- يزيد الشعور بالشبع وبالتالي يحدث تناقصاً في الوزن (1-1.5 كغ خلال 6 أشهر)
- ↓ الـ A1C بنسبة 0.5-0.7 %
- لا يمزج مع الأنسولين في المحقنة نفسها وهو غالي الثمن
- أهم التأثيرات غير المرغوبة: هضمية (غثيان)، هبوط سكر الدم، قمه
- يعطى بمقدار 60 مكغ حقناً تحت الجلد قبل الوجبات الغذائية الرئيسية

Multiple Sites of Action of Pramlintide

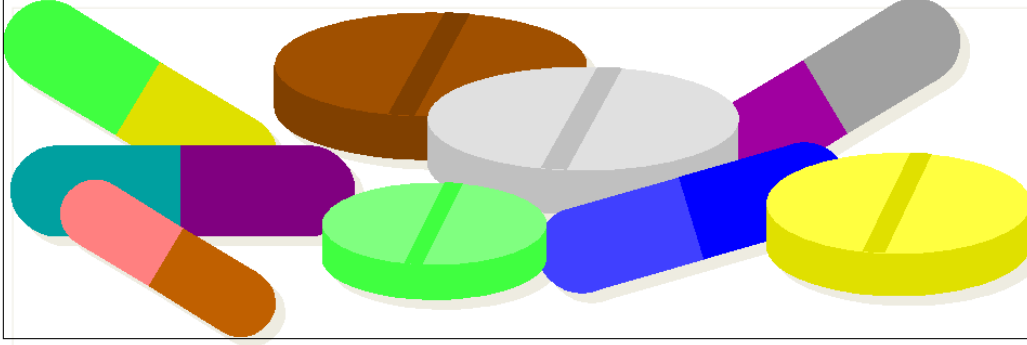


Summary of Available Non-oral Agents

| Agent | Administration | Glucose-lowering Effect | | Mimic Normal Physiology? |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|
| | | Fasting | Postprandial | |
| Insulins | | | | |
| NPH | Once or twice daily | ✓ | | ? |
| Detemir | Once or twice daily | ✓ | | Yes |
| Glargine | Once daily | ✓ | | Yes |
| Premixed | Twice daily | ✓ | ✓ | No? |
| Regular | With meals | | ✓ | ? |
| Aspart, glulisine, lispro | With meals | | ✓ | Yes |
| Injectable Noninsulin Agents | | | | |
| Exenatide | Twice daily | | ✓ | Yes |
| Pramlintide | Once daily | | ✓ | Yes |

NPH = neutral protamine hagedorn

خافضات سكر الدم الفموية



• تستعمل عند مرضى NIDDM

خافضات سكر الدم الفموية المتوفرة :

أ- الأدوية التي تنبه إفراز الأنسولين :

1- الـ **Sulfonylureas** : - أدوية الجيل الأول كـ Tolbutamide

- أدوية الجيل الثاني كـ Glyburide

- أدوية الجيل الثالث كـ Glimepiride

2- الـ **Meglitinides** : - الـ Repaglinide

- الـ Nateglinide

ب - الأدوية التي لا تنبه إفراز الأنسولين :

1- الـ **Bigunides** : الـ Metformin

2- الـ **Glitazones** (مشابهات $PPAR\gamma$) : - الـ Rosiglitazone

- الـ Pioglitazone

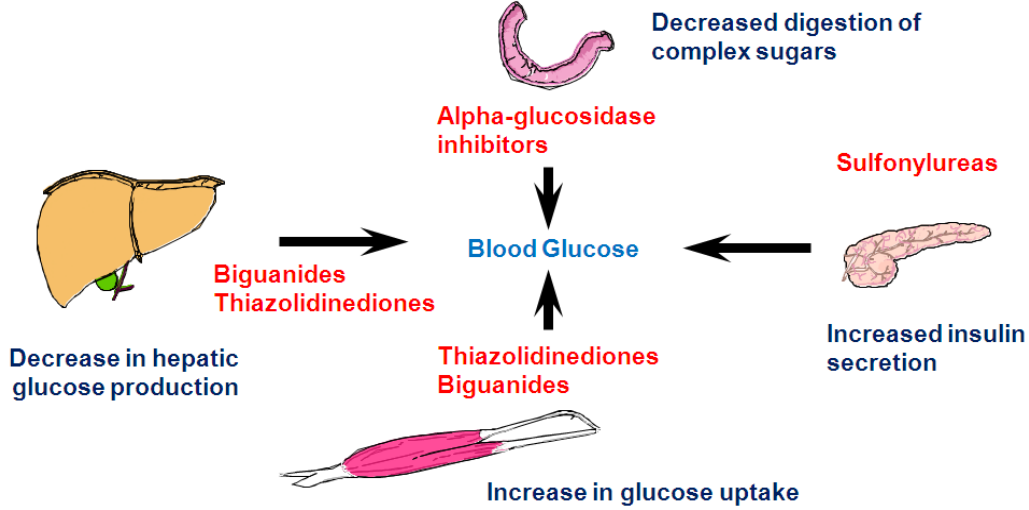
3- مثبطات الـ **DPP-IV** : كـ Sitagliptin

4- مثبطات الـ **α -glucosidase** : - الـ Acarbose

- الـ Miglitol

5- مثبطات الـ **SGLT-2** : كـ Empagliflozin

آليات تأثير الأدوية الخافضة لسكر الدم



الـ (Metformin) Biguanides

يعتبر الخيار الأول في معالجة الداء السكري من النمط II (NIDDM) في الحالات المشخصة حديثاً، كما أنه الخيار المفضل عند المرضى البدينين.

يمكن أن يستعمل لوحده أو بالمشاركة مع أدوية أخرى خافضة لسكر الدم.

يعطى بمقدار 1-3 غ يومياً بعد الوجبات مباشرة (2-3 مرات)، وهو يطرح في البول.

آليات التأثير :

- الآلية الرئيسية هي إنقاص الإنتاج الكبدي للغلوكوز عن طريق تثبيط استحداث السكر (زيادة الإنتاج الكبدي للغلوكوز هو المصدر الرئيسي لزيادة سكر الدم في النمط II من الداء السكري وزيادة سكر الدم الصيامي (FPG)).
- ينقص المقاومة للأنسولين بتأثير مباشر على الخلايا.
- يبطئ الامتصاص المعوي للسكريات.
- ينبه قبط واستعمال الغلوكوز في النسيج المحيطية (العضلات، الخلايا الشحمية).

التأثيرات الأخرى للـ Metformin:

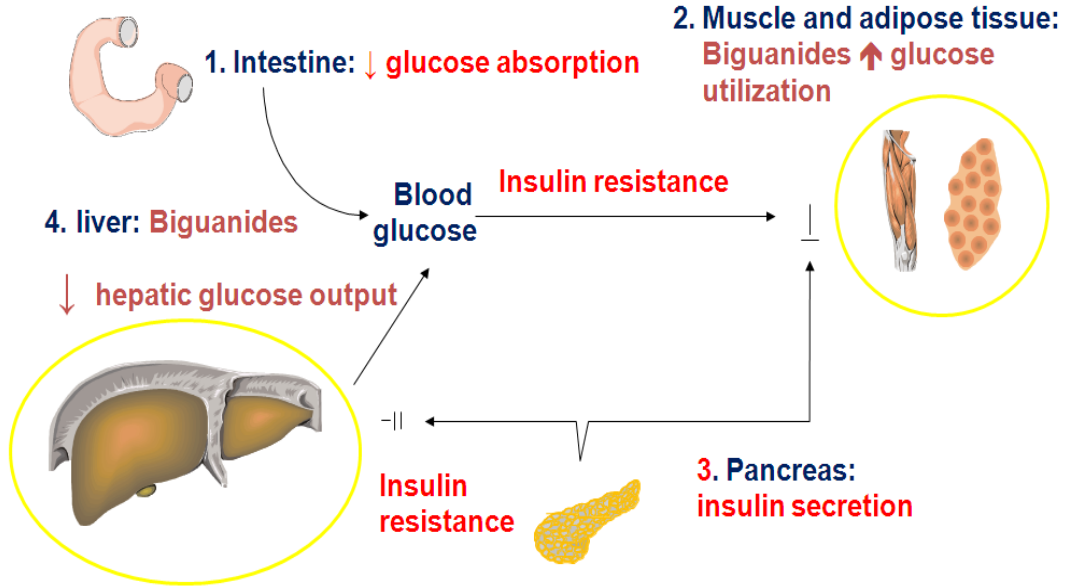
- ينقص الوزن قليلاً نتيجة نقص الشهية.
- خفض مستويات شحوم الدم بشكل معتدل (TG, LDL, VLDL, total cholesterol) وزيادة الـ HDLC، وتظهر هذه التأثيرات الخافضة للشحوم بعد 4-6 أسابيع من الاستعمال.
- لا يحدث هبوطاً في سكر الدم لدى استعماله لوحده في المعالجة.
- ينقص حدوث الداء السكري عند الأشخاص الذين يعانون من اضطراب تحمل السكر.
- يحسن وظيفة المبيض عند المرأة المصابة بكيسات المبيض.

التأثيرات غير المرغوبة : هضمية غالباً (غثيان، اقياء، إسهال، آلام بطنية) وهي تتعلق بالجرعة.

قد يحدث حمض لبني **lactic acidosis**:

- يجب التفكير به إذا اشتكى المريض من تعب مترافق مع معص عضلي.
- يجب إجراء عيار شوارد الدم واللاكتات بشكل إسعافي.
- يحدث الحمض اللبني غالباً عند المرضى المسنين الذين يعانون من أذية كلوية.
- يزداد احتمال حدوثه في حال وجود قصور كبد، تسمم كحولي، نقص أكسجة، زيادة الجرعة.
- مضادات الاستطباب : الحمل، الإرضاع، قصور كبد، قصور كلوية، احتشاء قلب.
- احتياطات الاستعمال : مراقبة ال ECG والكرياتنين بشكل منتظم.

آليات تأثير الـ Biguanides



Metformin

• المزايا:

- تناقص هام في HbA1c
- يمكن مشاركته مع الأدوية الفموية الخافضة للسكر والأنسولين
- يتوافر بأشكال مديدة التحرر وبشكل سائل
- يعطى عند المرضى البدينين
- يعطى للمرضى السكريين المصابين بارتفاع كولستيرول الدم
- يعطى عند المرضى الذين لديهم ارتفاع في سكر الدم الصيامي
- رخيص الثمن

• المساوي:

- تأثيرات غير مرغوبة هضمية
- يمنع استعماله عند المصابين بقصور القلب وقصور الكلية والكبد
- ↓ فيتامين B12
- طعم معدني
- يخشى من إحداثه الحمض اللبني



الـ Sulfanylureas:

1- أدوية الجيل الأول : - Tolbutamide (Orinase*)

- Chlorpropamide (Diabinese*)

2- أدوية الجيل الثاني : - Glyburide (Diabeta*)

- Glibenclamide (Daonil*)

- Gliclazide (Diamicron*)

- Glipizide (Glibenese*)

- Glimepiride (Amarel*)

ويمكن تصنيفها أيضاً حسب مدة التأثير :

أ- مدة تأثير متوسطة (6-12 ساعة) : كالا Glipizide (Glibenese*)

يعطى بمقدار 2.5-5 ملغ مرتان أو ثلاث مرات يومياً.

ب - مدة تأثير طويلة (12-24 ساعة) : تعطى مرة واحدة يومياً.

- Glibenclamide (Daonil*)

- Gliclazide LP (Diamicron*)

- Glimepiride (Amarel*)

- Glibonuride (Gutril*)

ج - مدة تأثير طويلة (أكثر من 24 ساعة) : تعطى مرة واحدة يومياً.

- Glipizide LP (Ozidia*)

(Glucidrol*) Carbutamide -

آلية التأثير :

- زيادة إفراز الأنسولين من البنكرياس (حصر قنوات K^+ الحساسة لـ ATP).
- إنقاص إنتاج الغلوكوز في الكبد.
- زيادة حساسية مستقبلات الأنسولين.

الاستعمالات السريرية : يفضل استعمالها في الحالات التالية :

- المرضى السكريين، الذين مضى على إصابتهم < 5 سنوات.
 - المرضى الذين تطور عندهم الداء السكري بعمر < 50 سنة.
 - سكر الدم الصيامي > 200 ملغ / دل.
 - غياب اضطراب شحوم الدم.
 - المرضى غير البدينين ($BMI < 25$).
- يفضل استعمال أدوية الجيل الثاني (تأثيرات جانبية أقل)، ويتم زيادة الجرعة تدريجياً.

التأثيرات غير المرغوبة لـ Sulfonylureas:

تنجم معظم التأثيرات الجانبية لهذه المركبات عن قدرتها على إحداث :

- زيادة الوزن
 - فرط أنسولين الدم
 - هبوط سكر الدم
- يجب استعمالها بحذر في حال وجود قصور كبد أو قصور كلية (تراكم الدواء وزيادة خطر هبوط سكر الدم).
من التأثيرات الجانبية الأخرى : تحسس جلدي، نقص المحببات، نقص الصفائح، توهج الوجه بعد تناول الكحول.
- يتميز الـ Gluburide بعبور ضعيف للمشيمة لذلك قد يشكل بديلاً آمناً للمعالجة بالأنسولين أثناء الحمل.
مضادات الاستطباب : التحسس للسلفاميدات، قصور كلية أو كبد شديد، التسمم الكحولي المزمن، الحمل، الإرضاع.

التداخلات الدوائية الهامة لـ Sulfanylureas :

1- الإزاحة من مواقع الارتباط ببروتينات البلازما : - الـ Salicylates

- الـ Sulphonamides

2- التداخل بمستوى الاستقلاب الكبدي :

- حث الاستقلاب : Rifampicin, Phenytoin

- تثبيط الاستقلاب : Cimetidine

3- إنقاص الإطراح الكلوي : - الـ Salicylates

- الـ Allopurinol

Sulfonylureas

- **المزايا:**
 - ↓ واضح وسريع في غلوكوز الدم
 - تعطى بجرعة أو بجرعتين / اليوم
 - رخيصة الثمن
 - يمكن مشاركتها مع أدوية فموية أخرى خافضة للسكر الدموي المرتفع
- **المساوي:**
 - هبوط سكر الدم
 - تداخلات دوائية
 - تبدأ فعاليتها بالتناقص بعد عدة سنوات من المعالجة

مثبطات الـ DPP-4:

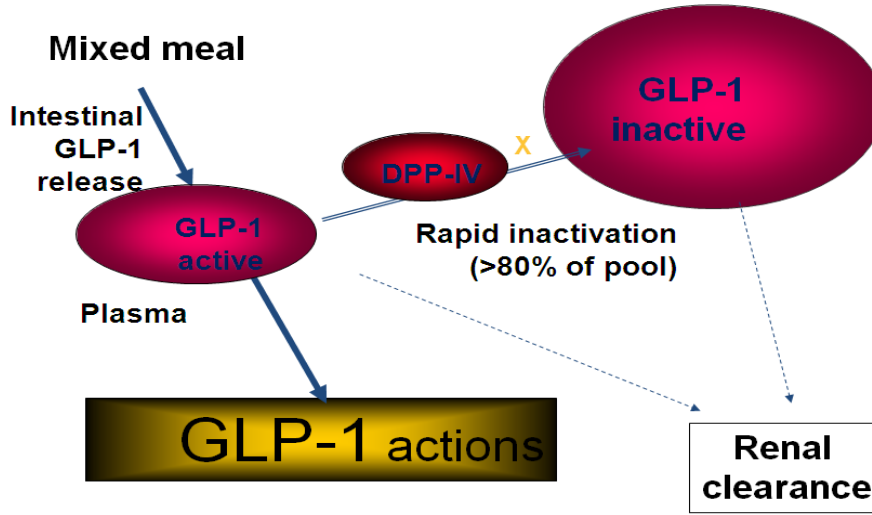
- تثبط أنزيم الـ dipeptidyl-peptidase 4، الأمر الذي يؤدي الى زيادة هرمونات الـ incretin:
- الـ **GLP-1** (Glucagon-like peptide 1)
 - الـ **GIP**: glucose-dependent insulinotropic polypeptide
- أهم المركبات : Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin
- تعطى مرة واحدة يومياً (يجب ضبط المقدار عند المصابين بقصور الكلية).
- توصف مع الـ metformin أو مع الـ thiazolidinediones
- أهم التأثيرات غير المرغوبة: ارتفاع الضغط الشرياني، إسهال، عداوى في السبيل التنفسي العلوي. وهي عالية الثمن.

Incretin Therapies Major Sites of Action

| Agent | Site of Action | Primary Glucose Lowering Effect |
|-------------------------|---|---|
| GLP-1 receptor agonists | Pancreas: <ul style="list-style-type: none"> - Increases insulin secretion - Suppresses glucagon secretion GI tract: Slows gastric emptying CNS: Promotes satiety | ↓↓ Postprandial plasma glucose ↓ Some effect on fasting plasma glucose |
| DPP-4 inhibitors | Pancreas: <ul style="list-style-type: none"> - Increases insulin secretion - Suppresses glucagon secretion GI tract: None CNS: None | ↓↓ Fasting plasma glucose ↓ Some effect on postprandial plasma glucose |

Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-2940; Ahrén B et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2078-2084.

GLP-1 Secretion and Metabolism DPP-IV Inhibitors



ال (Januvia*) Sitagliptin

الاستعمالات السريرية :

يستعمل كمعالجة وحيدة أو بالمشاركة مع ال metformin أو ال glitazones في الداء السكري من النمط II بمقدار 100 ملغ مرة واحدة يومياً.

آلية التأثير :- يثبط أنزيم ال DPP-IV وبالتالي تبقى مستويات GLP-1 مرتفعة.

- يزيد من إفراز الأنسولين.

- ينقص بشكل واضح الغلوكوز بعد الوجبة الطعامية مقارنةً مع الدواء الغفل placebo.

- ينقص من إفراز ال glucagon.

الفوائد :- لا يسبب زيادة في الوزن (إنقاص الوزن ؟).

- ينقص خضاب الدم السكري HbA1c بمقدار 0.5-1 %.

- خطر حدوث هبوط في سكر الدم نادر الحدوث.

- جيد التحمل (يحدث أحياناً إمساك خفيف، دوار).

توجد مشاركة ثابتة بين ال Sitagliptin وال Metformin تدعى Janumet* وهذا المركب مستعمل في الولايات المتحدة منذ عام 2007.

توجد مشاركة ثابتة بين ال Sitagliptin وال Simvastatin تدعى Juvisync* وهذا المركب مستعمل في الولايات المتحدة منذ عام 2011.

ال (Glavan*) Vildagliptin

يعطى بمقدار 50 ملغ مرة واحدة أو مرتين يومياً، وهو يستعمل في الداء السكري من النمط II في المعالجة الثنائية.

ينقص مستويات الغلوكوز بعد الوجبة الطعامية، كما أنه ينقص خضاب الدم السكري بمقدار (0.6-1) %.

خطر هبوط سكر الدم نادر الحدوث، وليس له تأثير على الوزن.

أهم التأثيرات غير المرغوبة : صداع، عداوى تنفسية علوية، دوار.

توقف تسويقه في الولايات المتحدة منذ عام 2007 بسبب طلب الـ FDA دراسات سريرية إضافية لتبيان مدى سلامته لدى مجموعات خاصة من المرضى (الأذيات الكلوية) بينما استمر تسويقه في معظم بلدان العالم.

الـ Meglitinides :

أهم الأدوية: - الـ Repaglinide (Prandin*, Gluconorm*)

- الـ Nateglinide (Starlix*)

تنبه إفراز الأنسولين (تأثيرها أقل وضوحاً من الـ sulfonylureas)، وهي تتميز بتأثير قصير الأمد.

تعطى لوحدها أو بالمشاركة مع الـ Metformin.

تؤخذ قبل الوجبات الطعامية بـ 15-30 دقيقة للسيطرة على الغلوكوز بعد الوجبة (يجب عدم تناولها إذا تم حذف الوجبة الطعامية أو كان مردود الطعام > 250 كيلو كالوري).

يمكن البدء بمقدار 0.5-1 ملغ من الـ Repaglinide ثلاث مرات يومياً (الجرعة

القصى 4 ملغ X 4

مرات يومياً).

يمكن استعمالها عند المرضى المصابين بأمراض الكلية.

التأثيرات غير المرغوبة : هبوط سكر الدم، زيادة الوزن، اضطرابات هضمية (زيادة معتدلة في أنزيمات الكبد)، اضطرابات بصرية عابرة.

مضادات الاستطباب : - قصور شديد في وظيفة الكلية أو الكبد.

- الحمل والإرضاع.

- المشاركة مع السلفاميدات الخافضة لسكر الدم والفيبرات.

ينصح بعدم استعمالها بعد سن الـ 75 سنة.

Meglitinides

• المزايا:

- نصف عمر حيوي قصير
- وفترة تأثير قصيرة
- تسيطر على الغلوكوز إثر الوجبة الطعامية
- أقل إحداثاً لهبوط السكر الدموي من الـ sulfonylureas

• المساوئ:

- فترة تأثير قصيرة
- تؤخذ مع كل وجبة طعامية
- تداخلات دوائية
- عالية الثمن

الـ (Glitazones) Thiazolidinediones:

الأدوية المتوفرة :- Rosiglitazone (Avandia*)

- Pioglitazone (Actos*)

آلية التأثير :

- إنقاص المقاومة تجاه الأنسولين وزيادة فعالية الأنسولين الدوراني.

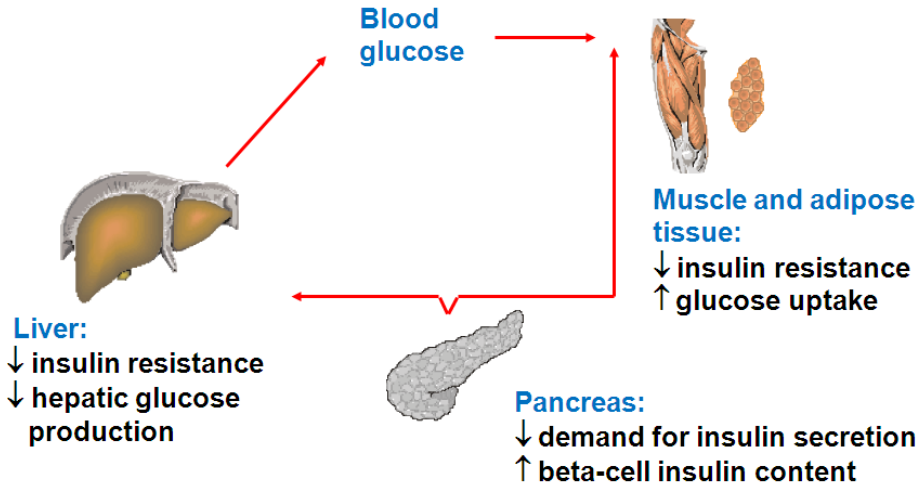
- تنبيه المستقبلات في العضلات والخلايا الشحمية والكبدية.

تستعمل لوحدها أو بالمشاركة مع بقية خافضات السكر الفموية أو الأنسولين، ويوصى بها كبديل لـ Metformin في حال فشل المعالجة أو وجود مضاد استطباب.

تسبب زيادة في الوزن (زيادة النسيج الشحمي تحت الجلد، احتباس السوائل).

يحدث تسمماً في الكبد لذلك تم سحب أول مركب تم تسويقه من هذه المجموعة (Troglitazone) بسبب حدوث عدة وفيات ناجمة عن السمية الكبدية.

آليات تأثير الـ Thiazolidinediones



الـ Thiazolidinediones والمقاومة للأنسولين :

- تنقص الـ Thiazolidinediones (TZDs) المقاومة تجاه الأنسولين لكن الآلية غير محددة بشكل كامل.

- تؤثر الـ TZDs على γ peroxime proliferator-activated receptor (PPAR γ) وهو مستقبل هرموني داخل خلوي (نووي).

- ارتباط الـ TZDs بهذه المستقبلات ينظم إنتاج الحموض الدسمة الحرة (في الخلايا الشحمية) واستقلاب الجلوكوز الأمر الذي يؤدي الى زيادة الحساسية للأنسولين في الكبد والنسيج الشحمي والعضلات الهيكلية.

- تؤثر بشكل ملحوظ على ارتفاع سكر الدم وفرط انسولين الدم ومستويات الشحوم الثلاثية TG وخضاب الدم السكري HbA1c.

- لا يؤثر الـ Pioglitazone على مستويات الـ LDLc بينما تزداد مستويات الـ LDLc عند استعمال الـ Rosiglitazone

- تزداد مستويات الـ HDLc عند استعمال الـ glitazones.

- تعيد الـ TZDs توزيع الشحوم من الأحشاء إلى النسيج تحت الجلد.

التأثيرات الجانبية لـ Thiazolidinediones:

- سمية كبدية : يجب عيار أنزيمات الكبد قبل بدء العلاج ومراقبتها بشكل منظم أثناء المعالجة.

- زيادة الوزن.

- يترافق استعمالها مع زيادة خطر حدوث احتشاء القلب والوفيات الناجمة عن أسباب قلبية.

- قصور قلب في حالات نادرة : يجب مراقبة علامات احتباس السوائل.

- يمنع استعمالها في حالات قصور القلب التالية : NYHA Class II,III,IV.

- فقر دم ذو علاقة بتمديد الدم نتيجة احتباس السوائل.

- يمكن أن تحدث إباضة عند النساء اللاإباضيات (علاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات).

(TZDs) Thiazolidinediones

• المزايا:

- يستعمل لوحده أو بالمشاركة مع أدوية

أخرى

- لا يحدث هبوطاً في سكر الدم إذا استعمل

لوحده أو مع الـ metformin

- يعطى بجرعة أو جرعتين / اليوم

- HDL ↑

- Triglycerides ↓

• المساوي:

- يحتاج لعدة أسابيع للوصول إلى

مستوى مثالي للغلوكوز

- وذمة محيطية

- زيادة وزن

- وذمة في اللطخة الصفراء

- مراقبة وظائف الكبد

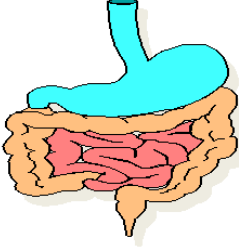
- LDL ↑

- غالي الثمن

مثبطات α - Glucosidase

Acarbose (Glucor*) -

Miglitol (Diastabol*) -



- تثبط α -glucosidase المعوية
- تثبط الإنزيمات التي تهضم الكربوهيدرات
- تنقص سرعة امتصاص الجلوكوز
- تنقص جلوكوز الدم بعد الوجبة الغذائية
- تعطى عند بداية كل وجبة طعامية
- يعطى الجلوكوز النقي في حال هبوط سكر الدم
- كثرة التداخلات الدوائية
- لا تحدث زيادة في الوزن
- تحدث تطبلاً في البطن وإسهالات وآلام بطنية
- غالبية الثمن

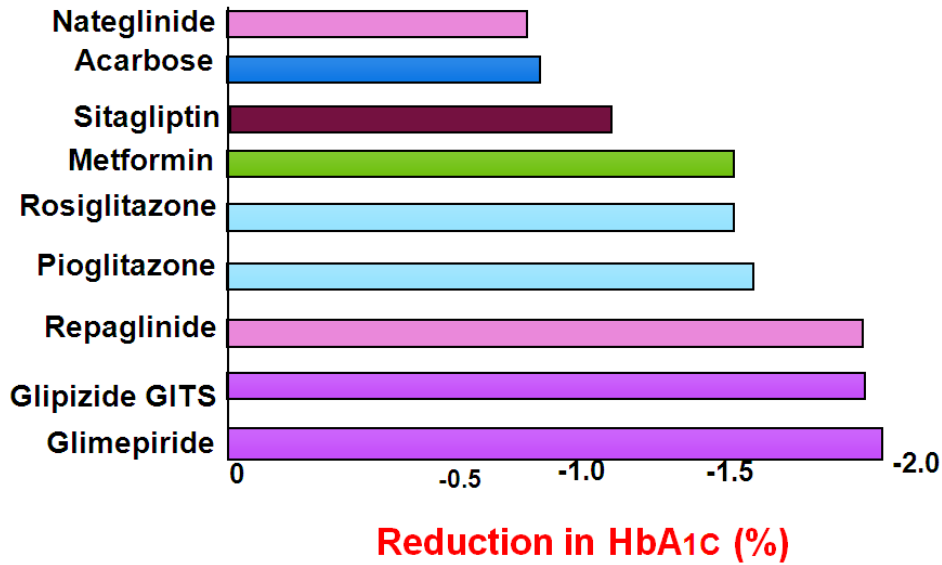
مدة تأثير بعض خافضات سكر الدم الفموية

- الـ **sulfonylureas** : Glyburide - 18 ساعة
- Glipizide - 20 ساعة
- Glimepiride - 24 ساعة
- الـ **Meglitinides** : Repaglinide - ساعتان
- Nateglinide - ساعتان
- الـ **Glitazones** : Rosiglitazone - < 24 ساعة
- Poiglitazone - < 24 ساعة
- مثبطات α glucosidase : Acarbose - 6 ساعات
- Miglitol - 6 ساعات

خافضات سكر الدم الفموية

| الجرعة | الشكل الصيدلاني | الدواء |
|---------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| يعطى مرة واحدة يومياً مع وجبة الفطور | tab: 1, 2, 3, 4 mg | Glimepiride (Amarel*) |
| يعطى مع كل وجبة | Tab 5 mg | Glipizide (Glibenese*) |
| يعطى قبل كل وجبة | tab: 0.5, 1, 2 mg | Repaglinide (Novonorm*) |
| 1-3 مرات مع الوجبات | Tab 500, 850, 1000 mg | Metformin (Glucophage*) |
| مرة أو مرتان يومياً مع أو بدون الطعام | Tab 4, 8 mg | Rosiglitazone (Avandia*) |
| 2-3 مرات في بداية الوجبات | Tab 50, 100 mg | Acarbose (Glucor*) |
| مرة واحدة يومياً مع أو بدون الطعام | Tab 25, 50, 100 mg | Sitagliptine (Januvia*) |

Antihyperglycemic Monotherapy Average Therapeutic Effect on A1C*



Some Anti-diabetic Interventions Summary

| | A1C | Weight | Disadvantages | Other Advantages |
|----------------------|---------------|-----------|--|---|
| Metformin | ↓ 1.5% | ↓ | Lactic acidosis | ↓ TG 10-20% ↓ TC 5-10% Not Expensive. |
| Sulfonylureas | ↓ 1.5% | ↑ 2Kg | Weight gain | Not Expensive |
| Repaglinide | ↓ 1.5% | ↑ | Weight gain | Short Duration |
| Acarbose | ↓ 0.5-0.8 % | ↔ | Expensive, 3 times dose | No effect on the body weight |
| TZD's | ↓ 0.5-1.4 % | ↑ | Expensive, Weight gain | Improve lipid profile |
| Exenatide | ↓ 0.5 – 1 % | ↓ 2-3 Kg | Injections, Expensive, Little experience | Weight loss |
| Pramlintide | ↓ 0.5 – 0.7 % | ↓ 1-1.5Kg | | |

Anti-Hyperglycemic Agents in Type 2 Diabetes

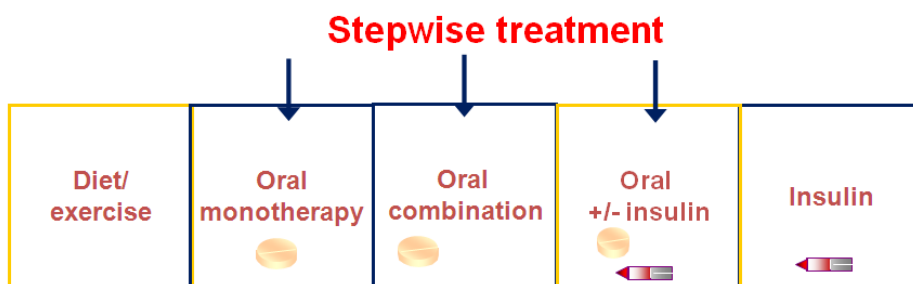
| Class | A1C reduction | Hypoglycemia | Weight change | Dosing (times/day) |
|----------------------------------|---------------|--------------|---------------|--------------------|
| Insulin | 1.5 to 2.5 | Yes | Gain | 1-4, injected |
| Sulfonylureas | 1.5 | Yes | Gain | 1 |
| Biguanides (metformin) | 1.5 | No | Neutral | 2-3 |
| Thiazolidinediones, "glitazones" | 0.5 to 1.4 | No | Gain | 1 |
| "Glinides" | 1 to 1.5 | Yes | Gain | 3 |
| Alpha-glucosidase inhibitors | 0.5 to 0.8 | No | Neutral | 3 |
| Amylin-mimetics (pramlintide) | 0.5 to 1.0 | No | Loss | 3, injected |
| Incretin agonists (exenatide) | 0.5 to 1.0 | No | Loss | 2, injected |
| DPP-IV inhibitors | 0.6 to 0.8 | No | Neutral | 1 |

Nathan DM, et al. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1963-1972. Sitagliptin phosphate prescribing information. Merck, 2006

Metabolic Effects of Noninsulin Antihyperglycemics

| Other Effects | | | | |
|--------------------------|--------|--------|--------|---------------|
| | Weight | LDL-C | HDL-C | Triglycerides |
| Secretagogues | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Metformin | ↓ or ↔ | ↓ | ↔ | ↓ |
| α-Glucosidase inhibitors | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| TZDs | ↑↑ | ↔ or ↑ | ↑ or ↔ | ↔ or ↓ |
| Exenatide | ↓ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Pramlintide | ↓ | ↔ | ↔ | ↔ |
| DPP-4 inhibitors | ↔ | ↓ or ↔ | ↑ or ↔ | ↓ or ↔ |
| Insulin | ↑ | ↔ | ↔ | ↑ |

New Treatment Options for Type 2 Diabetes



Early aggressive combination therapy as required

هدف الحمية والعوامل التي تؤثر فيها :

الهدف من الحمية :- إعادة توازن سكر الدم إلى وضعه الطبيعي.

- المحافظة على هذا التوازن.

العوامل التي تبدل من شكل الحمية :- نمط الداء السكري والإختلاطات إن وجدت.

- العمر والوزن.

- الفعالية الفيزيائية المطلوبة.

النظام الغذائي في الداء السكري من النمط I:

- النظام الغذائي في الداء السكري من النمط I ضروري ومتلازم مع المعالجة الدوائية بالأنسولين، وهو يحتوي

على محمول طبيعي من الطاقة يتوافق مع العمر والوزن والفعالية.

- لا يترافق هذا النمط من الداء السكري بزيادة في الوزن عادة، وغالبية المرضى في هذا الداء هم أطفال أو

يافعين وغالباً نحيلين.

- النظام الغذائي اليومي يتضمن : 1- (50-55) % سكريات

2- 30 % دسم

3- (15-20) % بروتينات

- النظام الغذائي غني بالسكريات لأن الطفل بحاجة إلى النمو، لكن تمنع السكريات ذات الامتصاص السريع

باستثناء الفواكه.

- تحدد كمية الخبز وتوزع على 3 وجبات (ثابتة من حيث الكمية والتوقيت).

- الخضار الخضراء غير محددة الكمية.

- تحدد كمية الدسم وذلك خشية حدوث الحماض الخلوني وهي تتضمن ثلث حموض دسمة مشبعة وثلث

حموض دسمة وحيدة عدم الإشباع وثلث حموض دسمة عديدة عدم الإشباع (زيوت نباتية).

- البروتينات ضرورية (المرضى في هذا النمط من الداء السكري بحاجة إلى بناء أجسامهم).

الشروط الواجب تطبيقها في النظام الغذائي للداء السكري من النمط I:

- توزيع الوارد الغذائي السابق على ثلاث وجبات رئيسية على الأقل.

- عدم حذف أي وجبة طعامية وبخاصة وجبة الإفطار.

- تعطى الوجبة بعد حقن الأنسولين مباشرة.

- تمنع المشروبات السكرية والكحولية.

- يمنع التدخين.

- القيام بفعالية فيزيائية تتناسب مع العمر.

النظام الغذائي في الداء السكري من النمط II:

- يعتبر الخطوة الأولى في معالجة هذا النمط من الداء السكري.

- يمكن به تحسين أو إعادة توازن السكر الدموي إلى طبيعته، وقد يكون كافياً لوحده بدون اللجوء إلى المعالجة

الدوائية.

- يجب أن يؤمن النظام الغذائي تحسناً في إفراز الأنسولين وإنقاصاً في المقاومة تجاه الأنسولين وتنظيماً للسكر

الدموي.

يتبع عادة عند هؤلاء المرضى نظام غذائي منخفض الكالوري بحيث يتم إنقاص الوارد من الكالوري بمقدار 20-30% (1000-1200 كالوري).

- يطبق نظام غذائي ناقص السكريات، ناقص الدسم وزائد البروتينات (غالبية المرضى هنا يعانون من البدانة).
- وارد غذائي ناقص السكريات :

- 1- يمثل الراتب السكري 40-50% من الوارد الكلي اليومي من الكالوري.
- 2- تمنع السكريات سريعة الامتصاص (يسمح بقطعة فواكه واحدة / اليوم).
- 3- يعتمد على السكريات بطيئة الامتصاص.
- 4- تعطى الخضار دون تحديد كميتها (محتواها السكري > 0.5%).
- 5- يؤمن وارد من الأملاح المعدنية ومن الألياف الغذائية.

وارد غذائي ناقص الدسم :

- 1- 30% من الوارد الكالوري اليومي.
- 2- ثلاث حموض دسمة مشبعة وثلاث حموض دسمة وحيدة عدم الاشباع وثلاث حموض دسمة عديدة عدم الاشباع.

وارد بروتيني زائد : 20-30% من الوارد الكالوري اليومي.

الشروط الواجب تطبيقها في النظام الغذائي للداء السكري من النمط II:

- يوزع الوارد الغذائي على ثلاث وجبات رئيسة على الأقل.
- عدم حذف أي وجبة طعامية وبخاصة وجبة الإفطار.
- تمنع المشروبات السكرية والكحولية.
- يعطى الماء بمعدل لترين يومياً.
- القيام بفعالية فيزيائية (تحسن حساسية المستقبلات للأنسولين).
- يمنع التدخين.
- معالجة الأمراض المرافقة (ارتفاع الضغط الشرياني، ارتفاع شحوم الدم.....).

نوعية الأطعمة في الداء السكري

| الأطعمة الممنوعة | الأطعمة المسموحة والمراقبة | الأطعمة المسموحة |
|--|--|---|
| الحليب المكثف والمحلى اللبن المحلى المعجنات الجاهزة الجبنة البيضاء المحلاة الكريما الموز التين الطازج العنب الفاكهة المجففة عصير الفاكهة السكر العادي والعسل الشوكولا والحلويات المرببات | الحليب واللبن الخبز العادي والنخالة البسكوت البطاطا الرز السميد الخضار الجافة البازلاء الجزر الكرفس الفواكه الشمندر | الأجبان اللحوم السمك الطيور البيض الخضار الخضراء زبدة طازجة زيوت نباتية توابل |

الأغذية الغنية بالسكريات سريعة الامتصاص

| غ / 100 غ | الغذاء | غ / 100 غ | الغذاء |
|-----------|----------------|-----------|----------------------|
| 75 - 45 | الكاتو | 100 | السكر |
| 44 | الملبس | 95 | المرببات |
| 40 | البريوش | 87 | كراميل |
| 22 - 20 | البوظة | 83 | شراب سكري |
| 22 | الكرواسان | 82 | عجينة الفاكهة |
| 14 | اللبن بالفاكهة | 85 - 65 | البسكوت |
| 12 - 10 | الكوكاكولا | 77 | العسل |
| 20 - 5 | عصير الفاكهة | 70 - 65 | الفاكهة المجففة |
| 20 - 5 | الفاكهة | 63 - 56 | الشوكولا |
| | | 53 | الحليب المكثف المحلى |

الستيرويدات القشرية Corticoids

لمحة عن قشر الكظر :

تتألف الغدة الكظرية من القشر واللب.

قشر الكظر مسؤول عن تصنيع وإفراز مجموعتين من الهرمونات الستيرويدية :

- الستيرويدات القشرية adrenocorticosteroids :

السكرية glucocorticoids والمعدنية mineralocorticoids

- الأندروجينات الكظرية adrenal androgens

يقسم قشر الكظر إلى ثلاث مناطق مسؤولة عن تصنيع الستيرويدات المختلفة اعتباراً من الكوليستيرول :

- المنطقة الخارجية تنتج الستيرويدات القشرية المعدنية كـ aldosterone

- المنطقة المتوسطة تنتج الستيرويدات القشرية السكرية كـ cortisol

- المنطقة الداخلية تنتج الأندروجينات الكظرية كـ dihydroepiandrosterone

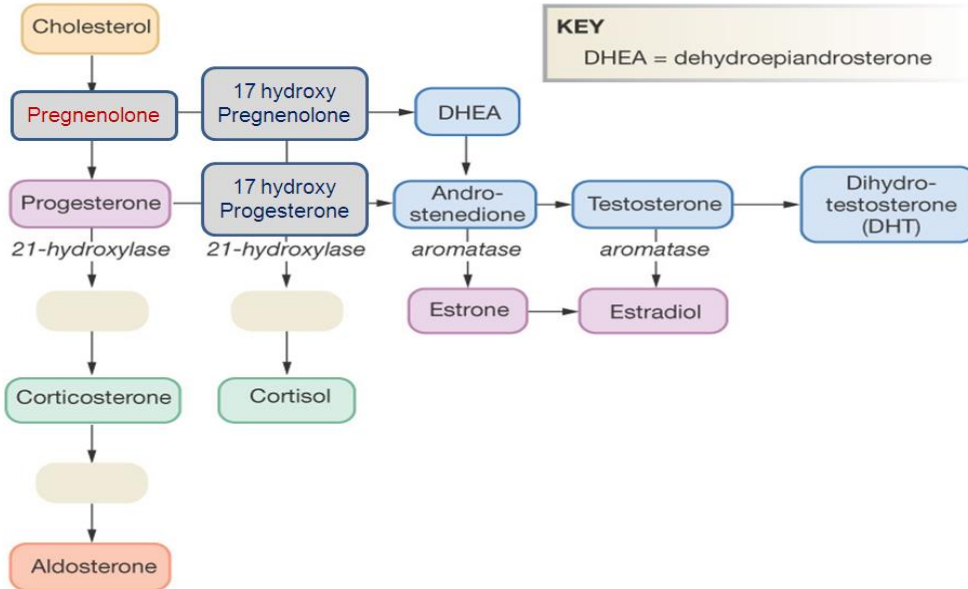
يتم ضبط إفراز الهرمونات من المنطقتين الداخليتين وإلى درجة ما المنطقة الخارجية بواسطة الهرمون

الموجه لقشر الكظر ACTH (corticotropin) الذي يتحرر كجواب للهرمون المطلق للكورتيكوتروبين

(corticotropin releasing hormone) CRH.

تعمل الستيرويدات القشرية السكرية كمثبطات لإفراز الـ ACTH والـ CRH بالتلقيح الراجع feedback.

