



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

علم الادوية السريري

د. سفير حبيب

٢٠٢٥-٢٠٢٦

المحاضرة الأولى

تدبير الداء السكري

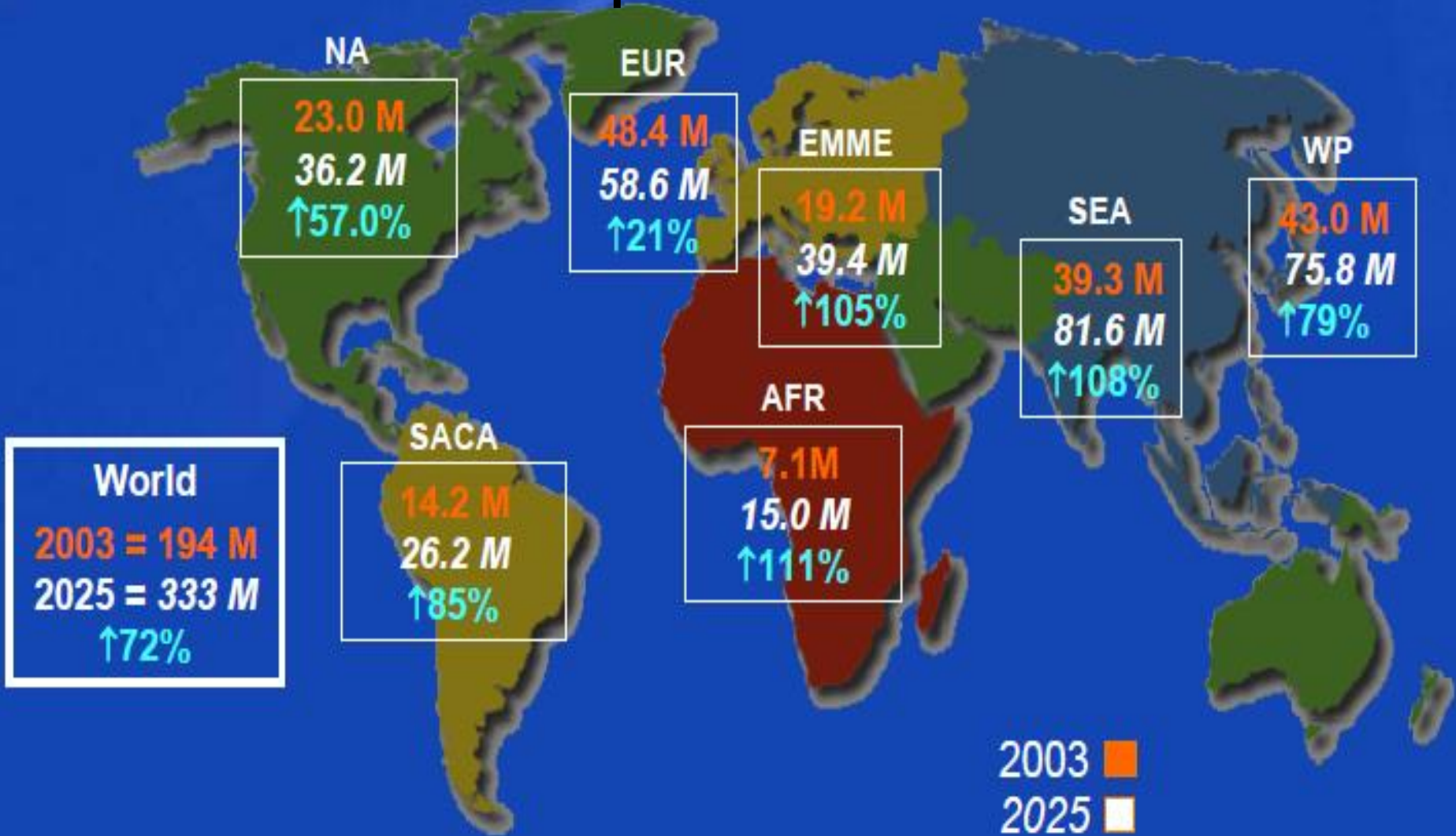
Treatment of diabetes mellitus

الداء السكري

Diabetes Mellitus

- اضطراب استقلابي متعدد الأسباب يتميز بارتفاع مزمن في سكر الدم على الريق (الصيامي) إلى 126 ملغ / دل أو أكثر
- ينجم 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
- مرض مزمن يؤدي إلى اضطراب وقصور في وظائف الأجهزة والأعضاء المختلفة في العضوية

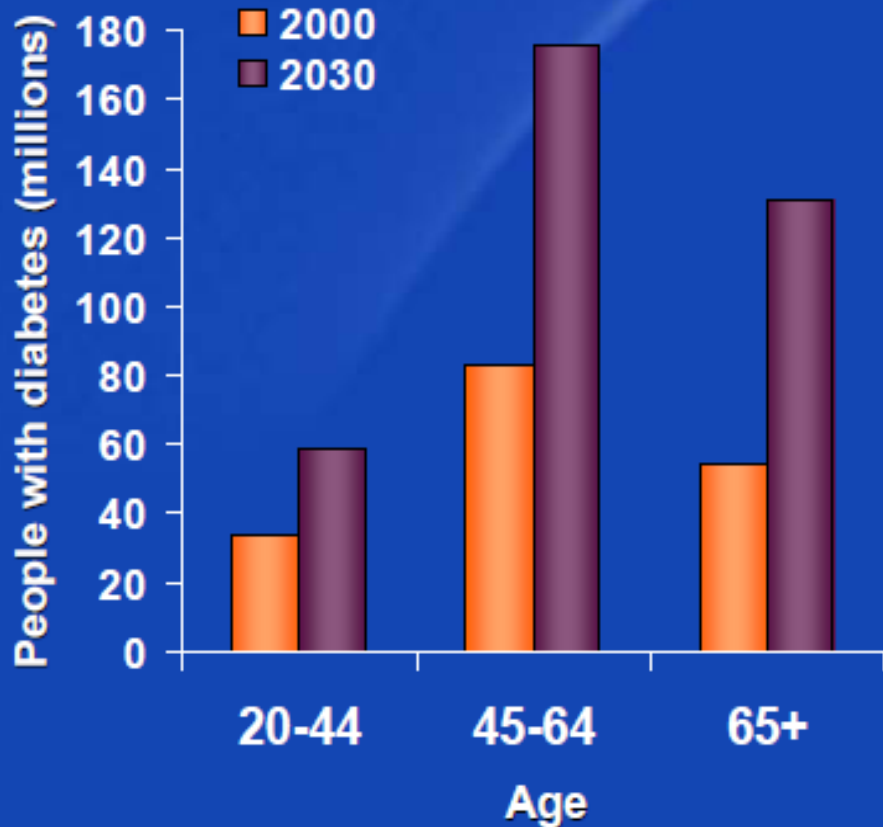
diabetes epidemic: 2003 - 2025



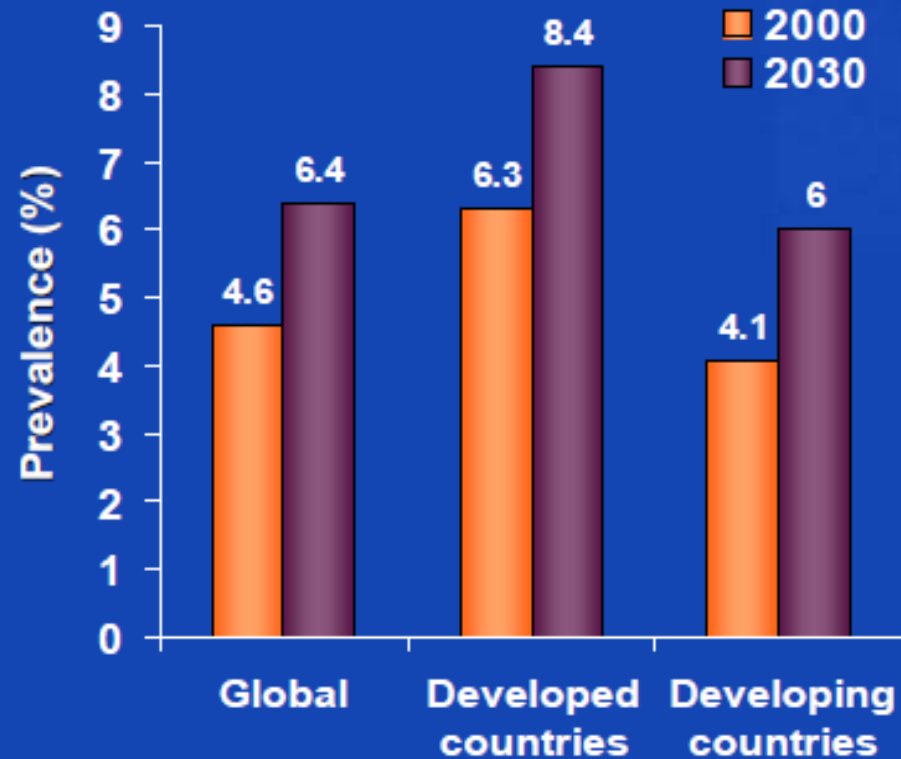
M=million; AFR=Africa; NA=North America; EUR=Europe; SACA=South and Central America; EMME=Eastern Mediterranean and Middle East; SEA=South-East Asia; WP=Western Pacific

More than 171 million people Worldwide have diabetes

Adults With Diabetes Worldwide



Prevalence of Diabetes in Adults



Number of people with diabetes expected to double by 2030

تصنيف الاء السكري

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

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

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

- الاء السكري الحلمي Gestational diabetes

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

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

سكر الدم الطبيعي عند الإنسان

من عمر 5 حتى 60 عاماً

70-125 mg / dl

Glucagon

Cortisol

Adrenaline

Somatotropin (GH)

Hyperglycemia

Insulin

Amylin

Hypoglycemia

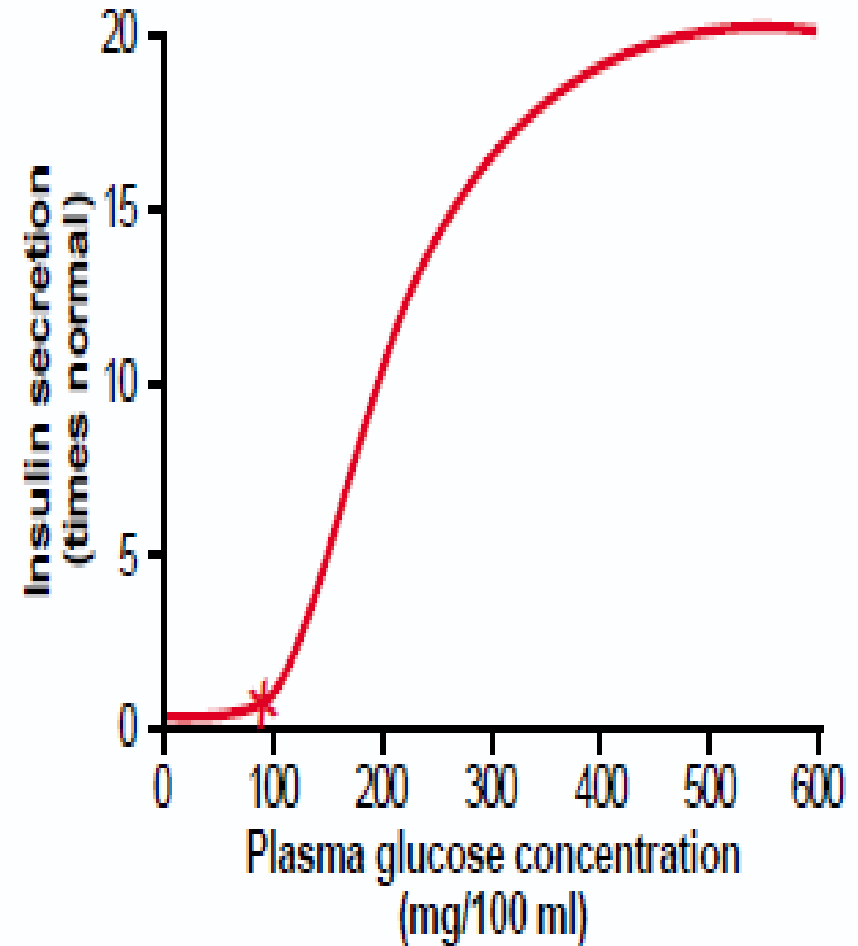
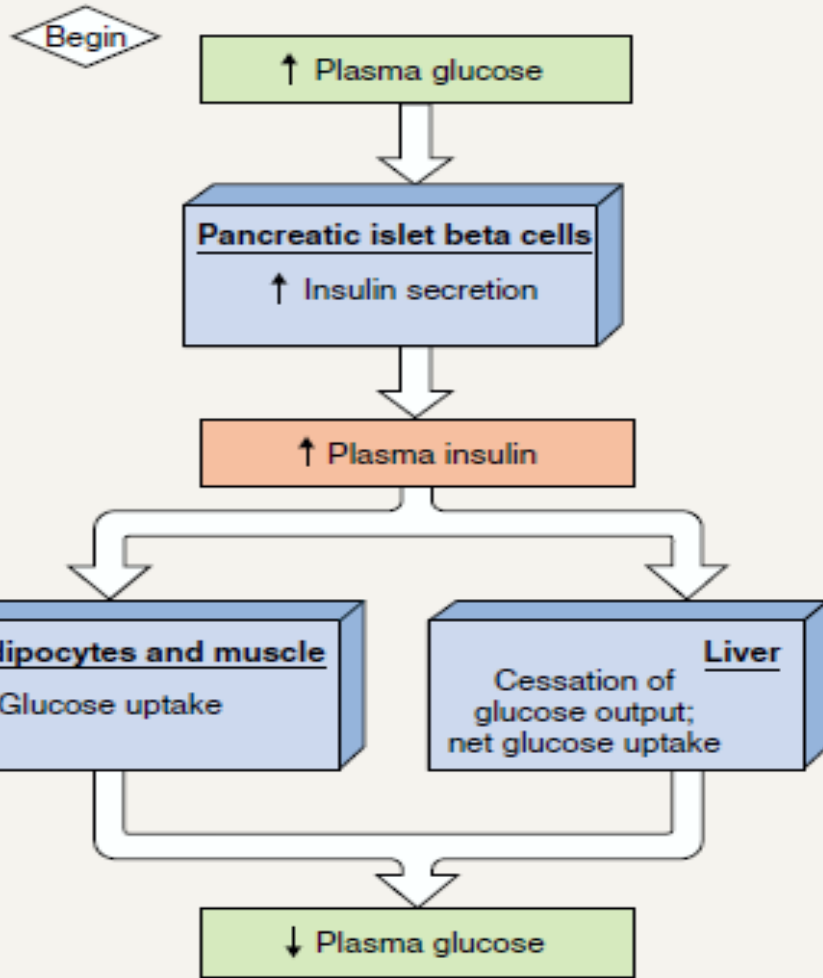
لمحة عن البنكرياس

- تتميز البنكرياس بأنها غدة خارجية الإفراز (تنتج الأنزيمات الهضمية) وغدة داخلية الإفراز تنتج الهرمونات الببتيدية
- 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

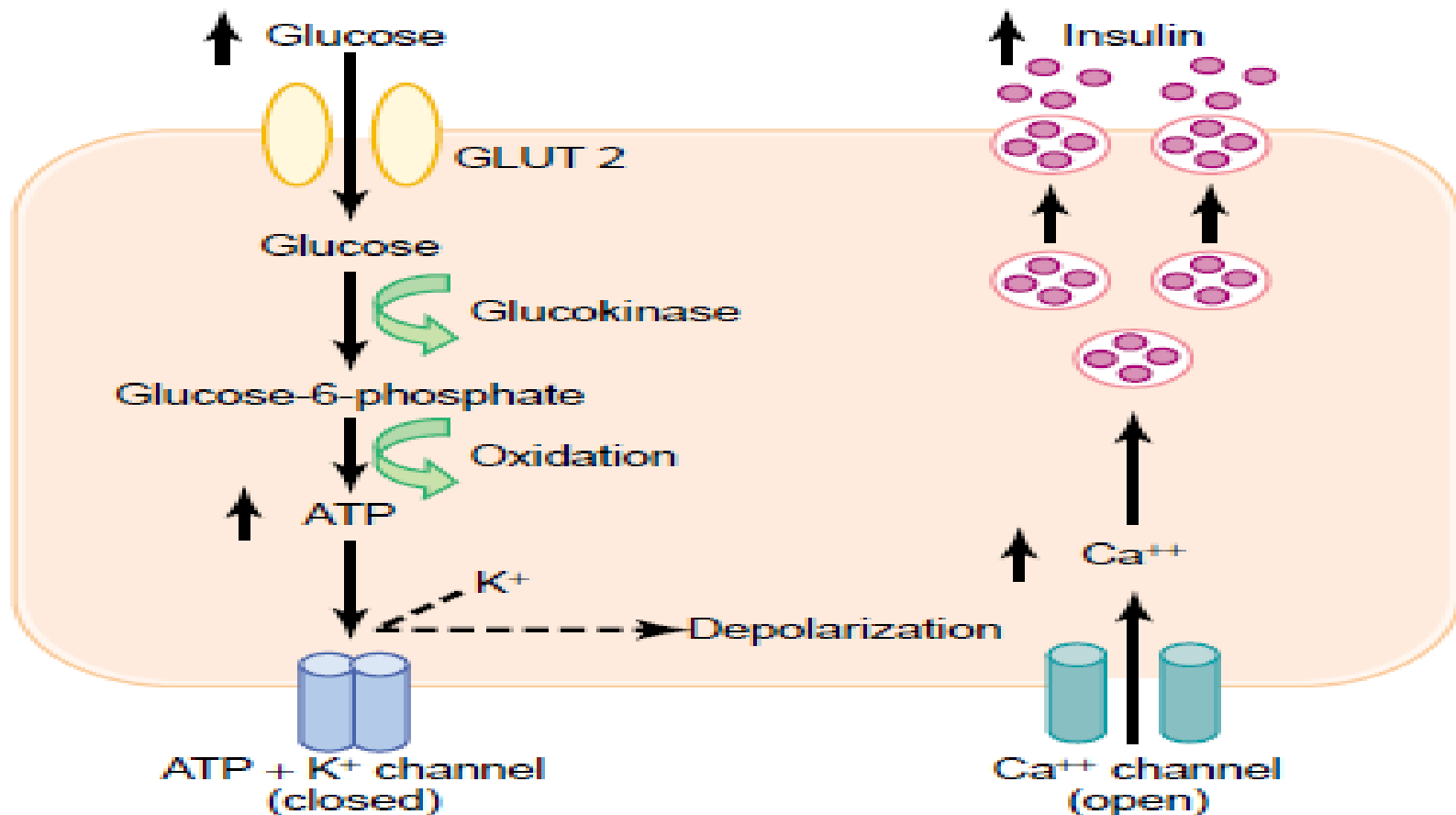
- Insulin
- Amylin
- Glucagon
- Somatostatin (↓ معدل امتصاص الطعام في الأمعاء)
- Pancreatic Polypeptide (↓ الشهية)

Blood Glucose Concentration and Insulin Secretion Rate



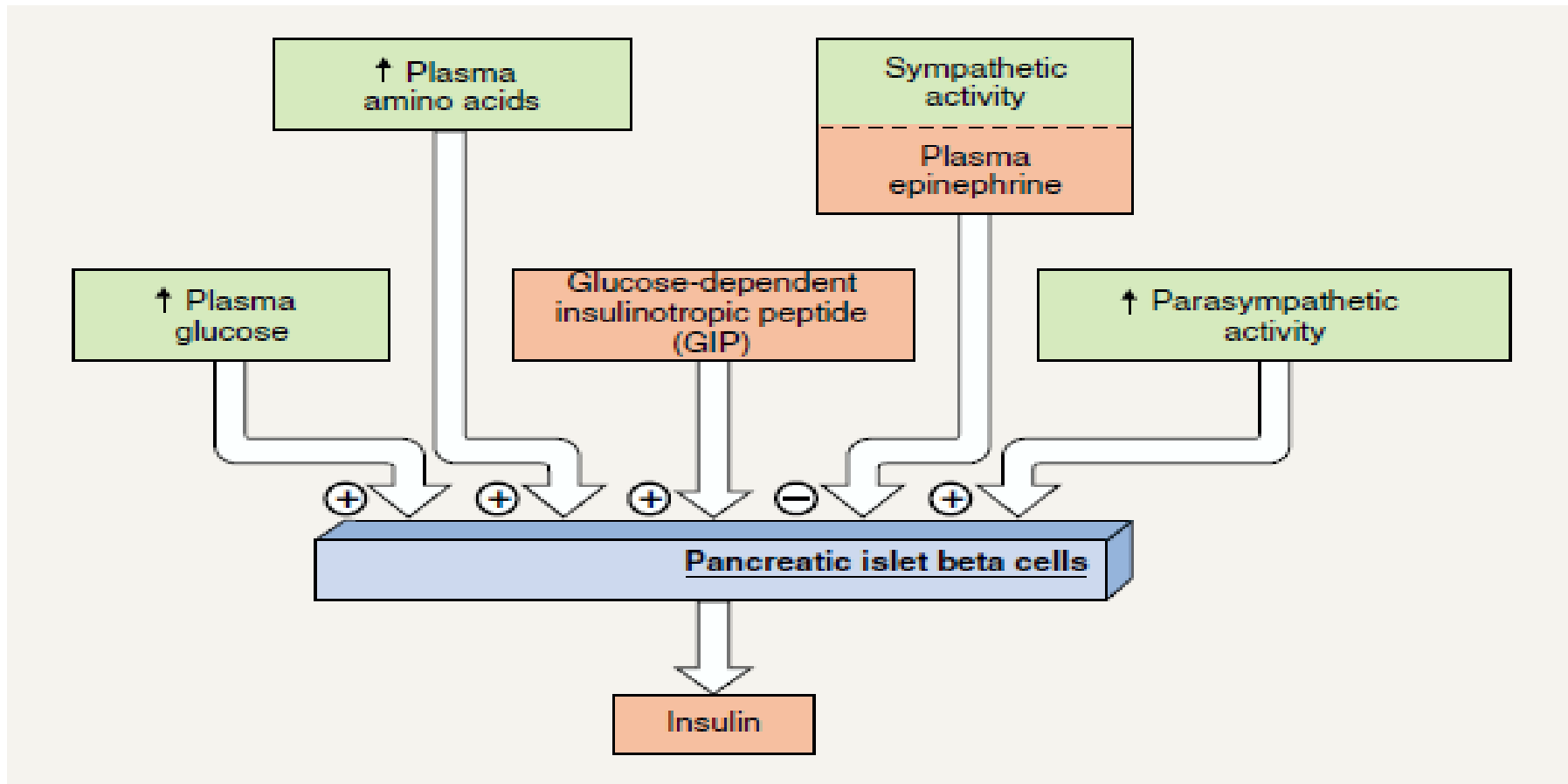
Rise in blood glucose increases insulin secretion
Insulin in turn increases transport of glucose into liver, muscle, and other cells
Reducing blood glucose concentration back toward the normal value

Mechanisms of Insulin Secretion



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

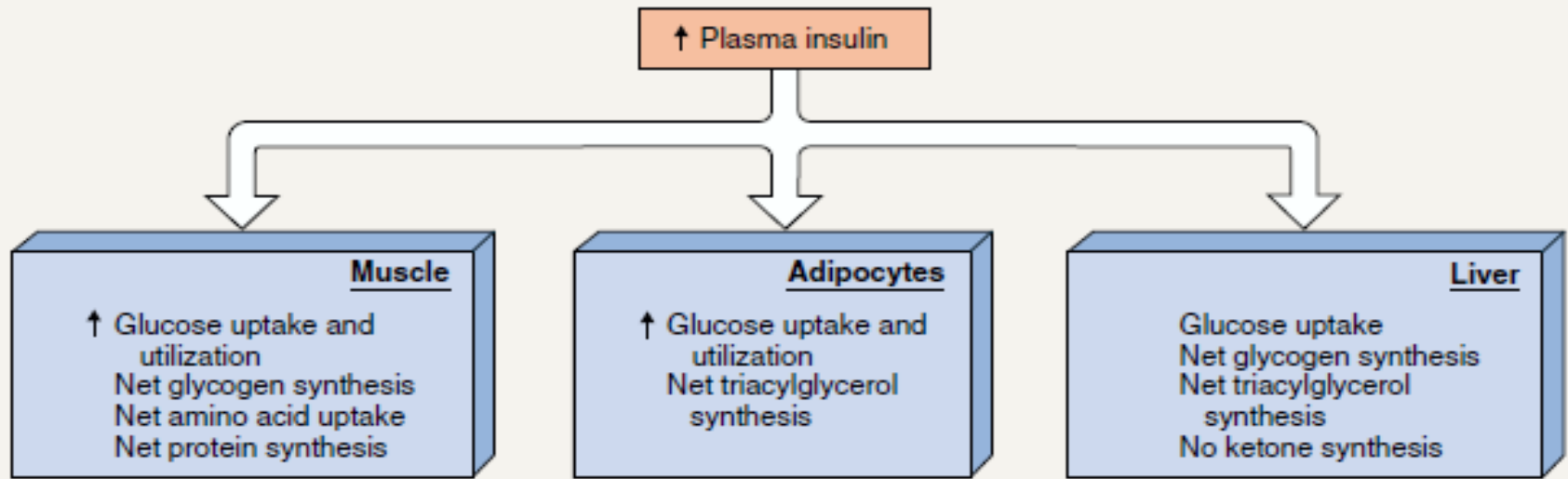
Control of Insulin Secretion



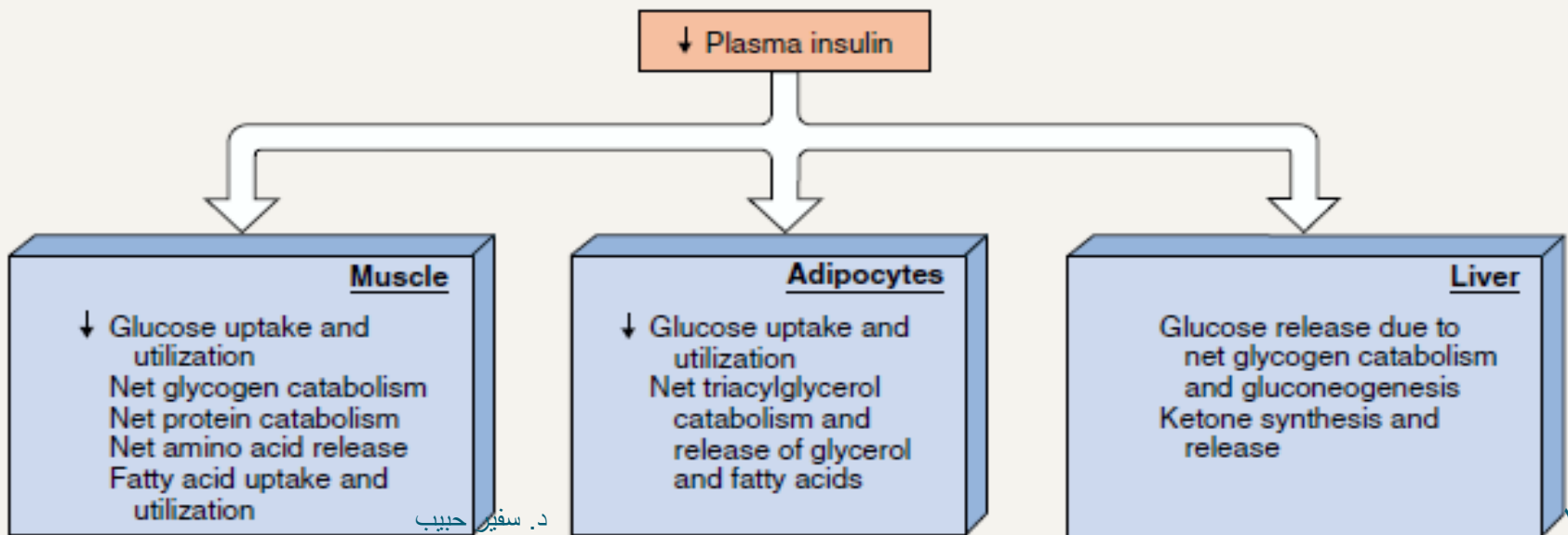
At the normal *fasting level of blood glucose of 80 to 90 mg/100 ml*, the rate of insulin secretion is minimal— on the order of 25 ng/min/kg of body weight, a level that has only slight physiologic activity.

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

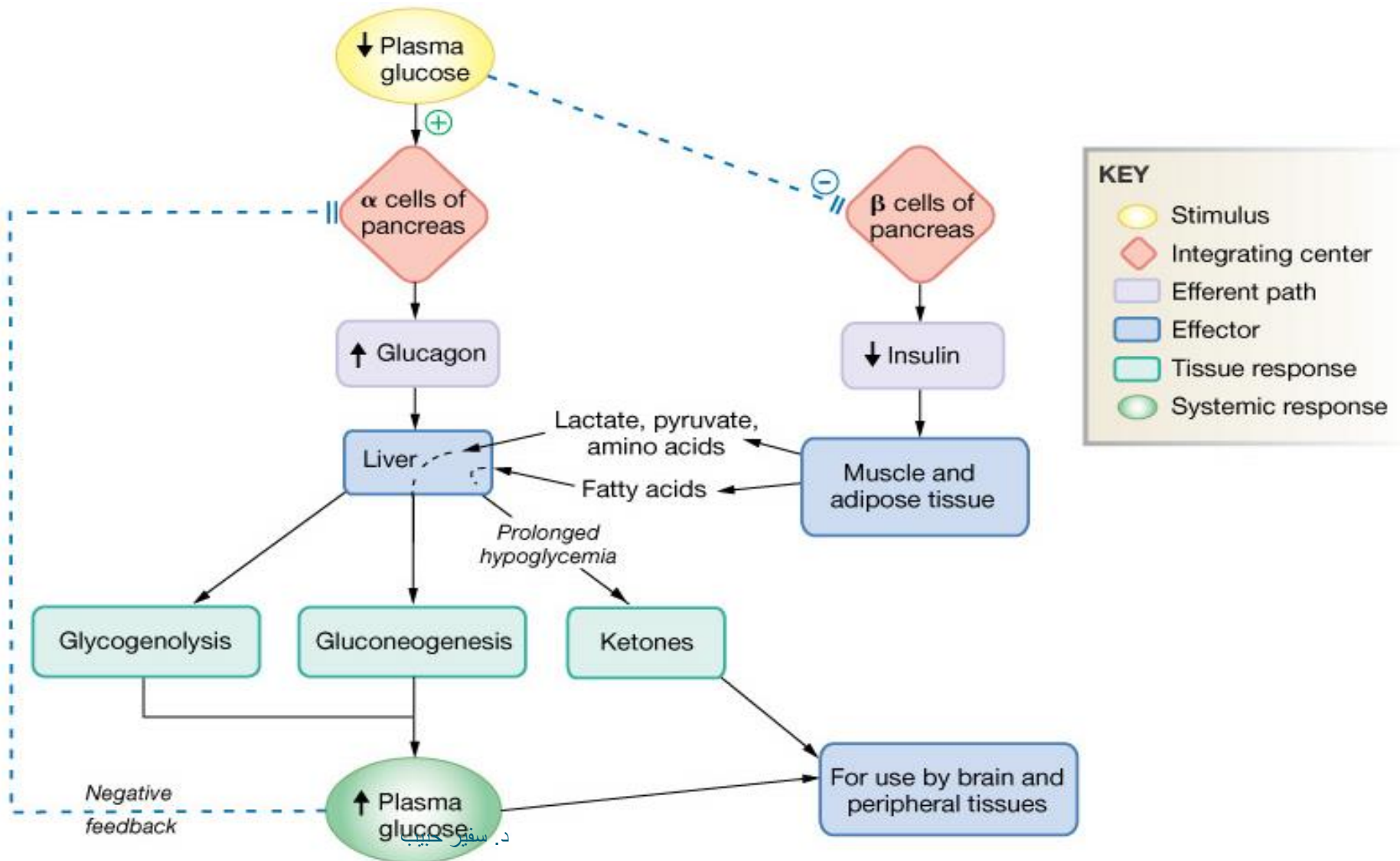
(a)



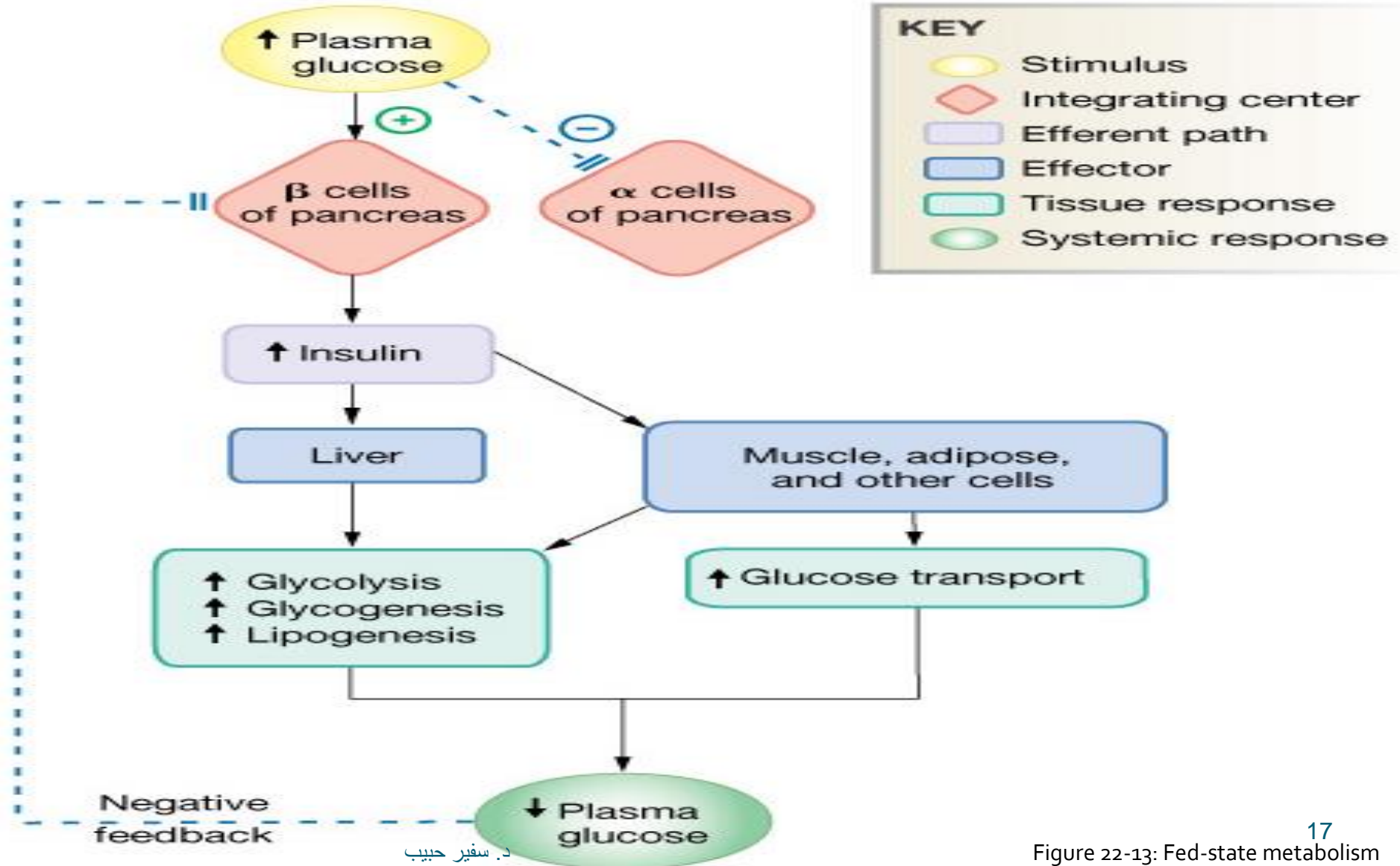
(b)



Glucagon Action on Cells: Dominates in Fasting State Metabolism

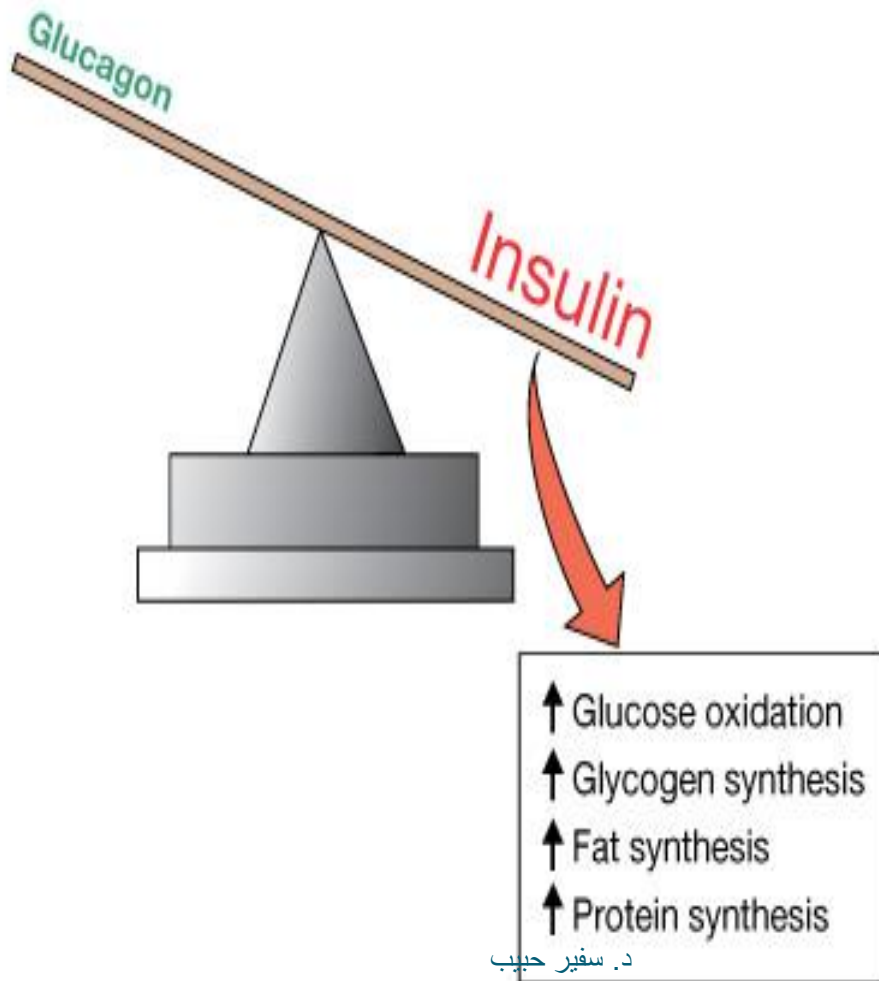


Insulin: Summary and Control Reflex Loop

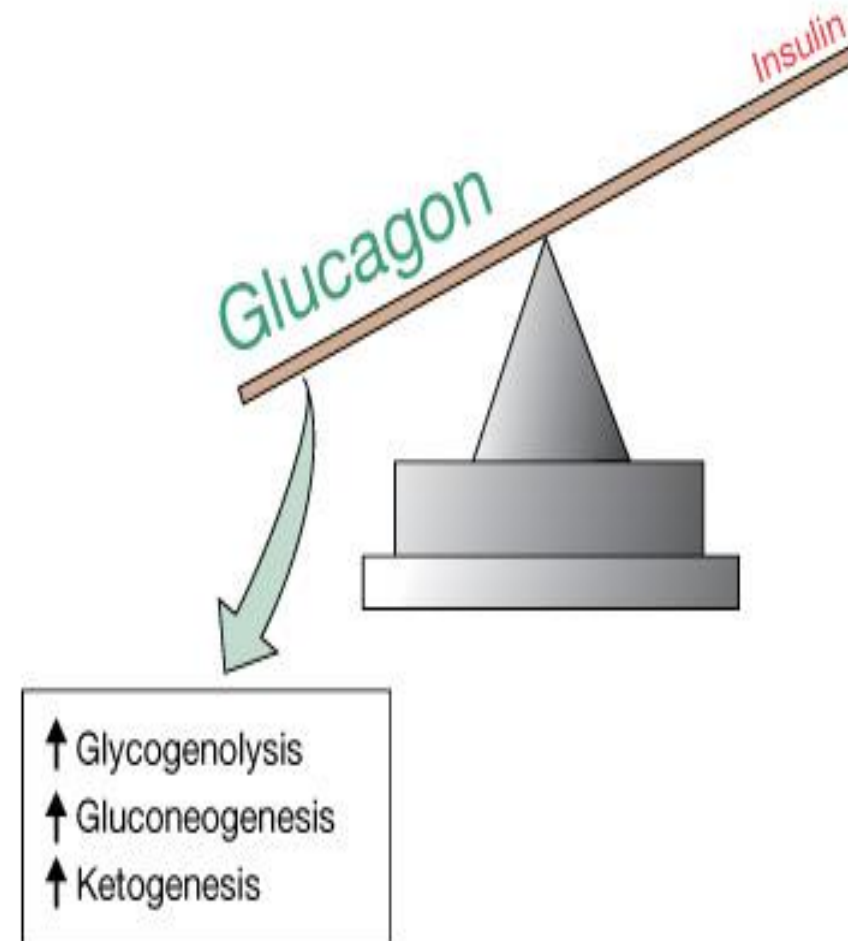


Pancreatic Hormones (Insulin & Glucagon) Regulate Metabolism

(a) Fed state: insulin dominates



(b) Fasted state: glucagon dominates



الداء السكري

IDDM (type 1)

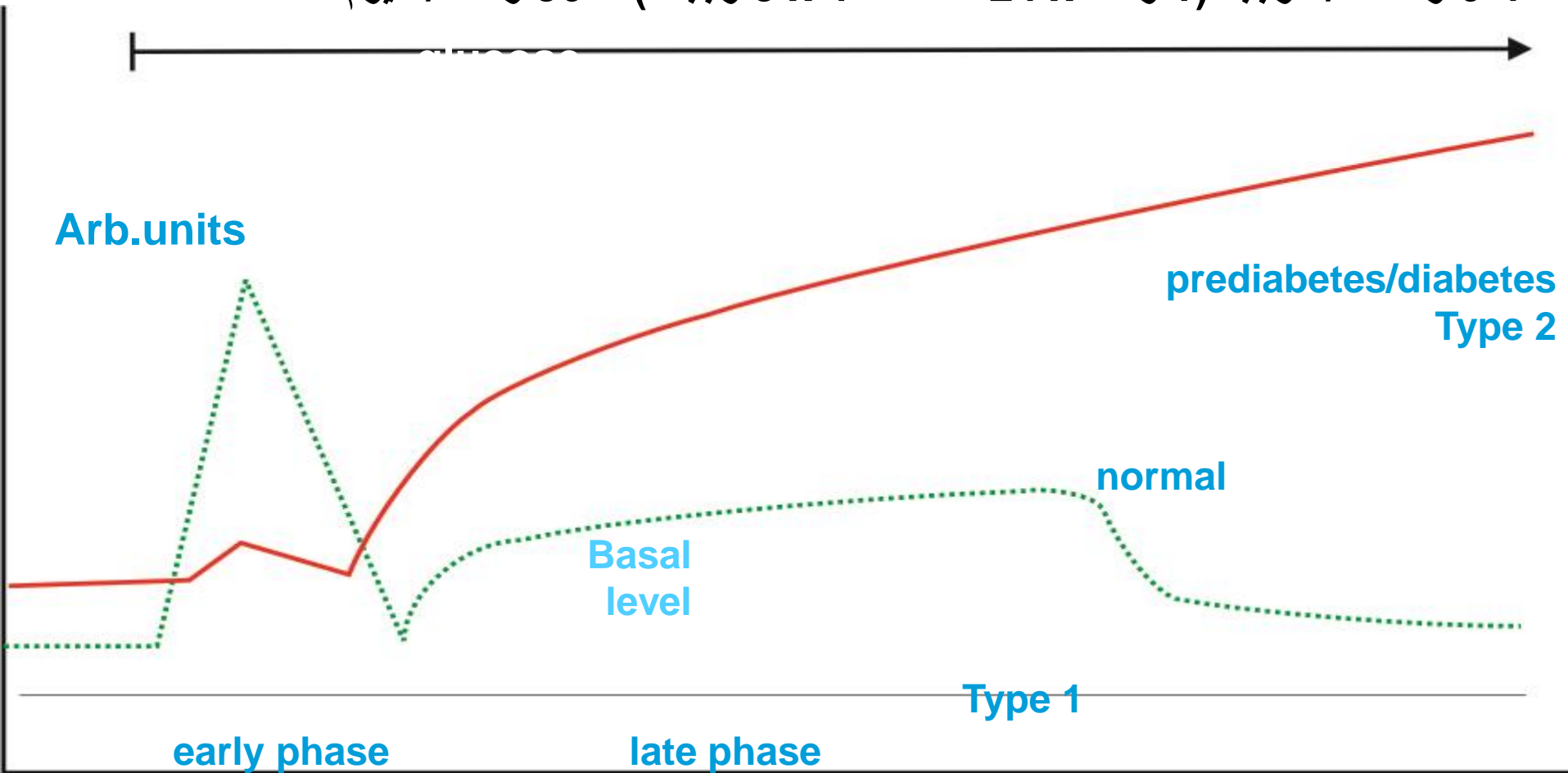
10%

NIDDM (type 2)

90%

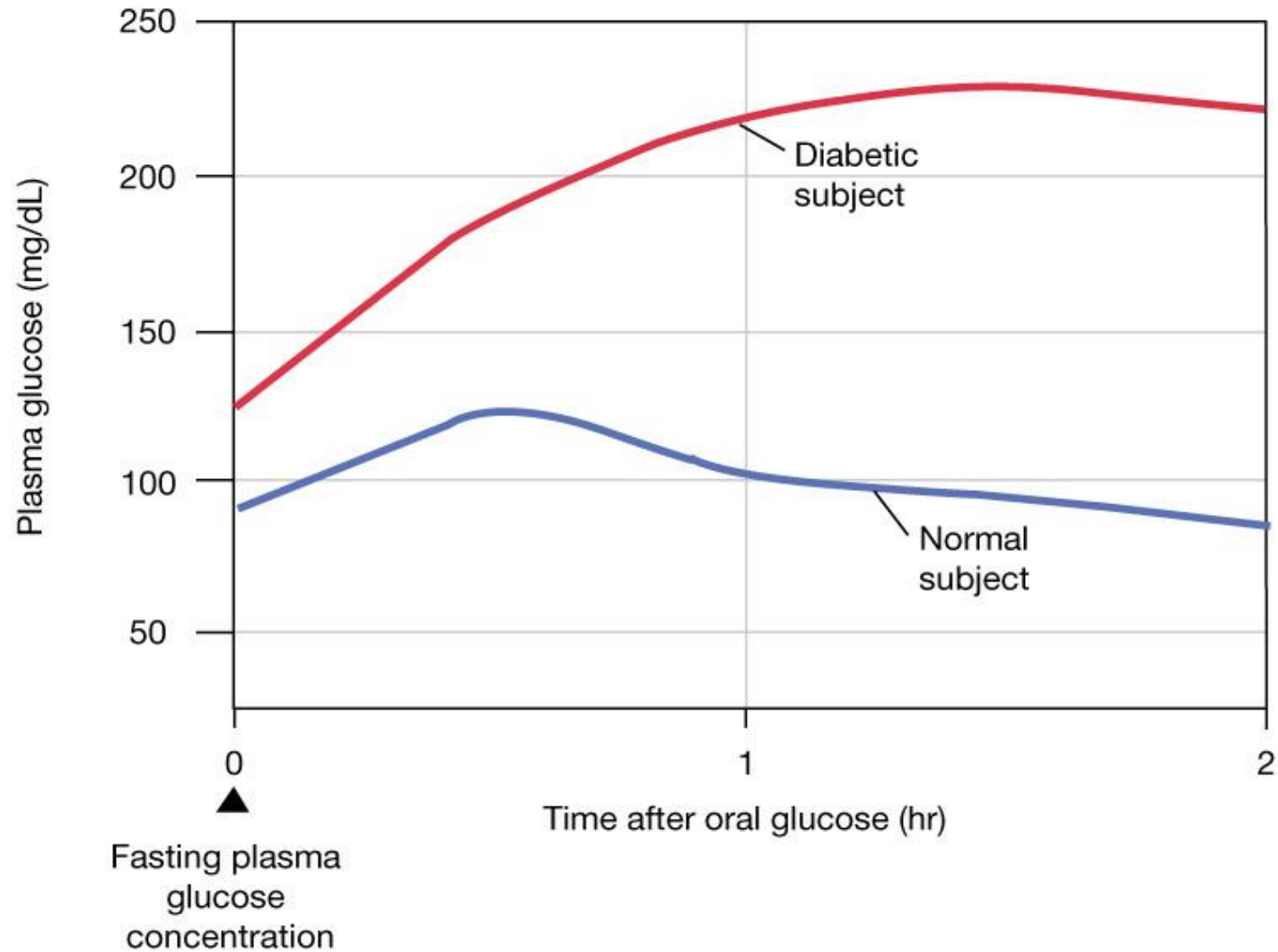
رسم تخطيطي يبين طوري تحرر الأنسولين كجواب لتسريب مقدار ثابت من الجلوكوز

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



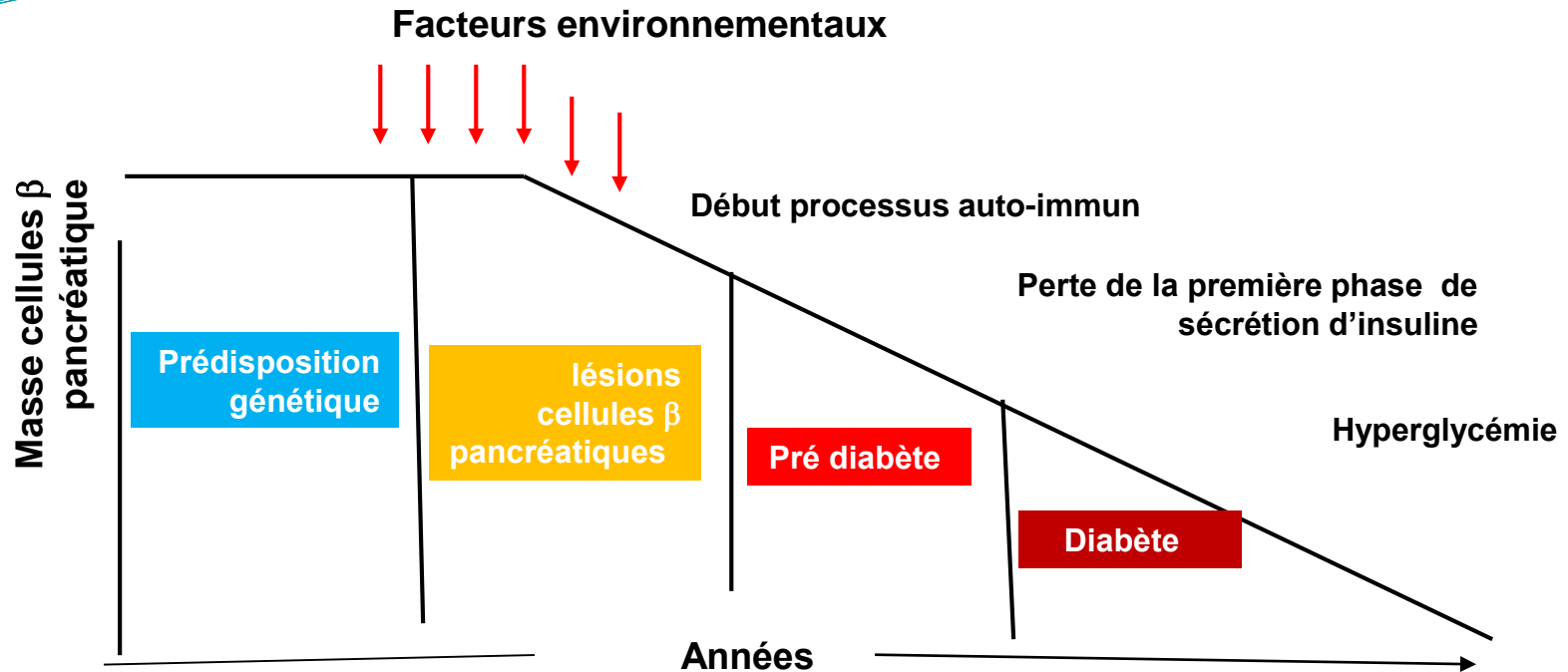
الأنسولين: $t_{1/2}$ 5 - 6 min

اختبارات تحمل الغلوكوز



Normal and abnormal glucose tolerance tests

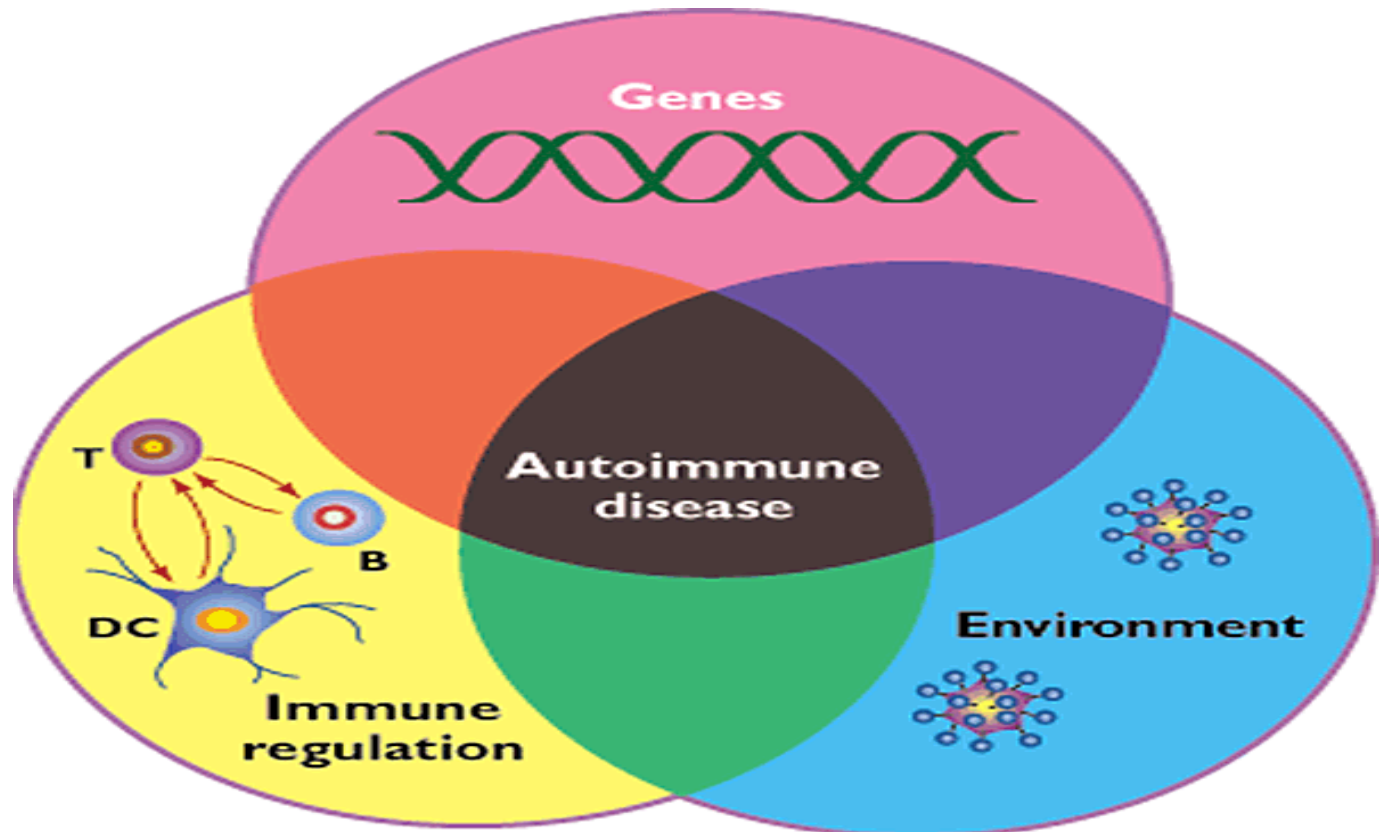
Natural History of Type 1 Diabetes



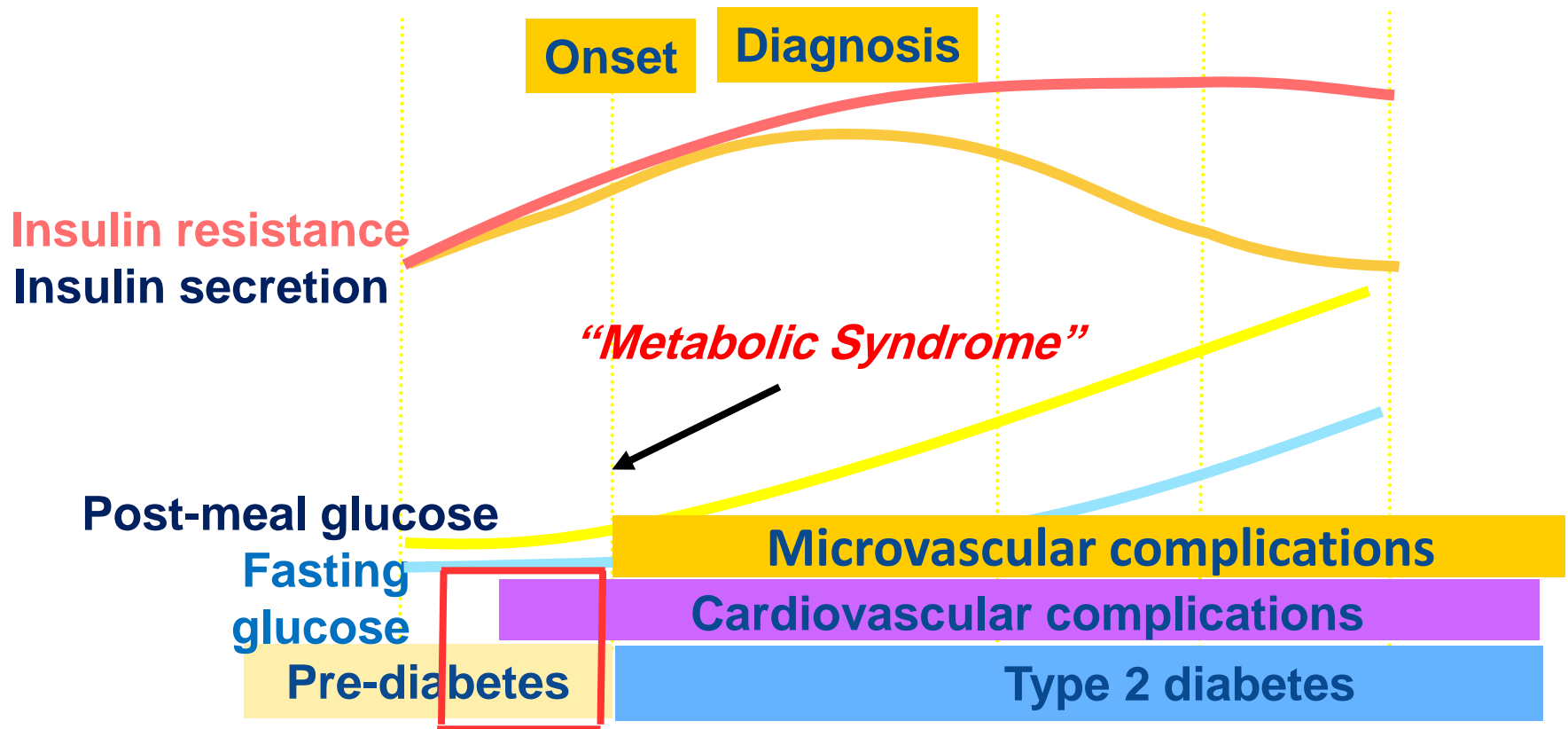
Adapté de Harrison LC et al. *Journal of autoimmunity*, 2008

- Selective destruction of β cells of LO in genetically predisposed individuals
chrom. 6 - HLA (DR3-DQ2 a DR4-DQ8), chrom. 11 - insulin 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

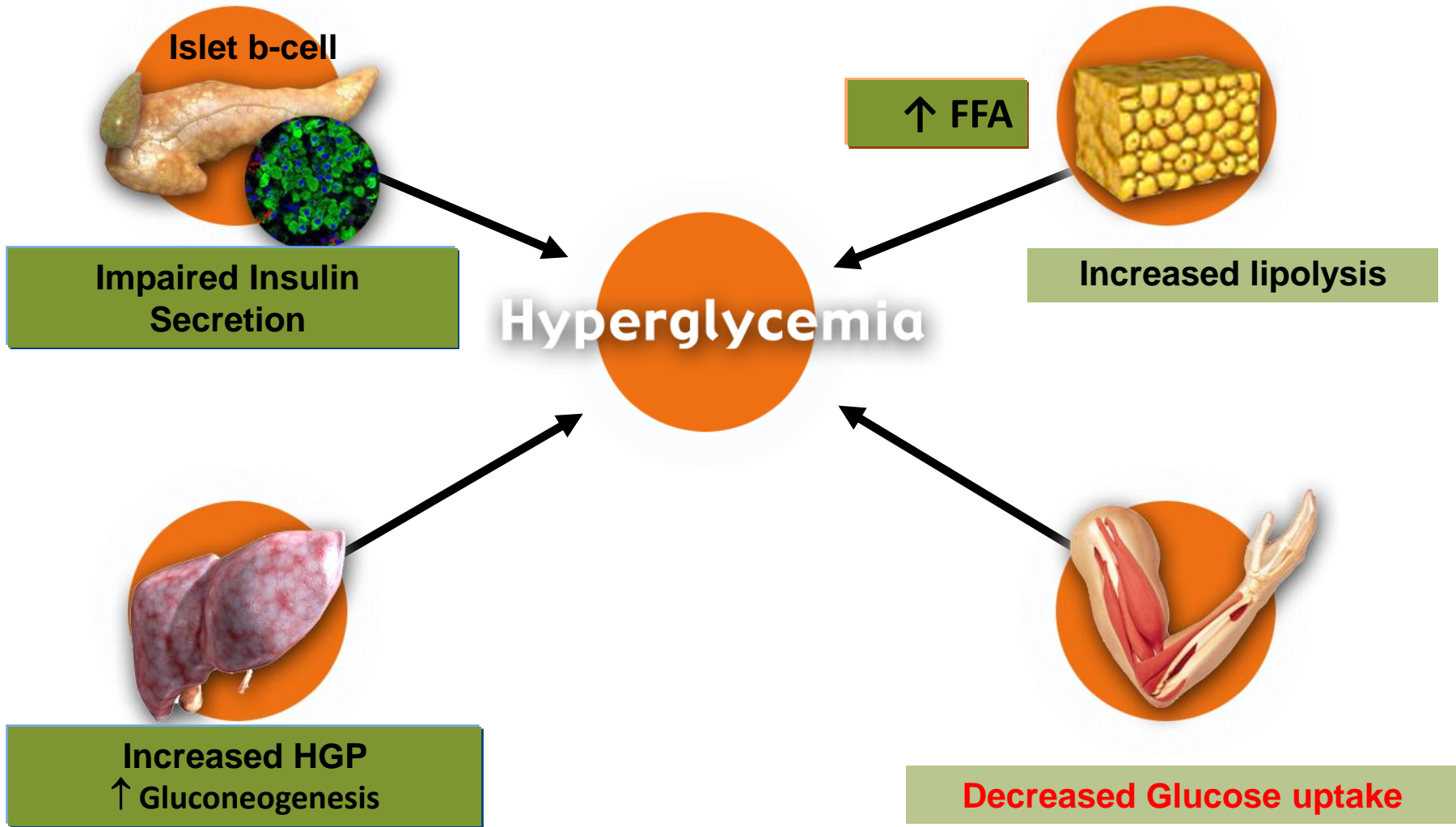


Natural History of Type 2 Diabetes



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

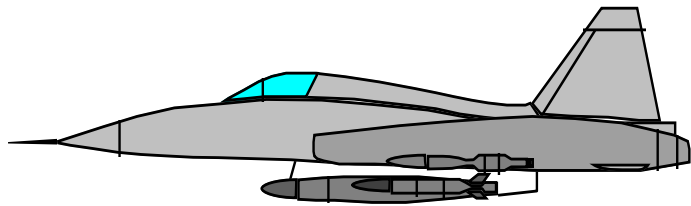


• وراثية

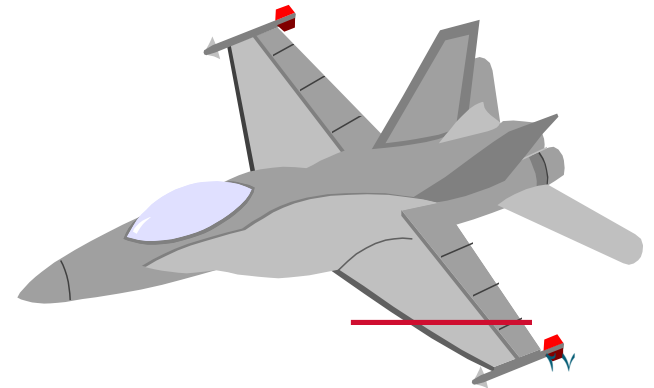
• غذائية (بدانة):
(BMI > 35)

• عداوى فيروسية:

rubeola, Cocksackie ...