Adrenal Cortex: Steroid Hormone Production

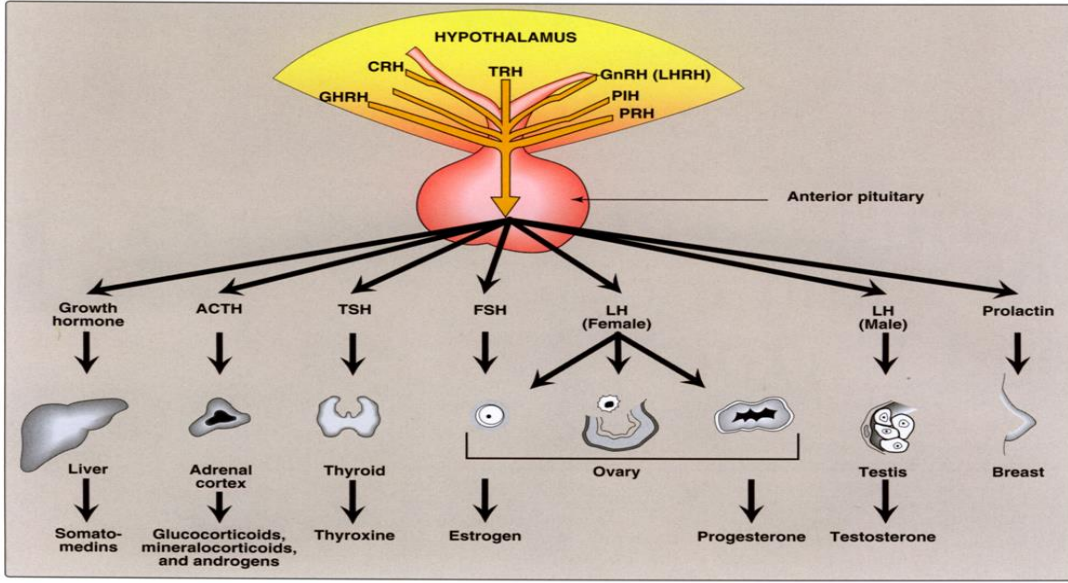


تستعمل هرمونات قشر الكظر في :

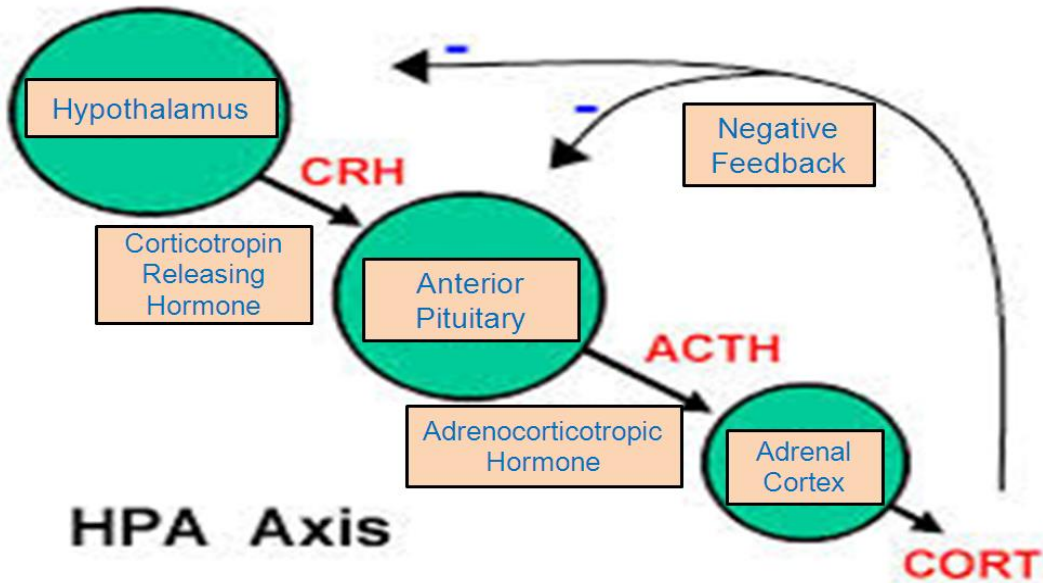
- المعالجة المعاوضة replacement therapy.

- معالجة الربو القصبي والأمراض الالتهابية الأخرى كالتهاب المفاصل الرثياني.
- تدبير الارتكاسات التحسسية الشديدة.
- علاج بعض السرطانات.
- المعالجة المثبطة للمناعة.

تنظيم إفراز الستيروئيدات القشرية



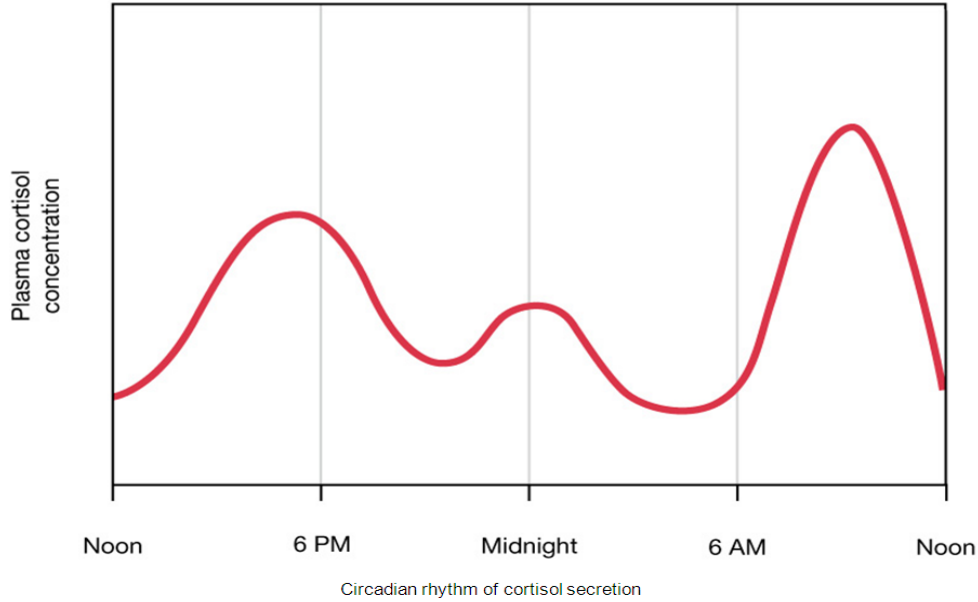
المحور الوطائي النخامي الكظري



الستيرويدات القشرية الكظرية :

ترتبط الستيرويدات القشرية الكظرية adrenal corticosteroids إلى مستقبلات سيتوبلاسمية داخل خلوية خاصة في النسيج المستهدفة.
تتوزع مستقبلات الستيرويدات القشرية السكرية بشكل واسع في العضوية في حين أن مستقبلات الستيرويدات القشرية المعدنية محصورة في الأعضاء المفرزة كالكلية والقولون والغدد اللعابية والعرقية.
الكورتيزول (الهيدروكورتيزون) هو الستيرويد القشري السكري الرئيسي عند الإنسان، ويتم إنتاجه عادة في النهار مع ذروة مبكرة في الصباح.
تؤثر بعض العوامل كالشدة ومستوى الستيرويدات في الدم على إفراز الكورتيزول.
يتميز الكورتيزول بتأثيرات متعددة ومتنوعة.

Cortisol Effects: Body Responses to Stress



التأثيرات الفارماكولوجية للستيرويدات القشرية السكرية :

- تحفيز الاستقلاب الطبيعي : استحداث السكر gluconeogenesis، تقويض البروتينات protein catabolism، تحلل الشحوم lipolysis
- زيادة المقاومة تجاه الشدة stress (الرضوض، الخوف، الإلتان، النزف) عن طريق زيادة مستويات السكر في البلازما.
- تعديل مستويات خلايا الدم :
 - 1- نقص للمفاويات والأساسات والحمضات ووحيدات النوى.
 - 2- زيادة الخضاب والكريات الحمر والصفائح الدموية وعديدات النوى.
- تأثيرات مضادة للالتهاب ومثبطة للمناعة

- التأثير على الغدد الصماء الأخرى : تثبيط إنتاج الـ ACTH الناتج عن زيادة الستيروئيدات القشرية السكرية يؤدي إلى تثبيط اصطناع الستيروئيدات والهرمون الحاث للدرق TSH في حين تحدث زيادة في إنتاج هرمون النمو.
- التأثيرات على بقية الأعضاء : ترتبط غالباً بالتأثيرات غير المرغوبة.

الستيروئيدات القشرية المعدنية :Mineralocorticoids

تساعد في ضبط توازن السوائل والشوارد خاصة الصوديوم والبوتاسيوم. يؤثر الـ Aldosterone على النبيبات الكلوية والقنوات الجامعة مؤدياً إلى عود امتصاص الصوديوم والبيكربونات والماء. ينقص الـ Aldosterone عود امتصاص البوتاسيوم الذي يطرح في البول مع شوارد الهيدروجين. زيادة مستويات الـ Aldosterone يمكن أن تؤدي إلى حدوث قلاء alkalosis ونقص بوتاسيوم الدم hypokalemia يعالج فرط الألدوستيرون hyperaldosteronism باستعمال الـ Spironolactone.

Corticosteroids الستيروئيدات القشرية

الستيروئيدات السكرية متوسطة التأثير: (12-36 ساعة)

- Prednisone
- Prednisolone
- Methylprednisolone
- Triamcinolone

الستيروئيدات السكرية قصيرة التأثير: (6-12 ساعة)

- Hydrocortisone
- Cortisone

الستيروئيدات المعدنية:

- Aldosterone
- Fludrocortisone
- Deoxycorticosterone

الستيروئيدات السكرية مديدة التأثير: (36-72 ساعة)

- Betamethasone
- Dexamethasone

الاستعمالات السريرية للستيروئيدات القشرية السكرية :

يوجد العديد من المشتقات نصف الصناعية للستيروئيدات القشرية السكرية وهي تختلف عن بعضها بـ:

- القدرة المضادة للالتهاب.

- درجة احتباس الماء والصوديوم.

- مدة التأثير.

تستعمل الستيروئيدات القشرية السكرية في :

- المعالجة المعاوضة لقصور قشر الكظر البدني (داء أديسون Addison) أو الثانوي أو الثالثي، أو فرط تنسج قشر الكظر الولادي.

- تخفيف الأعراض والتظاهرات الالتهابية.

- معالجة الحالات التحسسية (الربو القصبي، التهاب الأنف التحسسي،...).

- المعالجة المثبطة للمناعة (أمراض المناعة الذاتية، عمليات زرع الأعضاء).

- تسريع نضج الرئتين عند الخدج.

- تشخيص تناذر كوشينغ Cushing.

المعالجة المعاوضة لقصور قشر الكظر البدني (داء أديسون) :

يحدث داء أديسون نتيجة خلل في وظيفة قشر الكظر ويتم تشخيصه بنقص استجابة المريض لإعطاء الـ

ACTH.

يعطى الـ Hydrocortisone (مشابه للكورتيزول الطبيعي) لتصحيح هذا الخلل (ال فشل في ذلك قد يؤدي إلى الموت).

تعطى ثلثا جرعة الـ Hydrocortisone صباحاً والثلث الباقي بعد الظهر في محاولة لتقليد التغيرات الطبيعية للهرمون.

إعطاء الـ Fludrocortisone قد يكون ضرورياً لزيادة الفعالية الستيروئيدية القشرية المعدنية إلى مستوياتها الطبيعية.

المعالجة المعاوضة لقصور قشر الكظر الثانوي أو الثالثي :

يحدث القصور نتيجة نقص في إنتاج :

- الهرمون المطلق للكورتيكوتروبين CRH في الوطاء.

أو - الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH في النخامي.

يكون الخلل في إنتاج الستيروئيدات القشرية المعدنية أقل أهمية.

يستعمل الهيدروكورتيزون Hydrocortisone أيضاً لتصحيح هذا الخلل.

المعالجة المعاوضة لفرط تنسج قشر الكظر الولادي

Congenital adrenal hyperplasia

مجموعة من الأمراض الناجمة عن عيب أنزيمي في اصطناع واحد أو أكثر من الهرمونات الستيروئيدية

الظرية، وقد يؤدي هذا الخلل إلى حدوث استرجال virilization عند النساء بسبب الإنتاج المفرط

للأندروجيناتظرية.

تعالج هذه الحالة عن طريق إعطاء كميات كافية من الستيروئيدات القشرية السكرية لإعادة مستويات

الهرمونات عند المريض إلى حدودها الطبيعية عن طريق تثبيط تحرر الـ CRH والـ ACTH. اختيار المعالجة يعتمد على نوع العيب الأنزيمي.

تخفيف الأعراض والتظاهرات الالتهابية :

تنقص الستيروئيدات القشرية السكرية التظاهرات الالتهابية، وتتضمن هذه التظاهرات الاحمرار والتورم والحرارة الموضعية في مكان الالتهاب. تستعمل الستيروئيدات القشرية في الأمراض التي تختلط فيها العوامل الالتهابية والمناعية الذاتية (التهاب المفاصل الرثياني، التهابات النسيج الضامة، الأمراض الالتهابية للأمعاء، بعض أشكال فقر الدم الانحلالي، الفرورية بنقص الصفائح مجهول السبب).

يعتقد أن التأثير على العملية الالتهابية ينجم عن عدة عوامل :

- إعادة توزيع الكريات البيض إلى قطاعات أخرى في الجسم.
- زيادة تركيز العدلات، نقص تركيز اللبافويات والحمضات والأسات ووحيدات النوى.
- تثبيط قدرة الكريات البيض والبالعات الكبيرة على الاستجابة لمولدات الضد.
- نقص إنتاج البروستاغلاندينات واللوكوترينات.
- نقص كمية الهيستامين المتحررة من الحمضات والخلايا البدنية وبالتالي نقص تفعيل جهاز الكينين.

معالجة الحالات التحسسية :

تعتبر الستيروئيدات القشرية السكرية مفيدة في معالجة أعراض :

- الربو القصبي.
- الارتكاسات التحسسية الشديدة.
- التظاهرات التحسسية من منشأ دوائي.
- المعالجة الموضعية في الحالات الالتهابية (الأكزيما، التهاب الملتحمة التحسسي، التهاب الأنف التحسسي). تكون هذه الأدوية غير شافية.

يمكن إعطاء الـ Beclomethasone dipropionate والـ Triamcinolone موضعياً في الطرق التنفسية بالاستنشاق الأمر الذي يسمح بتخفيف التأثيرات الجهازية وإنفاص الحاجة لاستعمال الستيروئيدات الفموية أو الاستغناء عنها بشكل تام.

استعمال الستيروئيدات القشرية في تثبيط المناعة ومعالجة الأورام :

تستعمل الستيروئيدات القشرية السكرية في معالجة بعض السرطانات :
- بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية في معالجة بعض الأورام الخبيثة (داء هودجكن، ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد).

- إنفاص الورمة الدماغية في حال وجود ورم دماغي بدئي أو ثانوي (يعطى الـ Dexamethasone).
يمكن استعمال الستيروئيدات القشرية السكرية أيضاً لتثبيط المناعة والوقاية من حالات الرفض بعد عمليات زرع الأعضاء أو زرع نقي العظم.

تسريع نضج الرئتين :

تعتبر متلازمة العسرة التنفسية من المشاكل المصادفة عند الأطفال الخدج، حيث يلعب الكورتيكوزول الجنيني دوراً منظماً لنضج الرئتين.

يمكن استعمال جرعة من الـ Beclomethasone بالحقن العضلي عند الأم قبل 48 ساعة من الولادة، تتبعها جرعة ثانية قبل 24 ساعة من الوضع.

تشخيص تناذر كوشينغ Cushing:

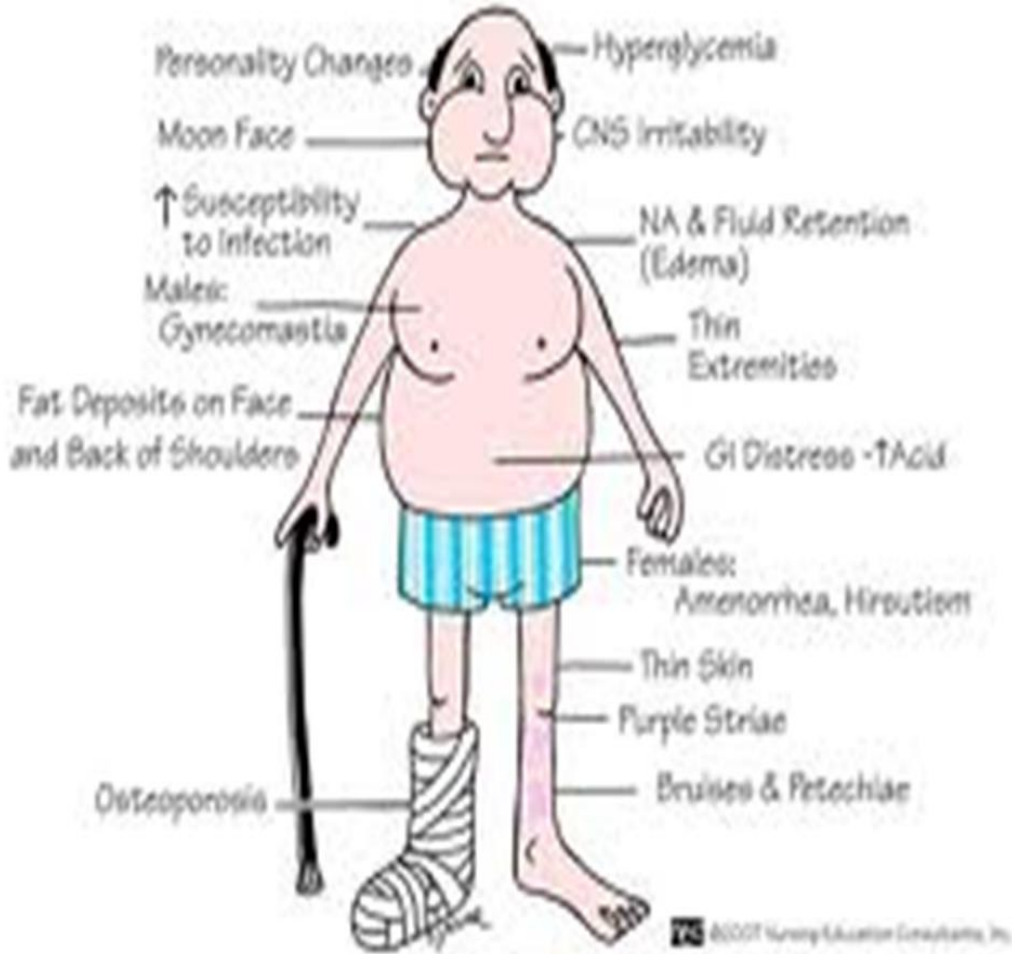
يحدث تناذر كوشينغ كنتيجة لفرط إفراز الستيروئيدات القشرية السكرية الناجم عن :
- فرط تحرر الكورتيكوتروبين ACTH من النخامى الأمامية.

أو - ورم في قشر الكظر.

يستعمل اختبار التثبيط بالـ Dexamethasone لتشخيص سبب تناذر كوشينغ.

يقوم الـ Dexamethasone (ستيروئيد قشري سكري صناعي) بتثبيط تحرر الـ Cortisol عند الأشخاص المصابين بتناذر كوشينغ المتعلق بالنخامى بينما لا يؤثر على تحرر الـ Cortisol من أورام قشر الكظر. من الجدير بالذكر أن المعالجة المزمنة بجرعات عالية من الستيروئيدات القشرية السكرية سبب شائع لتناذر كوشينغ علاجي المنشأ iatrogenic.

CUSHING'S SYNDROME



الحرانك الدوائية للستيرويدات القشرية السكرية :

إن المشتقات الصناعية للستيرويدات القشرية السكرية التي تعطى عن طريق الفم تمتص بشكل جيد من السبيل المعدي المعوي.

بعض المركبات يمكن أن تعطى بطرق أخرى (الوريد، العضل، ضمن المفصل، الاستنشاق، تطبيق موضعي على الجلد).

ترتبط ببروتينات البلازما بنسبة تزيد عن 90 % (غالباً بالغلوبيولين الرابط للستيرويدات القشرية CBG والقسم المتبقي بالألبومين).

تستقلب في الكبد وتطرح عن طريق الكلية.

الستيرويد القشري الوحيد الذي لا يؤثر على الجنين هو الـ Prednisone وهو طليعة دوائية لا يتحول إلى المركب الفعال Prednisolone في كبد الجنين.

أي Prednisolone متشكل عند الأم يتم تحويله إلى Prednisone من قبل الجنين.

تحديد الجرعات من الستيرويدات القشرية السكرية :

عند تحديد الجرعات من الستيرويدات القشرية السكرية، يجب أن نأخذ في الاعتبار

العديد من العوامل :

- النسبة بين الفعالية الستيروئيدية السكرية والمعدنية.

- مدة التأثير.

- نمط المستحضر.

- توقيت الإعطاء.

مثلاً عند الحاجة لإعطاء جرعات كبيرة ولمدة طويلة (أكثر من أسبوعين) يحدث

تثبيط للمحور الوطائي -

النخامي - الكظري، الأمر الذي يتطلب أحياناً نظاماً خاصاً للمعالجة (المعالجة

المتناوبة = إعطاء الدواء مرة

كل يومين (alternative day administration).

يسمح هذا النظام للمحور الوطائي - النخامي - الكظري بالعمل أو استعادة وظيفته في

الأيام التي لا تعطى فيها

الستيروئيدات.

التأثيرات الجانبية للستيروئيدات القشرية السكرية :

إن التأثيرات الجانبية الشائعة الناجمة عن الاستعمال المديد للستيروئيدات القشرية

السكرية تتضمن :

- **ترقق العظام osteoporosis**: بسبب تثبيط الامتصاص المعوي للكالسيوم

وتثبيط تشكل العظم ونقص

اصطناع الهرمونات الجنسية.

استعمال المعالجة المتناوبة alternative day dosing لا يمنع ترقق العظام

وينصح المرضى بتناول

مستحضرات الكالسيوم والفيتامين د بالإضافة إلى الأدوية النوعية.

- **زيادة الشهية** : تعتبر من التأثيرات المرغوبة أحياناً حيث تعتبر أحد أسباب استعمال الـ Prednisone في

المعالجة الكيميائية للسرطان.

- **التناذر الكلاسيكي الشبيه بتناذر كوشينغ** (إعادة توزيع شحوم الجسم، الوجه

المتورم puffy face، زيادة

نمو شعر الجسم، العد، الأرق، زيادة الشهية): يمكن ملاحظته عند وجود زيادة في

الستيروئيدات القشرية.

- زيادة خطر حدوث القرحة الهضمية.

- زيادة خطر حدوث الأحماج.

- وذمات محيطية.

- ارتفاع الضغط الشرياني.

- يمكن أن تحدث زيادة في تواتر حدوث الساد cataract في المعالجة طويلة الأمد.

- زيادة في سكر الدم يمكن أن تتطور إلى داء سكري.

- يجب مراقبة سكر الدم عند مرضى السكري وتعديل جرعات الأدوية المضادة

للسكري عند الضرورة.

- **نقص بوتاسيوم الدم** : يمكن معالجته بإعطاء مستحضرات البوتاسيوم.

- يجب الانتباه إلى التداخلات الدوائية مع الأدوية التي تحت أو تثبط الأنزيمات

الكبدية.

الهدروكورتيزون Hydrocortisone:

ال Hydrocortisone هو الهرمون الستيرويدي الطبيعي (الفعالية القشرية السكرية هي المسيطرة مع

فعالية قشرية معدنية معتدلة أقل من الألدوستيرون)، وهو يعمل على ضبط :
- مستوى سكر الدم بالتأثير على استحداث السكر.

- توازن السوائل والشوارد بالمشاركة مع الألدوستيرون.

يملك ال Hydrocortisone أيضاً تأثيراً مضاداً للالتهاب والتحسس، و هو الدواء المفضل في المعالجة

المعاوضة : - قصور قشر الكظر الحاد.

- قصور قشر الكظر المزمن من منشأ كظري أو نخامي.

- فرط تنسج قشر الكظر الولادي.

يعطى عن طريق الفم (امتصاص سريع) أو بالطرق الخالية أو حقناً موضعياً، وهو يستقلب في الكبد والكلية ويطرح في البول.

ال Cortisone مركب غير فعال يستقلب إلى Hydrocortisone.

البريدنيزولون Prednisolone:

يملك ال Prednisolone تأثيراً مضاداً للالتهاب أقوى بـ 5 مرات من تأثير ال Hydrocortisone.

ال Prednisone مركب حامل يستقلب إلى ال Prednisolone.

يكون التأثير المضاد للالتهاب لل Methylprednisolone أقوى من تأثير ال Prednisolone.

ال Prednisolone وال Methylprednisolone من الأدوية المفضلة في المعالجة الجهازية المضادة للالتهاب والمثبطة للمناعة.

يعطى ال Prednisolone عن طريق الفم أو بالطرق الخالية أو حقناً موضعياً (الحقن أو الارتشاح

infiltration داخل أو حول المفصل أو في المرفق أو القناة الرسغية).

الديكساميثازون Dexamethasone:

مشتق صناعي من الستيرويدات القشرية، يتميز بفعالية مضادة للالتهاب ومثبطة للمناعة، وهو أقوى من الكورتيزول بـ 25 مرة من حيث الفعالية الستيرويدية القشرية السكرية في حين أن فعاليته القشرية المعدنية محدودة.

يعطى عن طريق الفم أو بالطرق الخالية بالإضافة إلى الاستعمالات الموضعية.

يستعمل ال Dexamethasone بشكل خاص عندما يكون احتباس الماء غير مرغوب (الوذمة الدماغية

مثلاً)، وهو الدواء المختار لتنشيط إنتاج ال ACTH.

الخصائص العامة للستيروئيدات القشرية

| الستيروئيد القشري | الفعالية المضادة للالتهاب | الفعالية الحابسة للصدويوم | الجرعة المكافئة (ملغ) | نصف العمر الحيوي (دقيقة) |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Hydrocortisone | 1 | 1 | 20 | 90 |
| Cortisone | 0.8 | 0.8 | 25 | 30 |
| Prednisone | 3.5 | 0.8 | 5 | 60 |
| Prednisolone | 4 | 0.8 | 5 | 200 |
| Methylprednisolone | 5 | ضئيلة | 4 | 180 |
| Triamcinolone | 5 | 0 | 4 | 300 |
| Betamethasone | 25 | مهمة | 0.6 | 300-100 |
| Dexamethasone | 30 | ضئيلة | 0.75 | 300-100 |

طرق إعطاء الستيروئيدات القشرية :

جميع الستيروئيدات القشرية يمكن أن تعطى عن طريق الفم.

الحقن العضلي IM : Cortisone, Desoxycorticosterone, Triamcinolone

الحقن العضلي IM أو الوريدي IV :

Hydrocortisone, Prednisolone, Methylprednisolone, Dexamethasone

الإرذاز Aerosol : Beclomethasone, Flunisolide, Fluticasone, Triamcinolone

موضعيًا : Beclomethasone, Dexamethasone, Hydrocortisone, Triamcinolone

الأخطار الناجمة عن سحب الستيروئيدات القشرية السكرية :

وقف استعمال الستيروئيدات القشرية قد يسبب مشكلة خطيرة، لأنه إذا حدث تثبيط للمحور الوطائي - النخامي - الكظري فإن الوقف المفاجئ للستيروئيدات القشرية قد يسبب قصوراً حاداً في قشر الكظر وقد يكون هذا القصور قاتلاً.

إن التأثير السابق مع إمكانية حدوث اعتماد نفسي على الدواء بالإضافة إلى أن وقف الدواء قد يؤدي إلى تفاقم المرض، ندفعنا إلى وقف الدواء تدريجياً مع مراقبة المريض بعناية.

الأدوية المثبطة للستيروئيدات القشرية الكظرية :

أثبتت العديد من المستحضرات فعاليتها في تثبيط اصطناع الستيروئيدات الكظرية :

- الـ Metyrapone

- الـ Aminoglutethimide

- الـ Ketoconazole

- ال Trilostane
- ال Spironolactone
- ال Eplerenone

يتنافس ال Mifepristone مع الستيروئيدات القشرية السكرية على المستقبلات.

ال Metyrapone :

يستعمل ال Metyrapone في اختبارات وظائف الكظر كما يمكن استعماله في معالجة تناذر كوشينغ عند المرأة الحامل.

يستعمل حالياً اختبار التثبيط بال Dexamethasone بشكل أكبر في التشخيص.

يحصر ال Metyrapone المرحلة الأخيرة من اصطناع الستيروئيدات السكرية (11 hydroxylation)

مؤدياً إلى زيادة في : - 11-Deoxycortisol

- الأندروجينات الكظرية

- 11-Deoxycorticosterone (ستيروئيد معدني قوي)

التأثيرات الجانبية : احتباس الماء والملح، الشعرانية، دوام عابر، اضطرابات معدية معوية.

ال Aminoglutethimide :

يثبط تحول الكوليستيرول إلى Pregnenolone الأمر الذي يؤدي إلى نقص في اصطناع جميع الستيروئيدات.

استعمل ال Aminoglutethimide في معالجة سرطان الثدي (بالمشاركة مع ال Dexamethasone) لإنقاص أو إلغاء إنتاج الأندروجين والاستروجين، لكن تم استبداله حالياً بال Tamoxifen في معظم الحالات. قد يكون ال Aminoglutethimide مفيداً في معالجة سرطانات قشر الكظر لإنقاص إفراز الستيروئيدات.

ال Mifepristone :

معاكس قوي - بالجرعات العالية - للستيروئيدات القشرية السكرية بالإضافة إلى أنه مضاد للبروجيستيين. استعماله حالياً محدود في الحالات غير القابلة للتدخل الجراحي من متلازمة ال ACTH المنتبذة ectopic ACTH syndrome (ورم منتبذ غير نخامي مفرز لا ACTH).

ال Spironolactone :

مدر حافظ للبووتاسيوم يستعمل في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني، وهو يتنافس مع الستيروئيدات القشرية المعدنية على المستقبلات.

يثبط عود امتصاص الصوديوم في الكلية، ويمكن أن يعاكس أيضاً اصطناع الألدوستيرون والتستوستيرون.

الاستعمالات السريرية :

- فرط الألدوستيرونية hyperaldosteronism.

- الشعرانية hirsutism عند النساء (ربما بالتداخل مع مستقبلات الأندروجين في الجراب الشعري).

التأثيرات الجانبية : فرط بوتاسيوم الدم، تندي، اضطرابات الدورة الطمثية، اندفاعات جلدية.

أدوية الجهاز الهضمي

Gastrointestinal and Antiemetic Drugs

تشمل المجموعات التالية :

- أدوية الداء القرصي Peptic ulcer disease
- الأدوية المضادة للغثيان والإقياء Vomiting Nausea
- مضادات التشنج Antispasmodic drugs
- الأدوية المضادة للإسهال Diarrhea
- الأدوية المضادة للإمساك (الملينات) Constipation

أدوية الداء القرصي

Drugs used to treat peptic ulcer disease

لمحة عامة عن الداء القرصي الهضمي :

القرحة الهضمية هي عبارة عن أذية في الغشاء المخاطي للمعدة أو الاثني عشري (العفج)، تتجاوز الطبقة المخاطية لتصيب الطبقات العميقة للجدار. الزاوية angle والغار

القرحة المعدية : تتوضع في 80 % من الحالات بمستوى الانحناء الصغير خاصة antre، وهي تصيب الرجال والنساء بنفس النسبة، وعندما تكون القرحة متعددة فهي غالباً من منشأ دوائي.

القرحة العفجية : تتوضع بمستوى البصلة على وجهها الأمامي غالباً، تصيب الرجال أكثر من النساء (1/3)، أما القرحة المتعددة أو تلك التي تتوضع في موضع أبعد فهي غالباً من منشأ دوائي أو في سياق تناذر

Zollinger – Ellison

نلاحظ وجود الخمج بالملويات البوابية Helicobacter pylori (جراثيم سلبية الغرام) في حوالي 90 % من حالات القرحة العفجية و 70 % من حالات القرحة المعدية.

الآلية الإمراضية للداء القرصي :

الآلية الإمراضية للداء القرصي ليست واضحة لكن يمكن تمييز :
- اضطراب في التوازن بين عوامل الحماية (التوعية الدموية، الحاجز المخاطي، البيكربونات) وعوامل الخطر (الحموضة، الملويات البوابية H. pylori، البيبين، الجزر الصفراوي، التدخين، بعض الأدوية،

الشدة النفسية والفيزيائية).

- الاستعداد الوراثي : زمرة الدم O.

- إصابة في الغدد الصماوية في حالات نادرة (فرط نشاط جارات الدرق، تناذر

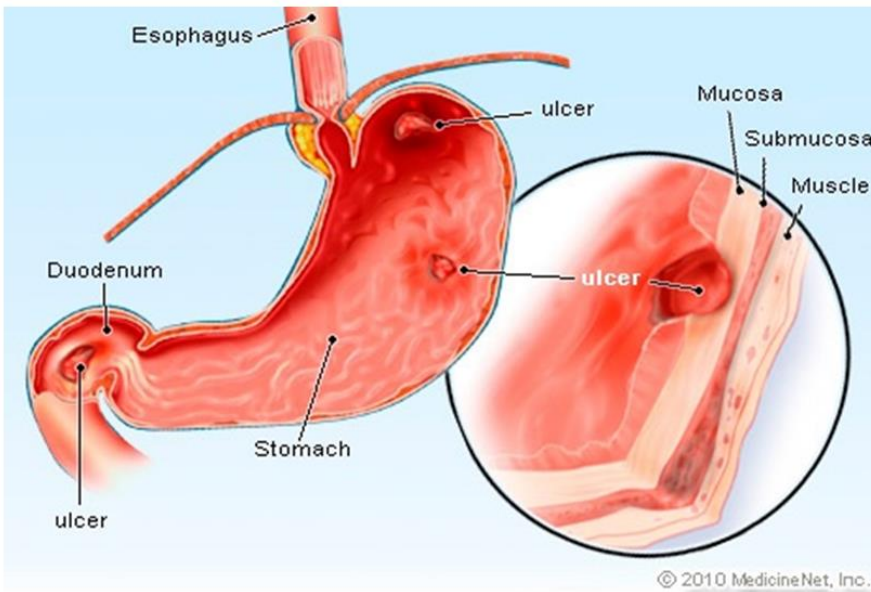
(Zollinger – Ellison).

- الإصابات الحادة الناجمة عن الشدة مثل الأخماج، الصدمة، أو بعد التداخل

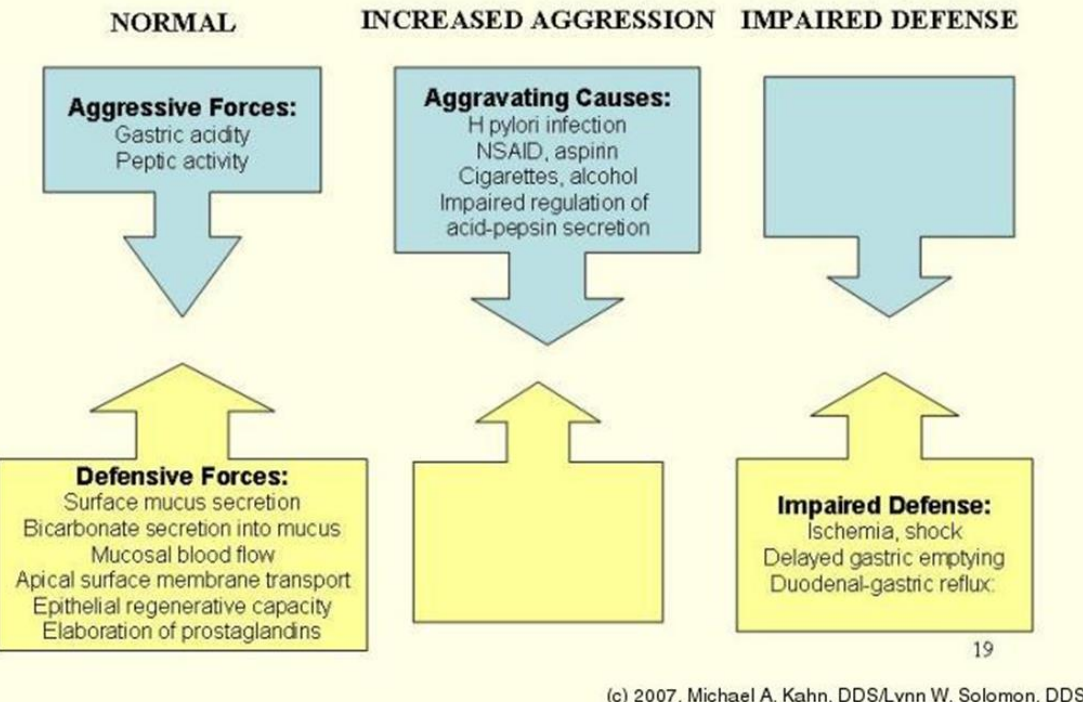
الجراحي أو الحروق أو

الرضوض.

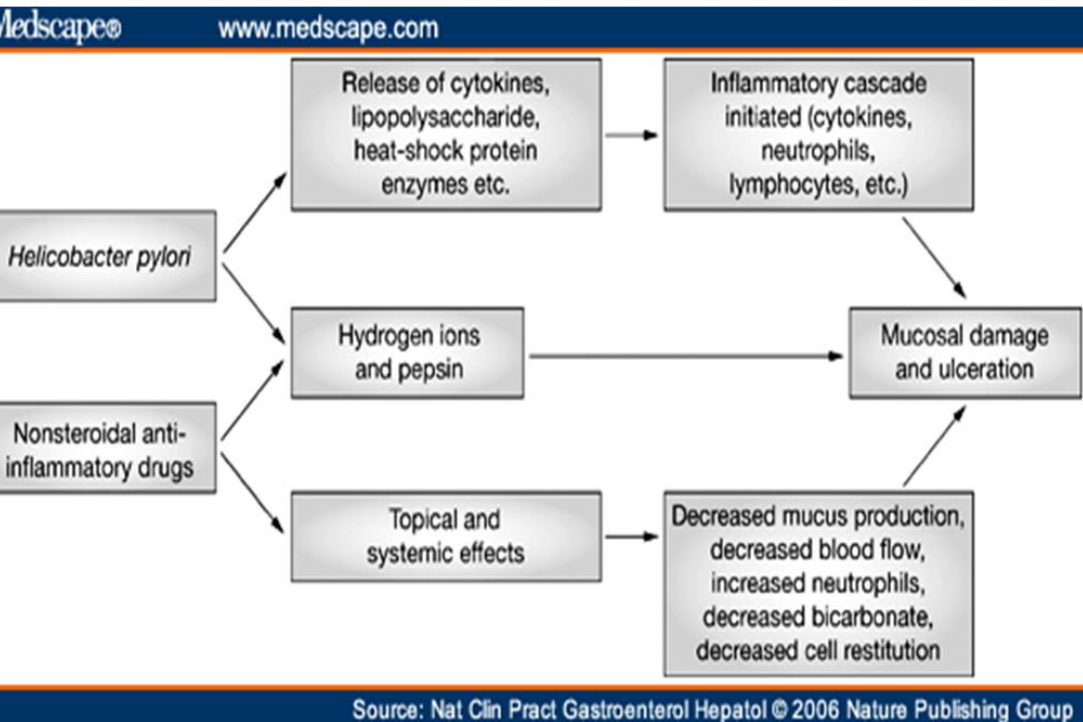
القرحة الهضمية Peptic ulcer



Peptic Ulcer Disease



الآلية الإمراضية للداء القرصي



تنظيم إفراز الحمض المعدي :

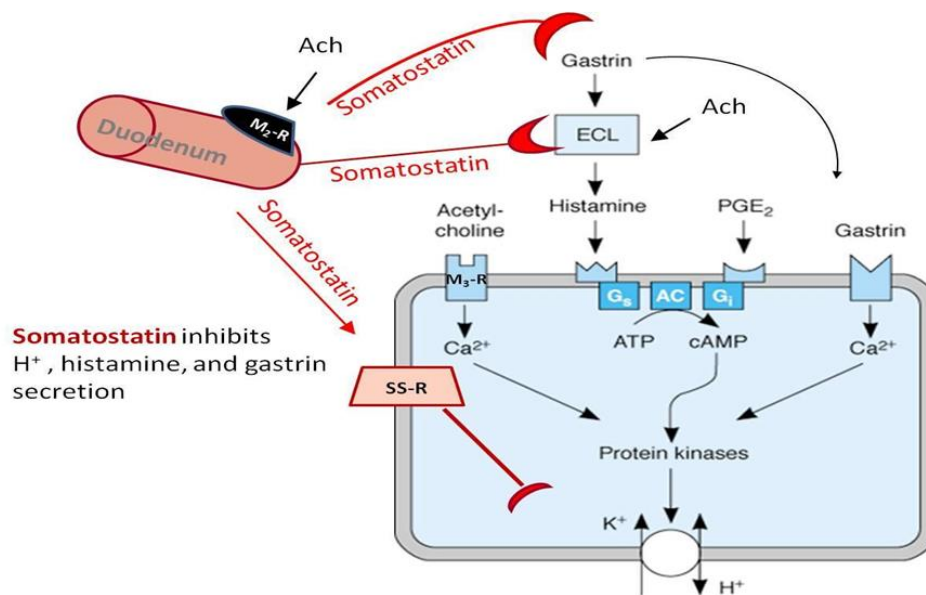
يتنبه إفراز الحمض المعدي من الخلايا الجدارية في المخاطية المعدية بالأسيتيل كولين Acetylcholine والهيستامين Histamine والغاسترين Gastrin إن ارتباط الأسيتيل كولين والهيستامين والغاسترين بمستقبلاتها يؤدي إلى تفعيل البروتين كيناز protein kinase الذي ينبه بدوره مضخة البروتون ATPase الأمر الذي يؤدي إلى خروج H^+ بالتبادل مع K^+ . ارتباط Prostaglandin E2 بمستقبلاته يثبط adenylyl cyclase وبالتالي ينقص إفراز الحمض المعدي.

تمتلك الخلية الجدارية parietal cell أربعة أنواع من المستقبلات: مستقبلات الغاسترين، مستقبلات الهيستامين H_2 ، مستقبلات الأسيتيل كولين، مستقبلات البروستاغلاندين.

يمكن تصنيف الأدوية المستعملة لتنشيط أو تعديل الإفراز الحمضي في ست مجموعات :

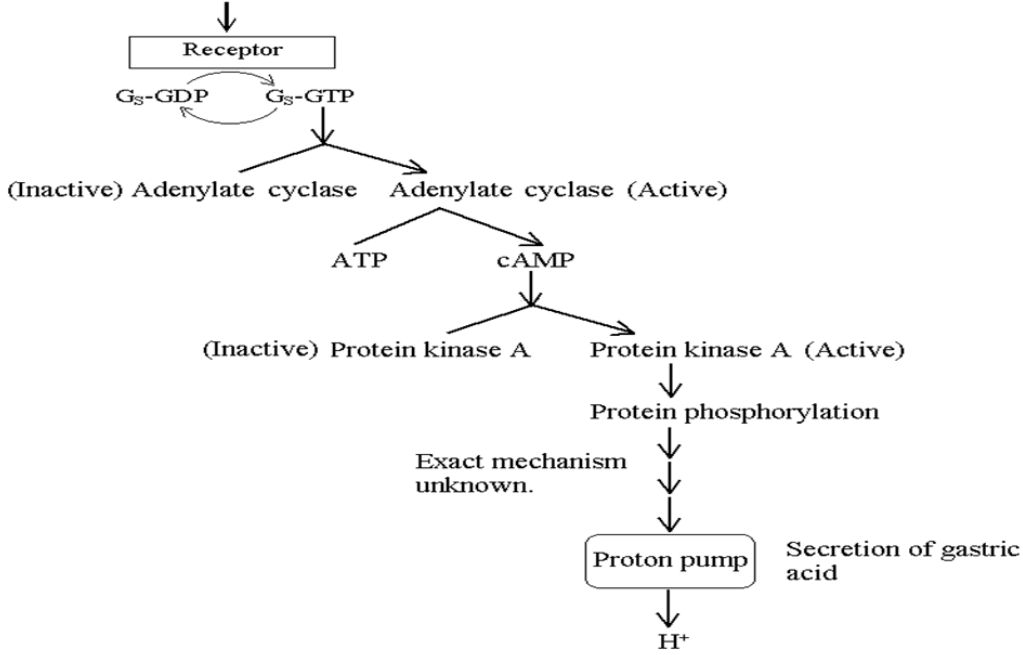
- مثبطات مضخة البروتون H^+/K^+ ATPase
- معاكسات مستقبلات الهيستامين H_2
- البروستاغلاندينات prostaglandins
- مضادات المسكارين anti-muscarinic drugs
- مضادات الحموضة antiacids
- العوامل المحصنة للمخاطية mucosal protective agents

تنظيم الإفراز الحمضي المعدي



دور الهستامين في اصطناع الحمض

Stimulatory Hormone (e.g. Histamine)



التظاهرات السريرية للداء القرصي :

آلام بطنية شرسوفية (على الريق، بعد الوجبات، غير مرتبطة بالوجبات)، تترافق مع غثيان، إقياء، عسرة هضم، نقص شهية، تطبل ونفخة في البطن.