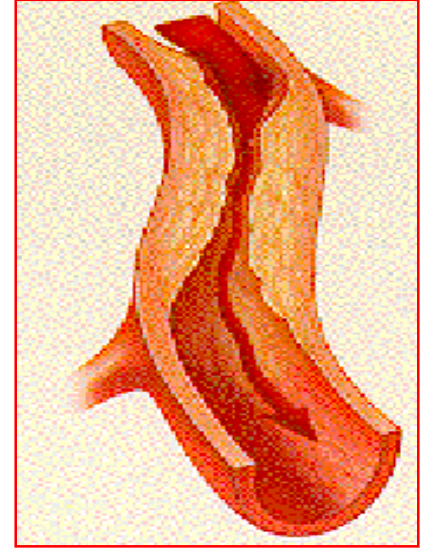
• الشدة



اختلالات الداء السكري

تصلب الأوعية الدموية الكبيرة

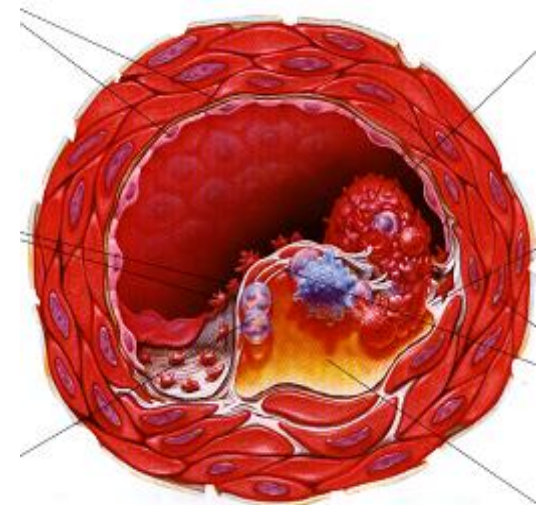
- أمراض الشرايين الإكليلية
- قصور التروية في القدم (القدم السكرية)
- السكتة



تصلب الأوعية الدموية الصغيرة

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

إنتانات



الداء السكري النمط 1

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**

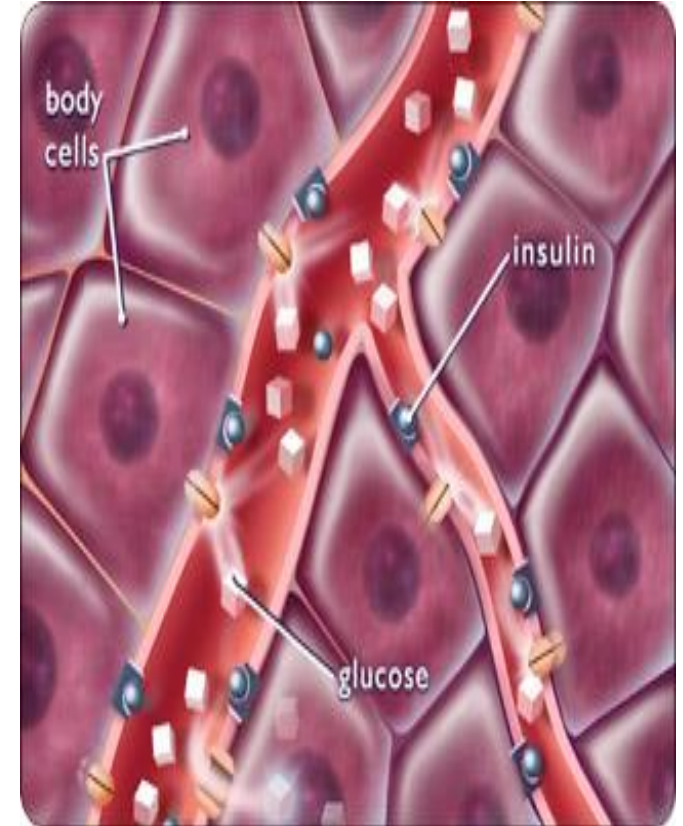
• ارتشاح جزر لانغرهانس بوحيدات النوى

• أجسام ضدية لخلايا جزر لانغرهانس

• تتطور العلامات عندما تتخرب 80% من الجزر

الداء السكري من النمط II (NIDDM)

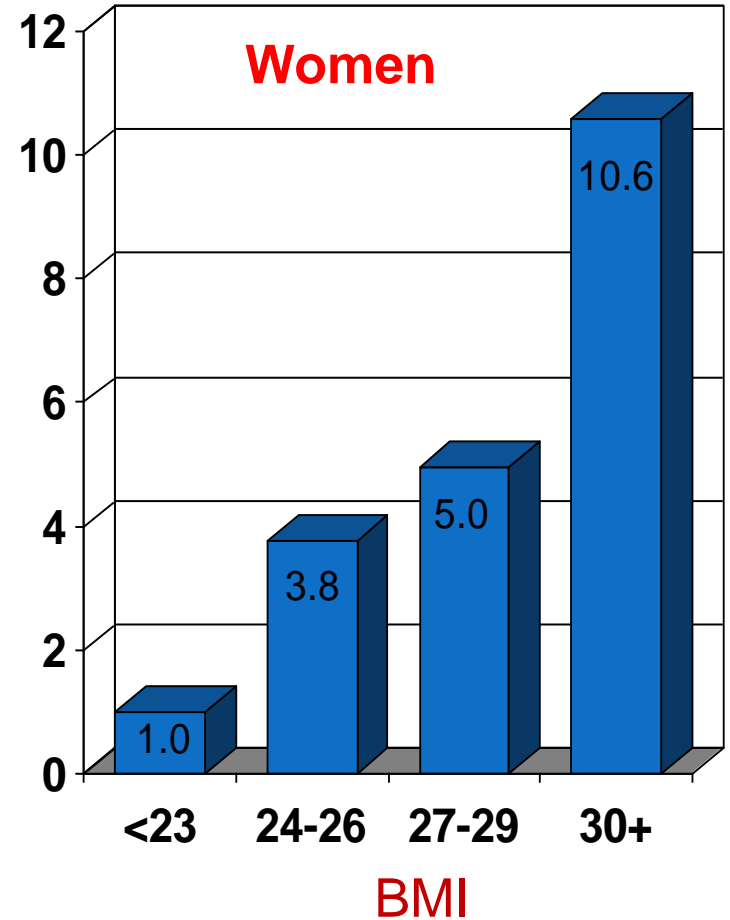
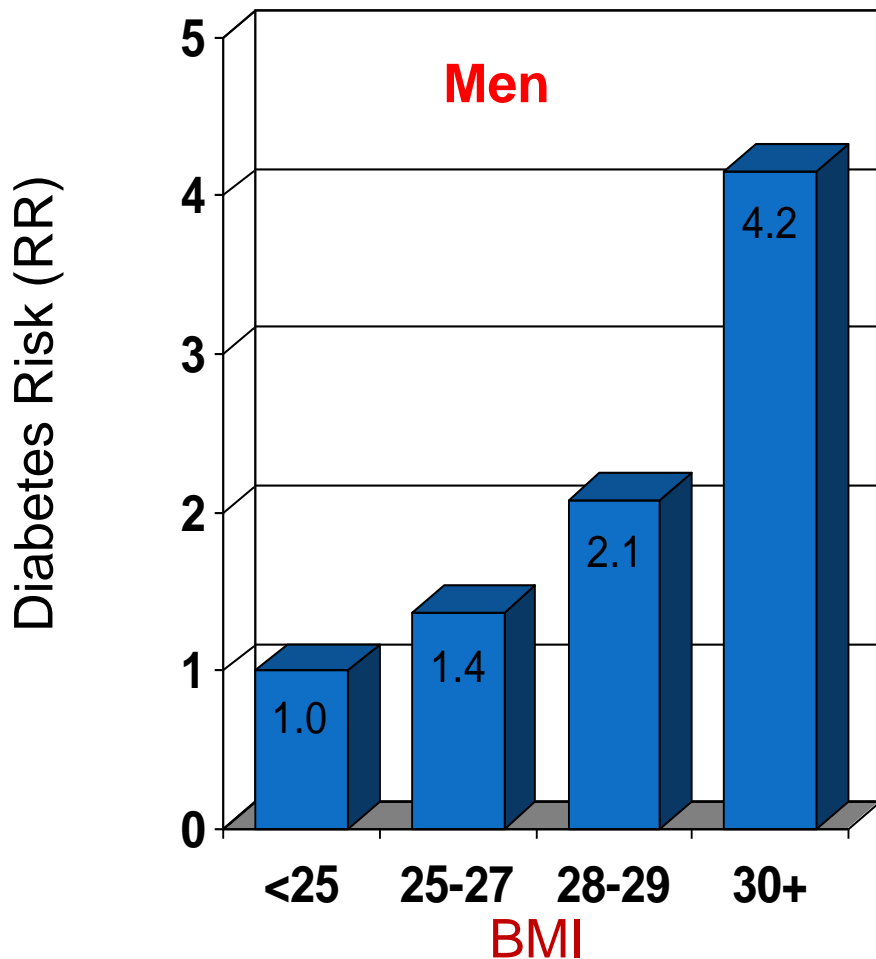
- ارتفاع غير طبيعي للغلوكوز في الدم
- نقص إنتاج الأنسولين من البنكرياس
أو مقاومة العضوية لتأثيرات الأنسولين
- بدء < 40 سنة
- ↓ في كتلة جزر لانغرهانس 50%
- مقاومة نسبية للأنسولين
- ↓ عدد مستقبلات الأنسولين
- حوالي 90% من المرضى بدينين



المقاومة للأنسولين: الأسباب والنتائج

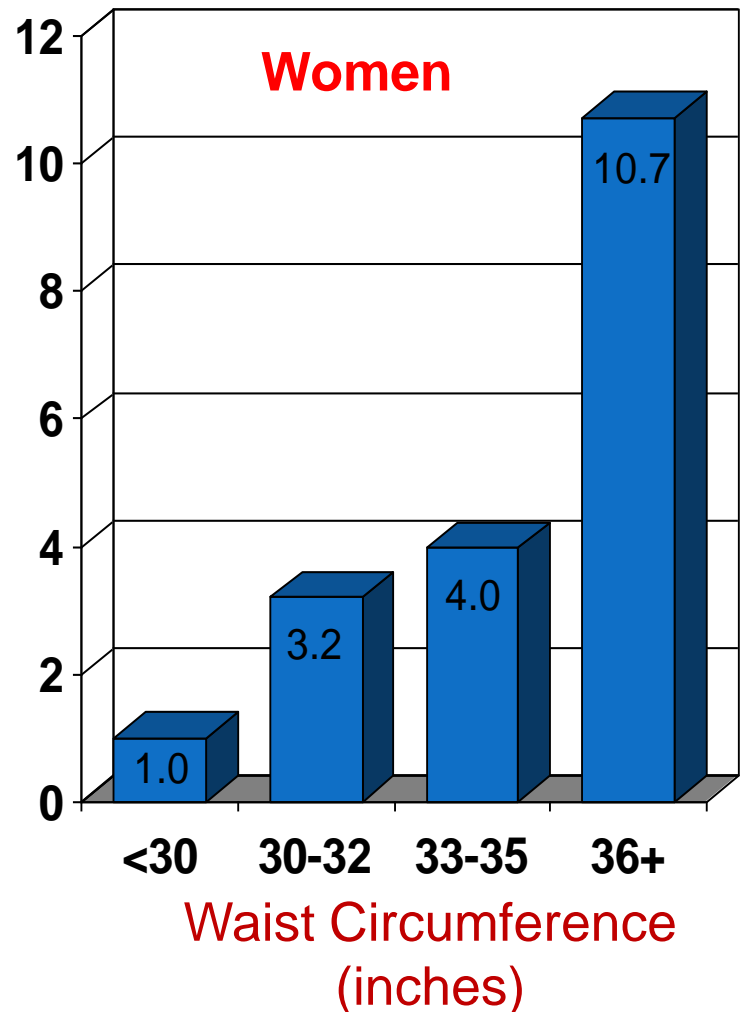
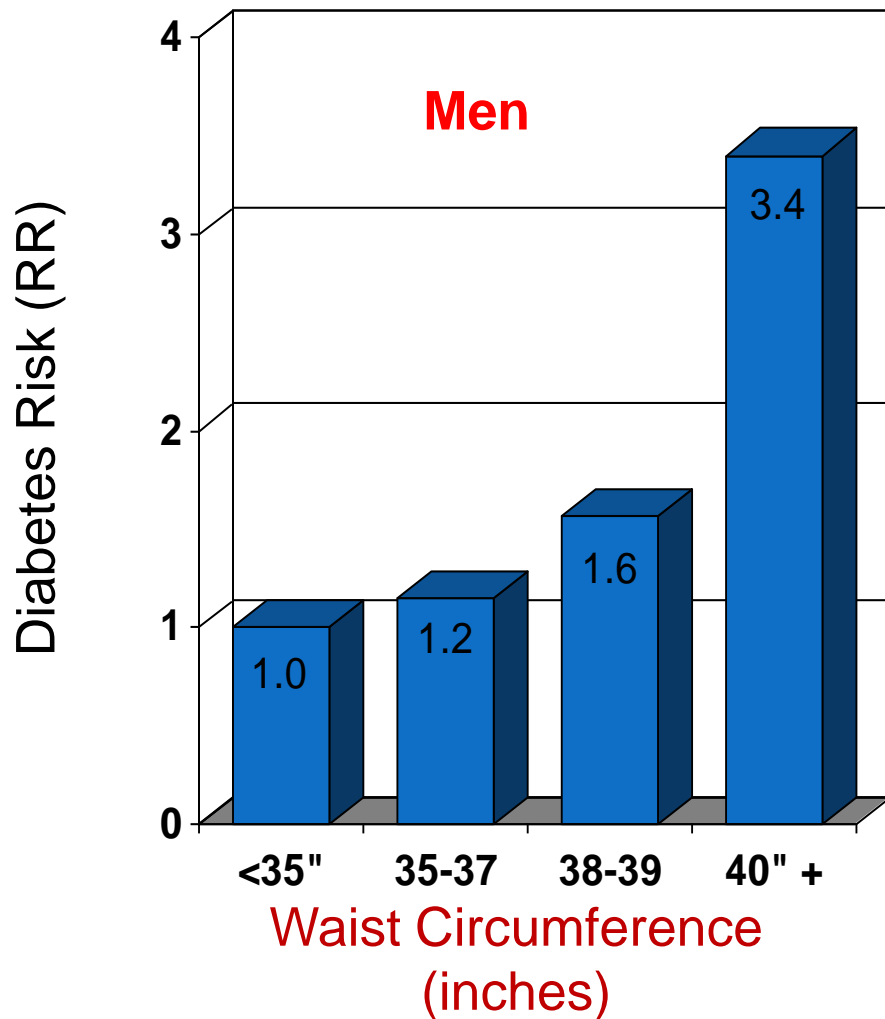


BMI and Risk of Type 2 Diabetes



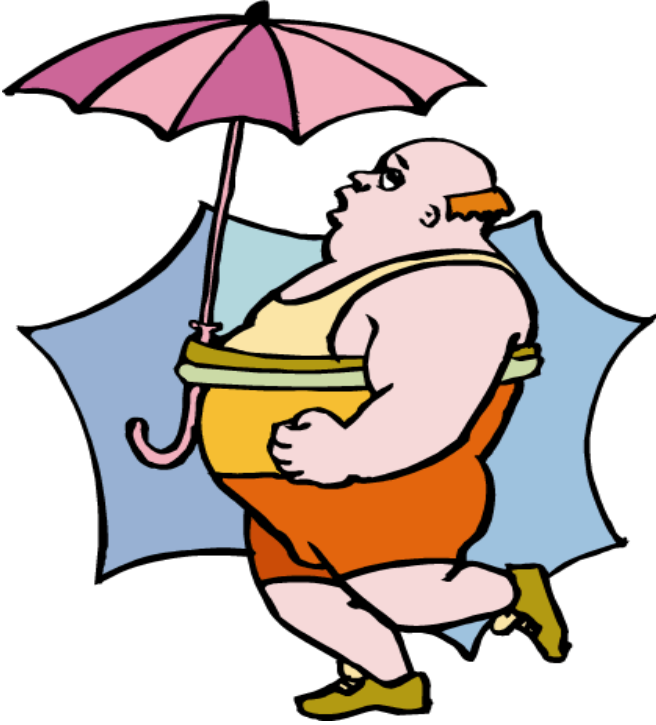
Source: *American Journal of Clinical Nutrition*. Sept. 2006.

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

- عيار سكر الدم الصيامي (على الريق)

- سكر الدم العشوائي

- اختبار تحمل الجلوكوز الفموي (OGTT)

- 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 %

تدبير الاداء السكري

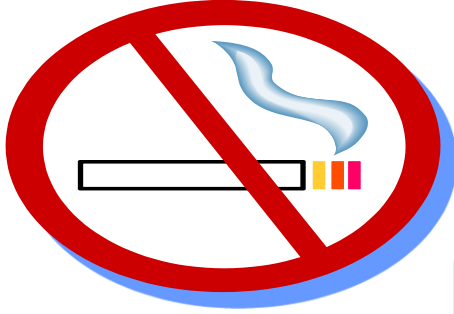
أهداف معالجة الداء السكري

- 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

- Blood for glucose
- Urine for glucose and ketones

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

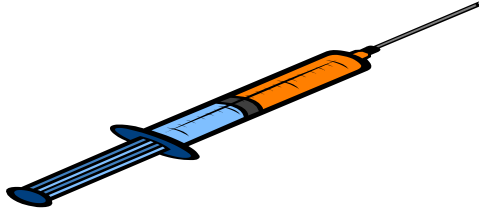
Diabetes: Treatment Goals

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

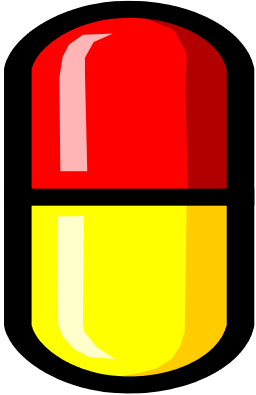
* for women HDL-C goal may be increased by 10 mg/dl

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

الأدوية الخافضة لسكر الدم

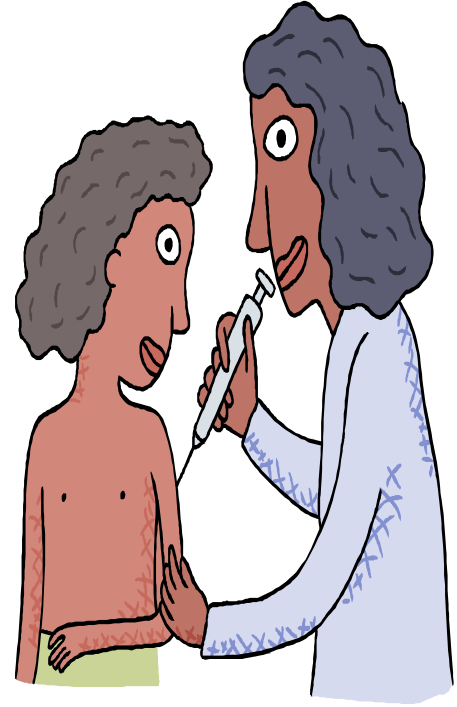


- **الـ Insulin:** يعطى حقناً أو بالاستنشاق
- **الأدوية التي تعطى حقناً وهي ليست انسولينات:**
 - مشابهات الـ **Pramlintide :Amyline**
 - مشابهات الـ **Exenatide : GLP-1**
- **خافضات سكر الدم الفموية:**



- **Metformin**
- **Sulfonylureas**
- **Thiazolidinediones**
- **Meglitinides**
- **DPP-4 Inhibitors**
- **Alpha-Glucosidase Inhibitors**
- **SGLT-2 Inhibitors**

الأنسولين التجاري (1)



- 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
- تختلف مستحضرات الأنسولين عن بعضها بـ :
 - بدء التأثير
 - فترة التأثير
 - درجة النقاوة
 - المصدر

الأنسولين التجاري (2)

- يستخلص الأنسولين من بنكرياس البقر أو الخنزير:
- يختلف أنسولين البقر عن أنسولين البشر بثلاث حموض أمينية
- يختلف أنسولين الخنزير عن الأنسولين البشري بحمض أميني وحيد
- سمحت تقنية حضانة الـ DNA في الزجاج بتصنيع أنسولين له نفس تركيب الأنسولين البشري (H)

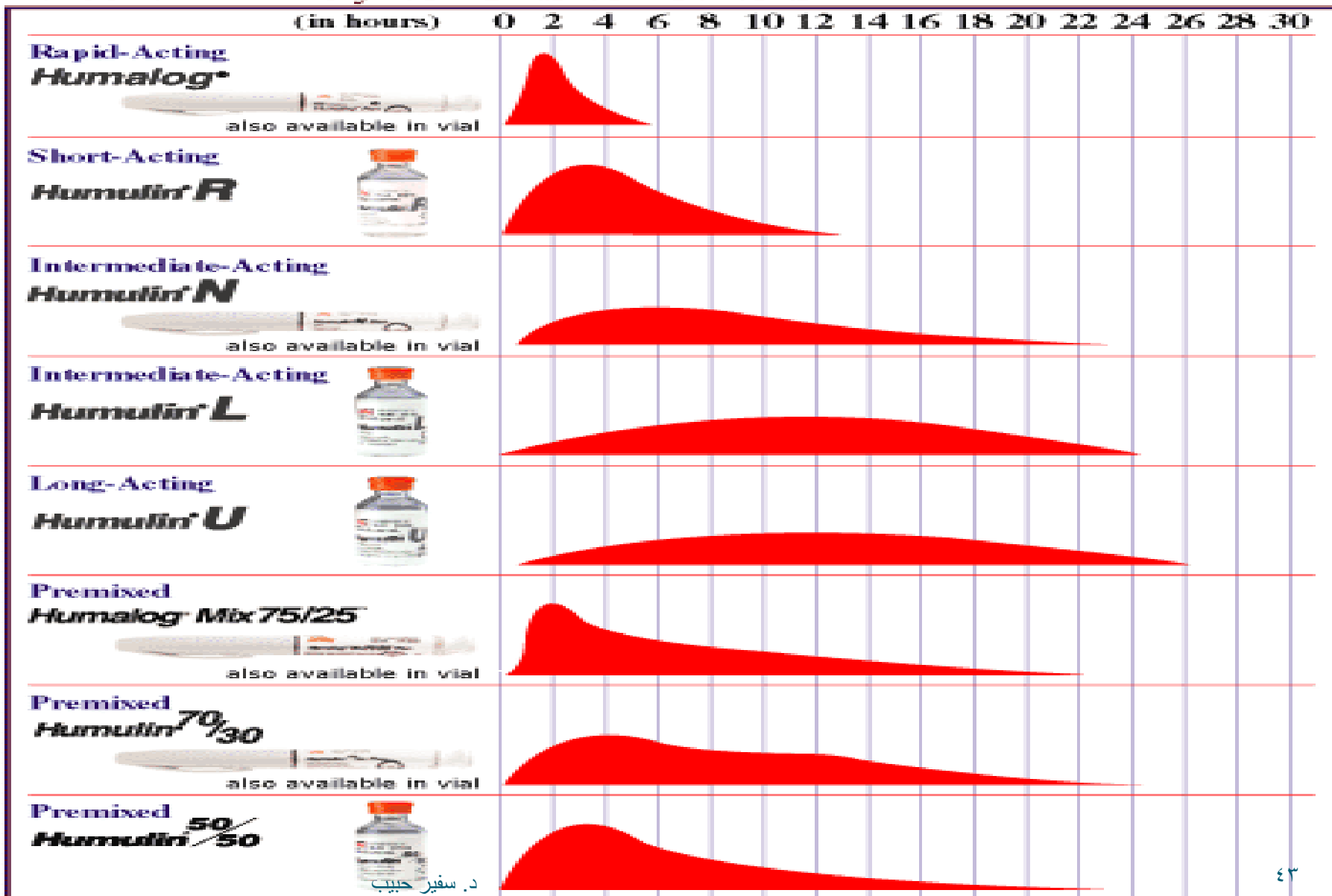
تتصف جميع مستحضرات الأنسولين المتوفرة حالياً بنقاوة كبيرة

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

Time of Activity of Human Insulins*



مقارنة بين الأنسولينات

1

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

● الأنسولينات قصيرة (سريعة) التأثير:

- Actrapide HM ®

- Insuman Rapide ®

- Humulin R ®

- Insulin Lispro

● الأنسولينات مديدة التأثير: (Glargine (Lantus®)

- أنسولين بشري صناعي مديد التأثير (< 24 ساعة)

- لا يمزج مع أي أنسولين آخر

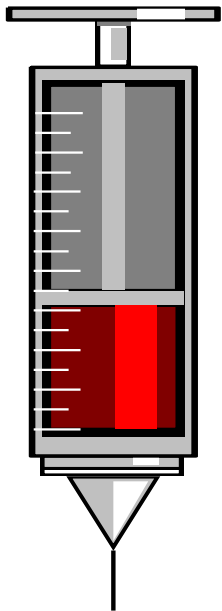
- لا يملك قمة تأثير

- يؤخذ قبل النوم

(Pens)

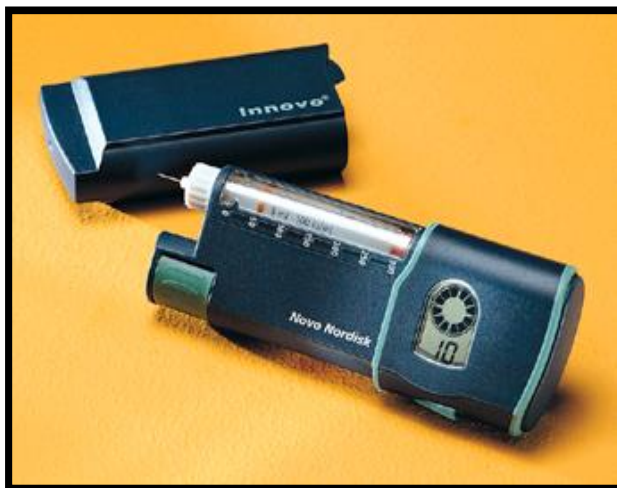


(Insulin vials, syringes and pumps)





Lilly



Novo د. سفیر حبیب



Others

Inhaled Insulin



Inhaled Insulin

- تم الترخيص لأول مستحضر أنسولين يعطى بطريق الاستنشاق (**Exubera**) من قبل الـ FDA في أيلول 2006
- كانت 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

Inhaled Insulin: 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 الحماض 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)

الـ Afrezza

- 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

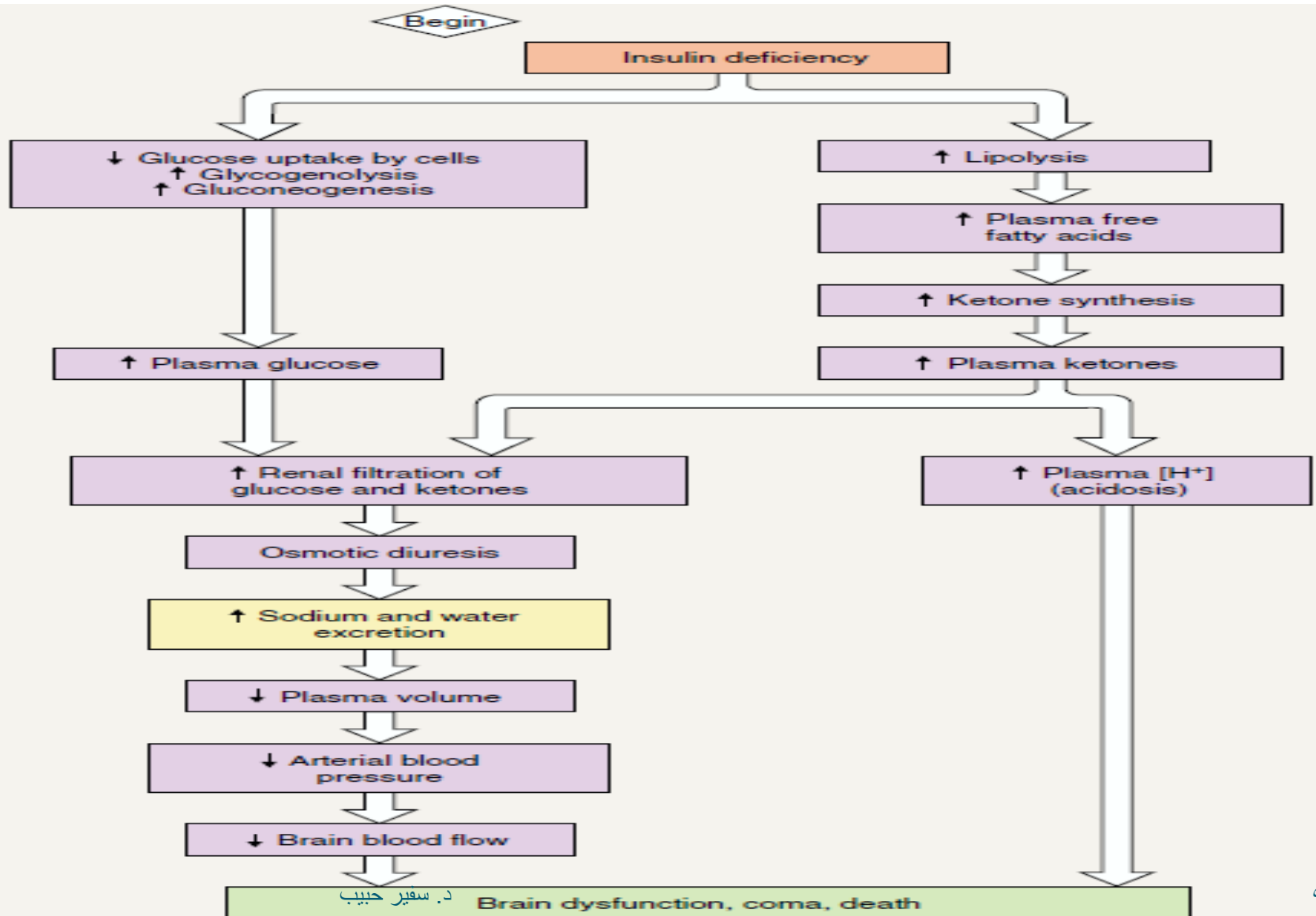
- الحساسية تجاه الأنسولين البشري النظامي أو أي من مكونات الـ Afrezza

الاستعمالات السريرية للأنسولين

- تستعمل الأنسولينات بشكل رئيس في معالجة IDDM
- تستعمل الأنسولينات عند مرضى NIDDM في الحالات الآتية:
 - الإنتانات الحادة
 - الحمل
 - العمليات الجراحية
 - الحروق
 - احتشاء العضلة القلبية
 - الحمض الكيتوني

Diabetic ketoacidosis:

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



التأثيرات غير المرغوبة للأنسولين

● تشمل التأثيرات غير المرغوبة للأنسولين:

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

المقاومة للأنسولين (الأسباب والنتائج)



Insulin Resistance Hyperinsulinemia

Hyperlipidemia

LDL goal < 100 mg/dl (< 70 mg/dl)
HDL goal > 40 in men and 50 in women
Triglycerides < 150 mg/dl

Hyperglycemia

HbA1C < 7%
FPG 90-130 mg/dl
PPPG < 180 mg/dl

Hypertension

< 130/80 mm Hg

Hypercoagulable/ Inflammatory State

Low dose Aspirin daily

Injectable Noninsulin Agents

- أدوية حديثة تستعمل لمعالجة الداء السكري من النمط II يمكن أن تحسن وظيفة خلايا β

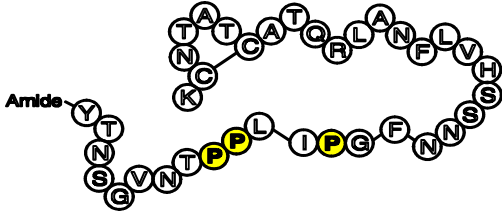
- مشابهات الـ **GLP1**:

Exenatide (Byetta®)

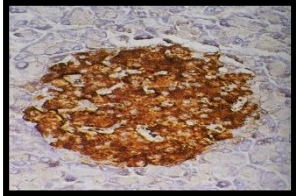
- مشابهات الـ **Amylin**:

Pramlintide (Symlin)®

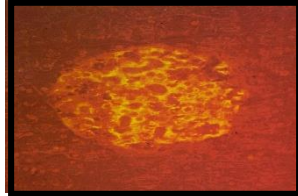
Amylin



- 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



Amylin



Insulin

- يثبط إفراز الجلوكاغون
- يبطئ من إفراغ المعدة
- يرسل إشارة الشبع إلى الدماغ

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 الطعامية فيبطئ من إفراغ المعدة
- يمنع ارتفاع غلوكاغون المصل بعد الوجبة الطعامية
- 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 الطعامية الرئيسية

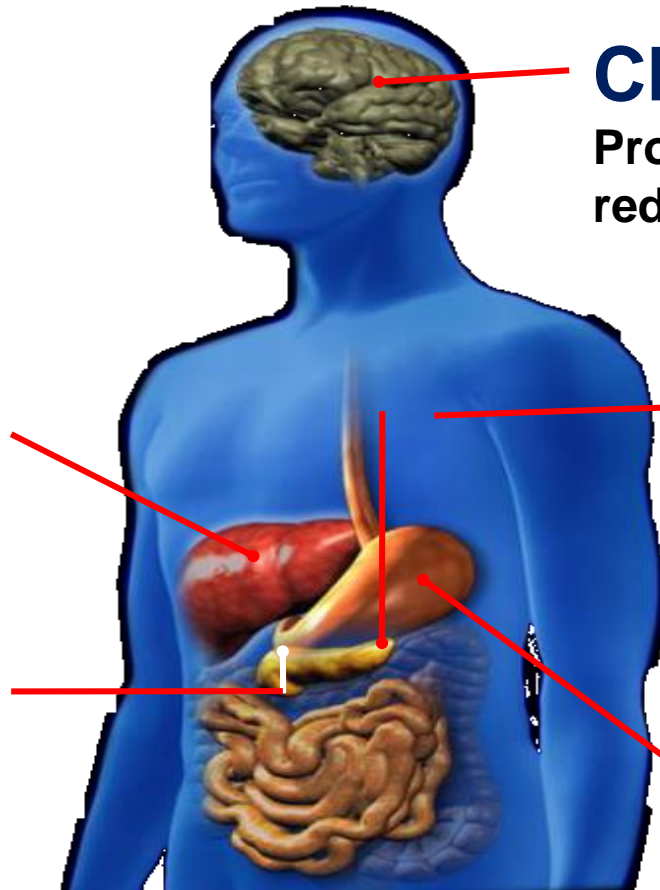
Multiple Sites of Action of Pramlintide

Liver:

Reduces hepatic glucose output by inhibiting glucagon release

Alpha cell:

Inhibits glucagon secretion



CNS:

Promotes satiety and reduction of appetite

Beta cell:

None

Stomach:

Slows gastric emptying

INCRETIN

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



• مشابهات الـ INCRETINS:

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 الطعامية
- تبطئ سرعة إفراغ المعدة
- تنقص الشهية وتحدث تناقصاً في الوزن

(GLP-1) Glucagon like peptide 1

يبدل العديد من الوظائف عند الإنسان

GLP-1: Secreted upon the ingestion of food

Promotes satiety and reduces appetite

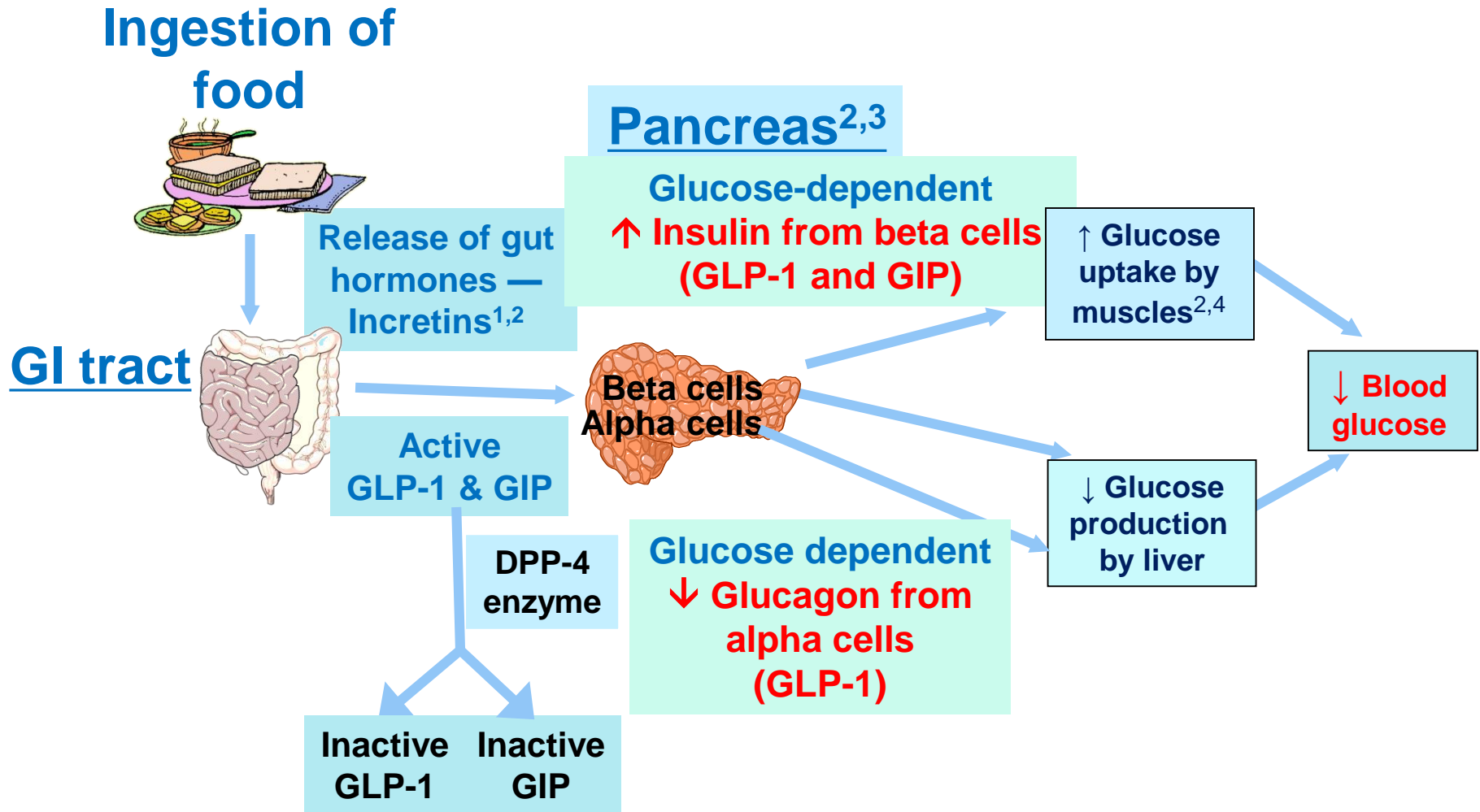
Alpha cells:
↓ Postprandial glucagon secretion

Liver:
↓ Glucagon reduces hepatic glucose output

Beta cells:
Enhances glucose-dependent insulin secretion

Stomach:
Helps regulate gastric emptying

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.

Exenatide (Byetta)[®]

- هو دواء مساعد للداء السكري نمط II ينقص من الـ A1C بمقدار 0.5-1% نتيجة إنقاص مستويات الغلوكوز بعد الوجبة الطعامية
- ↓ الوزن (2-3 كغ خلال 6 أشهر)
- ↓ سكر الدم
- أهم التأثيرات غير المرغوبة (30-45 % من المرضى المعالجين): غثيان، إقياء، إسهال
- 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 البدني خلال 6 أشهر

Exenatide (Byetta)

• المزايا:

- يمكن مشاركته مع
sulfonylureas,
metformin,
thiazolidinediones
- أقلام (5 mcg, 10 mcg)
- ↓ HbA1c بمقدار 1-0.5 %
- ↓ الوزن

• المساوئ:

- حقتان/اليوم
- نصف عمر حيوي قصير
- تأثيرات غير مرغوبة هضمية
- غالي الثمن
- لا يعطى عند مرضى الداء السكري
نمط I

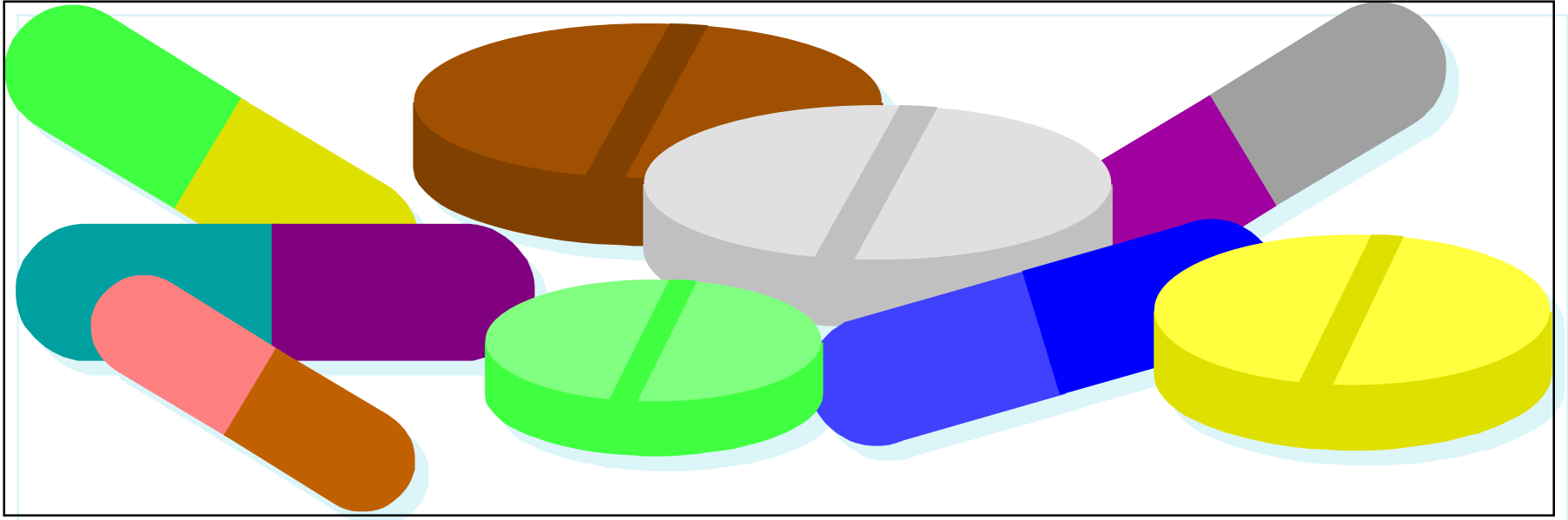
Liraglutide (Victoza)[®]

- هو مشابه حديث **مديد التأثير** نحصل عليه بأسيلة الـ **GLP-1** بسلسلة حمض شحمي
- يعطى حقناً تحت الجلد مرة واحدة يومياً َّ َّ في أي وقت (بغض النظر عن توقيت الوجبات) بمقدار **0.6** أو **1.2** ملغ.
- **لا يعطى لوحده أبداً** (يمكن إضافته اذا لم يكن ضبط السكر كافياً عند المرضى المعالجين بالـ **Metformin** أو السلفاميدات الخافضة للسكر أو المشاركة بينهما)
- لا تعطى مشابهاً الـ **Incretins** **أثناء الحمل أو الإرضاع.**
- **يجب بدء العلاج بشكل تدريجي** لتجنب التأثيرات الهضمية غير المرغوبة

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

خافضات سكر الدم الفموية



• تستعمل عند مرضى NIDDM

خافضات سكر الدم الفموية المتوفرة (1)

• الأدوية التي تتبها إفراز الأنسولين:

- الـ **Sulfonylureas**:

* أدوية الجيل الأول كـ Tolbutamide

* أدوية الجيل الثاني كـ Glyburide

* أدوية الجيل الثالث كـ Glimepiride

- الـ **Meglitinides**:

* Repaglinide

* Nateglinide

خافضات سكر الدم الفموية المتوفرة (2)

• الأدوية التي لا تتبه إفراز الأنسولين:

- مثبطات الـ α -glucosidase : Acarbose, Miglitol

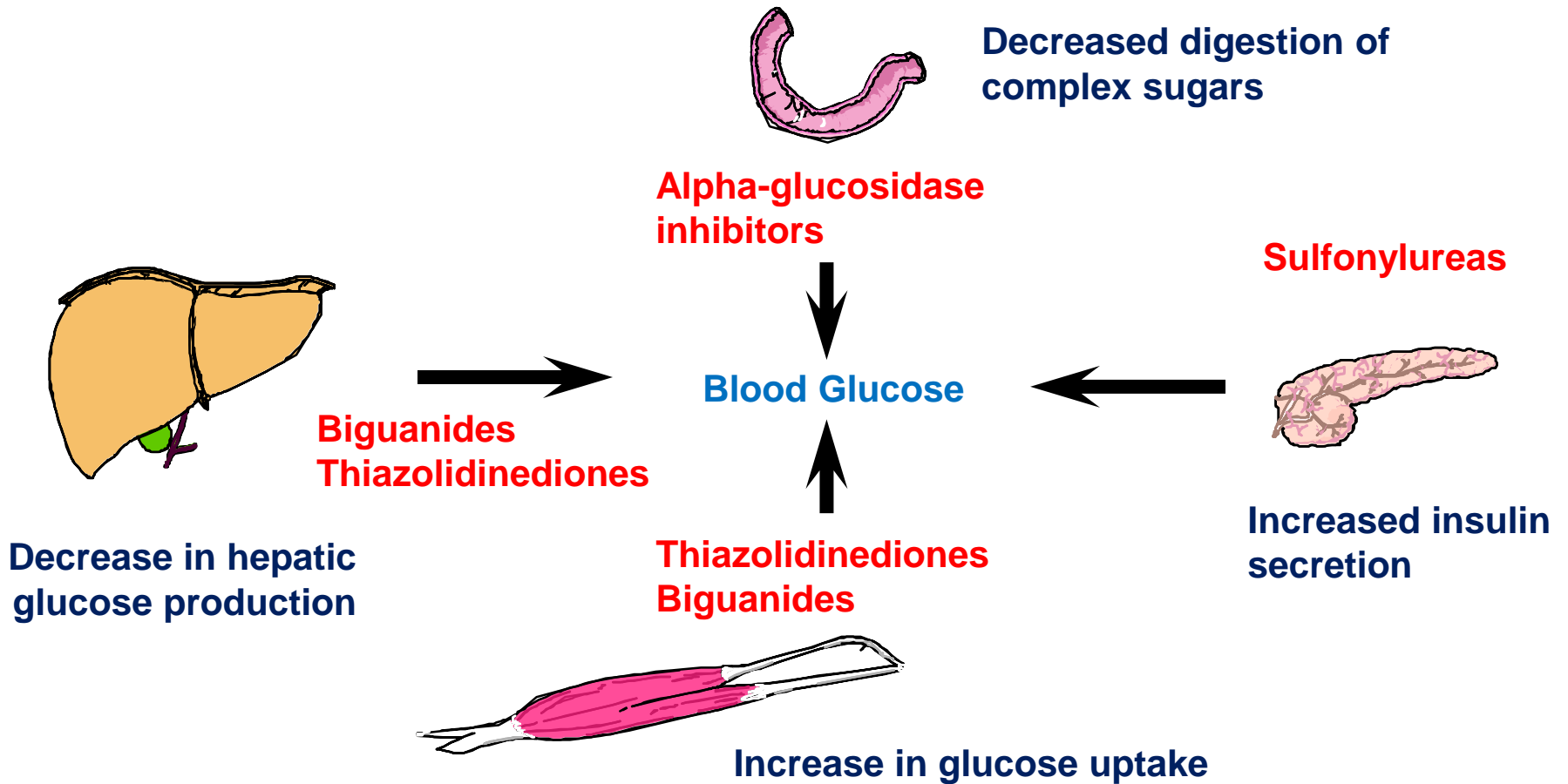
- الـ Biguanides : Metformin

- الـ Glitazones (مشابهات $\text{PPAR}\gamma$): Rosiglitazone, Pioglitazone

- مثبطات الـ DPP-IV : Sitagliptin

- مثبطات الـ SGLT-2 : Empagliflozin

آليات تأثير الأدوية الخافضة لسكر الدم



الـ (Metformin) Biguanides (1)

● يعتبر الخيار الأول في معالجة الداء السكري من النمط II (NIDDM) في الحالات المشخصة حديثاً

● الخيار المفضل عند المرضى البدينين

● يمكن أن يستعمل لوحده أو بالمشاركة مع أدوية أخرى خافضة للسكر الدموي

● آليات التأثير:

- الآلية الرئيسية هي **إنقاص الإنتاج الكبدي للغلوكوز** عن طريق تثبيط استحداث السكر

(زيادة الإنتاج الكبدي للغلوكوز هي المصدر الرئيسي لزيادة سكر الدم في النمط II من

الداء السكري وزيادة سكر الدم الصيامي (FPG)

- ينقص المقاومة للأنسولين بتأثير مباشر على الخلايا

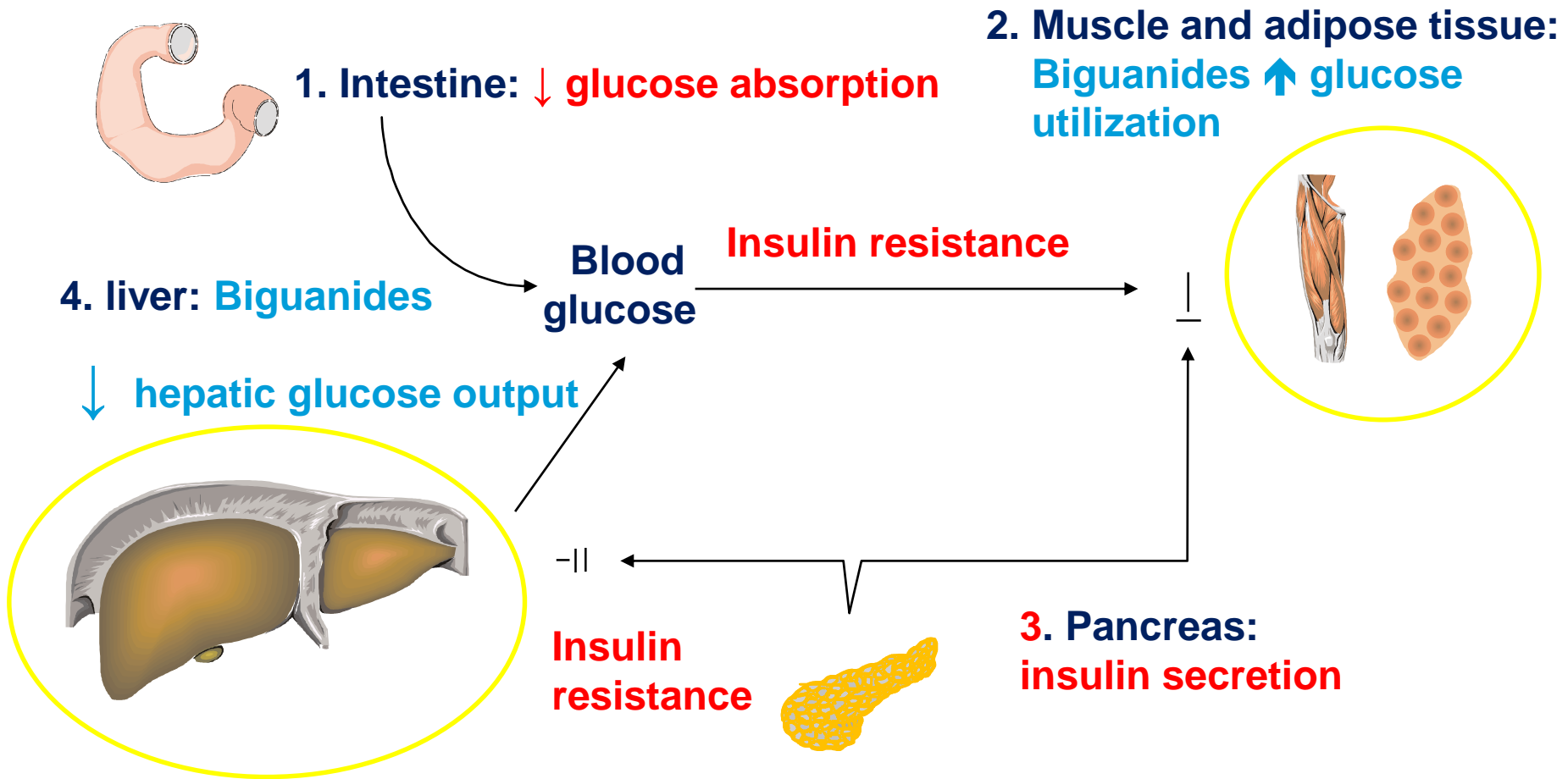
- يبطئ الامتصاص المعوي للسكريات

- ينبه **قبط واستعمال الغلوكوز في النسيج المحيطية** (العضلات، الخلايا الشحمية)

الـ (Metformin) Biguanides (2)

- **ينقص الوزن** قليلاً نتيجة نقص الشهية
- لا يحدث هبوطاً في سكر الدم لدى استعماله لوحده في المعالجة
- من الخصائص المهمة لـ Metformin قدرته على **خفض مستويات شحوم الدم** بشكل معتدل (TG, LDL, VLDL, total cholesterol) وزيادة HDLc
- تظهر التأثيرات الخافضة للشحوم بعد 4-6 أسابيع من الاستعمال
- **ينقص** حدوث الداء السكري عند الأشخاص الذين يعانون من **اضطراب تحمل السكر**
- يحسن وظيفة المبيض عند المرأة المصابة **بكيسات المبيض**
- **مضادات الاستطباب:** الحمل، الإرضاع، قصور كبد، قصور كلية، احتشاء قلب
- **احتياطات الاستعمال:** مراقبة الـ ECG والكرياتينين بشكل منتظم

آليات تأثير الـ Biguanides



(3) Metformin (Glucophage*)

- يطرح فقط عن طريق الكلية
- ينقص الوزن وهو المفضل عند المرضى البدينين
- يعطى بمقدار 1-3 غ يومياً بعد الوجبات مباشرة (2-3 مرات)
- تأثيراته غير المرغوبة هضمية (غثيان، اقياء، إسهال، آلام بطنية) وهي تتعلق بالجرعة

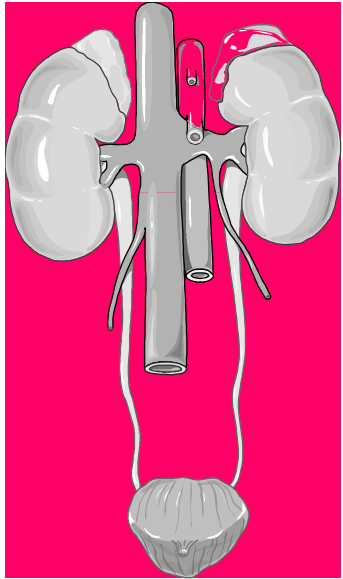
• **قد يحدث حماض لبني lactic acidosis في حالات نادرة :**

- يجب التفكير به إذا اشتكى المريض من تعب مترافق مع معص عضلي

- يجب إجراء عيار شوارد الدم واللاكتات بشكل إسعافي

- يحدث الحماض اللبني غالباً عند المرضى المسنين الذين يعانون من أذية كلوية

- يزداد احتمال حدوثه في حال وجود قصور كبد، تسمم كحولي، نقص أكسجة، زيادة الجرعة



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 كوليستيرول الدم
- يعطى عند المرضى الذين لديهم ارتفاع في سكر الدم الصيامي
- رخيص الثمن

• المساوئ:

- تأثيرات غير مرغوبة هضمية
- يمنع استعماله عند المصابين بقصور القلب وقصور الكلية والكبد
- ↓ فيتامين B12
- طعم معدني
- يخشى من إحداثه الحمض اللبني



ال (1) Sulfanylureas

• يمكن تصنيفها حسب مدة التأثير:

أ. مدة تأثير متوسطة (6-12 ساعة): كالـ Glipizide (Glibenese*)

يعطى بمقدار 5-2.5 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 جداً (أكثر من 24 ساعة): تعطى مرة واحدة يومياً

- Glipizide LP (Ozidia*)

- Carbutamide (Glucidrol*)

(2) Sulfonylureas

● آلية التأثير:

- زيادة إفراز الأنسولين من البنكرياس (حصر قنوات K^+ الحساسة لـ ATP)
- إنقاص إنتاج الغلوكوز في الكبد
- زيادة حساسية مستقبلات الأنسولين

● يفضل استعمالها عند:

- 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)

● يتم زيادة الجرعة تدريجياً

التأثيرات غير المرغوبة لـ Sulfonylureas

- تتجم معظم التأثيرات الجانبية لهذه المركبات عن قدرتها على إحداث:
 - زيادة الوزن (2-3 كغ)
 - فرط أنسولين الدم وبالتالي 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 المحبيبات، نقص الصفائح، توهج الوجه بعد تناول الكحول
- يتميز الـ **Glyburide** 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 Sulfonylureas

- الإزاحة من مواقع الارتباط ببروتينات البلازما:

Salicylates -

Sulphonamides -

- التداخل بمستوى الاستقلاب الكبدي:

- حث الاستقلاب: Rifampicin, Phenytoin

- تثبيط الاستقلاب: Cimetidine

- إنقاص الإطراح الكلوي:

Salicylates -

Allopurinol -

(3) Sulfonylureas

• المزايا:

- ↓ واضح وسريع في غلوكوز الدم
- رخيصة الثمن
- يمكن مشاركتها مع خافضات سكر الدم الفموية الأخرى كالميتفورمين ومثبطات α غلوكوزيداز

• المساوئ:

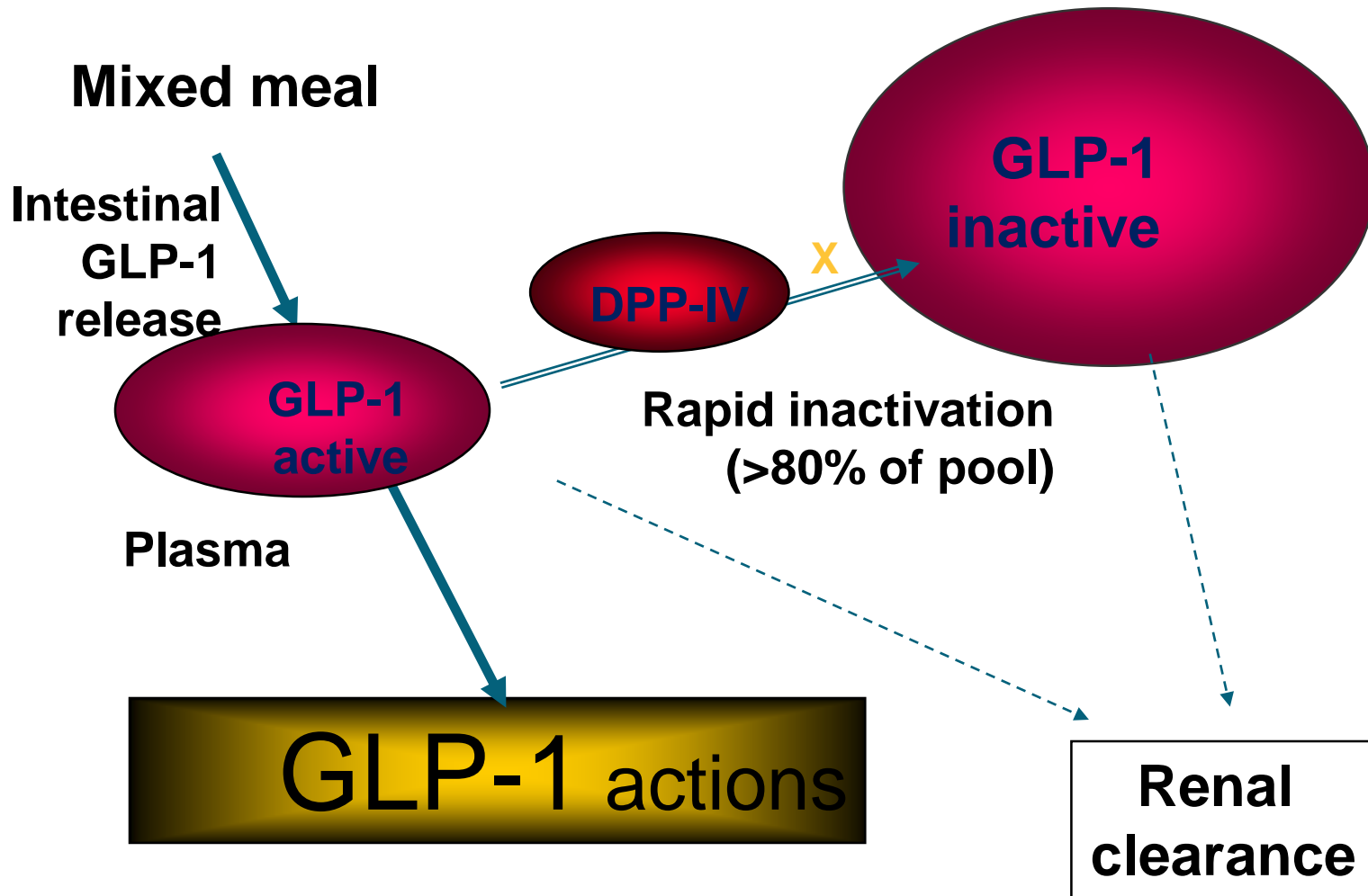
- هبوط سكر الدم
- تداخلات دوائية
- تبدأ فعاليتها بالتناقص بعد عدة سنوات من المعالجة