قد تنتشر هذه الآلام في المراق الأيمن أو خلف القص أو باتجاه الظهر.

قد تكون القرحة غير عرضية (عادة القرحات المحدثة بمضادات الالتهاب غير

الستيروئيدية (NSAIDs).

أهم الاختلالات : - النزف

- الانتقاب

- التضيق البوابي

- سرطان المعدة

تشخيص الداء القرصي :

1- تنظيف المعدة مع أخذ خزعات :

- القرحة الاثني عشرية : البحث عن الملويات البوابية *H. pylori*

- القرحة المعدية : نفس التشخيص مع استبعاد سرطان المعدة (6 خزعات من حواف القرحة وخزعة أو اثنتين من عمق القرحة).

2- تشخيص الخمج بالملويات البوابية :

- الاختبار السريع باليوريز *urease* : خزعة من غار المعدة.

- الفحص النسيجي : أكثر حساسية من اختبار اليورياز.
 - الاختبار التنفسي بالكربون C^{13}
 - الاختبارات المصلية : غير ملائمة لتقييم فعالية العلاج.
 - الزرع (للخزعة) لاكتشاف وجود جراثيم مقاومة في حال فشل المعالجة.
- 3- الفحوص المخبرية :** البحث عن سبب غدي صماوي للقرحة (كلس الدم، هرمون جارات الدرق PTH، غاسترين الدم).

تدبير الداء القرصي :

يعتمد تدبير الداء القرصي على الوسائل العلاجية التالية :

- استئصال الخمج بالملويات البوابية H. pylori
- التثبيط الدوائي للإفراز الحمضي المعدي أو تعديل هذا الإفراز.
- إعطاء الأدوية التي تقي مخاطية المعدة من الضرر.
- الإجراءات العامة : الراحة، وقف التدخين، الامتناع عن تناول الكحول والقهوة والمشروبات الغازية.
- تجنب الأدوية التي يمكن أن تسبب القرحة (الكورتيكوستيرويدات، NSAIDs).
- المعالجة الجراحية : اختلاطات، القرحة المعقدة على العلاج الدوائي، الشك بوجود سرطان على الرغم من سلبية الخزعة.

البروتوكول المتبع في الداء القرصي :

- تتطلب المعالجة المثالية للداء القرصي استئصال الخمج بالملويات البوابية H. pylori بعد توثيق الخمج بهذه الجراثيم، حيث يؤدي استئصال الملويات البوابية H. pylori إلى التئام سريع للقرحات الهضمية وانخفاض معدل النكس (أقل من 15 % بالمقارنة مع أكثر من 60 % من القرحات البدينية التي تشفى بالمعالجة المضادة للإفراز الحمضي المعدي).
- يتطلب الاستئصال الناجح للملويات البوابية H. pylori استعمال نوعين من الصادات الحيوية بالمشاركة مع مثبطات الإفراز الحمضي المعدي، بينما تكون المعالجة بمضاد حيوي واحد أقل فعالية (نسبة الفشل 20-40 %).

تستعمل حالياً معالجة ثلاثية تتألف من :

1- مثبطات مضخة البروتون PPI : Omeprazole 20 mg x 2 / day

أو Rabepazole 20 mg x 2 / day

2- مضاد حيوي من زمرة البيتا لكتامين β -Lactamine :

Amoxicillin 1g x 2 / day

3- مضاد حيوي من زمرة الماكروليد Macrolide:

Clarithromycin 500 mg x 2 / day

في حال الحساسية للبيتا لاكتامين يمكن استبدال Amoxicillin بـ :

Metronidazole 500 mg x 2 / day

بعد استعمال المضادات الحيوية لمدة أسبوع يجب متابعة العلاج بمثبطات الإفراز

الحمضي لمدة ثلاثة أسابيع

(Omeprazole 20 mg / day).

تكون النتائج أفضل عند استعمال المعالجة الثلاثية لمدة أسبوعين (معدل الشفاء -90

85%).

تستعمل أحياناً معالجة رباعية (خاصة في حال فشل المعالجة الثلاثية) تتألف من :

1- مثبطات مضخة البروتون PPI أو مضادات مستقبلات الهيستامين H2:

Omeprazole 20 mg x 2 / day

أو Ranitidine 150 mg x 2 / day

2- الميترونيدازول Metronidazole 500 mg x 4 / day

3- التتراسيكلين Tetracyclin 500 mg x 4 / day

4- البزموت Bismuth 525 mg x 1 / day

تستعمل هذه المعالجة الرباعية لمدة أسبوعين، ويفضل متابعة العلاج بمضادات

الهيستامين H2 كالأ

Ranitidine بمقدار 150 ملغ مساء قبل النوم كجرعة صيانة عند المرضى الذين

لديهم قرحة مختلطة أو

ناكسة.

يستعمل البزموت في البلاد الأنجلوسكسونية لاستئصال الملويات البوابية HP مع

العلم أن هذا المركب تم

سحبه من الأسواق في فرنسا نظراً لإمكانية حدوث اعتلال دماغي عند استعماله لفترة

طويلة.

استئصال الملويات البوابية والمقاومة الجرثومية :

الاستعمال الواسع للمضادات الحيوية أدى إلى ظهور سلالات مقاومة من HP:

- الخط الأول (Amoxicillin + Clarithromycin): نسبة الفشل 20 % بسبب

زيادة المقاومة للأ

Clarithromycin

- الخط الثاني (Amoxicillin + Metronidazole): نسبة الفشل 10 % بسبب

زيادة المقاومة للأ

Metronidazole

بعد فشل استئصال H. Pylori بالخطين الأول والثاني يوصى عادة بإجراء الزرع

والتحسس لاختيار الدواء

المرشح للاستعمال كخط ثالث في المعالجة :

- Quinolones: مثل Levofloxacin (250-500 ملغ مرتان يومياً).

- Tetracyclin

- Rifabutin

- Furazolidone

هناك العديد من الدراسات السريرية المقارنة التي تهدف إلى تحديد المدة المثلى للمعالجة بالصادات الحيوية

حيث تشير النتائج إلى أن المدة المثلى للمعالجة هي 14 يوماً (المعالجة لـ 10 أيام تعطي أيضاً نتائج أفضل من

المعالجة لمدة أسبوع).

اقترح البعض المعالجة المتتالية sequential therapy على النحو التالي :

- PPI + Amoxicillin لمدة 5 أيام.

ثم - PPI + Clarithromycin + Tinidazole لمدة 5 أيام.

حيث كان معدل استئصال H. Pylori قريباً من 90 % (كانت النتائج أفضل من المعالجة الثلاثية التقليدية).

هناك محاولات لاستعمال Amoxicillin لوحده مع جرعات عالية من PPI مع

نتائج قد تكون واعدة.

تدبير القرحة المحدثة بالـ NSAIDs:

القرحات الفعالة المترافقة مع استعمال مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

NSAIDs تحتاج إلى :

1- المعالجة بجرعات مناسبة من مثبطات مضخة البروتون PPI:

- Omeprazole: 20-40 ملغ يومياً عن طريق الفم.

أو - Lansoprazole: 15-30 ملغ يومياً عن طريق الفم.

2- وقف استعمال الـ NSAIDs إذا كان ذلك ممكناً.

إذا كان لا بد من متابعة المعالجة بالـ NSAIDs، قد يكون استعمال مثبطات COX2 الاصطناعية خياراً مقبولاً.

بشكل عام، المعالجة لمدة 6-8 أسابيع بمثبطات مضخة البروتون ضرورية للحصول

على شفاء كامل للقرحات

الهضمية.

تستعمل المعالجة الوقائية عند :

- المرضى الذين لديهم قرحات محدثة بالـ NSAIDs وهم بحاجة إلى معالجة يومية

طويلة الأمد بالـ

NSAIDs

- المرضى المسنين (< 60 سنة).

- المرضى الذين لديهم قصة قرحة هضمية أو اختلالات القرحة الهضمية كالنزف.

- المرضى الذين يتناولون الستيروئيدات أو مضادات التخثر.

الخيارات العلاجية :

- ال Misoprostol: 100-200 مكغ X 4 مرات يومياً عن طريق الفم.
- ال Omeprazole: 20-40 ملغ يومياً عن طريق الفم.
- ال Lansoprazole: 15-30 ملغ يومياً عن طريق الفم.

الأدوية المثبطة للإفراز الحمضي المعدي :

- مثبطات مضخة البروتون PPI
- معاكسات مستقبلات الهيستامين H2
- البروستاغلاندينات
- مضادات المسكارين Antimuscarinic agents

مثبطات مضخة البروتون H⁺/K⁺ ATPase:

يعد ال Omeprazole أول أدوية هذه المجموعة التي تثبط الإفراز الحمضي المعدي عن طريق تثبيط مضخة

البروتون التي تعتبر الخطوة النهائية لإفراز الحمض المعدي.

تضم هذه المجموعة :

- ال Omeprazole (Mopral*): بمقدار 20 ملغ مرة واحدة يومياً.
- ال Lansoprazole (Lanzor*): بمقدار 30 ملغ مرة واحدة يومياً.
- ال Pantoprazole (Eupantol*): بمقدار 40 ملغ مرة واحدة يومياً.
- ال Rabeprazole (Pariet*): بمقدار 20 ملغ مرة واحدة يومياً.
- ال Esomeprazole (Nexium*): بمقدار 40 ملغ مرة واحدة يومياً.

تعد جميع هذه الأدوية طلائع دوائية prodrugs مع غلالة معوية (مغلقة معوية) لمقاومة الحمض حيث تزال

الغلالة في الوسط القلوي للثلاثي عشري.

تثبط هذه الأدوية بالجرعات الاعتيادية الإفراز الحمضي الأساسي والمعرض بنسبة

تزيد عن 90 % ويبدأ

التثبيط الحمضي خلال 1-2 ساعة بعد الجرعة الأولى من ال Lansoprazole

وبشكل أبكر قليلاً مع ال

Omeprazole

يتم تثبيط مضخة البروتون بشكل عكوس وهي تستعمل عادة مرة واحدة يومياً.

تعطى عن طريق الفم، كما تتوفر مستحضرات للحقن الوريدي

(Pantoprazole, Omeprazole)

لمعالجة القرحة الإسعافية أو قرحات الشدة في حال عدم القدرة على تناول الدواء

عن طريق الفم.

تطرح مستقبلات هذه الأدوية في البول والبراز.

الاستعمالات السريرية لمثبطات مضخة البروتون :

- القرحة الهضمية peptic ulcers حيث تفضل على مضادات الهيستامين H2

بالمشاركة مع المضادات

الحيوية في المعالجة الثلاثية.

- التهاب المري التسحجي erosive esophagitis حيث يعطى الـ Omeprazole بمقدار 20 ملغ يومياً.

- العلاج العرضي للجزر المعدي المريئي (GERD) (Omeprazole): 10 ملغ يومياً).

- العلاج الوقائي والشافي للإصابات المحدثة بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs

(Omeprazole: 20 ملغ يومياً).

- تناذر Zollinger – Elisson :Omeprazole حتى 80 ملغ يومياً.

التأثيرات الجانبية لمثبطات مضخة البروتون :

مثبطات مضخة البروتون جيدة التحمل عموماً لكنها تزيد إفراز الغاسترين الأمر الذي دفع إلى زيادة الاهتمام

بسلامتها عند الاستعمال المديد.

بينت الدراسات على الحيوان أن استعمالها المديد يزيد أورام الكارسينويد المعدية ولكن لم يثبت هذا عند

الإنسان.

التثبيط المديد للإفراز الحمضي قد يؤدي إلى نقص فيتامين B12.

تم الإبلاغ عن حالات نادرة من العمى مع الاستعمال الوريدي لـ Omeprazole لكن لم تثبت العلاقة

السببية.

يتداخل الـ Omeprazole مع أكسدة (Warfarine, Cyclosporine, Phenytoine, Diazepam).

في حال القصور الكبدى يجب عدم تجاوز 20 ملغ يومياً من الـ Omeprazole، 30 ملغ من الـ

Lansoprazole و 40 ملغ من الـ Pantoprazole

معاكسات مستقبلات الهيستامين H2:

هي عبارة عن معاكسات تنافسية للهيستامين وقابلة للعكس بشكل كامل، تنقص الإفراز الحمضي بالحصار

التنافسي لارتباط الهيستامين بمستقبلاته مما يؤدي إلى نقص التراكيز داخل الخلية لـ cAMP.

تحصر هذه الأدوية مستقبلات الهيستامين H2 في كل مكان لكن استعمالها السريري الرئيسي هو تثبيط الإفراز

الحمضي المعدي.

تؤثر بشكل انتقائي على مستقبلات H2 (لا تؤثر على مستقبلات H1).

تثبط الإفراز الحمضي الأساسي بدرجة فعالية أكثر من 90% كما تثبط الإفراز الحمضي المحرض بالطعام

وتعد ذات فعالية خاصة ضد الإفراز الحمضي الليلي.

تشمل هذه المجموعة : Cimetidine, Ranitidine, Famotidine, Nizatidine, Roxatidine

الاستعمالات السريرية :

تناقص استعمال هذه الأدوية مع ظهور مثبطات مضخة البروتون PPI حيث تستعمل كخيار ثان في معالجة :

- القرحة الهضمية peptic ulcers
- قرحات الكرب (الثدة) الحادة acute stress ulcers
- الجزر المعدي المريئي gastro-esophageal reflux
- تنادر Zollinger – Ellison

تعد هذه الأدوية فعالة في معالجة القرحة الهضمية لكنها أقل فعالية من مثبطات مضخة البروتون PPI.

النكس أكثر شيوعاً بعد المعالجة بمعاكسات H2 (60-100% سنوياً).

ال (Tagamet*) Cimetidine:

ينقص إفراز الحمض المعدي عن طريق حصر مستقبلات H2، وهو يعطى عن طريق الفم بمقدار 800 ملغ

في اليوم قبل النوم ويتوزع بشكل جيد في مختلف الأنسجة بما فيها حليب الأم والمشيمة.

يتميز الـ Cimetidine بتأثيرات مضادة للأندروجين ومنبهة للبرولاكتين.

يثبط جملة السيبتوكروم P450 لذلك يتداخل مع استقلاب عدد كبير من الأدوية :

diazepam, phenytoine, anti-vitamine K, chlordiazepoxide, theophylline, ciclosporine, propranolol, labetolol, metoprolol, lidocaine

يطرح بشكل رئيسي عن طريق البول، ويجب إنقاص الجرعة في حال قصور الكلية أو الكبد.

من الناحية العملية لم يعد مستعملاً في الوقت الحالي بسبب تأثيراته غير المرغوبة والتداخلات الدوائية.

ال (Raniplex*) Ranitidine:

ينقص إفراز الحمض المعدي عن طريق حصر مستقبلات H2، وهو أقوى من الـ Cimetidine بـ 5-10 مرات.

يعطى عن طريق الفم بمقدار 300 ملغ في اليوم (150 ملغ يومياً كجرعة صيانة) كما يمكن أن يعطى وريدياً

(تسريب وريدي أو حقن بطني) بمقدار 1-4 أمبولات (50 ملغ).

ليس لـ Ranitidine تأثيرات مضادة للأندروجين أو منبهة للبرولاكتين كما في حالة الـ Cimetidine.

لا يثبط جملة السيبتوكروم P450 لذلك لا يؤثر في وظيفة الأدوية الأخرى.

يجب إنقاص الجرعة في حال قصور الكلية أو الكبد.

ال (Nizaxid*) Nizatidine:

مركب مشابه لـ Ranitidine من حيث الأفعال الفارماكولوجية والفعالية. يعطى عن طريق الفم بمقدار 300 ملغ في اليوم (150 ملغ يومياً كجرعة صيانة) كما يمكن أن يعطى وريدياً بالتسريب المستمر (10 ملغ في الساعة) أو بالحقن الوريدي (100 ملغ ثلاث مرات يومياً).

لا توجد تأثيرات مضادة للأندروجين أو منبهة للبرولاكتين كما في حالة الـ Cimetidine. لا يثبط جملة السيروتوكروم P450 لذلك لا يؤثر في وظيفة الأدوية الأخرى.

الـ Famotidine (*Pepdine):

مركب مشابه لـ Ranitidine من حيث الأفعال الفارماكولوجية لكنه أكثر فعالية (أقوى بـ 3-20 مرة)، يعطى عن طريق الفم بمقدار 40 ملغ في اليوم (20 ملغ يومياً كجرعة صيانة). لا توجد تأثيرات مضادة للأندروجين أو منبهة للبرولاكتين. لا يثبط جملة السيروتوكروم P450 لذلك لا يؤثر في وظيفة الأدوية الأخرى. يجب إنقاص الجرعة إلى 20 ملغ يومياً إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل في الدقيقة.

التأثيرات الجانبية لمضادات الهستامين H2:

تعتبر التأثيرات الجانبية صغيرة وتتجم غالباً عن الفعالية الفارماكولوجية لهذه الأدوية (إنقاص الإفراز الحمضي).

تتضمن التأثيرات الجانبية الشائعة: الصداع، الدوخة، الإسهال، الألم العضلي. تحدث التأثيرات العصبية المركزية (هلوسات، تخطيط) بشكل رئيسي عند المرضى المسنين وفي حال وجود قصور كلوي شديد.

يمتلك الـ Cimetidine تأثيرات غدية صماوية بسبب أفعاله الستيروئيدية المضادة للأندروجين والمنبهة للبرولاكتين (تثدي gynecomastia، ثر الحليب galactorrhea، نقص النطاف).

يثبط الـ Cimetidine السيروتوكروم P450 وبالتالي يبطئ استقلاب العديد من الأدوية.

تثبط هذه الأدوية ما عدا الـ Famotidine الاستقلاب بالمرور الأولي للايتانول.

البروستاغلاندينات: Misoprostol (*Cytotec)

يثبط الـ Prostaglandin E2 المفرز من مخاطية المعدة إفراز الحمض وينبه إفراز المخاط والبيكربونات.

الـ Misoprostol هو مشابه لـ PG E1 يحمي مخاطية المعدة ضد الإصابات الناجمة عن عوامل الخطر

(NSAIDs، الكحول، التبغ).

تعد البروستاغلاندينات أقل فعالية من مثبطات مضخة البروتون PPI ومضادات الهيستامين H2 في المعالجة الحادة للقرحات الهضمية.

يستعمل الـ Misoprostol بشكل رئيسي في المعالجة الوقائية والشفافية للقرحات الهضمية المحدثة بـ

NSAIDs عند المرضى ذوي الخطورة العالية (< 60 سنة، سوابق قرحة) الذين لا يمكنهم الاستغناء عن الـ

NSAIDs

يعطى فموياً (100-200 مكغ X 4 مرات يومياً) وهو يسبب تقبضاً في الرحم ويمنع استعماله أثناء الحمل والإرضاع.

يعد الإسهال والغثيان من التأثيرات الجانبية الشائعة والمرتبطة بالجرعة. من المشابهات الأخرى للـ PG E2 نذكر الـ Enprostil والـ Rioprostil.

الأدوية المضادة للمسكارين:

إن تنبيه المستقبلات المسكارينية في الخلايا الجدارية يؤدي إلى زيادة حركية المعدة والأمعاء وزيادة الإفراز الحمضي المعدي.

يمكن استعمال بعض المعاكسات الكولينرجية كأدوية مساعدة في التدبير العلاجي للداء القرحي وتناذر

Zollinger – Ellison خاصة في الحالات المعقدة على المعالجة النموذجية.

نذكر من هذه الأدوية :- Dicyclomine (Bentyl®)

- Pirenzepine (Gasteril®)

- Propantheline (Pro-Banthine®)

- Oxyphenonium (Anil®)

إن استعمال المعاكسات الكولينرجية محدود جداً بسبب تأثيراتها الجانبية (مثل اضطرابات نظم القلب والاحتباس البولي).

يتميز الـ Pirenzepine بتأثير انتقائي على المستقبلات المسكارينية M1.

مضادات الحموضة Antiacids:

وهي أسس ضعيفة تتفاعل مع الحمض المعدي لذلك تنقص الحموضة المعدية وبما أن الببسين يتعطل في PH

< 4 فإن مضادات الحموضة تنقص أيضاً الفعالية الهضمية.

يمكن لمضادات الحموضة أن تنبه اصطناع البروستاغلاندين وتنقص مستعمرات

الملوية البوابية H. pylori

تختلف الأدوية المضادة للحموضة بتركيبها الكيميائي وقدرتها على تعديل الحمض، ويعتمد التعديل الحمضي

لمضاد الحموضة على قدرته على تعديل حمض كلور الماء المعدي وعلى امتلاء المعدة.

Aluminum hydroxide أهم المركبات المتوفرة :

- Magnesium trisilicate - Magnesium hydroxide

- Calcium carbonate - Sodium bicarbonate

تعتبر المشاركة بين هيدروكسيد الألمنيوم وهيدروكسيد المغنيزيوم (Maalox*, Supralox* الأكثر)

استعمالاً بين مضادات الحموضة.

تتميز هذه المركبات بتأثير قصير الأمد تتبعه زيادة جديدة في الحموضة، وهي تستعمل كعلاج عرضي للآلام المرتبطة بالقرحات الهضمية ولكنها لا تسمح بالتئام هذه القرحات.

قد يسبب هيدروكسيد الألمنيوم إمساكاً أما هيدروكسيد المغنيزيوم فقد يسبب إسهالاً لذلك يمكن للمشاركة بينهما

أن تساعد على تعديل وظيفة الأمعاء.

إن محتوى مضادات الحموضة من الصوديوم يعتبر هاماً عند المرضى المصابين بارتفاع الضغط الشرياني أو

قصور القلب الاحتقاني.

تشرك أحياناً الـ Alignates أو الـ Simeticone مع مضادات الحموضة.

العوامل المحصنة (الواقية) للمخاطية

تمتلك هذه المركبات العديد من التأثيرات التي تعزز آليات حفظ المخاطية وبالتالي

فإنها :

- تمنع حدوث الأذية المخاطية

- تنقص الالتهاب

- تساعد على التئام القرحات الموجودة مسبقاً

تشمل هذه المركبات :

- السكرالفاتـ sucralfate وهو معقد مكون من هيدروكسيد الألمنيوم والسكروز

الكبريتي sulfated

Sucrose

- اليزموت الغروي colloidal bismuth

الـ Sucralfate (*Carafate*, *ulcar*):

يعتبر السكرالفاتـ Sucralfate من الأدوية التي تعزز آليات حفظ المخاطية دون أن

يكون لها تأثير مضاد أو

معدل للإفراز الحمضي المعدي.

ينتثب الـ Sucralfate على أماكن التقرحات من خلال ارتباطه مع بروتينات

النضج الالتهابي حيث يشكل

طبقة واقية تعزل منطقة الإصابة الأمر الذي يعزز التئام القرحة كما بقي من

القرحة المحدثة بالـ

NSAIDs

يستعمل الـ sucralfate في المعالجة الهجومية (1g x4 or 2g x 2/day)

والصائنة

(1g x2 or 2g x 1/day) للقرحة المعدية والاثني عشرية.

يتطلب الـ Sucralfate وسطاً حامضياً لفعاليتته : لا يعطى مع مثبطات مضخة

البروتون PPI أو مضادات

الهيستامين H2.

يمتص بشكل قليل إلى الدوران الجهازى، وهو جيد التحمل لكنه يتداخل مع امتصاص

الأدوية الأخرى

(Digoxin, Antivitamine K).

تحت ساليصيلات البزموت Bismuth subsalicylate

:(Pepto-Bismol*)

يعتبر البزموت Bismuth من الأدوية الشافية للقرحة الهضمية حيث يمتلك تأثيراً

مضاداً للجراثيم بالإضافة

إلى تثبيط فعالية الببسين.

يعزز الـ Bismuth آليات حفظ المخاطية عن طريق زيادة إفراز المخاط والتداخل

مع البروتينات السكرية في

الأنسجة المخاطية لتشكيل غلالة coat تحمي أماكن التقرحات.

يمكن حدوث اعتلال دماغي نتيجة الاستعمال المديد لمركبات البزموت.

الأدوية المستعملة في معالجة الداء القرصي

مضادات الهيستامين H2:

Cimetidine -
Ranitidine -
Famotidine -
Nizatidine -
Roxatidine -

مثبطات مضخة البروتون:

Omeprazole -
Lansoprazole -
Pantoprazole -
Esomeprazole -
Rabeprazole -

المضادات الحيوية:

Amoxicillin -
Clarithromycin -
Metronidazole -
Tetracyclin -
Bismuth -

العوامل الواقية للمخاطية:

Sucralfate -
Colloidal bismuth -

مضادات المسكارين:

Dicyclomine -
Pirenzepine -
Propantheline -

البروستاغلاندينات:

Misoprostol -
Enprostil -
Rioprostil -

مضادات الحموضة:

Aluminum Hydroxide -
Magnesium Hydroxide -
Calcium carbonate -
Sodium bicarbonate -

الأدوية المضادة للتشنجات الهضمية

يمكن تقسيم مضادات التشنج إلى ثلاث مجموعات :

- مضادات التشنج المضادة للقدرة الكولينرجية

Anticholinergic antispasmodic drugs

- مضادات التشنج غير المضادة للقدرة الكولينرجية

Non-anticholinergic antispasmodic drugs

- مضادات التشنج المشتركة مع مسكنات الألم

Antalgic and antispasmodic drugs

مضادات التشنج المضادة للقدرة الكولينرجية :

تشمل العديد من الأدوية المستعملة على نطاق واسع مثل :

- الـ **Tiemonium (Visceralgine*)**: يعطى عن طريق الفم أو الشرج أو

بالطرق الخلالية (حقن

عضلي، حقن وريدي بطيء).

- الـ **Dihexyverine (Spasmodex*)**: يعطى عن طريق الفم أو الشرج أو

بالحقن العضلي.

- الـ **Prifinium (Riabal*)**: يعطى عن طريق الفم أو بالطرق الخلائية (حقن

عضلي، حقن وريدي)

- الـ **Atropine (Genatropin*)**: يعطى عن طريق الفم أو بالطرق الخلائية

(حقن عضلي، حقن

وريدي، حقن تحت الجلد).

- الـ **Scopolamine (Scoburen*)**: يعطى بالطرق الخلائية (حقن عضلي،

حقن وريدي، حقن تحت

الجلد).

مضادات التشنج غير المضادة للقدر الكولينرجية :

تشمل العديد من الأدوية المستعملة على نطاق واسع مثل :

- الـ **Phloroglucinol, Trimethylphloroglucinol (Spasfon*)**:

يعطى عن طريق الفم أو

الشرج أو بالطرق الخلائية (حقن عضلي، حقن وريدي بطيء).

- الـ **Trimebutine (Debridat*)**: يعطى عن طريق الفم أو الشرج أو

بالطرق الخلائية (حقن عضلي،

حقن وريدي بطيء).

- الـ **Mebeverine (Duspatalin*)**: يعطى عن طريق الفم.

- الـ **Alverine (Meteospasmyl*)**: يعطى عن طريق الفم.

- الـ **Fenoverine (Spasmopriv*)**: يعطى عن طريق الفم.

- الـ **Pinaverium bromure (Dicetel*)**: يعطى عن طريق الفم.

مضادات التشنج المشتركة مع المسكنات:

تحتوي هذه المستحضرات على مسكن ألم قوي وأحد مضادات التشنج :

- **Drofenine + Phenazone (Spasmocibalgine*)**

- **Drofenine + Propyphenazone + codeine**

(**Spasmocibalgine***)

- **Noramidopyrine + Tiemonium (Visceralgine* forte)**: يعطى عن

طريق الفم أو الشرج أو

بالطرق الخلائية.

- **Noramidopyrine + Camylofine (Avafortan*)**: يعطى عن طريق

الفم أو الشرج أو بالطرق

الخلائية.

تتميز الـ **Noramidopyrine (Metamizole)** والـ **Propyphenazone**

والـ **Phenazone** بأنها

مسكنات قوية مع تأثير خافض للحرارة وهي تنتمي لـ NSAIDs وقد قل استعمالها بسبب تأثيراتها غير المرغوبة (ندرة المحببات agranulocytosis).
توقف استعمال الـ Avafortan* والـ Visceralgine* forte في معظم الدول المتقدمة بسبب التأثيرات السمية الشديدة.

الأدوية المضادة للغثيان والإقياء

مقدمة حول الغثيان والإقياء :

يعتبر الغثيان والإقياء من الأعراض الشائعة المرافقة لعدد كبير من الأمراض من دون أن تكون نوعية لمرض معين.

- أكثر الأسباب شيوعاً : - التهاب المعدة الحاد
- التهاب المعدة والأمعاء
- عدم التحمل الغذائي
- الأدوية

من المهم التفكير باحتشاء العضلة القلبية والزرق الحاد، مع إيلاء عناية خاصة للغثيان والإقياء المحرضين بالمعالجة الكيميائية.

يجب التأكد من عدم وجود حمل عند كل امرأة في سن الإنجاب.
يمكن أن تؤدي الإقياءات المتكررة إلى اضطراب في توازن السوائل والشوارد.

الإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية :

يعاني 70-80 % من المرضى الخاضعين للمعالجة الكيميائية من الغثيان أو الإقياء، ويتطلب الغثيان والإقياء

الناجمان عن العلاج الكيماوي تدبيراً علاجياً فعالاً.

إن معدل حدوث وشدة الإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية يتعلقان بالعديد من العوامل : نوع الدواء، الجرعة،

طريق الإدخال، برنامج الإعطاء.

النساء والشباب أكثر تعرضاً للإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية.

لا يؤثر الإقياء على نوعية وجودة الحياة لكنه قد يدفع المريض إلى رفض العلاج الكيماوي، ويمكن للإقياءات غير المضبوطة أن تؤدي إلى حدوث تجفاف واضطراب توازن استقلابي شديد.

آليات حدوث الإقياء :

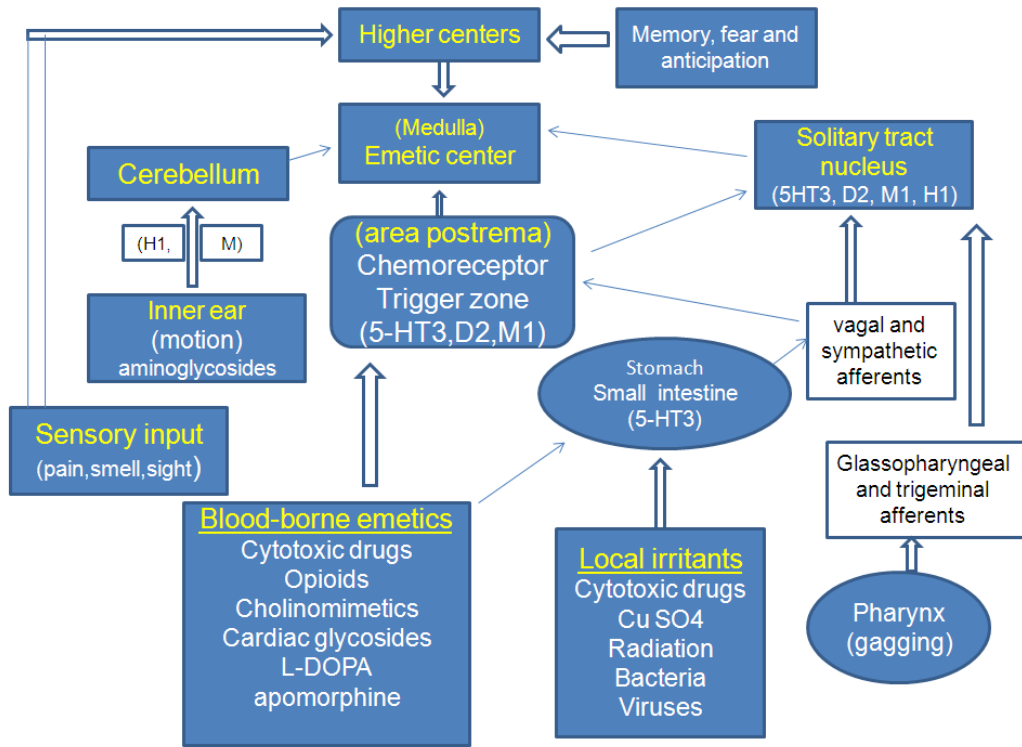
يمتلك مقران في جذع الدماغ دوراً في آلية حدوث الغثيان والإقياء :

- منطقة الزناد المستقبلية الكيميائية Chemoreceptor trigger zone التي

تتوضع خارج الحاجز

الدماغي وتتعرض بالمنبهات الكيميائية الموجودة في الدم والسائل الدماغي الشوكي (مستقبلات D2, 5-HT3,M,H1)

- مركز الإقياء المتوضع في التشكل الشبكي الجانبي للصلة الذي ينظم الآليات الحركية للإقياء وهو يتعرض بالتنبهات الواردة من الجهاز الدهليزي والمحيط (السبيل الهضمي) وجزء الدماغ العلوي والبنى القشرية. يعاني 40-10% من المرضى الخاضعين للعلاج الكيماوي من الغثيان والإقياء الاستباقي anticipatory vomiting



الأدوية المضادة للإقياء :

توجد عدة مجموعات دوائية يمكن استعمالها في معالجة الغثيان والإقياء :

- مضادات الدوبامين :

Metoclopramide, Domperidone, Alizapride, Phenothiazines

- مضادات الهيستامين :

Cyclizine, Cinnarizine, Promethazine, Dimenhydrinate, Diphenhydramine

- مضادات المسكارين : Atropine, Hyoscine (Scopolamine)

- مضادات السيروتونين : Ondansetron, Granisetron,

Tropisetron

- أدوية متفرقة :

Dexamethasone, Methylprednisolone, Nabilone

(cannabinoids)

ال (Vogalene*) Metopimazine :

مضاد إقياء من زمرة ال phenothiazines تعتمد آلية تأثيره على حصار مستقبلات الدوبامين D2، وعلى الرغم من أن ال Metopimazine يعبر الحاجز الدموي الدماغي فإن مستقبله الفعال المسيطر في الدوران الدموي لا يعبر هذا الحاجز إلا بشكل ضئيل لذلك تكون التأثيرات خارج الهرمية والتأثيرات على البرولاكتين غير شائعة.

يستعمل في المعالجة العرضية للغثيان والإقياء وفي الوقاية من الإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية. احتياطات الاستعمال : الحمل، الزرق، تناول الكحول، الاحتباس البولي.

التأثيرات الجانبية :

- عصبية : التركيز، النعاس، تناذر خارج هرمي.

- ذاتية : هبوط ضغط انتصابي، جفاف الفم، إمساك، احتباس بولي.

- غدية صماوية : عانة، برودة جنسية، غياب الطمث، ثر اللبن، تندي، زيادة برولاكتين الدم.

ال (Primperan*) Metoclopramide :

مضاد إقياء من زمرة benzamides (مضادات الذهان)، يتميز بأنه :

- يزيد مقوية المصرى المريئية السفلية.

- يزيد سرعة الإفراغ المعدي.

- يعيد الحركة الحوية المعدية الاثني عشرية إلى طبيعتها ويزيد الحركة الحوية المعوية.

يحصر مستقبلات الدوبامين D2، يؤثر مركزياً على منطقة الزناد بالإضافة إلى تأثيره المحيطي على السبيل المعدي المعوي.

الاستطبابات : الغثيان، الإقياء، الفواق، الجزر المعدي المريئي، عسر الهضم الناجم عن الاضطرابات الحركية في الأنبوب الهضمي.

إن تأثيراته المضادة للدوبامين (التركين، النعاس، الإسهال، تناذر خارج هرمي) تحد من استعماله بجرعات عالية.

ال (Motilium*) Domperidone :

مضاد إقياء من زمرة butyrophenone (من مضادات الذهان التي تشمل أيضاً

Haloperidol,

Droperidol)، وهو يحصر مستقبلات الدوبامين وتعتمد آلية تأثيره على زيادة :

- مقوية المصرى المريئية السفلية.

- سرعة الإفراغ المعدي.

- الحركة الحوية للأنبوب الهضمي العلوي.

مشابه لا Metoclopramide يستعمل لمعالجة الإقياء الناجم عن المعالجة الكيميائية بالإضافة إلى الأعراض المعوية المعوية.

احتياطات الاستعمال : القصور الكلوي، الحمل، الإرضاع.

أشارت دراسة حديثة إلى زيادة خطر الموت القلبي المفاجئ عند استعمال الـ Domperidone (يجب إنقاص

الجرعة ومدة المعالجة إلى الحد الأدنى).

يستعمل Droperidol (droleptan*) بشكل شائع من أجل الترتين في التنظير الهضمي والجراحة.

حاصرات مستقبلات السيروتونين 5HT3:

تشمل هذه المجموعة :

- الـ Ondansetron (zophren*)

- الـ Granisetron (kytril*)

- الـ Dolasetron (anzemet*)

- الـ Tropisetron (navoban*)

تحصر هذه الأدوية بشكل اصطفائي مستقبلات 5HT3 في المحيط (الألياف الواردة المبهمة الحشوية) وفي

الدماغ (منطقة الزناد).

تستقلب هذه العوامل بشكل كبير في الكبد الى hydroxy dolasetron (المستقلب الفعال للدولاسيترون)

ويتم إخراجها عن طريق الكلية.

تستعمل في المعالجة الوقائية للإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية أو الشعاعية.

يفضل إعطاؤها قبل ساعة من المعالجة الكيماوية (تكون أقل فعالية إذا استعملت بعد

بدء الأعراض).

مضادات الاستطباب : الحمل، الإرضاع، التحسس.

التأثيرات الجانبية : إمساك، تطبل بطن، صداع، هبوط ضغط، ارتفاع معتدل

للترانس أميناز.

مضادات الهيستامين H1:

تحصر هذه المركبات مستقبلات الهيستامين H1 وهي تستعمل في معالجة دوار السفر وفي معالجة حالات الغثيان والإقياء باستثناء تلك المحرصة بالمعالجة الكيميائية.

من بين هذه المركبات : - Dimenhydrinate (Dramamine*)

- Diphenhydramine (Nautamine*)

- Promethazine (Phenergan*)

مضادات المسكارين :

يعتبر الـ Hyoscine (Scopolamine) أكثر مضادات المسكارين استعمالاً في معالجة الإقياء وهو يستعمل بشكل رئيسي في الوقاية من أو معالجة دوار السفر. يعطى عن طريق الفم أو على شكل لصاقة عبر الجلد. **التأثيرات غير المرغوبة** : جفاف الفم، اضطراب الرؤية. يمكن أن يسبب النعاس لكن بدرجة أقل من مضادات الهيستامين H1.

الستيروئيدات القشرية :

يستعمل الـ Methyl-prednisolone (Medrol*) أو الـ Dexamethasone (Decadron*) في معالجة الأشكال الخفيفة والمعتدلة من الإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية. تستعمل لوحدها أو بالمشاركة مع الأدوية الأخرى. آلية تأثيرها المضاد للإقياء غير معروفة وقد ترتبط بحصار مستقبلات البروستاغلاندين. يمكن لهذه الأدوية أن تسبب الأرق وارتفاع السكر عند مرضى السكري.

الكانابينويدات (مركبات القنب) Cannabinoids:

تتضمن مشتقات الماريجوانا (Nabilone, Dronabinol) وهي فعالة في معالجة الإقياء المعتدل المحرض بالمعالجة الكيميائية، لكنها نادراً ما تكون الخط العلاجي الأول بسبب تأثيراتها الجانبية الخطيرة (القلق، الهلوسات، التركين).

البنزوديازيبينات Benzodiazepines:

تعتبر الفعالية المضادة للإقياء للـ Lorazepam والـ Alprazolam ضعيفة، وقد تنجم تأثيراتها النافعة عن الخصائص المركنة الحالة للقلق والمحدث للنسيان. تجعل هذه الخصائص نفسها البنزوديازيبينات مفيدة في معالجة الإقياء الاستباقي بسبب تأثيرها المحدث للنسيان

المشاركات الدوائية المضادة للإقياء :

تستعمل المشاركات الدوائية المضادة للإقياء بهدف زيادة الفعالية المضادة للإقياء وإنقاص التأثيرات غير المرغوبة :

- يزيد الـ Dexamethasone من التأثير المضاد للإقياء عند مشاركته مع جرعة عالية من الـ

Metoclopramide أو الـ Phenothiazines أو الـ Butyrophenones أو الـ

Benzodiazepines

- تعطى مضادات الهيستامين مثل الـ Diphenhydramine غالباً مع جرعة عالية من الـ

Metoclopramide لإنقاص التأثيرات خارج الهرمية
- تعطى الستيرونيدات القشرية مع الـ Metoclopramide لتعكس الإسهال
المعرض بهذا الأخير.

الاستعمالات السريرية لمضادات للإقياء :

مضادات الهيستامين :

1- الـ Cyclizine: داء الحركة (السفر) motion sickness

2- الـ Cinnarizine: - داء الحركة (السفر).

- الاضطرابات الدهليزية (داء مينبير مثلاً).

3- الـ Promethazine: الإقياءات الصباحية الشديدة أثناء الحمل.

مضادات السيروتونين (الـ Ondansetron مثلاً): الإقياءات المحدثة بالأدوية السامة للخلايا أو الإشعاع أو
بعد العمل الجراحي.

مضادات الدوبامين :

- الفينوثيازينات (الـ Prochlorperazine مثلاً): الإقياءات المحدثة باليوريميا أو

الإشعاع أو التهابات

المعدة والأمعاء الفيروسية، الإقياءات الصباحية الشديدة أثناء الحمل.

- الـ Metoclopramide: الإقياءات المحدثة باليوريميا أو الإشعاع أو اضطرابات المعدة والأمعاء أو
الأدوية السامة للخلايا.

مضادات الموسكارين (الـ Hyoscine مثلاً): داء الحركة (السفر).

الكانابينويدات (Nabilone) Cannabinoids): الإقياءات المحدثة بالأدوية السامة للخلايا.

الأدوية المضادة للإسهال

لمحة سريرية حول الإسهال :

تعتبر زيادة حركية السبيل المعدي المعوي ونقص امتصاص السوائل هي العوامل
الرئيسية للإسهال.

تشمل العوامل المضادة للإسهال كلاً من :

- العوامل المثبطة لحركية المعدة والأمعاء.

- العوامل الامتزازية adsorbents.

- الأدوية المعدلة لنقل السوائل والشوارد.

قبل البدء بالمعالجة العرضية للإسهال لا بد من استبعاد وجود سبب دوائي، تسمم غذائي أو إسهال خمجي.

الأدوية المثبطة لحركية المعدة والأمعاء :

تتضمن مركبين مستعملين بشكل واسع في معالجة الإسهال هما :

الـ Loperamide (Imodium*) والـ Diphenoxylate (Diarsed*) وهما

من المشتقات المورفينية

(ليس لهما تأثير على الجهاز العصبي المركزي).

تشبث إطلاق الأسيتيل كولين وتنقص الحركات الحوية كما تملك تأثيراً مضاداً للإفراز (زيادة مرور السوائل

والشوارد من لمعة الأمعاء باتجاه الدم).

تستعمل في المعالجة العرضية للإسهال مع الانتباه لتعويض السوائل والشوارد.

مضادات الاستطباب : هجمة حادة من التهاب القولون والمستقيم النزفي، التهاب

القولون العشائي الكاذب،

الأطفال دون السننتين، الحمل والإرضاع بالنسبة للديفينوكسييلات (يجب تجنب الـ

Loperamide في الثلث

الأول من الحمل).

التأثيرات الجانبية : غثيان، إقياء، إمساك، تطبل بطن، نعاس، صداع.

يمكن مشاركة الـ Diphenoxylate مع جرعة خفيفة من الأتروبين.