مثبطات الـ DPP-4

- تثبط إنزيم الـ 4 dipeptidyl-peptidase
- تزيد 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
- توصف مع الـ metformin أو مع الـ thiazolidinediones
- يجب ضبط المقدار عند المصابين بقصور الكلية
- أهم التأثيرات غير المرغوبة: ارتفاع الضغط الشرياني، إسهال، عداوى في السبيل التنفسي العلوي
- غالي الثمن

GLP-1 Secretion and Metabolism

DPP-IV Inhibitors



Sitagliptin (Januvia*)

- الاستعمالات السريرية:
- يستعمل كمعالجة وحيدة أو بالمشاركة مع metformin أو glitazones في الداء السكري نمط II بمقدار 100 ملغ مرة واحدة يومياً
- آلية التأثير:
- يثبط DPP-IV وبالتالي تبقى مستويات GLP-1 مرتفعة
- يزيد من إفراز الأنسولين
- ينقص بشكل واضح الغلوكوز بعد الوجبة الطعامية مقارنةً مع الـ placebo
- ينقص إفراز الـ glucagon
- الفوائد: - لا يسبب زيادة في الوزن (إنقاص الوزن؟)
- ↓ HbA1c بمقدار 0.5-1 %
- خطر حدوث هبوط في سكر الدم نادر الحدوث
- جيد التحمل (يحدث أحياناً إمساك خفيف، دوار)

Sitagliptin (Januvia*)

- توجد مشاركة ثابتة بين الـ Sitagliptin والـ Metformin تدعى **Janumet*** وهذا المركب مستعمل في الولايات المتحدة منذ عام 2007
- توجد مشاركة ثابتة بين الـ Sitagliptin والـ Simvastatin تدعى **Juvisync*** وهذا المركب مستعمل في الولايات المتحدة منذ عام 2011

(1) Meglitinides

- أهم الأدوية: الـ Repaglinide (Prandin*, Gluconorm*)
الـ Nateglinide (Starlix*)
- مفرزة للأنسولين (تأثيرها أقل وضوحاً من الـ sulfonylureas)
- تتميز بتأثير خافض للسكر قوي وقصير الأمد
- تعطى لوحدها أو بالمشاركة مع الـ Metformin
- يمكن البدء بمقدار 0.5-1 ملغ من الـ Repaglinide ثلاث مرات يومياً (الجرعة القصوى 4 ملغ X 4 مرات يومياً)
- 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)

(2) Meglitinides

- **التأثيرات غير المرغوبة:**

- هبوط معتدل في 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

(3) Meglitinides

• المزايا:

- نصف عمر حيوي قصير
- 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
- غالية الثمن

(Glitazones) Thiazolidinediones

Rosiglitazone (Avandia*) -

Pioglitazone (Actos*) -

● آلية التأثير:

- ↓ المقاومة تجاه الأنسولين

- زيادة حساسية المستقبلات في العضلات والخلايا الشحمية والكبدية

- زيادة فعالية الأنسولين الدوراني

● تستعمل لوحدها أو بالمشاركة مع بقية خافضات السكر الفموية أو الأنسولين

● يوصى بها كبديل لـ Metformin في حال فشل المعالجة أو وجود مضاد

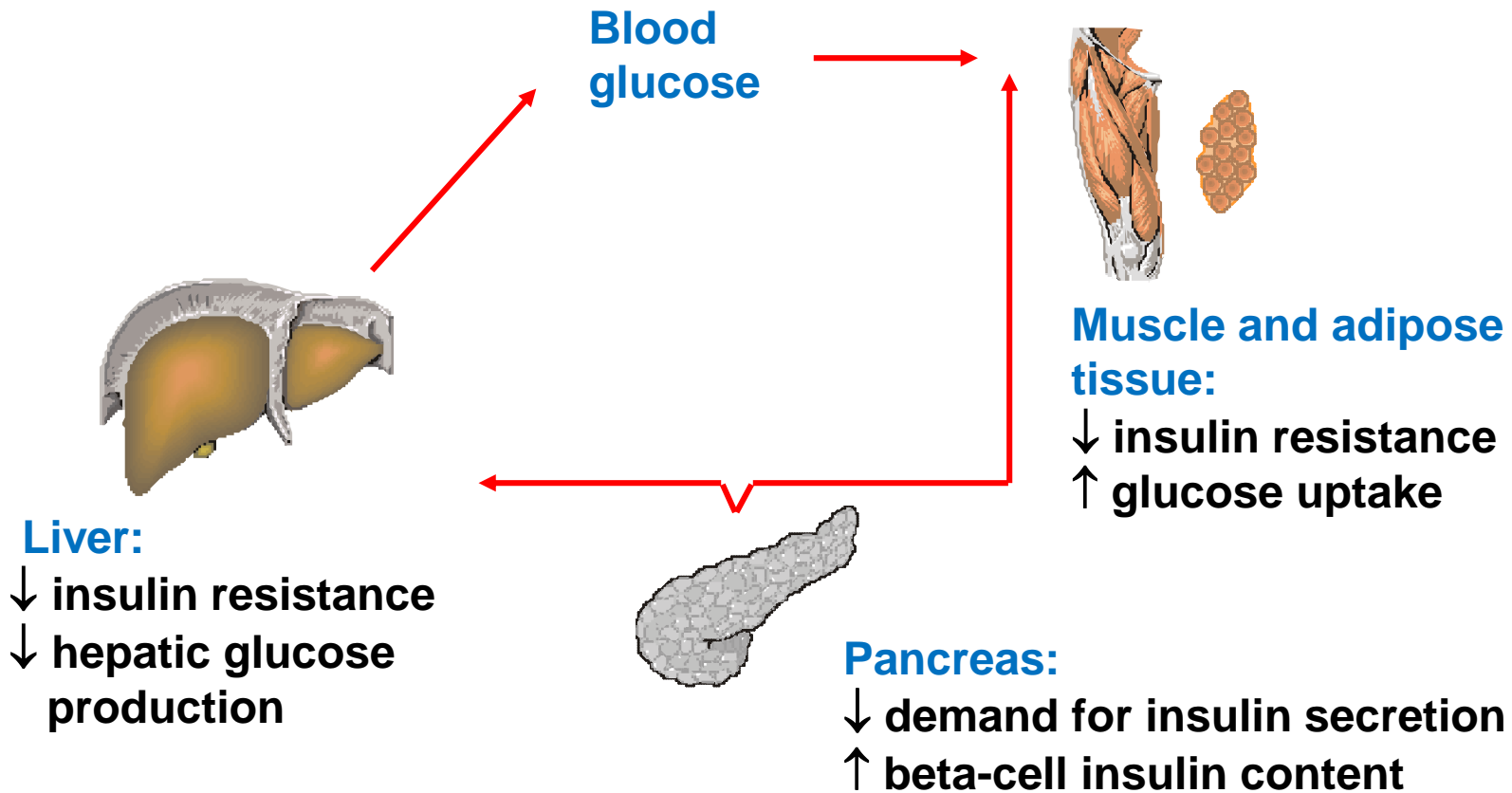
استطباب

● تسبب زيادة في الوزن (زيادة النسيج الشحمي تحت الجلد، احتباس السوائل)

● تحدث 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



المقاومة للأنسولين وThiazolidinediones

- تنقص الـ **TZDs** المقاومة تجاه الأنسولين لكن الآلية غير محددة بشكل كامل
- تؤثر الـ **TZDs** على **peroxime proliferator-activated receptor γ** (PPAR γ) وهو مستقبل هرموني داخل خلوي (نووي)
- ارتباط الـ **TZDs** بهذه المستقبلات ينظم إنتاج الحموض الدسمة الحرة (في الخلايا الشحمية) واستقلاب الغلوكوز 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** والـ **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 منتظم 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)

- تم سحب الـ Rosiglitazone من الأسواق في الاتحاد الأوروبي
د. سفير حبيب

(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 ↓

• المساوئ:

- يحتاج لعدة أسابيع للوصول إلى مستوى مثالي للغلوكوز
- وذمة محيطية
- زيادة وزن
- وذمة في اللطخة الصفراء
- مراقبة وظائف الكبد
- LDL ↑
- غالي الثمن

مثبطات الـ SGLT-2 (1)

- تثبط النواقل المشتركة للصوديوم والغلوكوز الموجودة في الأنابيب القريب خاصة SGLT-2 (Sodium glucose cotransporter 2) الأمر الذي يؤدي إلى منع عود امتصاص الغلوكوز (زيادة خروج السكر في البول)
- تعطى عن طريق الفم، مرة واحدة يومياً

• من هذه المركبات:

- الـ Empagliflozin (Jardiance*)
- الـ Dapagliflozin (Forxiga*)
- الـ Canagliflozin (Invokana*)
- الـ Ertugliflozin (Steglatro*)

- تعطى لوحدها أو بالمشاركة مع الـ metformin أو بقية خافضات سكر الدم الفموية

متبطات الـ SGLT-2 (2)

- تنقص خضاب الدم السكري بمقدار 0.5-1%، كما أنها تنقص الوزن ومستويات الشحوم
- تخفض الضغط الشرياني وتحسن وظائف البطانة الوعائية
- أظهرت هذه الأدوية تأثيرات مهمة في الوقاية من الاختلالات القلبية والكلىوية
- يمكن أن تعزى التأثيرات الوقائية للقلب إلى:
 - تحسين استقلاب الخلايا القلبية
 - تحسين وظيفة القلب من خلال إنقاص الحمل القبلي (إطراح الصوديوم، إدرار حلولي) وإنقاص الحمل البعدي (إنقاص الضغط الشرياني وتحسين وظيفة الأوعية)
 - تعديل اصطناع الـ cytokines والـ adipokines
 - إنقاص عملية التنخر والتليف في العضلة القلبية

Table 1. Available SGLT2 inhibitor preparations.

Medication	Dose (mg)	Frequency
Dapagliflozin	5; 10	Once daily
Dapagliflozin/ metformin	5/850; 5/1000	Twice daily, with food
Dapagliflozin/ saxagliptin	10/5	Once daily
Canagliflozin	100; 300	Once daily, before first meal of day
Canagliflozin/ metformin	50/850; 50/1000; 150/850; 150/1000	Twice daily, with food
Empagliflozin	10; 25	Once daily
Empagliflozin/ metformin	5/850; 5/1000; 12.5/850; 12.5/1000	Twice daily, with food
Empagliflozin/ linagliptin	10/5; 25/5	Once daily
Ertugliflozin	5; 15	Once daily

الـ Empagliflozin (Jardiance*)

- تثبط الـ SGLT-2 الأمر الذي يؤدي إلى زيادة خروج السكر في البول
- يعطى عن طريق الفم، مرة واحدة يومياً (10 أو 25 ملغ) مع أو بدون الطعام
- مرخص في الـ USA منذ عام 2014
- يمنع استعماله في حال وجود أذية كبدية شديدة
- القصور الكلوي:

- لا حاجة لتعديل الجرعة إذا كانت تصفية الكرياتينين < 60 مل/د
- يجب عدم تجاوز 10 ملغ إذا كانت تصفية الكرياتينين 45-60 مل/د
- يجب وقف الدواء إذا كانت تصفية الكرياتينين > 45 مل/د
- يجب عدم استعمال الدواء في المراحل النهائية من قصور الكلية أو المرضى الخاضعين لغسيل الكلية

مثبطات α - Glucosidase

**Acarbose (Glucor*) -
Miglitol (Diastobol*) -**

- تثبط أنزيمات α -glucosidases المعوية المسؤولة عن هضم الكربوهيدرات
- **تنقص سرعة امتصاص الغلوكوز** (تنقص غلوكوز الدم بعد الوجبة الطعامية)
- تعطى لوحدها أو بالمشاركة مع بقية خافضات سكر الدم الفموية (الميتفورمين و/أو السلفاميدات الخافضة للسكر)
- تعطى بمقدار 50-100 ملغ عند بداية كل وجبة طعامية
- تتميز بكثرة التداخلات الدوائية، وهي عالية الثمن
- لا تحدث زيادة في الوزن
- **التأثيرات الجانبية:** تطبل بطن، إسهال، آلام بطنية
- **مضادات الاستطباب:** فرط الحساسية، قصور كلوي شديد، الحمل، الارضاع، سوابق تحت انسداد معوي، أمراض القولون الالتهابية

أهم التداخلات الدوائية لخافضات سكر الدم الفموية (1)

• التداخلات العامة:

- الأدوية الرافعة لسكر الدم: $\beta 2$ agonists, Glucocorticoids,

Danazol, Protease inh, MAO inh, ACE inh.

- الأدوية الخافضة لسكر الدم: الساليسيلات (بجرعات كبيرة)، الكحول (كميات كبيرة)، الـ **Fibrates**، هرمونات الدرق

- الأدوية التي تزيد خطر نقص سكر الدم: حاصرات β التي تخفي علامات نقص سكر الدم (رجفان، تسرع قلب)

• التداخلات الخاصة:

١- الـ **Metformin**: الأدوية التي تسبب قصوراً كلوياً (المركبات المستعملة

في التصوير الظليل والحاوية على اليود، NSAIDs, ACE inh, (ARBs)

أهم التداخلات الدوائية لخافضات سكر الدم الفموية (2)

• التداخلات الخاصة:

٢- الـ **Sulfonylureas**:

- الأدوية التي تسبب قصوراً كلوياً
- الأدوية التي ترتبط بشدة ببروتينات البلازما: السلفاميدات، مضادات الفيتامين K، الـ **Fibrates**
- مضادات الفطور من زمرة الـ **Azoles**

٣- الـ **Glinides**:

- الـ **Gemfibrozil**: نقص سكر الدم
- الـ **Ketoconazole**: زيادة تركيز الـ **Repaglinide**
- الـ **Rifampicin** والـ **Phenytoin**: نقص تركيز الـ **Repaglinide**

مدة تأثير بعض خافضات سكر الدم الفموية

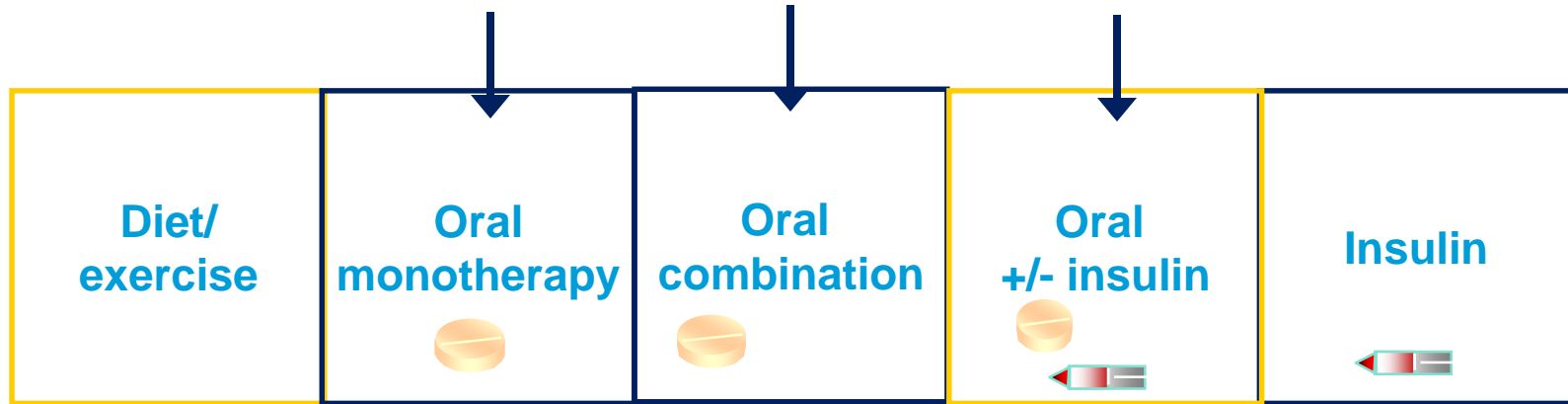
- **sulfonylureas** - : Glyburide
18 ساعة
- Glipizide LP -
20 ساعة
- Glimepiride -
24 ساعة
- **Meglitinides** - : Repaglinide
ساعتان
- Nateglinide -
ساعتان
- **Glitazones** - : Rosiglitazone
< 24 ساعة
- Poiglitazone -
< 24 ساعة
- **مثبطات α glucosidase** - : Acarbose
6 ساعات
- Miglitol -
6 ساعات

خافضات سكر الدم الفموية

الجرعة	الشكل الصيدلاني	الدواء
يعطى مرة واحدة يومياً قبل وجبة الفطور	tab: 1, 2, 3, 4 mg	Glimepiride (Amarel*)
يعطى قبل كل وجبة	Tab 5 mg	Glipizide (Glibenese*)
يعطى قبل كل وجبة	tab: 0.5, 1, 2 mg	Repaglinide (Novonorm*)
1-3 مرات بعد 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*)

New Treatment Options for Type 2 Diabetes

Stepwise treatment



Early aggressive combination therapy as required

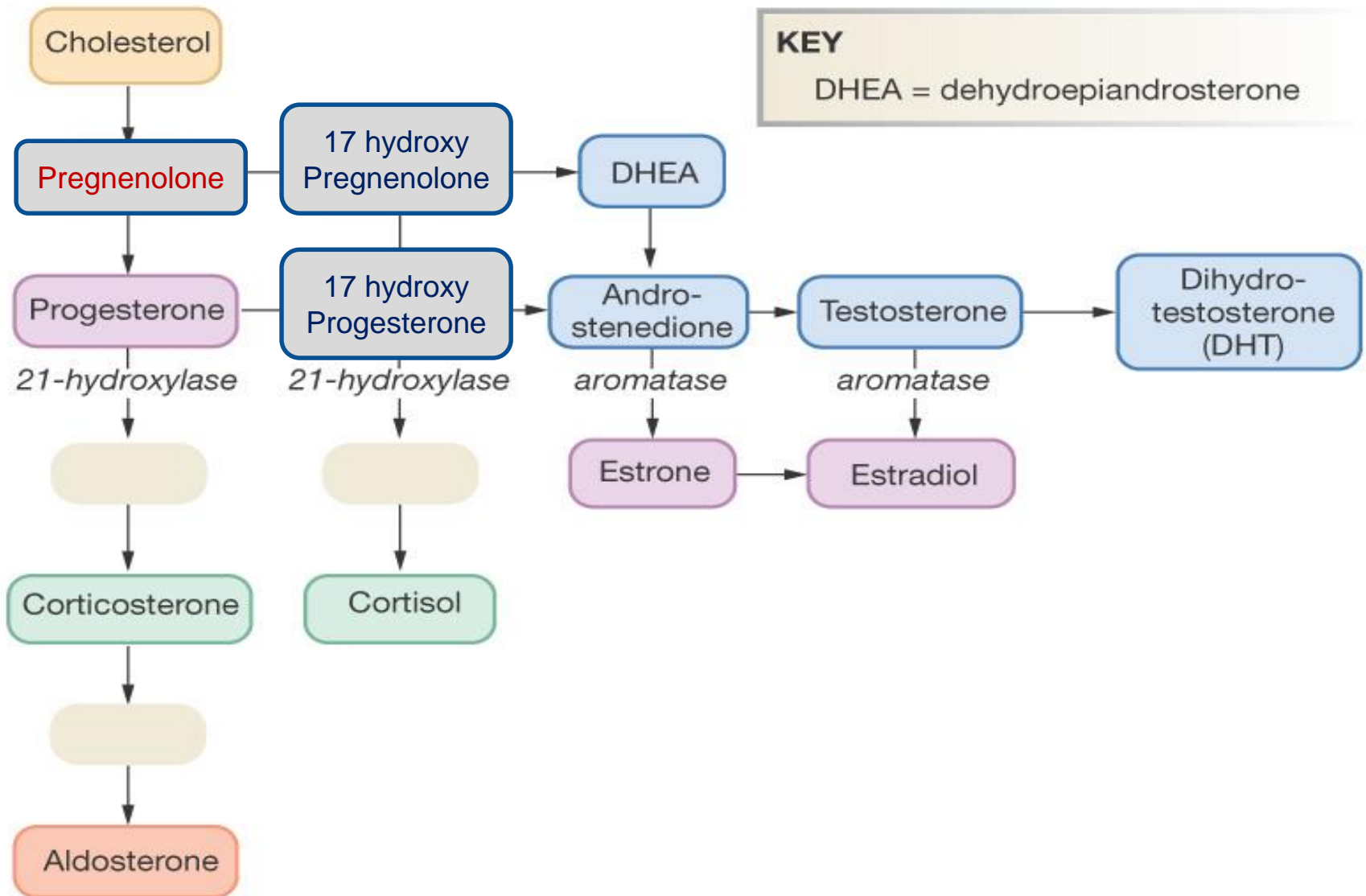
المحاضرة الثانية

الاستعمالات السريرية للستيروئيدات القشرية Corticoids

لمحة عن قشر الكظر (1)

- تتألف الغدة الكظرية من القشر واللب
- قشر الكظر مسؤول عن تصنيع وإفراز مجموعتين من الهرمونات الستيرويدية:
 - الستيرويدات القشرية الكظرية 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 كالـ aldosterone
 - المنطقة المتوسطة تنتج الستيرويدات القشرية السكرية كالـ cortisol
 - المنطقة الداخلية تنتج الأندروجينات الكظرية كالـ dihydroepiandrosterone

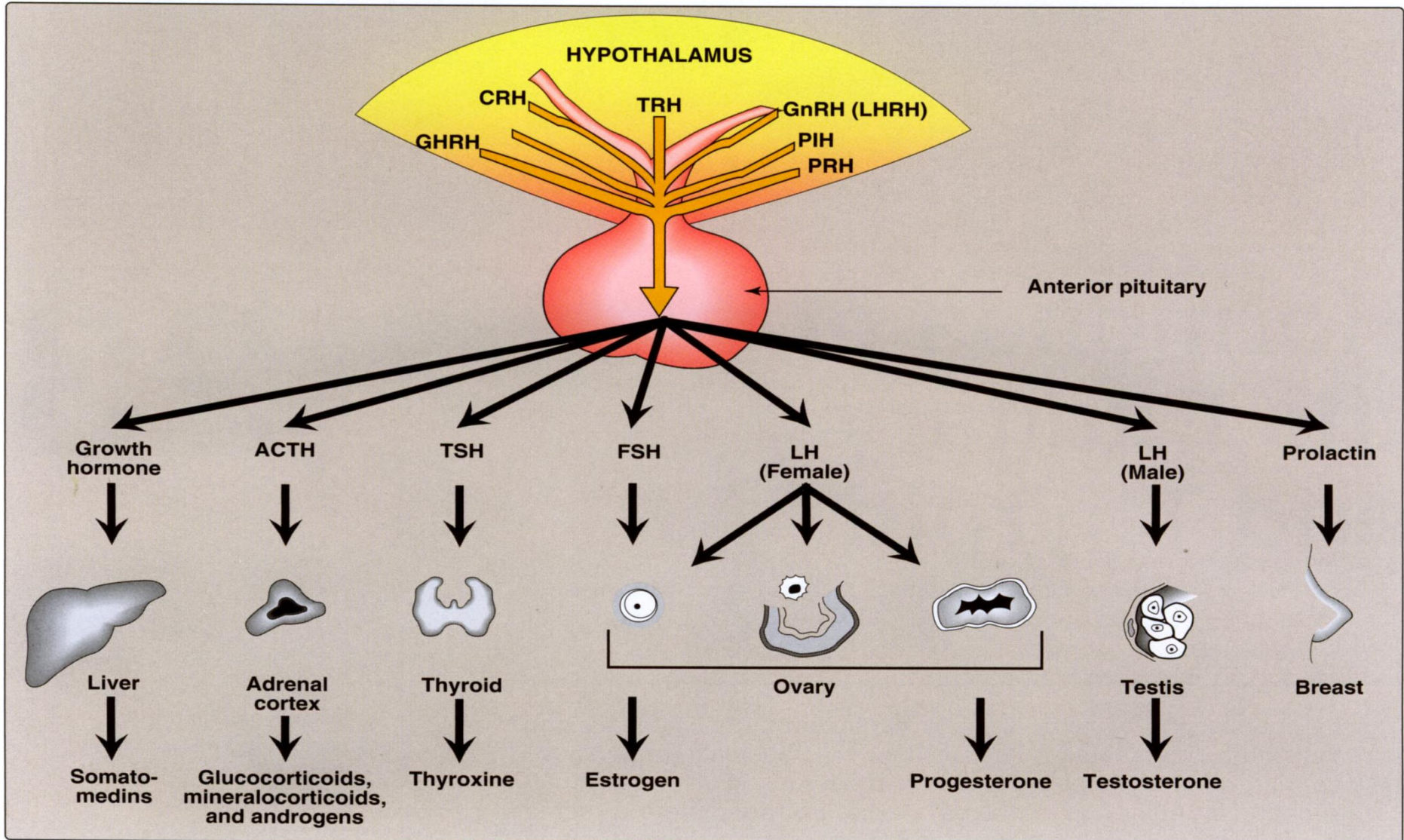
Adrenal Cortex: Steroid Hormone Production



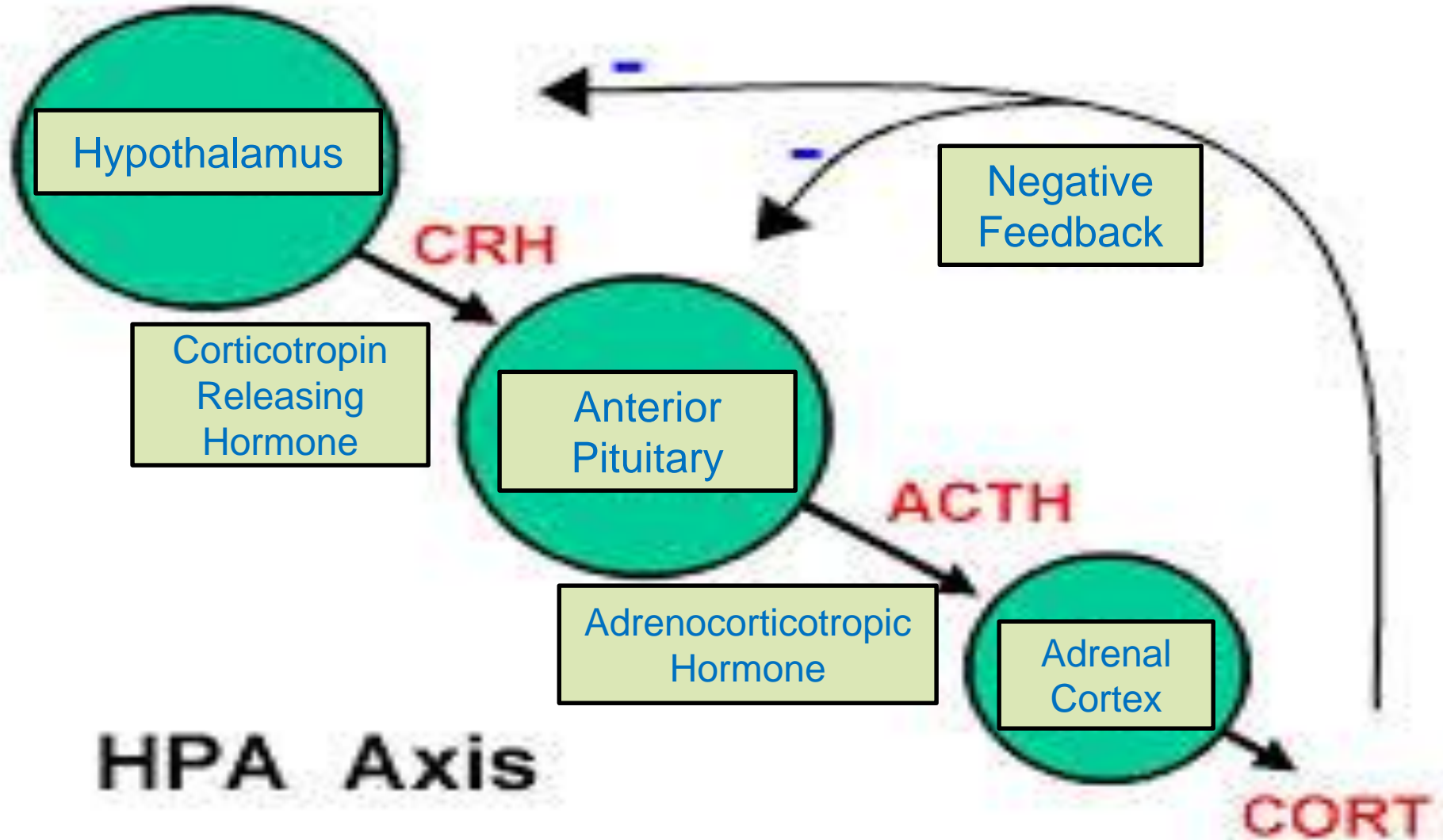
لمحة عن قشر الكظر (2)

- 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 **CRH** (corticotropin releasing hormone)
- تعمل الستيروئيدات القشرية السكرية كمنظمات لإفراز الـ **ACTH** و الـ **CRH** بالتلقيح الراجع **feedback**
- 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 الستيرويدات القشرية



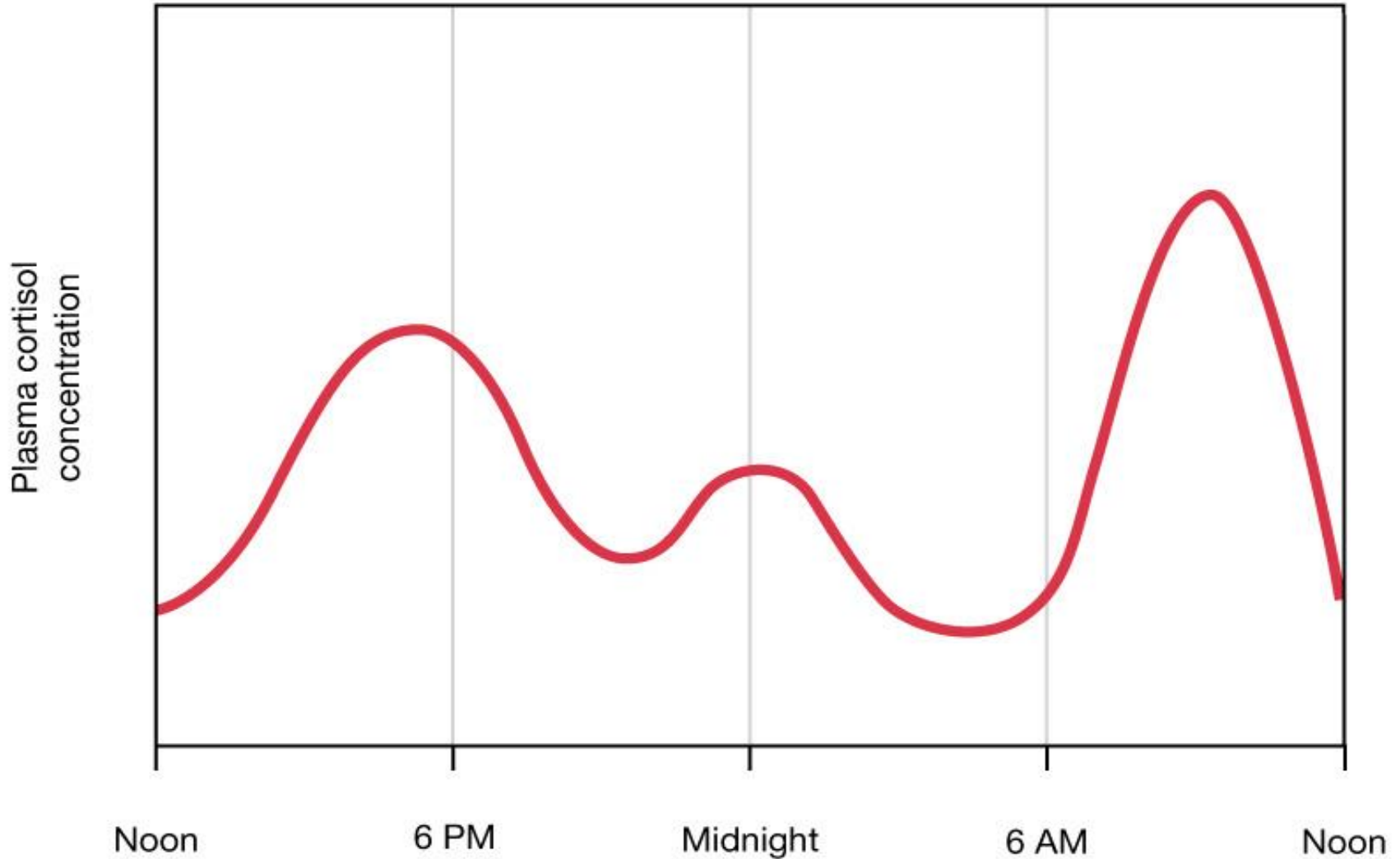
المحور الوطائي النخامي الكظري



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
- يتم إنتاج الكورتيزول عادة في النهار مع ذروة مبكرة في الصباح
- تؤثر بعض العوامل كالشدة ومستوى الستيرويدات في الدم على إفراز الكورتيزول
- تأثيرات الكورتيزول متعددة ومتنوعة

Cortisol Effects: Body Responses to Stress



Circadian rhythm of cortisol secretion

التأثيرات الفارماكولوجية للستيروئيدات القشرية السكرية

- تحفيز الاستقلاب الطبيعي: استحداث السكر gluconeogenesis، تقويض البروتينات protein catabolism، تحلل الشحوم lipolysis
- زيادة المقاومة تجاه الشدة stress (الرضوض، الخوف، الإنتان، النزف) عن طريق زيادة مستويات السكر في البلازما
- تعديل مستويات خلايا الدم:
 - نقص اللمفاويات والأسات والحمضات ووحيدات النوى
 - زيادة الخضاب والكريات الحمر والصفائح الدموية وعديدات النوى
- تأثيرات مضادة للالتهاب ومثبطة للمناعة
- التأثير على الغدد الصماء الأخرى: تثبيط إنتاج الـ ACTH الناجم 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

الستيرويدات 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**

الستيروئيدات القشرية Corticosteroids

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 للستيرويدات القشرية السكرية

- يوجد العديد من المشتقات نصف الصناعية للستيرويدات القشرية السكرية وهي تختلف عن بعضها بـ: - القدرة المضادة للالتهاب
- درجة احتباس الماء والصوديوم
- مدة التأثير
- تستعمل الستيرويدات القشرية السكرية في:
 - المعالجة المعاوضة لقصور قشر الكظر البدئي (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 البدئي (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 (الفشل في ذلك قد يؤدي إلى الموت)
- تعطى ثلثا جرعة الـ Hydrocortisone صباحاً وثلث الباقي بعد الظهر في محاولة لتقليد التغيرات الطبيعية للهرمون
- إعطاء الـ Fludrocortisone قد يكون ضرورياً لزيادة الفعالية الستيرويدية 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 النخامى
- 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 الكظرية
- قد يؤدي هذا الخلل إلى حدوث استرجال virilization عند النساء بسبب الإنتاج المفرط للأندروجينات الكظرية
- 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 اللمفاويات والحمضات والأسسات 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 وإنقاذ الحاجة لاستعمال الستيروئيدات

القموية 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)
 - **إنقاص الوزمة 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
- يلعب الكورتيكوزون 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



الحرائك 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 طبيعة 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 الستيروئيدات القشرية السكرية

- عند تحديد الجرعات من الستيروئيدات 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 للستيرويدات القشرية السكرية (1)

● إن التأثيرات الجانبية الشائعة الناجمة عن الاستعمال المديد للستيرويدات 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** (اعادة توزيع شحوم الجسم، **الوجه المتورم puffy face**، زيادة نمو شعر الجسم، العد، الأرق، زيادة الشهية): يمكن ملاحظته عند وجود زيادة في الستيرويدات القشرية

التأثيرات الجانبية للستيروئيدات القشرية السكرية (2)

- زيادة خطر حدوث القرحات 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

الهيدروكورتيزون Hydrocortisone

- ال Hydrocortisone هو الهرمون الستيروئيدي 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
- يمتلك ال Hydrocortisone أيضاً تأثيراً مضاداً للالتهاب والتحسس
- ال Hydrocortisone هو الدواء المفضل في المعالجة المعوضة:
 - 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 الخلالية أو حقناً موضعياً
- يستقلب في الكبد والكلية وي طرح في البول
- ال Cortisone مركب غير فعال يستقلب إلى Hydrocortisone

البريدنيزولون Prednisolone

- يمتلك الـ **Prednisolone** تأثيراً مضاداً للالتهاب أقوى بـ 5 مرات من تأثير الـ **Hydrocortisone**
- الـ **Prednisone** مركب حامل يستقلب إلى **Prednisolone**
- يكون التأثير المضاد للالتهاب للـ **Methylprednisolone** أقوى من تأثير الـ **Prednisolone**
- الـ **Prednisolone** والـ **Methylprednisolone** من الأدوية المفضلة في المعالجة الجهازية المضادة للالتهاب والمثبطة للمناعة
- يعطى الـ **Prednisolone** عن طريق الفم أو بالطرق الخلاقية أو حقناً موضعياً (الحقن أو الارتشاح **infiltration** داخل أو حول المفصل أو في المرفق أو القناة الرسغية)

الديكساميثازون Dexamethasone

- مشتق صناعي من الستيروئيدات القشرية، يتميز بفعالية مضادة للالتهاب ومثمبة للمناعة
- أقوى من الكورتيزول بـ 25 مرة من حيث الفعالية الستيروئيدية القشرية السكرية في حين أن فعاليته القشرية المعدنية محدودة
- يعطى عن طريق الفم أو بالطرق الخلاقية بالإضافة إلى الاستعمالات الموضعية
- يستعمل الـ **Dexamethasone** بشكل خاص عندما يكون احتباس الماء غير مرغوب (الوذمة الدماغية مثلاً)
- الـ **Dexamethasone** هو الدواء المختار لتثبيط إنتاج الـ ACTH

الخصائص العامة للستيرويدات القشرية

الحيوي (دقيقة)	نصف العمر	الجرعة المكافئة (ملغ)	الفعالية الحابسة للصوديوم	الفعالية المضادة للالتهاب	الستيرويد القشري
90		20	1	1	Hydrocortisone
30		25	0.8	0.8	Cortisone
60		5	0.8	3.5	Prednisone
200		5	0.8	4	Prednisolone
180		4	ضئيلة	5	Methylprednisolone
300		4	0	5	Triamcinolone
300-100		0.6	مهلة	25	Betamethasone
300-100		0.75	ضئيلة	30	Dexamethasone

طرق إعطاء الستيرويدات القشرية

● جميع الستيرويدات القشرية يمكن أن تعطى عن طريق الفم

● الحقن العضلي IM: Cortisone, Desoxycorticosterone, Triamcinolone

● الحقن العضلي IM أو الوريدي IV: Hydrocortisone, Prednisolone, Methylprednisolone, Dexamethasone

● الإرذاذ Aerosol: Beclomethasone, Flunisolide, Fluticasone, Triamcinolone

● موضعياً: 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، تدفعنا إلى **وقف الدواء تدريجياً مع مراقبة المريض بعناية**

الأدوية المثبطة للستيروئيدات القشرية الكظرية

- أثبتت العديد من المستحضرات فعاليتها في تثبيط اصطناع الستيروئيدات الكظرية:

- ال Metyrapone

- ال Aminoglutethimide

- ال Ketoconazole

- ال Trilostane

- ال Spironolactone

- ال Eplerenone

- يتنافس ال **Mifepristone** مع الستيروئيدات القشرية السكرية على المستقبلات

الـ Metyrapone

- يستعمل الـ Metyrapone في اختبارات وظائف الكظر كما يمكن استعماله في معالجة تناذر كوشينغ عند المرأة الحامل
- يستعمل حالياً اختبار التثبيط بالـ Dexamethasone بشكل أكبر في التشخيص
- يحصر الـ 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

الأمينوجلوتثيميدين Aminogluthimide

- يثبط تحول الكوليستيرول إلى **Pregnenolone** الأمر الذي يؤدي إلى نقص في اصطناع جميع الستيروئيدات
- استعمل الـ Aminogluthimide في معالجة **سرطان الثدي** (بالمشاركة مع الـ **Dexamethasone**) لإنقاص أو إلغاء إنتاج الأندروجين والاستروجين، لكن تم استبداله حالياً بالـ **Tamoxifen** في معظم الحالات
- قد يكون الـ Aminogluthimide مفيداً في معالجة **سرطانات قشر الكظر** لإنقاص إفراز الستيروئيدات

Mifepristone ال

- معاكس قوي - بالجرعات العالية - للستيروئيدات القشرية السكرية
بالإضافة إلى أنه **مضاد للبروجيستيين** Antiprogestin
- استعماله حالياً محدود في الحالات غير القابلة للتدخل الجراحي من
متلازمة الـ ACTH المنتبذة ectopic ACTH syndrome (ورم
منتبذ غير نخامي مفرز لـ ACTH)

Spironolactone ال

- مدر حافظ للبوتاسيوم يستعمل في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني، وهو يتنافس مع الستيروئيدات القشرية المعدنية على المستقبلات
- يثبط عود امتصاص الصوديوم في الكلية
- يمكن 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، تثدي، اضطرابات الدورة الطمثية، اندفاعات جلدية

المحاضرة الثالثة

تدبير ارتفاع الضغط الشرياني

Management of Hypertension

لمحة عامة عن ارتفاع الضغط الشرياني (١)

● تعريف ارتفاع الضغط الشرياني Arterial Hypertension:

- SBP > 140 mm Hg

- DBP > 90 mm Hg

● ينجم ارتفاع الضغط الشرياني عن زيادة المقوية الوعائية المحيطية الأمر الذي يؤدي إلى:

- زيادة المقاومة بمستوى الشريينات arterioles

- نقص قابلية التوسع capacitance في الجهاز الوريدي

● ارتفاع الضغط الشرياني كثير الانتشار وهو يصيب 15% من سكان USA ويكون أكثر شيوعاً عند الكهول (< 50%)

لمحة عامة عن ارتفاع الضغط الشرياني (٢)

- قد يكون ارتفاع الضغط الشرياني غير عرضي
- 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

لمحة عامة عن ارتفاع الضغط الشرياني (٣)

• بدئي (أساسي) Essential HT : 90-95 %

عوامل الخطورة: - وجود قصة عائلية

- العمر والجنس

- البدانة Obesity

- التدخين

- التوتر أو القلق

- ارتفاع شحوم الدم

- المتلازمة الاستقلابية MS

- المقاومة للأنسولين IR

- زيادة الملح في الغذاء

- زيادة تناول المشروبات الكحولية

• ثانوي Secondary HT : 5-10 %

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	or > 100	Evaluate within 1 week to 1 month

آليات تنظيم الضغط الشرياني

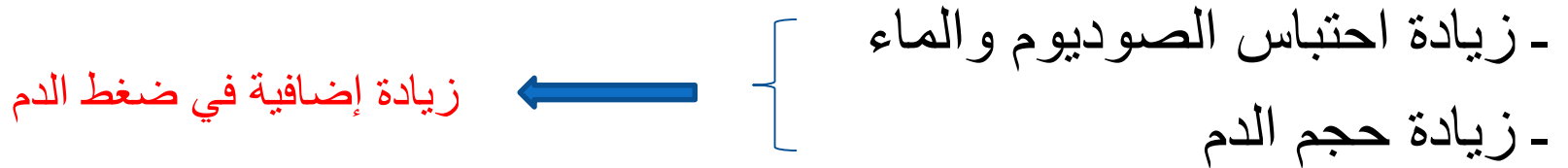
- يتم تنظيم الضغط الشرياني HT بشكل دقيق بحيث يتم تأمين التروية الدموية المناسبة للأنسجة بدون إحداث أذية في البطانة الوعائية
- يتعلق الضغط الشرياني بنتاج القلب والمقاومات الوعائية المحيطة
- $\text{BP} = \text{نتاج القلب CO} \times \text{المقاومة الوعائية المحيطة PVR}$
- $\text{نتاج القلب} = \text{حجم الضخ الإنباضي} \times \text{تواتر القلب}$
- $\text{CO} = \text{Stroke volume} \times \text{heart rate}$
- المقاومة الوعائية المحيطة (PVR) هي مقاومة الدفق الدموي ضمن الشريينات
- يتم ضبط نتاج القلب والمقاومة الوعائية المحيطة بأليتين رئيسيتين:
 - Baroreceptors التي يتحكم بها الجهاز العصبي الودي SNS
 - Renin-angiotensin-aldosterone system -

مستقبلات بارو والجهاز العصبي الودي

- تتوضع هذه المستقبلات في قوس الأبهر aortic arch والجيوب السباتية carotid sinuses
 - مسؤولة عن التنظيم الآني والسريع للضغط الشرياني
 - هبوط الضغط الشرياني يؤدي إلى تنبيه مستقبلات بارو وبالتالي تنبيه المراكز القلبية الوعائية في جذع الدماغ ← تنبيه الودي وتثبيط نظير الودي بمستوى القلب والأوعية ← تقبض وعائي vasoconstriction وزيادة نتاج القلب CO ← ارتفاع
- معاوض لضغط الدم

Renin-angiotensin-aldosterone system

- تتدخل الكلية في التنظيم طويل الأمد للضغط الشرياني عن طريق تعديل حجم الدم
- يؤدي هبوط الضغط الشرياني إلى زيادة تحرر renin نتيجة تنبيه BR الكلوية وبالتالي تفعيل جملة **renin-angiotensin-aldosterone**
- يتميز **angiotensin II** بأنه أقوى **مقبض وعائي** في الجسم حيث يقبض الشريينات والأوردة مؤدياً إلى زيادة الضغط الشرياني
- يؤثر **angiotensin II** بشكل أكبر على الشريينات الصادرة efferent في الكبيبات الكلوية الأمر الذي يؤدي إلى زيادة الرشح الكبي
- ينبه **angiotensin II** أيضاً إفراز **aldosterone** مؤدياً إلى:
 - زيادة احتباس الصوديوم والماء
 - زيادة حجم الدم
- يتم توسط تأثيرات **angiotensin II** بتنبيه **angiotensin II Rs.**

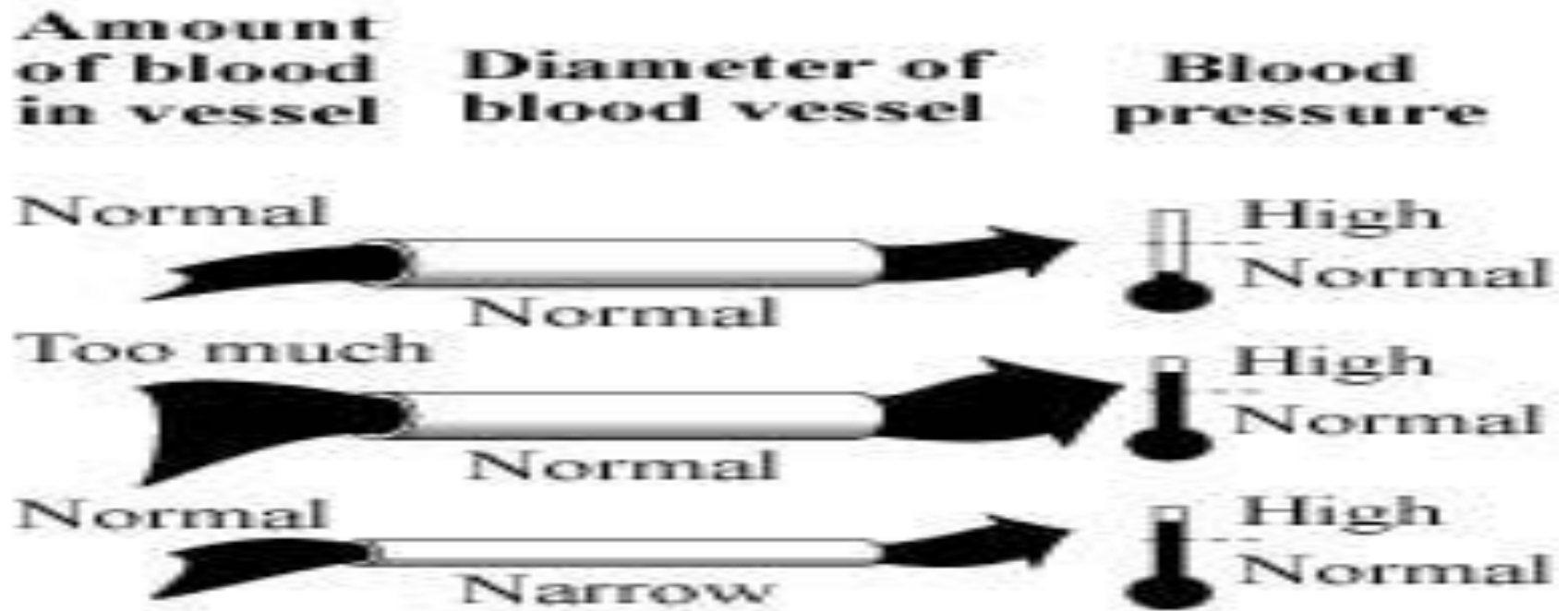


Haemodynamic Pattern in Hypertension

Young : \uparrow BP = \uparrow CO X TPR

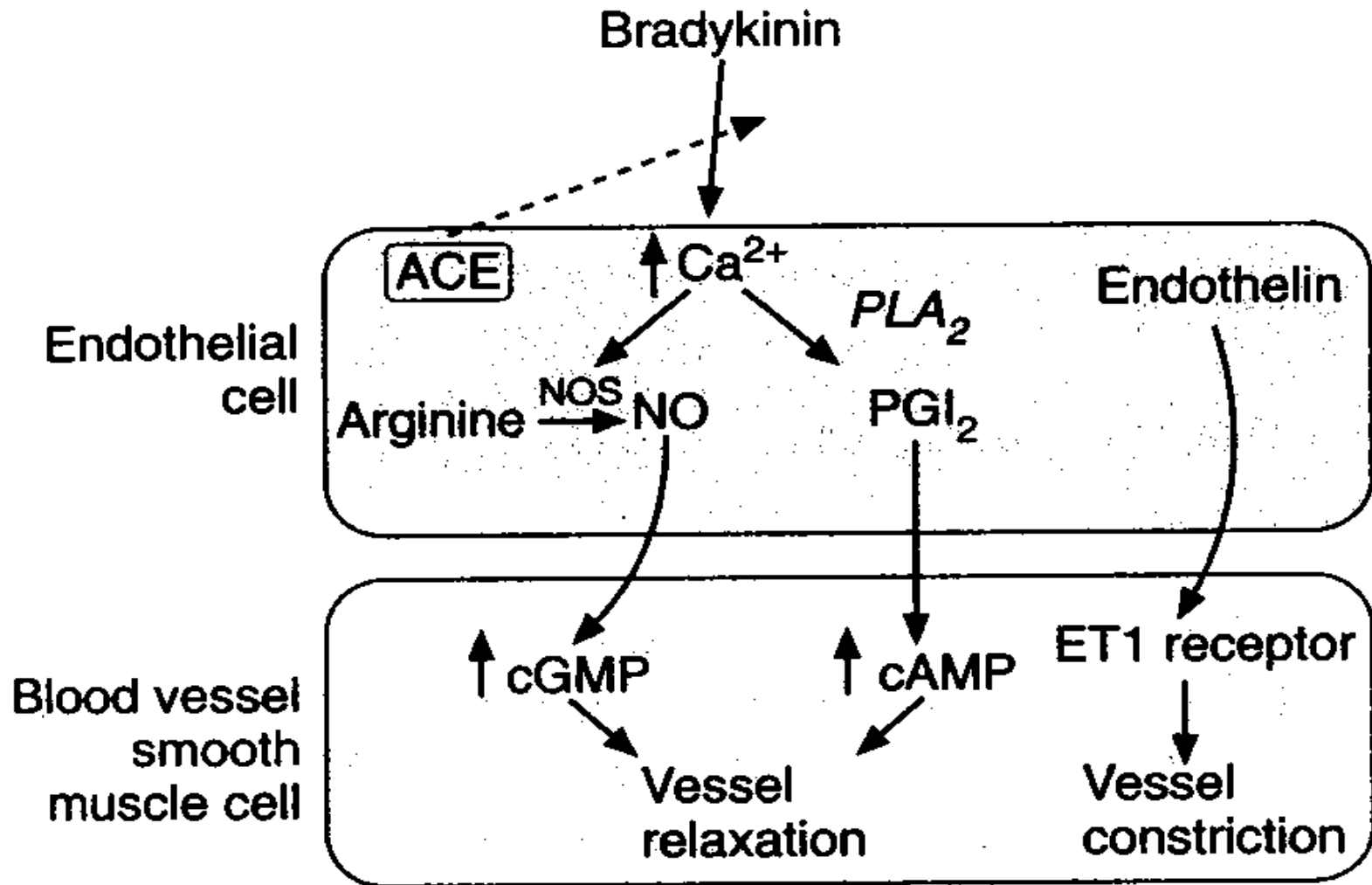
Elderly : \uparrow BP = \downarrow CO X \uparrow \uparrow TPR

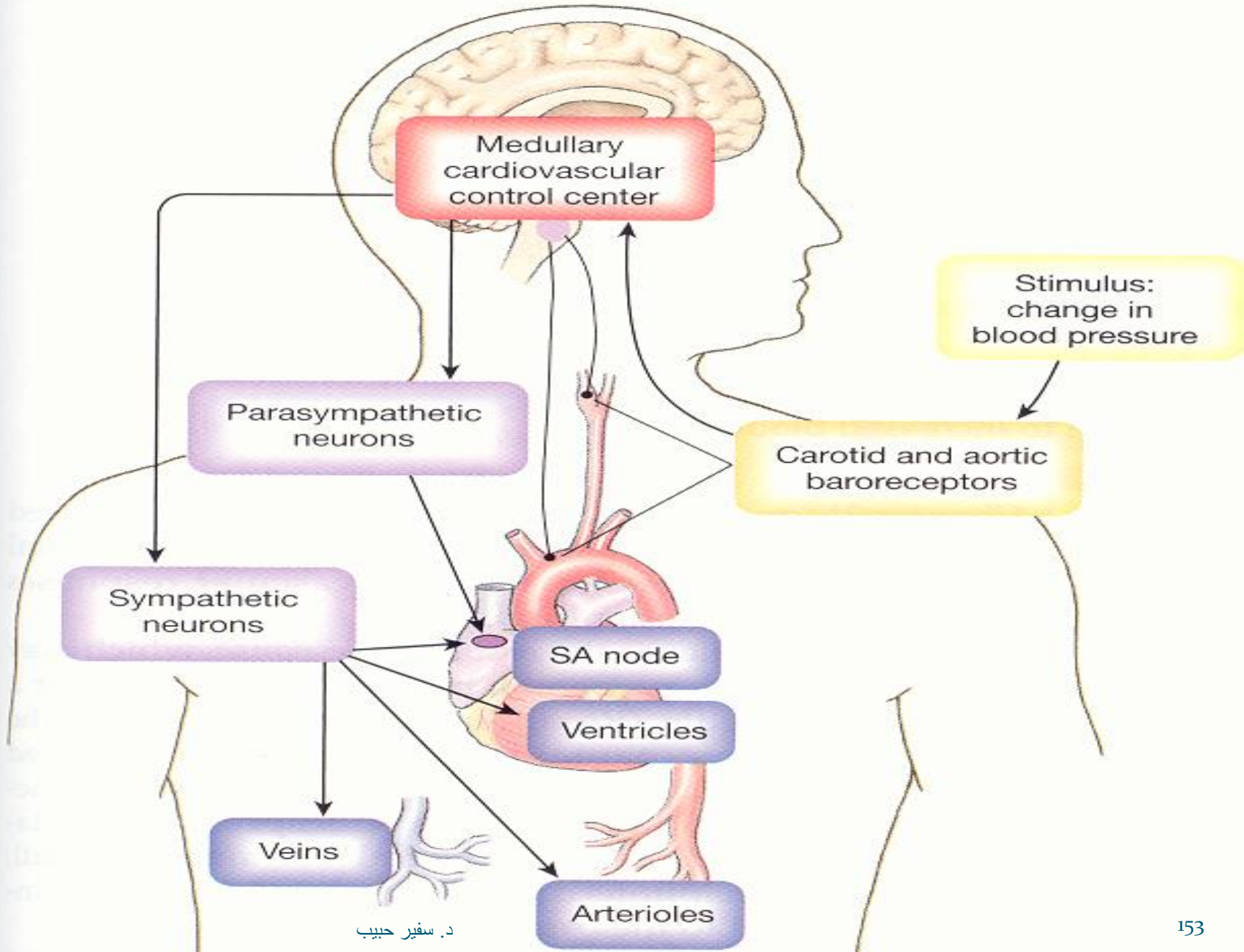
Vessel الوعاء الدموي



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

الضبط الموضوعي للمقوية الوعائية





أسباب ارتفاع الضغط الشرياني

- **بدئي (أساسي):** Essential (primary) HT % 95 - 90
- **ثانوي secondary:** % 5
 - أمراض الكلية أو الأمراض الوعائية الكلوية
 - أمراض الغدد الصم: - أورام القواتم pheochromocytoma
 - متلازمة Cushing
 - متلازمة Conn
 - ضخامة النهايات
 - فرط نشاط الدرق
- تضيق الأبهر aortic stenosis
- علاجي المنشأ: - الهرمونات / مانعات الحمل الفموية
- NSAIDs

ارتفاع الضغط الأساسي EHT

- تفعيل الجهاز العصبي الودي SNS ← تقبض وعائي مديد
- تفعيل جملة **renin-angiotensin-aldosterone** ←
 - ↑ المقاومة الوعائية طويلة الأمد ← ثخانة جدر الأوعية ←
 - ↓ إنتاج الـ nitric oxide (موسع وعائي vasodilator)
 - و ↑ endothelin (↑ المقوية الوعائية vascular tone)
- فرط أنسولين الدم والمقاومة للأنسولين IR ← سوء وظيفة الأندوتيليوم
 - (↑ الجذور الحرة للأوكسجين) ← تلف الأندوتيليوم و ↓ NO
 - و ↑ الجواب الودي ← ↑ التقبض constriction والمقوية الوعائية vascular tone

ارتفاع الضغط الشرياني : القاتل الصامت

احتشاء القلب

**Myocardial
infarction**

السكتة الدماغية
stroke



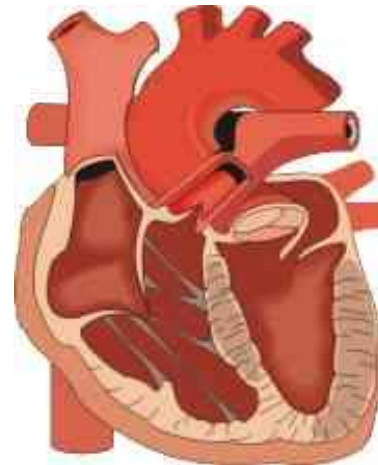
قصور الكلية

Kidney failure

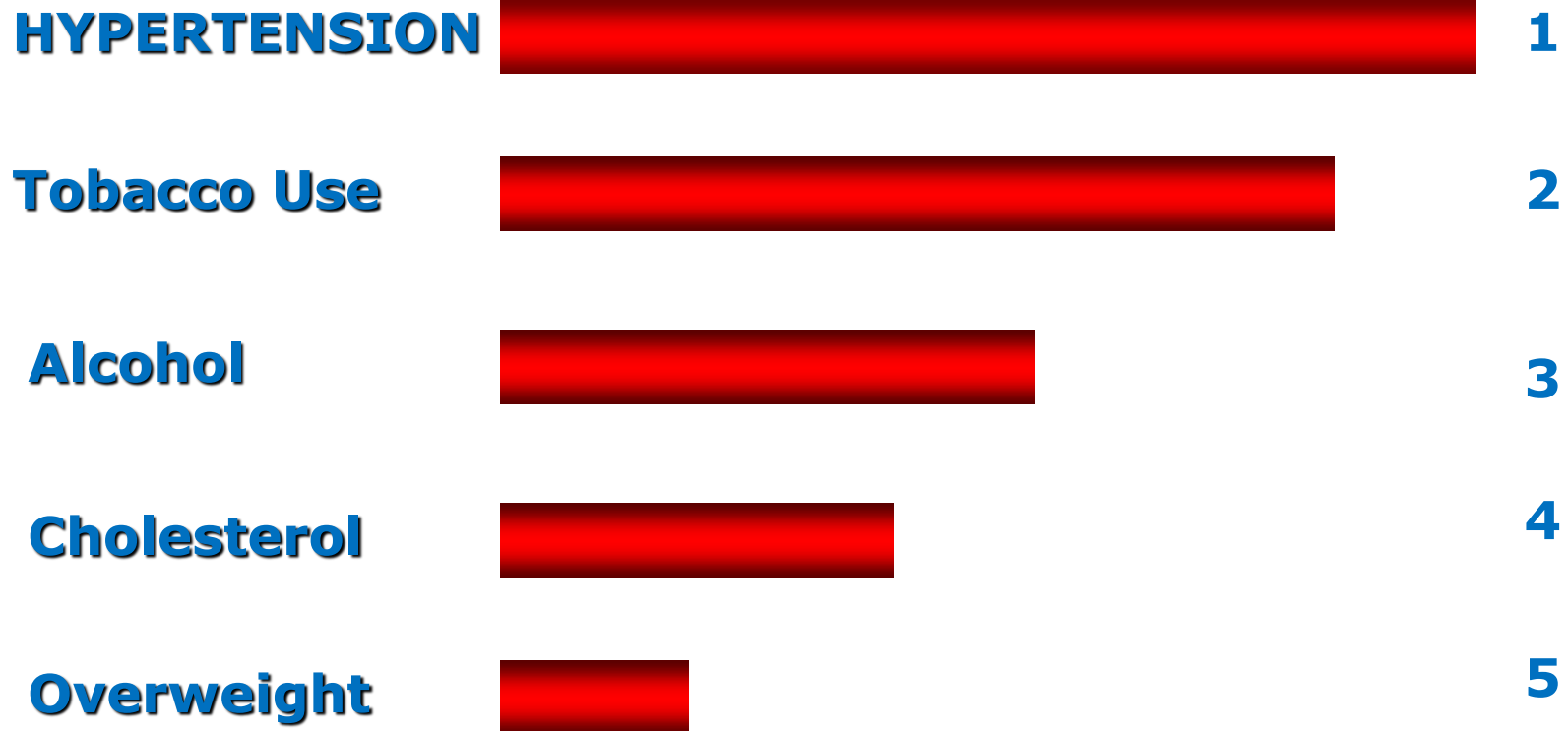
ارتفاع الضغط الشرياني – غير عرضي

تلف الأعضاء النهائية مسؤول عن الامراضية والوفيات

الأعضاء الهدف



Leading Risks For Premature Death



(World Health Organization 2002)

نتاج القلب X المقاومة المحيطية = الضغط الشرياني الدموي

$$BP = CO \times PVR$$

HR تواتر القلب SV X حجم الضربة = CO نتاج القلب

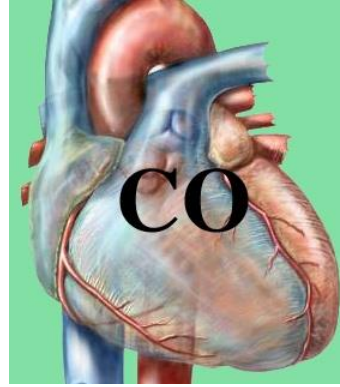
إذن يمكن إنقاص الضغط الشرياني

- (a) Vasodilation توسيع الأوعية
- (b) Heart rate إنقاص تواتر القلب
- (c) Blood volume إنقاص حجم الدم

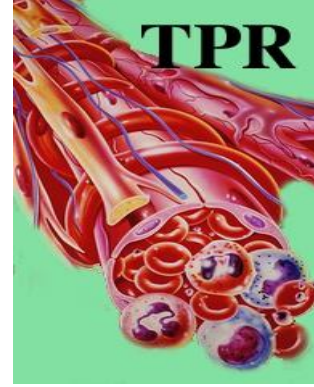
محددات الضغط الشرياني

متوسط الضغط
الشرياني

=



X



← حجم الدم

← قطر الشريان

↑ حجم الضربة

↑ تواتر القلب

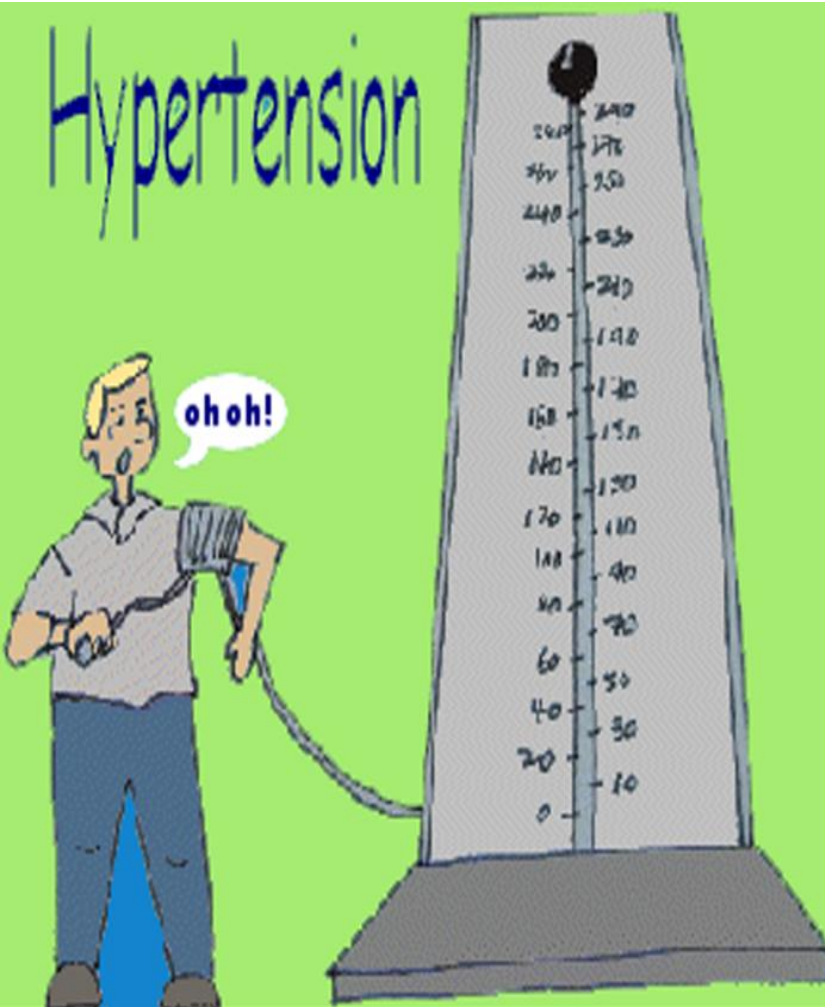
↑ القلوصية

↑ ضغط الامتلاء

↑ حجم الدم

↑ مقوية الأوردة

نماذج وأسباب ارتفاع الضغط الشرياني



1 - ارتفاع الضغط المرتبط باللباس الأبيض
White coat HT

2 -secondary ارتفاع الضغط الثانوي
الناتج عن مرض عضوي HT
- تضيق الشريان الكلوي

- ورم القواتم
- أورام الكظر
- تضيق الأبهر

3 - مجهول EHT ارتفاع الضغط الأساسي
السبب

الاستراتيجية العامة لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني (١)

- التشخيص بعد ٣-٦ قياسات منفصلة
- تحديد نوعية ارتفاع الضغط (بدئي / ثانوي)
- معالجة أسباب ارتفاع الضغط الثانوي
- البدء بتبديل العادات المعيشية في ارتفاع الضغط البدئي EHT
 - وقف التدخين smoking
 - تخفيض الوزن
 - الحمية
 - إنقاص الشدة
 - منع شرب الكحول
- المعالجة الدوائية

الاستراتيجية العامة لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني (٢)

- إن الهدف من معالجة ارتفاع الضغط الشرياني هو إنقاص معدلات المراضة morbidity والوفيات mortality القلبية الوعائية
- أي تخفيض في الضغط الشرياني المرتفع - مهما كان بسيطاً - **ينقص خطر حدوث الأمراض القلبية الوعائية CVD**
- إن التصنيف الجديد الذي يتحدث عن حالة ما قبل ارتفاع الضغط الشرياني يظهر أهمية خفض الضغط الشرياني عند عامة الناس عن طريق التنقيف وتبديل العادات الغذائية ونمط الحياة

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

DASH diet

• تهدف حمية DASH إلى خفض أو ضبط الضغط الشرياني المرتفع

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension

• تتضمن التوصيات الرئيسية لهذه الحمية:

- تناول الخضار والفواكه والحبوب الكاملة

- تناول مشتقات الحليب الخالية من الدسم (أو قليلة الدسم) والأسماك

ولحوم الدجاج والبقوليات والمكسرات والزيوت النباتية

- الحد من تناول الأغذية الغنية بالحموض الدسمة المشبعة (كاللحوم

الحمراء ومشتقات الحليب كاملة الدسم وزيت جوز الهند وزيت النخيل)

- الحد من تناول السكريات والحلويات والمشروبات المحلاة بالسكر

المعالجة الدوائية (١)

• تصنيف الأدوية الخافضة للضغط الشرياني المرتفع:

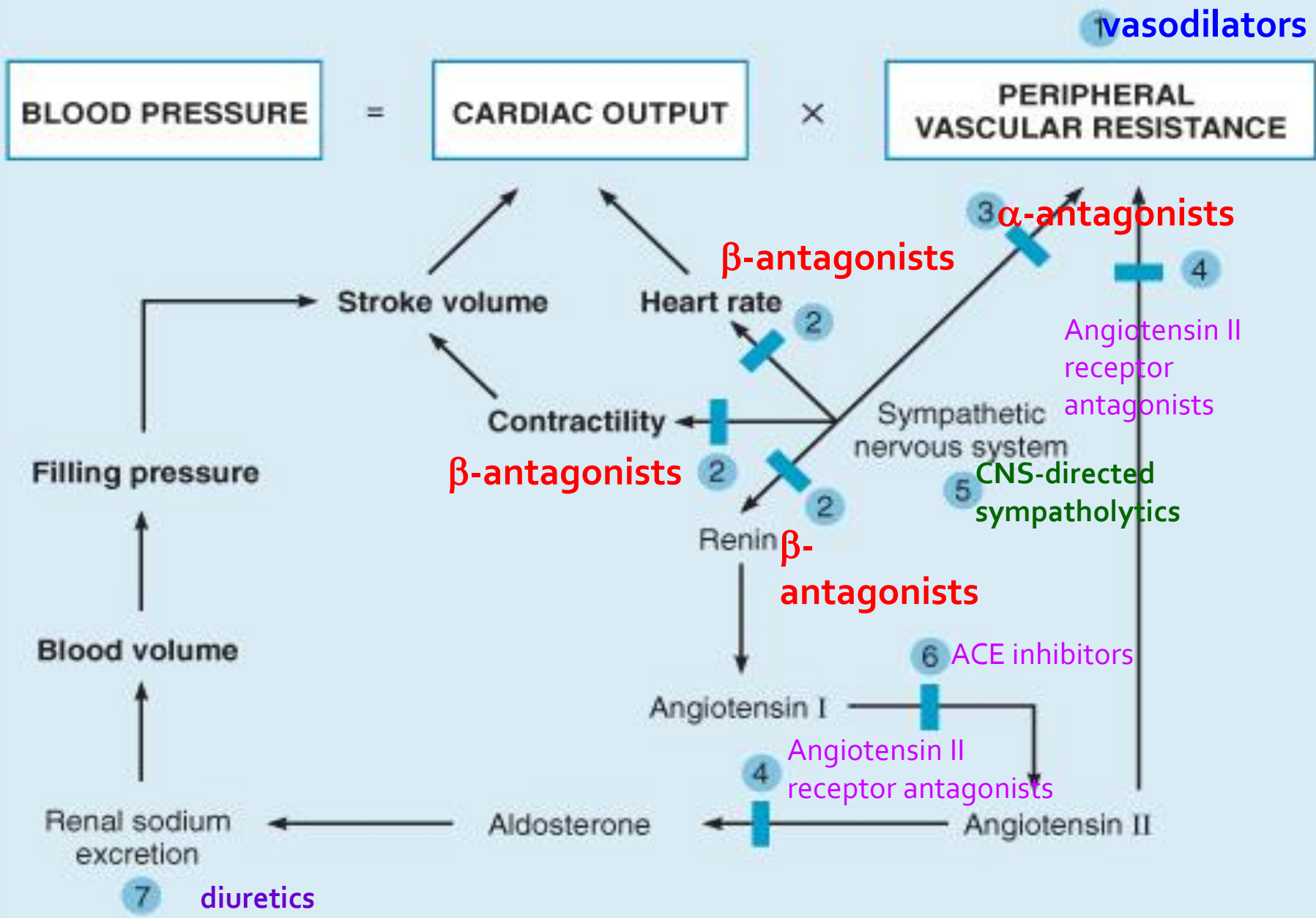
- المدرات **diuretics**
- حاصرات β الأدرنجية **β -blockers**
- الأدوية المضادة لـ **angiotensin II**
- حاصرات قنوات الكالسيوم **CCBs**
- حاصرات المستقبلات الأدرنجية المحيطية **$\alpha 1$ blockers**
- حالات الودي المركزية **$\alpha 2$ -agonists**
- موسعات الأوعية **Vasodilators**

المعالجة الدوائية (٢)

- يتم ضبط الحالات الخفيفة من ارتفاع الضغط الشرياني عادة باستعمال دواء واحد لكن معظم المرضى يحتاجون إلى أكثر من دواء
- يتم البدء عادة بأحد حاصرات β عند الشباب أو مدر ثيازيدي **Thiazide** عند المسنين (ما لم يكن هناك أسباب وجيهة للبدء بدواء آخر) ويمكن إضافة دواء ثان حسب الضرورة
- يمكن إضافة دواء ثان حسب الضرورة:
 - β - blocker عادة إذا كان الدواء الأول مدرّاً ثيازيدياً
 - مدر بولي إذا كان الدواء الأول من حاصرات β
- يمكن إضافة **موسع وعائي كخطوة ثالثة** إذا لم تكن الاستجابة كافية
- يمكن بدء المعالجة أيضاً باستعمال:
 - مضادات Angiotensin II (ARBs, ACE inhibitors)
 - حاصرات الكلسيوم CCBs

ملاحظات هامة حول المعالجة الدوائية

- تتأثر الاستجابة الدوائية بالعديد من العوامل كالعمر والعرق أو وجود أمراض أخرى مرافقة
- يستجيب المرضى من العرق الأسود بشكل جيد للمدرات وحاصرات الكالسيوم CCBs بينما تكون حاصرات β ومثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors أقل فعالية
- تكون المدرات ومثبطات أنزيم التحويل و حاصرات الكالسيوم مفضلة عند المسنين أما حاصرات β وحاصرات α فهي أقل تحملاً
- من أهم أسباب فشل المعالجة عدم التزام المريض بالعلاج
- وجود تأثيرات جانبية مزعجة (β - blockers مثلاً) قد يدفع المريض إلى الامتناع عن تناول الأدوية
- من المهم اختيار الأدوية بشكل دقيق بحيث يتم التقليل من التأثيرات غير المرغوبة وإنقاص عدد مرات تناول الدواء



موقع تأثير الأدوية الخافضة للضغط الشرياني المرتفع

الضغط الشرياني = نتاج القلب X المقاومة المحيطية الكلية

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

Beta Blockers

CCBs:

Verapamil

Diuretics:

Indapamide

ACE Inhibitors

AT1 Blockers

Alpha 1 Blockers

Alpha 2 Agonists

**CCBs: Nifedipine
group**

DA1 Agonists

Diuretics

Sympatholytics

Vasodilators

المدرات (1) 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 عادةً بالمشاركة

Amiloride (Modamide*); Spironolactone (Aldactone*); Triamterene (Dyrenium*)

4. **Combinations:** HCTH + Triamterene (Prestole*, Dyazide*)
Furosemide + Spironolactone (Aldalix*)
Furosemide + Amiloride (Logirene*)
HCTH + Amiloride (Moduretic*)

المدرات (2) Diuretics

1 موقع التأثير النفرون الكلوي

٢ آلية التأثير

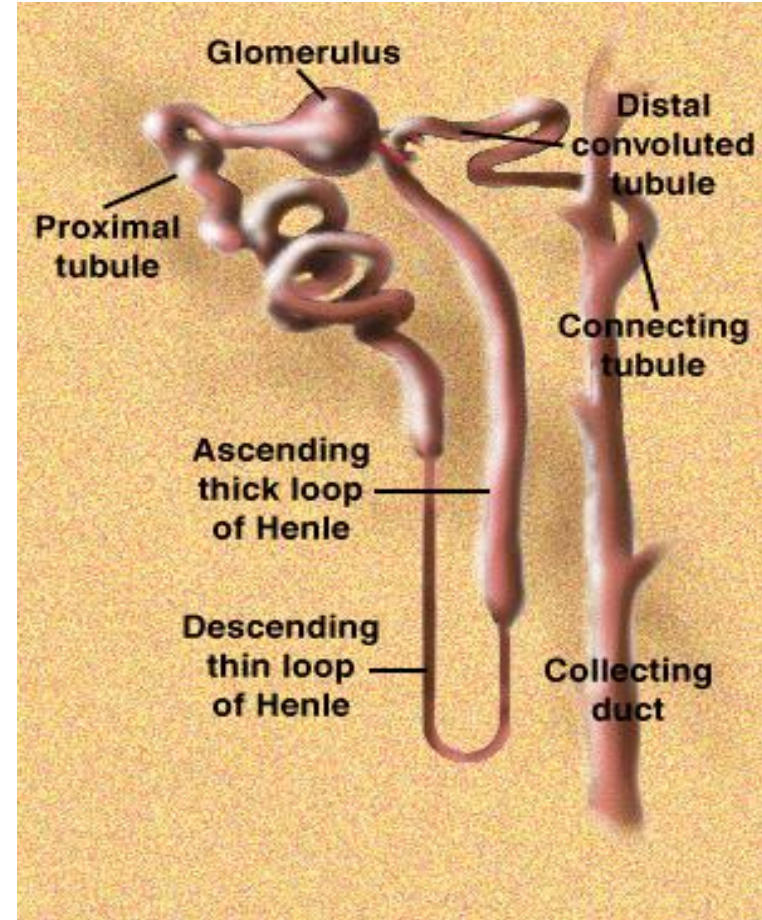
↑ Urinary Na⁺ excretion
Urinary water excretion

↓ Extracellular Fluid
and/or Plasma Volume

التأثير على الجملة القلبية الوعائية ٣

↓ Acute decrease in CO

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



المدرات (3) Diuretics

- تستعمل كخط أول في المعالجة ما لم يكن هناك سبب وجيه للبدء بدواء آخر
- تستعمل في ارتفاع الضغط الشرياني الناتج عن انحباس الصوديوم والماء
- يمكن أن تستخدم لوحدها
- يفضل استعمالها عند المسنين والأمريكيين الأفارقة
- يجب أن تتضمن في أي معالجة متعددة الأدوية
- إن جرعة خفيفة من المدرات تتميز بأنها آمنة، رخيصة الثمن وفعالة في الوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية واحتشاء العضلة القلبية وقصور القلب الاحتقاني
- بينت الدراسات الحديثة أن المدرات أكثر فعالية من حاصرات β في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند المسنين

(4) Diuretics المدرات

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



المدرات التيازيدية Thiazide diuretics

- **المدرات التيازيدية** هي أكثر المدرات استخداماً في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني
- تتميز المدرات التيازيدية **Thiazides** 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 الخلوية وبالتالي إنقاص نتاج القلب والجريان الدموي الكلوي
- في **المعالجة طويلة الأمد** يقترب حجم البلازما من الطبيعي بينما تنقص المقاومة الوعائية المحيطية
- تستعمل المدرات الحافظة للبوتاسيوم غالباً بالمشاركة مع الـ **Thiazides**

الاستعمالات السريرية للمدرات التيازيدية

- تنقص thiazides الضغط الشرياني في وضعيتي الوقوف والاضطجاع
- يحدث هبوط الضغط الانتصابي في حالات نادرة (خاصة عند المسنين)
- تعاكس thiazides احتباس الماء والصوديوم المشاهد لدى استعمال بعض خافضات الضغط مثل Hydralazine لذلك تعتبر thiazides مفيدة في العديد من المشاركات مع الأدوية الأخرى الخافضة للضغط (حاصرات β ، مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors، معاكسات الأنجيوتنسين ARBs، المدرات الحافظة للبووتاسيوم)
- تكون thiazides مفيدة بشكل خاص عند المرضى المسنين والسود
- المدرات التيازيدية غير فعالة في حال قصور الوظيفة الكلوية (تصفية الكرياتينين > 50 مل/د) ويستطب في هذه الحالة استعمال مدرات العروة Loop diuretics

الحرائك الدوائية والتأثيرات الجانبية للتيازيدات

- تكون المدرات التيازيديّة thiazides فعالة عن طريق الفم وتختلف معدلات الامتصاص والإطراح من مركب إلى آخر
- قد تتنافس الـ thiazides مع حمض البول uric acid على الإطراح
- 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 المهيئين للإصابة باضطرابات النظم (ضخامة البطين الأيسر، قصور قلب مزمن، الداء القلبي الإقفاري) والمرضى المعالجين بالتيازيدات 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 للتيازيدات 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

- تنقص هذه الأدوية **ضيق البوتاسيوم** في البول ونذكر منها:

Amiloride -

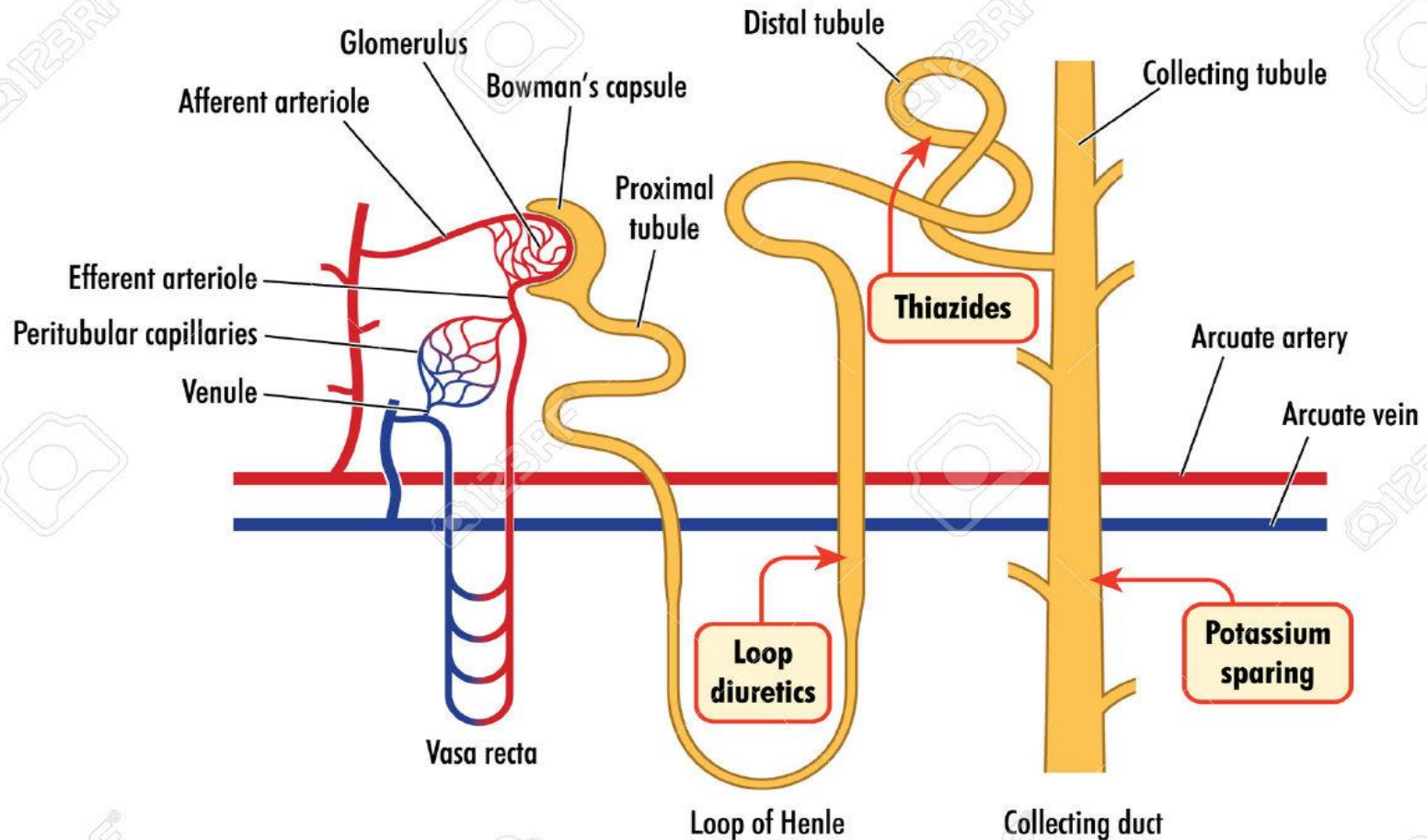
Triamterene -

Spironolactone -

Eplerenone -

- يتميز الـ **Spironolactone** بفائدة إضافية حيث ينقص إعادة تشكيل القلب **cardiac remodeling** الذي يحدث في سياق قصور القلب

مواقع تأثير المدرات البولية



حاصرات المستقبلات الأدرنجية β (١)

● 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

● تختلف هذه الأدوية بـ :
- الفعالية الداخلية المقلدة للودي
- التأثيرات العصبية
- الحرائك الدوائية

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

حاصرات المستقبلات الأدرنجية β (٢)

- مواقع التأثير: القلب، الكلية
- آلية التأثير: تحصر تنافسياً مستقبلات β الأدرنجية
- **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

أهم حاصرات β

● حاصرات β_1 الانتقائية:

Atenolol (Tenormine*) -

Metoprolol (Lopressor*) -

Acebutolol (Sectral*) -

Esmolol (Brevibloc*) -

● حاصرات β غير الانتقائية:

Propranolol (Inderal*) -

Pindolol (Visken*) -

Nadolol (Corgard*) -

● 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
- إن الحالات المرضية التي تحد من استعمال حاصرات β (قصور القلب الاحتقاني، الربو، التناذر الرئوي الانسدادي المزمن COPD، مرض وعائي محيطي انسدادى شديد) تكون أكثر شيوعاً عند المسنين ومرضى السكري
- تكون حاصرات β مفيدة في معالجة الحالات المرضية المرافقة لارتفاع الضغط الشرياني مثل:

- اضطرابات النظم التسرعية فوق البطينية

- قصور قلب مزمن

- احتشاء عضلة قلبية سابق

- خناق صدر Angina pectoris

- الصداع النصفي Migraine

الأدرنجية (٣) β حاصرات

- التأثيرات 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:

COPD ، الربو القصبي، الداء الرئوي الانسدادي المزمن

الداء السكري، بطء قلب، فرط الحساسية



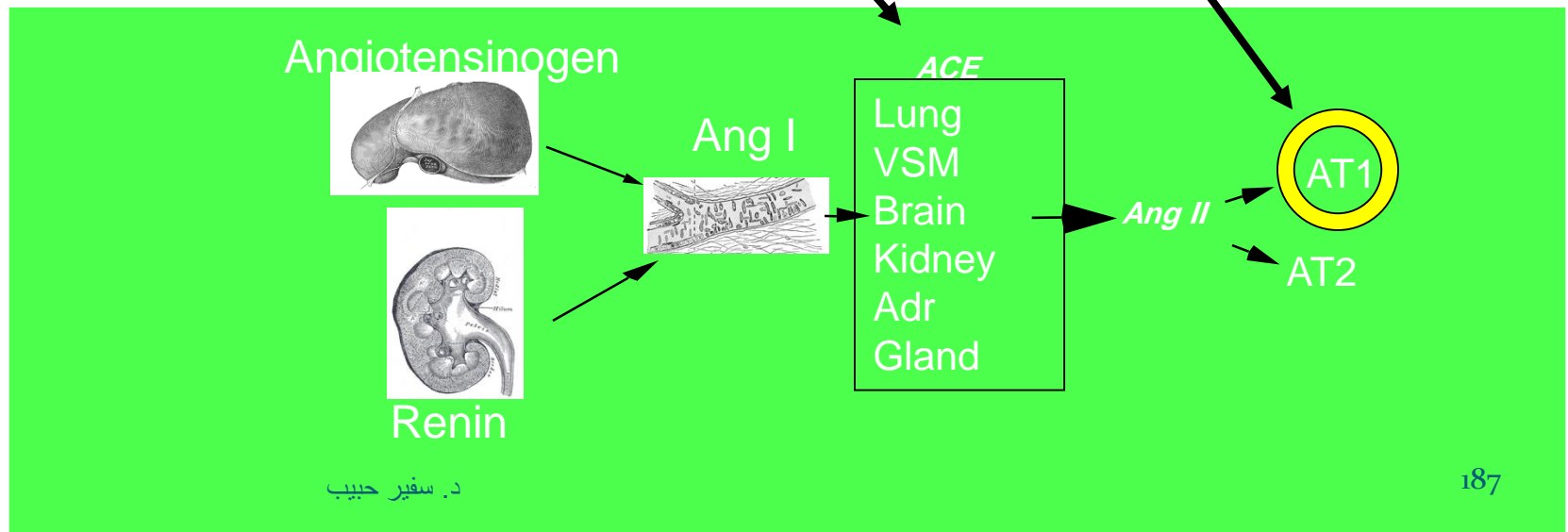
الأدوية المضادة لـ Angiotensin II

1. ACE Inhibitors

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

2. ARBs

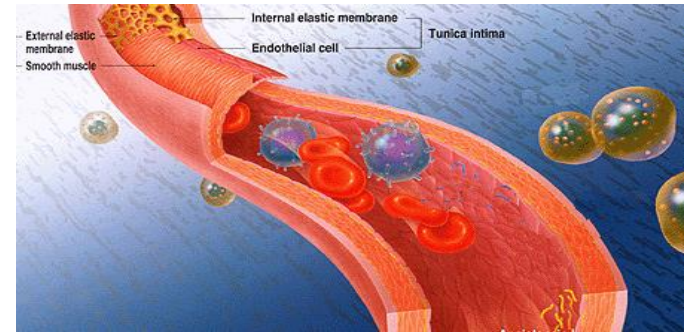
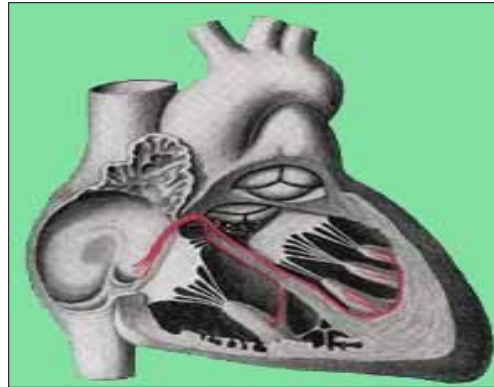
Losartan (Cozaar)*
Candesartan (Atacand*)
Valsartan (Diovan*)



Angiotensin II الأدوية المضادة لل

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

- يمكن استعمال مثبطات أنزيم التحويل كخط أول في علاج ارتفاع الضغط الشرياني في العديد من الحالات
- على 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
- **آلية التأثير:**
 - تثبط أنزيم التحويل ACE الذي يحول angiotensin I إلى angiotensin II
 - (↓ التقبض الوعائي، ↓ إفراز aldosterone)
 - تزيد مستويات الـ **Bradykinin** (توسع وعائي)
- تعتبر الخيار المفضل في حالات ارتفاع الضغط الشرياني المترافقة مع الداء السكري أو قصور القلب

التأثيرات غير المرغوبة:



- سعال جاف في 10-20 % من الحالات (↑bradykinin)
- هبوط الضغط الشرياني
- فرط بوتاسيوم الدم hyperkalemia (معيضات K^+ والمدرات الحافظة للبوتاسيوم تعتبر مضادات استطباب)
- وذمة وعائية Angioedema قد تكون مهددة للحياة
- قصور كلوي عكوس (في حال وجود تضيق شرياني شديد ثنائي الجانب)
- يفضل أن يكون الاستعمال الأول في العيادة

مضادات الاستطباب:

- الحمل (fetotoxic)



متبطات 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 (Odril*)

حاصرات مستقبلات Angiotensin II

- تعتبر حاصرات مستقبلات angiotensin II (ARBs) بديلاً لمثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors
- آلية التأثير: تحصر مستقبلات angiotensin II
- تمتلك تأثيرات دوائية مشابهة لـ ACE inhibitors:
- - توسع شرياني ووريدي
- تثبيط إفراز aldosterone
- لا تزيد ARBs مستويات الـ bradykinin
- تنقص الـ ARBs السمية الكلوية للداء السكري لذلك تعتبر خيارات جذابة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني HT عند المرضى السكريين
- التأثيرات الجانبية: مشابهة لمثبطات أنزيم التحويل لكن السعال والوذمة الوعائية angioedema أقل شيوعاً
- مضادات الاستطباب: الحمل

حاصرات مستقبلات Angiotensin II

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*)

مثبطات الرينين Renin inhibitors

- يستعمل الـ **Aliskerin** (مثبط انتقائي للـ renin) في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني
- **آلية التأثير:** يثبط الـ Aliskerin الرينين بشكل مباشر وبالتالي يمنع تحول angiotensinogen إلى angiotensin I
- تكون **الفعالية الخافضة للضغط** مساوية تقريباً لمثبطات أنزيم التحويل أو حاصرات الـ angiotensin II أو المدرات التيازيديّة
- يمكن مشاركته أيضاً مع بقية **خافضات الضغط** (مثبطات أنزيم التحويل، حاصرات الـ angiotensin II، المدرات، حاصرات الكلسيوم)
- قد يسبب الـ Aliskerin السعال والوذمة الوعائية لكن بشكل أقل من مثبطات أنزيم التحويل
- **مضادات الاستطباب:** الحمل
- المشاركة بالجرعات القصوى بين الـ Aliskerin والـ Valsartan تخفض الضغط الشرياني بشكل أكبر من الجرعات القصوى لكل منهما على انفراد، لكنها لا تزيد عن فعالية المشاركات الأخرى

CCBs(١) حاصرات قنوات الكالسيوم

Drugs:

Diphenylalkylamines:

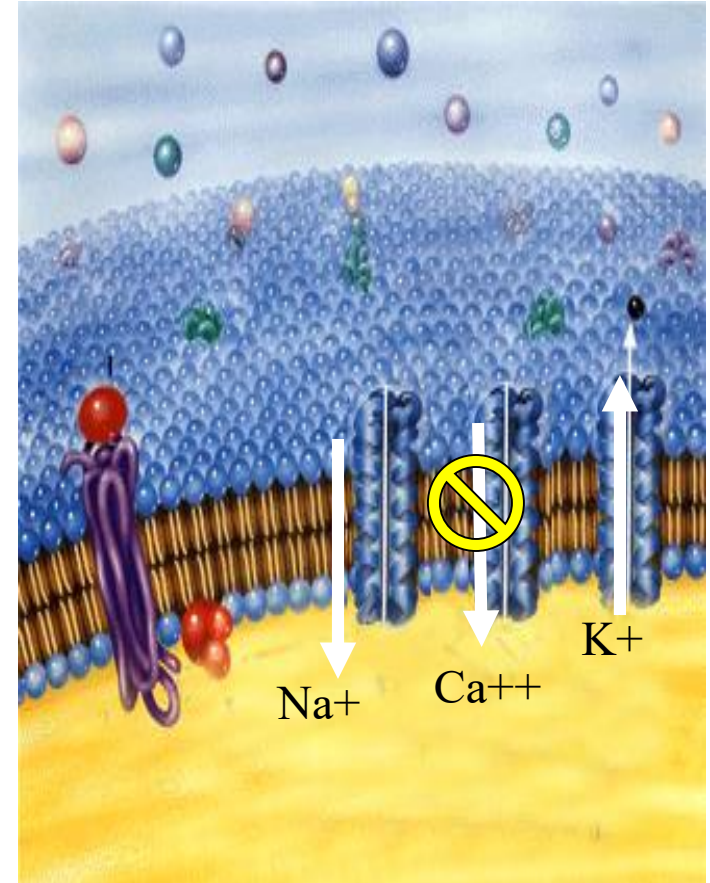
- Verapamil (Calan*, Isoptin*)

Benzothiazepines:

- Diltiazem (Cardizem*)

Dihydropyridines:

- Nifedipine (Procardia*, Adalat*)
- Amlodipine (Norvasc*)
- Felodipine (Plendil*)
- Nicardipine (Cardene*)
- Nisoldipine (Sular*)
- Isradipine (Prescal*, DynaCirc*)



(٢) CCBs تأثيرات حاصرات الكالسيوم

1. موقع التأثير:

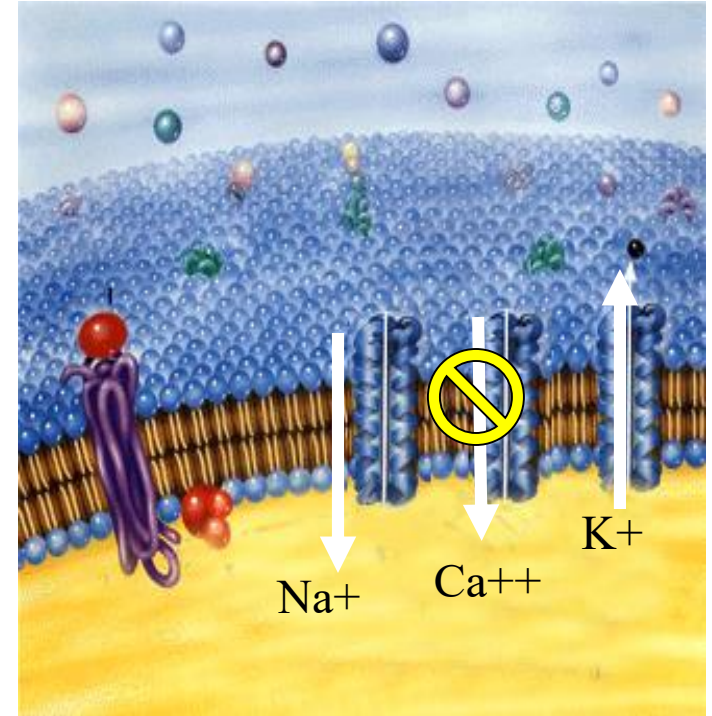
الألياف العضلية الوعائية والقلبية

2. آلية التأثير:

L حصر قنوات الكالسيوم من النمط
تنقص / تمنع التقلص

3. التأثير على الجملة القلبية الوعائية

ارتخاء الأوعية خاصة الشريينات
إنقاص المقاومة الوعائية الكلية



حاصرات قنوات الكالسيوم CCBs (٣)

- يمكن استعمال حاصرات الكالسيوم CCBs كخط أول في علاج ارتفاع الضغط الشرياني في العديد من الحالات
- تمتلك حاصرات الكالسيوم تأثيراً داخلياً مدرّاً 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:
 - الداء السكري diabetes
 - خناق الصدر angina (حاصرات الكالسيوم هي الخيار الأول)
 - الربو القصبي asthma
 - مرض وعائي محيطي peripheral vascular disease

حاصرات قنوات الكالسيوم CCBs (٤)

- يجب تجنب إعطاء جرعات عالية من حاصرات الكالسيوم قصيرة التأثير بسبب **خطر حدوث احتشاء قلب MI** ناجم عن:

- التوسع الوعائي الزائد excessive vasodilation

- التنبيه القلبي الانعكاسي الملحوظ marked reflex cardiac stimulation

- 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

حاصرات قنوات الكالسيوم CCBs (٥)

• 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، دوام vertige، وذمة محيطية

- **Dihydropyridines**: صداع، شعور بالتعب fatigue، دوام dizziness

- **بطء قلب** (Diltiazem, Verapamil)

• مضادات الاستعمال: - قصور القلب الاحتقاني

- الحمل والإرضاع

- بعد احتشاء العضلة القلبية

الفيراباميل Verapamil

- الـ Verapamil هو الدواء الوحيد في زمرة Diphenylalkylamines المرخص للاستعمال في USA
- الـ Verapamil هو أقل حاصرات الكلسيوم انتقائية
- يتميز Verapamil بتأثيرات ملحوظة على الخلايا العضلية بمستوى القلب والأوعية
- تأثيرات الـ Verapamil الرئيسية قلبية وهو يتداخل مع الغليكوزيدات القلبية
- يستطب الـ Verapamil في معالجة:

- خناق الصدر Angina

- تسرعات القلب فوق البطينية

- الصداع النصفي Migraine

الدلتيازيم Diltiazem

- الـ **Diltiazem** هو الدواء الوحيد في زمرة Benzothiazepines المرخص للاستعمال في USA
- يؤثر الـ **Diltiazem** على الخلايا العضلية القلبية والوعائية
- يتميز الـ **Diltiazem** 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

Dihydropyridines

- يشكل الـ **Nifedipine** الدواء الأول في زمرة Dihydropyridines (DHP) التي تشمل أيضاً العديد من أدوية الجيل الثاني
- تختلف أدوية الجيل الثاني عن بعضها بالحرارة 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*) -

- تحصر بشكل تنافسي المستقبلات α_1 ما بعد المشبك post-synaptic

- تخفض الضغط الشرياني HT نتيجة :

- إنقاص المقاومة المحيطية PVR

- توسع الأوعية الوريدية ← ↓ العود الوريدي ← ↓ نتاج القلب CO بشكل طفيف

- أهم التأثيرات غير المرغوبة: هبوط ضغط انتصابي، تسرع قلب انعكاسي،

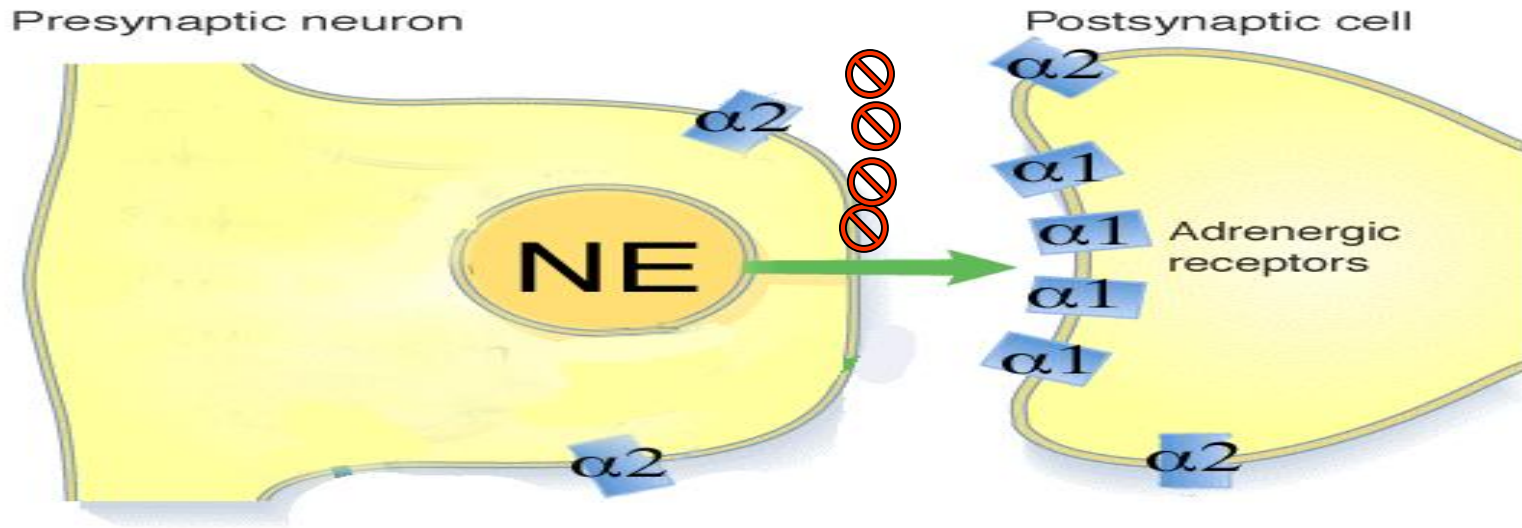
دوار vertigo، اضطرابات جنسية (تثبيط القذف أو القذف الراجع

(retrograde ejaculation)

α_1 - blockers

١. موقع التأثير: الشريينات المحيطية، العضلة الملساء

في العضلات الملساء الوعائية α_1 . ٢. آلية التأثير: تحصر تنافسياً المستقبلات (الشريينات والأوردة)



: توسع وعائي CVS ٣. التأثيرات على الجملة القلبية الوعائية
PVR، إنقاص المقاومة المحيطية vasodilation

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 (مشابجات)

Drugs: Clonidine (Catapres*), Methyldopa (Aldomet)

α_2

١ . موقع التأثير:

الجملة العصبية النخاعية
المراكز القلبية الوعائية

Clonidine: direct α_2 agonist

methyldopa: "false neurotrans."

٢ . آلية التأثير:

CNS الأدرنجية في α_2 تنبيهه

تثبيط الودي محيطياً

تنقص من تحررال

norepinephrine



٣ . التأثيرات على الجملة القلبية الوعائية

TPR <---- توسع وعائي <---- \downarrow NE إنقاص ال

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

الكلونيدين Clonidine

- منبه مباشر لمستقبلات α_2 ينقص التنبيه الودي المركزي
- يستعمل الـ **Clonidine** 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 تهيئة وجفاف مخاطية الأنف
- يحدث ارتفاع ضغط ارتدادي rebound HT عند الوقف المفاجئ للدواء

α - Methyl Dopa

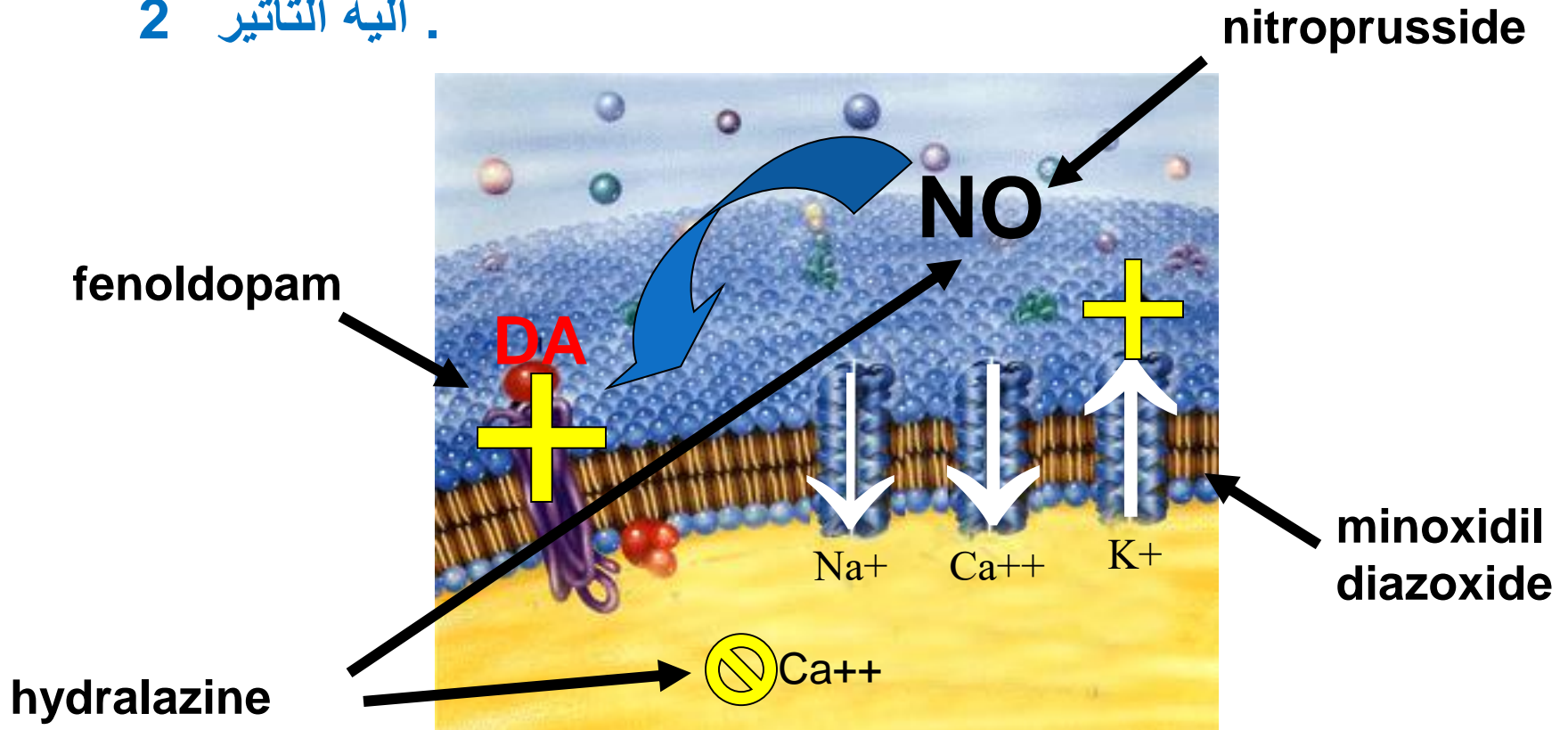
- منبه لمستقبلات α_2 يتحول مركزياً إلى methylnorepinephrine لينقص التنبيه الودي في CNS
- ينقص المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الشرياني بينما لا يحدث أي تبدل في نتاج القلب والجريان الدموي في الأعضاء الحيوية
- بما أن الـ methyldopa لا ينقص الجريان الدموي الكلوي فهو يفيد بشكل خاص في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني المترافق بقصور كلية
- أهم التأثيرات الجانبية: تهدئة sedation ونعاس drowsiness
- يستعمل في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند الحوامل

موسعات الأوعية (1) Vasodilators

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

1. موقع التأثير: العضلات الملساء الوعائية

2. آلية التأثير



موسعات الأوعية Vasodilators (2)

- ترخي العضلات الملساء في الأوعية الدموية بشكل مباشر ← توسع ←
↓ المقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي إنقاص الضغط الشرياني
- لا تستعمل بشكل أولي في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني
- تحدث هذه الأدوية **تنبيهاً انعكاسياً للقلب** مؤدية إلى ↑ قلوصلية العضلة القلبية و ↑ نظم القلب و ↑ 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 renin في البلازما
- يمكن تجنب هذا التأثير غير المرغوب بإضافة دواء مدر وحاصر β

(3) Vasodilators موسعات الأوعية

● التأثير على الجملة القلبية الوعائية CVS:

توسع وعائي vasodilation، إنقاص المقاومة الوعائية الكلية TVR

● التأثيرات غير المرغوبة:

- تسرع قلب انعكاسي

- زيادة فعالية الجهاز الودي SNS: Hydralazine, Minoxidil, Diazoxide

- ذئبة (Hydralazine)

- شعرانية (Minoxidil)

- تسمم بالسيانيد (Nitroprusside)

● اعتبارات علاجية:

- Nitroprusside في الوريد IV فقط

- Hydralazine آمن عند الحامل

- Diazoxide إسعافي يستعمل في معالجة ارتفاع الضغط الخطر

Hydralazine الهيدرالازين

- يحدث **Hydralazine** توسعاً وعائياً خاصة بمستوى الشرايين والشريينات مؤدياً إلى إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي هبوط الضغط
- يترافق استعمال Hydralazine مع زيادة انعكاسية في نظم القلب ونتاج القلب
- يستعمل الـ Hydralazine لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني معتدل الشدة
- يستعمل غالباً بالمشاركة مع حاصر β مثل الـ **Propranolol** (لمعاكسة تسرع القلب الانعكاسي) ومدر (لإنقاص احتباس الصوديوم)
- تنقص هذه المشاركة الثلاثية كلاً من نتاج القلب وحجم البلاسما و المقاومة الوعائية المحيطية
- **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 بالذئبة** 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)**

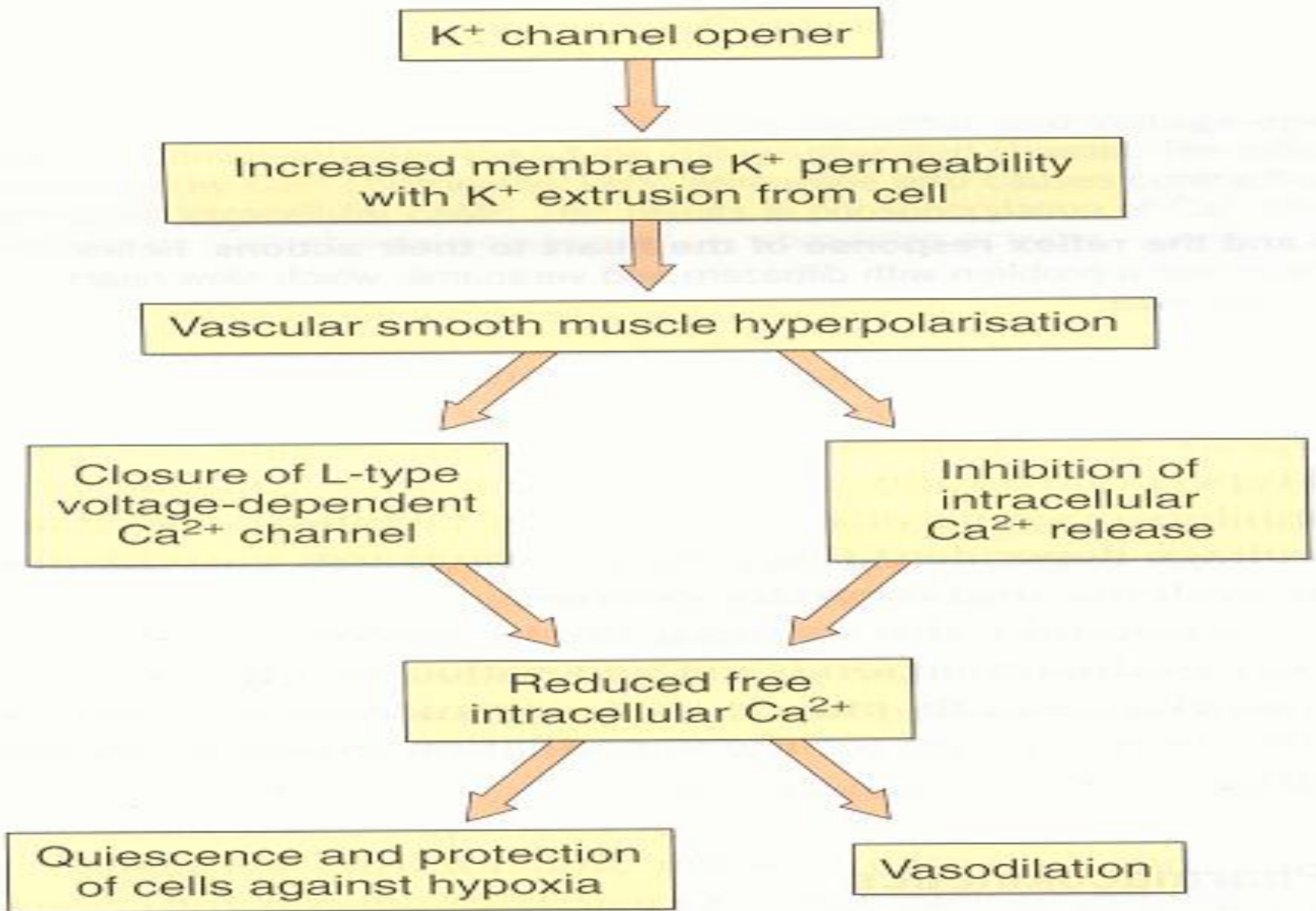


Fig. 5.5

The mechanism of action of K⁺ channel activators.

الأهداف العلاجية في تدبير ارتفاع الضغط الشرياني

ESSENTIAL

Target BP reduction by at least 20/10 mmHg, ideally to <140/90 mmHg

OPTIMAL

<65 years : BP target <130 / 80 mmHg if tolerated (but >120 / 70 mmHg).
≥65 years : BP target <140 / 90 mmHg if tolerated but consider an individualised BP target in the context of frailty, independence and likely tolerability of treatment.

Aim for
BP control
within 3 months

خطوات العلاج حسب توصيات ISH 2020 (١)

• ارتفاع الضغط الشرياني المعتدل I grade:

- البدء بتبديل نمط الحياة والعادات الغذائية.
- بدء المعالجة الدوائية مباشرة عند المرضي ذوي الخطورة العالية (الداء السكري، الأمراض القلبية الوعائية، أمراض الكلية المزمنة، أذية الأعضاء الانتهائية).
- بدء المعالجة الدوائية إذا بقي الضغط الشرياني مرتفعاً بعد 3-6 أشهر من الاجراءات العامة (تبديل نمط الحياة والعادات الغذائية).

• ارتفاع الضغط الشرياني الشديد II grade:

- بدء المعالجة الدوائية مباشرة.
- تبديل نمط الحياة والعادات الغذائية.

خطوات العلاج حسب توصيات ISH 2020 (٢)

• تغيير نمط الحياة life style:

- وقف التدخين
- زيادة النشاط الفيزيائي
- إنقاص الوزن
- تناول الأغذية والمشروبات الصحية
- إنقاص الوارد من الملح
- التخفيف من المشروبات الكحولية

• أساسيات المعالجة الدوائية:

- استخدام أي دواء من الأدوية المذكورة لاحقاً
- استخدام المعالجة الأحادية في حالات ارتفاع الضغط الشرياني المعتدل غير المترافق بعوامل خطورة وعند المرضى فوق الـ 80 سنة.
- محاولة اعطاء الجرعات مرة واحدة يومياً.

خطوات المعالجة الدوائية المثالية

- **الخط الأول:** المشاركة بالجرعات الصغيرة (عادة 50% من الجرعة القصوى) بين مضادات الأنجيوتنسين (ACEi or ARBs) وحاصرات الكلس من زمرة DHP
- **الخط الثاني:** المشاركة بالجرعات الكبيرة بين مضادات الأنجيوتنسين وحاصرات الكلس من زمرة DHP
- **الخط الثالث:** المعالجة الثلاثية (إضافة مدر تيازيدي)
- **الخط الرابع:** إضافة الـ spironolactone أو (في حال عدم تحمل أو وجود مضاد استتباب للـ spironolactone) amiloride أو doxazocin أو Eplerenone أو clonidine أو أحد حاصرات β
- يجب عدم استعمال مضادات الأنجيوتنسين عند النساء الحوامل أو اللواتي يخططن للحمل.

بعض الملاحظات الهامة حول المعالجة الدوائية المثالية (١)

• يمكن استعمال حاصرات β في الحالات التالية:

- قصور القلب المزمن

- خناق الصدر

- بعد احتشاء القلب

- الرجفان الأذيني

- النساء الحوامل أو اللواتي يخططن للحمل

• يفضل استعمال المشاركة بين مضادات الأنجيوتنسين والمدرات البولية في الحالات التالية:

- بعد السكتة الدماغية

- قصور القلب

- عدم تحمل حاصرات الكلس

- المرضى المسنين

بعض الملاحظات الهامة حول المعالجة الدوائية المثالية (٢)

- يفضل استعمال المشاركة بين مضادات الأنجيوتنسين وحاصرات الكلس أو المدرات البولية وحاصرات الكلس **عند المرضى من العرق الأسود**
- يفضل دائماً استعمال المشاركات الدوائية الثابتة SPC (Single Pill Combination)
- **يجب الحذر عند استعمال الـ spironolactone** (أو بقية المدرات الحافظة للبوتاسيوم) اذا كان معدل الرشح الكبيبي GFR أقل من 45 مل/د أو اذا كان بوتاسيوم الدم أعلى من 4.5 ميلي مول/الليتر

Established Diagnosis of Hypertension

Lifestyle advice

Grade 1
BP 140–159 / 90–99 mmHg

ESSENTIAL OPTIMAL

Immediate drug treatment in high-risk patients or those with CVD, CKD, DM or HMOD

Grade 2
BP \geq 160 / 100 mmHg

ESSENTIAL OPTIMAL

Immediate drug treatment in all patients

ESSENTIAL

Limited drug Availability?

Yes

No

OPTIMAL

Drug treatment in low to moderate risk patients without CVD, CKD, DM or HMOD after 3–6 months of lifestyle intervention, if BP still not controlled

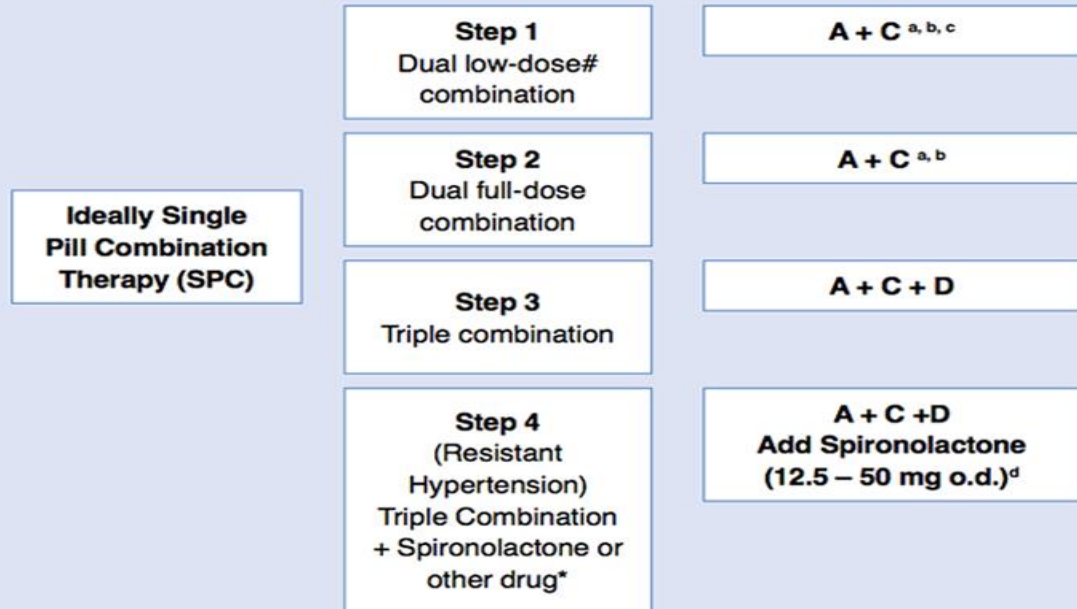
In those at lower risk, supply lifestyle intervention for 3–6 months. If BP still not controlled and where possible start drug treatment in those aged 50–80 years

ESSENTIAL

- Use whatever drugs are available with as many of the ideal characteristics (see **Table 9**) as possible.
- Use free combinations if SPCs are not available or unaffordable
- Use thiazide diuretics if thiazide-like diuretics are not available
- Use alternative to DHP-CCBs if these are not available or not tolerated (i.e. Non-DHP-CCBs: diltiazem or verapamil).

ESSENTIAL OPTIMAL

Consider beta-blockers at any treatment step when there is a specific indication for their use, e.g. heart failure, angina, post-MI, atrial fibrillation, or younger women with, or planning pregnancy.

OPTIMAL

- Consider monotherapy in low risk grade 1 hypertension or in very old (≥ 80 yrs) or frailer patients.
- Consider A + D in post-stroke, very elderly, incipient HF or CCB intolerance.
- Consider A + C or C + D in black patients.
- Caution with spironolactone or other potassium sparing diuretics when estimated GFR < 45 ml/min/1.73m² or K⁺ > 4.5 mmol/L.

A = ACE-Inhibitor or ARB (Angiotensin Receptor Blocker)

C = DHP-CCB (Dihydropyridine -Calcium Channel Blocker)

D = Thiazide-like diuretic

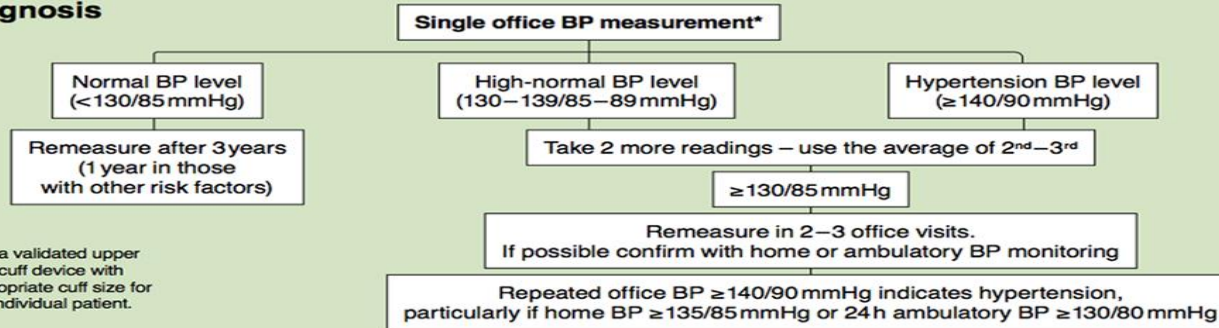
Supportive references: A + C,^{69,70} Spironolactone,⁷¹ Alpha-blocker,⁷² C + D⁷³.