العوامل الامتزازية Adsorbents:

تستعمل العوامل الامتزازية مثل Attapulgit, Methyl cellulose, Pectin, Kaolin وسيليكات

الألمنيوم والمغنيزيوم لضبط الإسهال على الرغم من عدم إثبات فعاليتها في التجارب السريرية.

تساعد هذه العوامل على : - امتزاز الذيفانات والمكروبات المعوية.

و/أو - تشكيل غلالة واقية للمخاطية المعوية.

وهي أقل فعالية من العوامل المضادة للحركية.

يمكن أن تسبب الإمساك بالإضافة إلى إمكانية تداخلها مع الأدوية الأخرى.

العوامل المعدلة لنقل السوائل والشوارد :

تشير الملاحظات التجريبية والسريرية الى أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مثل الـ Aspirin والـ

Indomethacine قد تكون فعالة في معالجة الإسهال، وقد يكون هذا التأثير ناجماً عن تثبيط اصطناع

البروستاغلاندينات.

تنقص تحت ساليسيلات الـ Bismuth subsalicylate المستعملة في إسهال المسافرين من إفراز

السوائل في الأمعاء وقد يكون هذا التأثير ناجماً عن مركب الساليسيلات.

الأدوية المضادة للإمساك (الملينات) Laxatives

تستعمل الملينات بشكل شائع لتسريع حركة الطعام في السبيل المعدي المعوي.

يمكن تصنيف هذه الأدوية حسب آلية فعلها إلى :

- الملينات المهيجة irritants أو المنبهة stimulants

- الملينات غير المهيجة :

1- الملينات الأسمولية

2- الملينات المزيتة lubricating

الملينات الأسمولية Osmotic laxatives:

تعمل هذه الملينات على زيادة كمية السوائل في البراز وبالتالي زيادة الكتلة البرازية.

من هذه الأدوية نذكر : - الـ Lactulose (Duphalac*)

- ال (Importal*) Lactitol

- ال (Modulite*) Sorbitol

تستعمل في المعالجة العرضية للإمساك.

مضادات الاستطباب : التهاب القولون والمستقيم النزفي، داء كرون، تناذر انسدادى

أو تحت انسدادى، آلام

بطنية من منشأ غير محدد.

أهم التأثيرات الجانبية : تطبل البطن، إسهال.

المليينات المزيتة Lubricating laxatives:

تعمل هذه المليينات بشكل ميكانيكى عن طريق تزييت محتوى الأنبوب الهضمى

وتليين البراز.

من هذه الأدوية : زيت البارافين paraffin أو زيت الفازلين vaseline

(Laxamalt*, Transitol*).

تستعمل في المعالجة العرضية للإمساك.

احتياطات الاستعمال : خطر حدوث نقص امتصاص للفيتامينات المنحلة بالدم (A,

D, E, K) عند استعمال

هذه الأدوية لفترة طويلة.

المليينات المنبهة Stimulant laxatives:

تزيد هذه المليينات من حركة القولون كما أنها تزيد الإفراز المعوي من الماء

والشوارد والبروتينات.

المليينات الملحية مثل سلفات المغنيزيوم وهيدروكسيد المغنيزيوم هي أملاح غير

ممتصة تمسك الماء في

الأمعاء بالأسمولية وبالتالي تزيد فعالية الأمعاء، وهي تستعمل في المعالجة العرضية للإمساك.

مضادات الاستطباب : الحمل، الإرضاع، الأطفال دون 15 سنة، التهاب القولون

والمستقيم النزفي، داء كرون،

تناذر انسدادى أو تحت انسدادى، آلام بطنية من منشأ غير محدد.

التأثيرات الجانبية : آلام بطنية، إسهال، اضطرابات بالشوارد.

المليينات المستعملة عن طريق الشرج :

تستعمل هذه المليينات موضعياً عن طريق الشرج حيث تعمل على تليين البراز

وتحريض منعكس التغوط.

من هذه المركبات : - ال (Norgalax*) Sodium docusate

- ال Glycerin

تستعمل في المعالجة العرضية للإمساك.

يتميز ال (Biscolax*) Bisacodyl بأنه منبه قوى للقولون، يمكن استعماله عن

طريق الفم أو الشرج.

مضادات الاستطباب : - الإصابات الموضعية مثل الشقوق الشرجية.

- التهاب الشرج.

- الهجمات الحادة للبواسير.

الأدوية المستعملة في معالجة الإمساك والإسهال

مضادات الاسهال:

Anti-diarrheals

- Activated attapulgit -
- Aspirin -
- Bismuth subsalicylate -
- Diphenoxylate -
- Indomethacin -
- Kaolin -
- Loperamide -
- Magnesium aluminium silicate -
- Pectin -

المليينات Laxatives:

- Bisacodyl -
- Bran -
- Castor oil -
- Docusate sodium -
- Glycerin suppositories -
- Hydrophilic colloids -
- Lactitol -
- Lactulose -
- Magnesium hydroxide -
- Magnesium sulfate -
- Mineral oil -
- Polyethylene glycol -
- Psyllium seeds -
- Sorbitol -

تدبير الربو القصبي

لمحة عامة عن الربو Asthma :

الربو القصبي هو مرض مزمن واسع الانتشار عند الأطفال، لكنه يمكن أن يصيب

الإنسان في مختلف

الأعمار.

يتميز الربو بوجود بتضيق منتشر في الطرق الهوائية مع زيادة الاستجابة القصصية لدى التعرض للمنبهات.

معظم المرضى المصابين بربو معتدل الشدة يمكن أن يصابوا بنوبة :

- لدى التعرض للمحسسات.

- عند القيام بجهد فيزيائي.

- عند التعرض للشدة النفسية.

أو - بعد الإصابة بإنتان فيروسي في الطرق التنفسية العليا.

أسباب زيادة انتشار الربو :

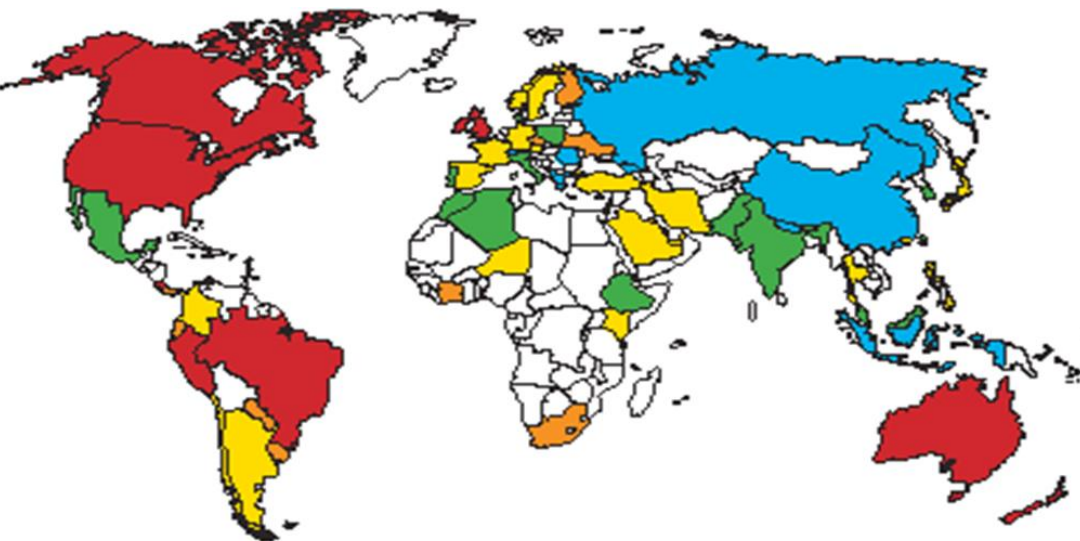
- مستوى أفضل للحياة

- الشدة

- النظام الغذائي

- زيادة التلوث

- تحسن طرق التشخيص



Proportion of population (%)*



World map of the prevalence of clinical asthma

التظاهرات السريرية :

يتظاهر سريرياً بحدوث أزمات معاودة من زلة اشتدادية زفيرية صغيرة :

- تظهر ليلاً وأحياناً في النهار.

- تزداد بالأعمال المجهدة.
- تترافق باضطرابات إنسدادية في الطرق الهوائية مختلفة الشدة.
- تستجيب للمعالجة وتحسن باستعمال منبهات المستقبلات الأدرنجية β_2 .

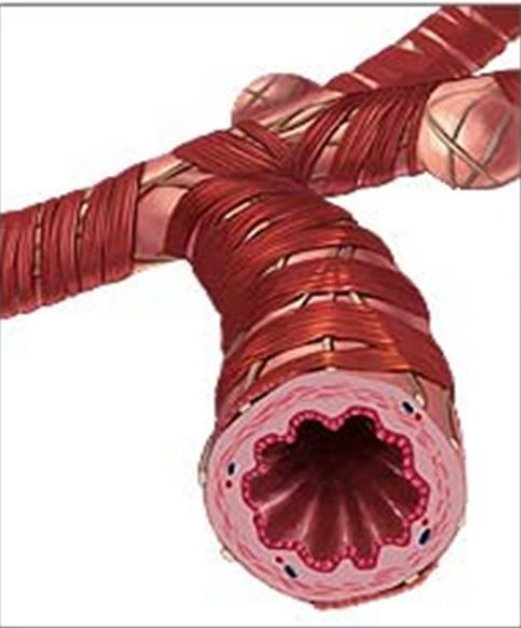
الآلية الإمرضية :

- تقبض في الألياف الملساء القصية.
- التهاب في الطرق الهوائية (وذمة مخاطية ارتشاحية).
- تضيق للمعة الهوائية (انسداد بمخاط لزج وكثيف).

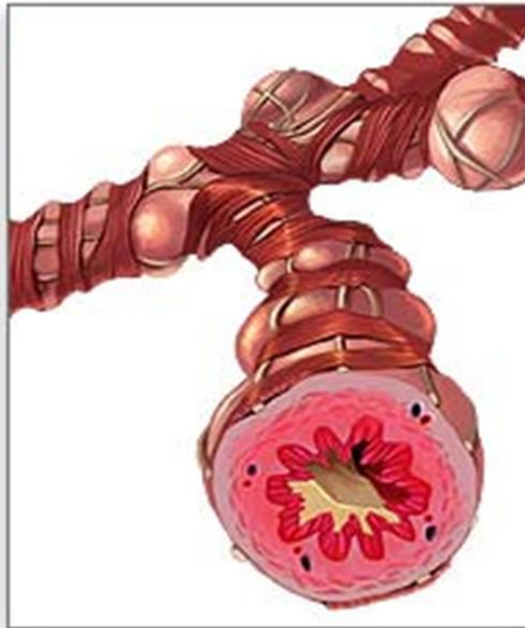
الموجودات المرضية :

- تقبض قصبي.
- فرط تضخم رئوي.
- فرط تصنيع في الليف الأملس المحيط بجدر القصبات والقصيبات.
- ثخانة في الغشاء القاعدي.
- وذمة مخاطية.

Normal bronchiole



Asthmatic bronchiole



ADAM.

العوامل المؤثرة في تطور الربو

العوامل الشخصية :

- وراثية
- التأثب
- الطريق الهوائي
- فرط الاستجابة
- الجنس
- البدانة

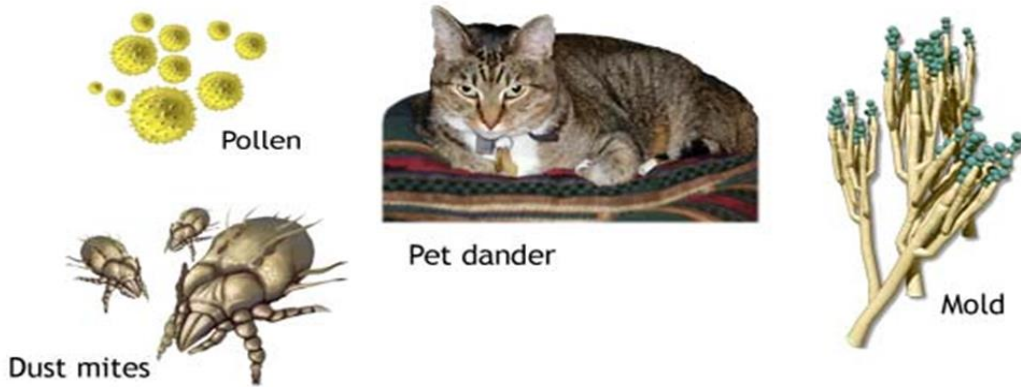
العوامل البيئية :

- المحسسات الداخلية
- المحسسات الخارجية
- المحسسات المهنية
- التدخين
- التلوث الهوائي
- الانتانات التنفسية
- النظام الغذائي

العوامل المثيرة للربو :

- المحسسات Allergens
- الانتانات التنفسية
- التمارين وفرط التهوية
- تبدلات الطقس
- الـ Sulfur dioxide
- الطعام، المضافات الغذائية
- الأدوية

بعض العوامل المحرضة للربو



يمكن للتمارين أن تثير نوبة ربو



الخلايا الهامة المسؤولة عن الجواب الالتهابي :

- الخلايا البدينة Mast cells

- اللمفاويات Lymphocytes

- الحمضات Eosinophils

- العدلات Neutrophils

الموجودات الكيميائية المسؤولة عن الالتهاب :

- الـ IgE

- الـ Histamine

- الـ Tryptase

- الـ Leukotrienes (LTC₄)

- الـ Platelet activating factor (PAF)

- الـ Prostaglandins (PGD₂)

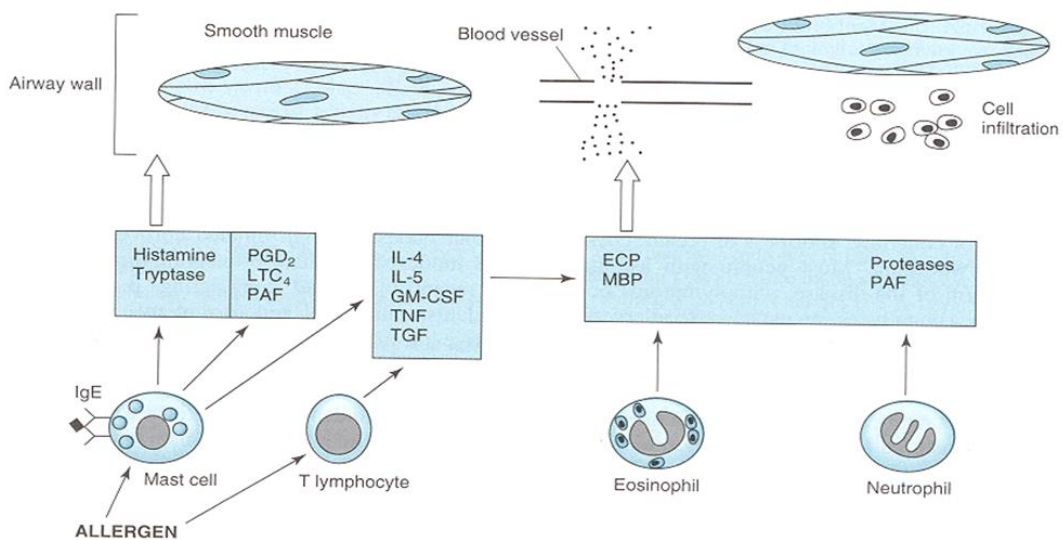
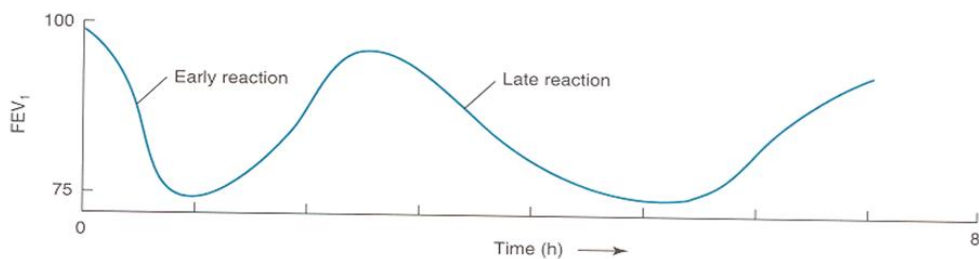
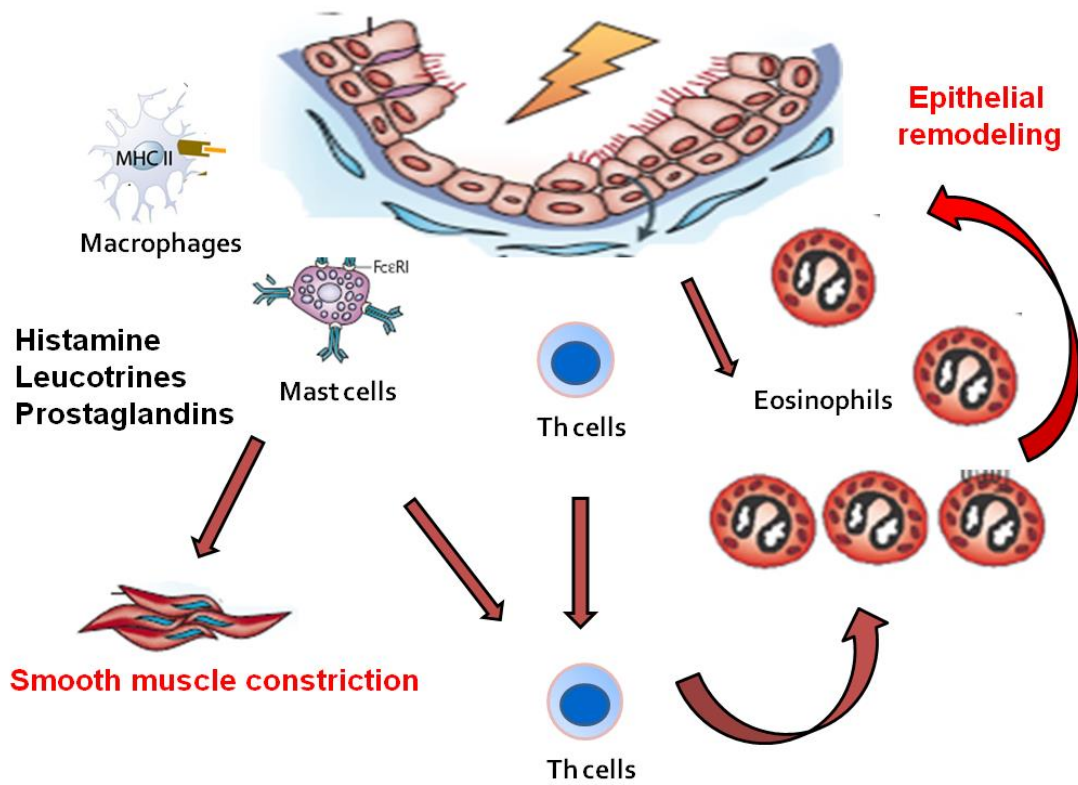
- الـ Interleukins (IL-4, IL-5)

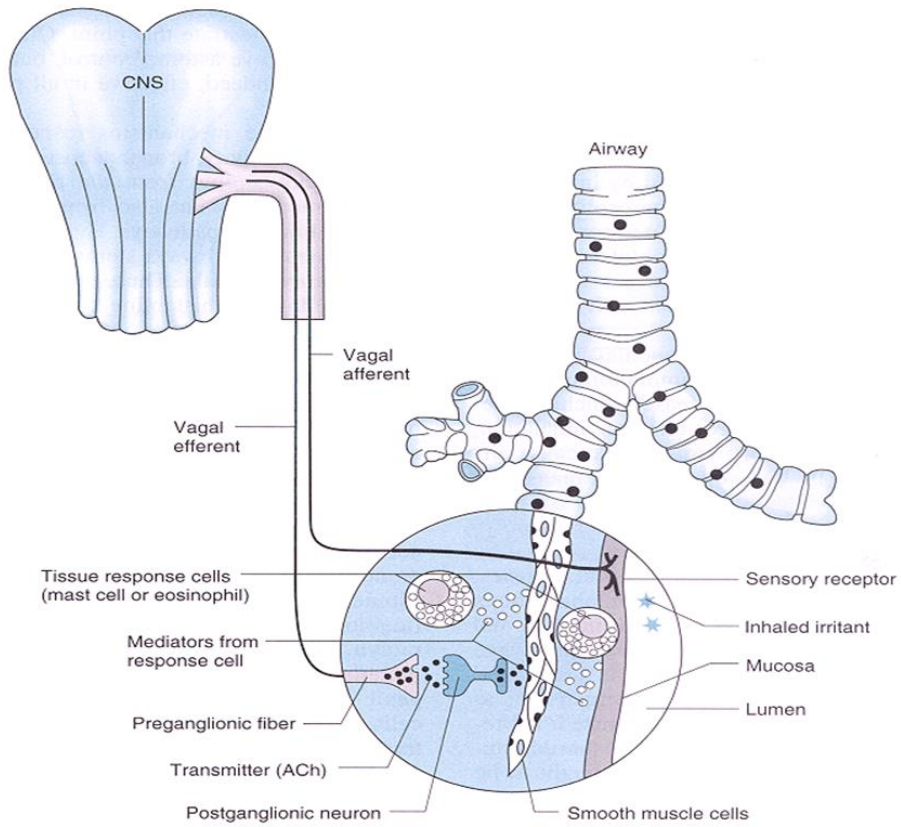
- الـ Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)

- الـ Tumor Necrosis Factor (TNF)

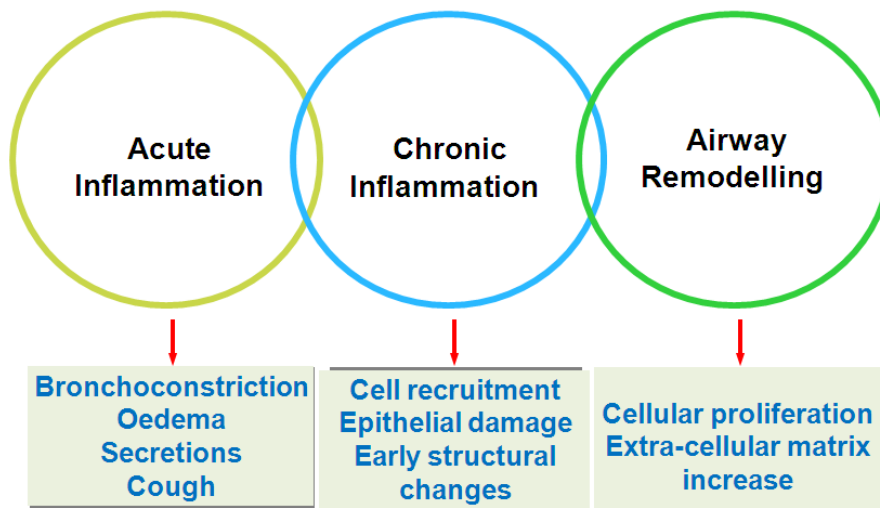
- الـ Major Basic Proteases (MBP)

- الـ Eosinophil Cationic Protein (ECP)





Targets and mechanisms

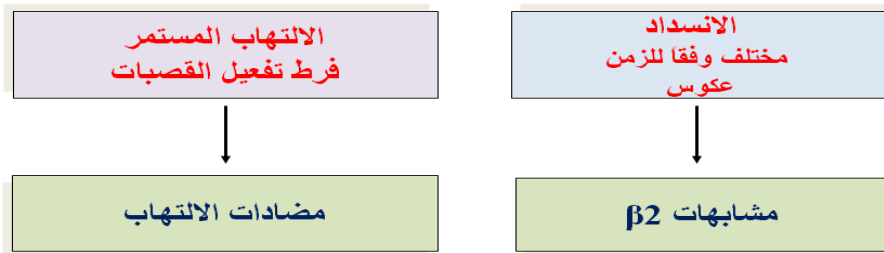


تصنيف الربو حسب الشدة: المستقبل السريري قبل المعالجة

| Severity | Days with Symptoms | Nights with Symptoms | PEF or FEV _{1.0} |
|----------------------------|--------------------|----------------------|---------------------------|
| Severe Persistent | Continual | Frequent | ≤ 60% |
| Moderate Persistent | Daily | ≥ 5/month | >60% < 80% |
| Mild Persistent | 3-6/ week | 3-4/month | ≥ 80% |
| Mild Intermittent | ≤ 2/week | ≤ 2/month | ≥ 80% |

المبادئ الأساسية في المعالجة الدوائية للربو

العمل على المكونين للربو



الأهداف العامة لمعالجة الربو :

- 1- الحد من ظهور الأعراض المزمنة ومنع تفاقمها أثناء النهار والليل.
- 2- إنقاص تواتر وشدة الأزمات والسيطرة عليها لتأمين راحة المريض.
- 3- إنقاص خطر الوفاة بالربو الحاد.
- 4- المحافظة على مستويات طبيعية من الفعالية مع المحافظة على وظيفة طبيعية أو شبه طبيعية للرئتين.
- 5- الإقلال قدر الإمكان من حدوث التأثيرات غير المرغوبة الناتجة عن المعالجة الدوائية.

تحقيق الأهداف :

- يمكن تحقيق الأهداف المختلفة في معالجة الربو من خلال :
 - الوقاية أو منع التعرض للعوامل المثيرة أو المسرعة.
 - إنقاص الالتهاب في القصبات وفرط الاستجابة.
 - معالجة الانسداد في الطرق الهوائية (توسيع القصبات).
 - الوقاية من حدوث الأزمات.

معالجة الربو القصبي :

تصنف معالجة الربو ضمن مجموعتين :

- 1- معالجة النوبة (المعالجة الإسعافية) **Relievers**: معالجة سريعة وقصيرة الأمد.
- 2- المعالجة الأساسية (الوقائية) : المعالجة بين النوبات (تدعى أيضاً المعالجة طويلة الأمد أو الضابطة).

أ- المعالجة الإسعافية **Relievers** :

تعتمد معالجة النوبة على استعمال موسعات القصبات :

- منبهات المستقبلات الأدرنجية β_2 Agonists
- مضادات المسكارين Antimuscarinic agents
- الأسس الكزانتينية كالا Theophylline

ب - المعالجة الوقائية (الأساسية) **Controllers** :

تعتمد المعالجة الأساسية على استعمال عوامل مضادة للالتهاب :

- الستيروئيدات القشرية Corticosteroids
- الموسعات القصبية مديدة التأثير (منبهات β_2 مديدة التأثير، الأسس الكزانتينية).
- مضادات اللوكوترينات leukotrienes antagonists
- مثبطات نزع تحبب الخلايا البدينة inhibitors of mast cell degranulation
- الأضداد وحيدة النسيلة المضادة لـ IgE

المعالجة الإسعافية للربو :

لمحة تاريخية :

- Datura stramonium (1802)
- Epinephrine (1903)
- Ephedrine (1926)
- Isoproterenol (Isoprenaline) (1940)
- Isoetharine (1951)
- Metaproterenol (1961)
- Beta₂-adrenergic agents via MDI (1973)

- Ipratropium bromide (1987)
- Salmeterol (1994)
- Levalbuterol (1999)

منبهات (مشابهات) β_2 الاصطناعية :

أكثر الأدوية استعمالاً في معالجة الربو، وهي فعالة عن طريق الاستنشاق أو عن طريق الفم بلعاً أو بالطرق الخلالية.

تمتلك تأثيراً اصطناعياً على المستقبلات β_2 ، وتحدث توسعاً قصبياً معادلاً للتوسع المحدث بالـ

isoproterenol

تقسم إلى مجموعتين (حسب مدة التأثير) :

- منبهات β_2 قصيرة التأثير SABAs (3-6 ساعات) :

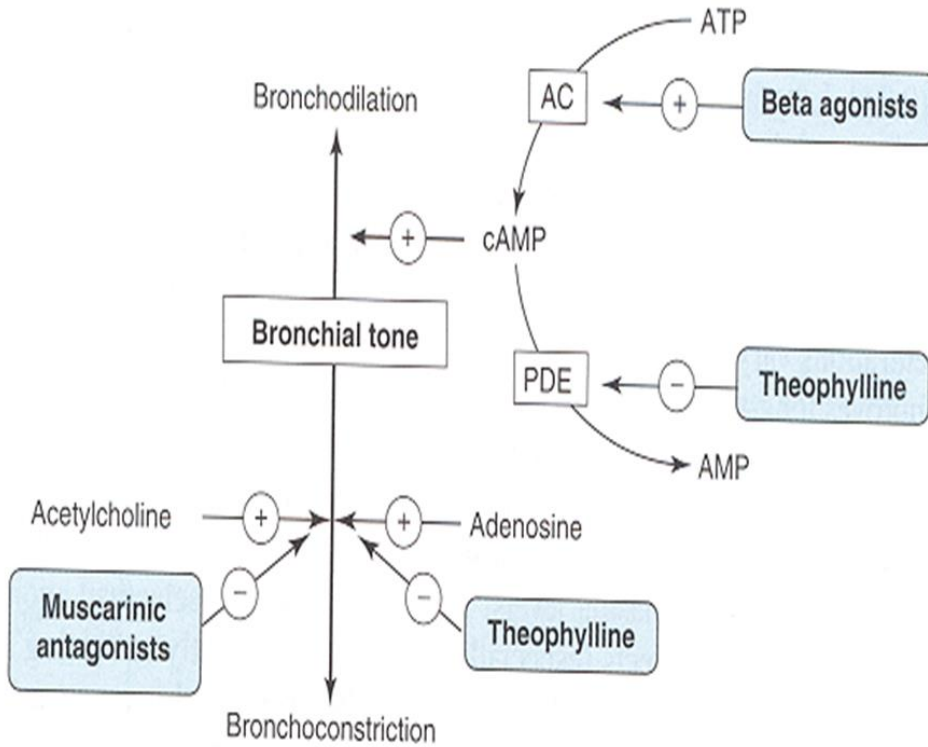
Albuterol (Salbutamol), Terbutaline, Pirbuterol, Bitolterol, Fenoterol

- منبهات β_2 مديدة التأثير LABAs (12 ساعة) :

Formoterol, Salmeterol, Bambuterol

- منبهات β_2 مديدة التأثير جداً ULABAs (24 ساعة) : Indacaterol

آلية تأثير منبهات β_2 :



أهم المركبات المتوفرة :

(Ventoline ®) Albuterol (Salbutamol) -

(Berotec ®) Fenoterol -

(Maxair autohaler ®) Pirbuterol -

(Bricanyl ®, Bricanyl ® LP) Terbutaline -

(Foradil ®) Formoterol -

(Serevent ®) Salmeterol -

(Oxeol ®) Bambuterol -

منبهات (مشابهات) β_2 قصيرة التأثير SABAs:

تعتبر الخيار الأول في علاج نوبة الربو (يحدث التأثير الأعظمي خلال 30 دقيقة) وتستعمل لمنع حدوث نوبة الربو المحرصة بالجهد.

طريق الاستعمال : الاستنشاق/ الطرق الخلالية.

يجب استعمالها دائماً حسب الحاجة (وليس بطريقة منتظمة)، وفي حال زيادة الحاجة لها يجب إعادة تقييم المعالجة والبدء أو التشديد على معالجة منتظمة مضادة للالتهاب.

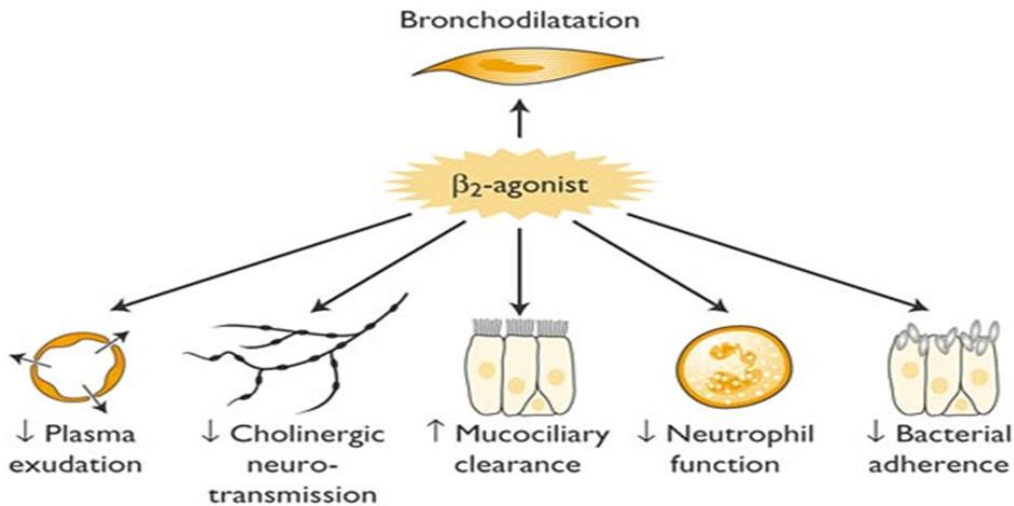
آلية التأثير : - ارتخاء الألياف الملساء القصيبية.

- زيادة تصفية الأهداب المخاطية.

- إنقاص النفوذية الوعائية.

- إمكانية تعديل تحرر الوسائط من الخلايا البدينة.

دور مشابهات بيتا في الربو والانسداد الرئوي المزمن



تمتلك مشابهات β_2 تأثيرات مفيدة أخرى فهي تثبط تحرر الوسائط من الخلايا البدينة وتمنع الرشح في الأوعية الدقيقة ووذمة الطرق الهوائية، تزيد من تصفية الأهداب المخاطية . إن التأثير المثبط على الخلايا البدينة يوحي بأن مشابهات β_2 يمكن أن تؤثر على الالتهاب الحاد

التأثيرات غير المرغوبة :

- نادرة بطريق الاستنشاق : رجفان، تسرع قلب، صداع، أرق، نزق وقلق، دوار، غثيان.
- بالطرق الخلالية : زيادة سكر الدم، نقص بوتاسيوم الدم.
- ظاهرة التحمل : التنبيه المديد للمستقبلات يؤدي إلى تعطيل عابر أو مطول لهذه المستقبلات الأمر الذي يدفعنا لزيادة المقدار (يمكن السيطرة على هذه الظاهرة أحياناً باستعمال الكورتكوستيرويدات).

مقارنة بين الأشكال الاستنشاقية والأشكال الفموية لأدوية الربو

| الأشكال الفموية | الأشكال الاستنشاقية | |
|--|--|---------------------------|
| امتصاص جيد وتأثيرات جهازية مديدة | بطء الامتصاص من سطح الرئة | الحرائك الفارماكولوجية |
| مقدار كبير للحصول على تراكيز رئوية كافية | مقدار ضئيل نسبياً يصل مباشرة للهدف | المقدار المستعمل |
| عالية | ضئيلة | تراكيز الدواء الجهازية |
| كبيرة | قليلة | التأثيرات غير المرغوبة |
| لا يتأثر بالحالة المرضية | يتناقص في الحالات المتقدمة | التوزع والانتشار في الرئة |
| جيدة | جيدة لموسعات القصبات ضئيلة لمضادات الالتهاب | الاستجابة والمطاوعة |
| جيدة | صعوبة عند الأطفال والمرضى العجزة | سهولة التطبيق |
| جيدة في الأمراض المتقدم والخطر | جيدة في الأمراض الضعيف والمتوسط الشدة | الفعالية |

المضادات المسكارينية Antimuscarinic agents:

أقل قدرة في إحداث التوسع القصي من مثابها β_2 وبشكل عام يكون بدء التأثير بطيئاً (30-60 دقيقة لحصول التأثير الأعظمي).

أهم المركبات : - الـ Ipratropium (Atrovent®)

- الـ Oxytropium (Tersigat®)

طريق الاستعمال : الاستنشاق.

يعتبر الـ Ipratropium بديلاً لمثابها β_2 عند المرضى الذين يعانون من تأثيراتها غير المرغوبة (تسرع القلب، اضطراب النظم القلبي، الرجفان).

تملك تأثيراً مسانداً عندما تستعمل إرذاذاً بشكل متواقت مع مثابها β_2 في معالجة نوبة الربو :

- Combivent® (salbutamol + ipratropium)

- Bronchodual® (Fenoterol + ipratropium)

توجد حالياً مضادات مسكارينية مديدة التأثير (LAMAs) كالـ Glycopyrronium والـ Tiotropium.

آلية التأثير :

- حصر تأثيرات الأستيل كولين المتحرر من الأعصاب الكولينرجية في الطرق الهوائية (إنقاص المقوية الكولينرجية الداخلية للطرق الهوائية).
- حصر التقبض القصبي الارتكاسي المسبب بالمخثرات الاستنشاقية.
- تخفف الطور الباكر ولا تؤثر في الطور المتأخر الارتكاسي الأليرجيائي ولا تملك أي تأثير على التهاب الطرق الهوائية.
- التأثيرات غير المرغوبة : جفاف الفم، طعم لاذع، تخريش بلعومي وأحياناً توسع حدقي أو زرق حاد.

المعالجة الوقائية أو المديدة (بين النوبات) :

يمكن استعمال الزمر الدوائية التالية في المعالجة الوقائية :

1- الستيروئيدات القشرية Corticosteroids

2- الموسعات القصبية مديدة التأثير :

- منبهات β_2 الأدرنجية β_2 -adrenergic agents

- الأسس الكزانثينية Methylxanthines

3- ال Nedocromil وال Cromolyn sodium

4- مضادات اللوكوترينات Leukotrienes

5- الأضداد وحيدة النسيلة المضادة لـ IgE

الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية (ICS) Inhaled corticosteroids :

تعتبر الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية ICS أكثر العلاجات المضادة للالتهاب فعالية في معالجة الربو. أهم المركبات المتوفرة :

1- ال (Becotide ®) Beclomethasone dipropionate :

- الجرعة : 200-1000 μg

- يتعطل ببطء عندما يصل إلى الدوران.

2- ال (Pulmicort ®) Budesonide : الجرعة : 200-800 μg

3- ال (Bronilide ®) Flunisolide : الجرعة : 500-2000 μg

4- ال (Flixotide ®) Fluticasone : الجرعة : 100-500 μg

- امتصاصه ضئيل بالطريق الهضمي.

- يفضل استعماله بمقادير كبيرة استنشاقاً.

- يفضل استعماله عند الأطفال إذا لزم الأمر.

5- ال (Azmacort ®) Triamcinolone acetonide : الجرعة : 400-2000 μg

آلية التأثير :

- إنقاص العلامات المرضية لالتهاب الطرق الهوائية (تنشيط إنتاج السيتوكينات الالتهابية).
- تخفف فرط إستجابة الطرق الهوائية للعديد من الوسائط الالتهابية المقبضة للقصبات بعد المعالجة المطولة

فتحصر بذلك الارتكاس الآني والمتأخر تجاه الأليرجين.

- تعاكس آتياً تفعيل الخلايا الالتهابية وتنقص الودمة الموضعية نتيجة لأنها تنقص موضعياً إنتاج

البروستاغلاندينات الالتهابية واللوكوترينات.

- تنظيم أعلى للمستقبلات الأدرنجية، الأمر الذي يحسن استجابة المستقبلات للمقلدات الأدرنجية.

التأثيرات غير المرغوبة :

1- تأثيرات موضعية : - نمو المبيضات في الفم

- بحة في الصوت

- في حالات نادرة تظهر تأثيرات متناقضة (سعال، تشنج قصبي) مرتبطة بالسواغات.

2- التأثيرات الجهازية (نتيجة امتصاصها الجهازية الجزئي) تتعلق بالمقدار المستعمل وقدرة الغليكوكورتيكويد

وحرائه الفارماكولوجية.

الستيروئيدات القشرية الجهازية :

تستعمل في العلاج الوقائي للربو المستمر الخطر.

طريق الإدخال : الفم بلعاً، الطرق الخلالية.

آلية التأثير : تعمل بالآلية نفسها التي تعمل بها المستحضرات الاستنشاقية لكن الجهازية تطل بتأثيرها خلايا مختلفة.

التأثيرات غير المرغوبة :

- ترقق العظام

- ارتفاع الضغط الشرياني

- الداء السكري

- تثبيط المحور الوطائي النخامي

- الساد

- الزرق

- البدانة

- ترقق الجلد يؤدي إلى تحززه

- كدمات

- ضعف عضلي

- إنتان بـ herpes virus مميت (ذكر عند المرضى المعرضين لهذا الفيروس عندما يستعملون

الغليكوكورتيكوئيدات الجهازية).

منبهات $\beta 2$ مديدة التأثير LABAs :

أهم المركبات : - Salmeterol, Formoterol

- Sustained-released albuterol

طريق الإدخال : الاستنشاق Inhalation، الفم بلعاً.

آلية التأثير : - نفس آلية تأثير مشابهات β_2 قصيرة الأمد.
- تأثيرها يدوم 12 ساعة على الأقل.

منبهات β_2 مديدة التأثير جداً Ultra-LABAs :

هناك مركب حديث يدعى الـ Indacaterol، يتميز بتأثير طويل جداً (24 ساعة) ويقتصر استعماله حالياً على الداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD. تستعمل المشاركة بين الـ Indacaterol والـ Glycopyrronium في معالجة الـ COPD في المملكة المتحدة منذ عام 2014.

ملاحظات حول استعمال منبهات β_2 في معالجة الربو :

- تشير توصيات الـ FDA والجمعية البريطانية لأطباء الصدر BTS إلى :
- عدم استعمال LABAs لوحدها في معالجة الربو (مضاد استنطاب مطلق).
- يجب عدم استعمال LABAs عندما يكون الربو مضبوطاً بشكل جيد بجرعة صغيرة أو متوسطة من الـ ICS
- يجب استعمال LABAs فقط كمعالجة إضافية عندما يكون الربو غير مضبوط بشكل جيد بالمعالجة طويلة الأمد بالـ ICS.
- عند ضبط الربو والمحافظة على هذا الضبط، يجب إعادة تقييم المرضى بشكل منتظم، والبدء بتخفيف المعالجة (مثلاً وقف LABAs) إذا كان ذلك ممكناً، مع الاستمرار بالأدوية الضابطة طويلة الأمد كالـ ICS.
- عند الأطفال والمراهقين الذين يحتاجون للـ LABAs بالإضافة إلى الـ ICS، يجب استعمال المستحضرات الحاوية على هاتين الزمرتين معاً.

أهم منبهات β_2

| الجرعة | مدة التأثير | بدء التأثير | الانتقائية β_2/β_1 | الدواء |
|-----------------------------------|-------------|-------------|------------------------------|-----------------------------|
| 200-100 مكغ (حسب الحاجة) | 3-6 ساعات | > 5 دقائق | 27 | Salbutamol (SABA) |
| 500 مكغ (حسب الحاجة) | 4-6 ساعات | > 5 دقائق | 63 | Terbutaline (SABA) |
| 100-50 مكغ (مرتان يومياً) | 12 ساعة | ~ 15 دقيقة | 3000 | Salmeterol (LABA) |
| 24-12 مكغ (مرتان يومياً) | 12 ساعة | ~ 7 دقائق | 150 | Formoterol (LABA) |
| 5 مكغ (مرة واحدة يومياً) | 12 ساعة | ~ 5 دقائق | 65 | Olodaterol (LABA) |
| 55 مكغ (مرة واحدة يومياً) | 12 ساعة | ~ 5 دقائق | 2400 | Vilanterol (LABA) |
| 300-150 مكغ (مرة واحدة يومياً) | 24 ساعة | ~ 5 دقائق | 16 | Indacaterol (Ultra-LABA) |

التأثيرات غير المرغوبة لمنبهات β_2 :

- تأثيرات قلبية : اضطرابات نظم بطينية، خناق صدر، تسرع قلب، خفقان.
- تأثيرات عصبية : رجفان، صداع، قلق، اضطرابات النوم.
- زيادة سكر الدم.

- نقص بوتاسيوم الدم (خطر حدوث اضطرابات نظم مهددة للحياة) ناجم عن تنبيه مضخة Na^+/K^+ ATPase

تتبع معظم التأثيرات غير المرغوبة عن :

- نقص انتقائية منبهات β_2 (تنبيه مستقبلات α أو β_1)
- أو التأثيرات المتعلقة بمستقبلات β_2 (نزع حساسية المستقبلات، زيادة الحالة الالتهابية في الطرق الهوائية).

منبهات β وزيادة معدلات الوفيات :

ترافق الاستعمال الواسع لـ Isoproterenol في معالجة الربو أواسط القرن الماضي مع زيادة معدلات المراضة والوفيات القلبية الوعائية.

- تم رصد زيادة في معدلات الوفيات المرتبطة بالربو بعد استعمال الـ Fenoterol بشكل واسع في نيوزيلندا أواخر القرن الماضي لذلك تم سحبه من الأسواق عام 1989 (استعمال جرعات زائدة).
- أشارت العديد من الدراسات إلى أن الاستعمال المنتظم لـ Fenoterol يؤدي إلى ضبط أسوأ للربو بالمقارنة مع الاستعمال حسب الحاجة.
- أثبتت العديد من الدراسات زيادة معدلات الوفيات بمقدار 4 أضعاف تقريباً عند مرضى الربو المعالجين بالـ Salmeterol بالمقارنة مع الدواء الغفل placebo.

مضادات استنطاب منبهات β_2 :

1- مطلقة : التحسس

2- تستعمل بحذر في حال :

- الأمراض القلبية الوعائية (قصور قلب، ارتفاع ضغط الدم، اضطرابات النظم، أمراض القلب الاكليلية).
- فرط نشاط الدرق.
- الداء السكري.
- النوبات الاختلاجية.
- الزرق.
- نقص بوتاسيوم الدم.

الكزانتينات Methylxanthines:

أهم المركبات المتوفرة :

- الـ Theophylline (Dilatane*)

- الـ Aminophylline (Planphylline*)

- الـ Bamifylline (Trentadil*)

تتميز الكزانتيينات بالتأثيرات التالية :

- تأثير موسع للقصبات (أقل من تأثير منبهات β).
- تأثير مضاد للالتهاب بجرعات أقل من الجرعات الموسعة للقصبات.
- تأثير منبه مركزي (باستثناء الـ Bamifylline).
- تعطى عن طريق الفم أو الشرج أو بالطرق الخلاقية.
- تستقلب في الكبد وتطرح في البول ويبلغ نصف عمرها الحيوي 5 ساعات (10 ساعات بالنسبة للأشكال المديدة).

يستعمل الـ Theophylline في المعالجة الأساسية (بين النوبات) للربو كخط ثالث :

- الخط الأول : الستيروئيدات المستنشقة ICS.
- الخط الثاني : الستيروئيدات المستنشقة ICS + منبهات β_2 مديدة الأثير.
- قل استعمال الـ Theophylline في الوقت الحاضر، حيث تم استبداله بمنبهات β_2 والستيروئيدات القشرية بسبب : - النافذة العلاجية الضيقة (التركيز الفعال 10-15 ملغ/ل والتركيز السمي 20 ملغ/ل).
- كثرة التأثيرات غير المرغوبة.
- إمكانية حدوث تداخلات دوائية.

آلية تأثير الـ Theophylline:

- يمكن للتوسع القصبي أن يسند إلى تثبيط الفوسفوديستراز PDI (< 10 ملغ / ل)، أما الفعل المضاد للالتهاب فهو مجهول السبب ويمكن أن يحدث بتركيز منخفض (5-10 ملغ / ل) وهذا يمكن أن يكون نتيجة تثبيط مستقبلات الأدينوزين فتزيل التثبيط عن الأدينيليل سيكلاز الأمر الذي يؤدي إلى :
- \downarrow تقبض الليف الأملس المعزول.
- \downarrow تحرر الهيستامين والبراديكينين من الخلايا البدينة.
- تشير دراسات عديدة بأن لها تأثيراً خفيفاً أو لا تملك أي تأثير على فرط استجابة الطرق الهوائية.

التأثيرات غير المرغوبة لـ Theophylline:

تحدث التأثيرات غير المرغوبة بتركيز بلاسمي < 15 مكغ/مل، وهي تشمل :

- تأثيرات هضمية : غثيان، إقياء
- تأثيرات عصبية : نرفزة، صداع، أرق، رجفان
- تأثيرات قلبية وعائية : تسرع قلب، اضطرابات نظم قلبية
- تأثيرات رئوية : تنبيه مركز التنفس

يجب مراقبة عيار الـ Theophylline في الدم :

- عندما يتجاوز المقدار 10 ملغ/كغ.
- أو- عندما يعاني المريض من تأثيرات غير مرغوبة لدى استعمال مقدار اعتيادي.

الـ Cromolyn* (Lomudal*) والـ Nedocromil Sodium* (Tilade*):

طريق الاستعمال : - الـ Cromolyn : الاستنشاق، طريق الفم بلعاً، الارذاذ.

- الـ Nedocromil : الاستنشاق.

آليات التأثير :

- آلية التأثير غير واضحة تماماً.

- هذه الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية تثبط جزئياً IgE الذي يتوسط التحرر من الخلايا البدينة.

- تملك تأثيرات مثبطة لخلايا التهابية أخرى (البالعات، الأيوزينات، وحيدات النوى).

- هناك بعض الدلائل تثبت بأن هذه الأدوية تبدل وظيفة قنوات الكلور في الغشاء الخلوي.

الاستعمالات السريرية :

- ضبط الربو الخفيف.

- الوقاية من الربو المحرض بالجهد (تعطى قبل 15 دقيقة).

- تثبط الطور الباكر والمتأخر المحدث بالأليرجين المؤدي إلى تحدد في الطرق الهوائية، وبعد التعرض للجهد

والهواء البارد الجاف والـ sulfur dioxide.

- لا توجد معطيات حتى الآن تثبت فعالية هذه الأدوية في إنقاص فرط الاستجابة في الطرق الهوائية.

- يتطلب استعمال هذه الأدوية 4-6 أسابيع لتحديد فعاليتها.

- الفعالية المضادة للالتهاب تعادل 400 مكغ من الستيروئيدات المستنشقة.

يجب تجنب استعمالها في الثلث الأول من الحمل.

التأثيرات غير المرغوبة :

- خفيفة وعابرة : سعال، تخريش بلعوم، طعم مر.

- استثنائية : ارتكاسات تحسسية (حكة، طفح جلدي، تشنج قصبي شديد) تتطلب وقف الدواء.

مضادات الـ Leukotrienes :

أهم الأدوية المتوفرة :

- معاكسات الـ leukotrienes : Montelukast، Zafirlukast

- مثبطات الـ 5-lipoxygenase : Zileuton

طريق الاستعمال : الفم بلعاً Oral.

مثال: يعطى الـ Montelukast* (Singulair) بمقدار 5-10 ملغ مرة واحدة يومياً.

آلية التأثير :

- تحصر مستقبلات CysLT1 في الليف الأملس العضلي في الطرق الهوائية وبالتالي فإنها تثبط تأثيرات الـ

cysteinyl leukotrienes التي تتحرر من الخلايا البدينة والأيوزينية.

- مثبطات الـ 5-lipoxygenase تحصر اصطناع leukotrienes.

التأثيرات الدوائية :

- تتصف هذه المواد بفعل موسع قصبي ضئيل فهي تخفف من العلامات والأعراض وتحسن وظيفة الرئة

وتنقص تفاقم الربو.

- تأثيراتها أقل من تأثير مقادير قليلة من الـ glucocorticoids الاستنشاقية وبالتالي فإن استعمالها يكون مساعداً لإنقاص مقدار الستيروئيدات القشرية الذي يحتاجه المريض المصاب بالربو المعتدل أو الشديد.

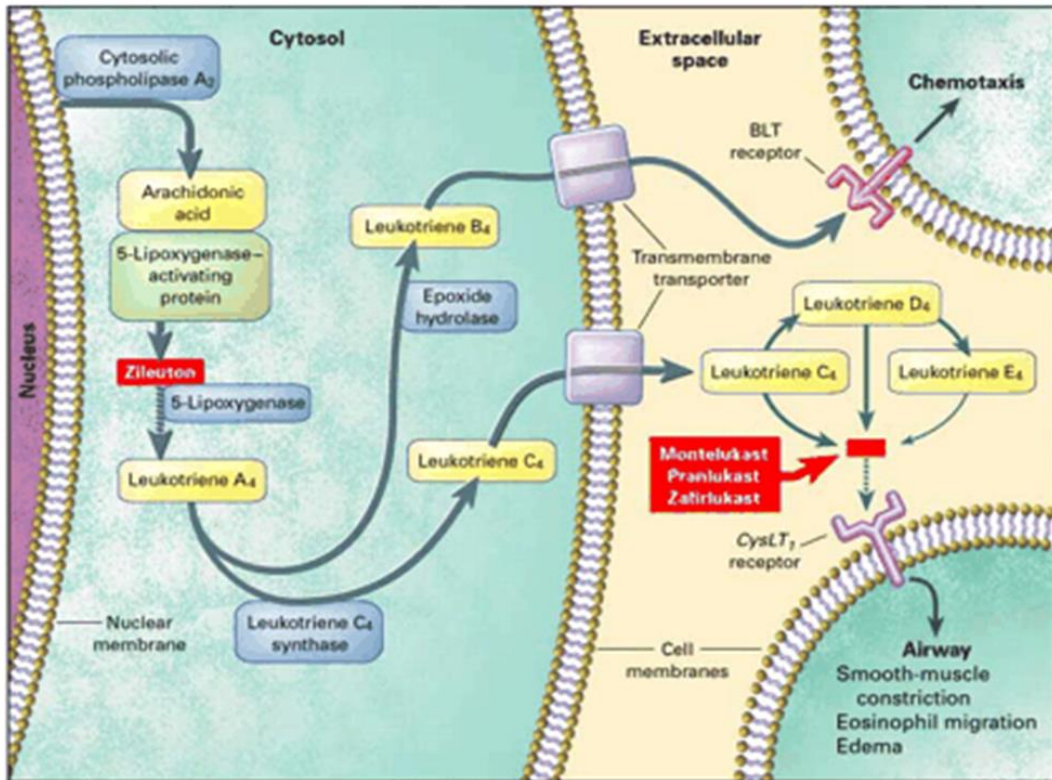
- إن مضادات الـ leukotrienes هي أقل فعالية من مثابها β_2 طويلة الأمد الاستنشاقية عندما تضاف للمعالجة.

الاستعمالات السريرية :

- المعالجة الأساسية للربو الخفيف أو المعتدل بالمشاركة مع الستيروئيدات القشرية.
- الوقاية من الربو المحرض بالجهد.
- لا تستعمل أثناء الحمل والإرضاع إلا في حالة الضرورة القصوى.

التأثيرات غير المرغوبة :

- تتميز هذه الأدوية بأنها جيدة التحمل بشكل عام.
- يجب مراقبة وظائف الكبد في سياق المعالجة بالـ Zileuton (ذكرت حالات تسمم كبدي).
- أشارت تقارير عديدة إلى حدوث متلازمة Churg-Strauss في سياق المعالجة بهذه الأدوية.



تدبير الربو حسب الشدة :

يصنف الربو القصبي حسب الشدة وتواتر الأعراض إلى :

- الربو المنقطع Intermittent asthma

- الربو المستمر الخفيف Mild persistent asthma

- الربو المستمر معتدل الشدة Moderate persistent asthma

- الربو المستمر الشديد Severe persistent asthma

تدبير الربو المنقطع Intermittent asthma:

1- المعالجة الوقائية (بين النوبات) غير ضرورية.

2- معالجة الأعراض حسب الحاجة :

- منبهات β_2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً بختان من الـ Salbutamol).

- تتعلق المعالجة بشدة النوبة.

- قبل الجهد أو التعرض للمحسسات : بختان من الـ Salbutamol أو الـ Nedocromil.

3- تجنب العوامل المحرّضة أو السيطرة عليها (المحسسات، الانتانات، المخرشات كالتبغ).

تدبير الربو المستمر الخفيف :

1- المعالجة الوقائية اليومية بمضادات الالتهاب بطريق الاستنشاق : يمكن إعطاء الـ Beclomethasone

(250 μ g) بخة أو بختان مرتان يومياً، أو الـ Nedocromil (بختان X 2-4 مرات يومياً).

2- يمكن، خاصة في حالة الربو الليلي، إضافة :

- منبهات β_2 مديدة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً الـ Formoterol مرة أو مرتان يومياً).

- أو الـ Theophylline ذي التحرر البطيء بمقدار 10 ملغ/كغ/ اليوم (300 ملغ X 2 يومياً).

- أو - منبهات β_2 مديدة التأثير بالطريق الفموي (مثلاً الـ Terbutaline 5 ملغ مرتان يومياً).

- أو - أحد مضادات اللوكوترين (Montelukast 5-10 ملغ مرة واحدة يومياً).

3- معالجة الأعراض حسب الحاجة : منبهات β_2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً بختان من الـ

Salbutamol، > 3-4 مرات يومياً).

4- تجنب العوامل المحرّضة أو السيطرة عليها.

تدبير الربو المستمر معتدل (متوسط) الشدة :

1- المعالجة الوقائية اليومية تشمل الستيروئيدات القشرية بطريق الاستنشاق : الـ

Beclomethasone

(250 μ g) 2-4 بخات مرتان يومياً.

2- يضاف إلى ذلك، خاصة في حالة الربو الليلي :

- أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً الـ Formoterol مرتان يومياً).

- أو الـ Theophylline ذي التحرر البطيء.

- أو - أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بالطريق الفموي.

- أو - أحد مضادات اللوكوترين.

3- معالجة الأعراض حسب الحاجة : منبهات $\beta 2$ قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق

(مثلاً بختان من الـ

Salbutamol ، > 3-4 مرات يومياً).

4- تجنب العوامل المحرّضة أو السيطرة عليها.

تدبير الربو المستمر الشديد :

1- المعالجة الوقائية اليومية تشمل الستيروئيدات القشرية بطريق الاستنشاق:

- الـ Beclomethasone 2-4 بخات مرتان يومياً.

أو - الـ Fluticasone بخة أو بختان مرتان يومياً.

2- يضاف إلى ذلك، خاصة في حالة الربو الليلي :

- أحد منبهات $\beta 2$ مديدة التأثير بطريق الاستنشاق (كالا Formoterol).

أو- الـ Theophylline ذي التحرر البطيء.

أو - أحد منبهات $\beta 2$ مديدة التأثير بالطريق الفموي.

3- الستيروئيدات القشرية بالطريق الفموي (مثلاً الـ Prednisolone بمقدار 20-

5 ملغ يومياً).

4- معالجة الأعراض حسب الحاجة : منبهات $\beta 2$ قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق

(مثلاً الـ Salbutamol ،

> 3-4 مرات يومياً).

5- تجنب العوامل المحرّضة أو السيطرة عليها.

الأضداد وحيدة النسيلة المضادة لـ IgE:

هي عوامل موجهة لإنقاص إنتاج الـ IgE بتأثيرها على الـ interleukin 4 أو على الـ IgE نفسه.

تشكل الأجسام الضدية وحيدة النسيلة (rhuMAb or omalizumab) معقداً مع الـ IgE الحرة فتمنع

تداخلها مع الخلايا البدينة والأسسة.

تخفف الطور الباكر والمتأخر لانسداد الطرق الهوائية كجواب للمحسسات وتنقص تراكم الحمضات في الطرق

الهوائية.

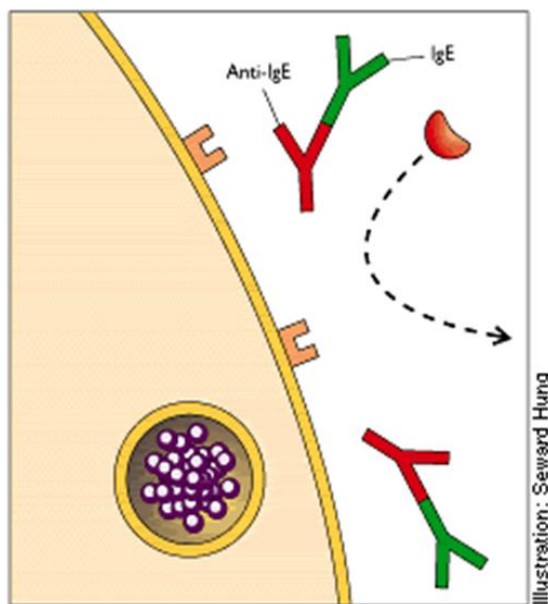
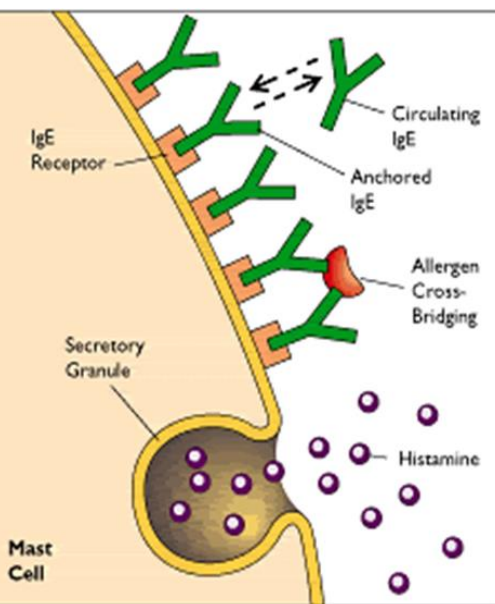
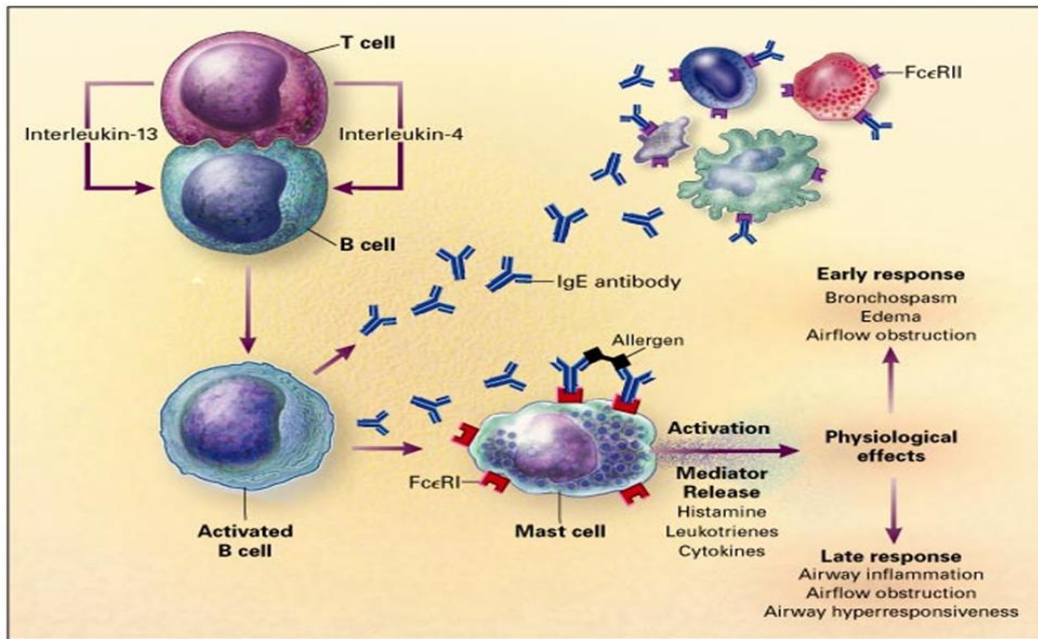


Figure 4. Rationale for anti-IgE therapy as treatment of food allergy is that clearance of circulating IgE will eventually clear IgE from mast cell surfaces. Before the therapy (left), IgE has circulating and anchored moieties in constant interchange, through which the immune system equips mast cells with the means of degranulating in response to cross-bridging by allergen.

Anti-IgE binds to IgE at the site the immunoglobulin could otherwise use to anchor itself (right). After about four months of monthly injections, circulating IgE has been depleted, and any IgE leaving a mast cell surface is likely to be cleared before it can reanchor itself anywhere. Mast cell expression of IgE receptors appears to decline proportionately.

طرق استعمال الأدوية :

1- طريق الاستنشاق Inhaled:

(Spacers) Metered dose inhalers (MDI) -

Dry powder inhalers (DPI) -
Nebulized ("wet") aerosols -

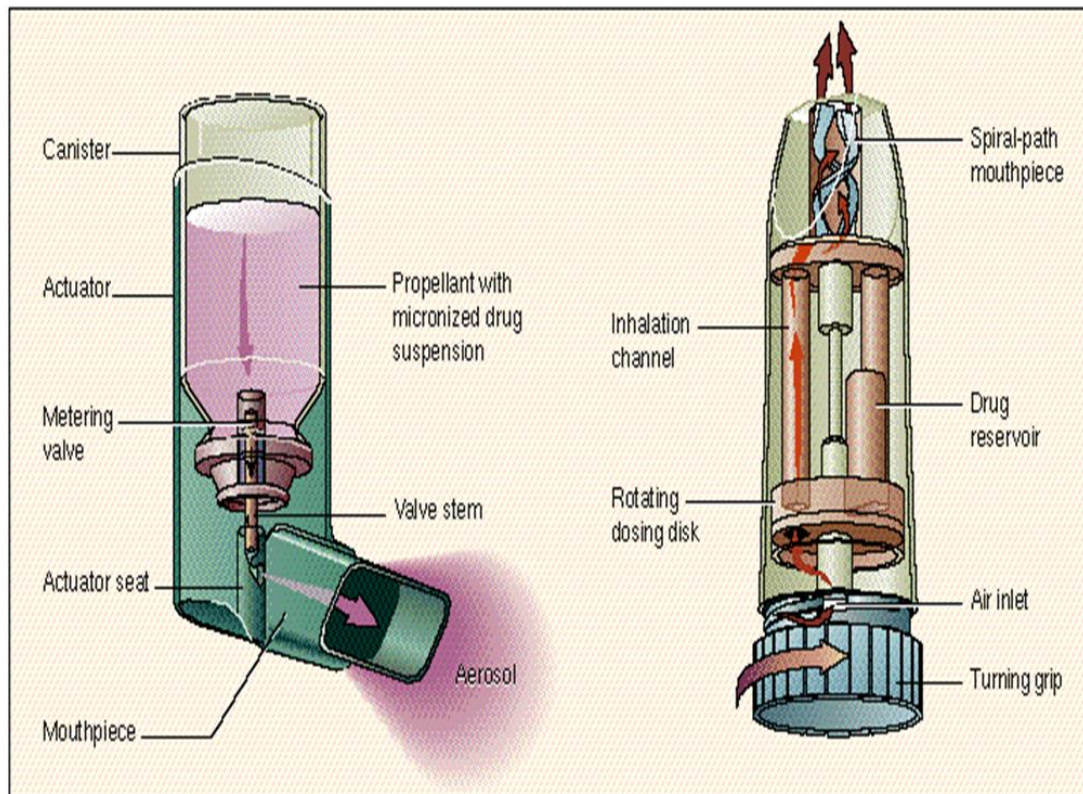
2- طريق الفم بلعاً Oral

3- الطرق الخالية Parenteral:

- الحقن تحت الجلد Subcutaneous

- الحقن العضلي Intramuscular

- الحقن الوريدي Intravenous



Antibiotics الصادات الحيوية

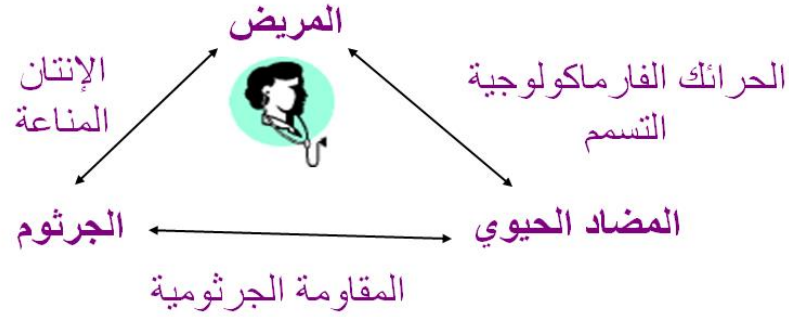
:Chemotherapy المعالجة الكيميائية

- المعالجة بالأدوية المضادة للأحياء المجهرية
- المعالجة بالأدوية المضادة للسرطانات

: المعالجة المضادة للأحياء المجهرية :

- مضادات الجراثيم (المضادات الحيوية) Antibacterial drugs
- مضادات الفيروسات (الحمات الراشحة) Antiviral drugs
- مضادات الفطور Antifungal drugs
- مضادات الأولي Antiprotozoal drugs
- مضادات الديدان Anthelmintic drugs

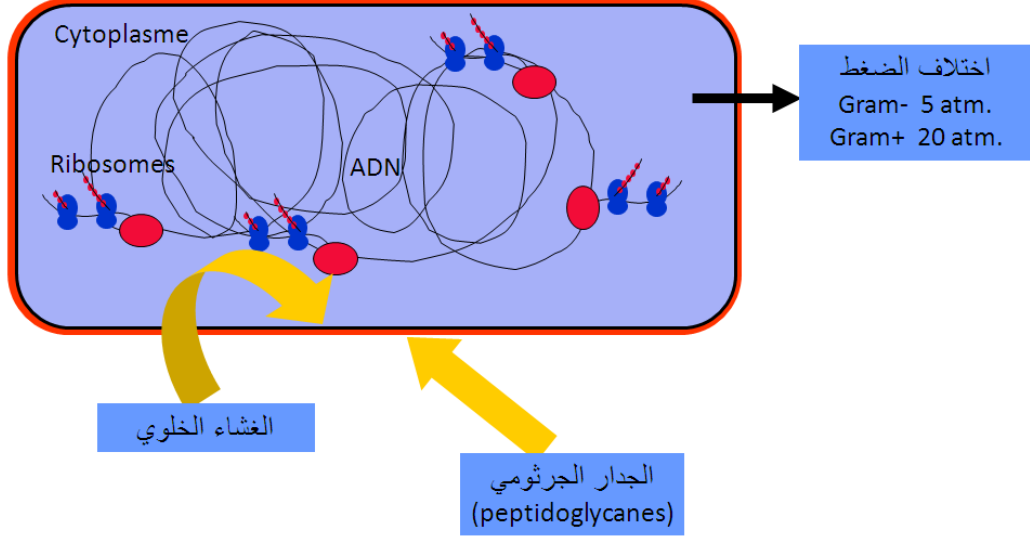
المضادات الحيوية (الصادات) Antibiotics



تعريف ومحطات تاريخية :

المضادات الحيوية هي مواد كيميائية منتجة من عضويات مجهرية حية أو مواد صناعية أو نصف صناعية قادرة أن تثبط نمو وتكاثر أو تبيد عضيات حية أخرى (الجراثيم).
هي أدوية تسمح بتنشيط عوامل الدفاع في العضوية لتحقيق التوازن بينها وبين الجراثيم .
1910 استعمل Erlich مشتقات الزرنيخ في معالجة الإفرنجي.
1935 استعمل السلفاميد عند الإنسان.
1939 استعمل البنسيلين عند الإنسان.
1947 – 1957 العصر الذهبي للمضادات الحيوية.

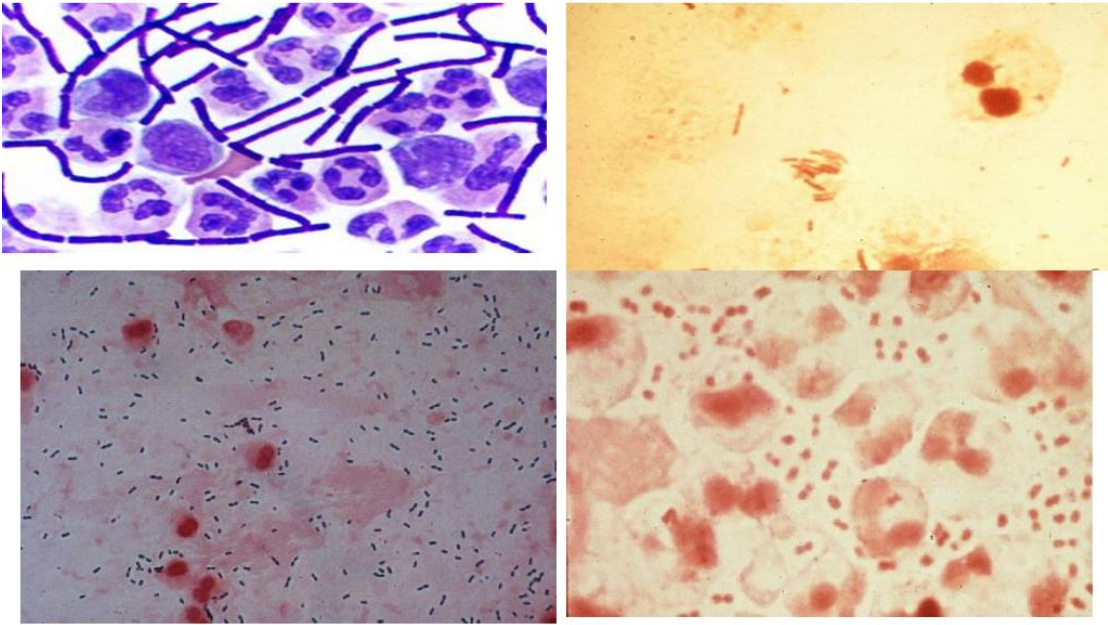
بنية تخطيطية لجرثومة



تصنيف الجراثيم (البكتريا) :

1. حسب صفات التلون بالـ Gram : - إيجابية الـ Gram
أو - سلبية الـ Gram
2. حسب الشكل morphology : - المكورات Coccus
أو- العصيات bacillus
3. حسب الحاجة للأوكسجين : - هوائية Aerobic
أو- لاهوائية Anaerobic

Gram stains and Morphology



آلية تأثير المضادات الحيوية

| المضادات الحيوية | آلية ومكان التأثير |
|---|------------------------|
| β lactamines, glycopeptides, fosfomycine | اصطناع الجدار الجرثومي |
| nystatines, amphotericine, colistine, polymyxin B | الغشاء السيتوبلازمي |
| aminosides, macrolides, cyclines, fusidic acid | اصطناع البروتينات |
| quinolones, sulfamides, rifampicine | الاستقلاب الجرثومي |

تصنيف المضادات الحيوية :

تصنف المضادات الحيوية إلى مجموعات متشابهة وفقاً للآتي :

- البنية الكيميائية.
- آلية التأثير.
- موقع التأثير.
- طيف التأثير الجرثومي (تبدل دائم بسبب تطور المقاومة).

شروط تأثير المضادات الحيوية ومقاومتها الجرثومية

| آليات المقاومة المكتسبة تجاه المضادات الحيوية | شروط فعالية المضادات الحيوية |
|---|--|
| عدم دخول الصادة إلى الجرثوم | دخول الصادة إلى الجرثوم |
| تخرب الجزيء الهدف (تغير في جهة التثبيت أو تخرب الهدف) | وجود الجزيء الهدف |
| تعطيل الصادة بالإنزيمات | وصول الصادة بشكلها الفعال إلى الهدف |
| خروج الصادة من الجرثوم وعدم بقائها بتركيز كاف بتماس الهدف | بقاء الصادة بتركيز كاف على تماس بالهدف |

المقاومة الجرثومية للمضادات الحيوية :

المقاومة الجرثومية للمضادات الحيوية، هي تناقص أو اختفاء أو غياب فعالية المضادات الحيوية (عكس طيف تأثير المضاد الحيوي).

نميز الأنواع التالية من المقاومة الجرثومية :

1- المقاومة الطبيعية : الجراثيم غير حساسة للمضاد الحيوي وهذا يعود إلى الصفات الوراثية لنوع الجرثومة.

2- المقاومة المكتسبة : ظهور مقاومة جرثومية لفعل المضاد الحيوي من قبل جرثومة كانت تتأثر به أي لم

تكن الجرثومة تقاوم المضاد الحيوي طبيعياً.

أسباب المقاومة المكتسبة :

- تبدل في المادة الوراثية عن طريق الطفرة الصبغية ، تتم السيطرة عليه باستعمال أكثر من مضاد حيوي

(مضادات السل مثلاً)

- نقل المادة الوراثية عن طريق الـ plasmide ، ينجم عن زيادة عدد المضادات الحيوية المستعملة.

خصائص المقاومة المكتسبة

| المقاومة بالانتقال بالـ plasmide | المقاومة بالطفرة الصبغية |
|---|--|
| <p>متواترة : 80 – 90 % تنتقل أفقياً بين الجراثيم من النوع نفسه أو بين أنواع مختلفة تشمل غالباً عدة مجموعات من المضادات الحيوية (البلاسميد يحمل عدة جينات مقاومة) غير ثابتة وتعمل وفق عملية الانتقاء</p> | <p>نادرة الحدوث تنتقل شاقولياً من الجرثوم إلى ذريته تشمل مجموعة واحدة من المضادات الحيوية ثابتة وتلقائية بغياب عامل الانتقاء</p> |

آليات المقاومة الجرثومية :

- تخريب الدواء بالجرثومة.
- تبديل في مستقبل (هدف التأثير) الدواء الجرثومي.
- تناقص دخول الدواء إلى الجرثومة.
- تطور سبل استقلابية بديلة.
- فشل في استقلاب طبيعة دوائية.
- خروج فاعل للدواء من الجرثومة.

أسباب ظهور المقاومة الجرثومية تجاه المضادات الحيوية :

- 1- مسؤولية المصنع : - سوء التصنيع.
 - جاهزية حيوية غير كافية.
 - نفاذ فعالية المادة الأولية.
 - بعض المشاركات التجارية.
- 2- مسؤولية الطبيب : - التشخيص غير الصحيح.
 - إقرار المعالجة بالمضادات الحيوية دون الحاجة إليها.
 - عدم التقيد بالشروط المنصوح بها من قبل المعمل.
 - عدم اختيار المضاد الحيوي المناسب.
 - عدم نصح المريض بكيفية الاستعمال.
 - عدم الانتباه إلى حوادث التداخل الدوائي والتداخل الدوائي الغذائي.

- عدم المعرفة الجيدة والكافية للمضادات الحيوية المختارة.

3- مسؤولية المخبر : - خطأ في تحديد العامل الممرض.

- خطأ في تحديد التحسس الجرثومي.

4- مسؤولية الصيدلاني : - صرف المضاد الحيوي بدون وصفة طبية.

- تبديل المضاد الحيوي الموصوف.

- التصرف مكان الطبيب في معالجة الإنتان.

5- مسؤولية المريض : - التداوي الذاتي.

- عدم التقيد بمقدار الجرعة.

- عدم التقيد بتوقيت الجرعة.

- عدم التقيد بفترة الاستعمال.

- عدم التقيد بكيفية الاستعمال.

ما الذي يجب معرفته قبل وصف المضاد الحيوي؟

- نوعية (طبيعية) التأثير الفارماكودينامي و طيف التأثير.

- آلية التأثير الدوائي والحرائك الفارماكولوجية.

- آليات المقاومة الجرثومية.

- الاستعمالات السريرية.

- التأثيرات غير المرغوبة.

تصنيف المضادات الحيوية وفق طبيعة التأثير الفارماكودينامي

| المضادات الحيوية المثبطة لنمو الجراثيم | المضادات الحيوية المبيدة للجراثيم |
|---|---|
| sulfamide cyclines chloramphenicol macrolides lincomycine fusidic acid | β lactamines aminoside rifampicine vancomycine isoniazide fluoroquinolones |

التأثيرات الفارماكودينمائية للصادات :

- الـ **MIC** : هو التركيز الأدنى المثبط لنمو الجرثوم في الزجاج وهو يحدد عتبة الفعالية الدنيا للمضاد الحيوي (اختبار الحساسية (antibiogram).

- الـ **MBC** : هو التركيز الأدنى المبيد للجرثوم والذي يترك $\geq 1 / 1000$ من اللقيحة الجرثومية بعد 24 ساعة.

يكون المضاد الحيوي مبيداً لأرومة عندما يكون الـ **MBC** قريباً من الـ **MIC** بينما يكون مثبطاً لنمو الجرثوم عندما يكون الـ **MBC** أكبر بحوالي 10-100 ضعف من الـ **MIC**.

- الـ **PAE** : هو التأثير ما بعد المضاد الحيوي.

إن التأثير المبيد لبعض المضادات الحيوية كـ Fluoroquinolones والـ Aminositides يبقى حتى لو تم سحب المضاد الحيوي من الوسط وهذا يسمح بإطالة الفواصل ما بين الجرعات.

Antibiogram

| جراثيم متوسطة بين الإثتين | جراثيم مقاومة لصادة | جراثيم حساسة لصادة |
|---|---|---|
| تركيز الصادة في منطقة الإثتان قريب من MIC يمكن العمل على تحقيق الفعالية بزيادة المقدار | تركيز الصادة في منطقة الإثتان MIC > | تركيز الصادة في منطقة الإثتان MIC < |
| غير مرئية وتحتاج إلى اختبار التحسس | < 50 % من الذراري مقاومة للصادة | < 90 % من الذراري حساسة للصادة |

تصنيف المضادات الحيوية وفق نوعية التأثير المبيد في الزجاج

| مضادات حيوية ذات تأثير مبيد معتمد على الزمن | مضادات حيوية ذات تأثير مبيد معتمد على التركيز |
|---|---|
| Betalactamines على العصيات سلبية الغرام Fluoroquinolones على إيجابيات الغرام Glycopeptides Macrolides Sulfamides Tetracyclines | Aminosides Fluoroquinolones على العصيات سلبية الغرام Betalactamines على الجراثيم إيجابية الغرام Fosfomycine على العصيات سلبية الغرام Metronidazole على اللاهوانيات |

الخصائص الفارماكولوجية للمضادات الحيوية المبيدة

| المضاد الحيوي المبيد المعتمد على الزمن | المضاد الحيوي المبيد المعتمد على التركيز | الخاصة الفارماكولوجية |
|--|--|------------------------------------|
| تركيز أعلى من عتبة الفعالية | أعلى تركيز ممكن | الفعالية العظمى |
| بطيئة وغير مرتبطة بالتركيز | سريعة كلما كان التركيز أعلى | سرعة التأثير المبيد |
| غائب أو قصير | طويل في الحياة (1 - 4 ساعة في الزجاج) | التأثير ما بعد المضاد الحيوي (PAE) |
| فعالة عندما يتناقص التركيز تحت مستوى عتبة الفعالية | متأخرة بسبب ال-PAE | عودة النمو الجرثومي الثانوي |
| المحافظة على تراكيز فعالة (تسريب متواصل) | استعمال سريع لمقادير كبيرة إذا تم تحملها | مخطط المقدار المطبق |
| تعتمد على عتبة الفعالية، المقدار ونصف العمر الإطراحي | طويلة نسبة إلى نصف العمر الإطراحي | الفواصل بين الجرعات |
| الأفضلية لإنقاص المقدار | الأفضلية لإطالة الفواصل بين الجرعات | ملاءمة المقدار |

الحرائك الفارماكولوجية للمضاد الحيوي :

تختلف المضادات الحيوية من حيث الامتصاص الهضمي :

- 1- المضادات الحيوية التي تتخرب بحموضة المعدة : لا تستعمل بطريق الفم بلعاً.
- 2- المضادات الحيوية التي لا تمتص من الأنبوب الهضمي :
- لا تستعمل بطريق الفم بلعاً في معالجة الإنتانات الجهازية.
- تستعمل فقط بطريق الفم بلعاً لمعالجة الإنتانات الموضعية في جهاز الهضم.

امتصاص المضادات الحيوية وأثره على المقدار وطريق الإدخال

| ذات جاهزية حيوية ضعيفة أو معدومة | ذات جاهزية حيوية متوسطة | ذات جاهزية حيوية ممتازة |
|---|---|--|
| Aminosides Glycopeptides بعض βlactamines | βlactamines macrolides | Fluoroquinolones (عدا ciprofloxacin) Rifampicine Sulfamides Imidazoles Cyclines Cotrimoxazol |
| الاستعمال بالطريق الخلوي | زيادة المقدار من طريق الفم بلعاً للحصول على الفعالية نفسها في الطريق الخلوي | طريق الفم بلعاً = الطريق الخلوي يفضل طريق الفم بلعاً |

انتشار المضادات الحيوية :

يجب أن يصل المضاد الحيوي بتركيز كاف إلى موقع الإنتان، حيث يتم تكاثر الجراثيم وتعتمد قدرة المضاد الحيوي في الانتشار على :

1- الخصائص الفيزيائية الكيميائية للمضاد الحيوي (الانحلال في الدم أو الماء، الوزن الجزيئي، درجة التشرد، نسبة الارتباط بروتينات البلازما).

2- خصائص العضو أو القطاع : - النفوذ الوعائية.

- التوعية والصبيب الدموي.

- معامل الاختراق (المقدار النسيجي / المقدار البلازمي)

الانتشار صعب في العديد من الأعضاء : العين، البروستات، الجملة العصبية المركزية، المشيمة.

إطراح المضادات الحيوية

| إطراح كلوي مسيطر | إطراح كبدي مسيطر |
|--|---|
| <p>Aminosides Glycopeptides Fluoroquinolones (عدا ciprofloxacin و pefloxacin βlactamines</p> | <p>Macrolides Lincosanides Synergistines Cycline Pefloxacin Rifampicine Imidazoles</p> |
| <p>يجب دائماً حساب تصفية الكرياتينين قبل استعمال هذه المضادات الحيوية في قصور الكلية إما أن يمنع استعمالها أو يباعد بين الجرعات إذا كان المضاد الحيوي ذو تأثير معتمد على التركيز أو إنقاص المقدار الوحيد بالتوافق مع التصفية</p> | <p>يمنع استعمال هذه المضادات الحيوية في قصور الكبد</p> |

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية :

1- تشخيص إنتان جرثومي :

- ترفع حروري حاد معزول بدون وجود دليل على المنشأ الجرثومي لا يتطلب وصف المضادات الحيوية.
- فقط التشخيص السريري الدقيق يمكن أن يؤدي إلى وصف المضادات الحيوية.

2- يهدف وصف المضادات الحيوية إلى الشفاء عندما يكون :

- موجهاً لإنتان جرثومي مثبت سريرياً و / أو مخبرياً.
- أو يكون التشخيص الجرثومي احتمالياً (موقع الإنتان ، الوبائيات ..) بانتظار نتائج اختبار التحسس الجرثومي.
- أو يهدف إلى الوقاية من إنتان مؤكد في شروط محددة (التهاب الشغاف، الجراحة، التهاب السحايا بالمكورات السحائية..).

3- إقرار الحاجة إلى وصف الصادات :

- أكثر من 50 % من الحالات التي توصف فيها الصادات ليست بحاجة إلى الصادات.
- يؤدي استعمالها إلى حدوث التأثيرات غير المرغوبة إضافة إلى تأسيس المقاومة الجرثومية المكتسبة.

كيف يتم اختيار المضادات الحيوية المناسبة للحالة الإنتانية ؟

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية :

- 1- عزل الجرثوم : لا يتم بشكل روتيني ولكنه ضروري في الحالات الآتية :
 - الإنتانات الخطرة.
 - تعدد العوامل الممرضة (إختبار تحسسها للمضادات الحيوية غير معروف) في التهاب الشغاف والتهاب

السحايا والخراجات وعند المرضى ذوي المناعة المثبطة وفي السل وإنتانات المثافي بالجراثيم المقيمة وفي حال وجود أجسام أجنبية.

2- اختيار المضاد الحيوي حسب العامل الممرض :

- بعض الصادات ذات فعالية مضادة للجراثيم اللاهوائية :

(β lactamine , imidazoles) عدا CG1 و lincosanides, macrolides , aztreonam و cyclines)

- بعض الصادات تؤثر على الجراثيم داخل الخلايا :

(lincosanides, macrolides, fluoroquinolones, cyclones)

3- اختيار المضاد الحيوي حسب موقع الإنتان :

- أهمية انتشار المضادات الحيوية إلى موقع الإنتان.

- تناقص اللقيحة كما هو الحال في الخراجات (تفريغ جراحي أو شعاعي).

- العمل على زيادة الفعالية وانقاص خطر المقاومة الجرثومية.

4- اختيار المضاد الحيوي حسب المريض :

- استعمال المضادات الحيوية المبيدة ذات الطيف الواسع أو مشاركة أكثر من مضاد حيوي لتوسيع طيف

التأثير عند المرضى ذوي المناعة المثبطة.

- الوزن والعمر.