* Alternatives include: Amiloride, doxazosin, eplerenone, clonidine or beta-blocker.

low-dose generally refers to half of the maximum recommended dose

RCT-based benefits between ACE-I's and ARB's were not always identical in different patient populations. Choice between the two classes of RAS-Blockers will depend on patient characteristics, availability, costs and tolerability.

Diagnosis



Evaluation

History & Physical Exam

- Exclude drug-induced hypertension
- Evaluate for organ damage
- Assess total CV risk
- Search for symptoms/signs of secondary hypertension

Lab Tests

- Serum sodium, potassium & creatinine
- Lipid profile & glucose
- Urine dipstick
- 12 lead ECG

Additional Tests

- If necessary for suspected organ damage or secondary hypertension

Treatment

Grade 1 Hypertension: 140–159/90–99 mmHg

1. Start lifestyle interventions
2. Start drug treatment in:
 - High-risk patients (CVD,CKD, diabetes, organ damage, or aged 50-80 years)
 - All others with persistent BP elevation after 3–6 months of lifestyle intervention

Grade 2 Hypertension: ≥160/100 mmHg

1. Start drug treatment immediately
2. Start lifestyle intervention

Lifestyle Interventions

- Stop smoking
- Regular exercise
- Lose weight
- Salt reduction
- Healthy diet and drinks
- Lower alcohol intake

Drug Therapy Steps

Use any drugs available and include as many of those below as possible. Consider monotherapy in low-risk grade 1 hypertension and in patients aged >80 years or frail. Simplify regimen with once daily dosing and single pill combinations.

Non-Black Patients

1. Low dose ACEI/ARB* + DHP-CCB
2. Increase to full dose
3. Add thiazide/thiazide-like diuretic
4. Add spironolactone or, if not tolerated or contraindicated, amiloride, doxazosin, eplerenone, clonidine or beta-blocker

Black Patients

1. Low dose ARB* + DHP-CCB or DHP-CCB + thiazide/thiazide-like diuretic
2. Increase to full dose
3. Add diuretic or ARB /ACEI
4. Add spironolactone or, if not tolerated or contraindicated, amiloride, doxazosin, eplerenone, clonidine or beta-blocker

* No ACEI/ARB in women with or planning pregnancy

Monitoring

Target

- Reduce BP by at least 20/10 mmHg, ideally to < 140/90 mmHg
- Individualize for elderly based on frailty

Monitor

- BP control (achieve target within 3 months)
- Adverse effects
- Long-term adherence

Referral

- If BP still uncontrolled, or other issue, refer to care provider with hypertension expertise

علاج الحالات الخاصة من ارتفاع ضغط الدم (١)

النساء الحوامل:

- يفضل استخدام **α methyldopa كخط أول** لعلاج ارتفاع ضغط الدم المزمن أثناء الحمل.
- ينبغي عدم استخدام المدرات البولية كخط أول ولكن خلاف ذلك ربما تكون آمنة.
- **يمنع استعمال مثبتات أنزيم التحويل ومعاكسات مستقبلات الأنجيوتنسين ٢ أثناء الحمل** بسبب التأثيرات الكلوية المتكررة على الجنين والموت.
- **في حالات ما قبل الارتعاج preeclampsia** عندما تكون الولادة وشيكة (في أقل من ٤٨ ساعة) الأدوية الخافضة للضغط بالطرق الخلالية تكون عملية وفعالة: **الـ hydralazine** في الوريد هو الخيار الأول والـ **labetolol** هو خط العلاج الثاني.

علاج الحالات الخاصة من ارتفاع ضغط الدم (٢)

• مرضى السكري:

- مدرات البول الثيازيدية مفيدة ، إما بمفردها أو كجزء من نظام مشترك.
- يوصى باستخدام كل من مثبتات أنزيم التحويل وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين في الداء السكري من النمط ٢ مع الحالات المزمنة من أمراض الكلى (تؤخر تدهور وتناقص معدل الرشح الكبيبي).

• اضطراب شحوم الدم:

- موسعات الأوعية المباشرة ترفع الـ HDLC وتخفض الشحوم الثلاثية.
- تقلل حاصرات ألفا وحاصرات بيتا ذات الفعالية الداخلية المقلدة للودي كل من الكوليسترول الكلي والـ LDLC والشحوم الثلاثية.
- حاصرات الكالسيوم وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs محايدة بالنسبة للدهون.
- المدرات الثيازيدية ترفع الشحوم الثلاثية والكوليسترول.

علاج الحالات الخاصة من ارتفاع ضغط الدم (٣)

• زيادة الوزن والسمنة:

- تخفيف الوزن وإنقاص الوارد من الملح
- يوصى بممارسة نشاط بدني منتظم لمدة ٣٠ دقيقة على الأقل يوميا

• ضعف الانتصاب:

- الأدوية المختلفة الخافضة للضغط قد تزيد من حدوثها جزئياً لأن خفض ضغط الدم يؤدي إلى انخفاض تدفق الدم في القضيب.
- كشفت إحدى الدراسات، **أن لا فرق** في حدوث الخلل الوظيفي الجنسي بين حاصرات الكلس CCBs، ومثبطات أنزيم التحويل ACEIs، وحاصرات بيتا والhydrochlorothiazide عند مقارنتها بالدواء الوهمي placebo.
- يجب تشجيع المرضى على تعديل نمط الحياة لمنع حدوث ضعف الانتصاب لأن البدانة ونقص النشاط الفيزيائي والتدخين من العوامل المؤهبة لحدوث ضعف الانتصاب.

ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي (١)

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

● تعريف ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي:

- عند مريض (SBP > 210 mm Hg) DBP > 150 mm Hg

سليم من النواحي الأخرى

- عند مريض لديه **اختلاطات مسبقة** مثل:

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

ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي (٢)

● الهدف العلاجي هو إنقاص الضغط الشرياني بسرعة

● أهم الأدوية المستعملة:

(Nipride*) Sodium nitroprusside -

(Trandate*) Labetolol -

(Corlopam*) Fenoldopam -

(Cardene*) Nicardipine -

Sodium nitroprusside (Nipride*)

- يعطى وريدياً وهو يسبب **توسعاً و عائياً 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 والوريدية
- ينقص **الحمل القبلي** 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 بالسيانيد** (نادر) يمكن معالجته عن طريق تسريب **sodium sulfate** لإنتاج thiocyanate التي هي أقل سمية وتطرح عن طريق الكلية
- يكون الـ Nitroprusside ساماً عند إعطائه فمويماً وهو حساس للضوء

Labetolol (Trandate*)

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

Fenoldopam (Corlopam*)

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

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)

Logical Combinations

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

* Verapamil + beta-blocker = absolute contra-indication

Fixed combinations in HTA (1)

:Loop diuretics + K⁺ sparing diuretics •

Furosemide + Spironolactone (Aldalix*) -

Furosemide + Amiloride (Logirene*) -

:Thiazide diuretics + K⁺ sparing diuretics •

Altizide + Spironolactone (Aldactazine*) -

Cyclothiazide + Triamterene (Cycloteriam*) -

Methyclothiazide + Triamterene (Isobar*) -

Hydrochlorothiazide + Triamterene (Prestole*) -

Hydrochlorothiazide + Amiloride (Moduretic*) -

Perindopril + Indapamide (Preterax*) •

Bendroflumethiazide + Reserpine (Tensionorme) •

Fixed combinations in HTA (2)

:ACE inhibiteurs + Thiazide diuretics •

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

:ARBs + Thiazide diuretics •

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

Fixed combinations in HTA (3)

:Beta blockers + Diuretics •

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

:Beta blockers + CCBs •

- Atenolol + Nifedipine (Beta-adalate*) -
- Metoprolol + Felodipine (Logimax*) -
- Trandolapril + Verapamil (Tarka* LP) •

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 (مثل Hydrochorthiazide)
بطء القلب اضطرابات النقل القلبي الداء السكري الربو القصبي قصور القلب الشديد	عجز جنسي impotence بطء قلب تعب	حاصرات β (مثل Atenolol)
فرط الحساسية	هبوط ضغط انتصابي	حاصرات α (مثل Prazosin)

Antihypertensive therapy: Side-effects and Contraindications

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

Choice of Drugs

Condition	Preferred drugs	Other drugs	Drugs to be avoid
Asthma	Calcium channel blockers	α -blockers/Angiotensin-II receptor blockers/Diuretics/ACE-inhibitors	β -blockers
Diabetes mellitus	α -blockers/ACE inhibitors/Angiotensin-II receptor blockers	Calcium channel blockers	Diuretics/ β -blockers
High cholesterol levels	α -blockers	ACE inhibitors/ A-II receptor blockers/ Calcium channel blockers	β -blockers/ Diuretics
Elderly patients	Calcium channel (above 60 years) inhibitors/Angiotensin-II	β -blockers/ACE-blockers/Diuretics	
BPH	α -blockers	receptor blockers/ α - blockers β -blockers/ ACE inhibitors/Angiotensin-II receptor blockers/ Diuretics/ Calcium channel blockers	

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

Hypertensive Agents: Important Points

Each class of antihypertensive agent:

1. has a specific mechanism of action,
2. acts at one or more major organ systems,
3. on a major physiological regulator of blood pressure,
4. reduces CO and/or TPR to lower blood pressure,
5. has specific indications, contraindications, and therapeutic advantages and disadvantages associated with the mechanism of action.

In regards to anti-hypertensives, should not abruptly stop any of them. May develop rebound hypertension.

المحاضرة الرابعة

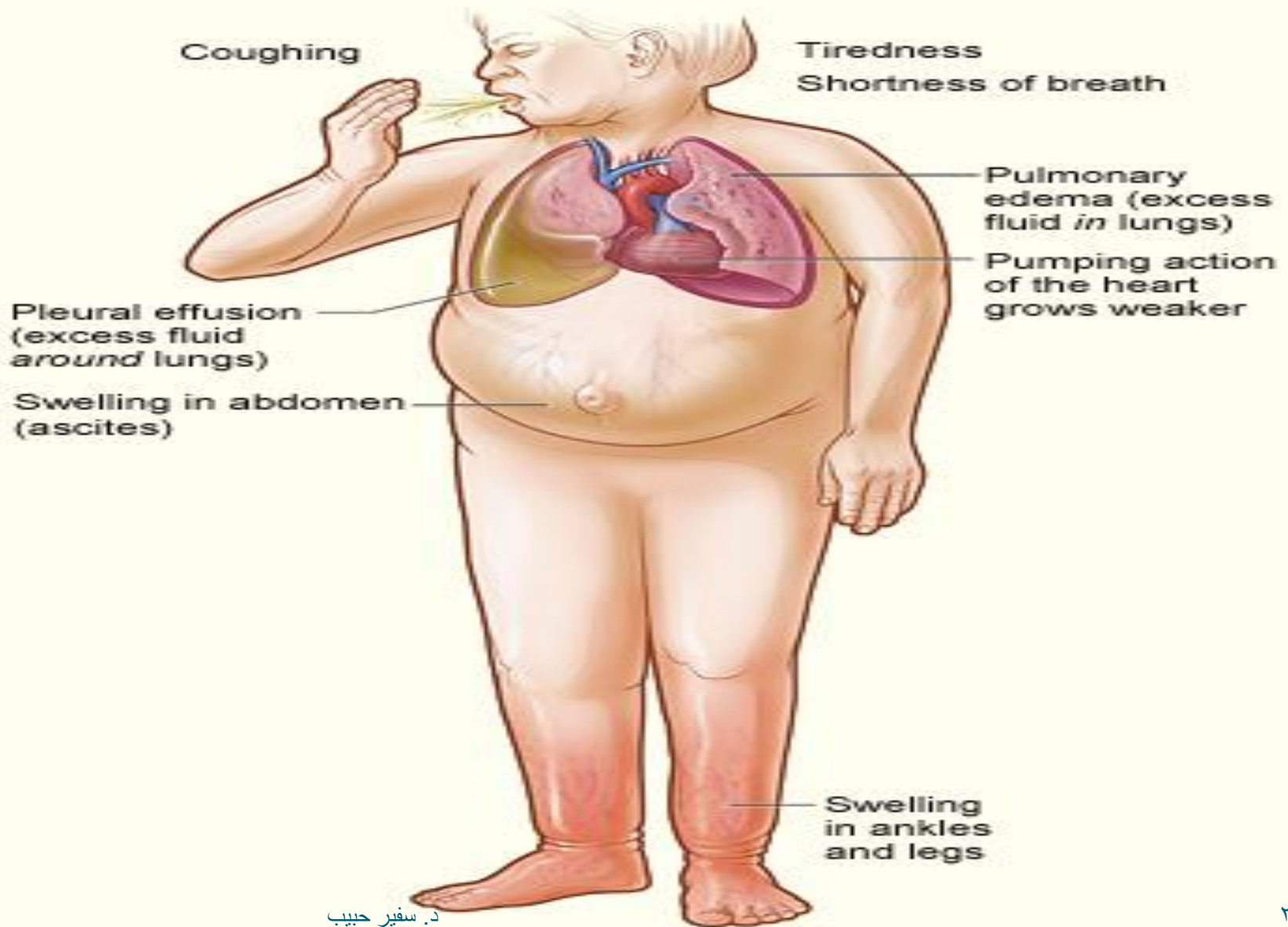
تدبير قصور القلب

Management of heart failure

لمحة عامة عن قصور القلب Heart failure (١)

- قصور القلب HF هو اضطراب معقد وتدرجي في عمل القلب بحيث يصبح غير قادر على ضخ الدم بكمية كافية لتأمين حاجات الجسم
- الأعراض symptoms: زلة تنفسية dyspnea، تعب fatigue، احتباس السوائل fluid retention
- ينجم قصور القلب HF عن عدم قدرة القلب على الامتلاء و/أو ضخ الدم بشكل مناسب
- يترافق HF 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 المحيوية في قصور القلب الأيمن

Heart Failure قصور القلب



لمحة عامة عن قصور القلب Heart failure (٢)

- الأسباب الرئيسية لقصور القلب HF:

- Arteriosclerotic heart disease

- Myocardial infarction

- Hypertensive heart disease

- Valvular heart disease

- Dilated cardiomyopathy

- Congenital heart disease

- 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

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

المخطط الفيزيولوجي المرضي

↓ **Cardiac output**

↓ **Carotid sinus flow**

↑ **Sympathetic activity**

↑ **Force of cont.**
↑ **Heart rate**
Vasoconstriction

↓ **Renal blood flow**

↑ **Renin release**

↑ **Angiotensin**
↑ **Aldosterone**

Vasoconstriction
↑ **Na & water**

↑ **Preload** ↑ **After load & Cardiac Hypertrophy (Remodeling)**
dyspnea, edema, enlarged liver, cold extremities & fatigue

آليات المعاوضة في قصور القلب

- توجد ثلاث آليات معاوضة **compensatory** في قصور القلب HF بهدف تحسين نتاج القلب **cardiac output**:
 - زيادة الفعالية الودية **sympathetic activity**
 - تنبيه جملة **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**

زيادة الفعالية الودية

Increased sympathetic activity

- \downarrow الضغط الشرياني BP \leftarrow تنبيه مستقبلات بارو Baroreceptors \leftarrow \uparrow الفعالية الودية sympathetic activity الأمر الذي إلى:
 - \uparrow نظم القلب HR
 - \uparrow 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

renin-angiotensin-aldosterone

- \downarrow نتاج القلب CO \leftarrow \downarrow الجريان الدموي الكلوي Renal blood flow \leftarrow \uparrow
تحرر renin الأمر الذي إلى:
- \uparrow Ag II \leftarrow \uparrow المقاومة الوعائية المحيطية PVR
- \uparrow إفراز aldosterone \leftarrow 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 رئئة)
- 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 more globular
- في البداية، يؤدي تمدد stretching العضلة القلبية إلى **↑ قوة تقلص القلب** لكن الزيادة المفرطة في طول الألياف العضلية **↓ قوة التقلص** كما أن التغير 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 تغيرات بنيوية structural changes مثل **فرط النمو hypertrophy**
- زيادة سماكة جدار البطينات وبالتالي نقص حجمها، **ينقص قدرة العضلة القلبية على الاسترخاء relaxation**

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:

- تحسين قلووية العضلة القلبية contractility

- إنقاص حجم السائل خارج الخلوي extracellular fluid

- إنقاص عمل العضلة القلبية myocardium

- 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)
- المدرات البولية Diuretics
- مقويات القلب Inotropic agents
- حاصرات مستقبلات β الأدرنجية β -blockers
- الموسعات المباشرة Direct vasodilators
- مضادات الألدوستيرون Aldosterone antagonists

بدء المرض

- تطور المرض قد يمتد سنوات
- 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)



Essoufflement



Gonflement des pieds
et des jambes



Manque chronique
d'énergie



Sommeil difficile
la nuit dû à des
problèmes
respiratoires



Ventre ballonné
et sensible et
perte d'appétit



Toux avec des
expectorations
"mousseuses"

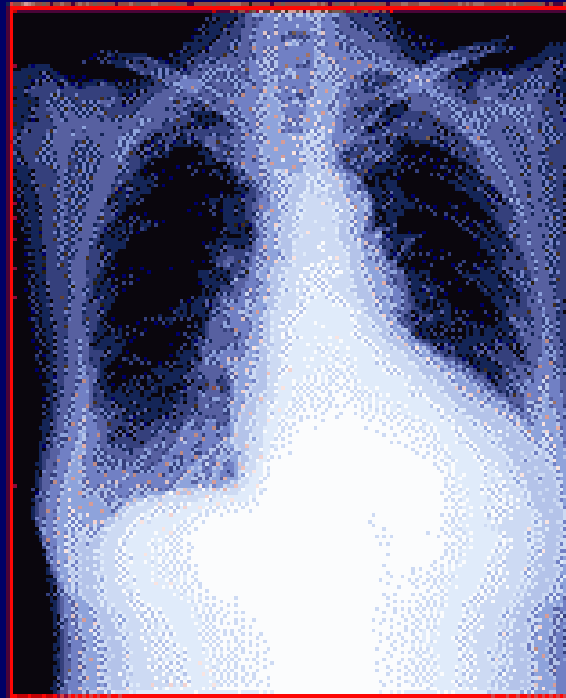


Augmentation
des mictions
nocturnes



Confusion ou
altération de
la mémoire

Diagnosis of heart failure



Courtesy of J. McKeown

تخطيط القلب الكهربائي ECG

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

المبادئ الأساسية في معالجة قصور القلب

● قصور القلب الحاد:

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

● قصور القلب المزمن:

- المدرات بالطريق الفموي
- مثبطات أنزيم التحويل
- حاصرات β
- الديجيتالينات

● 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
- ↓ الوارد من الصوديوم (2-3 غ/اليوم) و↓ السوائل
- إعادة الوزن إلى الحدود الطبيعية
- معالجة الأمراض المرافقة أو المسببة لقصور القلب
- **الاستعمال المضبوط لكل من:** - المدرات Diuretics
- مضادات Angiotensin II
- الأدوية المقوية للقلب Inotropic agents

● المعالجات المرافقة: مضادات اضطرابات النظم، مضادات التخثر

- يجب أن نتجنب قدر الإمكان الأدوية أو العوامل التي تضر أو تزيد وخامة قصور القلب مثل 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

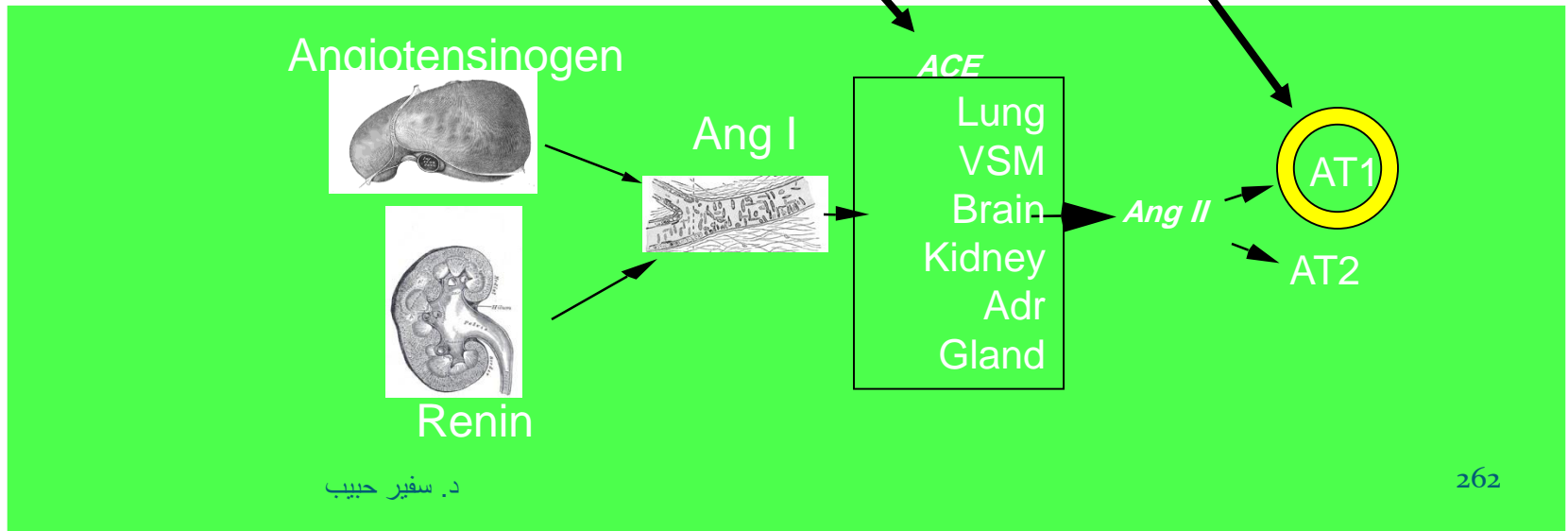
1. ACE Inhibitors

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

2. ARBs

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

(Diovan)



مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors

- تعتبر مثبطات أنزيم التحويل الخيار المفضل في قصور القلب HF
- آلية التأثير:

- تثبط أنزيم التحويل ACE (↓ التقبض الوعائي vasoconstriction)

- تزيد مستويات الـ Bradykinin (توسع وعائي vasodilation)

- ↓ إفراز الـ aldosterone ← ↓ احتباس الماء والصوديوم

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

● تثبط الزيادة في الـ norepinephrine والـ aldosterone

- تحسن الأعراض والعلامات السريرية عند المرضى المعالجين بالمددرات

(الثيازيدات أو مدرات العروة) و/أو الـ digoxin

- استعمال ACE inhibitors في معالجة قصور القلب **ينقص معدلات**

المرضاة والوفيات

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
- تكون 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

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 استتباب)

- وذمة وعائية **Angioedema** قد تكون مهددة للحياة

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

- يفضل أن يكون الاستعمال الأول في العيادة

● **مضادات الاستتباب:** الحمل (fetotoxic)، الارضاع، التحسس، تضيق الشريان الكلوي ثنائي الجانب.

متبطات 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 (Odril*)

حاصرات مستقبلات Angiotensin II

- تستعمل حاصرات مستقبلات Angiotensin II (ARBs) في معالجة قصور القلب كبديل لـ ACE inhibitors
- آلية التأثير: تحصر مستقبلات Angiotensin II
- تعطى جميع أدوية هذه المجموعة عن طريق الفم بجرعة وحيدة يومياً
- التأثيرات الجانبية: مشابهة لـ ACE inhibitors لكن السعال والوذمة الوعائية angioedema أقل شيوعاً
- مضادات الاستطباب: الحمل ، الإرضاع، التحسس، تضيق الشريان الكلوي ثنائي الجانب، قصور كبدى شديد

حاصرات مستقبلات Angiotensin II

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 المحيطة
- تفيد المدرات أيضاً في إنقاص الأعراض الناجمة عن فرط السوائل volume overload كالزلة الاضطجاعية 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
- تتصف المدرات التيازيدية **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 β -blockers (١)

- إن استعمال أدوية ذات تأثير inotrope سلبي في قصور القلب يبدو غريباً، لكن العديد من الدراسات السريرية أظهرت وجود تحسن ملحوظ في الوظيفة الانقباضية systolic function 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

حاصرات بيتا β -blockers (٢)

- 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 مشاركتها مع الأدوية الأخرى المستعملة في قصور القلب (مثبطات أنزيم التحويل، المدرات والأدوية المقوية للقلب \pm)
- يوصى باستعمال حاصرات β عند جميع مرضى القلب باستثناء الحالات غير العرضية وقصور القلب الحاد
- يجب بدء المعالجة بجرعات خفيفة تزداد تدريجياً حتى نصل للجرعات الفعالة
- يمنع استعمالها بشكل مطلق في الربو، هبوط الضغط الشرياني العرضي، البطءة القلبية العرضية والحصار الأذيني البطيني درجة ٢ أو ٣

حاصرات بيتا β -blockers (٣)

- حاصرات β غير الانتقائية:

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

- حاصرات β_1 الانتقائية:

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

- حاصرات α و β : Carvedilol, Labetolol

- 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 القبلي 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

ال Sacobitril

- ال Sacobitril هو طليعة دوائية تتحول إلى الشكل الفعال بالاستقلاب الكبدي
- يتميز ال Sacobitril بقدرته على **تنشيط ال Neprilysine**، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة الببتيدات التي يتم استقلابها بهذا الإنزيم مثل الببتيدات الطارحة للصوديوم (NP:Natriuretic peptides).
- يستعمل ال Sacobitril بالمشاركة مع ال Valsartan (Entresto*) في **تدبير قصور القلب المزمن**.
- بينت الدراسات المقارنة أن المشاركة بين ال Sacobitril وال Valsartan تعطي **نتائج أفضل من ال Enalapril** عند مرضى قصور القلب الذين لديهم وظيفة انقباضية EF منخفضة.
- يستعمل ال Entresto* في تدبير قصور القلب المزمن (NYHA II-IV) المترافق مع وظيفة انقباضية EF منخفضة

ال (Entresto*) Sacobitril+Valsartan (1)

• الجرعات الدوائية من ال 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 (ACE inhibitors, ARBs)

• يوصى بالبدء 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)

ال (Entresto*) Sacobitril+Valsartan (2)

- يعطى عادة بالمشاركة مع بقية أدوية قصور القلب كبديل لمضادات الأنجيوتنسين
- مضادات الاستطباب :

- التحسس

- قصة وذمة وعائية مرتبطة بالأدوية المضادة للأنجيوتنسين

- المشاركة مع مثبطات إنزيم التحويل ACE inhibitors

- المشاركة مع ال Aliskiren عند مرضى السكري

- يجب وقف الدواء عند حدوث الحمل ولا 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

الأدوية المقوية للقلب Inotropic drugs

- تحسن الأدوية ذات التأثير inotrope الإيجابي قلوصلية العضلة القلبية وبالتالي تزيد نتاج القلب cardiac output

- تشمل هذه الأدوية:

- الديجيتالينات (cardiac glycosides) Digitalis

- منبهات مستقبلات β الأدرنرجية β -Adrenergic agonists

- (Amrinone, Milirinone) Phosphodiesterase inhibitors

- Levosimendan مثل Calcium sensitizers

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

Cardiac Glycosides



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
- تملك تأثيراً 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
- تتميز الجليكوزيدات القلبية **بمشعر علاجي منخفض**
- أهم الأدوية:

Digitoxin (Digitaline*) -

Digoxin (Lanoxin*) -

Deslanoside (Cedilanide*) -

Ouabain (Strodival*) -

آلية تأثير الغليكوزيدات القلبية

● تعتمد آلية تأثير الـ Digitalis على:

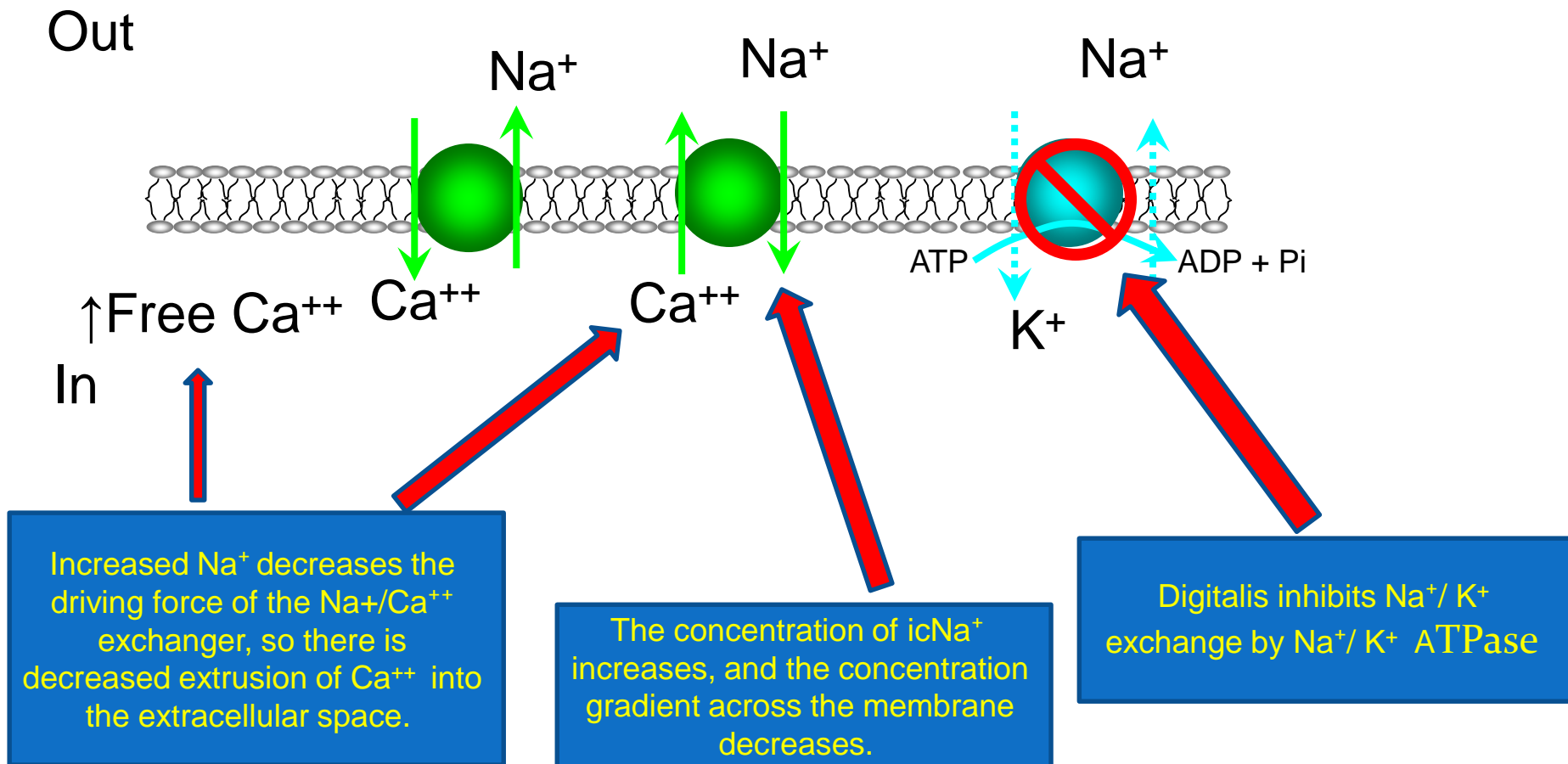
- تنظيم تركيز الكالسيوم الحر داخل الخلايا
- زيادة قلوصلية العضلة القلبية

● تمر آلية التأثير بالمراحل التالية:

- تثبط الـ Digitalis عملية تبادل شوارد Na^+ و K^+ بواسطة $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$
- يزداد تركيز Na^+ داخل الخلية (icNa^+) وبالتالي ينقص مدروج التركيز عبر الغشاء الخلوي
- زيادة icNa^+ تنقص قوة التبادل في $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++} \text{exchanger}$ 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

تشبيط مضخة الـ Na^+/K^+ ATPase



تأثيرات الغليكوزيدات القلبية على القلب

- إعطاء الغليكوزيدات القلبية يسبب **زيادة في قوة تقلص العضلة القلبية** بحيث يصبح نتاج القلب مشابهاً بدرجة كبيرة للقلب الطبيعي
- زيادة تقلص العضلة القلبية يؤدي إلى نقص الحجم في نهاية الانبساط وبالتالي **زيادة كفاءة التقلص (زيادة الـ EF)**
- التحسن الملحوظ في الدوران 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 (negative chronotropic effect) heart rate
 - إنقاص سرعة النقل القلبي cardiac conduction في العقدة الأذينية البطينية
 - إنقاص حاجة العضلة القلبية لـ O_2

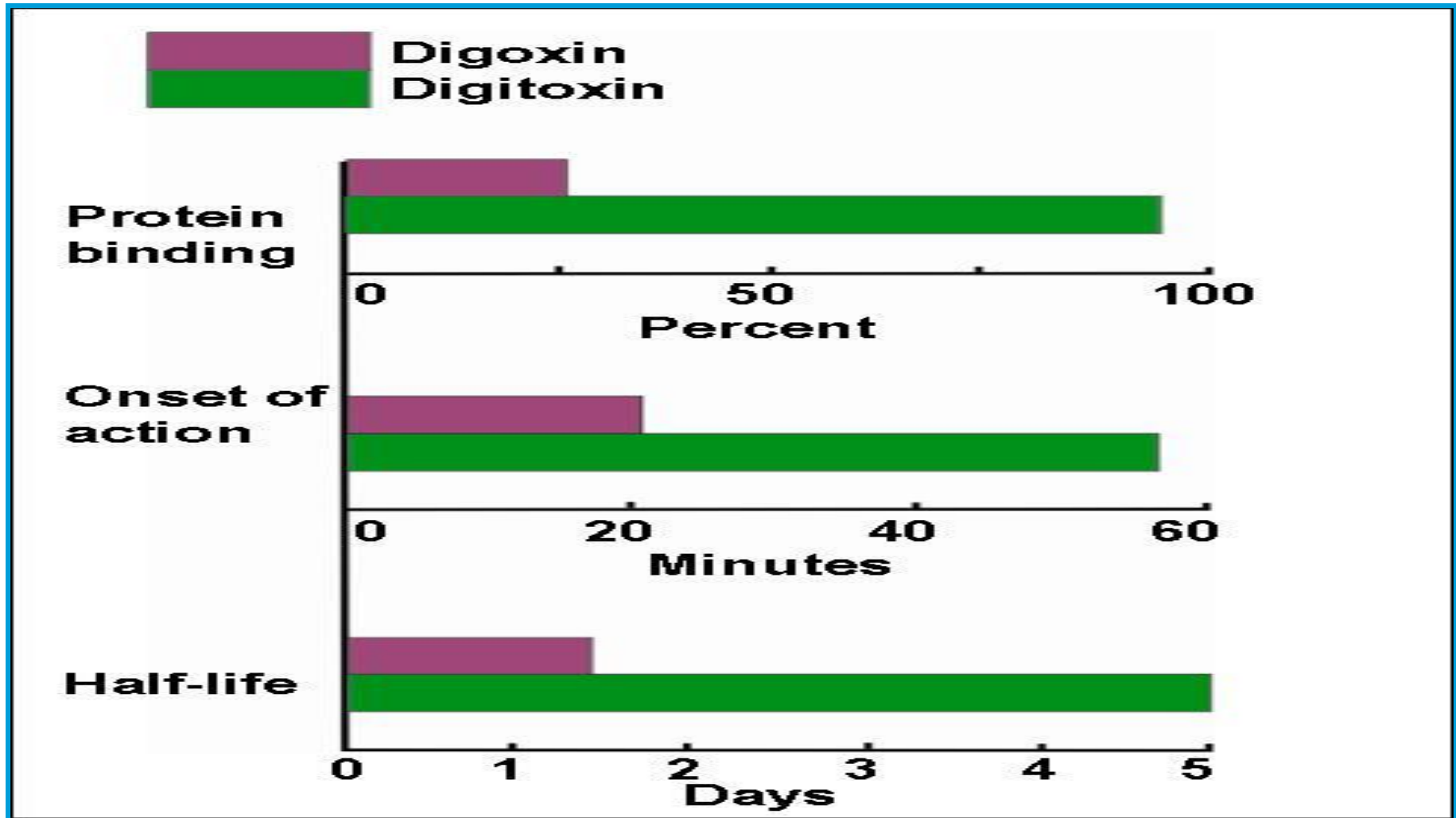
الاستعمالات السريرية للغليكوزيدات القلبية

- يستعمل الـ Digoxin في حال وجود اضطراب شديد في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر بعد بدء المعالجة بمثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors والمدرات
- لا يستعمل الـ Digoxin في قصور القلب الأيمن أو قصور القلب الانبساطي
- في حال وجود قصور قلب خفيف أو معتدل، يستجيب المرضى بشكل جيد للمعالجة بمثبطات أنزيم التحويل والمدرات **ولا حاجة لاستعمال الـ Digoxin**
- الاستعمال السريري الرئيسي لـ 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 كعمقو 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
- يعد الـ Digoxin المركب الوحيد المتوفر في USA وهو قوي جداً مع هامش أمان ضيق و نصف 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
- يتميز الـ Digitoxin بنصف عمر حيوي أطول (حوالي 5-7 أيام) وهو يستقلب في الكبد
- توجد أشكال للاستعمال الوريدي من الـ Digoxin، بالإضافة إلى الأشكال الفموية (مضغوطات، شراب)

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 (١)

● يعتبر التسمم بالديجيتالينات **digitalis toxicity** من أكثر التأثيرات غير المرغوبة شيوعاً

● يمكن السيطرة على التأثيرات الجانبية غالباً بـ :

- وقف المعالجة بـ **digitalis glycosides**

- ضبط مستويات K^+ في الدم وإعطاء معيضات 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:

- إعطاء مضادات اضطراب النظم **antiarrhythmic drugs**

أو - استعمال **Digoxin immune Fab** (antibodies to digoxin) الذي يرتبط

بـ **Digoxin** مؤدياً إلى تثبيطه **inactivation**

التأثيرات غير المرغوبة للغليكوزيدات القلبية (٢)

● التأثيرات القلبية : ترتبط غالباً بزيادة الجرعة overdose
- بطء قلب شديد

- اضطرابات نظم أذينية atrial arrhythmias

- 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 بالغليكوزيدات القلبية

● 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 hypomagnesemia

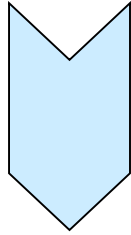
● بعض الحالات المرضية: قصور القلب، التهاب العضلة القلبية، نقص الأكسجة، قصور الدرق

● الأدوية drugs:

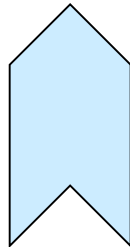
- يمكن للعديد من الأدوية (Quinidin, Amiodarone, Verapamil, ..) أن تحدث التسمم بال digoxin عن طريق إزاحته عن مواقع ارتباطه على البروتينات والتنافس معه على الاطراح الكلوي
- يمكن للأدوية التي تنقص البوتاسيوم (الستيروئيدات القشرية، المدرات غير الحافظة للبوتاسيوم K⁺ depleting diuretics) أن تزيد من التسمم بال digoxin

Drugs interacting with digitalis

Increased digitalis concentration may occur during concurrent therapy



Enhanced potential for cardiotoxicity



Decreased levels of blood potassium

Amiodarone
Erythromycin
Quinidine
Tetracycline
Verapamil

Corticosteroids
Thiazide diuretics
Loop diuretics

تدبير التسمم بالغليكوزيدات القلبية

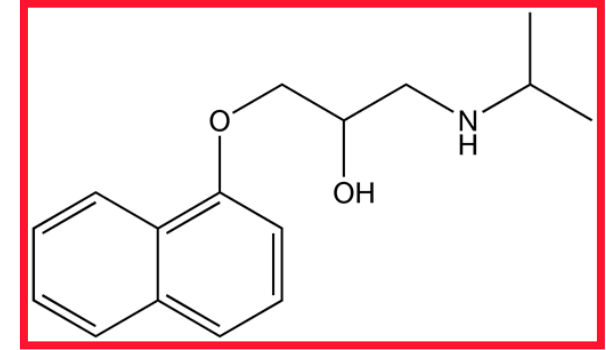
- وقف الدواء **drug withdrawal** مع وضع المريض في العناية المشددة
intensive care
- إعطاء البوتاسيوم
- في حال وجود علامات خطورة يفضل اللجوء إلى المعالجة المناعية
immunotherapy بإعطاء الـ **Digitol** أو الـ **Digibind**
- في حال غياب المعالجة المناعية :
- بطء القلب **bradycardia** و اضطرابات النقل **conduction**: يمكن
إعطاء الـ **Atropine**
- معالجة اضطرابات النظم **arrhythmias**: إعطاء الـ **Phenytoin** أو الـ
Lidocaine

منبهات المستقبلات الأدرنجية β (١)

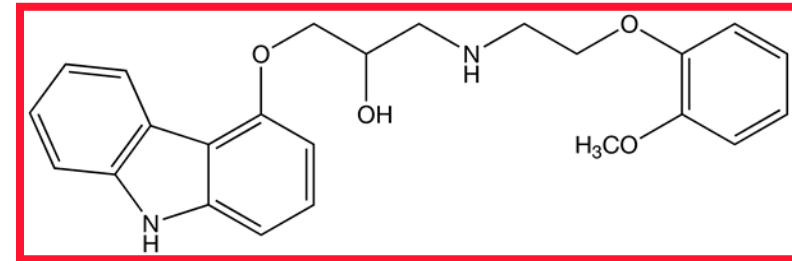
تحدث زيادة سريعة في القدرة التقلصية القلبية
contractility

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



Dopamine

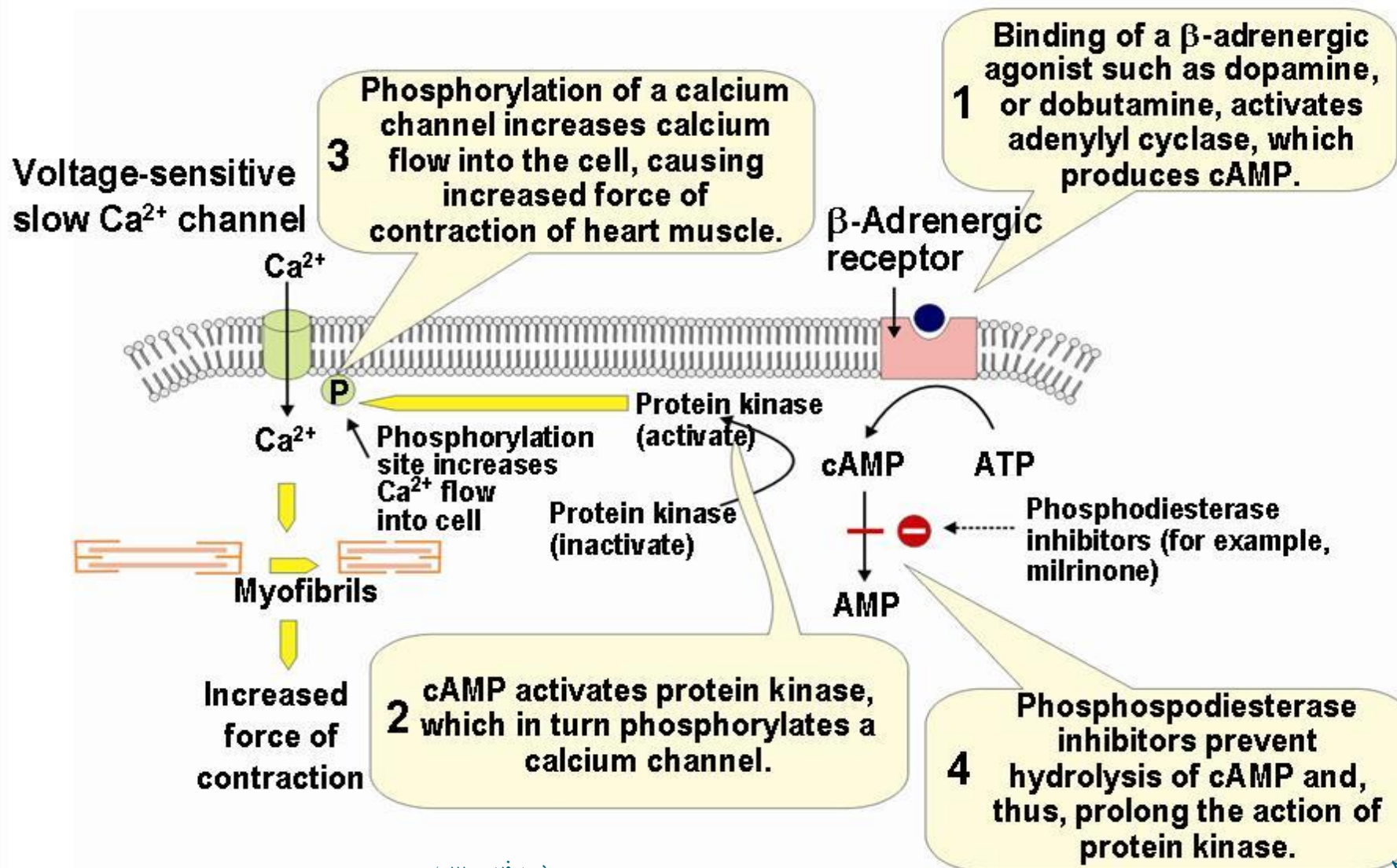


Dobutamine

منبهات المستقبلات الأدرنرجية β (٢)

- 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**
- يجب أن يعطى **Dobutamine** بالتسريب الوريدي وهو يستعمل بشكل أولي في معالجة قصور القلب الحاد **acute HF** في المشفى
- استعمال مشابهاً 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

لمثبطات الـ Phosphodiesterase

- 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)، 2-4 ساعات (Amrinone) و 5-7 ساعات (Enoximone).
- تكون فعالة عند المرضى الذين يستعملون حاصرات بيتا
- لا تؤثر في تطور المرض أو اطالة مدة البقاء عند مرضى قصور القلب المزمن
- توصف عند المرضى المعندين على بقية العلاجات

التأثيرات غير المرغوبة لمثبطات الـ Phosphodiesterase

- تأثيرات قلبية : اضطرابات نظم بطينية أو فوق بطينية، خوارج انقباض
- هبوط الضغط الشرياني
- نقص الصفائح الدموية
- تأثيرات هضمية : غثيان، إقياء، إسهال
- اضطرابات في وظائف الكبد
- صداع
- نقص بوتاسيوم الدم
- الـ Milrinone أقل سمية من الـ Amrinone

مضادات استقلاب

مثبطات الـ Phosphodiesterase

- 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 الكالسيوم:

Levosimendan (Simdax*) (1)

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

• آلية التأثير :

- زيادة حساسية العضلة القلبية للكالسيوم، 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 إنقاص الحمل القبلي والحمل البعدي
- يعطى وريدياً في معالجة قصور القلب الاحتقاني في العناية المشددة
- يوجد بشكل (12.5 mg, 5 ml) vial، وهو باهظ الثمن

محسسات الكلسيوم:

Levosimendan (Simdax*) (2)

● مضادات الاستطباب:

- قصور كلية شديد (معدل تصفية الكرياتينين > 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

ألدوستيرونيك (Aldactone*) Spironolactone

- يكون ألدوستيرونيك **Aldosterone** مرتفعاً في أمراض القلب المتطورة بسبب **تنبيه** ألدوستيرونيك **Angiotensin II** ونقص التصفية الكبدية
- يتميز ألدوستيرونيك **Spironolactone** بأنه معاكس مباشر **direct antagonist** لألدوستيرونيك **Aldosterone** لذلك فهو يمنع احتباس الملح وضخامة العضلة القلبية **myocardial hypertrophy** ونقص البوتاسيوم **hypokalemia**
- يجب الاحتفاظ بألدوستيرونيك **Spironolactone** للحالات المتقدمة من قصور القلب
- **التأثيرات الجانبية:**
 - **معدية:** التهاب المعدة، قرحة هضمية
 - **عصبية مركزية:** وسن **lethargy**، تخليط **confusion**
 - **غدية صماوية:** تثدي **gynecomastia**، الشهوة الجنسية **lipido**، اضطرابات طمثية **menstrual irregularities**

دور مثبطات SGLT-2 في تدبير قصور القلب (1)

- تثبط النواقل المشتركة للصوديوم والغلوكوز الموجودة في الأنبوب القريب خاصة SGLT-2 (Sodium glucose cotransporter 2) الأمر الذي يؤدي إلى منع عود امتصاص الغلوكوز (زيادة خروج السكر في البول) وزيادة الادرار البولي dieuresis
- تعطى عن طريق الفم، مرة واحدة يومياً
- من هذه المركبات:
 - الـ Empagliflozin (Jardiance*)
 - الـ Dapagliflozin (Forxiga*)
 - الـ Canagliflozin (Invokana*)
 - الـ Ertugliflozin (Steglatro*)
- تعطى لوحدها أو بالمشاركة مع الـ metformin أو بقية خافضات سكر الدم الفموية.

دور مثبطات SGLT-2 في تدبير قصور القلب (2)

- يوصى باستعمالها بقوة في علاج حالات قصور القلب المترافق مع نقص EF
- تنقص معدلات المراضة (الاستشفاء) والوفيات الناجمة عن قصور القلب بمعدل 30-35 %
- أثبتت فائدتها السريرية في جميع حالات قصور القلب (بوجود الداء السكري أم لا)
- تتناقص التأثيرات الخافضة لسكر الدم مع تناقص معدل تصفية الكرياتينين في حين أن التأثيرات القلبية الوعائية لا تتأثر بوجود الأذية الكلوية
- من الآليات المقترحة للتأثيرات القلبية الوعائية :
 - تحسين ضبط السكر
 - زيادة الادرار البولوي
 - انقاص الوزن
 - خفض الضغط الشرياني

دور مثبطات SGLT-2 في تدبير قصور القلب (3)

- أظهرت هذه الأدوية تأثيرات مهمة في الوقاية من الاختلالات القلبية والكلى
- من الآليات الجزيئية الدقيقة المقترحة لتفسير التأثيرات الوقائية للقلب:
 - تحسين استقلاب الخلايا القلبية
 - تحسين وظيفة القلب من خلال إنقاص الحمل القلبي (إطراح الصوديوم، إدرار حلوي) وإنقاص الحمل البعدي (إنقاص الضغط الشرياني وتحسين وظيفة الأوعية)
 - تعديل اصطناع الـ cytokines والـ adipokines
 - إنقاص عملية التتخر والتليف في العضلة القلبية

Table 1. Available SGLT2 inhibitor preparations.

Medication	Dose (mg)	Frequency
Dapagliflozin	5; 10	Once daily
Dapagliflozin/ metformin	5/850; 5/1000	Twice daily, with food
Dapagliflozin/ saxagliptin	10/5	Once daily
Canagliflozin	100; 300	Once daily, before first meal of day
Canagliflozin/ metformin	50/850; 50/1000; 150/850; 150/1000	Twice daily, with food
Empagliflozin	10; 25	Once daily
Empagliflozin/ metformin	5/850; 5/1000; 12.5/850; 12.5/1000	Twice daily, with food
Empagliflozin/ linagliptin	10/5; 25/5	Once daily
Ertugliflozin	5; 15	Once daily

الـ Ivabradine (Procoralan*, Corlanor*) (1)

- مرخص من قبل الـ FDA للاستعمال عند الأشخاص المصابين بقصور قلب مستقر مع $EF < 35\%$ لإنقاذ خطر الاستشفاء
- يستعمل في الاتحاد الأوروبي في تدبير خناق الصدر المستقر بالإضافة إلى قصور القلب المزمن
- يحصر القنوات المسؤولة عن نظم القلب (F) | المسؤولة عن تنظيم ضربات القلب الأمر الذي يؤدي إلى زيادة زمن الاسترخاء وإبطاء نظم القلب
- ينتمي إلى زمرة من الأدوية المسماة Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channel blockers
- يحصر هذه القنوات في الخلايا النازمة في العقدة الجيبية الأذينية مؤدياً إلى إنخفاض الفعالية النازمة وتباطؤ ضربات القلب
- ينقص الـ HR دون أن يؤثر على تقلص أو استرخاء العضلة القلبية
- يستقلب في الكبد بواسطة الـ CYP3A4

١- Ivabradine (Procoralan*, Corlanor*) (2)

- الجرعات: الجرعة البدئية 5 ملغ مرتان يوميا، ويمكن تعديل الجرعات بعد أسبوعين حسب نظم القلب (الجرعة القصوى 7.5 ملغ مرتان يوميا)
- التأثيرات غير المرغوبة: بطء قلب، رجفان أذيني، اضطرابات بصرية
- مضادات الاستطباب:

- قصور القلب غير المعاوز

- الضغط الشرياني أقل من 90/50 ملم ز

- بطء القلب (HR < 60/min) قبل بدء العلاج

- اضطرابات النقل (حصار جيبى أذيني، حصار أذيني بطيني من الدرجة الثالثة، ..)

- قصور كبد شديد

- الحمل

- يجب تجنب مشاركته مع الأدوية المثبطة لـ CYP3A4 كـ Verapamil والـ Diltiazem

المحاضرة الخامسة

الأدوية الخافضة لشحوم الدم
Antihyperlipidemic drugs

لمحة عامة عن فرط شحوم الدم (1)

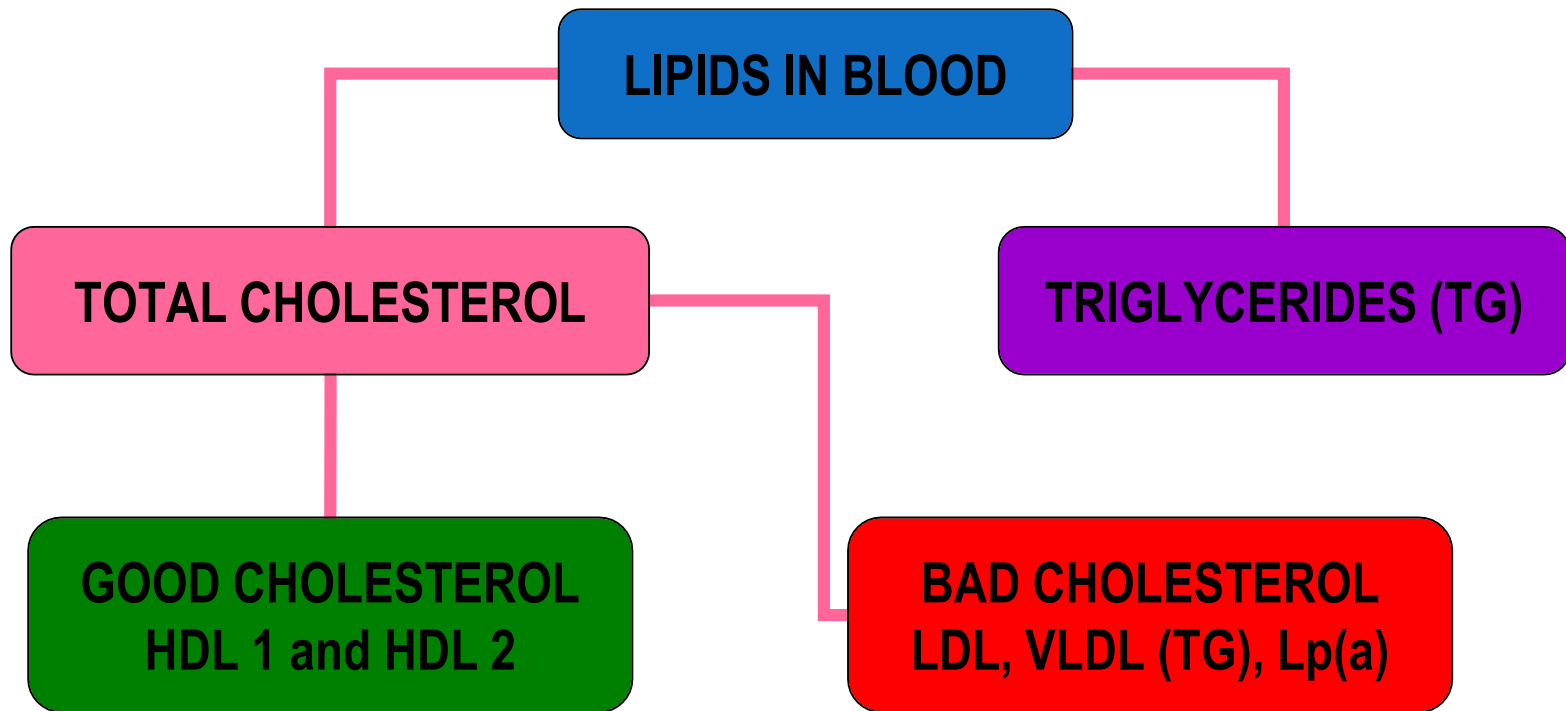
- تكون أمراض القلب الإكليلية CHD مسؤولة عن حوالي نصف الوفيات في الولايات المتحدة الأمريكية
- يرتبط معدل انتشار أمراض القلب الإكليلية CHD بـ :
 - ↑ LDLc (low-density lipoprotein cholesterol)
 - ↑ الشحوم الثلاثية (TG) triacylglycerols
 - ↓ الكوليسترول الحميد (HDLc)
- تشمل عوامل الخطورة القلبية الوعائية أيضا كلاً من :
 - التدخين cigarette smoking
 - ارتفاع الضغط الشرياني HT
 - الداء السكري diabetes
 - البدانة obesity

لمحة عامة عن فرط شحوم الدم (2)

- 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
- الكوليستيرول **Cholesterol**:
 - مركب أساسي لغشاء الخلية
 - هو طليعة لمركبات الـ sterols والـ steroids
- الشحوم الثلاثية **Triglycerides (TG)**:
 - تتكون من ثلاثة أحماض دسمة والـ glycerol
 - المخزن الرئيس للوقود ، يولد مركباً ذو قدرة عالية (ATP)، الذي يوفر القدرة للتقلص العضلي ولتفاعلات الاستقلاب



الدهم البروتينية Lipoproteins

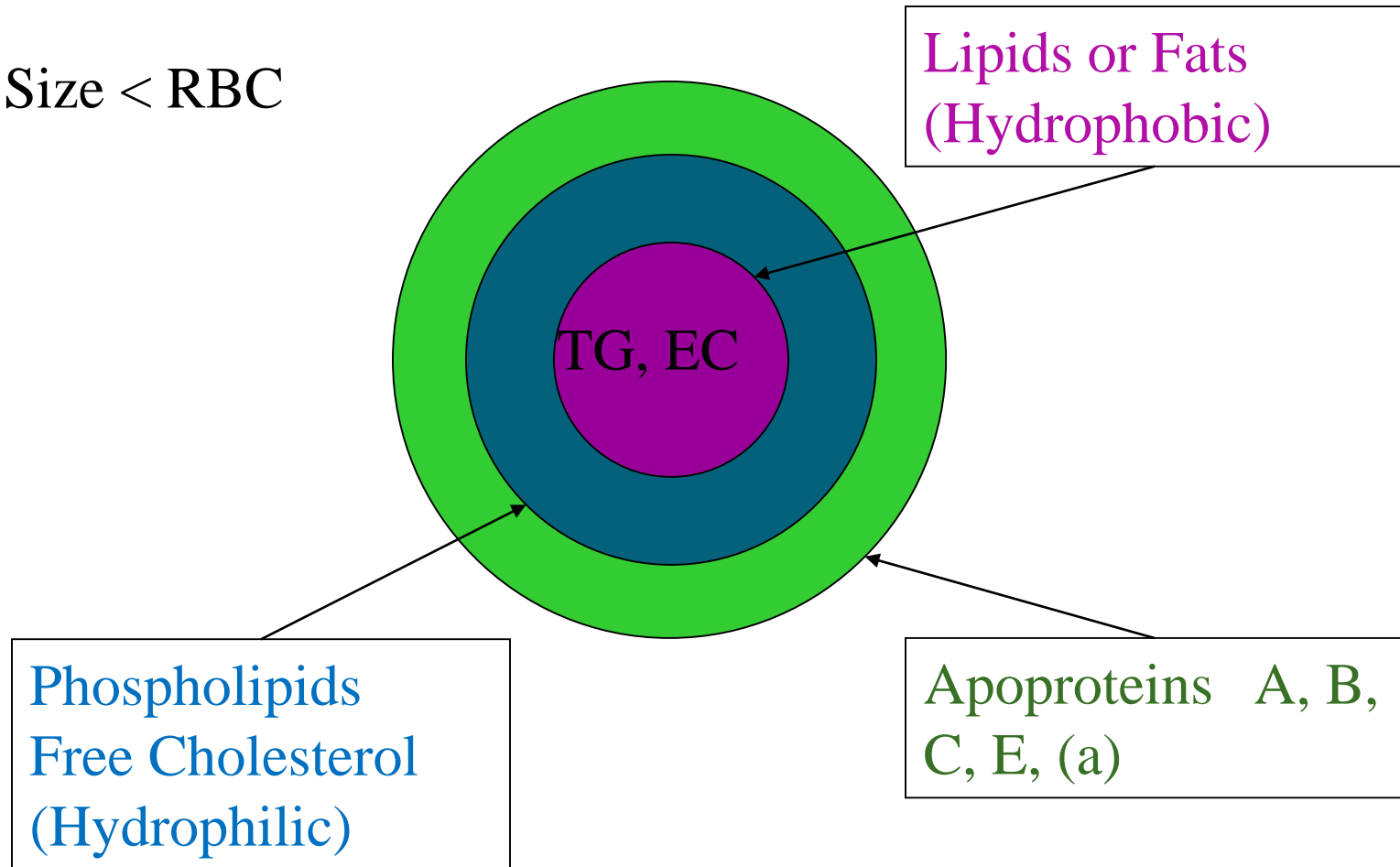
- هي جزيئات في البلازما تنقل الدهم بما فيها ال- cholesterol
- تصنيف الليوبروتينات:
 - **chylomicrons** تأخذ الدهم من المعى الدقيق خلال الخلايا اللمفاوية
 - very low density lipoproteins (**VLDL**)
 - intermediate density lipoproteins (**IDL**)
 - low density lipoproteins (**LDL**)
 - high density lipoproteins (**HDL**)

lipoproteins تصنيف جزئيات ال

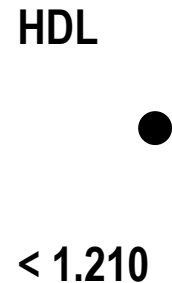
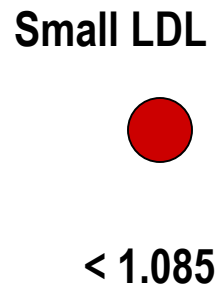
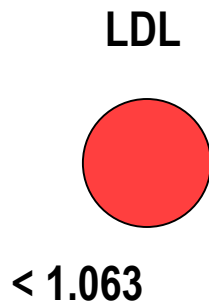
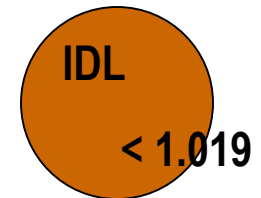
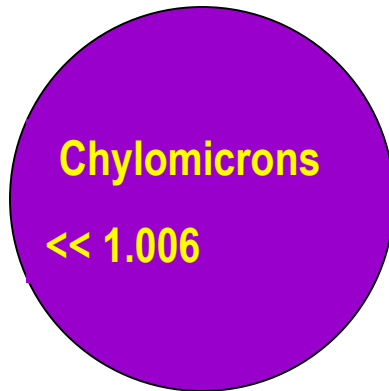
	Composition	Density	Size
Chylomicrons	TG >> C, CE	Low	Large
VLDL	TG > CE	↓	↓
IDL	CE > TG		
LDL	CE >> TG	↓	↓
HDL	CE > TG		