- التحسس.

- الوظيفة الكلوية والكبدية.

- الحمل.

- التداخلات الدوائية.

5- معالجة بمضاد حيوي وحيد : تكفي المعالجة بصادة وحيدة في أغلب الإنتانات الشائعة.

6- إشراك أكثر من مضاد حيوي :

- تساند التأثير، لزيادة سرعة التأثير المبيد (aminoside + β lactamine) في التهاب الشغاف.

- الحد من ظهور المقاومة بالطفرة الصبغية.

- كثافة كبيرة للجراثيم (خراج).

- وجود جسم أجنبي.

- بعض الجراثيم (عنقوديات ، زوائف ، متفطرات ، بروسيللا).

- بعض المضادات الحيوية (fluoroquinolones fusidic ac. , fosfomycine , rifampicine)

على إيجابيات الغرام).

- توسيع طيف التأثير في الإنتانات المتعددة الجراثيم والإنتانات الخطرة.

7- المقدار : - المقادير الكبيرة تعرض للتسمم.

- المقادير القليلة تعرض لعدم الفعالية وظهور المقاومة.

8- فترة الاستعمال : تتعلق بالمريض والعامل الممرض ومكان توضع (إطالة المعالجة تعرض إلى ظهور

المقاومة).

Bacteria by Site of Infection

Mouth

Peptococcus
Peptostreptococcus
Actinomyces

Skin/Soft Tissue

S. aureus
S. pyogenes
S. epidermidis
Pasteurella

Bone and Joint

S. aureus
S. epidermidis
Streptococci
N. gonorrhoeae
Gram-negative rods

Abdomen

E. coli, *Proteus*
Klebsiella
Enterococcus
Bacteroides sp.

Urinary Tract

E. coli, *Proteus*
Klebsiella
Enterococcus
Staph saprophyticus

Upper Respiratory

S. pneumoniae
H. influenzae
M. catarrhalis
S. pyogenes

Lower Respiratory

Community
S. pneumoniae
H. influenzae
K. pneumoniae
Legionella pneumophila
Mycoplasma Chlamydia

Lower Respiratory

Hospital
K. pneumoniae
P. aeruginosa
Enterobacter sp.
Serratia sp.
S. aureus

Meningitis

S. pneumoniae
N. meningitidis
H. influenzae
Group B Strep
E. coli
Listeria

المضادات الحيوية والحمل

| المضاد الحيوي | الثالث الأول | الثالث الثاني | الثالث الثالث |
|---|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Betalactamines Macrolide Lincosamides Synergistines imidazoles | نعم | نعم | نعم |
| Nitrofuranes | نعم | نعم | نعم عدا الأسبوعين الأخيرين |
| Tetracyclines | مضاد استعمال | مضاد استعمال | مضاد استعمال |
| Aminosides | يمنع (ليس مضاد استعمال) | يمنع (ليس مضاد استعمال) | يمنع (ليس مضاد استعمال) |
| Cotrimoxazoles | لا ينصح به | لا ينصح به | مضاد استعمال |
| Quinolones | مضاد استعمال نسبي | مضاد استعمال نسبي | مضاد استعمال نسبي |
| Rifampicine | يمكن استعماله (ضرورياً) | يمكن استعماله (ضرورياً) | يمكن استعماله (ضرورياً) |

طرق استعمال المضادات الحيوية :

- 1- الطريق الوريدي IV: في الإنتانات الخطرة (للحصول على تراكيز عالية).
- 2- طريق الفم بلعاً per os : - في غياب الاضطرابات الهضمية.
- الإنتانات قليلة الخطورة.
- جراثيم حساسة جداً.
- جاهزية حيوية جيدة من طريق الفم بلعاً.
- 3- الحقن العضلي IM: - عند استعمال المضادات الحيوية ذات نصف العمر الحيوي الطويل.
- عند المرضى الذين لا يشكون من اضطرابات في التخثر.
- 4- الطرق الموضعية: غير مفيدة عند كفاية المعالجة الجهازية وهي ضارة في تأسيسها للمقاومة الجرثومية.

مراقبة المعالجة بالمضادات الحيوية :

- 1- يجب إعادة تقييم المعالجة بالمضادات الحيوية بعد 48 – 72 ساعة من بدء العلاج.
- الفعالية السريرية (الترفع الحروري، العلامات البؤرية والعامة): يتحسن منحنى الحرارة بشكل واضح خلال 48 ساعة إذا كان العلاج مناسباً.
التحسن السريري يسمح بالمرور إلى طريق الفم بلعاً والمعالجة الوحيدة بجزئية ذات طيف محدود يتناسب مع التحسس الجرثومي.
- معايرة المضادات الحيوية البلاسمية.
- 2- التأكد من ضبط : - توقيت الجرعة.
- المدة الفاصلة بين الجرعات.
- فترة الاستعمال.

فشل المعالجة بالمضادات الحيوية :

- تحديد الفشل : يمكن تحديد فشل المعالجة بالمضادات الحيوية وفقاً للآتي :
 - 1- استمرار العلامات البؤرية والعامة للإنتان بعد 48 – 72 ساعة.
 - 2- ظهور بؤرة إنتانية جديدة.
 - 3- توسع الإنتان الموضعي أو العام (صمامة إنتانية).
 - 4- استمرار الجرثوم أو الجراثيم نفسها على الرغم من المعالجة بالمضاد الحيوي أو المضادات الحيوية الموافقة بدنياً.
- الإجراءات اللازمة : يجب العمل على توثيق الفشل.
 - 1- يوقف العلاج البدئي خلال 48 ساعة إذا لم يكن هناك داعٍ إسعافي.
 - 2- محاولة عزل الجرثوم المسؤول بأخذ العينة من موقع الخمج.
 - 3- تبديل المضاد الحيوي وذلك بتغيير المجموعة وفق الخيارات المطروحة.
 - 4- يجب عدم نسيان إمكانية وجود سبب فيروسي للإنتان (سبب هام في الفشل) أو سبب غير إنتاني للأعراض.

أسباب فشل المعالجة بالمضادات الحيوية

| المرضى | خطأ استراتيجي في البؤرة | خطأ فارماكولوجي | خطأ جرثومي | خطأ تشخيصي |
|-------------|--|---|--|--|
| مناعة مثبطة | - مجمع قيجي: تفرغ - المواد: استئصال - حاجز: نزع - بؤرة ثانوية | - طريق الفم: خطأ في التقيد بطريقة الاستعمال، سوء امتصاص - تداخل دوائي - مقدار غير كاف، فاصلة طويلة - انتشار سيء لمنطقة الإنتان | - جرثوم متحسس للمضاد الحيوي في الزجاج: مواجهة خطأ في الفعل المبيد (اختبار التحسس لا يقوم سوى الفعل المثبط) - جرثوم أصبح مقاوم - سلالة مختلفة | - إنتان غير جرثومي - تشخيص غير إنتاني: أليرجيا، التهاب وريد |

الانتكاس والنكس :

الانتكاس : هو عودة ظهور المتلازمة الإنتانية (بالجرثومة نفسها) بعد وقف العلاج.

النكس : هو عودة ظهور المتلازمة الإنتانية (بجرثومة مختلفة) بعد وقف العلاج.

غياب الانتكاس هو أكبر دليل على الشفاء من الإنتان.

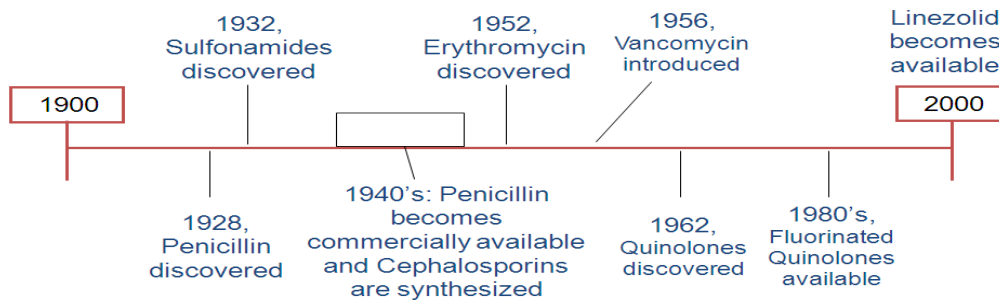
أسباب الانتكاس :

- باكر : ظهور بؤرة قيجية، انتقاء سلالة مقاومة.

- متأخر : وجود ظروف موضعية منعت من التعقيم الكامل للإنتان (أداة ، شظية عظمية ..) ، معالجة مبيدة

غير كافية، فترة معالجة غير كافية، استمرار بؤرة إنتانية صعب الوصول إليها ، نقص أو تثبيط المناعة.

تاريخ المضادات الحيوية



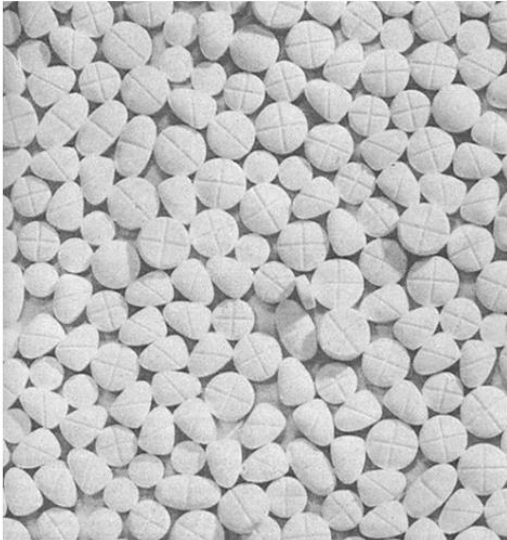
Antibiotic Classes

- Penicillins
- Cephalosporins
- Carbapenems
- Monobactams
- Vancomycin
- Oxalodinones
- Aminoglycosides
- Macrolides
- Clindamycin
- Fluoroquinolones
- Tetracyclines
- Trimethoprim/sulfa
- Metronidazole

Principles of Antibiotic Use

| | |
|----------|--|
| M | Microbiology guides therapy wherever possible (tests or resistance patterns) |
| I | Indications should be evidence-based; only where benefit has been demonstrated |
| N | Narrowest spectrum required; choose based on likely organism |
| D | Dosage appropriate to site and type of infection |
| M | Minimise duration of therapy; ideally less than 7 days |
| E | Ensure monotherapy in most situations |

مثبطات اصطناع الجدار الجرثومي



Beta Lactams

Penicillins (PCN)

Cephalosporins

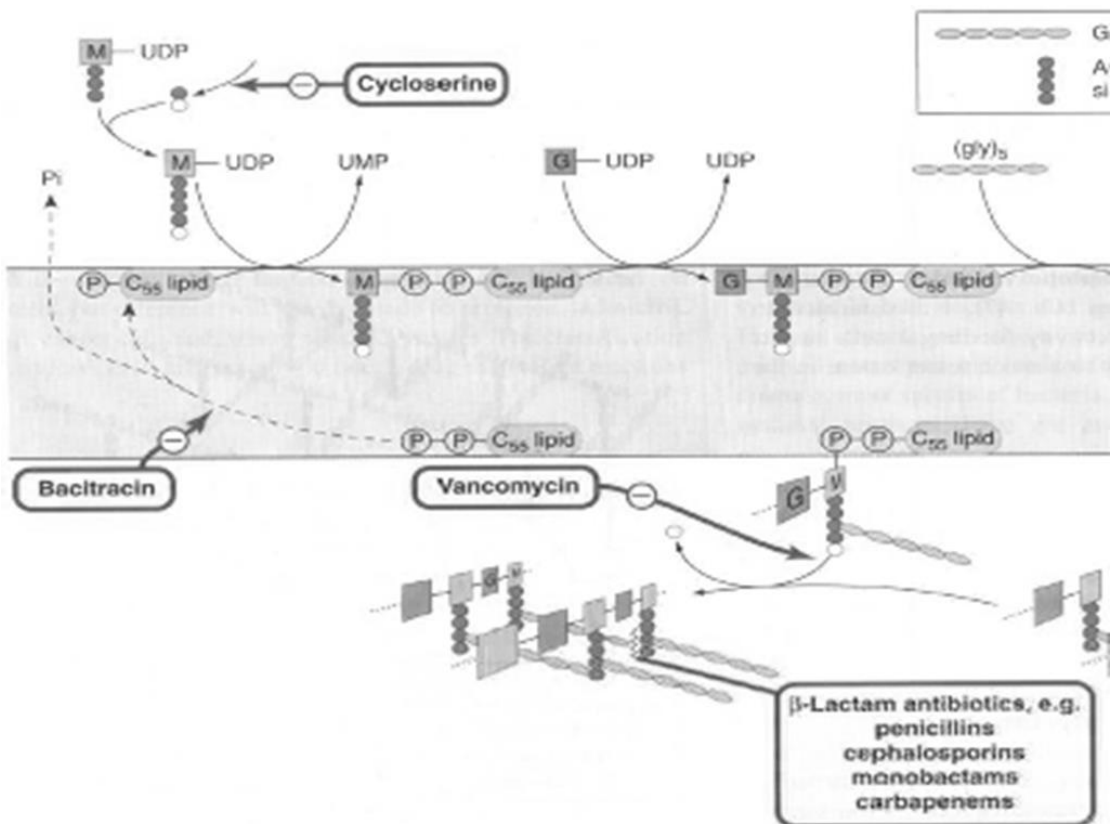
Carbapenems

Monobactams

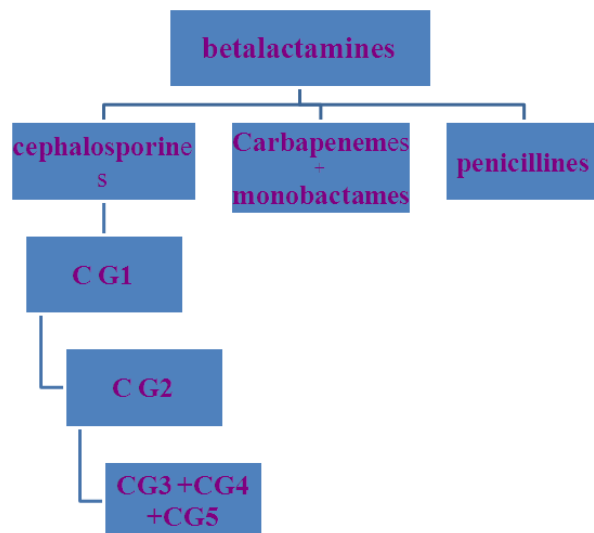
Vancomycin

Bacitracin

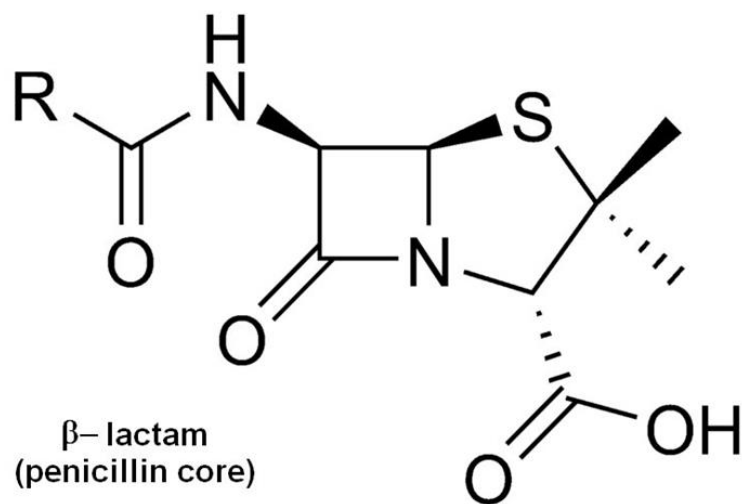
Polymyxin



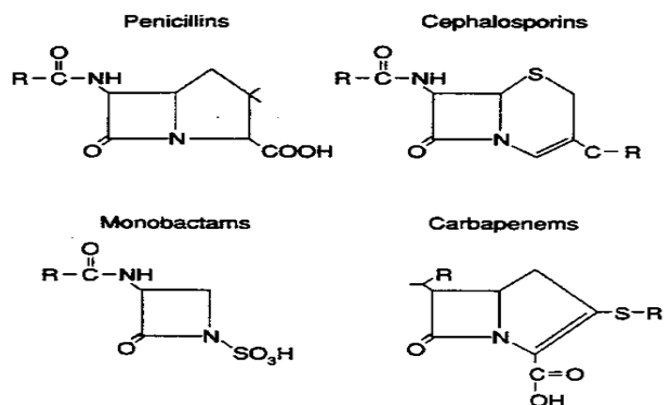
مجموعة الـ **Betalactamins**



Beta-Lactam Antibiotics



Beta-Lactam Structure



الخصائص المشتركة لـ Betalactams

| | |
|---|---------------------------|
| تشبيط اصطناع الجدار الجرثومي بالتثبيت على الـ PLP مبيدة للجرثوم معتمدة على الزمن (carbapenems معتمدة على التركيز) مشاركة تساندية مع aminosides وإضافية أو غير مختلفة مع fluoroquinolones | آلية التأثير |
| -تبديل في البروتينات الهدف PLPs وبخاصة لـ C G+ (الرنويات والعنقوديات) -إنتاج أنزيمات : الـ betalactamases ولاسيما لـ B G- -إنقاص النفوذية للغشاء الخارجي لـ B G | آليات المقاومة |
| -الامتصاص الهضمي ضعيف (كثير من الجزيئات غير متوفرة إلا بأشكال خلالية) -انتشار جيد باستثناء السائل الدماغي الشوكي والعين والبروستات (C G3) -قليلة الانتشار لداخل الخلايا وذات إطراح كلوي مسيطر | الحرانك الفارماكولوجية |
| تظاهرات مناعية أليرجيائية (البنسيلينات < السفالوسبورينات) بواسطة الـ IgE أو خلوية أو مناعية (95% من الحالات) | التحمل |

الـ Beta-lactamases :

أنزيمات تنتج من بعض الجراثيم تعمل على تخريب الـ beta-lactams.

توجد عدة نماذج : - Penicillinases

- cephalosporinases

- carbapenemases

التأثيرات غير المرغوبة لـ β -Lactams :

1- فرط تحسس (3-10%) :

- كثير التواتر بعد الحقن الخلالي أو الأشكال التي تحتوي على الـ procaine.
- تتراوح الارتكاسات من متوسطة إلى شديدة (طفح ← تأق وموت).
- إنتاج أجسام ضدية تجاه الـ penicillin نفسه أو المستحضر.
- ارتكاسات تصالبيه بين جميع البنسيلينات وبقية الـ β -lactams.
- إمكانية حدوث نزع تحسس (Desensitization).

2- عصبية : ولاسيما مع الـ penicillins والـ carbapenems

- تظهر عند المرضى بعد استعمال مقادير كبيرة بوجود قصور كلوي.
- تهيج، حركات رقص، تشوش ونوبات.

3- دموية : نقص الكريات البيض، نقص المعتدلات، نقص الصفيحات الدموية.

تحدث بعد الاستعمال المطول (< أسبوعين)

4- معدية معوية : غثيان ، إقياء ، إسهال ، التهاب غشاء الكولون الكاذب.

5- التهاب الكلية الخلالي Interstitial Nephritis : مع الـ methicillin أو الـ nafcillin.

- يمكن أن يؤدي إلى قصور كلوي.

: Cephalosporin

cefoperazone, moxalactam cefotetan, cefmetazole, cefamandole

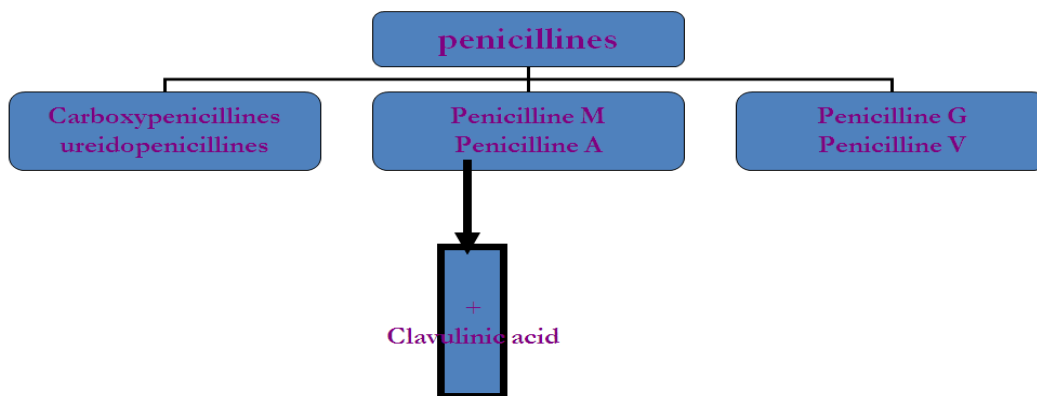
- تناقص بروترومبين الدم (تناقص الفيتامين K المنتج من الفلورا المعوية).

- عدم تحمل الكحول.

- التهاب وريد.

- نقص بوتاسيوم الدم.

Betalactamines



penicillines

| نوع البنسيلين | طيف التأثير | الحرانك الفارماكولوجية |
|---------------------|---|--|
| Penicilline G , V | C+ : العقديات ، الرنويات (peni S) C- : السحائيات B+ : الونديات الخناقية الليسترية المستوحدة، الملتويات البنية واليريمييات والبوريلات والمطثيات | - يتخرب الـ peni G بالحموضة المعدية لذلك يستعمل فقط بالطريق الخلوي. - يستعمل الـ peni V عن طريق الفم (جاهزية ضعيفة) |
| Penicilline A | نفس طيف الـ peni G + أحياناً الجراثيم المعوية | امتصاص هضمي: 40% ampicilline 80% amoxicilline |
| Penicilline M | طيف الـ peni G + العقنوديات الذهبية oxaS | امتصاص هضمي 40-70% |
| carboxypenicillines | طيف الـ peni A + الزوائف الزنجارية والمعويات المفرزة للسيفالوسبوريناز | تستعمل فقط بالطرق الخلالية وحسراً في المستشفيات |
| ureidopenicillines | طيف الـ carboxypenicillines + المعويات | تستعمل بالطرق الخلالية وتنتشر بسهولة في السحايا ويشكل ممتاز للصفراء |
| Carbapenemes | واسع جداً تقاومها العقنوديات oxa R | تعطى بالطرق الخلالية فقط وتشرك بالـ cilastatine (يشبط تعطيلها في الكلية) |
| Monobactames | العصيات سلبية الغرام الهوائية فقط | فقط بالطرق الخلالية |

الـ Penicillins :

تحتوي البنسيلينات على حلقة البيتالاكتام فتعمل على تثبيط تشكيل الببتيدوغليكان في الجدار الجرثومي (إيجابيات الغرام خاصة).

من الأمثلة :

- Penicillin G (IV), Penicillin V (oral)

- البنسيلينات المضادة للعنقوديات Antistaphylococcal : nafcillin, oxacillin, dicloxacillin.

- البنسيلينات التي تمتلك طيف تأثير أوسع Extended spectrum :

ampicillin, amoxicillin, ticarcillin, piperacillin.

الاستعمالات السريرية :

- التهاب البلعوم بالعقديات Streptococcal pharyngitis

- العقنوديات المذهبة الحساسة للـ (MSSA) methicillin : nafcillin

- الانتانات بالمتقلبات Proteus أو الـ E.coli : ampicillin

- الانتانات بالـ Pseudomonas : piperacillin

آلية التأثير : - تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي.

- الارتباط مع البروتينات الرابطة للبنسيلين.

- مبيدة للجراثيم.

آلية المقاومة الجرثومية :

- تلف في البروتينات الرابطة للبنسيلين (PBPs): الجراثيم المقاومة MRSA, Strep. Pneumo
- إنتاج أنزيمات البييتالاكتاماز (penicillinases).
- تناقص دخول / تزايد خروج (pseudomonas).

البنسيلينات المضادة للعنقوديات **Antistaphylococcus penicillins**:

أهم الأدوية : Methicillin, nafcillin, oxacillin, cloxacillin and dicloxacillin

تستعمل في معالجة الإنتان بالعنقوديات المذهبة *S. aureus* وهي تقاوم التخرب بال penicillinase. لا تضيف أي فائدة في معالجة العقديات *Strep. species*.
Methicillin: استعماله نادر بسبب سميته.

Dicloxacillin: يصل إلى تراكيز عالية في البلازما عندما يستعمل بطريق الفم بلعاً.

Nafcillin: يفضل استعماله بالطرق الخلالية.

Flucloxacillin: مقاوم للحموضة يستعمل بطريق الفم بلعاً أو بالطرق الخلالية مقاوم للبييتالاكتاماز طيف تأثيره محدود في معالجة الإنتانات بـ *S. aureus*.

Azlocillin: يتأثر بالحموضة ويستعمل فقط بالطرق الخلالية، حساس للـ b-lactamase وذو طيف تأثير

واسع يتناول العصيات *Pseudomonas aeruginosa* و *Proteus species*

يستعمل بالطريق الوريدي في معالجة الإنتانات المهددة للحياة عند المرضى ذوي المناعة المثبطة مشتركاً مع صادة تتبع مجموعة الـ aminoglycosides.

الاستعمالات السريرية للبنسيلينات :

- إنتانات العقديات (التهاب البلعوم ، الحمى القرمزية): penicillin V

- إنتانات الطرق التنفسية العليا، التهاب الجيوب، التهاب القصبات : amoxicillin, ampicillin

- التهاب الجلد والأنسجة الرخوة : flucloxacillin

- التهاب الأذن الوسطى : ampicillin, amoxicillin

- الإنتان بالزوانف : piperacillin

- الجمرة والإفرنجي والموات الغازي : penicillin G

- الحمى التيفية : ampicillin

- إنتانات العظم والمفاصل : flucloxacillin

- داء Lyme : amoxicillin

مثبطات الـ **Beta-lactamase** :

1- الـ **Clavulanate** : - مع الـ Amoxicillin (*Augmentin).

- مع الـ Ticarcillin (*Timentin).

2- الـ **Sulbactam** : مع الـ Ampicillin (*Unasyn).

3- الـ **Tazobactam** : مع الـ Piperacillin (*Zosyn).

مثبطات أنزيمات البيتالاكتاماز clavulinic acid , sulbactam , tazobactam

| | |
|------------------------|---|
| آلية التأثير | هي من البيتالاكتامينات ذات فعالية مضادة حيوية ضعيفة عندما تشترك مع بعض البيتالاكتامينات تتساند في التأثير فتزداد فعاليتها عن طريق تثبيط أنزيمات البيتالاكتاماز |
| طيف التأثير | العنقوديات oxa S ، اللاهوائيات ، المكورات البنية ، المستدميات النزلية ، المعويات ليس لها تأثير على الرنويات ذات التحسس المتناقص للبتسيلين والعنقوديات oxa R لأن الألية في المقاومة ليست أنزيمات البيتالاكتاماز وإنما نتيجة تبديل في الهدف PLP |
| التأثيرات غير المرغوبة | هي نفسها بالنسبة للبيتالاكتامينات بالاضافة الي: - اضطرابات هضمية : غثيان، إقياءات، إسهال - داء الفطار بالمبيضات البيضاء |
| المستحضرات المتوفرة | clavulinic acid + amoxicillin sulbactam + ampicillin |

الـ Carbapenems :

هي الأوسع طيفاً من بين المضادات الحيوية المعروفة، تتناول في فعاليتها الجراثيم إيجابية الغرام وسلبية الغرام الهوائية واللاهوائية.
ليس لها تأثير على :

MRSA, Staph coagulase-negative, C. difficile, S. maltophilia, Nocardia

تعطى بالطريق الوريدي فقط، وهي تشمل :

- الـ Imipenem مع الـ cilastin (Primaxin*)

- الـ Meropenem (Merrem*)

- الـ Ertapenem (Invanz*)

- الـ Doripenem (Doribax*)

الاستعمالات السريرية : - الإنتانات البطنية

- الإنتانات متعددة العوامل الممرضة

- الإنتانات بالـ *Pseudomonas aeruginosa*

- حمى نقص المعتدلات

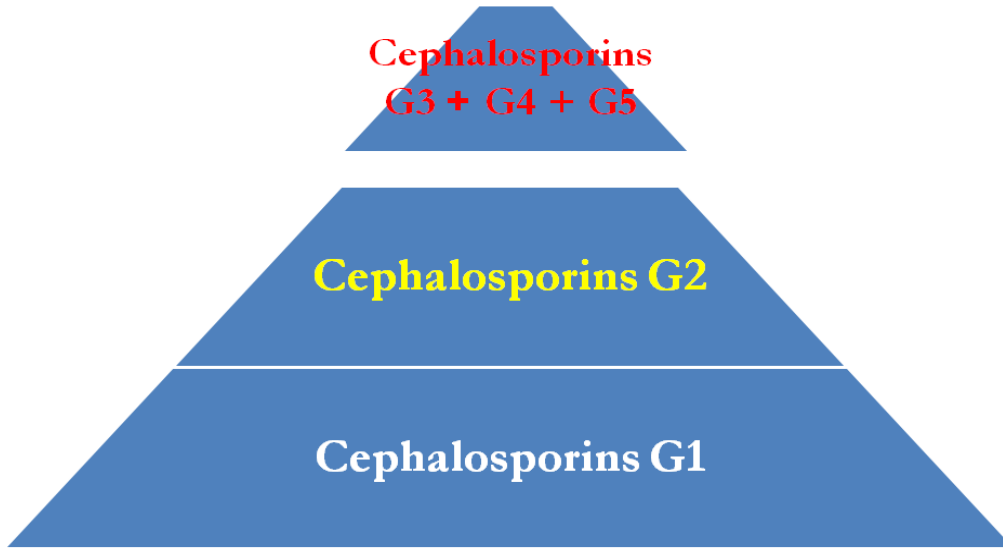
آلية التأثير : تمتلك تأثيراً مبيداً للجراثيم عن طريق تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي.

التأثيرات غير المرغوبة : غثيان، إقياء، تحسس (متصالب مع الـ penicillin)، نوبات

بعض الملاحظات العامة حول المعالجة بأدوية penicillins :

- 1- يشكل الدواء Penicillin V والدواء Penicillin G العلاج المختار للخراج اللوزي الحاد بالعقديات المقيحة ولمدة 10 أيام.
- 2- الدواء Penicillins M هي العلاج المختار للإنتانات بالعنقوديات.
- 3- تستعمل الأدوية Penicillins A في علاج الإنتانات بالأيشريشيا الكولونية، المستدميات النزلية، الإنتانات التنفسية السفلية، إنتانات الأذن والأنف والحنجرة، الإنتانات البولية (عدا إنتانات البروستات).
- 4- يستعمل الدواء Amoxicillin + Clavulinic acid في معالجة :
 - الإنتانات بالجراثيم المقاومة للأدوية amoxicilline
 - الإنتانات متعددة العوامل الجرثومية (الجراثيم اللاهوائية).
- 5- يتناقص امتصاص الدواء ampicillin الهضمي بوجود الطعام.

Cephalosporines



الدوية Cephalosporins :

- مركبات نصف صناعية مشتقة من البيتا-لاكتامينات، وهي تصنف حسب تاريخ ظهورها إلى :
- الجيل الأول : كالدواء cefazolin
 - الجيل الثاني : كالدواء cefuroxime
 - الجيل الثالث : كالدواء ceftriaxone
 - الجيل الرابع : كالدواء cefepime
 - الجيل الخامس : كالدواء ceftobiprole

تختلف فيما بينها ب : - طيف التأثير

- المقاومة للـ beta lactamases

- عبور الحاجز الدموي الدماغي

تعطى عن طريق الفم بلعاً للجيلين الأول والثاني، بينما تعطى عن طريق الفم بلعاً أو بالطرق الخلالية بالنسبة للجيل الثالث، أما بقية الأجيال فتعطى حقناً في الوريد أو العضل.
تتميز بتأثير مبيد للجراثيم، وهي أكثر مقاومة للـ β -lactamases بشكل عام.
تعتبر بدائل جيدة للـ penicillins عندما تتطلب المعالجة طيف تأثير واسع.
يجب أن لا تستعمل كخيار علاجي أولي إلا إذا كانت الجراثيم معروفة التحسس لها.

Cephalosporines

| | |
|---|-----------------------------------|
| <p>C G1 : العقديات ،العنقوديات oxa S ،المستدميات النزلية غير المفرزة للبيبتاكتاماز ، سلالات المعويات غير المفرزة للسيفالوسبورينات (أيشيريشيا القولونية والميراييلية) C G2 : زيادة الفعالية على الجراثيم المعوية وزيادة الفعالية على اللاهوائيات (cephamycine) C G3 / الفم : زيادة الفعالية على الجراثيم - الغرام وتناقصها على المكورات + الغرام C G3 /الخلال: فعالة على الرنويات ذات التحسس المتناقص للبتنسيلين (PDSP) C G4 فعالة على العديد من سلبيات الغرام وبعضها فعال على الزوائف C G5 : ceftobiprole جميع السيفالوسبورينات عاظة على الليستريا والمكورات المعوية والعنقوديات oxa R والجراثيم داخل الخلايا</p> | <p>طيف التأثير</p> |
| <p>لا ينتشر الجيل الأول والثاني إلى السائل الدماغي الشوكي يتصف الجيل الثالث الفموي بجاهزية سيئة أقل من جاهزية الجيل الأول يتصف الجيل الثالث الخلالي بانتشار جيد وبخاصة للسحايا إطراح السيفالوسبورينات من طريق الكلية (عدا ceftriaxone) يتصف الـ ceftriaxone لوحدته بنصف عمر حيوي طويل مما يسمح باستعماله مرة واحدة / اليوم</p> | <p>الحرائك الفارماكولوجية</p> |

الاستعمالات السريرية :

- التهاب الهلل Cellulitis (cephalexin)

- الوقاية في الجراحة (cefotetan)

- التهاب السحايا (ceftriaxone)

آلية التأثير : - تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي.

- مبيدة للجراثيم.

آليات المقاومة الجرثومية :

- تخريب بالـ beta-lactamases (cephalosporinases).

- تلف الألفة بين الـ cephalosporins والـ (PBPs).

- تدفق الـ cephalosporins من الجرثوم.

التأثيرات غير المرغوبة :

- ارتكاسات تحسسية متصالبة مع الـ penicillins
- ركودة صفراوية باستعمال مقادير كبيرة من الـ ceftriaxone
- اضطرابات دموية وظاهرة الـ disulfiram بعد استعمال الـ cefotetan
- إنتان بالـ Clostridium difficile
- التهاب كلية وقصور كلوي.
- انزعاج هضمي عندما تستعمل عن طريق الفم بلعاً

ملاحظات عامة حول الـ Cephalosporines:

- تختلف الأجيال بطيف تأثيرها ومقدار الـ MIC
- لا تستعمل أفراد الجيل الأول والثاني في معالجة التهاب السحايا المؤكد والمثبت (انتشارها ضئيل للمسافات تحت العنكبوتية).
- تستعمل أفراد الجيل الثالث والرابع في معالجة الإنتانات المكتسبة في المشافي ولاسيما الأمعائيات المتعددة المقاومة (إجراء اختبار التحسس).
- تتناقص فعالية السيفالوسبورينات المضادة للعنقوديات من الجيل الأول إلى الأجيال التالية، بينما تزداد فعاليتها المضادة للعضويات سلبية الغرام.
- تستعمل الأشكال الفموية في الإنتانات قليلة الخطورة.

مركبات الـ Monobactames :

ذات طيف تأثير محدود يتناول الهوائيات سلبية الغرام.

الـ Vancomycin :

ينتمي إلى زمرة الـ glycopeptiedes.

آلية التأثير :

- تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في موقع مختلف عن الـ beta-lactams
- تثبيط اصطناع وتركيب المرحلة الثانية من الـ peptidoglycan polymers
- يرتبط بدقة مع الجزء الطبيعي من الجدار الخلوي الـ D-alanyl-D-alanine
- مبيد للجراثيم باستثناء الـ Enterococcus

المقاومة الجرثومية :

- يؤدي الاستعمال المطول والعشوائي إلى نشوء المقاومة الجرثومية
- تنتج المقاومة عن تبديل في موقع ارتباط الـ D-alanyl-D-alanine على الـ peptidoglycan:

- 1- تستبدل نهاية الـ D-alanine بالـ D-lactate
- 2- تناقص الارتباط وبالتالي الفعالية الفارماكولوجية.
- 3- إنتاج مركبات خلوية جديدة لا يمكن للـ vancomycin تثبيطها.

Glycopeptides

| | |
|--------------------------|---|
| آلية التأثير | تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في مراحله الأولى تأثير مبيد للجرثوم بطيء معتمد على الزمن |
| طيف التأثير | تأثير أساسي في الإنتانات بالعنقوديات oxa R . تؤثر فقط في الجراثيم إيجابية الغرام (العنقوديات، العقديات، الرنويات، المعويات، الليستريا، المطثيات الصعبة) لا تؤثر في سلبيات الغرام واللاهوائيات السلبية والجراثيم داخل الخلايا |
| آلية المقاومة | نادرة الحدوث حتى الآن وتطال العنقوديات والمعويات (يجب الحد من الاستعمال) |
| الحرثك الفارماكولوجية | لا تمتص من السبيل الهضمي. تطرح عن طريق الكلى (t^{1/2} teicoplanine طويل) |
| التأثيرات غير المرغوبة | تسمم كلوي، تسمم سمعي، التهاب وريد وفرط تحسس |
| التحذيرات | تستعمل غالباً بالمشاركة للحد من اتساع المقاومة. يعطى vancomycine فقط عن طريق الوريد وببطء. teicoplanine عن طريق الوريد أو العضل (طول نصف عمره الحيوي) |
| المواد المتوفرة | Teicoplanine , Vancomycine |

طيف تأثير الـ Vancomycin:

- فعال ضد الجراثيم إيجابية الغرام **Gram-positive bacteria**:

- Methicillin-Susceptible AND Methicillin-Resistant *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci
- *Streptococcus pneumoniae* (including PRSP), viridans streptococcus, Group streptococcus
- *Enterococcus* sp.
- *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Listeria*, *Actinomyces*
- *Clostridium* sp. (including *C. difficile*), *Peptococcus*.
- لا يملك فعالية ضد سلبيات الغرام الهوائية واللاهوائية.

الاستعمالات السريرية للـ Vancomycin:

- الإنتانات الناجمة عن العنقوديات المقاومة للـ **methicillin**: bacteremia, endocarditis, peritonitis, pneumonia, skin and soft tissue infections, osteomyelitis
- إنتانات إيجابيات الغرام الخطرة عند المرضى المتحسسين للـ β -lactam
- الإنتانات الناجمة عن عدة عوامل جرثومية مقاومة.

- التهاب الشغاف.

- الوقاية الجراحية في الحالات المنتقاة.

التأثيرات غير المرغوبة لـ Vancomycin :

تتشابه سميته مع الـ aminoglycoside لذلك يجب مراقبة تراكيزه البلاسمية.

السمية الكلوية والسمعية :

- نادرة الحدوث عندما يستعمل لوحده وكثيرة الحدوث عندما يشترك مع أدوية سامة للكلية والسمع.

- من عوامل الخطورة : الأذية الكلوية، المعالجة المطولة، المقادير الكبيرة، المشاركة مع أدوية سامة للكلية.

الجلدية : الطفح.

الدموية : نقص الكريات البيضاء، الصفيحات والمعدلات إثر المعالجة المطولة.

التهاب الوريد الخثري.

متلازمة الرجل الأحمر :

- احمرار، حكة، حمamy، طفح على الوجه وأعلى الصدر.

- ينتج من سرعة تسريبه في الوريد (يجب تسريبه على الأقل خلال 60 دقيقة) يمكن إطالة التسريب (2-3

ساعات) أو معالجة مسبقة بمضادات الهيستامين antihistamines في بعض الحالات.

الـ Aminoglycosides :

تستعمل في معالجة الإنتانات بالجراثيم سلبية الغرام الهوائية الخطرة

(nosocomiales)

تشارك عادة مع مجموعة البيبتا لاكتامين لتوسيع طيف تأثيرها فيشمل المكورات إيجابية

الغرام والعنقوديات

الحساسية للـ oxacilline (meticilline) والعقديات.

تستعمل حقناً (IM، IV) ويفضل إعطاؤها بجرعة وحيدة يومياً (تأثير ما بعد الصادة).

لا تنتشر للسائل الدموي الدماغى الشوكى حتى عند وجود التهاب فيها.

لا تنتشر للنسيج الشحمى لذلك يحسب المقدار وفقاً للكتلة اللحمية.

أهم التأثيرات غير المرغوبة :

- الكلوية (15-25 %) : وهي عكوسة وأكثرها سمية الـ neomycine

- الفوقعية والداهليزية (≈ 25 %) : غير عكوسة ويمكن أن تؤدي إلى فقد السمع.

ويبدو أن الـ netilmicine أقلها سمية.

- حصار حاد للوحة العصبية العضلية وحدوث زلة تنفسية (نادر).

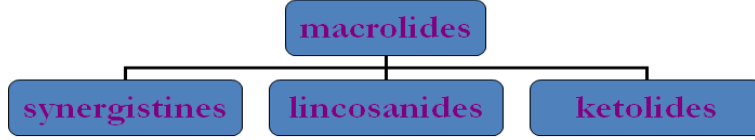
يستعمل الـ neomycine موضعياً فقط نظراً لسميته الشديدة.

(AG)Aminoglycosides

| المواد | طيف التأثير الجرثومي | الحالات السريرية |
|--|--|--|
| Amikacine Dibekacine Gentamicine Isepamycine Netilmicine Spectinomycine Streptomycine Tobramycine | - فعالة: الجراثيم سلبية الغرام، العنقوديات الحساسة على الـ oxacilline، المكورات سلبية الغرام، الليستيريا - غير فعالة: العقديات، المكورات المعوية، المكورات الرئوية، اللاهوانيات، الجراثيم داخل الخلية، العنقوديات المقاومة للـ ox المكورات العقدية والمعوية تقاوم الأمينوزيدات مقاومة طبيعية، إذا كانت هذه المقاومة ذات مستوى ضعيف فتشارك مع البيتاالاكتامينات لنفعيلها (فعل تساندي) | - التهابات البروستات الحادة - التهابات الطرق البولية العليا - التهاب الشغاف الإنتاني - الإنتانات الرئوية بجراثيم المشافي - التهاب البريتوان - التهاب المفصل الوحيد الحاد - التهاب السحايا بالليستيريا |

| | |
|--|--|
| آلية التأثير | تثبيط اصطناع البروتينات بالتثبيط على الريبوزومات (ما تحت الوحدة S 30) تأثير مبيد للجراثيم معتمد على التركيز تستعمل بشكل عام مشتركة مع بيتاالاكتامين (تساند في التأثير) أو كينولون مفلور |
| الحرانك الفارماكولوجية طريقة الاستعمال | تستعمل فقط بالطريق الخلوي . حقنة واحدة / اليوم IV أو IM لتحسين الفعالية (تأثير مبيد معتمد على التركيز) وإنقاص السمية (التثبيط الكلوي قابل للإشباع) انتشار ضعيف (عدا الكلوية والمشيمة) وإطراح كلوي بشكل فعال |
| التأثيرات غير المرغوبة | -تسمم كلوي عكوس عادة: بالمقادير الكبيرة أو بإطالة فترة الاستعمال أو لدى وجود مسبق لقصور كلوي أو في سياق التداخل الدوائي مع أدوية سامة للكلية -تسمم سمعي: إصابة دهليزية قوقعية تحدث إثر استعمال مقادير كبيرة أو لفترة طويلة أو نتيجة استعمال مسبق لهذه الأدوية أو لدى وجود قصور كلوي أو إصابة سمعية . الإصابة الدهليزية عكوسة أما الإصابة القوقعية فهي غير عكوسة -خطر تسمم سمعي عند الجنين (مرور عبر المشيمة) -حوادث أليرجيائية (نادرة الحدوث) -تأثيرات سامة عضلية عصبية |

الـ Macrolides ومشاياتها



مضادات حيوية، تستعمل كبدايل لـ penicilline G، معظم أفرادها يثبط السييتوكروم P450 (كثرة التداخلات الدوائية).