Lipoproteins

Size < RBC



Particle size & Density



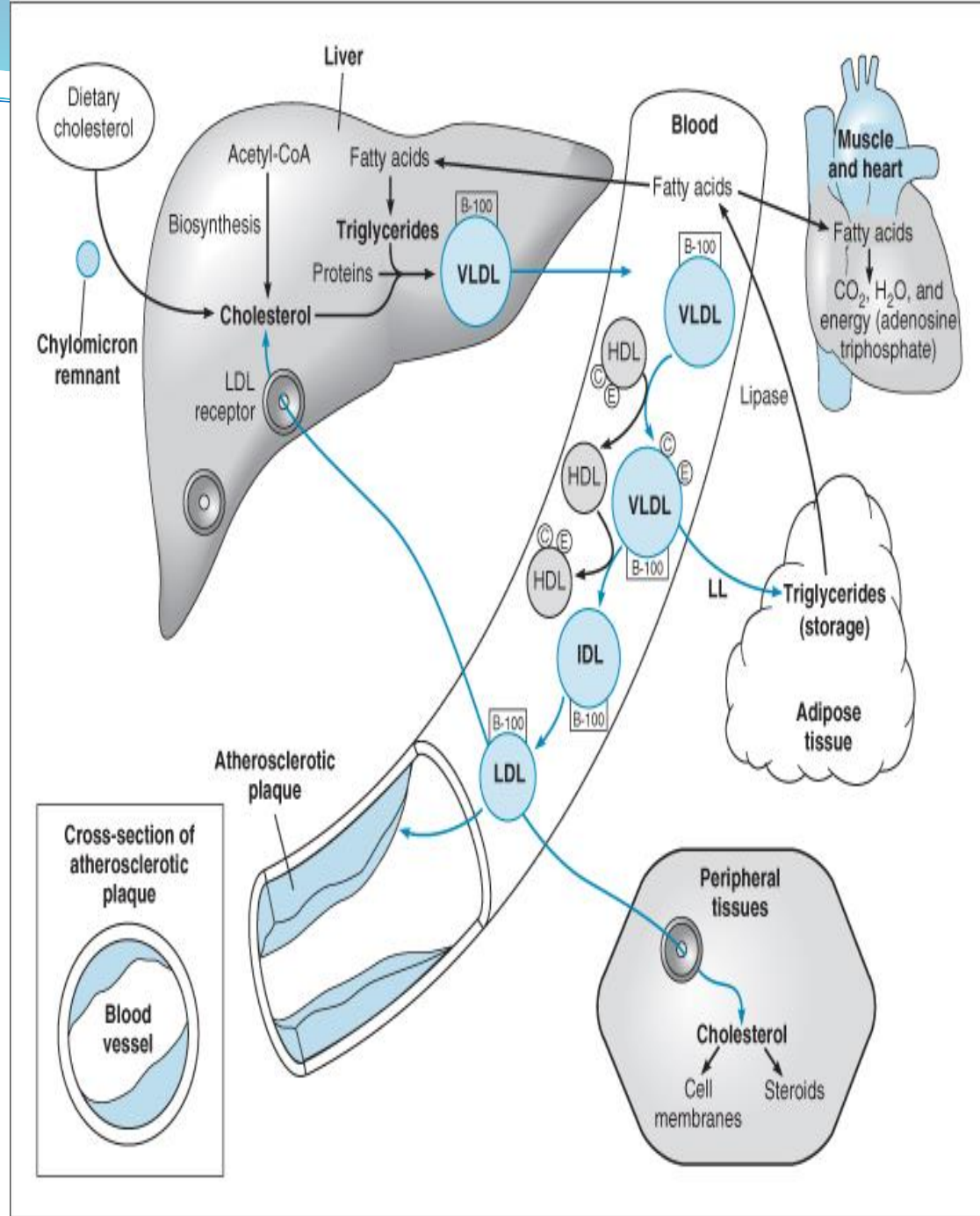
تحمل الدسم الغذائية من **Chylomicrons** جهاز الهضم إلى النسيج الشحمية والكبد

تنتج من الـ **Chylomicron remnants** lipoprotein بتأثير **lipases** في الخلايا الأندوتليالية وتحمل الكولستيرول إلى الكبد

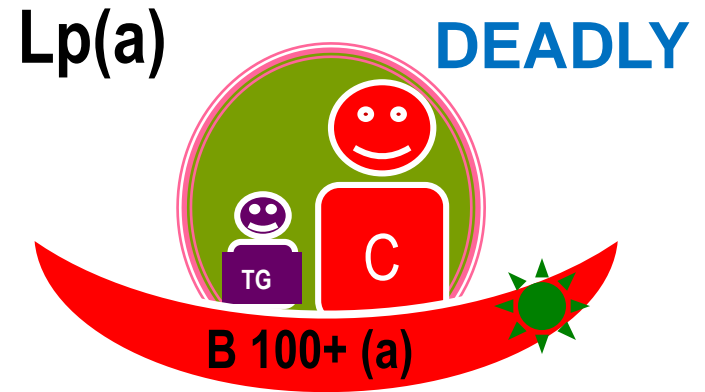
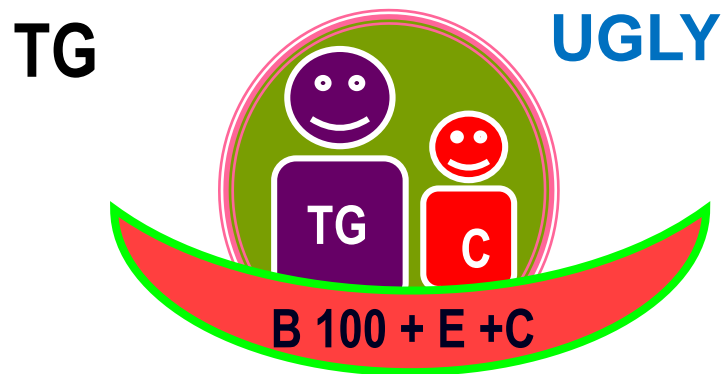
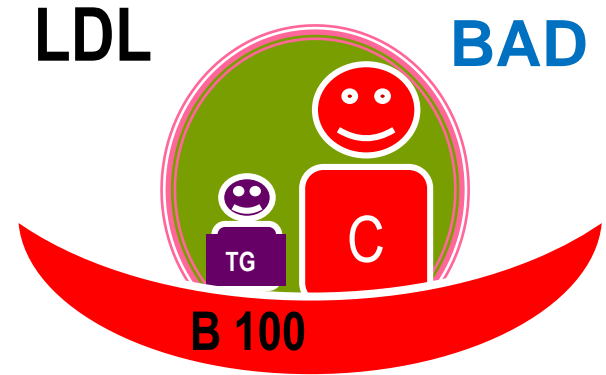
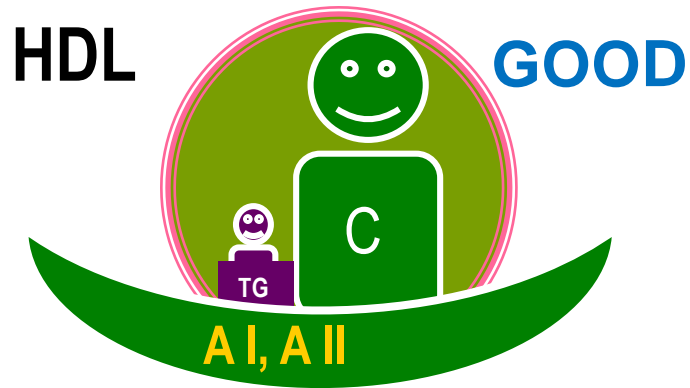
تصنع في الكبد وتفرز إلى البلازما **VLDL** إلى النسيج **triglycerides** وهي تحمل **LDL** و **IDL** الشحمي حيث تتحول إلى

(الكولستيرول السيء) **LDL** يوصل الكولستيرول إلى النسيج المحيطية (المستقبلات) ويلتهم من قبل البالعات وبالتالي يوصل الكولستيرول إلى اللوحات (العصيدية)

(الكولستيرول الجيد) **HDL** ينتج من جهاز الهضم وخلايا الكبد، يحمل الكولستيرول من اللوحة العصيدية إلى الكبد



الجيد، السيئ، البغيض، المهميت



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

حساب الـ LDLc Friedewald Equation

- $LDL = TC - (TG/5 + HDL)$

Example: $LDL = 235 - (160/5 + 35)$

$$LDL = 235 - (32 + 35)$$

$$LDL = 235 - 67$$

$$LDL = 168$$

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 ●

Hyperlipidemia فرط شحوم الدم

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-↓	↓

Type I (Familial hyperchylomicronemia)

- زيادة شديدة في عيار 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

Type IIA (Familial hypercholesterolemia)

• زيادة في الـ LDL في البلازما مع مستويات 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 LDL أو عمل مستقبلاته

• يسرع أمراض القلب الإقفارية بشكل كبير

• العلاج:

- الحمية

- الشكل متخالف الألائل heterozygotes : Cholestyramine

مع الـ Niacin أو أحد الـ Statins

Type IIB (Familial combined hyperlipidemia)

- يشبه النمط IIA لكن مع زيادة في مستويات VLDL، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في الكوليستيرول والدهون الثلاثية TG على حد سواء
- ينجم عن زيادة في الاضطناع الكبدي لـ VLDL
- النمط IIB شائع نسبياً
- العلاج: مشابه للنمط IIA

Type III (Familial dysbetalipoproteinemia)

- زيادة في IDL في البلازما الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في الشحوم الثلاثية TG والكوليستيرول
- ينجم عن زيادة في اصطناع IDL أو نقص استعماله نتيجة طفرة في apolipoprotein E
- يتميز بظهور الأورام الصفراء xanthomas وتسريع تطور الأمراض الوعائية عند المرضى متوسطي العمر
- العلاج:
 - الحمية
 - المعالجة الدوائية: Niacin + Fenofibrate أو الـ Statins

Type IV (Familial hypertriglyceridemia)

- زيادة في VLDL بينما يكون 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

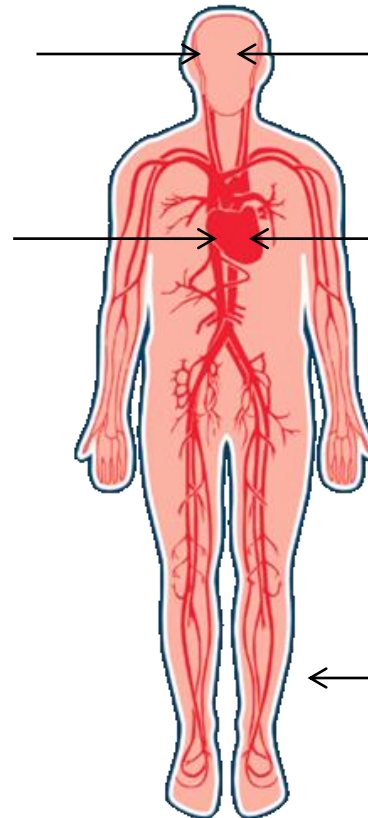
Type V (Familial mixed hypertriglyceridemia)

- زيادة في chylomicrons و VLDL بينما يكون LDL طبيعياً أو منخفضاً، الأمر الذي يؤدي إلى ارتفاع الكوليستيرول مع زيادة كبيرة في الشحوم الثلاثية TG
- ينجم عن زيادة اصطناع أو نقص تصفية VLDL و 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 ال statins

Major Clinical Manifestations of Atherothrombosis

Ischemic stroke

Myocardial infarction



Transient ischemic attack

Angina:

- Stable
- Unstable

Peripheral arterial disease:

- Intermittent claudication
- Rest Pain
- Gangrene
- Necrosis

أهداف المعالجة Treatment goals

- تتكون شحوم الدم غالباً من الليبوبروتينات lipoproteins (جزيئات كروية كبيرة مكونة من الدسم lipids وبروتينات نوعية تدعى apolipoproteins
- إن الليبوبروتينات المهمة سريرياً تشمل كلاً من LDL، VLDL، الشيلوميكرون HDL، chylomicrons
- إن معدل حدوث أمراض القلب الإكليلية يتناسب طردياً مع المستويات المرتفعة من الكوليستيرول الكلي في الدم وبشكل أقوى مع **LDLc**
- المستويات المرتفعة من HDLc تترافق مع نقص خطر حدوث أمراض القلب
- الهدف الأول في المعالجة الخافضة للشحوم هو **خفض مستويات 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 (\downarrow LDL، \uparrow 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 HTA، السكري، التدخين، قصة عائلية لإصابة مبكرة بـ CHD) 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 CHD
- 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 للدهن

● يوجد العديد من الأدوية الخافضة للشحوم الدم وهي تعمل بآليات مختلفة:

- ↓ إنتاج الليبوبروتينات

- ↑ تخرب الليبوبروتينات

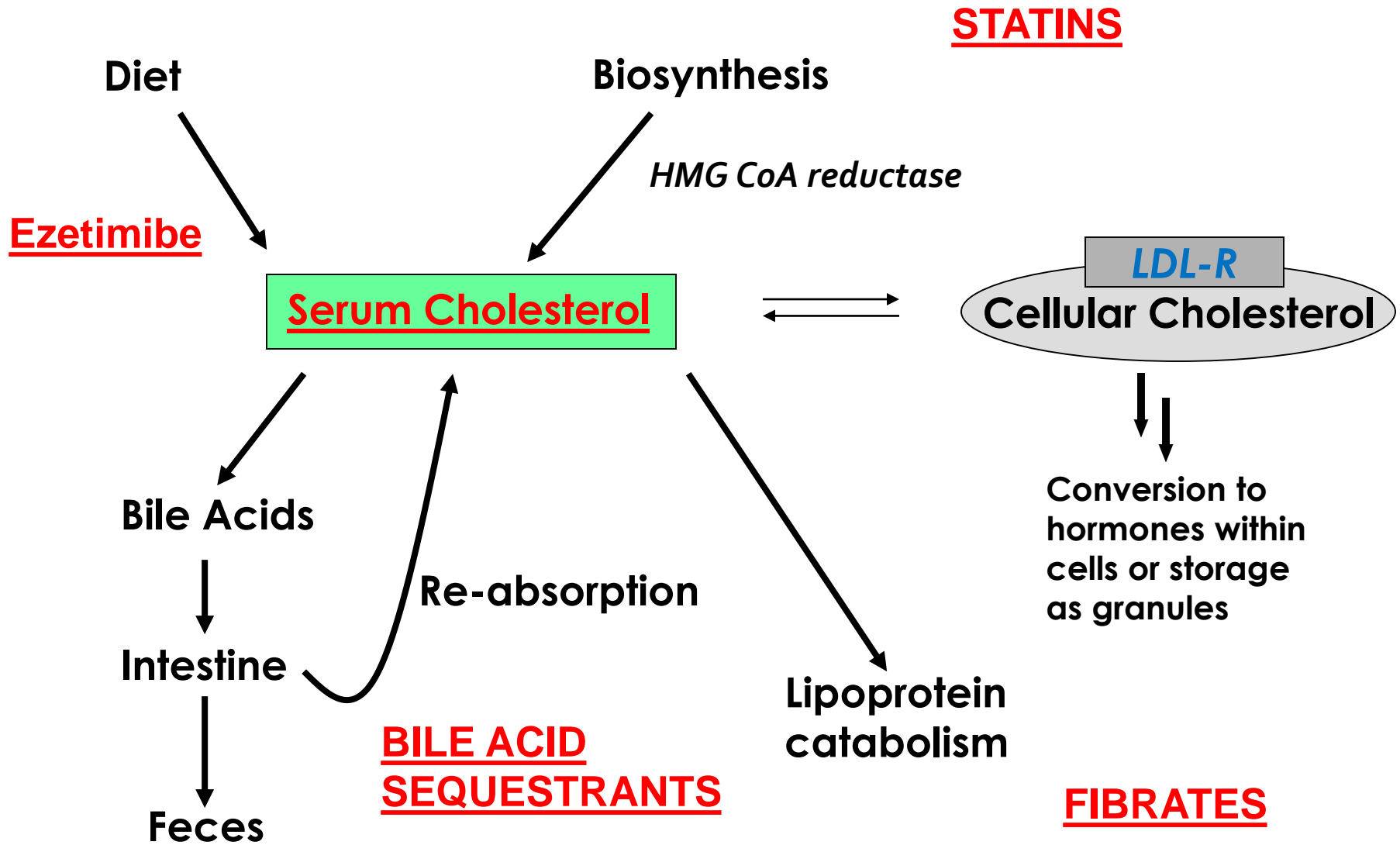
- ↓ امتصاص الكوليستيرول

- ↑ إزالة الكوليستيرول من الجسم

● تستعمل الأدوية الخافضة للشحوم كلاً على حدة أو تشرك مع بعضها البعض

● يجب أن تترافق هذه الأدوية مع حماية مناسبة بالإضافة إلى تصحيح عوامل الخطورة القلبية الوعائية

Strategy for Controlling Hyperlipidemia



الأدوية الخافضة لشحوم الدم

● أدوية فرط كوليستيرول الدم:

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

Bile acid-binding resin -

Ezetimibe -

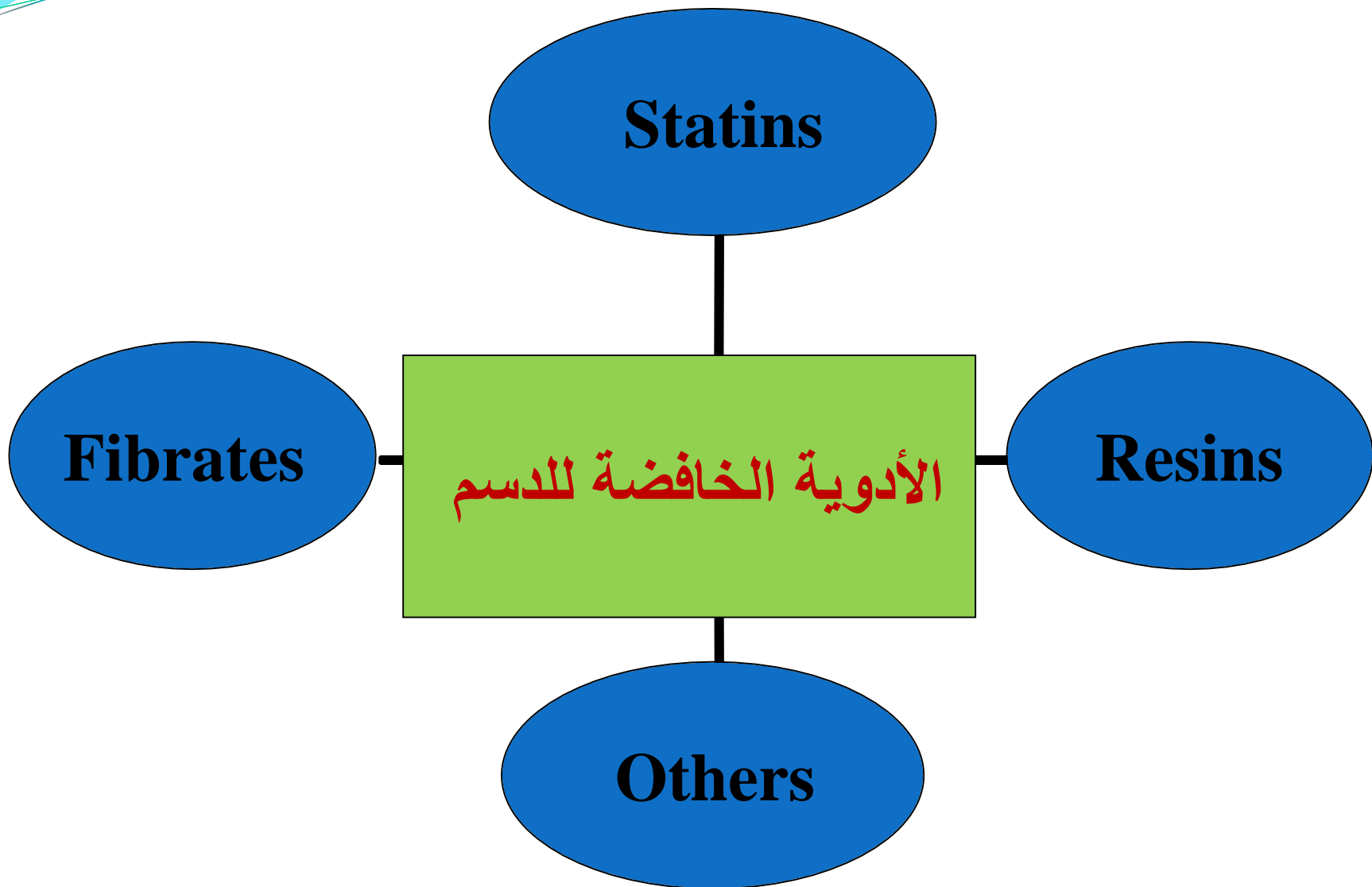
● الأدوية الخافضة للـ TG المرتفع والرافعة للـ HDL-C:

Fibric acid derivatives -

Niacin -

● الأدوية الخافضة للـ TG المرتفع:

Fish oil (Omega 3) -

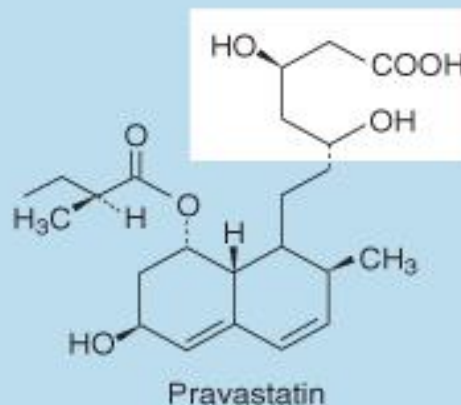
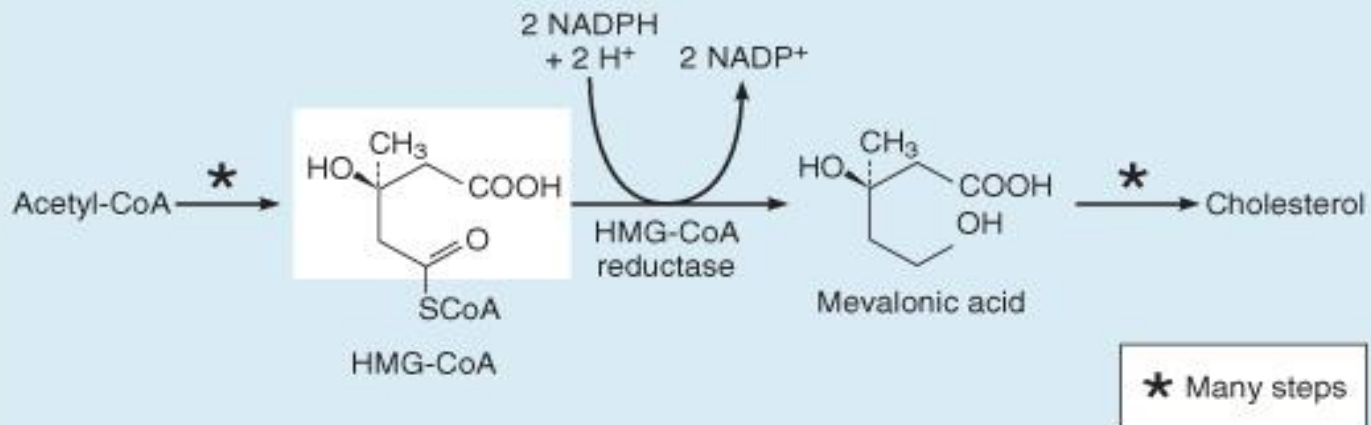


مثبطات الـ HMG-Co A reductase

- 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 LDL cholesterol**
- لقد تم إثبات أهمية خفض **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

مثبطات

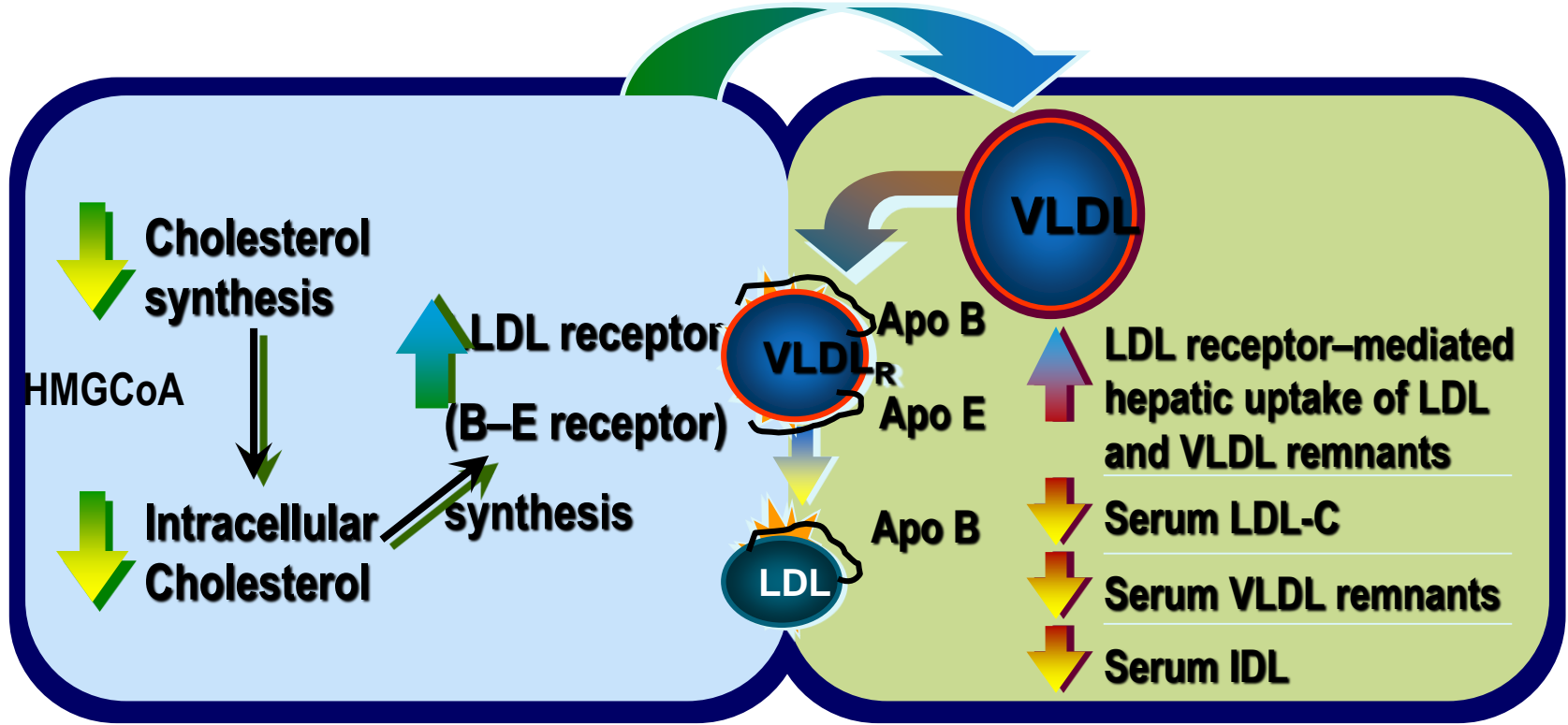
HMG-CoA reductase



© 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



الخلية الكبدية

الدوران الجهازى

1. ↓ اصطناع الكولستيرول في الكبد
2. ↓ الكولستيرول داخل الخلايا
3. LDL تنظيم أعلى لمستقبلات الـ
4. من الدوران HDL ↑ قبط الكولستيرول غير الـ

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 مثبت لاصطناع الكوليسترول).
- 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 بأنها عبارة عن **طلائع دوائية** prodrugs تتحول بالحلمهة إلى مستقلبات فعالة
- تتميز الـ statins عموماً بتوافر حيوي منخفض بسبب خضوعها للاستقلاب **بالعبور الكبدي الأولي**
- تعطى عن طريق الفم وتستقلب في الكبد (النسيج الهدف)
- تطرح بصورة رئيسية في الصفراء والبراز مع بعض الإطراح الكلوي
- يتراوح 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

الأكثر استعمالاً Statins الحرائك الفارماكولوجية للـ

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

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
- 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
- يخفض الـ **Atorvastatin** كوليستيرول البلاسما عند مرضى ارتفاع الكوليستيرول الدموي العائلي ذوي الزيغوت المتجانس الألائل (homozygous)
- تعطى الـ statins غالباً بالمشاركة مع بقية الأدوية الخافضة للشحوم

الاستعمالات السريرية للـ Statins

- تكون هذه الأدوية فعالة في خفض مستويات الكوليستيرول في جميع أشكال فرط شحوم الدم hyperlipidemias
- تكون الـ **statins** أقل فعالية عند مرضى ارتفاع الكوليستيرول الدموي العائلي ذوي الزيغوت المتجانس الألائل homozygous (بسبب نقص مستقبلات LDL)
- 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)

التأثيرات غير المرغوبة adverse effects (1)

- 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 :
 - استعمال الـ statins بحذر عند المرضى المصابين بقصور في الكلية
 - استعمال المقدار الأدنى الفعال
 - تشرك الـ statins بحذر مع الـ fibrates
 - يتطلب التسمم العضلي وقف استعمال الـ statins
- يمنع استعمال هذه الأدوية أثناء الحمل والإرضاع وعند الأطفال والمراهقين

التأثيرات غير المرغوبة adverse effects (2)

● توجد نظريتان لتفسير الألم العضلي أو الانحلال العضلي rhabdomyolysis عند استعمال الـ Statins:

- تؤثر الـ Statins على بروتين في الخلايا العضلية يلعب دوراً في نمو العضلة
- تنقص الـ Statins مادة تدعى Coenzyme Q10 (تساعد العضلات على إنتاج الطاقة)

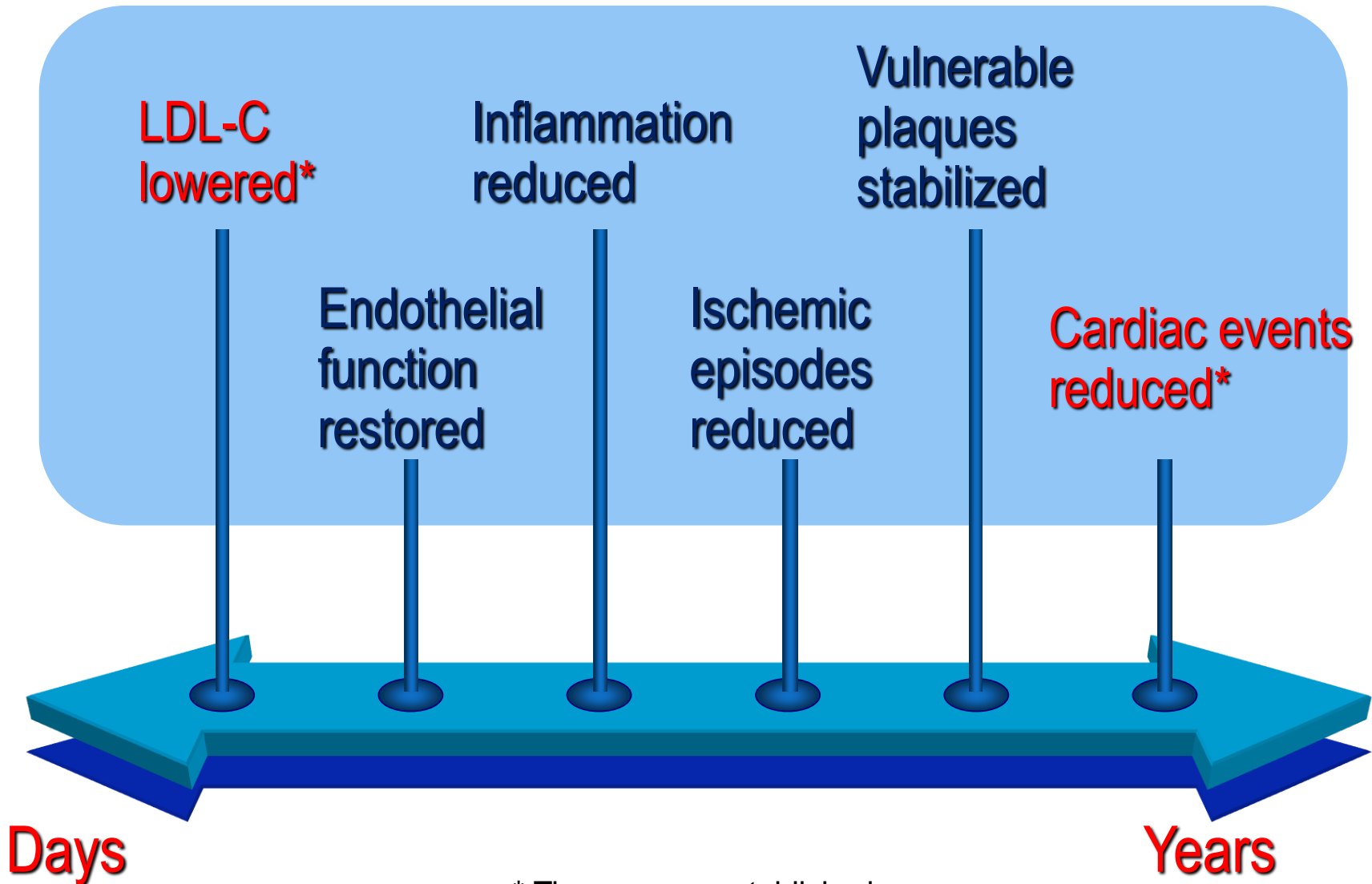
● الانحلال العضلي قد يسبب :

- أذية كبدية
- قصور كلية
- الموت في حالات نادرة

التأثيرات الفارماكودينمائية الواعدة للـ statins

- تحسين الوظيفة الاندوتليالية
- ↓ الالتهاب الوعائي والتجمع الصفحي
- تأثير مضاد للتخثر
- ثبات اللوحات العصيدية
- زيادة التوعية الجديدة في النسيج المصابة بقصور التروية
- تفاقم انحلال الفيبرين
- تثبيط المناعة
- موت الخلايا الهادمة للعظم (osteoclasts) وزيادة في اصطناع وفعالية الخلايا البانية للعظام (osteoblasts)

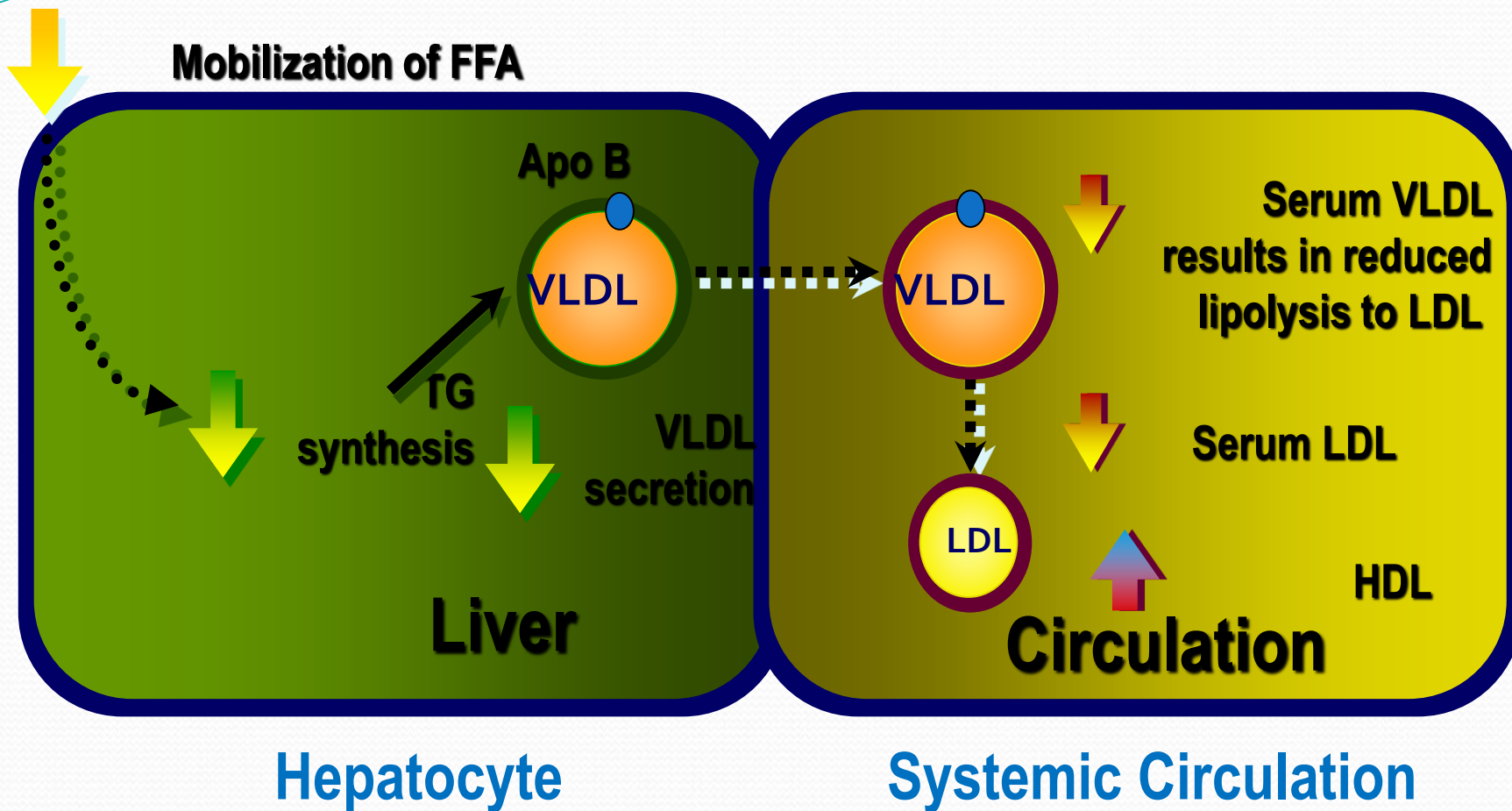
Time course of Statin effects



النياسين (Niaspan*) Niacin (Nicotinic acid)

- يدعى أيضاً الـ Vitamin B3، وهو ينقص الـ LDLc بنسبة 10-20 %
- 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 (NAD⁺) nicotinamide-adenine dinucleotide
- الجرعة: 16 ملغ يومياً عند الرجال (14 ملغ عند النساء)
- يطرح الـ Niacin ومستقلباته عن طريق الكلية

Niacin (Nicotinic acid) آلية تأثير ال



ينقص إنتاج الكبد للـ VLDL والـ apo B

آلية تأثير الـ Niacin

- يثبط الـ Niacin انحلال الشحوم في النسيج الشحمي (المصدر الرئيسي لل FFAs في الدوران الدموي)
- يستعمل الكبد الـ FFAs الموجودة في الدوران الدموي لاصطناع الـ TG، لذلك فإن الـ Niacin ينقص اصطناع الـ TG الضرورية لإنتاج الـ VLDL
- يتحول VLDL الجائل في الدوران إلى 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

التأثيرات غير المرغوبة:

- احمرار شديد في الجلد مترافق مع إحساس مزعج بالحرارة والحكة (يمكن إنقاص هذا التأثير بإعطاء الـ aspirin قبل استعمال النياسين)
 - سمية كبدية
 - تفاقم القرحة الهضمية، ألم بطني
 - عدم تحمل الجلوكوز
 - زيادة حمض البول (تثبيط 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 الـ Fibric Acid (1)

● آلية التأثير:

- زيادة فعالية الـ lipoprotein lipase
- نقص اصطناع الحموض الدسمة في الكبد
- تثبيط فعالية الـ HMG co-enzyme A reductase
- زيادة فعالية الـ LCAT
- زيادة إنتاج Apo A I والـ Apo A II
- تثبيط 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
- لم تحدد أسباب الزيادة في الوفيات (ليست ناجمة عن الأمراض القلبية)

مشتقات الـ Fibric acid (2)

● التأثيرات الدوائية:

- ↓ TG (20-60%)

- ↓ LDL (25%)

- ↓ اصطناع VLDL

- ↑ HDLc (10-20%)

● الحرائك الدوائية:

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

- يستقلبان بشكل كبير في الكبد ويطرحان عن طريق الكلية

- يتميز الـ Fenofibrate بأنه طبيعة دواء prodrug يستقلب في العضوية إلى Fenofibric acid المسؤول عن التأثيرات الرئيسية للدواء

(3) مشتقات الـ Fibric Acid

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)

الاستعمالات السريرية لـ Fibrates

- اضطرابات شحوم الدم المختلطة Mixed hyperlipidemia:
 - النمط IIa (\uparrow LDL)
 - النمط III (\uparrow IDL)
 - النمط IV (\uparrow VLDL)
- تكون أقل فعالية من الـ statins في معالجة فرط شحوم الدم من النمط IIa
- المرضى ذوي الـ HDL المنخفض مع خطورة عالية للإصابة بالتصلب العصيدي (غالباً مرضى السكري نمط 2)

التأثيرات الجانبية لـ 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 statins
- يمكن لهذه الأدوية أن تزيد التراكم البلاسمية لمضادات التخثر الفموية والـ sulfunylureas (نتيجة إزاحتها عن مواقع ارتباطها)
- مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، أذية كبدية أو كلوية شديدة، أمراض صفاوية
- 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

الراتنجيات الرابطة لحموض الصفراوية

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

تكون النتيجة:

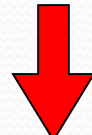
↓ امتصاص الـ CHO الخارجي و ↑ استقلاب الـ CHO الداخلي إلى حموض صفراوية



↑ في مستقبلات الـ LDL على الخلايا الكبدية



↑ في تحرك الـ LDL من الدم



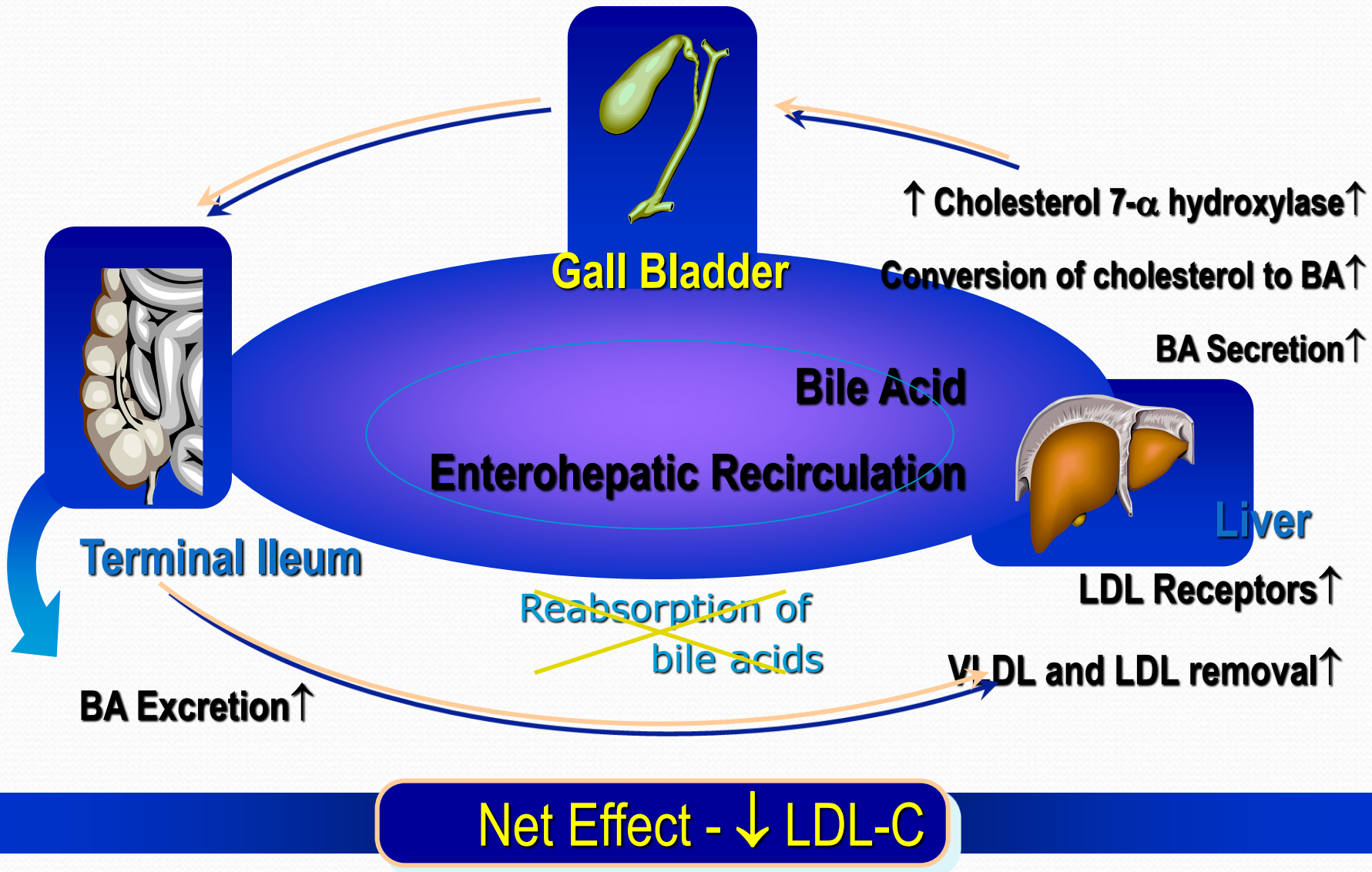
↓ تركيز الـ LDLc في البلازما

الراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية

Bile acid resins

- معتدلة الفعالية وجيدة التحمل وهي ذات وزن جزيئي كبير وتحتوي الـ Cl^-
- راتنجيات تربط الحموض الصفراوية وتشكل معها مركباً يتم إطرأحه في البراز الأمر الذي يؤدي إلى:
 - منع عود امتصاص الحموض الصفراوية
 - 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 LDL) للكولستيرول الحاوي على جزيئات LDL (**↓ مستويات LDLc في الدم**)
- تأثيرها ضعيف على مستويات HDLc و TG
- تعتبر خياراً ممتازاً عند الأشخاص غير القادرين على تحمل بقية الأدوية

آلية تأثير الراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية



الراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية

Bile acid-binding resins

● التأثيرات الرئيسية:

- LDLc ↓ بنسبة 15-30 %

- HDLc ↑ بنسبة 3-5 %

- تعطى عن طريق الفم وهي لا تمتص في الأمعاء (غير منحلة في الماء وهي ذات وزن جزيئي مرتفع) وتطرح في البراز

● مضادات الاستعمال:

- شذوذ الـ betalipoproteinemia

- انسداد صفراوي

- TG ↑ (< 400 ملغ/د ل)

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*)

الراتنجيات المبدلة للشوارد Colestyramin, Colestipol

● الاستعمالات السريرية:

- 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: تشترك مع الـ statins إذا كان الجواب غير كاف
- فرط كوليستيرول الدم hypercholesterolemia: عندما يكون هناك مضاد استطباب للستاتينات statins

● استعمالات ليس لها علاقة بالتصلب العصيدي:

- الحكة عند المرضى المصابين بانسداد صفراوي جزئي
- إسهالات صفراوية (اعتلال سكري عصبي)

التأثيرات غير المرغوبة لـ bile acid-binding resins

- اضطرابات هضمية: كالغثيان والإمساك

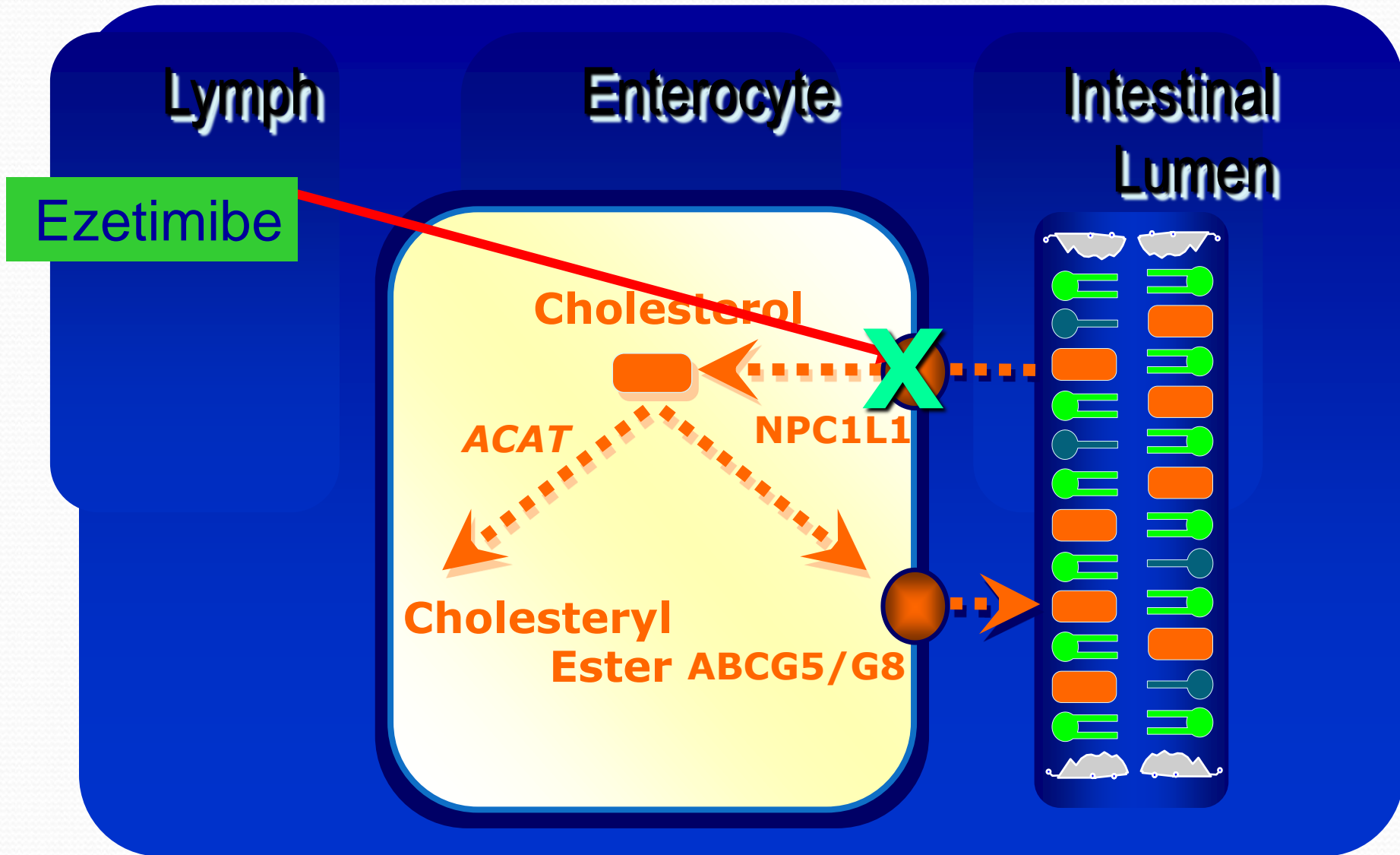
- يمكن لـ **Cholestyramine** و **Colestipol** أن تؤثر، عند إعطائها بجرعات عالية، على الامتصاص المعوي للفيتامينات المنحلة بالدم (A, D, E, K)

- يمكن لـ **Cholestyramine** و **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

Ezetimibe (Zetia*)

- يثبط الامتصاص المعوي للكولسترول
- 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، ويطرح 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 الكوليستيرول



الـ (1) Anti-PCSK9

- أجسام ضدية وحيدة النسيلة حصلت على ترخيص الـ FDA عام 2015
- من هذه الأدوية:

- الـ Alirocumab (Praluent*)

- الـ Evolocumab (Repatha*)

- تقوم هذه الأجسام الضدية بتثبيط الـ PCSK9:

(Proprotein Convertase Subtilisin/Kesin Type 9)

- الـ PCSK9 هو عبارة عن أنزيم (protease) يقوم بتخريب مستقبلات الـ LDL، لذلك فإن تثبيط هذه الأنزيم يؤدي إلى زيادة عدد مستقبلات LDL على سطح الخلايا الكبدية وبالتالي زيادة قبط جزيئات الـ LDL
- تخفض هذه الأدوية مستويات الـ LDL بمقدار يصل إلى 60 %

الـ (2) Anti-PCSK9

- الاستعمالات السريرية:

- حالات فرط كوليسترول الدم العائلي

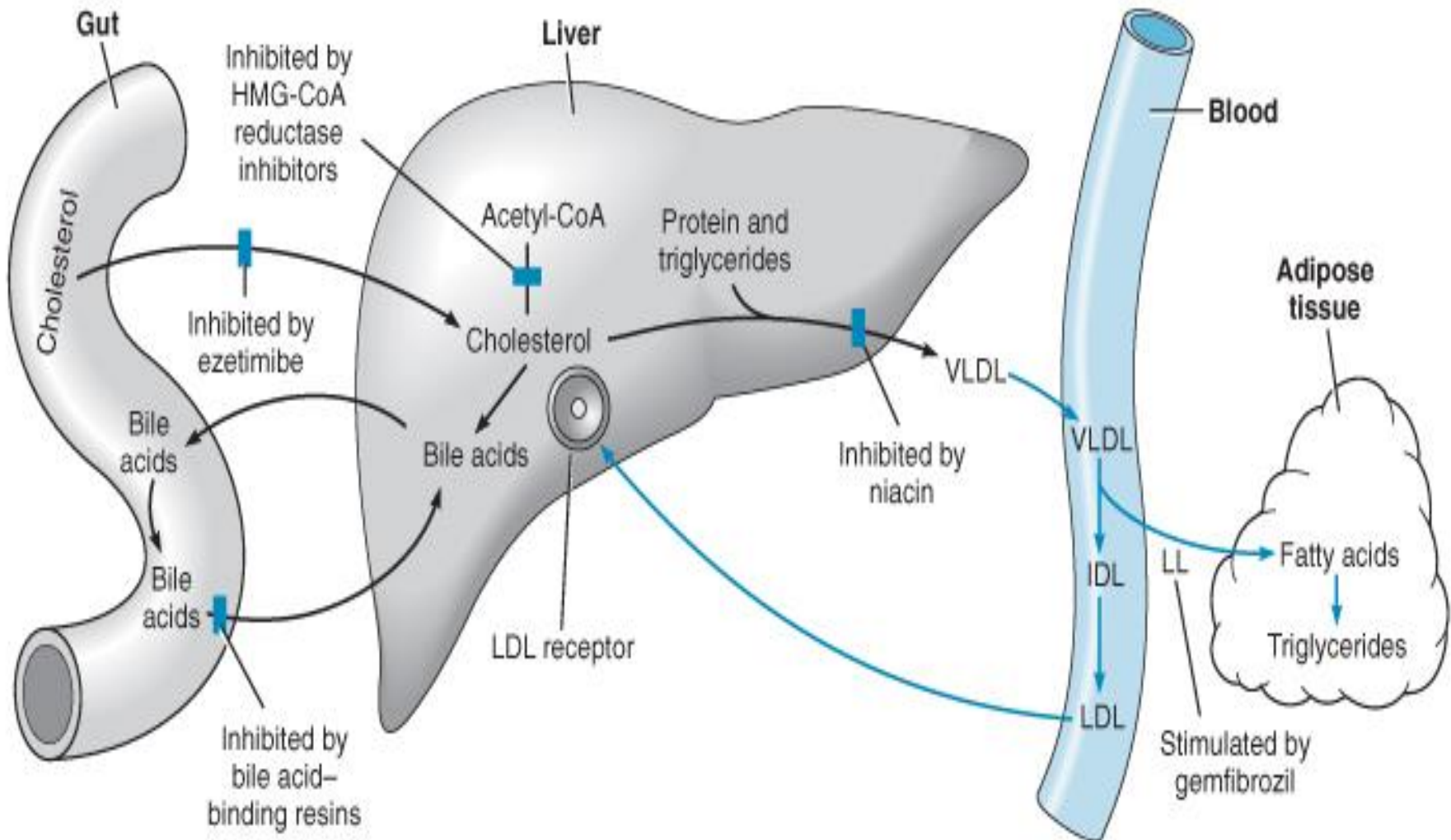
- الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية

عند المرضى الذين يحتاجون إلى **خفض أكبر لمستويات الـ LDL** حيث تستعمل بالإضافة إلى الحمية والجرعات القصوى من الـ Statins

- تتميز هذه الأدوية أيضاً بتأثير **خافض لسكر الدم**

- تستعمل حقناً تحت الجلد (حقنة كل أسبوعين)، وهي غالية الثمن

مواقع وآلية تأثير الأدوية الخافضة للشحوم



Treatment of ↑ LDLc

High LDLc

Therapeutic Lifestyle Change

Drug Therapy

Therapy of Choice: Statin

Add on drug - EZ , Niacin, BAR

Treatment of ↓ HDLc

Low HDLc

Therapeutic Lifestyle Change

Drug Therapy

Therapy of Choice : Niacin

Add on drug - Fenofibrate

أسباب إنخفاض الـ HDL

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

Treatment of ↑ TG

High TG

Therapeutic Lifestyle Change

Drug Therapy

Therapy of Choice : Fibrate

Add on drug – Statin, Niacin

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

Combined

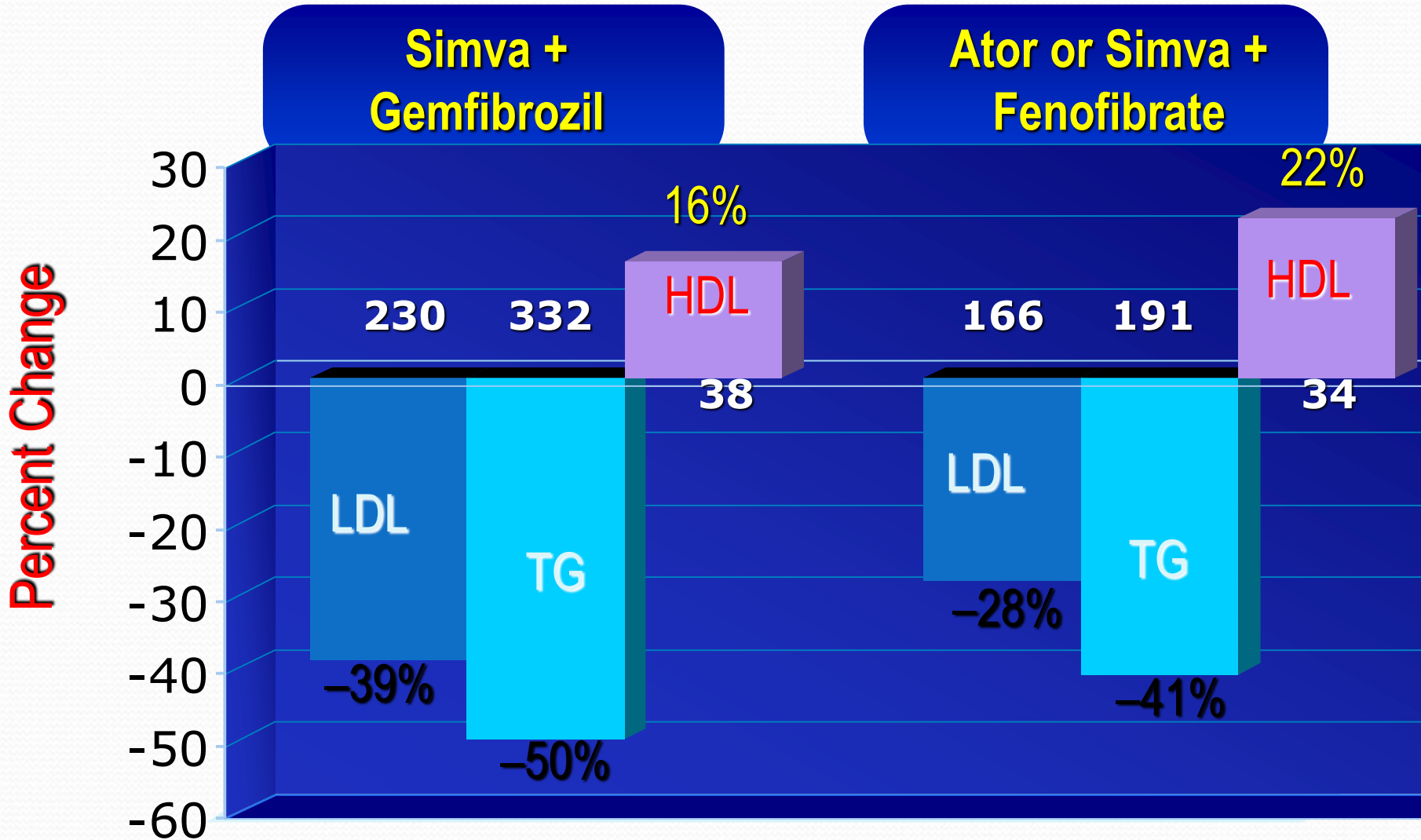
Therapeutic Lifestyle Change

Drug Therapy

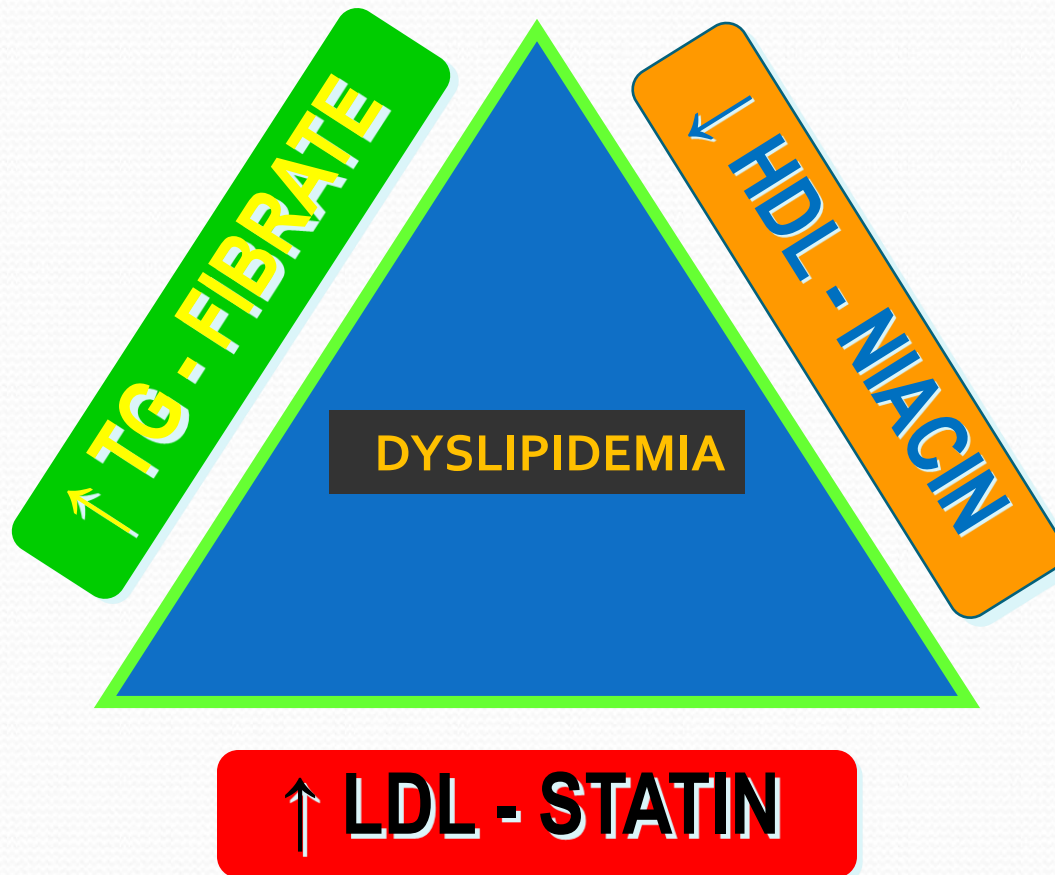
Therapy of Choice : Statin + Fibrate

Add on drug – Niacin, BAR

Statin + Fibrate



The Three Canons



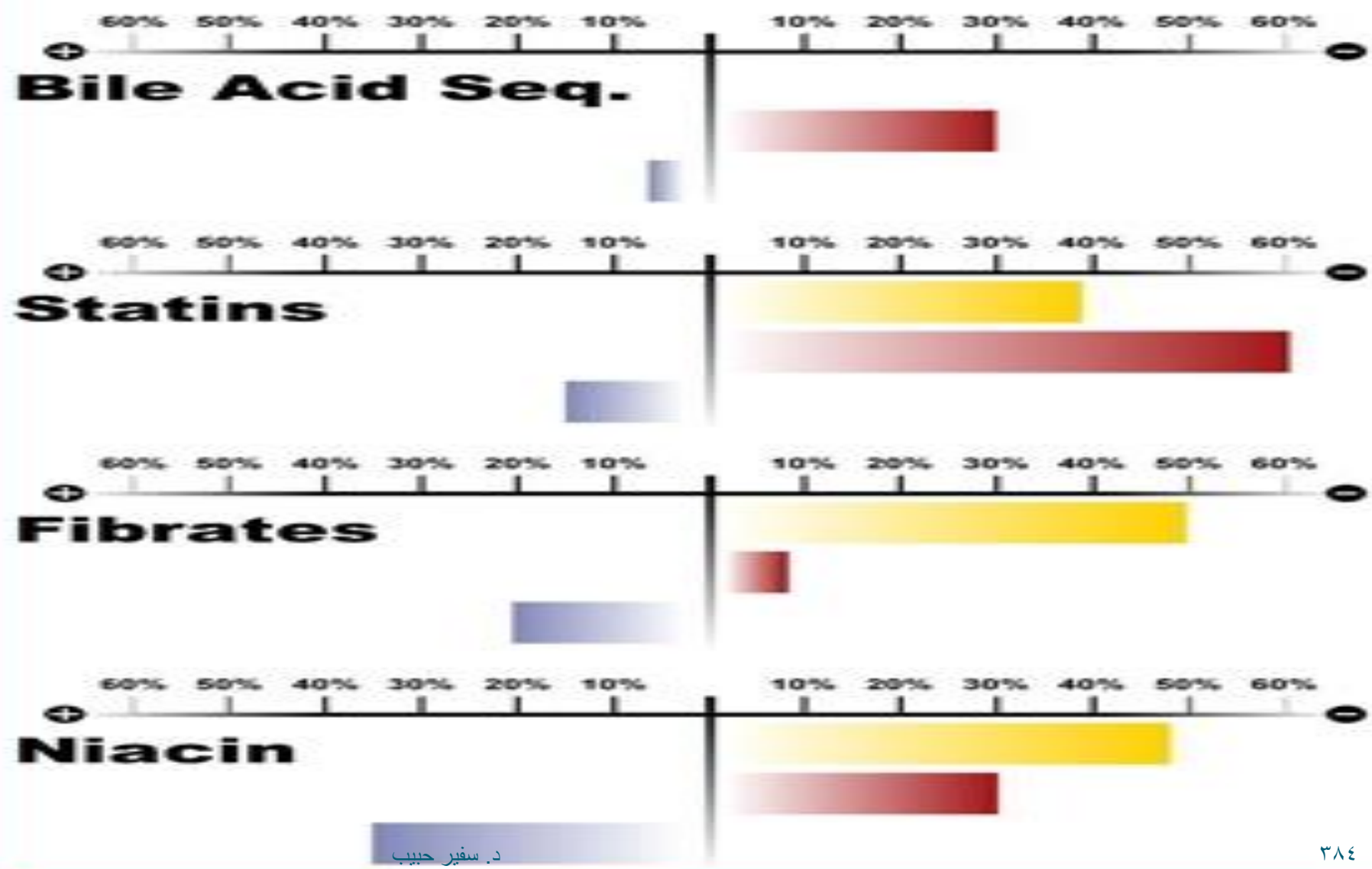
كيف نعالج؟

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 ↑ ↑ ↑

- % Reduction: TRIG
- % Reduction: LDL
- % Increase: HDL



المحاضرة السادسة

المضادات الحيوية

Antibiotics

المعالجة الكيميائية

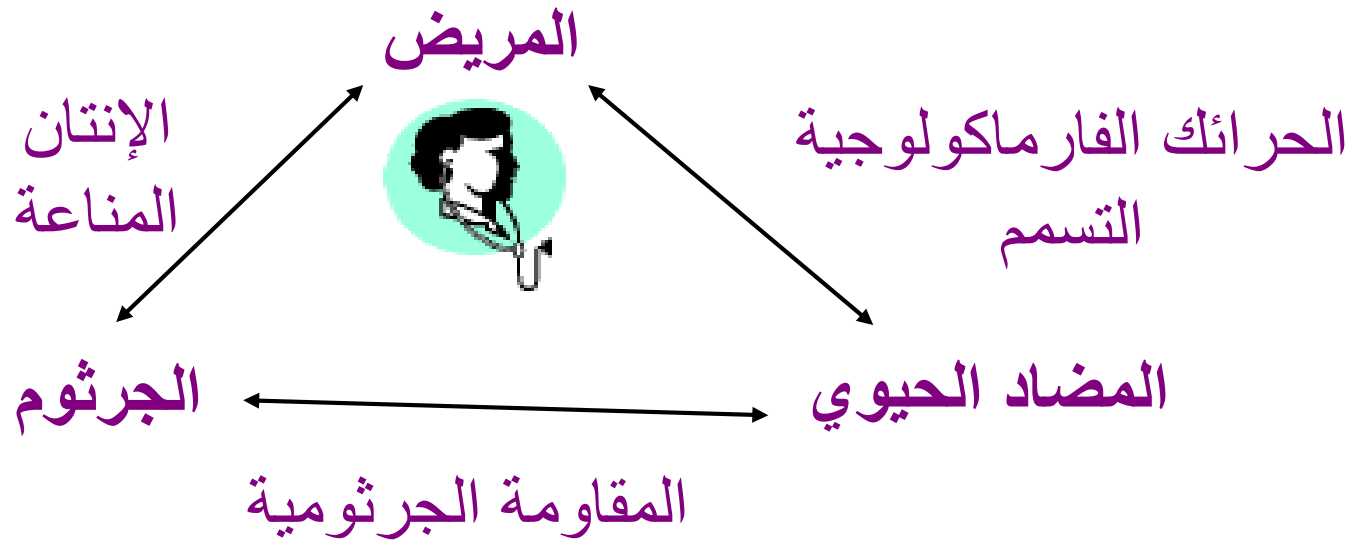
Chemotherapy

- المعالجة بالأدوية المضادة للأحياء المجهرية
- المعالجة بالأدوية المضادة للسرطانات

المعالجة المضادة للأحياء المجهرية:

- مضادات الجراثيم (المضادات الحيوية) Antibacterial drugs
- مضادات الحمات الراشحة Antiviral drugs
- مضادات الفطور Antifungal drugs
- مضادات الأولي Antiprotozoal drugs
- مضادات الديدان Anthelmintic drugs

المضادات الحيوية (الصادات) Antibiotics



تصنيف الجراثيم (الباكتريا)

- صفات التلون بالـ Gram:

- إيجابية الـ Gram

- أو - سلبية الـ Gram

- المورفولوجيا:

- المكورات Coccus

- أو- العصيات bacillus

- الحاجة للأوكسجين:

- هوائية Aerobic

- أو- لاهوائية Anaerobic

آلية تأثير المضادات الحيوية

المضادات الحيوية	آلية ومكان التأثير
βlactamines, 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 بالأنزيمات	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 الفارماكولوجية
- المقاومة الجرثومية للمضاد الحيوي هي عكس طيف تأثير المضاد الحيوي
- **نميز الأنواع التالية من المقاومة الجرثومية:**
 - **المقاومة الطبيعية:** الجراثيم غير حساسة للمضاد الحيوي وهذا يعود إلى الصفات الوراثية لنوع الجرثومة
 - **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)
 - 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 في دخول الدواء إلى الجرثومة
- تطور سبل استقلابية بديلة
- فشل في استقلاب طبيعة دوائية
- خروج فاعل للدواء من الجرثومة

ما الذي يجب معرفته قبل وصف المضاد الحيوي؟

- نوعية (طبيعة) التأثير الفارماكودينامي وطيف التأثير
- آلية التأثير الفارماكودينامي والحرائك الفارماكولوجية
- آليات المقاومة الجرثومية
- الاستعمالات السريرية
- التأثيرات غير المرغوبة

تصنيف المضادات الحيوية وفق طبيعة التأثير الفارماكودينمائي

المضادات الحيوية المثبطة لنمو الجراثيم	المضادات الحيوية المبيدة للجراثيم
<ul style="list-style-type: none">sulfamidecyclineschloramphenicolmacrolideslincomycinefusidic acid	<ul style="list-style-type: none">β lactaminesaminosiderifampicinevancomycineisoniazidefluoroquinolones

التأثيرات الفارماكودينمائية للصادات

• **MIC** : هو التركيز الأدنى المثبط لنمو الجرثوم في الزجاج وهو يحدد عتبة الفعالية الدنيا للمضاد الحيوي (اختبار الحساسية antibiogram)

• **MBC** : هو التركيز الأدنى المبيد للجرثوم والذي يترك ≥ 1 \ 1000 من اللقيحة الجرثومية بعد 24 ساعة

يكون المضاد الحيوي مبيداً لأرومة عندما يكون الـ **MBC** قريباً من الـ **MIC**
يكون المضاد الحيوي مثبطاً لنمو الجرثوم عندما يكون الـ **MBC** < بحوالي
10 – 100 ضعف من **MIC**

• **PAE** : هو التأثير ما بعد المضاد الحيوي .

إن التأثير المبيد لبعض المضادات الحيوية كـ **Fluoroquinolones** والـ **Aminosides** يبقى حتى لو تم سحب المضاد الحيوي من الوسط وهذا يسمح بإطالة الفواصل ما بين الجرعات

Antibiogram

جراثيم متوسطة بين الإثنين	جراثيم مقاومة لصادة	جراثيم حساسة لصادة
تركيز الصادة في منطقة الإنتان قريب من MIC يمكن العمل على تحقيق الفعالية بزيادة المقدار	تركيز الصادة في منطقة الإنتان $MIC >$	تركيز الصادة في منطقة الإنتان $MIC <$
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	Aminosides
Fluoroquinolones على إيجابيات الغرام	Fluoroquinolones على العصيات سلبية الغرام
Glycopeptides	Betalactamines على الجراثيم إيجابية الغرام
Macrolides	Fosfomycine على العصيات سلبية الغرام
Sulfamides	Metronidazole على اللاهوائيات
Tetracyclines	

الحرائك الفارماكولوجية للمضاد الحيوي

الامتصاص الهضمي:

- المضادات الحيوية التي تتخرب بحموضة المعدة:
لا تستعمل بطريق الفم بلعاً
- 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
<p>Aminosides Glycopeptides βlactamines بعض</p>	<p>βlactamines macrolides</p>	<p>Fluoroquinolones (ciprofloxacin عدا) Rifampicine Sulfamides Imidazoles Cyclines Cotrimoxazol</p>
<p>الاستعمال بالطريق الخلالي</p>	<p>زيادة المقدار من طريق الفم بلعاً للحصول على الفعالية نفسها في الطريق الخلالي</p>	<p>طريق الفم بلعاً = الطريق الخلالي يفضل طريق الفم بلعاً</p>

انتشار المضادات الحيوية

- يجب أن يصل المضاد الحيوي بتركيز كاف إلى موقع الإلتان، حيث يتم تكاثر الجراثيم
- تعتمد قدرة المضاد الحيوي في الانتشار على:
 - الخصائص الفيزيائية الكيميائية للمضاد الحيوي:
 - * الإنحلال في الدم / الإنحلال في الماء
 - * الوزن الجزيئي للمضاد الحيوي
 - * درجة تشتت المضاد الحيوي
 - * نسبة ارتباطها بروتينات البلازما
 - خصائص العضو أو القطاع:
 - * النفوذية الوعائية
 - * التوعية والصيب الدموي
 - * معامل الاختراق (المقدار النسيجي / المقدار البلازمي)
- الانتشار صعب لـ : العين، البروستات، الجملة العصبية المركزية، المشيمة

إطراح المضادات الحيوية

إطراح كلوي مسيطر

Aminosides
Glycopeptides
Fluoroquinolones (عدا ciprofloxacin و
(pefloxacin
 β lactamines

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

إطراح كبدي مسيطر

Macrolides
Lincosamides
Synergistines
Cycline
Pefloxacin
Rifampicine
Imidazoles

يمنع استعمال هذه المضادات الحيوية في
قصور الكبد

التأثيرات الجانبية الشائعة

متواترة مع كل المضادات الحيوية وهي سليمة بشكل عام وتزول باستمرار العلاج يوقف العلاج أثناء الإقياءات الشديدة والإسهالات الغزيرة	هضمية
■ أنية معتمدة على الـ IgE تحدث في الساعتين الأوليتين: طفح ، وذمة كوينك، تشنج قصبي ،صدمة تأقية ■ إرتكاسات متأخرة: نمش ،حطاطة ،متلازمة فرط تحسس	أليرجائية
فقط استعمال السلفاميد لفترة طويلة يستدعي مراقبة منتظمة للتعداد الدموي	دموية
فقط الأمينوزيدات والجليكوببتيدات عندما توصف لفترة < 5 أيام تتطلب مراقبة الوظيفة الكلوية	كلوية
■ الكينولونات المفلورة: أرق، صداع ، دوار،هلوسة (المسنين) ■ Minocycline	عصبية حسية
الكينولونات المفلورة و التتراسكليات	تحسس ضيائي
الكينولونات المفلورة: وقف الاستعمال د. سفير حبيب	إمراض وتري

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية

• تشخيص إنتان جرثومي:

- ترفع حروري حاد منعزل دون براهين على منشئه الجرثومي لا يتطلب وصف المضادات الحيوية

- فقط التشخيص السريري الدقيق يمكن أن يؤدي إلى وصف المضادات الحيوية

- **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..)

• 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 المشافي بالجراثيم المقيمة وفي حال وجود أجسام أجنبية
- **اختيار المضاد الحيوي حسب العامل الممرض:**
 - بعض الصادات ذات فعالية **مضادة للجراثيم اللاهوائية:**
(β lactamine , imidazoles) عدا CG1 و aztreonam
lincosanides, macrolides , cyclines)
 - بعض الصادات تؤثر على **الجراثيم داخل الخلايا:**
(lincosanides,macrolides,fluoroquinolones,cyclines)

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية (2)

- 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 وتناقص خطر الانتقاء الجرثومي للمقاومة

- 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
- * الأليرجيا
- * الوظيفة الكلوية والكبدية
- * الحمل
- * التداخلات الدوائية

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 Lincosanides 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)

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية (3)

• معالجة بمضاد حيوي وحيد:

تكفي المعالجة بصادة وحيدة في أغلب الإنتانات الشائعة

• 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 (fusidic ac. , fosfomycine ,

fluoroquinolones rifampicine على إيجابيات الغرام)

- توسيع طيف التأثير في الإنتانات المتعددة الجراثيم والإنتانات الخطرة

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية (4)

- المقدار:

- * المقادير الكبيرة تعرض إلى التسمم
- * المقادير القليلة تعرض لعدم الفعالية وظهور المقاومة

- فترة الاستعمال:

- * تتعلق بالعامل الممرض
- * تتعلق بتوضع العامل الممرض
- * ذات علاقة بالعضوية

إطالة المعالجة تعرض إلى ظهور المقاومة

طرق استعمال المضادات الحيوية

- الطريق الوريدي IV: في الإنتانات الخطرة (للحصول على تراكيز عالية)
- طريق الفم بلعاً per os :
 - في غياب الاضطرابات الهضمية
 - الإنتانات قليلة الخطورة
 - جراثيم حساسة جداً
 - جاهزية حيوية جيدة من طريق الفم بلعاً
- الحقن العضلي IM:
 - عند استعمال المضادات الحيوية ذات نصف العمر الحيوي الطويل
 - عند المرضى الذين لا يشكون من اضطرابات في التخثر
- الطرق الموضعية: غير مفيدة عند كفاية المعالجة الجهازية وهي ضارة في تأسيسها للمقاومة الجرثومية

كيف تتابع المعالجة بالأمضادات الحيوية؟

مراقبة المعالجة بالمضادات الحيوية

- يجب إعادة تقويم المعالجة بالمضادات الحيوية بعد 48 – 72 ساعة من بدء العلاج

* الفعالية:

- الفعالية السريرية (الترفع الحروري، العلامات البؤرية والعامية): يتحسن منحنى الحرارة بشكل واضح خلال 48 ساعة إذا كان العلاج مناسباً
- التحسن السريري يسمح بالمرور إلى طريق الفم بلعاً والمعالجة الوحيدة بجزيئة ذات طيف محدود يتناسب مع التحسس الجرثومي

* معايرة المضادات الحيوية البلاسمية

• 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 :
 - استمرار العلامات البوئية والعامة للإنتان بعد 48 – 72 ساعة
 - ظهور بويرة إنتانية جديدة
 - توسع الإنتان الموضعي أو العام (صمامة إنتانية)
 - استمرار الجرثوم أو الجراثيم نفسها على الرغم من المعالجة بالمضاد الحيوي أو المضادات الحيوية الموافقة بدئياً
- **الإجراءات اللازمة :** يجب العمل على توثيق الفشل
 - يوقف العلاج البدئي خلال 48 ساعة إذا لم يكن هناك داعٍ إسعافي
 - محاولة عزل الجرثوم المسؤول بأخذ العينة من موقع الخمج
 - تبديل المضاد الحيوي وذلك بتغيير المجموعة وفق الخيارات المطروحة
 - يجب عدم نسيان إمكانية وجود سبب فيروسي للإنتان (سبب هام في الفشل) أو سبب غير إنتاني للأعراض

أسباب فشل المعالجة بالمضادات الحيوية

المريض	خطأ استراتيجي في البؤرة	خطأ فارماكولوجي	خطأ جرثومي	خطأ تشخيصي
مناعة مثبطة	<ul style="list-style-type: none"> - مجمع قياسي: تفرغ - المواد: استئصال - حاجز: نزع - بؤرة ثانوية 	<ul style="list-style-type: none"> - طريق الفم: خطأ في التقيد بطريقة الاستعمال، سوء امتصاص - تداخل دوائي - مقدار غير كاف، فاصلة طويلة - انتشار سيء لمنطقة الإنتان 	<ul style="list-style-type: none"> - جرثوم متحسس للمضاد الحيوي في الزجاج: مواجهة خطأ في الفعل المبيد (اختبار التحسس لا يقوم سوى الفعل المثبط) - جرثوم أصبح مقاوم - سلالة مختلفة 	<ul style="list-style-type: none"> - 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

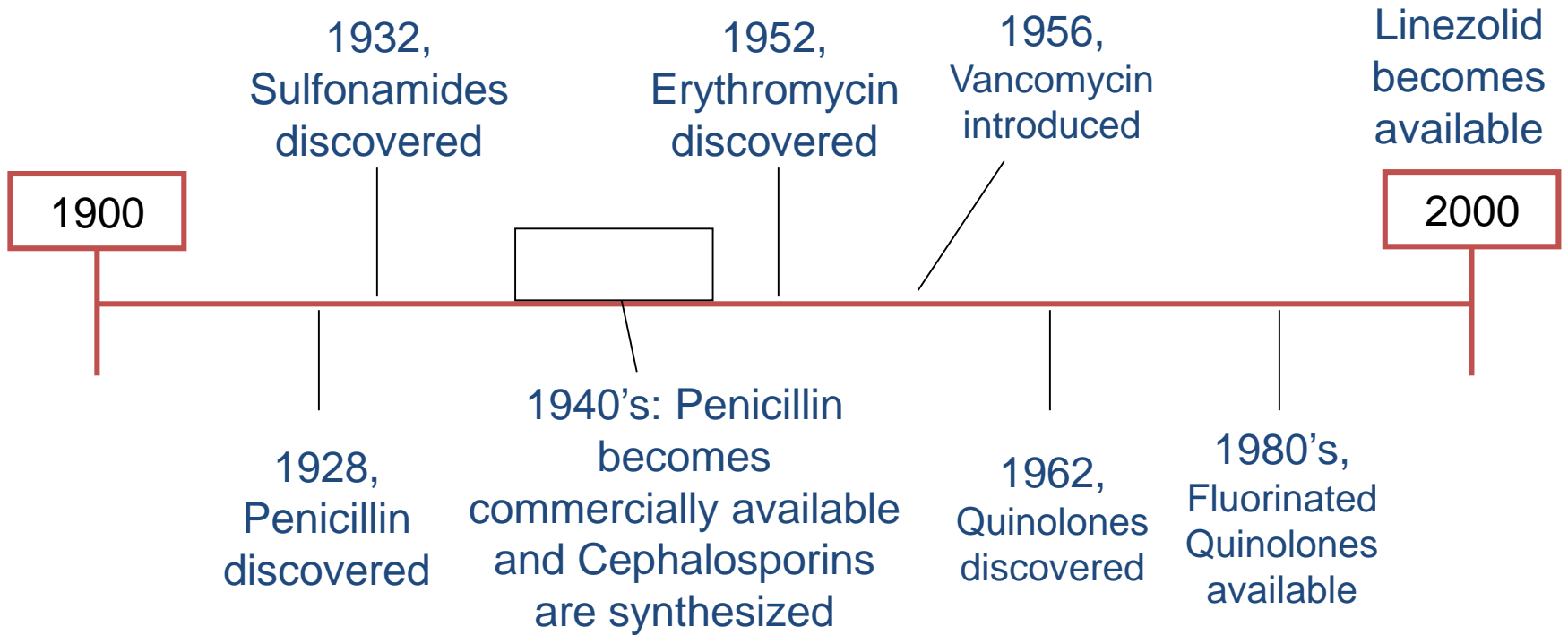
غياب الانتكاس هو أكبر دليل على الشفاء من الإنتان

• أسباب الانتكاس:

- **باكر:** ظهور بؤرة قيحية، 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

المجموعات الرئيسية للصادات الحيوية

تاريخ المضادات الحيوية



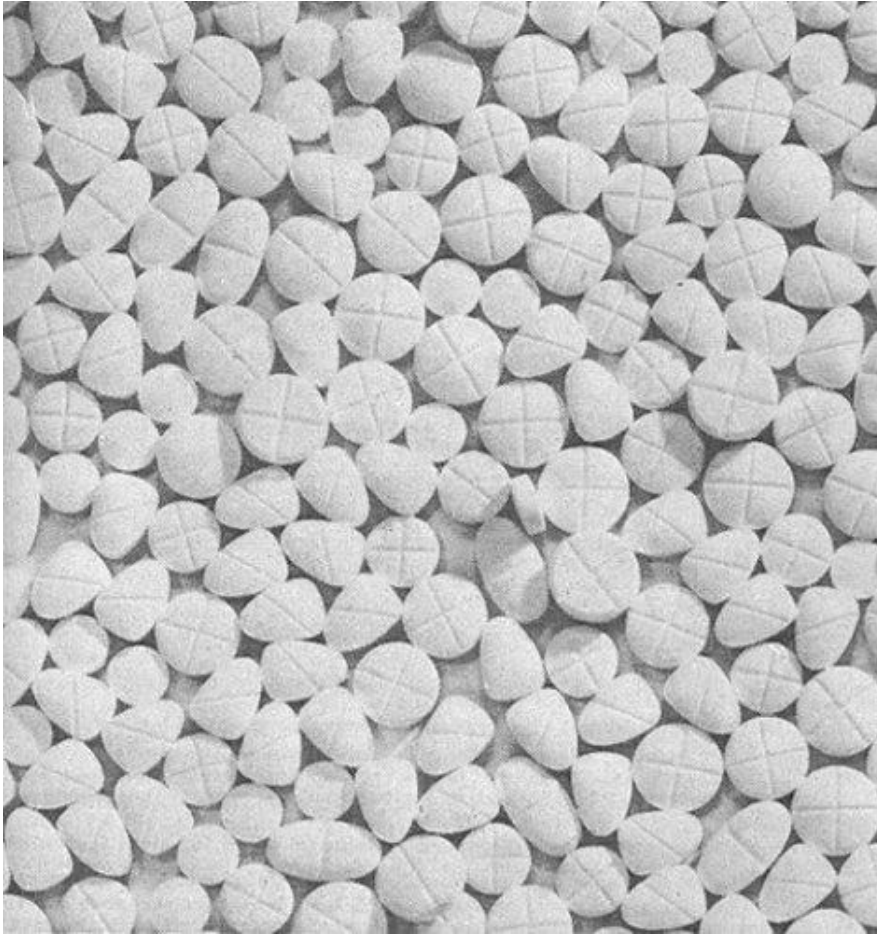
Antibiotic Classes

- 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

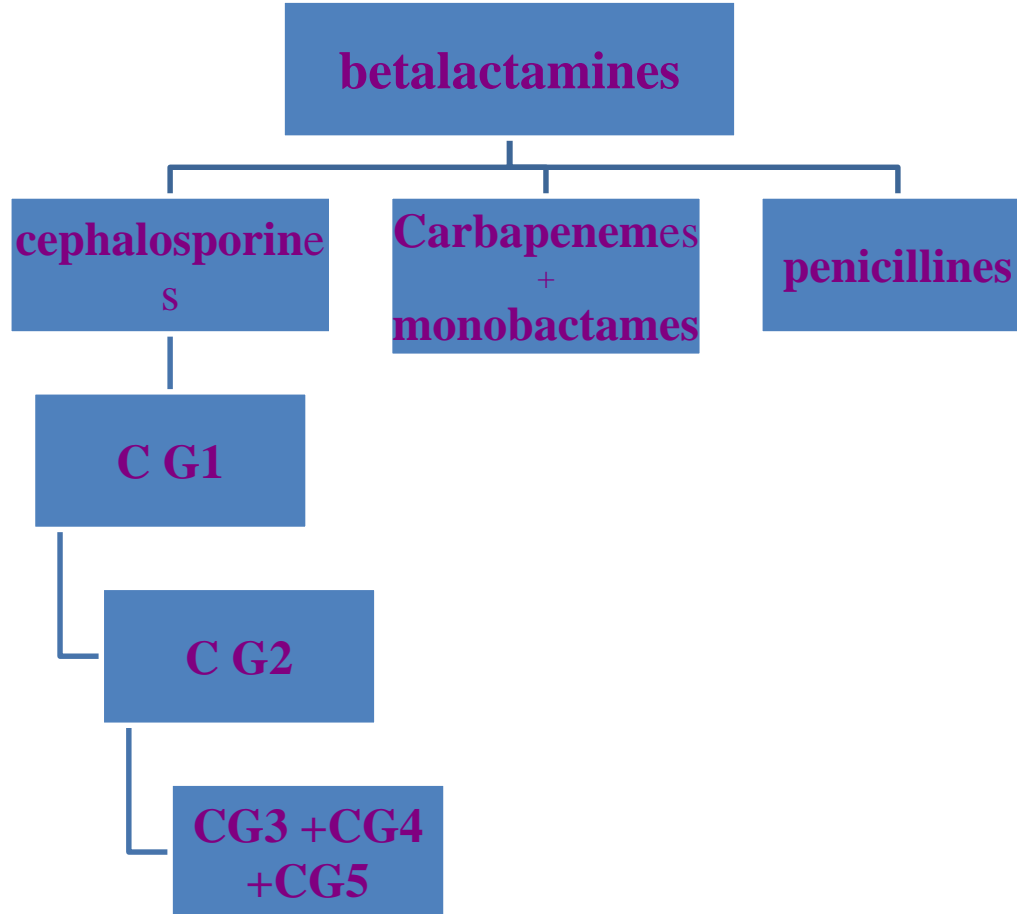
Monobactams

Vancomycin

Bacitracin

Polymyxin

مجموعة الـ **Betalactamins**



الخصائص المشتركة لـ **Betalactams**

<p>تشبيط اصطناع الجدار الجرثومي بالتثبيت على الـ PLP مبيدة للجرثوم معتمدة على الزمن (carbapenemes معتمدة على التركيز) مشاركة تساندية مع aminosides وإضافية أو غير مختلفة مع fluoroquinolones</p>	<p>آلية التأثير</p>
<p>-تبديل في البروتينات الهدف PLPs وبخاصة لـ C G+ (الرئويات والعنقوديات) -إنتاج أنزيمات : الـ betalactamases ولاسيما لـ B G- -إنقاص النفوذية للغشاء الخارجي لـ B G-</p>	<p>آليات المقاومة</p>
<p>-الامتصاص الهضمي ضعيف (كثير من الجزيئات غير متوفرة إلا بأشكال خلالية) -انتشار جيد باستثناء السائل الدماغي الشوكي والعين والبروستات (عدا C G3) -قليلة الانتشار لداخل الخلايا وذات إطراح كلوي مسيطر</p>	<p>الحرائك الفارماكولوجية</p>
<p>تظاهرات مناعية أليرجيائية (البنسيلينات < السفالوسبورينات) بواسطة الـ IgE أو خلوية أو مناعية (95% من الحالات)</p>	<p>التحمل</p>

Beta-lactamases

- أنزيمات تنتج من بعض الجراثيم تعمل على **تخريب beta-lactams**
- يوجد 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 ← تاق وموت)
- إنتاج أجسام ضدية تجاه الـ penicillin نفسه أو المستحضر
- ارتكاسات تصالبيه بين جميع البنسيلينات وبقية الـ β -lactams
- إمكانية حدوث نزع تحسس (Desensitization)

• عصبية: ولاسيما مع الـ penicillins والـ carbapenems

- تظهر عند المرضى بعد استعمال مقادير كبيرة بوجود قصور كلوي
- تهيج، حركات رقص، تشوش ونوبات

• دموية:

- نقص الكريات البيض، نقص المعتدلات، نقص الصفائح الدموية
- تحدث بعد الاستعمال المطول (< أسبوعين)

التأثيرات غير المرغوبة لـ β -Lactams (2)

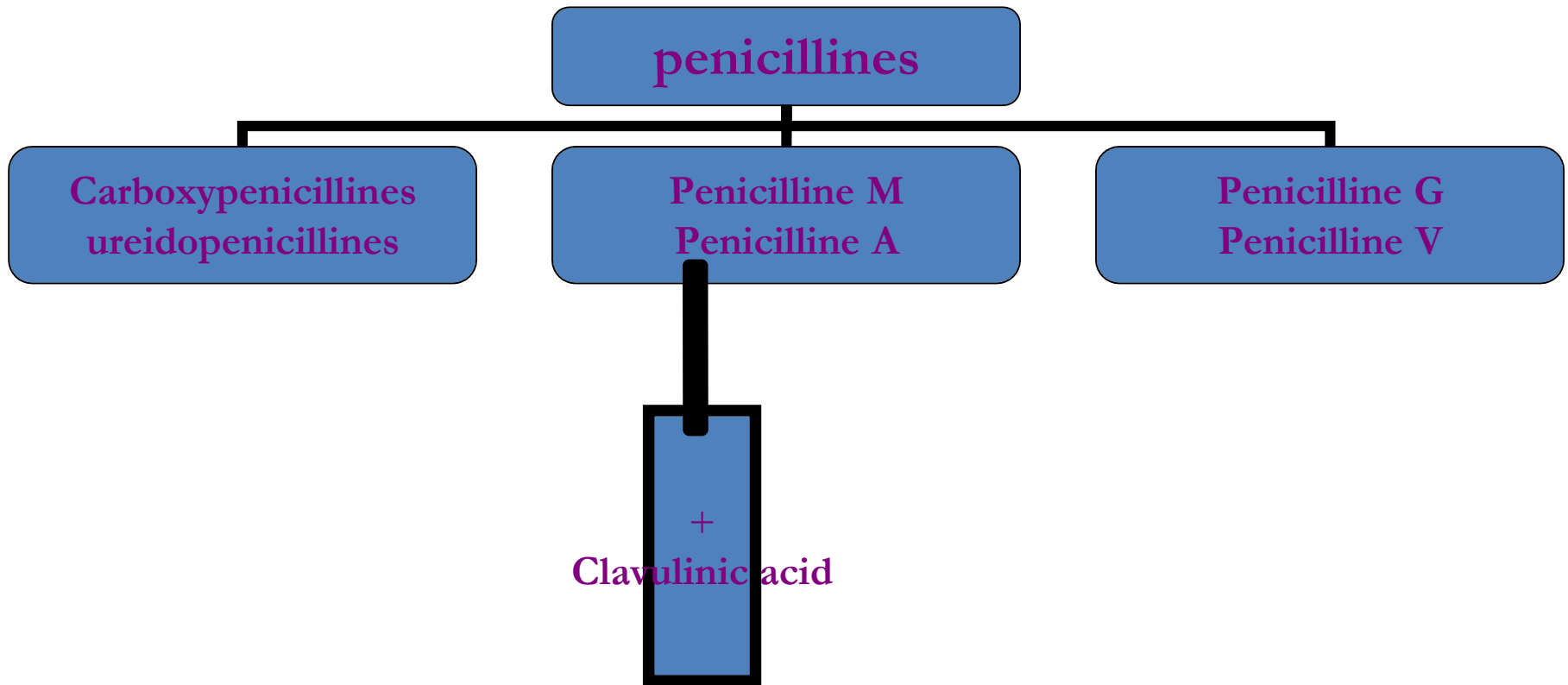
- معدية معوية: غثيان ، إقياء ، إسهال ، التهاب غشاء الكولون الكاذب
- التهاب الكلية الخلالي **Interstitial Nephritis**:
 - يمكن أن يؤدي إلى قصور كلوي
 - مع الـ methicillin أو الـ nafcillin

Cephalosporin

cefoperazone, moxalactam cefotetan, cefmetazole, cefamandole

- تناقص بروترومبين الدم (تناقص الفيتامين K المنتج من الفلورا المعوية
- عدم تحمل الكحول
- التهاب وريد
- نقص في بوتاسيوم الدم

Betalactamines



penicillines

الحرائك الفارماكولوجية	طيف التأثير	نوع البنسيلين
<p>- يتخرب الـ peni G بالحموضة المعدية لذلك يستعمل فقط بالطريق الخلوي.</p> <p>- يستعمل الـ peni V عن طريق الفم (جاهزية ضعيفة)</p>	<p>C+ : العقديات ، الرئويات (peni S)</p> <p>C- : السحائيات B+ : الوتديات الخناقية</p> <p>الليستيرية المستوحدة، الملتويات البنية والبريمييات والبورييلات والمطنثيات</p>	Penicilline G , V
<p>امتصاص هضمي: ampicilline %40 amoxicilline %80</p>	<p>نفس طيف الـ peni G + أحياناً الجراثيم المعوية</p>	Penicilline A
<p>امتصاص هضمي 40-70 %</p>	<p>طيف الـ peni G + العنقوديات الذهبية oxaS</p>	Penicilline M
<p>تستعمل فقط بالطرق الخلالية وحسراً في المستشفيات</p>	<p>طيف الـ peni A + الزوائف الزنجارية والمعويات المفرزة للسيفالوسبوريناز</p>	carboxypenicillines
<p>تستعمل بالطرق الخلالية وتنتشر بسهولة في السحايا وبشكل ممتاز للصفراء</p>	<p>طيف الـ carboxypenicillines + المعويات</p>	ureidopenicillines
<p>تعطى بالطرق الخلالية فقط وتشرك بالـ cilastatine (يثبط تعطيلها في الكلية)</p>	<p>واسع جداً تقاومها العنقوديات oxa R</p>	Carbapenemes
<p>فقط بالطرق الخلالية</p>	<p>العصيات سلبية الغرام الهوائية فقط</p>	Monobactames

Penicillins

- تحتوي البنسيلينات على حلقة البيتا لاکتام فتعمل على تثبيط تشكيل الببتيدوغليكان في الجدار الجرثومي (إيجابيات الغرام خاصة)
من الأمثلة:

Penicillin G (IV), Penicillin V (oral) -
nafcillin, oxacillin, dicloxacillin : **Antistaphylococcal** -
: **Extended spectrum** -
ampicillin, amoxicillin •
ticarcillin, piperacillin •

- الاستعمالات السريرية:
- التهاب البلعوم بالعقديات : Streptococcal pharyngitis
- **MSSA** : nafcillin
- **E.coli, Proteus** : ampicillin
- **Pseudomonas** : piperacillin

Penicillins

- 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
- انتاج أنزيمات البييتالاكتاماز (penicillinases)
- تناقص دخول / تزايد خروج (pseudomonas)

Antistaphylococcus penicillins

- Methicillin, nafcillin, oxacillin, cloxacillin and dicloxacillin.
 - تقاوم التخرب بالـ penicillinase
 - تستعمل في معالجة الإنتان بالـ *S. aureus*.
 - – لا تضيف أي فائدة في معالجة *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 للبيتالاكتاماز 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 *Pseudomonas aeruginosa* و *Proteus species*
 - يستعمل بالطريق الوريدي في معالجة الإنتانات المهددة للحياة عند المرضى ذوي المناعة المثبطة مشكراً مع صادة تتبع مجموعة الـ aminoglycosides

الاستعمالات السريرية للبنسيلينات

- إنتانات العقديات (التهاب البلعوم ، الحمى القرمزية): **peni V**
- إنتانات الطرق التنفسية العليا، التهاب الجيوب، التهاب القصبات:
amoxicillin, ampicillin
- التهاب الجلد والأنسجة الرخوة: **flucloxacillin**
- التهاب الأذن الوسطى: **ampicillin, amoxicillin**
- الإنتان بالزوائف: **piperacillin**
- الجمرة والإفرنجي والموات الغازي: **peni G**
- الحمى التيفية: **ampicillin**
- إنتانات العظم والمفاصل: **flucloxacillin**
- داء Lyme: **amoxicillin**

مثبطات أنزيمات البيتالاكتاماز

clavulinic acid , sulbactam , tazobactam

<p>هي من البيتالاكتامينات ذات فعالية مضادة حيوية ضعيفة عندما تشرك مع بعض البيتالاكتامينات تتساند في التأثير فتزداد فعاليتها عن طريق تثبيط أنزيمات البيتالاكتاماز</p>	<p>آلية التأثير</p>
<p>العنقوديات oxa S ، اللاهوائيات ، المكورات البنية ، المستدميات النزلية ، المعويات ليس لها تأثير على الرئويات ذات التحسس المتناقص للبنسيلين والعنقوديات oxa R لأن الآلية في المقاومة ليست أنزيمات البيتالاكتاماز وإنما نتيجة تبديل في الهدف PLP</p>	<p>طيف التأثير</p>
<p>هي نفسها بالنسبة للبيتالاكتامينات بالإضافة الى: - اضطرابات هضمية : غثيان، إقياءات، إسهال - داء الفطار بالمبيضات البيضاء</p>	<p>التأثيرات غير المرغوبة</p>
<p>clavulinic acid + amoxicillin sulbactam + ampicillin</p>	<p>المستحضرات المتوفرة</p>

Beta-lactamase Inhibitors

- **Clavulanate:**
 - With amoxicillin (Augmentin*)
 - With ticarcillin (Timentin*)
- **Sulbactam:**
 - With ampicillin (Unasyn*)
- **Tazobactam:**
 - With piperacillin (Zosyn*)

Carbapenems (1)

- هي الأوسع طيفاً من جميع 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 ذات طيف تأثير واسع:

- Imipenem مع الـ cilastin (Primaxin*)

- Meropenem (Merrem*)

- Ertapenem (Invanz*)

- Doripenem (Doribax*)

Carbapenems (2)

- الاستعمالات السريرية:

- الإنتانات البطنية
- الإنتانات متعددة العوامل الممرضة
- الإنتانات بالـ *Pseudomonas aeruginosa*
- حمى نقص المعتدلات

- آلية التأثير:

- تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي
- مبيدة للجراثيم

- التأثيرات غير المرغوبة:

- غثيان وإقياء
- أليرجيا تتصالب مع الـ **pencillin**
- نوبات

بعض الملاحظات العامة حول المعالجة بالـ penicillins

- الـ **penicilline G , V** العلاج المختار للحناق اللوزي الحاد بالعقديات المقيحة ولمدة 10 أيام
- الـ **penicilline M** العلاج المختار للإنتانات بالعنقوديات
- يستعمل الـ **penicilline A** في علاج الإنتانات بالأيشريشيا الكولونية، المستدميات النزلية، الإنتانات التنفسية السفلية، إنتانات الأذن والأنف والحنجرة، الإنتانات البولية (عدا إنتانات البروستات)
- يستعمل الـ **amoxicillin + clavulanic acid** في معالجة:
 - الإنتانات بالجراثيم المقاومة للـ **amoxicilline**
 - الإنتانات متعددة العوامل الجرثومية (الجراثيم اللاهوائية)
- يتناقص امتصاص الـ **ampicillin** الهضمي بوجود الطعام
- التأثيرات الأليرجيائية :
 - تحدث عند 0.7-1 % من المرضى (طفح، تأق، التهاب نسيج كلية خالي)
 - إسهال بعد **amoxicillin/clavulanate (augmentin)**
 - طفح بعد **ampicillin** وزيادة في الحمولة الصودية بعد **ticarcillin**
 - نوبات بعد تناول مقادير كبيرة وعند المصابين بقصور في الكلية

Cephalosporines

Cephalosporins
G3 + G4 + G5

Cephalosporins G2

Cephalosporins G1

Cephalosporins (1)

- 1st generation : **cefazolin**
- 2nd generation : **cefuroxime**
- 3rd generation : **ceftriaxone**
- 4th generation : **cefepime**
- 5th generation : **ceftobiprole**

• تختلف فيما بينها :- طيف التأثير

- المقاومة للـ **beta lactamases**

- عبور الحاجز الدموي الدماغي

• تعطى عن طريق الفم بلعاً للأجيال 1st, 2nd

• تعطى عن طريق الفم بلعاً أو بالطرق الخلالية بالنسبة للجيل الثالث 3rd

• تعطى بقية الأجيال حقناً في الوريد أو العضل

Cephalosporins (2)

- مركبات نصف صناعية مشتقة من البيتالاكتامينات
- أكثر مقاومةً للـ β -lactamases عامةً
- مبيدة للجراثيم
- 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 (3)

G1 C: العقديات ،العنقوديات oxa S ،المستدميات النزلية غير المفرزة للبيتالاكتاماز ،

سلالات المعويات غير المفرزة للسيفالوسبوريناز (أيشيريشيا القولونية
والميرابيلية)

G2 C: زيادة الفعالية على الجراثيم المعوية وزيادة الفعالية على اللاهوائيات
(cephamycine)

G3 C / الفم: زيادة الفعالية على الجراثيم - الغرام وتناقصها على المكورات + الغرام

G3 C /الخلال: فعالة على الرئويات ذات التحسس المتناقص للبنسيلين (PDSP)

G4 C فعالة على العديد من سلبيات الغرام وبعضها فعال على الزوائف

G5 C : ceftobiprole

جميع السيفالوسبورينات عازلة على الليستريا والمكورات المعوية والعنقوديات oxa R
والجراثيم داخل الخلايا

طيف التأثير

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 الـ ceftriaxone)

يتصف الـ ceftriaxone لوحده بنصف عمر حيوي طويل مما يسمح باستعماله مرة

واحدة / اليوم

الحرائك
الفارماكولوجية

Cephalosporins (4)

- الاستعمالات السريرية:
 - التهاب الهلل Cellulitis (cephalexin)
 - الوقاية في الجراحة (cefotetan)
 - التهاب السحايا (ceftriaxone)
- آلية التأثير:
 - تعطى عن طريق الفم بلعاً
 - تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي
 - مبيدة للجراثيم
- آليات المقاومة الجرثومية:
 - تخريب بـ beta-lactamases (cephalosporinases)
 - تلف الألفة بين الـ cephalosporins والـ (PBPs)
 - تدفق الـ cephalosporins من الجرثوم

التأثيرات غير المرغوبة للـ Cephalosporins

- ارتكاسات أليرجيائية ($\approx 10\%$) تتصالب 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
- خمج إضافي
- انزعاج هضمي عندما تستعمل عن طريق الفم بلعاً

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 Monobactames :

ذات طيف تأثير محدود يتناول الهوائيات سلبية الغرام

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، الرئويات، 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)
الحرائك الفارماكولوجية	لا تمتص من السبيل الهضمي . تطرح عن طريق الكلية ($t_{1/2}$ teicoplanine طويل)
التأثيرات غير المرغوبة	تسمم كلوي ، تسمم سمعي ، التهاب وريد وفرط تحسس
التحذيرات	تستعمل غالباً بالمشاركة للحد من اتساع المقاومة . يعطى الـ vancomycine فقط عن طريق الوريد وببطء. الـ teicoplanine عن طريق الوريد أو العضل (طول نصف عمره الحيوي)
المواد المتوفرة	Teicoplanine , Vancomycine

Vancomycin

• 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 D-alanyl-D-alanine
- مبيد للجراثيم باستثناء الـ **Enterococcus**

• المقاومة الجرثومية:

- يؤدي الاستعمال المطول والعشوائي إلى نشوء المقاومة الجرثومية
- تنتج المقاومة عن **تبدال في موقع ارتباط الـ D-alanyl-D-alanine على الـ peptidoglycan**

* تستبدل نهاية الـ D-alanine بالـ D-lactate

* تناقص الارتباط وبالتالي الفعالية الفارماكولوجية

* إنتاج مركبات خلوية جديدة لا يمكن للـ vancomycin تثبيطها

طيف التأثير : Vancomycin

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*, *Peptostreptococcus*

لا يملك فعالية ضد سلبيات الغرام الهوائية واللاهوائية

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: التلف الكلوي، المعالجة المطولة، المقادير الكبيرة، المشاركة مع أدوية سامة
- **الجلدية: الطفح**
- **الدموية: نقص الكريات البيضاء، الصفيحات والمعدلات إثر المعالجة المطولة**
- التهاب الوريد الخثري
- **متلازمة الرجل الأحمر:**
- احمرار، حكة، حمى، 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 مسبقاً بـ antihistamines في بعض الحالات

الاستعمالات السريرية لـ Vancomycin

- الإنتانات الناجمة عن العنقوديات المقاومة لـ **methicillin**:
bacteremia, endocarditis, peritonitis, pneumonia, skin and soft tissue infections, osteomyelitis
- إنتانات إيجابيات الغرام الخطرة عند المرضى المتحسسين لـ **β -lactam**
- الإنتانات الناجمة عن عدة عوامل جرثومية مقاومة
- **التهاب الشغاف** أو في الوقاية الجراحية في الحالات المنتقاة
- يستعمل الـ **vancomycin** بطريق الفم بلعاً في معالجة الحالات المستعصية من الـ **refractory *C. difficile* colitis**

(AG) Aminoglycosides (1)

المواد	طيف التأثير الجرثومي	الحالات السريرية
<p>Amikacine</p> <p>Dibekacine</p> <p>Gentamicine</p> <p>Isepamycine</p> <p>Netilmicine</p> <p>Spectinomycine</p> <p>Streptomycine</p> <p>Tobramycine</p>	<p>- فعالة: الجراثيم سلبية الغرام، العنقوديات الحساسة على ال- oxacilline، المكورات سلبية الغرام، الليستيريا</p> <p>- غير فعالة: العقديات، المكورات المعوية، المكورات الرئوية، اللاهوائيات، الجراثيم داخل الخلية، العنقوديات المقاومة لل-ox</p> <p>المكورات العقدية والمعوية تقاوم الأمينوزيدات مقاومة طبيعية، إذا كانت هذه المقاومة ذات مستوى ضعيف فتشارك مع البييتالاكتامينات لتفعيلها (فعل تساندي)</p>	<p>- التهابات البروستات الحادة</p> <p>- التهابات الطرق البولية العليا</p> <p>- التهاب الشغاف الإنتاني</p> <p>- الإنتانات الرئوية بجراثيم المشافي</p> <p>- التهاب البريتوان</p> <p>- التهاب المفصل الوحيد الحاد</p> <p>- التهاب السحايا باليستريا</p>

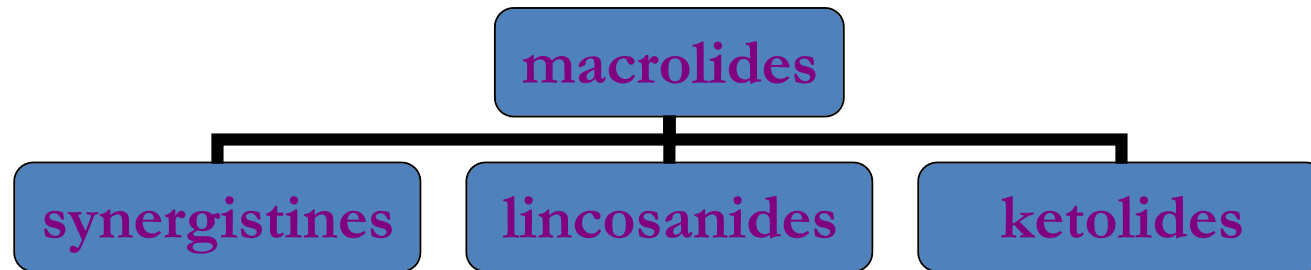
(AG) Aminoglycosides (2)

<p>تشبيط اصطناع البروتينات بالتثبيت على الريبوزومات (ما تحت الوحدة 30 S) تأثير مبيد للجراثيم معتمد على التركيز تستعمل بشكل عام مشتركة مع بيتالاکتامين (تساند في التأثير) أو كينولون مفلور</p>	<p>آلية التأثير</p>
<p>تستعمل فقط بالطريق الخلالي . حقنة واحدة / اليوم IV أو IM لتحسين الفعالية (تأثير مبيد معتمد على التركيز) وإنقاص السمية (التثبيت الكلوي قابل للإشباع) انتشار ضعيف (عدا الكلية والمشيمة) وإطراح كلوي بشكل فعال</p>	<p>الحرانك الفارماكولوجية طريقة الاستعمال</p>
<p>-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</p>	<p>التأثيرات غير المرغوبة</p>

(AG) Aminoglycosides (3)

- تستعمل في معالجة الإنتانات بالجراثيم سالبية الغرام الهوائية الخطرة (nosocomiales)
- تشترك عادة مع مجموعة البييتالاكتامين لتوسيع طيف تأثيرها فيشمل المكورات إيجابية الغرام والعنقوديات الحساسة لـ oxacilline (meticilline) والعقديات
- لا تنتشر للسائل الدموي الدماغى الشوكى حتى عند وجود التهاب فيها
- لا تنتشر للنسيج الشحمى لذلك يحسب المقدار وفقاً للكتلة اللحمية
- أهم تأثيراتها غير المرغوبة:
 - الكلوية (15-25 %) وهي عكوسة وأكثرها سمية الـ neomycine
 - القوقعية والدهليزية (≈ 25 %) غير عكوسة ويمكن أن تؤدي إلى فقد السمع ويبدو الـ netilmicine أقلها سميةً
 - حصار حاد للوحة العصبية العضلية وحدوث زلة تنفسية (نادر)
- تستعمل حقناً (IM، IV) ويفضل إعطاؤها بجرعة وحيدة يومياً (تأثير ما بعد الصادة)
- يستعمل الـ neomycine موضعياً فقط نظراً لسميته

الـ Macrolides ومثابهاها (1)



الـ Macrolides ومثابهاها (2)

المجموعة	طيف التأثير	الحالات السريرية
<p><u>Macrolides</u> Erythromycine, spiramycine, Josamycine, roxithromycine, Clarithromycin, azithromycine, dirithromycine</p>	<p>المكورات ايجابية الغرام (عدا العنقوديات oxa – R) المستدميات النزلية، المفطورات الرئوية، الملويات البوابية، الفيليقيات، المقوسات</p>	<p>هي بدائل للبنسيلين عند المرضى المتحسين له وهي تأتي غالباً كخيار ثان - ذات الرئة بالمفطورات - الحمى القرمزية والتهاب البلعوم - الكزاز - معالجة التوكسوبلاسموز - معالجة أساسية للقرحة الهضمية</p>
<p><u>Lincosanides</u> Lincomycine, clindamycine</p>	<p>العقديات والعنقوديات oxa – S اللاهوائيات</p>	
<p><u>Synergistines</u> Pristinamycine, Quinupristine Dalfopristine</p>	<p>مشابهة للماكروليدات</p>	
<p><u>Ketolides</u> telithromycine</p>	<p>مشابهة للماكروليدات د. سفير حبيب</p>	

الـ (3) Macrolides

<p>- تثبيط اصطناع البروتينات الجرثومية بالتثبت على ما تحت الوحدة الريبوزومية S50</p> <p>- ذات تأثير مثبط لنمو الجراثيم وبعضها (ketolides) ذات تأثير مبيد على الرئويات</p>	<p>آلية التأثير</p>
<p>تنتقل عن طريق البلاسميد أو نتيجة طفرة صبغية</p>	<p>المقاومة الجرثومية</p>
<p>- جاهزية حيوية مختلفة</p> <p>- ذات انتشار جيد (عدا السائل الدماغي الشوكي)</p> <p>- استقلاب كبدي وإطراح صفراوي</p>	<p>الحرائك</p> <p>الفارماكولوجية</p> <p>وطريقة الاستعمال</p>
<p>- اضطرابات هضمية وبخاصة في سياق استعمال الإريثروميسين الذي لم يعد يستعمل حالياً</p> <p>- تتطلب أحياناً الاستعمال بعد الوجبة الطعامية</p> <p>- ارتكاسات جلدية</p> <p>- التهاب كبد حال للخلايا</p>	<p>التأثيرات غير المرغوبة</p>

الـ (4) Macrolides

- مضادات حيوية، تستعمل كبدايل للـ penicilline G، معظم أفرادها يثبط السيتوكروم 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 بقلّة 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

الجيل الأول من الكينولونات (1) 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

الـ (2) Quinolones

الاستعمالات السريرية	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، العنقوديات oxa –S، المكورات السلبية الغرام، الجراثيم داخل الخلية، المستدميات النزلية، العصيات سلبية الغرام، العصيات إيجابية الغرام، المكورات الرئوية (levofloxacin, moxifloxacin)	أفراد الجيل الثاني

الـ (3) Quinolones

<p>تثبيط الـ DNA gyrase الجرثومي ذات تأثير مبيد معتمد على التركيز (B G-) ومعتمد على الزمن (C G+)</p>	<p>آلية التأثير</p>
<p>دائماً بالطفرة الصبغية (لا تنتقل أبداً عن طريق البلازميد)</p>	<p>آلية المقاومة الجرثومية</p>
<p>- 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</p>	<p>الحرائك الفارماكولوجية وطريقة الاستعمال</p>
<p>-هضمية -عصبية: اختلاج ، اضطرابات حسية عصبية ، توتر عضلي وتشوش -آلام مفصالية وعضلية -إمراض وتري (خاصة بعد استعمال pefloxacin) وخطر تمزق وتري ، أكثر تواتراً عند المسنين وإثر المعالجة المطولة وبعد المعالجة المطولة بالكورتيكوئيدات</p>	<p>التأثيرات غير المرغوبة</p>
<p>الحمل، الإرضاع، الطفل في مرحلة النمو، فرط التحسس، عوز الـ G6 PD ، المشاركة بين الـ enoxacin والـ theophylline</p>	<p>مضادات الاستعمال</p>

Trimethoprim + Sulfamide (Cotrimoxazole)

آلية التأثير	السلفاميد: يثبط الاصطناع الجرثومي لحمض الفوليك وهو ذو تأثير مثبط لنمو الجرثوم التريمتوبريم: يفاقم فعالية السلفاميد ويحدث تأثيراً مبيداً
طيف التأثير	المعويات، الليستريا، العنقوديات (oxa S وأحياناً oxa R) ، مضاد طفيلي تقاومه اللاهوائيات
الحرائك الفارماكولوجية	جاهزية حيوية ممتازة ويفضل طريق الفم (إذا كان ممكناً). انتشار جيد . استقلال كبدي وإطراح كلوي
التأثيرات غير المرغوبة	متواترة وخاصة عند المصابين بتثبيط مناعي وتضم: - ارتكاسات فرط تحسس، أليرجيا متصالبة مع جميع السلفاميدات - اضطرابات هضمية وانحلال كبدي - اضطرابات دموية: فقر دم انحلالي وفقر دم كبير الكريات (عوز B9)، غياب المحببات، نقص الصفائح 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

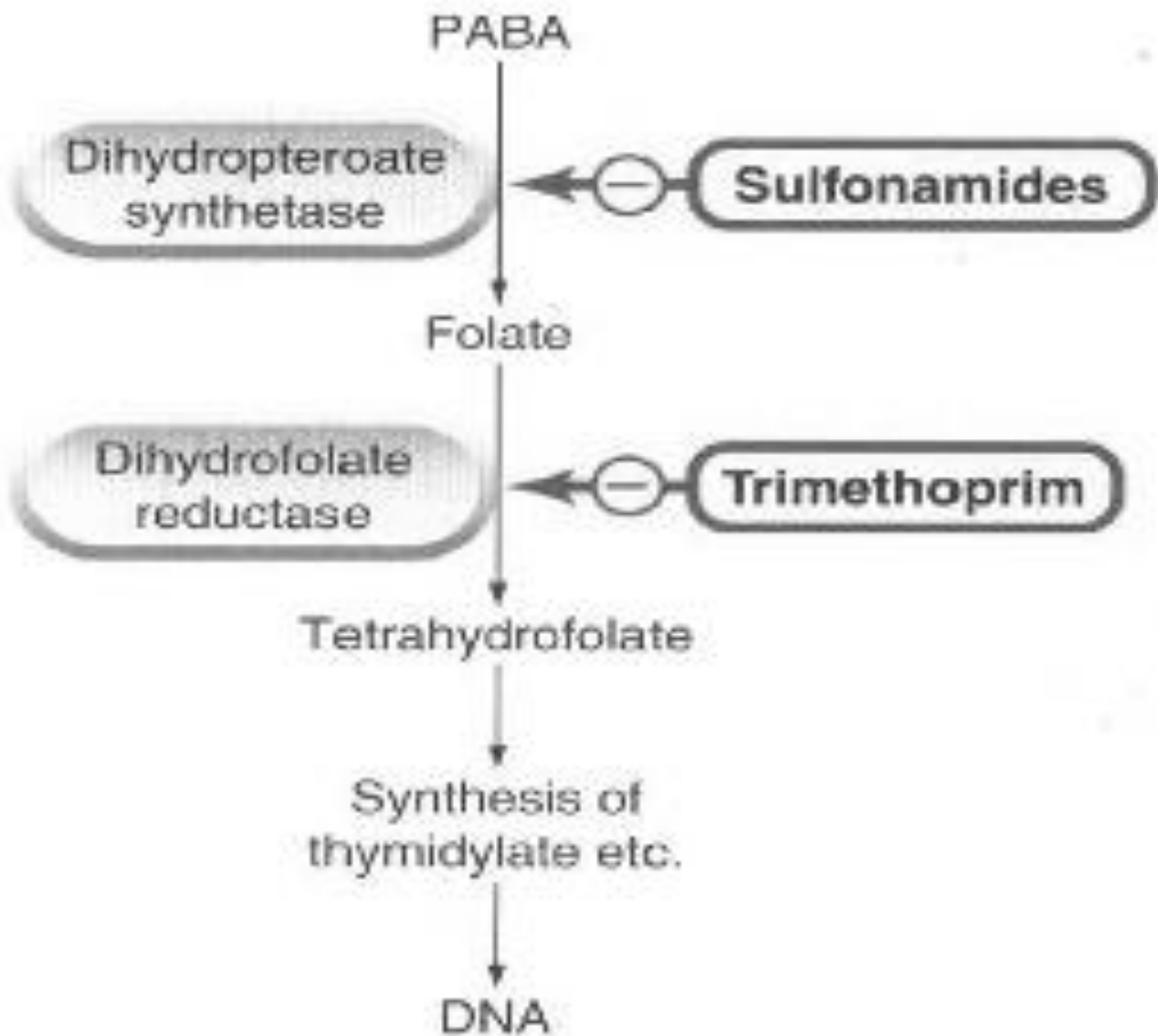


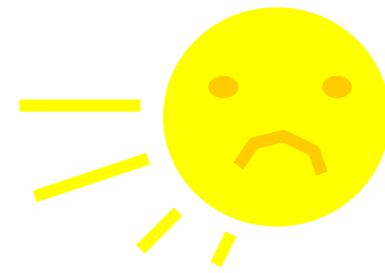
Fig. 45.2 The action of sulfonamides and trimethoprim

الـ Cyclines

آلية التأثير	تثبيط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبت على ما تحت الوحدة الريبوزومية 30S مثبطة لنمو الجرثوم وأحياناً تبيد الجرثوم بتأثير معتمد على التركيز
طيف التأثير والمقاومة	ذات طيف واسع، لكنها تستعمل الآن في التأثير على الجراثيم داخل الخلية (عدا الـليجيونيلا)، البوريللا، الأميبا تنتقل المقاومة بواسطة البلاسميد وتتضمن آليات العبور إلى الخلية والتعطيل الأنزيمي
الحرائك الفارماكولوجية	جاهزية حيوية وانتشار جيد (عدا السائل الدماغي الشوكي). إطراح صفراوي
التأثيرات غير المرغوبة	-اضطرابات هضمية: غثيان وإقياء، آلام شرسوفية، تقرح مريئي، عدم توازن الفلورا المعوية وأحياناً إسهالات خطيرة - تحسس ضيائي، تشوهات عظمية وسنية (الطفل > 8 سنة)، أحياناً دوار
الاستعمالات السريرية	أمراض الريكتسيات، الحمى المالطية، الكوليرا، إنتان المجاري البولية، أمراض الحوض الالتهابية، انتانات ORL بالمستدميات النزلية، العد (حب الشباب)
التحذيرات ومضادات الاستعمال	تؤخذ في سياق الوجبة الطعامية، يتناقص الامتصاص المعوي بوجود مضادات الحموضة والكلسيوم. وتمنع: الحمل، الإرضاع، الطفل، التعرض للشمس
المواد المتوفرة	minocycline, doxycycline, limecycline, tetracycline

Tétracyclines

Toxicité, effets indésirables:



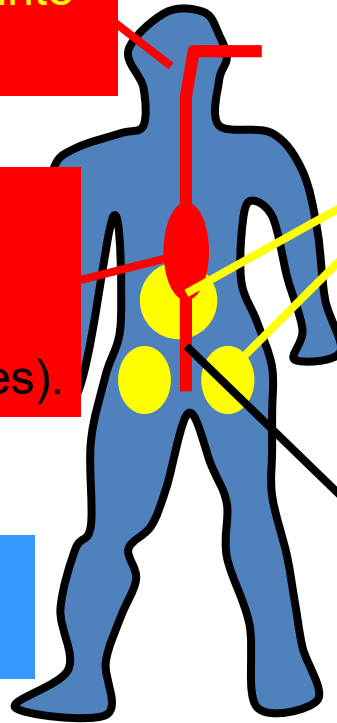
Les tétracyclines peuvent être photosensibilisantes (1-2%) des patients sous déméclocycline.