تستعمل عن طريق الفم بلعاً، وهي تدخل بسهولة إلى الخلايا.

تعتبر الخيار الأول في معالجة إنتانات الأسنان والإنتانات التنفسية السفلى بالمفطورات الرئوية والليجيونيللا و الكلاميديا والإنتانات بالعقديات ولاسيما عند المرضى الذين يبدون تحسناً للبنسيلينات. لا تفيد في معالجة الإنتانات البولية والحشوية.

لا تعتبر كخيار في معالجة الإنتانات التنفسية العليا أو في إنتانات الأذن أو الجيوب (فعالية ضئيلة على المستدميات النزلية والرئويات المقاومة).

تتصف بقلة إحداثها للتأثيرات غير المرغوبة الخطرة وبالتالي إمكانية استعمالها عند الحامل.

يستعمل الـ spiramycine في معالجة التوكسوبلاسموز والـ clarithromycine في القضاء على الملويات البوابية *H. pylori* أثناء معالجة القرحة الهضمية.

| المجموعة | طيف التأثير | الحالات السريرية |
|---|--|---|
| Macrolides Erythromycine, spiramycine, Josamycine, roxithromycine, Clarithromycin, azithromycine, dirithromycine | المكورات إيجابية الغرام (عدا العقوديات oxa – R) المستدميات النزلية، المفطورات الرئوية، الملويات البوابية، الفيليقيات، المقوسات | هي بدائل للبنسيلين عند المرضى المتحسسين له وهي تأتي غالباً كخيار ثان - ذات الرئة بالمفطورات - الحمى القرمزية والتهاب البلعوم - الكزاز - معالجة التوكسوبلاسموز - معالجة أساسية للقرحة الهضمية |
| Lincosanides Lincomycine, clindamycine | العقديات والعنقوديات oxa – S اللاهوائيات | |
| Synergistines Pristinamycine, Quinupristine Dalfopristine | مشابهة للماكروليدات | |
| Ketolides telithromycine | مشابهة للماكروليدات | |

| | |
|---|--|
| آلية التأثير | - تثبيط اصطناع البروتينات الجرثومية بالتثبيت على ما تحت الوحدة الريبوزومية S50 - ذات تأثير مثبط لنمو الجراثيم وبعضها (ketolides) ذات تأثير مبيد على الرئويات |
| المقاومة الجرثومية | تنتقل عن طريق البلاسميد أو نتيجة طفرة صبغية |
| الحرانك الفارماكولوجية وطريقة الاستعمال | - جاهزية حيوية مختلفة - ذات انتشار جيد (عدا السائل الدماغي الشوكي) - استقلاب كبدي وإطراح صفراوي |
| التأثيرات غير المرغوبة | - اضطرابات هضمية وبخاصة في سياق استعمال الإريترومييسين الذي لم يعد يستعمل حالياً - تتطلب أحياناً الاستعمال بعد الوجبة الطعامية - ارتكاسات جلدية - التهاب كبد حال للخلايا |

الـ Quinolones

| الجيل الثاني من الكينولونات (الكينولونات المفلورة) | الجيل الأول من الكينولونات |
|---|--|
| Ciprofloxacin Ofloxacin Norfloxacin Enoxacin Pefloxacin Levofloxacin Sparfloxacin Moxifloxacin | Nalidixic acid Oxolinic acid Pipemidic acid Flumequine Rosoxazine |

| الاستعمالات السريية | طيف التأثير | جيل الكينولونات |
|--|--|--------------------|
| مطهرات بولية | الأيشيريشيا القولونية، المتقلبات، المعويات | أفراد الجيل الأول |
| الإنتانات العظمية إنتانات البروستات إنتانات البول إنتان الدم والسحايا والتنفس والمفاصل والعظام | المعويات، العقوديات oxa –S، المكورات السلبية الغرام، الجراثيم داخل الخلية، المستدميات النزلية، العصيات سلبية الغرام، العصيات إيجابية الغرام، المكورات الرئوية (levofloxacin, moxifloxacin) | أفراد الجيل الثاني |

| | |
|---|--|
| آلية التأثير | تثبيط الـ DNA gyrase الجرثومي ذات تأثير مبيد معتمد على التركيز (B G-) ومعتمد على الزمن (C G+) |
| آلية المقاومة الجرثومية | دائماً بالطفرة الصبغية (لا تنتقل أبداً عن طريق البلاسميد) |
| الحرانك الفارماكولوجية وطريقة الاستعمال | - أفراد الجيل الأول ذات جاهزية حيوية محدودة - أفراد الجيل الثاني ذات جاهزية حيوية ممتازة ويفضل طريق الفم بلعاً على طريق الوريد (إذا كان ممكناً) والـ ciprofloxacin ذو جاهزية تقدر بـ 70-80 % لذلك نجد مستحضراته الفموية 500 ملغ ، بينما المستحضرات الوريدية 200 ملغ -ذات انتشار ممتاز وتطرح من الكلية بشكلها الفعال ، عدا cipro و pefloxacin |
| التأثيرات غير المرغوبة | - هضمية - عصبية: اختلاج ، اضطرابات حسية عصبية ، توتر عضلي وتشوش -آلام مفصليّة وعضليّة -إمراض وتري (خاصة بعد استعمال pefloxacin) وخطر تمزق وتري ، أكثر تواتراً عند المسنين وإثر المعالجة المطولة وبعد المعالجة المطولة بالكورتيكونيدات |
| مضادات الاستعمال | الحمل، الإرضاع، الطفل في مرحلة النمو، فرط التحسس، عوز الـ G6 PD ، المشاركة بين الـ enoxacin والـ theophylline |

Trimethoprim + Sulfamide (Cotrimoxazole)

| | |
|---------------------------|---|
| آلية التأثير | السلفاميد: يثبط الاصطناع الجرثومي لحمض الفوليك وهو ذو تأثير مثبط لنمو الجرثوم التريمتوبريم: يقاوم فعالية السلفاميد ويحدث تأثيراً مبيداً |
| طيف التأثير | المعويات، الليستريا، العنقوديات (S oxa وأحياناً R oxa) ، مضاد طفيلي تقاومه اللاهوانيات |
| الحرانك الفارماكولوجية | جاهزية حيوية ممتازة ويفضل طريق الفم (إذا كان ممكناً) . انتشار جيد . استقلاب كبدي وإطراح كلوي |
| التأثيرات غير المرغوبة | متواترة وخاصة عند المصابين بتثبيط مناعي وتضم: - ارتكاسات فرط تحسس، أليرجيا متصالية مع جميع السلفاميدات - اضطرابات هضمية وانحلال كبدي - اضطرابات دموية: فقر دم انحلاي وفقر دم كبير الكريات (عوز B9)، غياب المحببات، نقص الصفيحات الدموية -عصبية: صداع، دوام، قولنجات كلوية نتيجة ترسب السلفاميدات في البول |
| الاستعمالات السريية | الإنتانات البولية، الإنتانات التنفسية، الزحار العصوي الجرثومي، الإنتان بالكلاميديا، إنتانات البروستات والمجاري البولية |
| مضادات الاستعمال | الحمل، الوليد، قصور الكبد والكلية الخطر، البورفيريا، التحسس للسلفاميدات وعوز G6PD |

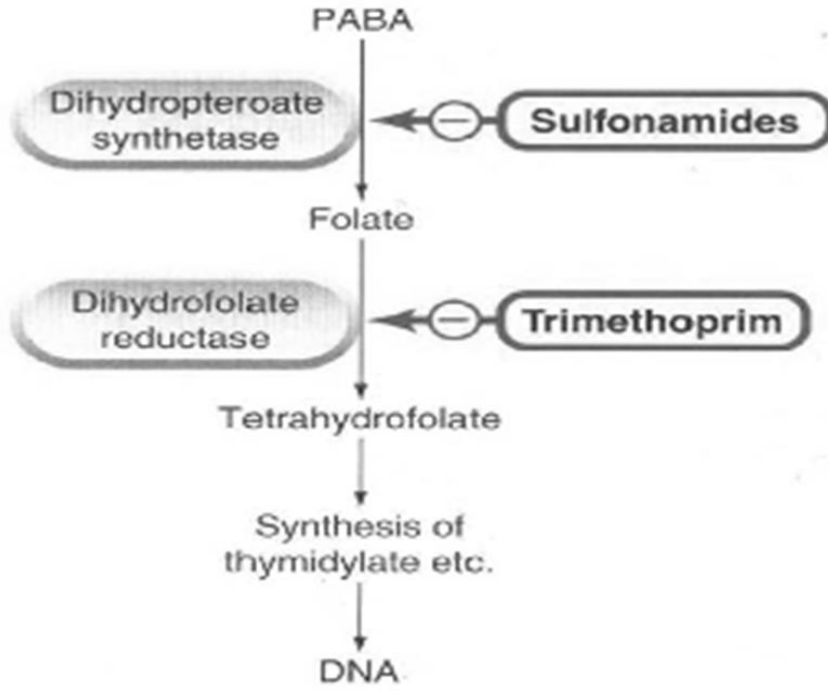


Fig. 45.2 The action of sulfonamides and trimethoprim

الـ Cyclines

| | |
|---|-----------------------------|
| تثبيط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبيت على ما تحت الوحدة الريبوزومية 30S مثبطة لنمو الجرثوم وأحياناً تبيد الجرثوم بتأثير معتمد على التركيز | آلية التأثير |
| ذات طيف واسع، لكنها تستعمل الآن في التأثير على الجراثيم داخل الخلية (عدا اللجيونيللا)، اليوريللا، الأميبا تنتقل المقاومة بواسطة البلاسميد وتتضمن آليات العبور إلى الخلية والتعطيل الأنزيمي | طيف التأثير والمقاومة |
| جاهزية حيوية وانتشار جيد (عدا السائل الدماغي الشوكي). إطراح صفراوي | الحرائك الفارماكولوجية |
| -اضطرابات هضمية: غثيان وإقياء، آلام شرسوفية، تقرح مريئي، عدم توازن الفلورا المعوية وأحياناً إسهالات خطيرة - تحسس ضيائي، تشوهات عظمية وسنية (الطفل > 8 سنة)، أحياناً دوام | التأثيرات غير المرغوبة |
| أمراض الريكتسيات، الحمى المالطية، الكوليرا، إنتان المجاري البولية، أمراض الحوض الالتهابية، انتانات ORL بالمستدميات النزلية، العد (حب الشباب) | الاستعمالات السريرية |
| تؤخذ في سياق الوجبة الطعامية، ينقص الامتصاص المعوي بوجود مضادات الحموضة والكلسيوم. وتمنع: الحمل، الإرضاع، الطفل، التعرض للشمس | التحذيرات ومضادات الاستعمال |
| minocycline, doxycycline, limecycline, tetracycline | المواد المتوفرة |

Tétracyclines

Toxicité, effets indésirables:



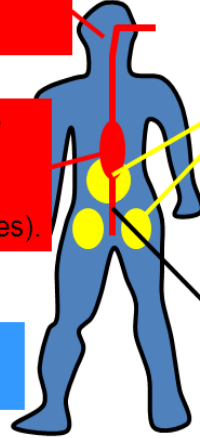
Coloration brune irréversible des dents en croissance (y compris sur le fœtus).
Les tétracyclines ne sont normalement pas utilisées chez la femme enceinte ou l'enfant de moins de 8 ans.

Les tétracyclines peuvent être photosensibilisantes (1-2%) des patients sous déméclocycline.

Les tétracyclines provoquent une irritation gastro-intestinale. (possibilités de brûlures, gênes, nausées, vomissements, diarrhées).

Toxicité hépatique et rénale.

Des réaction d'hypersensibilité sont possibles.

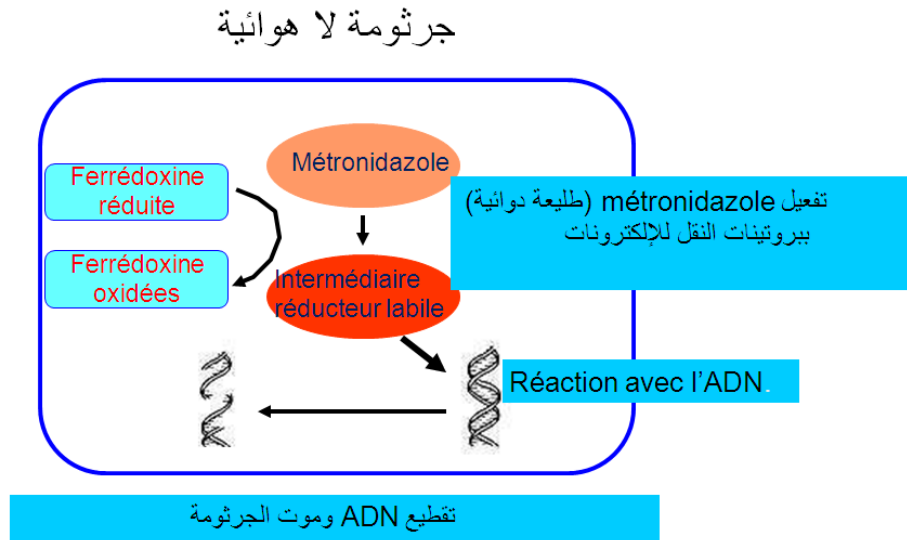


Les tétracyclines perturbent particulièrement la flore intestinale
Le développement de surinfections par des bactéries ou des levures résistantes est possible (Ex: colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile*).

Imidazoles

| | |
|--|---------------------------|
| - تثبيط اصطناع الحموض النووية - تأثير مبيد للجراثيم معتمد على التركيز | آلية التأثير |
| اللاهوانيات (عدا الأكتينومييسينات والجراثيم البروبيوتية)، الأولي والآميبا | طيف التأثير |
| جاهزية حيوية ممتازة، انتشار جيد، استقلاب كبدي، إخراج كلوي | الحرانك الفارماكولوجية |
| - اضطرابات هضمية - تأثير أنتابوسي (مع الكحول) | التأثيرات غير المرغوبة |
| الإنتانات بالجراثيم اللاهوانية (التهاب غشاء الكولون الكاذب بالمطثيات الصعبة)، الإنتانات السنية، في معالجة الأميبا والمشعرات المهبلية | الاستعمالات السريية |
| secnidazole, ornidazole, tinidazole, metronidazole, nimorazole | المواد المتوفرة |

Nitro-imidazoles (métronidazole)



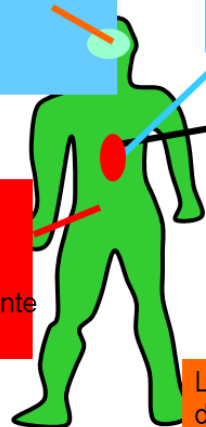
Nitro-imidazoles (métronidazole)

Le métronidazole peut entraîner des complications dues à une neurotoxicité (étourdissements, vertiges voir convulsions, incoordinations, paresthésies des extrémités).

Les effets secondaires les plus fréquents sont des nausées, des céphalées, un goût métallique, des vomissements, des diarrhées.

Le métronidazole est mutagène et carcinogène à forte doses chez l'animal. Son usage est déconseillé chez la femme enceinte durant le premier trimestre.

Le métronidazole à un effet antabuse et l'alcool ne doit pas être consommé durant le traitement.



Le métronidazole peu entraîner des recrudescences de candidoses.



Fosfomycine

| | |
|---------------------------|---|
| آلية التأثير | تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في مراحله الأولى تأثير مبيد معتمد على التركيز (-BG) |
| طيف التأثير | العنقوديات oxa S وأحياناً oxa R |
| الحرانك الفارماكولوجية | يستعمل فقط بالطرق الخلالية وي طرح في البول بشكله الفعال |
| التأثيرات غير المرغوبة | - وارد صودي هام - نقص بوتاسيوم الدم - التهاب وريد |
| التحذيرات | يستعمل دائماً بالمشاركة لمنع حدوث الطفرات المقاومة |

Rifamycines

| | |
|---------------------------|--|
| آلية التأثير | - حصر انتساخ الـ DNA بالارتباط مع الـ RNA polymerase - تأثير مبيد معتمد على الزمن |
| طيف التأثير | المكورات إيجابية الغرام (العنقوديات والعقديات)، المكورات السلبية (السحانية)، المستدميات النزلية، العناصر داخل الخلية (المتقطرات) ، الليجيوتيل، البروسيلا |
| الحرانك الفارماكولوجية | - جاهزية حيوية جيدة وانتشار ممتاز - استقلاب كيدي وإطراح صفراوي |
| التأثيرات غير المرغوبة | - تسمم كيدي (أمراض كيدي مسبق، كحولية، مشاركة مع أدوية سامة للكبد) - فرط تحسس (ترفع حروري، آلام عضلية، أمراض كلوي بين الخلايا، فقر دم اتحلالي) - اضطرابات هضمية - تلون البول والدمع بلون أحمر برتقالي |
| التحذيرات | مشاركة إجبارية للحد من الطفرات المقاومة |
| مضادات الاستعمال | فرط تحسس، حمل، الأطفال > شهر، بورفيريا، قصور كيدي، انسداد كامل للطرق الصفراوية |
| المواد المتوفرة | Rifabutine , Rifampicine |

Chloramphenicol

| | |
|--|---------------------------|
| يشبط اصطناع البروتين الجرثومي بالثبوت على ما تحت الوحدة الريبوزومية S 50 يشبط اصطناع البروتينات الريبوزومية للمتقدرات كما يشبط اصطناع البروتينات في الكريات الحمر . مشبط لنمو الجرثوم | آلية التأثير |
| واسع الطيف، فعال في سلبيات الغرام (السالمونيلا، البروسيلا ..) والمكورات إيجابية الغرام (المطثيات ..) تطور الجراثيم المقاومة باصطناع أنزيمات الأستيل ترانسفيراز أو نقص في النفونية (البلاسميد) أو عن طريق طفرة صبغية | طيف التأثير والمقاومة |
| امتصاصه الهضمي جيد وينتشر في العضوية بشكل واسع ويصل للسائل الدماغي الشوكي ويدخل الخلايا وي طرح في البول والصفراء | الحرائك الفارماكولوجية |
| - اضطرابات هضمية - فقر دم، نقص في الكريات البيضاء، نقص الصفائح الدموية، فقر دم لا مصنع - اضطراب في الرؤية، شلل في الأصابع، تناذر الطفل الرمادي عند الجنين | التأثيرات غير المرغوبة |
| الحمى التيفية خيار ثان: التهاب السحايا بالمستدميات النزلية، إنتانات الريكتسيات، إنتانات البروسيلا | الاستعمالات السريرية |

Chloramphénicol

Une toxicité fatale peu apparaît chez les nouveaux-nés, en particulier les prématurés exposés à des doses excessives de la molécule: syndrome gris du nouveau-né, (mort dans 40% des cas). Liée à un déficit dans la métabolisation du chloramphénicol.



L'utilisation du chloramphénicol doit se limiter aux infections où l'efficacité l'emporte sur le risque de toxicité.

المضادات الحيوية المضادة للعنقوديات :

95% من سلالات العنقوديات تنتج أنزيمات البنسيليناز التي تعطل البنسيلينات (A , V, G).

تتميز المضادات الحيوية التالية بمقاومتها لأنزيمات البنيسيليناز :

Penicillin M, Cephalosporins, Clavulinic acid, Imipeneme,MLS,
, Fluoroquinolones, Cotrimoxazole

هناك عنقوديات حساسة لـ (oxa S) oxacillin و عنقوديات مقاومة لـ (oxa R)oxacillin

طورت العنقوديات طريقة أخرى للمقاومة بتعديل الهدف PLP وهذا يؤثر على مجموعة البييتالاكتامين بكاملها بالإضافة إلى الـ clavulinic acid.

العنقوديات **oxa S**: الخيار الأول oxacillin (لا تملك السيفالوسبورينات ميزات عنه).

الـ amoxicillin غير فعال في 95% من الحالات (عدا مشاركته مع مثبط للبييتالاكتاماز).

العنقوديات (**oxa R**): هي على الغالب حساسة لـ glycopeptides والتي تشترك غالباً مع إحدى الصادات (fosfomycin, fusidic acid, rifampicin).

تعالج العنقوديات oxa R بالـ vancomycin لوحده أو مع مضاد حيوي آخر (اختبار التحسس الجرثومي) بينما تكون جميع البييتالاكتامينات غير فعالة.

المضادات الحيوية الحديثة :

مجموعة الـ **streptogramins** - : Dalfopristine

Quinupristine -

- مضادات حيوية نصف صناعية يتناول طيف تأثيرها الجراثيم إيجابية الغرام متعددة المقاومة (العنقوديات المذهبة، العقديات الرئوية، العقديات المقيحة، المستدميات النزلية، المفطورات الرئوية، الكلاميديا، الليجيونيلا وبعض اللاهوائيات).

- تثبط الاصطناع البروتيني للجرثوم بالتثبيت على ما تحت الوحدة الريبوزومية S 50

- تعطى بالطرق الـخلالية وهي تتميز بتأثير مبيد للجراثيم وتنصف بتأثير ما بعد الصادة.

- تستعمل في معالجة الإنتانات الرئوية بجراثيم المشافي وإنتانات الجلد والأنسجة الرخوة والإنتان بالجراثيم المعوية.

مجموعة الـ (**Linezolid**) Oxazolidinones: تستعمل في نفس الاستعمالات السريرية السابقة

وهي مفيدة في الإنتانات المقاومة على الـ Vancomycin.

مجموعة الـ (**Daptomycin**) Cyclic lipopeptides : تفيد في الإنتانات المقاومة على الـ

Vancomycin وهي مبيدة للجرثوم تستعمل بالطرق الـخلالية.

Linezolid

Spectrum of Activity

Gram-Positive Bacteria:

- Methicillin-Susceptible, Methicillin-Resistant AND Vancomycin-Resistant *Staph aureus* and coagulase-negative staphylococci
- *Streptococcus pneumoniae* (including PRSP), viridans streptococcus, Group streptococcus
- *Enterococcus faecium* AND *faecalis* (including VRE)
- *Bacillus*, *Listeria*, *Clostridium* sp. (except *C. difficile*), *Peptostreptococcus*, *P. acnes*

Gram-Negative Aerobes: relatively inactive

Atypical Bacteria:

- *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*

Linezolid: Pharmacology

- Concentration-independent bactericidal activity
- Absorption – 100% bioavailable
- Distribution – readily distributes into well-perfused tissue; CSF penetration \approx 70%
- Elimination – both renally and nonrenally, but primarily metabolized; $t_{1/2}$ is 4.4 to 5.4 hours; no adjustment for RI; not removed by HD

Adverse Effects

- Gastrointestinal – nausea, vomiting, diarrhea (6 to 8 %)
- Headache – 6.5%
- Thrombocytopenia – 2 to 4%
 - Most often with treatment durations of > 2 weeks
 - Therapy should be discontinued – platelet counts will return to normal
 - Linezolid is a reversible, nonselective inhibitor of monoamine oxidase.

Tigecycline (Tygacil®)

Mechanism of Action

Binds to the 30S ribosomal subunit of susceptible bacteria, inhibiting protein synthesis.

Broad spectrum of activity

- Treatment of complicated skin and skin structure infections caused by susceptible organisms, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-sensitive *Enterococcus faecalis*; treatment of complicated intra-abdominal infections
- **Metabolism:** Hepatic, via glucuronidation, N-acetylation, and epimerization to several metabolites, each <10% of the dose
- **Half-life elimination:** Single dose: 27 hours; following multiple doses: 42 hours
- **Excretion:** Urine (33%; with 22% as unchanged drug); feces (59%; primarily as unchanged drug) – No dose adjustment required in renal dysfunction

Daptomycin

Mechanism of Action

- Daptomycin binds to components of the cell membrane of susceptible organisms and causes rapid depolarization, inhibiting intracellular synthesis of DNA, RNA, and protein.
- **Daptomycin is bactericidal in a concentration-dependent manner**

Gram-Positive Aerobes

Treatment of complicated skin and skin structure infections caused by susceptible aerobic Gram-positive organisms;

- *Staphylococcus aureus bacteremia, including right-sided infective endocarditis caused by MSSA or MRSA*
- **Absorption** – available IV only
- **Half-life elimination:** 8-9 hours (up to 28 hours in renal impairment)
- **Excretion:** Urine (78%; primarily as unchanged drug); feces (6%)
- **Dosage adjustment in renal impairment:**
 - Clcr <30 mL/minute: Administer dose q48hr

Adverse Effects

- Hematologic: Anemia (2% to 13%)
- Gastrointestinal: Diarrhea (5% to 12%) vomiting (3% to 12%) constipation (6% to 11%)

الأدوية المضادة للفطور

Antifungal drugs

لمحة عامة عن الأخماج الفطرية :

الفطارات mycoses هي الأمراض الخمجية التي تحدثها الفطور وهي غالباً أمراض مزمنة، وتعتبر من

أكثر الأخماج انتشاراً في العالم.

في الولايات المتحدة، تشكو 50 % من النساء بعمر 25 سنة من التهاب الفرج

والمهبل بالمبيضات

vulvovaginal candidosis (تكون المبيضات البيض *C. albicans* مسؤولة

عن معظم هذه الأخماج).

تتطور الفطارات بسبب نقص الحواجز الميكانيكية (الجراحات الكبرى، الحروق، ..)

أو نقص المناعة (الايذز،

العلاج الكيماوي، زرع الأعضاء).

تهاجم الفطور غالباً الجلد والأغشية المخاطية لكنها يمكن أن تصيب أيضاً الأعضاء الداخلية، وقد تكون

الفطارات التي تصيب الأعضاء الداخلية صعبة العلاج وأحياناً مهددة للحياة.

ازداد حدوث الأخماج الفطرية في العقود الأخيرة لأسباب متعددة :

- الاستخدام المتزايد لمثبطات المناعة (زيادة عمليات زرع الأعضاء).

- الايدز AIDS.

- الداء السكري.

- المعالجة الكيماوية للأورام.

- المعالجة بالستيروئيدات القشرية corticosteroids.

- الصادات واسعة الطيف (القضاء على الفلورا المعوية).

- يكون داء المبيضات candidosis شائعاً أثناء الحمل.

تعتمد معالجة الأخماج الفطرية على استعمال الأدوية المضادة للفطور واحترام

القواعد الصحية والقضاء على

منابع الأخماج.

الفطور الممرضة Fungal pathogens:

تشكل المبيضات البيض *C. albicans* السبب الأول للأخماج الفطرية، وهي مكون

طبيعي في الفلورا

المعدية المعوية (توجد عند 50-80 % من الأشخاص السليمين).

من الفطور الممرضة المهمة سريرياً نذكر أيضاً :

- النوسجيات Histoplasma

- الرشاشيات Aspergillus

- المستخفيات Cryptococcus

تكون الفطارات الجهازية شائعة عند مرضى الايدز والسرطان والمرضى المعالجين

بمثبطات المناعة أو

الصادات واسعة الطيف.

تكون الفطارات الجهازية السبب الأول للوفاة عند مرضى السرطان أو المرضى

الخاضعين لعمليات زرع

الأعضاء.

• تشكل المبيضات البيض *C. albicans*

السبب الأول للأخماج الفطرية، وهي مكون طبيعي في الفلورا المعوية تصبح ممرضة في شروط خاصة

• يمكن للفطور أن تصيب أيضاً مناطق أخرى من الجسم:

- سعفة القدم *tinea pedis* (قدم الرياضيين (athletes' foot

- سعفة الأرفاغ *t. cruris* (inguinalis)

- سعفة الرأس (الفروة) *t. capitis* (scalp)

- سعفة اللحية *t. barbae*

- الفطار الظفري *onychomycosis*



تصنيف الأدوية المضادة للفطور :

تصنف الأدوية المضادة للفطور حسب : - للبنية الكيميائية

- موقع التأثير

- آلية التأثير

تتميز الفطور بجدار خلوي صلب يتكون بشكل رئيسي من الكيتين *chitin* وهو معقد

جزئي مكون من

N-acetylglucosamine

يحتوي غشاء الخلية الفطرية على الـ *ergosterol* وليس الكوليستيرول الموجود في

الغشاء الخلوي عند

الثدييات.

إن الأخماج الفطرية مقاومة عموماً للصادات الحيوية وبالعكس فالجراثيم مقاومة

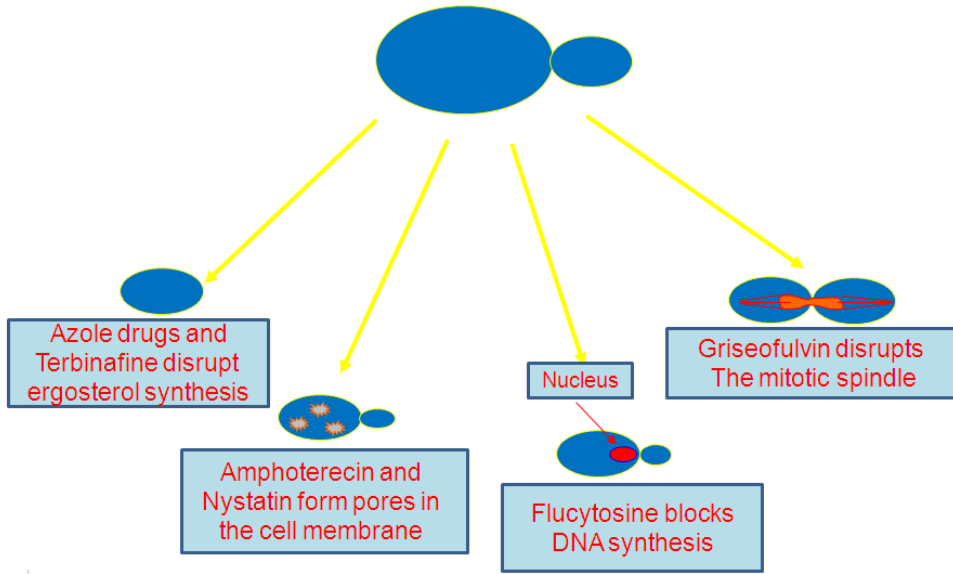
للأدوية المستخدمة في علاج

الفطارات.

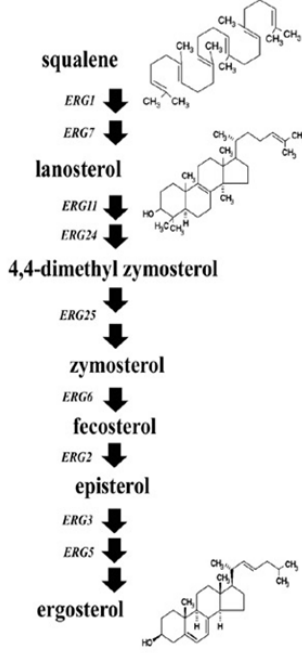
تضم الأدوية المضادة للفطور المجموعات التالية :

- الأدوية التي تتلف الغشاء البلاسمي الفطري (Amphotericin B, Nystatine).
- الأدوية المثبطة لاصطناع الـ ergosterol:
- Imidazoles, Triazoles, Terbinafine,
- الأدوية المثبطة لاصطناع الحموض النووية (Flucytosine).
- الأدوية التي تتداخل في تشكل النيبات الدقيقة والانقسام الخلوي (Griseofulvine).

Antifungal drugs



آلية تأثير الأدوية المضادة للفطور



تؤثر معظم الأدوية المضادة للفطور على **ergosterol**

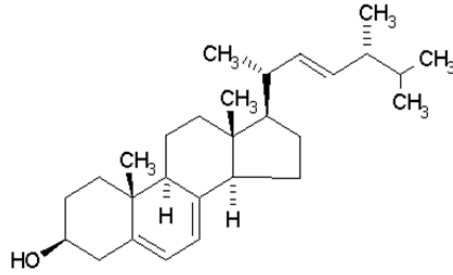
(مركب شبيه بالكوليستيرول يشكل مكوناً رئيسياً في

غشاء الخلية الفطرية) وتعتمد آلية التأثير على:

- الارتباط بال **ergosterol** وحصر وظائفه

- تثبيط اصطناع ال **ergosterol** عن طريق تثبيط أنزيم **lanosterol demethylase**

- تثبيط اصطناع ال **ergosterol** عن طريق تثبيط أنزيم ال **squalene epoxidase**



أدوية الأخماج الفطرية الجهازية :

تضم الأدوية التالية : - Amphotericin B

- Flucytosine

- (Ketoconazole) Imidazoles

- (Fluconazole, Itraconazole) Triazoles

- (Caspofungine) Echinocandins

الأمفوتريسين (Amphotericin B) (Fungizone*):

مضاد حيوي ماكروليدي، وهو الدواء المختار في معالجة الأخماج الفطرية الجهازية المهددة للحياة.

يستخدم أحياناً بالمشاركة مع ال **flucytosine** مما يسمح بخفض مستويات **amphoterecin** في الدم.

آلية التأثير : يتداخل مع ال **ergosterol** الموجود في غشاء الفطور الحساسة حيث تتشكل مسامات وأقنية

نفوذة للشوارد مما يؤدي إلى خروج شوارد البوتاسيوم وبالتالي موت الخلية.

يرتبط ال **amphoterecin** مع ال **ergosterol** بشكل اصطفائي ولا يؤثر على الكوليستيرول (تأثير نوعي)

يتصف **Amphotericine B** بأنه قاتل للفطور أو مثبط لها حسب تركيز الدواء ونوع الفطر.

طيف التأثير : يشمل الفطور التي تكون جذرها غنية بال **ergosterol** (المبيضات البيض **C. albicans**،

النوسجيات المغمدة **histoplasma capsulatum**، الفطور البرعمية **blastomyces**، المستخفيات

المستحدثة **cryptococcus neoformans**، الفطور الكروانية **coccidiodes** وسلالات عديدة من

الرشاشيات **(aspergillus)**.

تكون المقاومة تجاه ال **amphotericine B** قليلة وتترافق مع نقص كمية ال **ergosterol** في الغشاء

البلاسمي الفطري.

يستعمل الـ amphotericin B في علاج أخماج الأوالي كالليشمانيا

الحرانك الدوائية : يمتص الـ amphotericin B بشكل ضئيل من جهاز الهضم، وهو يعطى بالحقن الوريدي البطيء (خلال 6-10 ساعات بمقدار 0.7 - 1 ملغ/كغ/اليوم) وهو لا ينحل في الماء (محلول سكري 5%).

يمكن إعطاء الـ amphotericin B أيضاً عن طريق الفم (تأثير موضعي) أو بالتطبيق على الجلد. ينتشر هذا الدواء بشكل جيد في السوائل الالتهابية (الجنب، البريتوان، السائل الزلالي، الخلط المائي والخلط الزجاجي) في حين يكون انتشاره ضعيفاً في السحايا (2-4%). يتميز الـ amphotericin B بمشعر علاجي منخفض. تبدأ التسريب الوريدي بجرعة تجريبية صغيرة لدراسة تحمل الدواء.

التأثيرات الجانبية للـ Amphotericin B:

يمكن للحقن الوريدي أن يترافق مع حمى وعرواءات وقد تحدث ارتكاسات تحسسية

allergic reactions

يمكن للـ amphotericin أن يسبب : - هبوط ضغط

- نقص بوتاسيوم الدم

- فقر دم سوي الحجم سوي الصباغ

- التهاب وريد خثري

thrombophlebitis

يجب تعديل الجرعة في حال وجود اضطراب في الوظيفة الكلوية.

: Liposomal amphotericin B (Ambisome*)

تم الحصول على هذا الدواء عن طريق إدخال الـ amphotericin B ضمن غشاء

الجسيمات الحالة

liposomes الأمر الذي يسمح بزيادة الانتشار النسيجي وإنقاص السمية الكلوية.

يستعمل في :

- الفطريات الجهازية و/أو العميقة المحدثة بالرشاشيات أو المبيضات في حال القصور الكلوي الموجود مسبقاً

أو الناجم عن استعمال الـ amphotericin B الحر.

- الليشمانيا الحشوية .

مضادات الاستطباب : (الحمل، الإرضاع، التحسس للأمفوتريسين).

التأثيرات الجانبية مشابهة للـ amphotericin الحر.

الفلوسيتوزين (Ancotil*):

مشابه كيميائي للأسس البيريميديية، يثبط اصطناع الـ DNA الفطري عن طريق تثبيط

تركيب thymidylic

acid بشكل غير اصطناعي.

يستعمل غالباً بالمشاركة مع الـ amphotericin B (لإبطاء ظهور المقاومة تجاه

تأثيرات الـ flucytosine)

في الأخماج الفطرية الجهازية والتهاب السحايا بالمبيضات البيض *C. albicans* والمستخفيات المستحدثة

Cryptococcus neoformans

يتميز بأنه موقف لنمو الفطور fungistatic ويمكن مشاركته مع الـ

itraconazole في معالجة الفطار

البرعمي *blastomycosis*

يعطى الـ flucytosine عن طريق الفم (التوافر الحيوي 90%) أو بالتسريب

الوريدي، وهو ينتشر بشكل

جيد في مختلف الأنسجة بما فيها السائل الدماغي الشوكي ويطرح مع مستقبلاته عن

طريق الكلية.

استعماله لوحده محدود جداً بسبب :

- السمية النخاعية

- الظهور السريع لسلاطات مقاومة

- فعاليته أقل من الـ amphotericin B

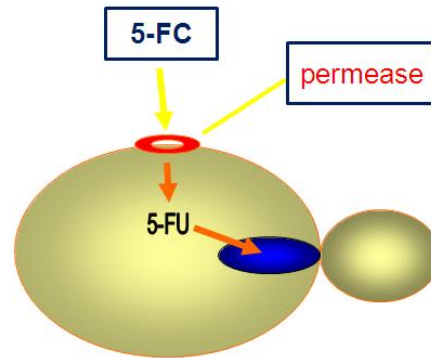
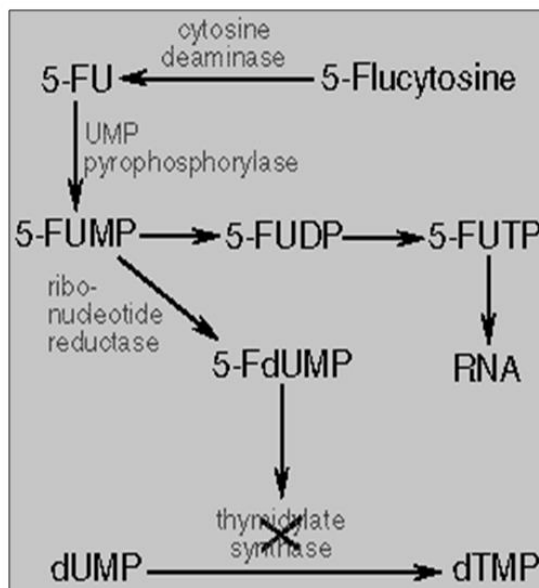
التأثيرات الجانبية :

- هضمية : غثيان، إقياء، إسهال، التهاب أمعاء وقولون شديد في حالات نادرة.

- دموية : فقر دم، نقص الكريات البيض، نقص الصفيحات، تثبيط نقي العظم مع نقص شامل لعناصر الدم في حالات نادرة.

- اضطراب عكوس في وظيفة الكبد (ارتفاع الترانس أميناز والفوسفاتاز القلوية).

آلية تأثير Flucytosine



الأزولات Azoles:

مشتقات الـ Imidazoles :

(Ketoderm*) Ketoconazole -

(Daktarin*) Miconazole -

(Trimysten*) Clotrimazole -

مشتقات الـ Triazoles :

(Triflucan*) Fluconazole -

(Sporanox*) Itraconazole -

(Vfend*) Voriconazole -

(Noxafil*) Posaconazole -

الكيتوكونازول Ketoconazole:

يثبط اصطناع الارغوستيرول عن طريق تثبيط أنزيم الـ lanosterol

demethylase وهو يتميز بطيف

تأثير واسع (النوسجيات histoplasma، الفطور البرعمية blastomyces، المبيضات candida، الفطور الكروانية coccidiodes)، لكنه لا يؤثر على الرشاشيات aspergillus.

يتم استبداله في أغلب الأحيان بالـ itraconazole الذي يتميز بفعالية أكبر وطيف

تأثير أوسع وتأثيرات

جانبيهة أقل، لكن يبقى كخيار ثانٍ رخيص الثمن.

ينتمي الـ lanosterol demethylase إلى جملة السيتوكروم P450 وهو شبيه بالـ lanosterol

demethylase البشري وبقية السيتوكرومات P450 (تثبط الأزولات azoles

جملة السيتوكروم

P450 في الكبد وتعديل استقلاب الأدوية الأخرى).

يعطى عن طريق الفم (200-800 ملغ يومياً) ويتحسن امتصاصه إذا كان الـ PH

حامضياً (عصير الفواكه،

الكولا) أو مع وجبة غنية بالدسم، وهو يستقلب في الكبد وي طرح بشكل رئيسي في

الصفراء.

يرتبط بشكل كبير ببروتينات البلازما ويدخل إلى السائل الدماغي الشوكي.

تظهر المقاومة بسرعة خاصة مع المعالجة طويلة الأمد، وهو غير اصطفائي حيث

يثبط تركيب الستيروئيدات

القندية والكظرية مؤدياً إلى نقص إنتاج الستيروئيدون والكورتيزول كما يثبط جملة السيتوكروم.

التأثيرات الجانبية :

- سمية كبدية : ارتفاع الترانس أميناز، التهاب كبد مناعي تحسسي (نادر).

- هضمية : نقص شهية، غثيان، إقياء.

- هرمونية : تندي، نقص الليبيدو lipido، عجز جنسي، اضطرابات الطمث.

التداخلات الدوائية :

- يزيد ketoconazole التراكيز البلاسمية لبعض الأدوية عن طريق تثبيط جملة السيتروروم P450 :

cyclosporine, phenytoine, warfarine, tolbutamide

- يستطيع ketoconazole rifampicine والisoniazide أن ينقصا التراكيز البلاسمية لل ketoconazole عن طريق

تحفيز جملة السيتروروم P450.

- يتناقص امتصاص ketoconazole عند مشاركته مع الأدوية التي تنقص حموضة المعدة.

- يجب عدم مشاركة ketoconazole مع amphoterecin B لأن نقص الارغوستيرول يضعف

التأثير القاتل لل amphoterecin.

الفلوكونازول (Triflucan*):

يثبط تركيب الارغوستيرول بشكل مشابه لل ketoconazole، ويتميز عنه بنفاذيته

المتنازة إلى السائل

الدماغي الشوكي وغياب التأثيرات الجانبية الغدية الصماوية.

يعتبر الدواء المختار لمعالجة الأخماج الفطرية بالمستخفيات المستحدثة

cryptococcus neoformans

وانسمام الدم بالمبيضات candidemia والفطار الكرواني

.coccidioidomycosis

فعال ضد كل أشكال التهاب الجلد والأغشية المخاطية بالمبيضات البيض.

يعطى عن طريق الفم أو بالتسريب الوريدي وامتصاصه ممتاز (التوافر الحيوي 85-

95%) ولا يتأثر

بالحموضة المعدية ويطرح عن طريق الكلية.

يرتبط بشكل ضعيف مع بروتينات البلاسما مع انتشار نسيجي جيد بما فيه السائل

الدماغي الشوكي (< 60%)

من التراكيز البلاسمية).

مضادات الاستطباب : الحمل، الإرضاع، الأطفال، التحسس للأزولات.

التأثيرات الجانبية : غثيان، إقياء، طفح جلدي، أما التهاب الكبد فهو حالة نادرة.

يزيد التراكيز البلاسمية لل (cyclosporine, clarithromycin,

theophylline, sulfamides,

. phenytoin, zidovudine, warfarin, lovastatin,

تنقص تراكيز ketoconazole عند مشاركته مع rifampicine.

الأتراكونازول (Sporanox*):

يثبط تركيب الارغوستيرول بشكل مشابه لل Ketoconazole وال

Fluconazole ويتميز عن ال

Ketoconazole بغياب التأثيرات الجانبية الغدية الصماوية.

يعتبر الدواء المختار لمعالجة الفطار البرعمي blastomycosis والرشاشيات

aspergillus

وداء الشعريات المبوغة sporotrichosis ونظير الفطار الكرواني
.paracoccidioidomycosis

يختلف عن الكيتوكونازول بفعالته في معالجة الأخماج الفطرية بالنوسجيات
histoplasmosis عند مرضى
الايذز.

يعطى فقط عن طريق الفم وامتصاصه متغير (التوافر الحيوي حوالي 55%)
ويتحسن امتصاصه مع

الوجبات، وهو يستقلب بشكل رئيسي في الكبد وي طرح عن طريق الصفراء.
يرتبط بشكل كبير مع بروتينات البلازما مع انتشار نسيجي جيد ما عدا السائل الدماغي
الشوكي والبول.

مضادات الاستطباب : الحمل، الإرضاع، الأطفال، التحسس للأزولات.

التأثيرات الجانبية : غثيان، إقياء، صداع، طفح جلدي، نقص بوتاسيوم الدم، ارتفاع
الضغط الشرياني، وذمات.

يزيد التراكيز البلاسمية للعديد من الأدوية :

cyclosporine, statins, quinidine, digitalis, oral

anticoagulants

تنقص التراكيز البلاسمية لـ itraconazole عند مشاركته مع :

rifampicine, phenitoin, phenobarbital

الفوريكونازول Voriconazole :

مضاد فطري واسع الطيف، فعال في معالجة الرشاشيات الغازية invasive aspergillus حيث يحل مكان
amphoterecin B

يثبط اصطناع الارغوستيرول بشكل مشابه لبقية الأزولات.

يعطى عن طريق الفم (التوافر الحيوي 96%) كما يمكن أن يعطى وريدياً وهو يتوزع بشكل جيد في الأنسجة
بما فيها السائل الدماغي الشوكي.

يستقلب في الكبد بواسطة جملة السيتوكروم P450 الأمر الذي يحد من استعماله.

التأثيرات الجانبية مشابهة لبقية الأزولات.

يتميز عن بقية الأزولات بإمكانية حدوث اضطرابات بصرية عابرة بعد 30 دقيقة من تناول الجرعة.

البوزاكونازول Posaconazole :

مضاد فطري حديث واسع الطيف، يستعمل عن طريق الفم، وهو يمتلك بنية كيميائية مشابهة لـ

itraconazole

يثبط اصطناع الارغوستيرول بشكل مشابه لبقية الأزولات.

يستعمل منذ عام 2006 للوقاية من الأخماج الفطرية المحدثة بالرشاشيات والمبيضات عند المرضى مثبتي
المناعة وفي معالجة داء المبيضات الفموي البلعومي.

يثبط جملة السيتوكروم P450 (يزيد التراكيز البلاسمية لبعض الأدوية مثل الـ cyclosporine).

تمنع مشاركته مع كل من : quinidine, ergot alkaloids, pimozide

التأثيرات الجانبية مشابهة لبقية الأزولات (تأثيرات هضمية، زيادة الترانس أميناز، ..).

الأدوية Echinocandins :

تضم هذه المجموعة :

Caspofungin -

Micafungin -

Anidulafungin -

الكاسبوفونجين Caspofungine :

أول أدوية عائلة الـ Echinocandins المضادة للفطور التي تثبط اصطناع الـ β -glucan المهم في تركيب الجدار الخلوي للفطور.

يقتصر طيف تأثيره على الرشاشيات aspergillus والمبيضات candida وهو باهظ الثمن.

غير فعال عن طريق الفم ويرتبط بشكل كبير ببروتينات البلازما.

يستقلب بشكل بطيء بالحلمهة والأسئلة وي طرح عن طريق البول والبراز.

يجب ألا يعطى مع الـ cyclosporine.

يعتبر الخط العلاجي الثاني عند فشل المعالجة أو عدم تحمل الـ amphoterecin B أو الأزولات azoles.

أدوية الأخماج الفطرية الجلدية :

تضم الأدوية التالية :

(Lamisil*) Terbinafine -

(Griseofulvine*) Griseofulvine -

(Mycostatine*) Nystatine -

(Daktarin*) Miconazole وبقية الأزولات الموضعية, (Clotrimazole, Terconazole)

(Butoconazole, Econazole, Tioconazole)

التيربينافين Terbinafine :

وهو الدواء المفضل في الأخماج الفطرية الجلدية dermatophytoses خاصة الفطارات الظفرية

onychomycosis

يثبط اصطناع الارغوستيرول عن طريق تثبيط الـ squalene epoxidase الذي يحول الـ squalene

إلى ergosterol الأمر الذي يؤدي إلى تراكم الـ squalene (سام للخلية الفطرية).

يؤثر على الفطور الجلدية dermatophytes والمبيضات البيض ويحتاج إلى مدة طويلة (حوالي 3 أشهر).

يعطى عن طريق الفم على الرغم من أن توافره الحيوي لا يتجاوز 40% بسبب خضوعه للاستقلاب الكبدي

الأولي، ويتميز بنصف عمر طويل جداً (200-400 ساعة).

يرتبط بنسبة 99% ببروتينات البلازما ويتوضع في الجلد والأظافر كما يمر إلى الحليب.

يستقلب بشكل كبير في الكبد قبل طرحه عن طريق البول (تنقص التصفية في حال قصور الكلية وتشمع الكبد).

التأثيرات الجانبية : نادرة بالاستعمال الموضعي في حين أن الاستعمال العام يمكن أن يسبب تأثيرات :

- هضمية : غثيان، إسهال، عسر هضم.

- دموية : نقص المعتدلات، غياب المحبيبات، زيادة عابرة في أنزيمات الكبد.
- متفرقة : صداع، طفح جلدي، اضطرابات في الرؤية والذوق
- التداخلات الدوائية : ينقص الـ rifampicine التراكيز البلاسمية للـ terbinafine في حين أن الـ cimetidine يزيد هذه التراكيز.

الغريزوفولفين Griseofulvine :

يتدخل في تشكل الأنابيب الدقيقة واصطناع الـ DNA ويمنع تشكل المغزل الانقسامى mitotic spindle وبالتالي يثبط انقسام الفطر. يمتص بشكل جيد من الأنبوب الهضمي ويتحسن الامتصاص عند تناول وجبات غنية بالدهن ويتثبت بشكل أساسي على الكيراتين حيث يبقى طويلاً الأمر الذي يفسر تأثيره على الجلد. يتناول بتأثيره المثبط الفطور الجلدية والفطور التي تنمو في النسيج الميتة (الشعر، الأظافر، الطبقة القرنية)، وهو يبيد الأشكال الفطرية الفتية ولا يملك أي تأثير على المبيضات. تختلف مدة المعالجة حسب توضع الأخماج (عدة أسابيع - سنة). يحفز الـ griseofulvine جملة السيتوكروم P450 كما يزيد من معدل استقلاب العديد من الأدوية كمضادات التخثر.

التأثيرات الجانبية نادرة وتتضمن :

- ارتكاسات تحسسية allergic reactions
- صداع
- غثيان أو إقياء
- إمكانية حدوث سمية كبدية liver toxicity
- قد يحرض نوبة بورفيريا حادة.
- يجب تجنب المشروبات الكحولية في فترة العلاج.

النيستاتين Nystatine :

مضاد حيوي بوليني يشبه في تركيبه الكيميائي وآلية تأثيره الأمفوتريسين لكنه أقل فعالية منه. يقتصر استعماله على معالجة الأخماج الموضعية بالمبيضات بسبب سميته الجهازية. يمتص بشكل ضئيل في السبيل المعدي المعوي وهو لا يعطى أبداً بالطرق الخلالية. التأثيرات الجانبية نادرة بسبب قلة امتصاصه لكن قد يحدث غثيان أو إقياء.

الميكونازول Myconazole :

يعد econazole، terconazole و butoconazole، clotrimazole، miconazole من الأدوية

الفعالة موضعياً وهي لا تعطى حقناً بسبب سُميتها الشديدة.
تشبه الـ ketoconazole بألية تأثيرها والطيف المضاد للفطور.
يترافق الاستعمال الموضعي بـ : التهاب جلدي بالتماس، تهيج بالفرج ووذمة.
يثبط الـ miconazole بشدة استقلاب الـ warfarin الأمر الذي يؤدي إلى حدوث نزف عند المرضى
المعالجين بهذا الدواء حتى بالاستعمال الموضعي.
لا يوجد أي فرق في التحسن السريري عند استعمال أي من الأزولات أو الـ nystatin في معالجة التهاب الفرج
بالمبيضات البيض.

معالجة داء المبيضات Candidosis:

يعالج داء المبيضات عادة موضعياً باستعمال الأزولات azoles التي تثبط اصطناع الارغوستيروول.
يشكل النيساتين nystatin موضعياً بالمشاركة مع الـ fluconazole عن طريق الفم الخط الثاني في
المعالجة.
في الحالات الشديدة، يمكن استعمال الـ amphoterecin الوريدي بالمشاركة مع الـ flucytosine.

الأدوية المضادة للفيروسات

Antiviral drugs

لمحة عامة عن الفيروسات :

الفيروسات هي عوامل خمجية صغيرة الحجم (أصغر من الجراثيم بألف مرة) داخل خلوية، وهي لا تمتلك الفيروسات الأنزيمات اللازمة لإنشائها الحيوي.

تتألف الفيروسات من معقد جزيئي مؤلف من حمض نووي (DNA أو RNA) محاط بقبضة بروتينية

capsid ذات خواص مستضدية.

معظم الأدوية المضادة للفيروسات هي من مشابهاة الأسس البورينية أو البيريميديية.

طرق دراسة الفيروسات :

في الزجاج **In vitro**:

- **CI50** : وهو التركيز الذي يخفض بنسبة 50% إنتاج الفيروسات في الزراعة الخلوية، وهو يسمح

بتحديد حساسية أو مقاومة السلالة الفيروسية **souche**.

في الجسم الحي **In vivo**: دراسة التأثير على حيوانات المختبر، وهي لا تعكس

بالضرورة التأثير عند

الإنسان.

تصنيف الأدوية المضادة للفيروسات :

يمكن تصنيف الأدوية المضادة للفيروسات :

أ- حسب الفيروس المستهدف :

- الأدوية المضادة لفيروسات الحلا **Herpes**:

HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV ...

- الأدوية المضادة لفيروسات التهاب الكبد (Hepatitis B and C)

- الأدوية المضادة لفيروسات الانفلونزا.

- الأدوية المضادة لفيروس الايدز (HIV) AIDS.

- حسب خصائصها الفارماكولوجية :

- مثبطات الـ **DNA polymerase** : Acyclovir, Gancyclovir, ..

- مثبطات نوكلوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس reverse transcriptase :

Zidovudine, Didanosine, Abacavir. ...

- مثبطات غير نوكلبيوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس: كالا Nevirapine

- مثبطات البروتياز **protease**: Ritonavir, Saquinavir, Indinavir,

...

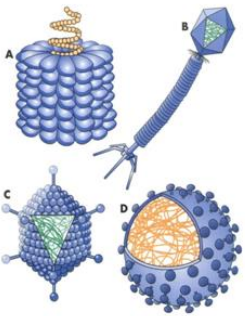
مراحل تطور الفيروس

DNA or RNA

Protein Coat - Capsid

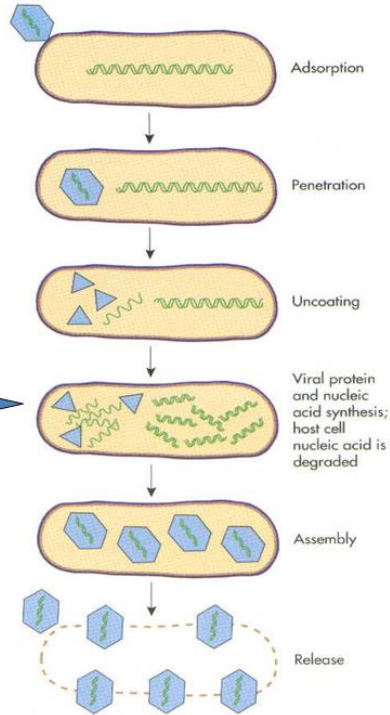
Protein coat - Envelope (glycoproteins - antigens, not all viruses)

Many different shapes

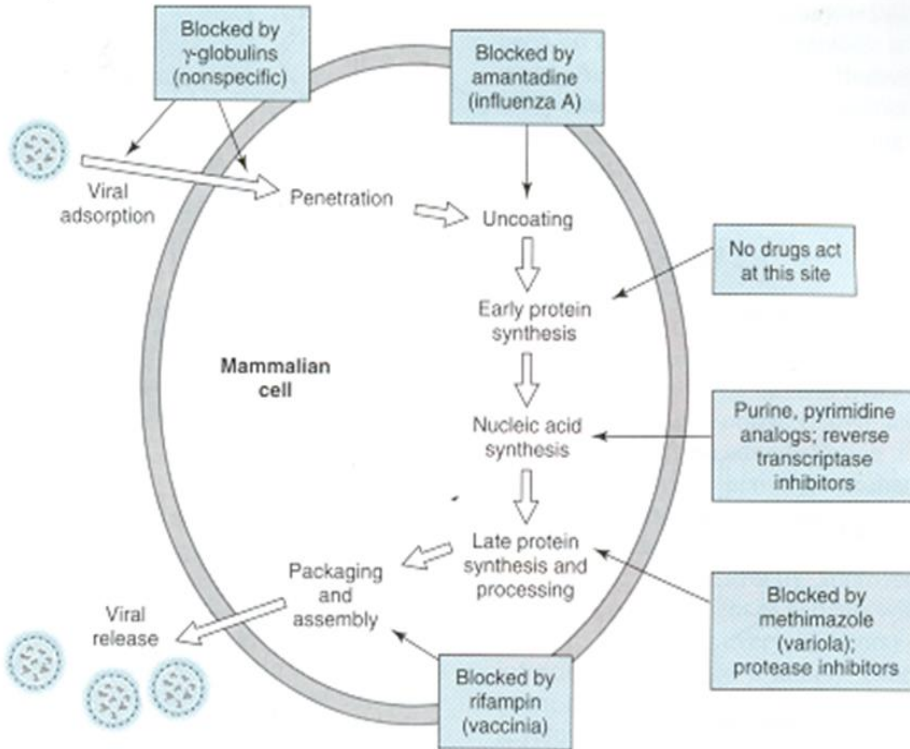


May attack:

- Animals
- Plants
- Bacteria (Phages)



مواقع تأثير الأدوية المضادة للفيروسات



الأدوية المضادة لفيروسات الحلا HSV وفيروس الاندخال الخلوي العرطل CMV

تضم الأدوية التالية :

- Acyclovir (Zovirax*), Valacyclovir (Valtrex*)
- Pencyclovir (Denavir*), Famcyclovir (Famvir*)
- Gancyclovir (Zirgan*), Valgancyclovir (Valcyte*)
- Foscarnet (Foscavir*)
- Cidofovir (Vistide*)
- Vidarabine (Vira-A*)

الـ Acyclovir (ACV) والـ Valacyclovir (VCV):

مشابه غير حلقي للغوانوزين، وهو يثبط الـ DNA polymerase مسبباً إنهاء السلسلة التي تتدخل في الـ DNA الفيروسي.

يتفاعل بالفسفرة بواسطة التيميدين كيناز (TK) ليشكل (ACV-3-P). يتحول VCV إلى ACV بالاستقلاب الكبدي.

يتميز الـ ACV بتأثير نوعي مع سمية ضئيلة تجاه الخلايا المضيفة. يشمل طيف تأثيره فيروس الحلا البسيط (HSV) وفيروس الحماق (VZV) بالإضافة إلى فيروس الاندخال

الخلوي العرطل CMV وفيروس ايبشتاين - بار EBV. يمكن أن تظهر المقاومة نتيجة حدوث طفرة صبغية للبوليميراز أو نقص التيميدين كيناز.

الاستعمالات السريرية : - الآفات الحلئية خاصة التناسلية.

- داء المنطقة Zona.

- الأخماج بالـ CMV.

الحرانك الدوائية : يطبق ACV موضعياً أو عن طريق الفم (توافر حيوي ضعيف حوالي 10%) أو بالحقن

الوريدي، أما VCV فيعطى فمياً (توافر حيوي جيد حوالي 50%)، ونصف العمر البلاسمي حوالي 2.5

ساعة، وي طرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية.

التأثيرات الجانبية : تناول جرعات عالية قد يؤدي إلى :

- قصور كلوي عكوس نتيجة تشكل بلورات في النبيبات الكلوية.

- سمية عصبية : هذيان، اختلاجات، سبات.

الـ Famcyclovir (FCV) و الـ Pencyclovir (PCV):

يعتبر famcyclovir (FCV) طليعة دوائية حيث يتحول بالاستقلاب بالعبور الكبدي

الأولي إلى

pencyclovir (PCV)

آلية التأثير : مشابهة لـ ACV (الشكل ثلاثي الفوسفات TP وتفعيل التيميدين كيناز

(TK) باستثناء :

- تثبيط أضعف لـ DNA polymerase الفيروسي (أقل بـ 100 مرة).
- أكثر ثباتاً.

طيف التأثير : مشابه لـ ACV (HSV, VZV, EBV) مع وجود مقاومة متصالبة

في الزجاج مع ACV.

التوافر الحيوي بعد الإعطاء الفموي 5% (PCV) و 65-77% (FCV)، ونصف العمر الحيوي ساعتان مع إطراح كلوي (90%).

الـ Gancyclovir والـ Valgancyclovir :

مشابه غير حلقي للغانوزين، وله بنية قريبة من الـ ACV وهو فعال بالشكل المفسفر

TP (يبطئ تشكل الـ

DNA الفيروسي).

فعال ضد كل أشكال فيروس الحلا، وهو أقوى بـ 20 مرة من الـ ACV ضد الـ

CMV.

يعطى عن طريق الفم (التوافر الحيوي 10%) أو بالتسريب الوريدي، ونصف عمره الحيوي 2-4 ساعات.

يتوزع بشكل جيد في مختلف الأنسجة بما فيها السائل الدماغي الشوكي، ويترشح

بشكل رئيسي عن طريق

الكلى (< 90%).

احتياطات الاستعمال : - تجنب الحقن تحت الجلد والحقن العضلي.

- تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلوي.

الـ Foscarnet :

مشابه للبيروفوسفات pyrophosphate وهو يثبط بشكل مباشر الـ DNA

polymerase ولا يحتاج إلى

فسفرة.

طيف التأثير :

- جميع فيروسات الحلا بما فيها الفيروسات المقاومة لـ ACV (نتيجة نقص TK)

والـ Gancyclovir.

- HIV, EBV.

- تستعمل بشكل رئيسي في معالجة الأحماج بالـ CMV.

الحرانك الدوائية : يعطى الـ Foscarnet عن طريق الوريد (التوافر الحيوي

بالإعطاء الفموي > 20%)،

ويتوزع في الأنسجة بشكل جيد بما فيها السائل الدماغي الشوكي مع تثبت كبير في

النسيج العظمي، ويترشح

عن طريق الكلى (< 90%).

التأثيرات غير المرغوبة :

- قصور كلوي شائع (يمكن إنقااص حدوثه عن طريق زيادة السوائل) مع اضطراب توازن الشوارد (خاصة

نقص كالسيوم الدم).

- **دموية** : فقر دم (20-50 % من مرضى الايدز)، نقص الصفائح، نقص العدلات.
- **عصبية** : تعب، صداع، اختلاجات، هلوسات.
- **هضمية** : غثيان، إقياء، إسهال، آلام بطنية.

احتياطات الاستعمال :

- تعديل الجرعة في حال القصور الكلوي.
- تسريب وريدي بطيء خلال ساعتين مع إمامة جيدة (< 2 لتر سيروم فيزيولوجي).
- زيادة الوارد من الفوسفور والبوتاسيوم.

الـ Cidofovir :

مشابه لـ cytidine وهو يثبط اصطناع الـ DNA الفيروسي عن طريق تثبيط الـ DNA polymerase.

يتم تفعيله بالفسفرة

طيف التأثير : HSV – CMV (السلالات المقاومة لبقية الأدوية).

يعطى عن طريق الوريد ونصف عمره الحيوي حوالي ساعتين، ويمكن حقنه موضعياً في الخلط الزجاجي

(بين العدسة والشبكية).

يطرح عن طريق الكلية (100%) ويشترك مع الـ Probenecide لإنقاص السمية

الكلوية.

التأثيرات الجانبية : قصور كلوي، بيلة بروتينية، نقص العدلات، حمى، طفح جلدي.

الأدوية المضادة لفيروسات التهاب الكبد B, C :

أهم الأدوية المتوفرة :

Ribavirin -

Interferon alpha-2b -

Interferon alpha-2a -

Lamivudine -

Vidarabine -

Adefovir -

Entecavir -

Telbivudine -

الـ Ribavirin*(Rebetol) :

مشابه للغوانوزين (يُثبَط تركيب الغوانوزين ثلاثي الفوسفات)، ويتفاعل بالفسفرة

الثلاثية ولكن آلية تأثيره الدقيقة

غير معروفة.

طيف تأثيره واسع : فيروس التهاب الكبد C (HCV)، فيروسات الانفلونزا A وB،

الفيروسات التنفسية

المخلوية RSV.

يستعمل في علاج التهاب الكبد المزمن C بالمشاركة مع الـ Interferon alpha-2b، كما يمكن استعماله في

معالجة الأخماج بالفيروسات التنفسية المخوية RSV.

توافره الحيوي 45-65 % وهو يطرح عن طريق الكلية بشكل بطيء جداً (نصف العمر الحيوي 300 ساعة)

مضادات الاستطباب : - مطلقة (الحمل والإرضاع).

- نسبية (العمر المتقدم، ارتفاع الضغط الشرياني).

الانترفيرونات Interferons:

الانترفيرونات Interferons هي غليكوبروتينات تنتج من قبل الكريات البيض (INF- α) وأرومات الليف

(INF- β) والخلايا المناعية (INF- γ).

تتميز الـ Interferons بتأثيرات متعددة تطال تركيب الـ RNA والـ DNA، وهي نحرض تشكل العديد من

الأنزيمات :

- البروتين كيناز PK المسؤول عن فسفرة العامل الذي يحصر التشكل البدئي للسلسلة الببتيدية.

- الفوسفودي استراز PDI الذي يقوض النوكليوتيدات الانتهاية لـ tRNA.

- الأنزيمات التي تفعل الـ RNAase.

أهم المركبات المتوفرة :

- Interferon alpha-2b recombinant (Introna*, Viraferon*)

- Peginterferon alpha-2b recombinant (Viraferon-PEG*)

- Interferon alpha-2a recombinant (Roferon- A*)

- Peginterferon alpha-2a recombinant (Pegasys*)

الاستطبابات : - التهاب الكبد المزمن B

- التهاب الكبد المزمن C

الـ Lamivudine (Epivir*):

مشابه للسيتيدين cytidine، تتم فسفرته في الخلايا الكبدية حيث يثبط أنزيم التناسخ

المعكوس reverse

transcriptase والـ DNA polymerase.

فعال ضد فيروس التهاب الكبد B (HBV) وفيروس الايدز (HIV).

يعطى عن طريق الفم (توافره الحيوي 80-85 %) ونصف عمره 5-7 ساعات وهو يطرح عن طريق الكلية.

مضادات الاستطباب : الحمل في الثلث الأول، الإرضاع، التحسس للمركب.

التأثيرات الجانبية : تعب عام، صداع، غثيان، إقياء، ألم بطني، إسهال.

الـ Vidarabine (Vira-A*):

مضاد فيروسي من عائلة النوكليوزيدات البورينية وهو يثبط اصطناع الـ DNA الفيروسي.

فعال ضد الفيروسات التي تحوي DNA خاصة فيروس التهاب الكبد B (HBV) ولكنه يؤثر أيضاً على فيروسات الحلا HSV والحمق VZV.

استعماله محدود في الأخمج الجهازية حيث استبدل بالانترفيرون في معالجة التهاب الكبد B و الـ Acyclovir في معالجة فيروسات الحلا. يستعمل عن طريق الوريد في معالجة الأخمج الشديدة بالـ HSV وهو يطرح عن طريق الكلية.

مضادات الاستطباب : الحمل، الإرضاع، التحسس للمركب.
التأثيرات الجانبية : آلام عضلية منتشرة أو مركزة في الطرفين السفليين وتكون عادة متوسطة الشدة وتترجع تلقائياً خلال بضعة أسابيع.

الأدوية المضادة لفيروسات الانفلونزا :

- Amantadine (Mantadix*)

- Rimantadine (Flumadine*)

- Zanamivir (Relenza*)

- Oseltamivir (Tamiflu*)

الـ Amantadine والـ Rimantadine :

تثبط المراحل الأولى من تناسخ فيروس الانفلونزا A وفيروسات الحصبة الألمانية (التحام الفيروس مع خلية المضيف واختراقه للخلية عن طريق الاحتساء الخلوي وتحرر جزيئات الفيروس). آلية التأثير غير معروفة.

تستعمل بشكل وقائي ضد الانفلونزا A في أماكن التجمعات وعند الأشخاص ذوي الخطورة العالية وذلك بالمشاركة مع اللقاح.

تنقص الأعراض في 80 % من الحالات إذا أعطيت خلال 48 ساعة.

لا تختلف فعالية الـ Rimantadine عن الـ Amantadine لكن نصف عمره الحيوي أطول ولا حاجة

لتعديل الجرعة عند مرضى القصور الكلوي.

الـ Zanamivir و الـ Oseltamivir :

تثبط هذه الأدوية الـ neuraminidase الموجود على سطح الفيروس مما يؤدي إلى

- نقص تناسخ الفيروس.

- تخفيف الأعراض وإنقاص مدة المرض وإمكانية نقل العدوى.

تؤثر على فيروسات الانفلونزا A و B وتكون أكثر فعالية إذا أعطيت خلال 24 ساعة من بدء الأعراض.

Oseltamivir هو طليعة دواء يستعمل فموياً ويتفعل في الجهاز الهضمي والكبد

أما الـ Zanamivir

فيعطى بالاستنشاق الفموي، وي طرح في البول بشكله الفعال.

مضادات الاستطباب : الحمل، الإرضاع، الأطفال دون 12 سنة.

المعالجة المضادة لفيروس الإيدز :

الهدف المثالي هو الوقاية من الخمج من جهة وشفاء الخلايا المصابة من جهة أخرى،

لكن اندخال الـ DNA

الفيروسى ضمن جينوم المضيف يجعل هذا الهدف صعباً.

الهدف عملياً هو السيطرة على الخمج عن طريق منع تناسخ الفيروس حيث يبقى

الخمج كامناً.

إن الأهداف المحتملة للمعالجة تأتي مباشرة من دورة تناسخ الفيروس :

- تثبيط الالتحام fusion بين فيروس HIV والخلايا المناعية CD4+ (مثبطات الدخول).

- تثبيط أنزيم التناسخ المعكوس (مثبطات نوكليريدية أو غير نوكليريدية).

- تثبيط عملية تركيب البروتينات الفيروسية (مثبطات البروتياز PI).

- تثبيط عملية تكامل DNA الفيروسي (مثبطات اندماج الفيروس).

الأدوية المضادة لفيروس الإيدز :

تضم المجموعات التالية :

- المثبطات النوكليريدية (النوكليريدية) لأنزيم التناسخ المعكوس (NRTIs):

Zidovudine, Zalcitabine, Didanosine, Stavudine, Abacavir, Lamivudine,

Tenofovir, Emtricitabine.

- المثبطات غير النوكليريدية لأنزيم التناسخ المعكوس (NNRTIs):

Nevirapine, Delavirdine, Efavirenz, Etravirine.

- مثبطات البروتياز (PI) protease:

Nelfinavir, Darunavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Fosamprenavir,

Amprenavir, Tipranavir, Atazanavir, Lopinavir+Ritonavir

هناك مجموعتان جديدتان : مثبطات الدخول، مثبطات اندماج الفيروس.

المثبطات النوكليريدية لأنزيم التناسخ المعكوس :

أولى الأدوية المضادة للـ retrovirus وهي فعالة ضد HIV 1,2.

مشابهات للأسس النوكليريدية وتحتاج لعملية الفسفرة داخل الخلية لكي تصبح فعالة

حيث تثبط الـ Reverse

transcriptase الأمر الذي يمنع اصطناع DNA الفيروسي.

ت طرح هذه الأدوية بصورة رئيسية عن طريق الكلية وبالتالي يجب تعديل الجرعة في

حال وجود قصور كلية

(باستثناء Abacavir).

تعد المقاومة لهذه المركبات شائعة عند مرضى الايدز المتقدم بسبب حدوث طفرات

في ال Reverse

.transcriptase

ال (AZT) (Retrovir*) : Zidovudine

مشابه للبيريميدين pyrimidine وهو لا يزال كثير الاستعمال ويعطى عن طريق

الفم (توافره الحيوي 65

%) أو بالتسريب الوريدي.

ينتشر بشكل جيد (السائل الدماغي الشوكي، المشيمة) ونصف عمره الحيوي قصير

(1-3 ساعات).

يستقلب في الكبد وي طرح عن طريق الكلية (80 %).

التأثيرات الجانبية :

- دموية : فقر دم، نقص العدلات.

- هضمية : غثيان، إقياء، آلام بطنية، إسهال، نقص شهية.

- عامة : وهن عام، صداع، ألم عضلي.

ال (DDI) (Videx*) : Didanosine

يشبه ال dideoxyadenosine ويتفاعل بأنزيمات الخلية (PK) إلى الشكل ثلاثي

الفوسفات الذي يثبط أنزيم

التناسخ المعكوس لا HIV.

يعطى فموياً وتوافره الحيوي 40 % وينقص بوجود الطعام والحموضة المعدية لذلك

يجب إعطاؤه قبل

الوجبة بنصف ساعة أو بعدها بساعتين.

توزعه ضعيف في السائل الدماغي الشوكي والمشيمة وهو يطرح عن طريق الكلية

(50 %).

التأثيرات الجانبية : - اعتلال أعصاب محيطي.

- التهاب بنكرياس قد يكون مميتاً (وقف الدواء فوراً).

- اضطرابات هضمية.

مضادات الاستطباب : الحمل، الإرضاع، الأطفال دون 6 أشهر، التهاب البنكرياس،

اعتلال أعصاب محيطي.

ال (d4T) (Zerit*) : Stavudine

مشابه نوكلوزيدي للثيميدين thymidine ويثبط أنزيم التناسخ المعكوس لا HIV.

يمتص غالباً بشكل كامل بعد الإعطاء الفموي (لا يتأثر بالطعام) وهو يتوزع في

مختلف الأنسجة بما فيها

السائل الدماغي الشوكي وي طرح عن طريق الكلية (حوالي 50 %).

التأثيرات الجانبية : اعتلال أعصاب محيطي، التهاب بنكرياس، اضطرابات هضمية

(غثيان، ألم بطني،

إسهال)، اضطرابات دموية معتدلة.

مضادات الاستطباب : الحمل، الإرضاع، سوابق اعتلال أعصاب محيطي، قصور كبدي شديد، قصور كلوي.

الـ (Viread*) Tenofovir :

مشابه نوكلويتيدي للأدينوزين adenosine، يثبط بشكل تنافسي أنزيم التناسخ المعكوس لا HIV. يحب أن يعطى مع الوجبة لتحسين التوافر الحيوي وهو يتميز بنصف عمر حيوي طويل (يعطى مرة واحدة يومياً).

يطرح معظم الدواء في البول بدون تبدل لذلك يجب تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلية. التأثيرات الجانبية : اضطرابات هضمية (غثيان، إقياء، إسهال). يتميز بتداخلات دوائية مهمة :

- نقص تراكيز الـ Didanosine (DDI).

- نقص تراكيز الـ Atazanavir.

استراتيجية استعمال المثبطات النوكليوزيدية :

تعتبر المثبطات النوكليوزيدية مسؤولة عن انخفاض عدد الفيروسات، وهذا التأثير عابر مع إمكانية ظهور المقاومة، ونلجأ غالباً لمشاركة هذه الأدوية فيما بينها أو مع مثبطات البروتياز. تم تطوير مشاركات بين المثبطات النوكليوزيدية بهدف إنقاص عدد مرات تناول الدواء وتعزيز عملية الالتزام بتناول الأدوية :

- Zidovudine (AZT) + Lamivudine = Combivir*

- Zidovudine (AZT) + Lamivudine + Abacavir = Trizivir*

يمكن تعديل الجرعة حسب نتائج المعالجة من خلال عدد الفيروسات viral load وعدد اللمفاويات CD4+.

المثبطات غير النوكليوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس :

فعالة فقط ضد HIV1 وهي تثبط أنزيم التناسخ المعكوس reverse transcriptase بارتباط مباشر مسببة

اضطراباً في الموقع المحفز للأنزيم.

أهم أدوية هذه المجموعة : - Efavirenz (Sustiva*)

- Nevirapine (Viramune*)

تتميز بأنها تستقلب بالسيتوكروم P450 3A4، وتطرح عن طريق الكلية.

أهم التأثيرات الجانبية : اندفاعات جلدية ومخاطية (Nevirapine)، التهاب كبد،

دوار، اضطراب في النوم

(Efavirenz).

الـ (Viramune*) Nevirabine :

ولا يتأثر امتصاصه

مشابه غير نوكلوزيدي لأنزيم التناسخ المعكوس لـ HIV1، يعطى عن طريق الفم

بالطعام، وهو يعبر إلى السائل الدماغي الشوكي والمشيمة وإلى حليب الأم.

نصف عمره 20-30 ساعة وهو يطرح عن طريق الكلية (80%).

يستعمل في الأحماج البدئية بالـ HIV1 بالمشاركة مع المثبطات النوكلوزيدية.

ينبه السيتركروم P450 وبالتالي يزيد استقلاب العديد من الأدوية :

Oral contraceptives, Ketoconazole, Methadone,
Metronidazole, Quinidine, Theophylline, Warfarin.

يجب وقف العلاج في حال ظهور :

- اضطرابات شديدة في الأنزيمات الكبدية (باستثناء γ -GT).

أو - طفح جلدي شديد (تتأثر Stevens-Johnson) مترافق مع علامات عامة.

مثبطات البروتياز Protease inhibitors :

تؤثر على HIV 1, 2 بنسب متفاوتة حسب المركب، وهي مثبطات نوعية وقابلة

للعكس للبروتياز مما يؤدي

إلى إنتاج جزيئات فيروسية غير ناضجة لا تسبب الخمج.

تقوي تأثير المثبطات النوكلوزيدية على تكاثر الفيروس الأمر الذي أدى إلى ظهور

المعالجة الثلاثية (دواءان

من المثبطات النوكلوزيدية مع دواء مثبط للبروتياز).

يجب عدم استعمالها لوحدها بسبب الظهور السريع للمقاومة كما تتطور المقاومة أيضاً

عند الانقطاع عن تناول

الدواء.

أهم أدوية هذه المجموعة :

Indinavir (Crixivan*) -

Ritonavir (Norvir*) -

Saquinavir (Invirase* - Fortovase*) -

Nelfinavir (Viracept*) -

Amprenavir (Agenerase*) -

Lopinavir+Ritonavir (Kaletra*) -

الـ Saquinavir (Invirase*, Fortovase*) :

وهو الأكثر تحملاً من بين مثبطات البروتياز.

يتمص الـ Invirase* بشكل ضعيف عن طريق الفم (4%) ويمكن تحسين

امتصاصه بوجبة غنية بالدسم أو

عصير الليمون الهندي.

الـ Fortovase* هو شكل معدل من Saquinavir أكثر امتصاصاً.

يستقلب في الكبد ويطرح عن طريق الصفراء (96%)

يستعمل في الأحمال بالا HIV بالمشاركة مع المثبطات النوكليوزيدية.
احتياطات الاستعمال : - قصور الكبد.

- الناعور A, B بسبب زيادة الحاجة لعوامل التخثر.

يجب تجنب الأدوية التي تزيد استقلاب Saquinavir :

Rifampin, Rifabutin, Nevirabine, Efavirenz

الـ (Viracept*) Nelfinavir :

مثبط قوي للبروتياز، جيد التحمل مع قليل من التداخلات الدوائية.
يعطى عن طريق الفم (80%) وينتشر بشكل جيد في مختلف الأنسجة، ويرتبط بشدة

ببروتينات البلازما

ونصف عمره الحيوي حوالي 5 ساعات، وهو يستقلب في الكبد وي طرح بشكل

رئيسي عن طريق البراز.

يستعمل في مختلف مراحل الخمج بالا HIV بما فيها بعد التعرض للفيروس.

يعتبر الإسهال أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً

مضادات الاستطباب : الحمل، الإرضاع، التحسس للمركب.

احتياطات الاستعمال : - قصور الكبد (إنقاص الجرعة).

- الناعور (خطر حدوث نزف).

- الداء السكري (مراقبة سكر الدم).

مثبطات الدخول Entry inhibitors :

مجموعة جديدة من الأدوية المضادة لفيروس الايدز AIDS تعتمد آلية تأثيرها على :

- تثبيط عملية التحام الفيروس بالخلية المضيفة fusion inhibitors :

(Fuzeon*) Enfuvirtide

يعطى حقناً تحت الجلد وهو باهظ الثمن.

- تثبيط عملية دخول الفيروس إلى داخل الخلية المضيفة (Maraviroc) : يعطى

عن طريق الفم وهو يثبط

جملة السيتوكروم P450.

يجب إنقاص جرعة Maraviroc (Selzentry*) عند مشاركته مع مثبطات

البروتياز.

مثبطات اندماج الفيروس Integrase inhibitors :

يعتبر الـ Raltegravir (Isentress*) الدواء الأول في هذه المجموعة الجديدة من

الأدوية المضادة لفيروس

الايدز AIDS، وهو يثبط المرحلة الأخيرة من اندماج DNA الفيروسي

(integration) في DNA الخلية

المضيفة، يعطى عن طريق الفم مرتان يومياً (نصف عمره الحيوي 9 ساعات

تقريباً).

ملاحظات عامة حول معالجة الايدز :

تكون المعالجة متعددة polytherapy في الأغلبية الساحقة من الحالات بهدف تجنب ظهور المقاومة وتعزيز

التأثير المضاد للفيروسات.

يعتمد اختيار الأدوية على : - المرض : المريض يعالج للمرة الأولى أو عولج

سابقاً.

- المريض : قصور كلية، الأدوية المشاركة، الحمل، ..

- ظروف العدوى : إصابة حديثة أم قديمة.

يتم الحكم على فعالية المعالجة من خلال التطور السريري والبيولوجي بمساعدة عدد

الفيروسات viral load

وعدد اللمفاويات CD4+.

إن تحمل المعالجة والتزام المريض بتناول الأدوية يعتبران من النقاط الأساسية :

تأثيرات غير مرغوبة وأحياناً

وقف المعالجة، ظهور المقاومة.

الاستعمالات الرئيسية للأدوية المضادة للفيروسات

| الدواء البديل | الدواء المختار | الفيروس |
|------------------------|---------------------|-----------------|
| Foscarnet, Cidofovir | Gancyclovir | CMV |
| Lamivudine (مشاركة) | Interferon alpha-2b | HBV, HCV |
| Foscarnet, Gancyclovir | Acyclovir | HSV |
| Foscarnet | Acyclovir | VZV |
| Rimantadine | Amantadine | Influenza - A |
| Zanamivir | Oseltamivir | Influenza – A,B |
| Foscarnet | Acyclovir | RSV |
| 2 NRTIs + NNRTI | 2 NRTIs + PI | HIV |

Table 49-1. Agents to treat or prevent herpes simplex virus (HSV) and varicella-zoster virus (VZV) infections.

| Agent | Route of Administration | Use | Recommended Adult Dosage and Regimen |
|----------------------------|-----------------------------|--|---|
| Acyclovir ¹ | Oral | First episode genital herpes | 400 mg tid or 200 mg five times daily |
| | | Recurrent genital herpes | 400 mg tid or 200 mg five times daily or 800 mg bid |
| | | Genital herpes suppression | 400 mg bid |
| | | Herpes proctitis | 400 mg five times daily |
| | | Mucocutaneous herpes in the immunocompromised host | 400 mg five times daily |
| | | Varicella | 20 mg/kg (maximum 800 mg) four times daily |
| | | Zoster | 800 mg five times daily |
| | Intravenous | Severe HSV infection | 5 mg/kg q8h |
| | | Herpes encephalitis | 10–15 mg/kg q8h |
| | | Neonatal HSV infection | 20 mg/kg q8h |
| Famciclovir ¹ | Oral | First episode genital herpes | 250 mg tid |
| | | Recurrent genital herpes | 125 mg bid |
| | | Genital herpes suppression | 250 mg bid |
| | | Zoster | 500 mg tid |
| | | Valacyclovir ¹ | Oral |
| Recurrent genital herpes | 500 mg bid | | |
| Genital herpes suppression | 500 mg daily or twice daily | | |
| Zoster | 1 g tid | | |
| Foscarnet ¹ | Intravenous | Acyclovir-resistant HSV and VZV infections | 40 mg/kg q8–12h |
| Penciclovir | Topical | Recurrent herpes labialis | Thin film covering lesion every 2 hours |
| Trifluridine | Topical | Herpes keratitis | 1 drop every 2 hours |
| | | Acyclovir-resistant HSV infection | Thin film covering lesion five times daily |

¹Dosage must be reduced in patients with renal insufficiency.

Table 49-2. Agents to treat cytomegalovirus (CMV) infection.

| Agent | Route of Administration | Use | Recommended Adult Dosage |
|-----------------------------|-------------------------|--|--|
| Cidofovir ¹ | Intravenous | CMV retinitis treatment (induction or maintenance) | Induction: 5 mg/kg every 7 days Maintenance: 5 mg/kg every 14 days |
| Fomivirsen | Intravitreal injection | CMV retinitis treatment (induction or maintenance) | Induction: 330 µg every 14 days Maintenance: 330 µg every 4 weeks |
| Foscarnet ¹ | Intravenous | CMV retinitis treatment (induction or maintenance) | Induction: 60 mg/kg q8h or 90 mg/kg q12h Maintenance: 90–120 mg/kg/d |
| Ganciclovir ¹ | Intravenous | CMV retinitis treatment (induction or maintenance) | Induction: 5 mg/kg q12h Maintenance: 5 mg/kg/d or 6 mg/kg five times per week |
| | | Oral | CMV prophylaxis |
| | Oral | CMV retinitis treatment (maintenance only) | 1 g tid |
| | | Intraocular implant | CMV retinitis treatment |
| Valganciclovir ¹ | Oral | CMV retinitis treatment (induction or maintenance) | Induction: 900 mg bid Maintenance: 900 mg qd The drug should be taken with food. |
| | | Oral | CMV prophylaxis |

¹Dosage must be reduced in patients with renal insufficiency.

Table 49-5. Drugs used to treat viral hepatitis.

| Agent | Indication | Recommended Adult Dosage | Route of Administration |
|------------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|
| Hepatitis B | | | |
| Lamivudine ¹ | Chronic hepatitis B | 100 mg once daily | Oral |
| Adefovir ¹ | Chronic hepatitis B | 10 mg once daily | Oral |
| Interferon alfa-2b | Chronic hepatitis B | 5 million units once daily or 10 million units three times weekly | Subcutaneous or intramuscular |
| Hepatitis C | | | |
| Interferon alfa-2b | Acute hepatitis C | 5 million units once daily for 3 weeks, then 5 million units three times weekly | Subcutaneous or intramuscular |
| Interferon alfa-2a | Chronic hepatitis C ² | 3 million units three times weekly | Subcutaneous or intramuscular |
| Interferon alfa-2b | Chronic hepatitis C ² | 3 million units three times weekly | Subcutaneous or intramuscular |
| Interferon alfacon-1 | Chronic hepatitis C ² | 9 µg three times weekly (consider 15 µg three times weekly if patient relapses or is unresponsive) | Subcutaneous |
| Pegylated interferon alfa-2a | Chronic hepatitis C ² | 180 µg once weekly | Subcutaneous |
| Pegylated interferon alfa-2b | Chronic hepatitis C ² | 40–150 µg once weekly, according to weight | Subcutaneous |

¹Dosage must be reduced in patients with renal insufficiency.

²For all agents, combination therapy with oral ribavirin is recommended if tolerated (dosage, 1000–1200 mg/d according to weight).