Toxicité hépatique et rénale.

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 provoquent une irritation gastro-intestinale. (possibilités de brûlures, gênes, nausées, vomissements, diarrhées).

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*).

الـ Imidazoles

آلية التأثير	- تثبيط اصطناع الحموض النووية - تأثير مبيد للجراثيم معتمد على التركيز
طيف التأثير	اللاهوائيات (عدا الأكتينومييسينات والجراثيم البروبيونية)، الأوالي والآميبا
الحرائك الفارماكولوجية	جاهزية حيوية ممتازة، انتشار جيد، استقلاب كبدي، إطراح كلوي
التأثيرات غير المرغوبة	- اضطرابات هضمية - تأثير أنتابوسي (مع الكحول)
الاستعمالات السريية	الإنذانات بالجراثيم اللاهوائية (التهاب غشاء الكولون الكاذب بالمطثيات الصعبة)، الإنذانات السنية، في معاجة الأميبا والمشعرات المهبلية
المواد المتوفرة	secnidazole, ornidazole, tinidazole, metronidazole, nimorazole

Nitro-imidazoles (métronidazole)

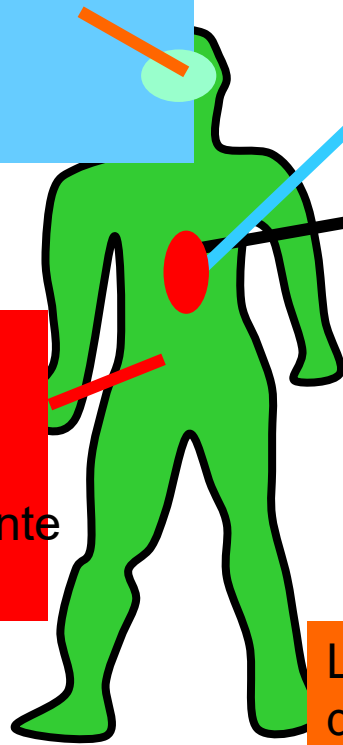
Le métronidazole peut entraîner des complications dues à une neurotoxicité (étourdissements, vertiges voir convulsions, incoordinations, paresthésies des extrémités.

Les effets secondaires les plus fréquents sont des nausées, des céphalées, un goût métallique, des vomissements, des diarrhées.

Le métronidazole à un effet antabuse et l'alcool ne doit pas être consommé durant le traitement.

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 peu entraîner des recrudescences de candidoses.



Fosfomycine

آلية التأثير	تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في مراحله الأولى تأثير مبيد معتمد على التركيز (B G-)
طيف التأثير	العنقوديات oxa S وأحياناً oxa R
الحرائك الفارماكولوجية	يستعمل فقط بالطرق الخلالية ويطرح في البول بشكله الفعال
التأثيرات غير المرغوبة	- وارد صودي هام - نقص بوتاسيوم الدم - التهاب وريد
التحذيرات	يستعمل دائماً بالمشاركة لمنع حدوث الطفرات المقاومة

Rifamycines

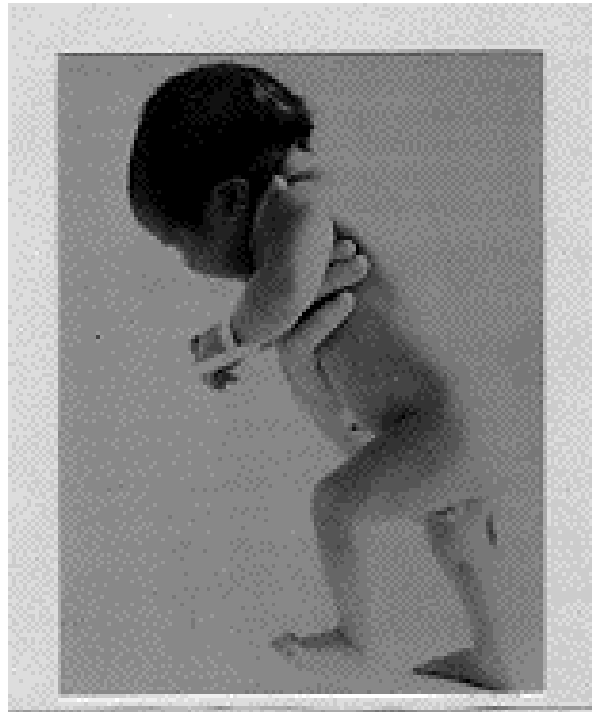
<p>- حصر انتساخ الـ DNA بالارتباط مع الـ RNA polymerase - تأثير مبيد معتمد على الزمن</p>	<p>آلية التأثير</p>
<p>المكورات ايجابية الغرام (العنقوديات والعقديات)، المكورات السلبية (السحائية)، المستدميات النزلية، العناصر داخل الخلية (المتفطرات) ، الليجيونيلا، البروسيلا</p>	<p>طيف التأثير</p>
<p>- جاهزية حيوية جيدة وانتشار ممتاز - استقلاب كبدي وإطراح صفراوي</p>	<p>الحرائك الفارماكولوجية</p>
<p>- تسمم كبدي (إمراض كبدي مسبق، كحولية، مشاركة مع أدوية سامة للكبد) - فرط تحسس (ترفع حروري، آلام عضلية، أمراض كلوي بين الخلايا، فقر دم انحلالي) - اضطرابات هضمية - تلون البول والدمع بلون أحمر برتقالي</p>	<p>التأثيرات غير المرغوبة</p>
<p>مشاركة إجبارية للحد من الطفرات المقاومة</p>	<p>التحذيرات</p>
<p>فرط تحسس، حمل، الأطفال > شهر، بورفيريا، قصور كبدي، انسداد كامل للطرق الصفراوية</p>	<p>مضادات الاستعمال</p>
<p>Rifabutine , Rifampicine</p>	<p>المواد المتوفرة</p>

Chloramphenicol

يثبط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبت على ما تحت الوحدة الريبوزومية S 50 يثبط اصطناع البروتينات الريبوزومية للمتقدرات كما يثبط اصطناع البروتينات في الكريات الحمر . مثبط 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 النفوذية (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

تقويم مقاومة العنقوديات

- **95% من السلالات تنتج أنزيمات البنسيليناز التي تعطل البنسيلين (A , V, G)**
- **المضادات الحيوية التالية مقاومة لأنزيمات البنسيليناز:**

Penicillin M, Cephalosporins, Clavulinic acid, Imipeneme,MLS,
Fluoroquinolones, Cotrimoxazole

- هناك عنقوديات حساسة لـ (oxa S)oxacillin وعنقوديات 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 **streptogramines** : Dalfopristine -
Quinupristine -

- مضادات حيوية نصف صناعية **يتناول طبف تأثيرها الجراثيم + الغرام متعددة المقاومة** (العنقوديات المذهبة، العقديات الرئوية، العقديات المقيحة، المستدميات النزلية، المفطورات الرئوية، الكلاميديا، الليجيونيلا وبعض اللاهوائيات)
- تثبط الاصطناع البروتيني للجراثيم بالتثبت على ما تحت الوحدة الريبوزومية **S 50**
- تبيد الجراثيم وتتصف بتأثير ما بعد الصادة
- تستعمل في معالجة الإنتانات الرئوية بجراثيم المشافي وإنتانات الجلد والأنسجة الرخوة والإنتان بالجراثيم المعوية
- تعطى بالطرق الخلالية

• مجموعة الـ **Oxazolidinones (Linezolides)**: تستعمل في نفس الاستعمالات السريرية السابقة وهي **مفيدة في الإنتانات المقاومة على Vancomycin** الـ

• مجموعة الـ **Cyclic lipopeptides (Daptomycine)** : **تفيد في الإنتانات المقاومة على Vancomycin** وهي مبيدة للجراثيم تستعمل بالطرق الخلالية

Oxazolidinones

- Linezolid (Zyvox[®]) is the first available agent which received FDA approval in April 2000; **available PO and IV**
- Developed in response to need for agents with activity against resistant gram-positives (**MRSA, GISA, VRE**)

Mechanism of Action:

- Binds to the 50S ribosomal subunit near to surface interface of 30S subunit – causes inhibition of 70S initiation complex which inhibits protein synthesis
- Bacteriostatic (cidal against some bacteria)

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

Tigecycline

Adverse Effects

- **>10%: Gastrointestinal: Nausea (25% to 30%), diarrhea (13%)**
- **2% to 10%: Cardiovascular: Hypertension (5%), peripheral edema (3%), hypotension (2%)**
- **Central nervous system: Fever (7%), headache (6%), dizziness (4%), pain (4%), insomnia (2%)**
- **Dermatologic: Pruritus (3%), rash (2%)**
- **Endocrine: Hypoproteinemia (5%), hyperglycemia (2%), hypokalemia (2%)**
- **Hematologic: Thrombocythemia (6%), anemia (4%), leukocytosis (4%)**
- **Hepatic: SGPT increased (6%), SGOT increased (4%), alkaline phosphatase increased (4%), amylase increased (3%), bili increased (2%), LDH increased (4%)**
- **Neuromuscular & skeletal: Weakness (3%)**
- **Renal: BUN increased (2%)**
- **Respiratory: Cough increased (4%), dyspnea (3%)**

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%)

المحاضرة السابعة

الأدوية المستعملة في علاج البدانة

لمحة عامة

- البدانة (السمنة) obesity هي داء مزمن ناجم عن تداخل عوامل عديدة وراثية وبيئية
- تعرف البدانة حسب منظمة الصحة العالمية استناداً الى مفهوم مشعر كتلة الجسم **BMI (Body Mass Index)** الذي بحسب بقسمة الوزن مقاساً بالكيلوغرام على مربع الطول مقاساً بالمتر
- تتراوح القيمة الطبيعية لـ **BMI** عند البالغين بين ١٨,٥ و ٢٤,٩ كغ / م^٢

تصنيف البدانة حسب مؤشر كتلة الجسم

التصنيف	BMI
نحافة / نقص وزن	أقل من 18,5 كغ/م ²
طبيعي	18.5 - 24.9
زيادة وزن overweight	25.0 - 29.9
بدانة درجة 1	30.0 - 34.9
بدانة درجة 2	35.0 - 39.9
بدانة درجة 3	40 كغ/م ² فما فوق

تصنيف البدانة حسب الشكل

(١) بدانة مركزية

(٢) بدانة محيطية

(٣) بدانة مختلطة

عوامل الخطورة

■ العوامل الوراثية

■ العوامل الهرمونية

■ العوامل البيئية

■ العوامل الفردية

اختلاطات البدانة

إن زيادة الشحوم و خاصة في منطقة البطن يرفع الضغط داخل البطن وبالتالي يؤهب إلى اختلاطات كثيرة :

١. ارتفاع الضغط الشرياني
٢. سوء الوظيفة التنفسية
٣. سوء الوظيفة القلبية
٤. سوء الوظيفة الهضمية
٥. سوء وظيفة المثانة
٦. سوء وظيفة العضلات الهيكلية
٧. سوء الوظيفة الكلوية

تدبير البدانة

- الحماية الغذائية
- النشاط الفيزيائي
- العلاج الدوائي
- العلاج الجراحي

المرضى الذين يحتاجون لعلاج صارم

يجب اتباع نظام علاجي صارم عند وجود عاملين على الأقل من عوامل
الخطورة التالية :

- ارتفاع التوتر الشرياني.
- التدخين.
- ارتفاع الشحوم البروتينية منخفضة الكثافة LDL.
- انخفاض قيمة الشحوم البروتينية مرتفعة الكثافة HDL.
- قصة عائلية لأمراض قلبية.
- الرجال بعمر ٤٥ سنة فما فوق، والنساء بعمر ٥٥ سنة فما فوق.
- قصور القلب.
- توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم.

المعالجة المحافظة

يتضمن العلاج المحافظ في البدانة ما يلي :

- تعديل النظام الغذائي وعادات تناول الطعام : اعتماد نظام غذائي قليل الحريرات و غني بالألياف والبروتينات.
- زيادة النشاط الفيزيائي : (٢٢٥-٣٠٠) دقيقة في الأسبوع من التمارين متوسطة الشدة على مراحل
- تعديل نمط الحياة.

العلاج الجراحي

يستطب العلاج الجراحي في الحالات التالية :

- BMI < ٤٠ كغ/م² بوجود أو غياب أمراض أخرى.
 - BMI بين ٣٥ - ٤٠ كغ/م² مع وجود واحد على الأقل من الأمراض المرافقة للبدانة.
 - BMI بين ٣٠ و ٣٥ كغ/م² مع وجود داء سكري نمط ثاني أو وجود متلازمة استقلابية
- يشترط أن يكون المريض :**

- مستقر نفسياً.
- قد خضع لمحاولات للعلاج غير جراحية دون جدوى.
- قصة بدانة من خمس أعوام أو أكثر.

العمليات الجراحية

- قص المعدة.
- طي المعدة.
- الحلقة المعدية القابلة للتعديل.
- تحويل المسار (التحويل البنكرياسي الصفراوي) مع أو دون تحويلة عفجية.
- المجازة المعدية Roux-en-Y .
- حقن البوتكس في جدار المعدة.

العلاج الدوائي للبدانة

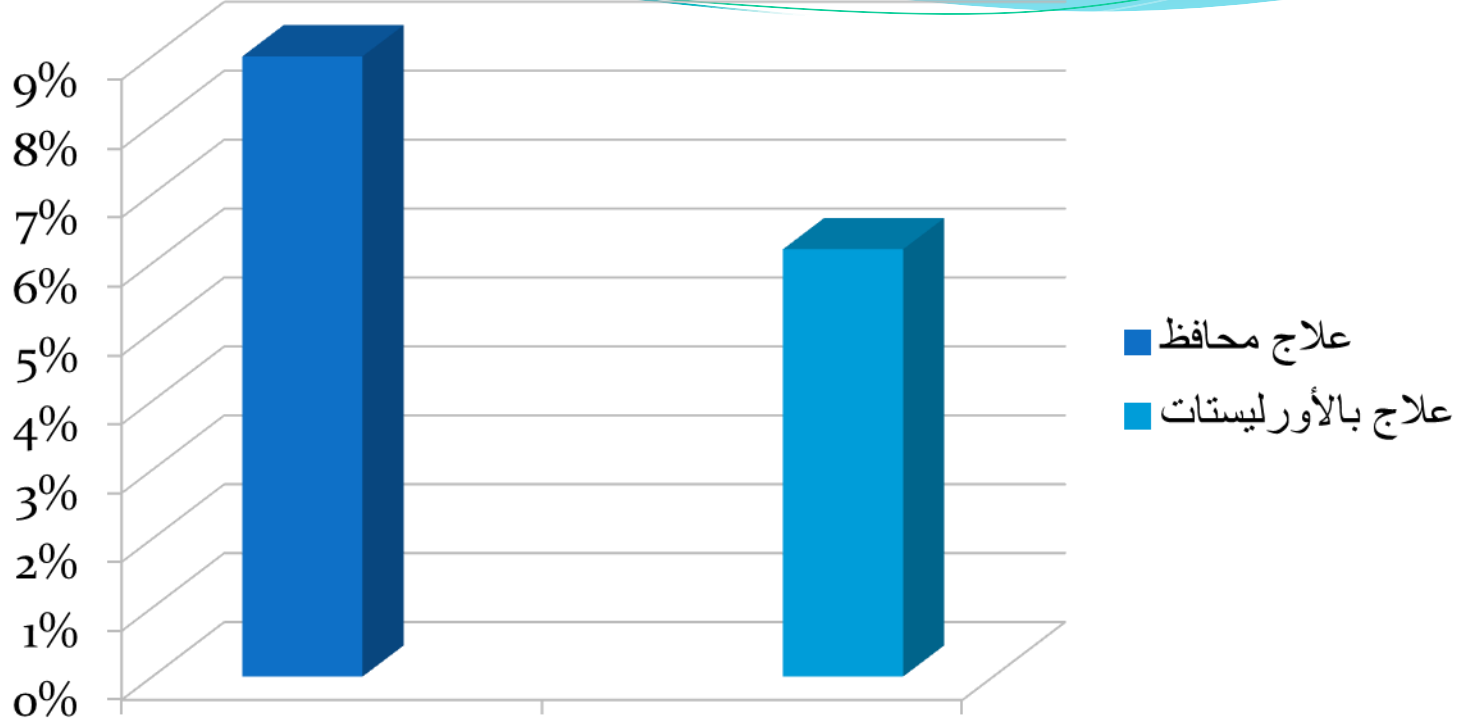
- ينصح باستخدام الأدوية المضادة للبدانة عند المرضى الذين لديهم **BMI ٣٠ كغ / م^٢ أو ٢٧ كغ / م^٢** عند المصابين بأمراض مرافقة
- يستهدف العلاج الدوائي الحالي للسمنة الاضطرابات العصبية والهرمونية التي تسبب زيادة الوزن و تمنع فقدان الوزن بشكل مستمر
- يوصى بمتابعة العلاج بالأدوية المضادة للبدانة لفترات مختلفة لأن التجارب أثبتت أن معظم المرضى يستعيدون ثلث إلى ثلثي وزنهم خلال عام بعد انتهاء العلاج

أهم الأدوية المستعملة في علاج البدانة

- Orlistat
- Liraglutide
- Semaglutide
- Pramlintide
- Phentermine
- Topiramate
- Bupropion
- Setmelanotide
- Metformine
- Phentermine/Topiramate
- Bupropion/Naltrexone

Orlistat الـ (Xenical*, Alli*)

- تمت الموافقة على الـ Orlistat لعلاج البدانة عند البالغين والأطفال (١٢ - ١٦) عاماً
- يعطى بجرعة ١٢٠ ملغ ثلاث مرات يومياً أثناء الوجبة أو خلال ساعة من تناول الوجبة
- آلية التأثير: يعزز الـ Orlistat فقدان الوزن من خلال تثبيط الليباز المعدي المعوي، وبالتالي تقليل امتصاص الدهون بنسبة ٣٠ %



حسب تجربة إيكسندوس التي أجريت في السويد لمدة ٤ سنوات تبين إنخفاض المعدل التراكمي للإصابة بالسكري من النمط الثاني عند العلاج بالأورليستات .

الـ Liraglutide (*Saxenda)

- تمت الموافقة عليه من قبل وكالة الغذاء والدواء الأمريكية FDA عام 2014 كدواء مضاد للبدانة لدى البالغين
- أثبتت فعاليته عند الأطفال الكبار (12-18 سنة)
- آلية التأثير: ينبه الـ Liraglutide مستقبلات الـ GLP-1
- يستعمل بشكل أساسي كدواء مساعد في علاج الداء السكري من النمط الثاني (0.6-1.8 ملغ حقناً تحت الجلد مرة واحدة يومياً)
- الجرعة المستعملة في علاج البدانة:
 - الجرعة البدئية: 0.6 ملغ/اليوم حقناً تحت الجلد مرة واحدة يومياً لمدة أسبوع
 - يتم زيادة الجرعة بمقدار 0.6 ملغ/الأسبوع حتى الوصول للجرعة القصوى (3 ملغ يومياً)

تأثير العلاج بالـ Liraglutide على الضغط الشرياني وشحوم الدم

علاج محافظ	علاج بالليراغلوتيد	
▼ ١,٨ ملم زئبقي	▼ 2,٦ ملم زئبقي	ضغط انبساطي
▼ ١,٥ ملم زئبقي	▼ ٤,٢ ملم زئبقي	ضغط انقباضي
٥,٥%	١٣%	شحوم ثلاثية

الـ Semaglutide

(Ozempic*, Rybelsus*)

• تمت الموافقة عليه من قبل وكالة الغذاء والدواء الأمريكية FDA عام 2021 كدواء مضاد للبدانة لدى البالغين

• آلية التأثير: ينبه الـ Semaglutide مستقبلات الـ GLP-1

• الجرعة:

- يعطى حقناً تحت الجلد (Ozempic*) مرة كل أسبوع بمقدار متزايد تدريجياً (0.25-2.4 ملغ)

- يعطى أيضاً عن طريق الفم (Rybelsus*) بجرعة يومية متزايدة تدريجياً (3 ملغ في الشهر الأول و7 ملغ في الشهر الثاني و14 ملغ في الشهر الثالث)

علاج بالسيماتيد لمدة ٦٨ %	علاج بالسيماتيد لمدة ٢٠ أسبوع	نقص الوزن بعد العلاج الوهمي
%٧,٩	%١٠,٦	%٦,٨

علاج محافظ	STEP I	
▼ ١,٠٦ ملم زئبقي	▼ ٦,١ ملم زئبقي	الضغط الانقباضي
▼ ٠,٤٢ ملم زئبقي	▼ ٢,٨ ملم زئبقي	الضغط الانبساطي
%٠,١٧	%٠,٥٢	الخصاب السكري
٤٧ من المرضى	٨٤ من المرضى	السكر الطبيعي خلال فترة علاج ٦٨ أسبوع

Setmelanotide (Imcivree*) ال

- مرخص للاستعمال في حالات البدانة المرتبطة بخلل في:

- ال POMC (Proopiomelanocortin)

أو- ال PCSK1 (Proprotein Convertase Subtilisin/Hexin type 1)

أو- مستقبلات الليبتين LEPR

- الجرعة البدئية: 2 ملغ يوميا حقا تحت الجلد لمدة أسبوعين

- يمكن زيادة الجرعة إلى 3 ملغ يوميا

ال (Lomaira*, Adipex-P*) Phentermine

- مقلد ودي غير مباشر (زيادة تحرر ال noradrenaline) يشبه ال amphetamine
- يعمل على إنقاص الشهية وزيادة استهلاك الطاقة
- مرخص من قبل ال FDA للاستعمال في علاج البدانة لمدة قصيرة (١٢ أسبوع كحد أقصى)
- يعطى ال Lomaira* عن طريق الفم بمقدار 8 ملغ ثلاث مرات يوميا قبل الوجبة بـ 30 دقيقة
- يعطى ال Adipex-P* (tab, cap) عن طريق الفم بمقدار 37.5 ملغ مرة واحدة يوميا قبل الافطار بساعة أو بعده بساعة أو ساعتين

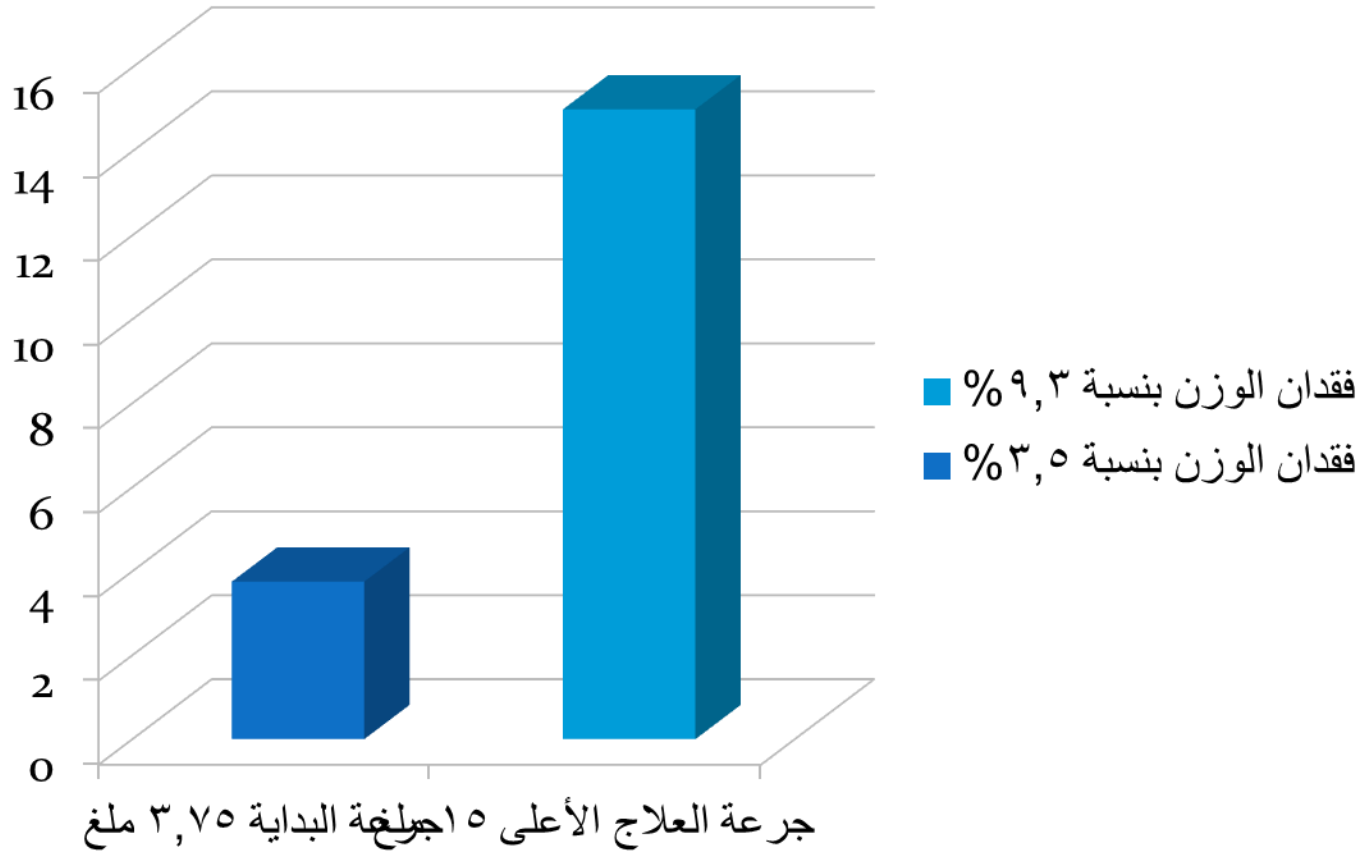
Phentermine/Topiramate ال

- تمت الموافقة على المشاركة Phentermine / Topiramate من قبل ال FDA عام 2012 لعلاج حالات البدانة الخفيفة (BMI = 27 - 30)
- تتوفر هذه المشاركة (Qsymia*) بجرعات متعددة (مرة واحدة يومياً):
 - جرعة بدئية (3.75/23) ملغ
 - جرعة علاجية (7.5/46) ملغ
 - الجرعة القصوى (15/92) ملغ
- آلية التأثير:

- ال Phentermine مقلد ودي غير مباشر (زيادة تحرر ال noradrenaline) حيث يعمل على إنقاص الشهية وزيادة استهلاك الطاقة

- ال Topiramate مرخص من قبل ال FDA كمضاد اختلاج ولوقاية من الشقيقة وهو ينقص الوزن من خلال خلق شعور بالنفور من الطعام

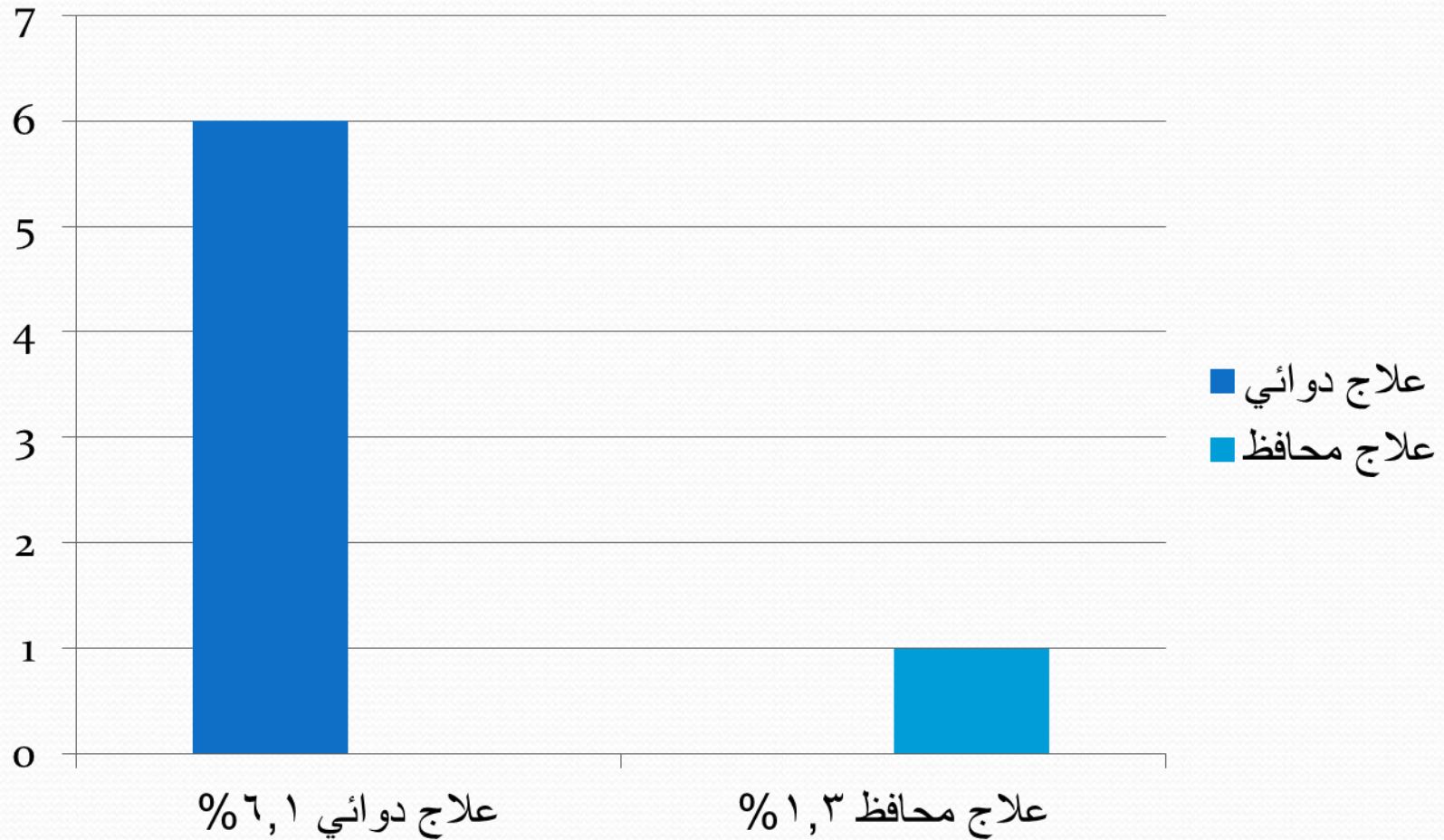
المقارنة بين الجرعة البدئية والجرعة القصوى (٥٦ أسبوعاً) تجربة EQUIP



الـ Bupropion / Naltrexone (Contrave*)

- تمت الموافقة على المشاركة Bupropion/Naltrexone من قبل الـ FDA عام 2014 كدواء مضاد للبدانة
 - الجرعة اليومية : 360-90 ملغ من Bupropion و 32-8 ملغ من Naltrexone (حبوب مديدة التأثير 90/8 ملغ)
 - نبدأ العلاج بجرعة صغيرة (حبة واحدة صباحاً) ويتم زيادة الجرعة تدريجياً حتى الوصول للجرعة القصوى (حبتان صباحاً وحبتان مساءً)
 - آلية التأثير:
- يثبط الـ Bupropion عود التقاط السيروتونين والدوبامين، أما الـ Naltrexone فهو معاكس تنافسي للمورفينات
- يؤدي استعمال هذه المشاركة إلى زيادة الإحساس بالشبع

نقص الوزن بعد استعمال المشاركة Bupropion/Naltrexone



الـ Pramlintide (Symlin*)

- دواء مشابه لـ Amylin يستعمل حقناً تحت الجلد كدواء مساعد في علاج الداء السكري
- يمكن استعماله في علاج البدانة بجرعات أعلى من الجرعات المستعملة في الداء السكري، حيث يعطى حقناً تحت الجلد بمقدار 240 مكغ قبل الوجبات الرئيسية

الـ (Plenity*) Gelesis

- عبارة عن كبسولة هيدروجيل شديدة الامتصاص تتوسع في المعدة الأمر الذي يؤدي إلى شعور بالامتلاء
- الجرعة: 3 كبسولات (2.25 غ) مع 500 مل من الماء قبل وجبتي الغداء والعشاء
- يعمل بألية ميكانيكية حيث يشغل حوالي ثلث حجم المعدة

المحاضرة الثامنة

الأدوية المثبطة للمناعة

Immunosuppressant Drugs

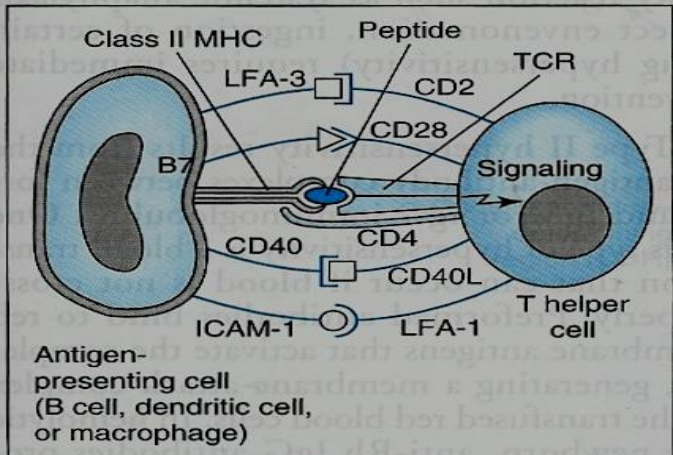
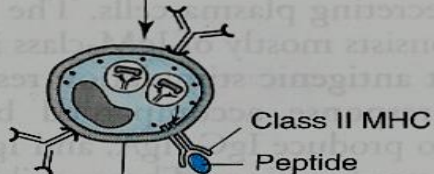
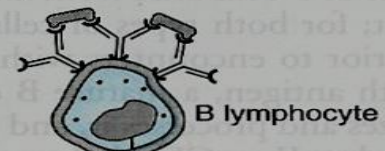
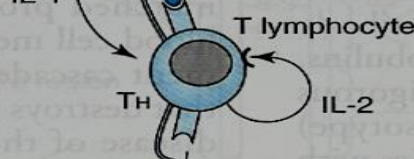
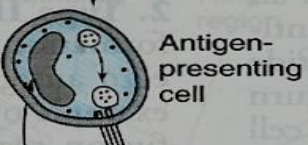
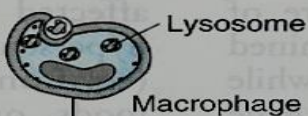
الجهاز المناعي

- يقوم الجهاز المناعي بحماية الجسم من المواد الغريبة الضارة
- يمكن للطعم الغيري Allograft أن يحرض استجابة مناعية قوية
- يتضمن الجهاز المناعي ذراعين أساسيين:

- المناعة الخلوية cell-mediated immunity

- المناعة الخلطية antibody-mediated immunity

Opsonized bacteria



IL-1

IL-2

IL-2

IL-10

IL-4, IL-5

IFN- γ

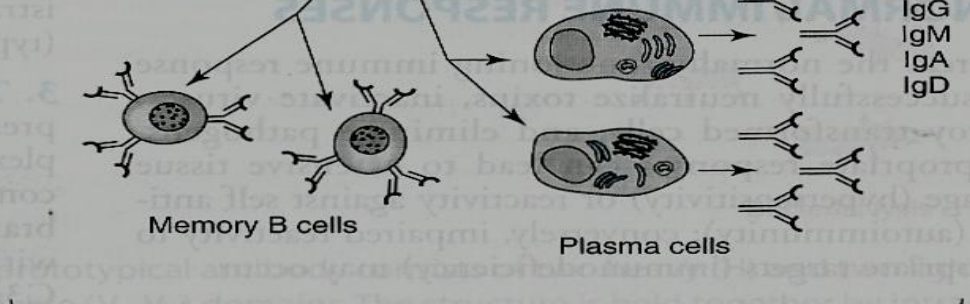
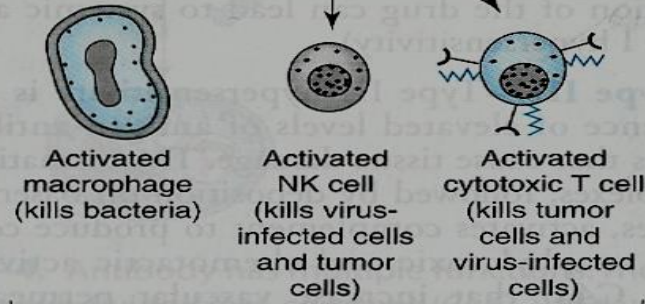
IFN- γ
TNF- β

IFN- γ

Proliferation

Differentiation

Immunoglobulin classes
IgG
IgM
IgA
IgD



Cell-mediated immunity

Humoral immunity

السيتوكينات Cytokines

- السيتوكينات هي عبارة عن بروتينات ذوابة ذات خواص مستضدية، ترتبط بمستقبلات نوعية موجودة على سطح الخلايا
- تتضمن السيتوكينات كلا من:

- ال Interleukins

- ال Interferons (INFs)

- ال Tumor Necrosing Factors (TNFs)

- ال Transforming Growth Factors (TGFs)

- ال Colony-stimulating Factors (CSFs)

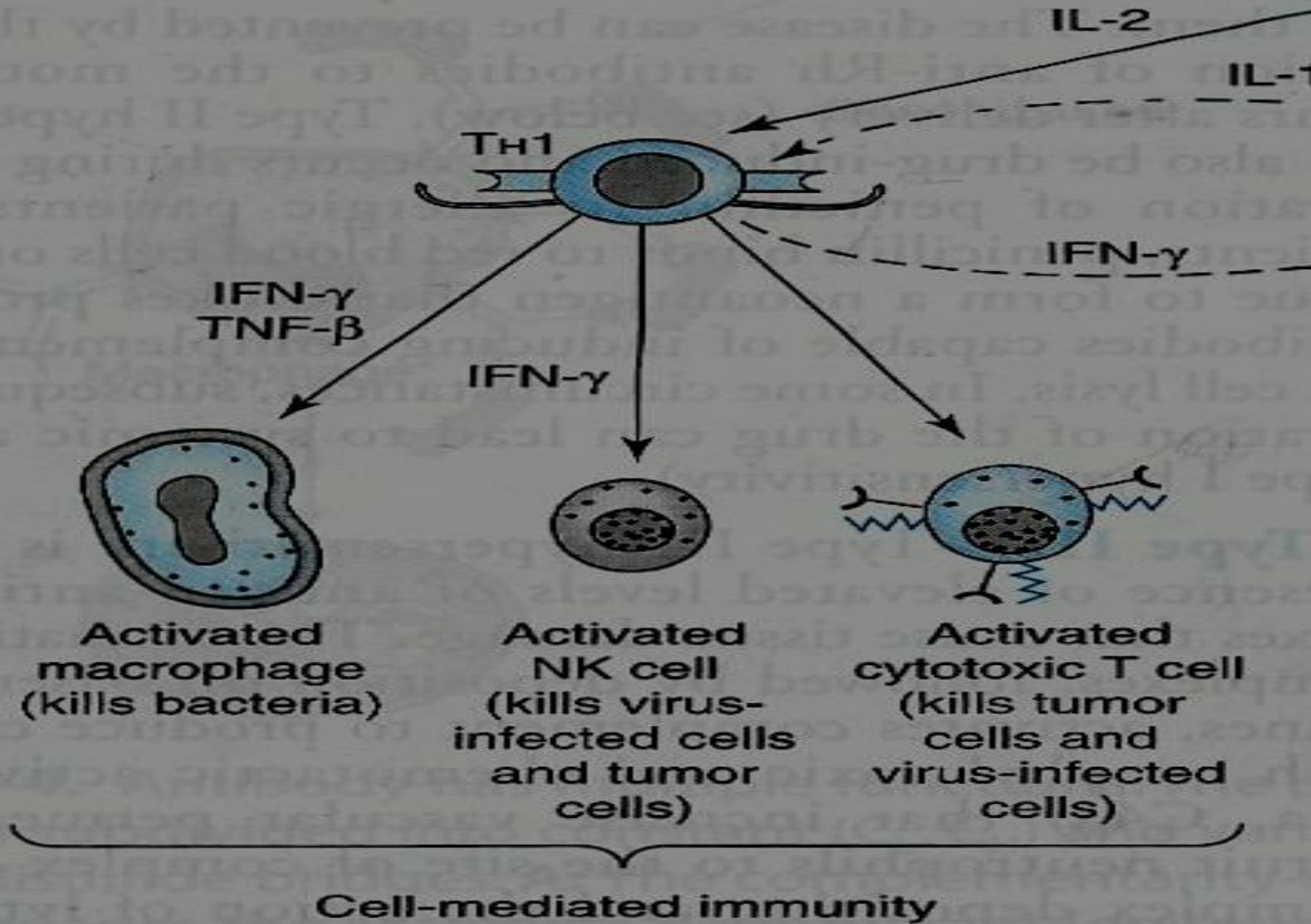
- يقوم ال IL-2 بتنبيه تكاثر الخلايا التائية المساعدة helper T cells

المناعة الخلوية

Cell-mediated immunity

- تقوم الخلايا التائية المساعدة TH1 بإنتاج المزيد من ال IL-2،
INF γ , TNF- β
- يؤدي هذا الى تفعيل:
 - الخلايا القاتلة الطبيعية NK cells (تقتل الخلايا الورمية والخلايا المصابة بالفيروسات)
 - الخلايا التائية السامة للخلايا Cytotoxic T cells (تقتل الخلايا الورمية والخلايا المصابة بالفيروسات)
 - البالعات الكبيرة Macrophages (تقتل الجراثيم)

Cell-mediated Immunity

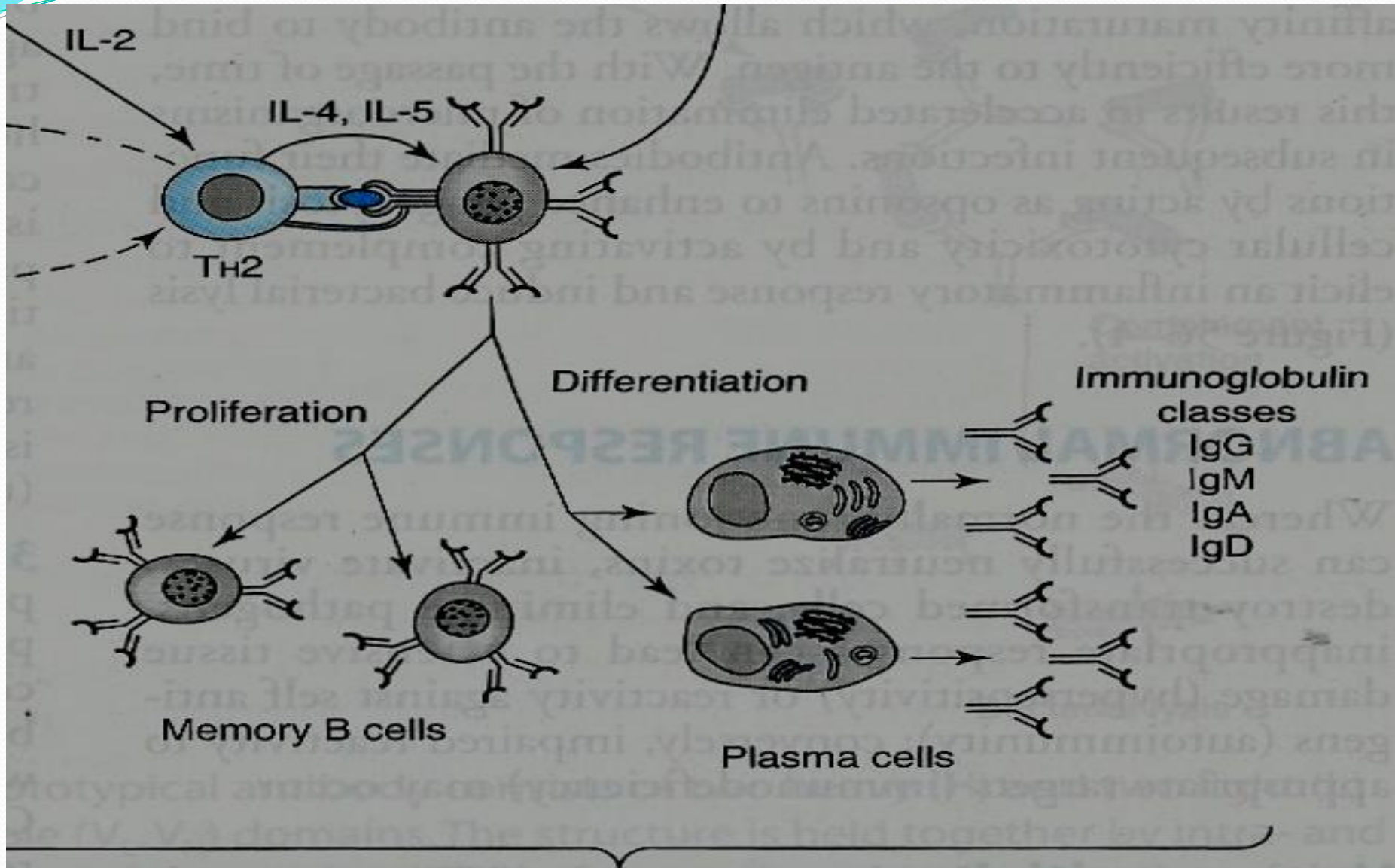


المناعة الخلطية

Humoral immunity

- تقوم الخلايا البائية B lymphocytes بتنبيه الخلايا التائية TH2 لإنتاج (IL-4, IL-5)
- تسبب هذه الـ Interleukins دورها تكاثر وتمايز الخلايا البائية إلى:
 - خلايا الذاكرة memory B cells
 - الخلايا المصلية المفرزة للأضداد Antibody secreting plasma cells

Humoral Immunity



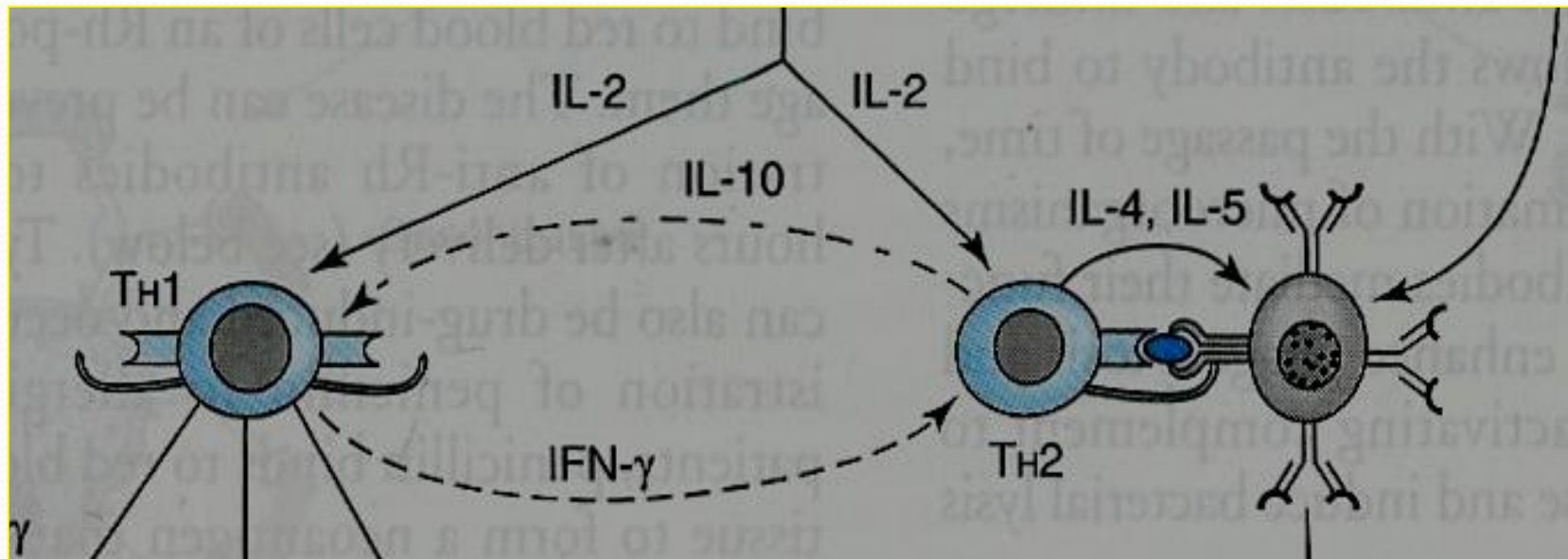
Mutual regulation of T helper lymphocytes

TH1 → **interferon- γ** :

inhibits TH2 cell proliferation

TH2 → **IL-10**:

inhibits TH1 cytokine production



الأدوية المثبطة للمناعة (١)

Immunosuppressant drugs

- مثبطات إنتاج أو تأثير السيتوكين IL-1 :
- مثبطات الـ **Calcineurin** : Cyclosporine, Tacrolimus
- الـ **Sirolimus** (Rapamycin)
- مثبطات التعبير الجيني للسيتوكين: الستيروئيدات القشرية
- الأدوية السامة للخلايا **Cytotoxic drugs** :
- مثبطات اصطناع الـ **purine** أو الـ **pyrimidine** (مضادات الاستقلاب):
Azathioprine, Mycophenolate Mofetil, Leflunomide,
Methotrexate
- العوامل المؤلفة **Alkylating agents** : Cylophosphamide

الأدوية المثبطة للمناعة (٢)

Immunosuppressant drugs

- الأجسام الضدية المثبطة للمناعة AB Immunosuppressive:
 - الغلوبولينات المضادة للمفاويات (ALG) Antilymphocyte globulins
 - الغلوبولينات المضادة لخلايا التيموس (ATG) Antithymocyte globulins
 - الغلوبولينات المناعية لـ (D) Rho
 - الـ Basiliximab
 - الـ Daclizumab
 - الـ Muromonab
- الـ Interferon
- الـ Thalidomide

الـ (Neoral*) Cyclosporine (CsA)

- عبارة عن عديد ببتيد فطري مكون من 11 حمض أميني
- آلية التأثير:

- يعمل الـ cyclosporine من خلال منع تفعيل الخلايا التائية عن طريق تثبيط إنتاج الـ IL-2

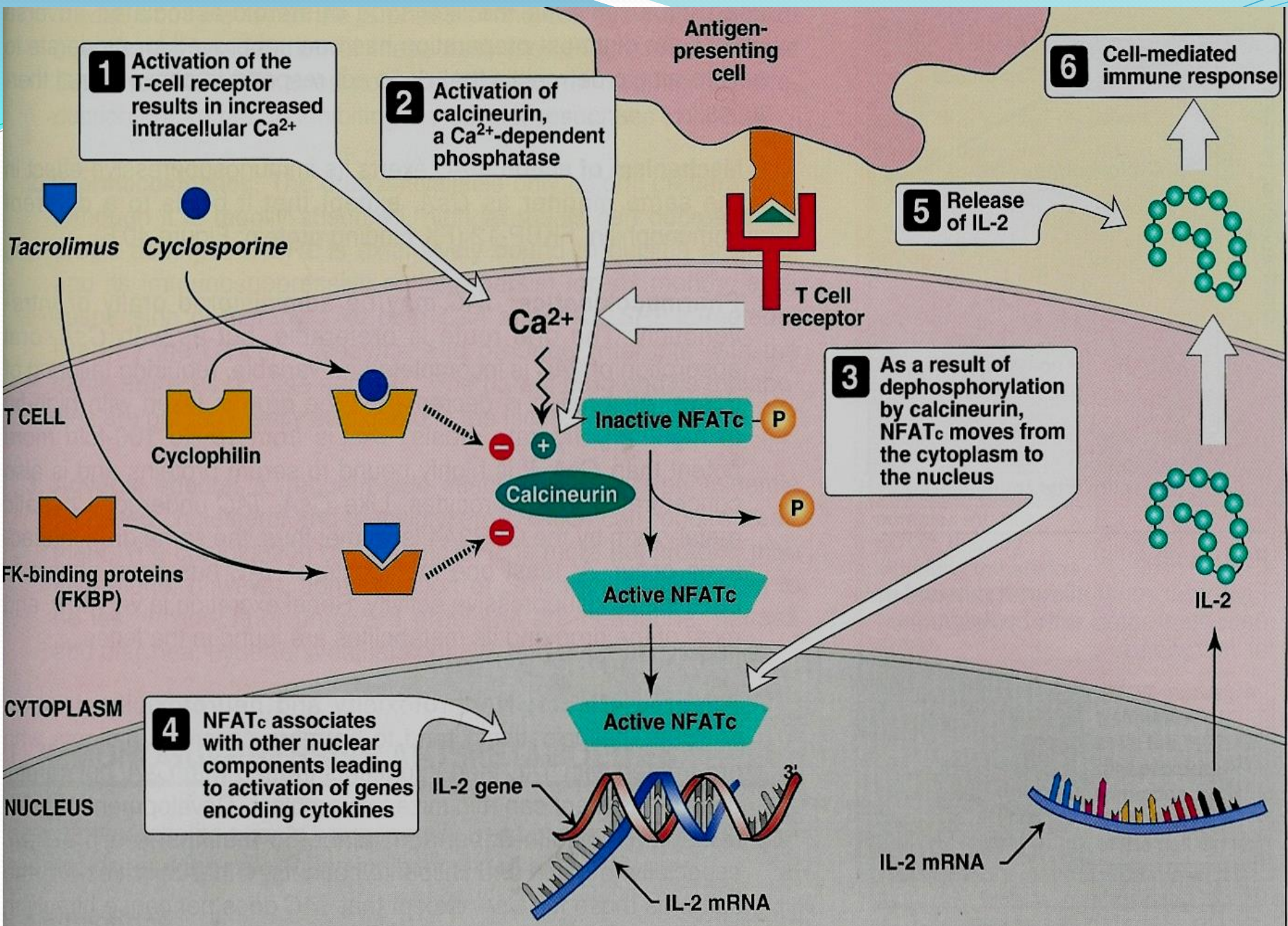
- ينقص الـ cyclosporine تكاثر وتمايز الخلايا التائية

- يرتبط الـ cyclosporine مع مستقبلات الـ cyclophilin (immunophilin) وهي مستقبلات داخل خلوية

- يقوم المعقد cyclosporine-immunophilin بتثبيط الـ calcineurin (فوسفاتاز ضروري لنزاع فسفرة عامل التناسخ NFATc)

NFATc : Nuclear Factor of Activated T cells

- تثبيط المناعة الخلوية



1 Activation of the T-cell receptor results in increased intracellular Ca^{2+}

2 Activation of calcineurin, a Ca^{2+} -dependent phosphatase

3 As a result of dephosphorylation by calcineurin, NFAT_c moves from the cytoplasm to the nucleus

4 NFAT_c associates with other nuclear components leading to activation of genes encoding cytokines

5 Release of IL-2

6 Cell-mediated immune response

Tacrolimus Cyclosporine

T CELL

FK-binding proteins (FKBP)

CYTOPLASM

NUCLEUS

Antigen-presenting cell

T Cell receptor

Cyclophilin

Ca^{2+}

Inactive NFATc - P

Calcineurin

Active NFATc

Active NFATc

IL-2 gene

IL-2 mRNA

IL-2 mRNA

IL-2

الحرائك الدوائية لـ Cyclosporine

- يعطى الـ cyclosporine عن طريق الفم أو التسريب الوريدي
- يتميز الامتصاص الهضمي لـ cyclosporine بأنه بطيء وغير كامل
- يستقلب في الكبد بواسطة جملعة الـ CYT-P450 وهو يطرح بصورة رئيسية عن طريق الصفراء
- يتراكم 50-60% من الـ cyclosporine في خلايا الدم (الكريات الحمر، اللمفاويات)
- يتميز الـ cyclosporine بنصف عمر اطراحي طويل (24 ساعة)

الاستعمالات السريرية لـ Cyclosporine

- عمليات زرع الأعضاء (كلية، كبد، قلب): يستعمل الـ cyclosporine لوحده أو بالمشاركة مع أدوية أخرى مثبطة للمناعة (الستيروئيدات القشرية)
- أمراض المناعة الذاتية autoimmune disorders :
 - التهاب العنبية داخلي المنشأ endogenous uveitis
 - التهاب المفاصل الرثياني rheumatoid arthritis
 - داء كرون Crohn الفعال
 - الصدف psoriasis
 - التناذر النفروزي nephrotic syndrome
 - الربو الشديد المعتمد على الستيروئيدات القشرية
 - الداء السكري المبكر من النمط الأول early type I diabetes
- زرع الخلايا الجذعية stem cell transplants

التأثيرات الجانبية لـ Cyclosporine

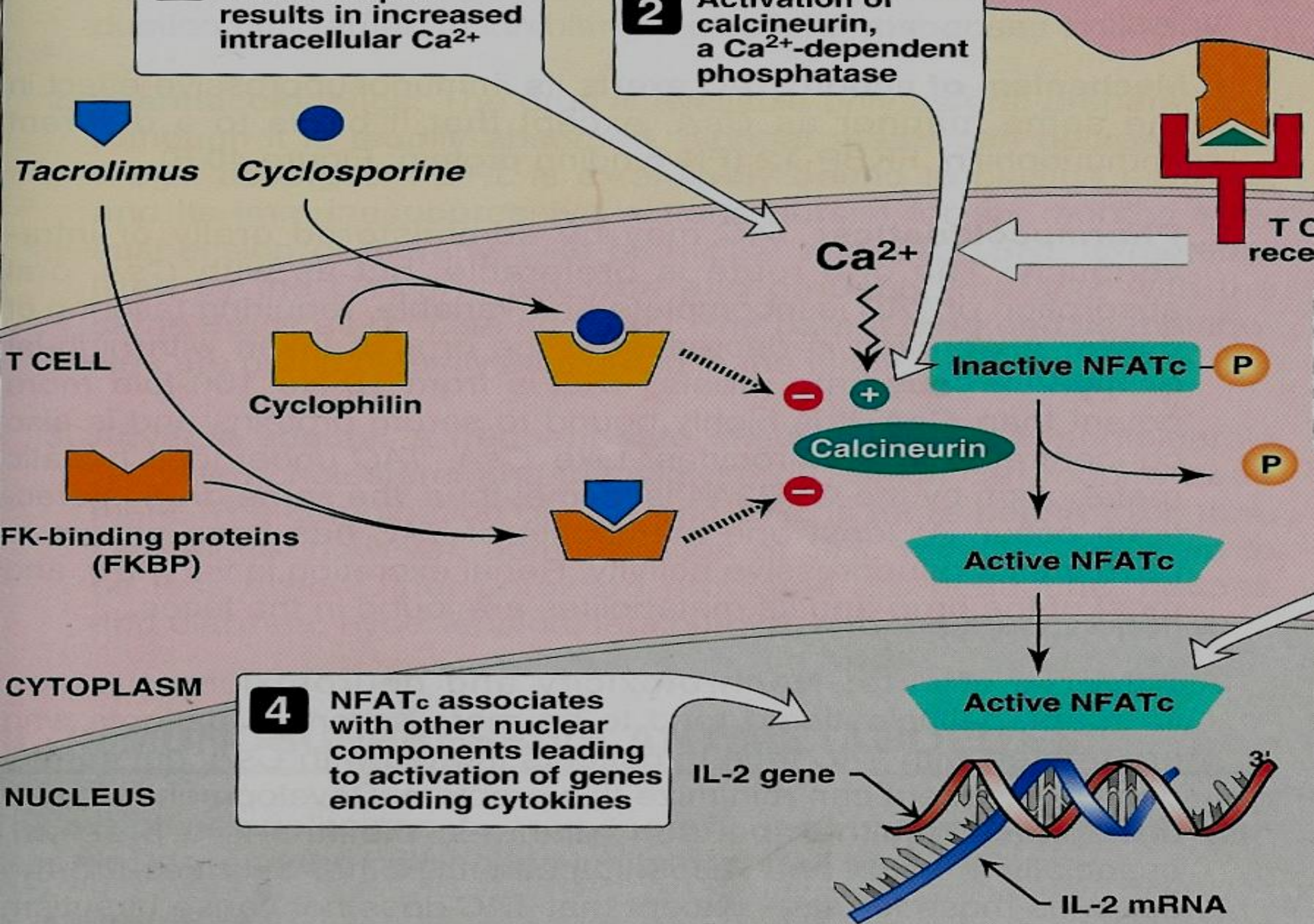
- تكون المراقبة العلاجية أساسية في العديد من الحالات
- تتضمن التأثيرات الجانبية (ترتبط بالجرعة) ما يلي:
 - السمية الكلوية (تزداد في حال استعمال الـ NSAIDs أو الأمينوزيدات)
 - خلل في وظائف الكبد
 - ارتفاع الضغط الشرياني، فرط بوتاسيوم الدم (تجنب المدرات الحافظة للبوتاسيوم)
 - زيادة سكر الدم
 - الالتهابات الفيروسية (herpes, CMV)
 - اللمفوما (إمكانية حدوث السرطان عند المتلقي)
 - الشعرانية hirsutism
 - السمية العصبية (رجفان tremor)
 - التأق anaphylaxis بعد الحقن الوريدي
 - فرط تصنع اللثة gum hyperplasia

التداخلات الدوائية لـ Cyclosporine

- تزداد تصفية الـ cyclosporine عند مشاركته مع الأدوية المنبهة لجملة الـ CYT P450 (phenobarbital, phenytoin, rifampin): نقص التأثير (زيادة احتمال الرفض)
- تتناقص تصفية الـ cyclosporine عند مشاركته مع الأدوية المثبطة لجملة الـ CYT P450 (erythromycin, ketokonazole) أو عصير الليمون الهندي grapefruit juice: زيادة التأثير (السمية)

الـ (Prograf*) Tacrolimus (FK506)

- يعتبر الـ tacrolimus (TAC) من الماكروليدات المضادة للجراثيم والفطور
- ليس له علاقة بالـ cyclosporine من حيث البنية الكيميائية، لكنه يمتلك نفس آلية التأثير: - المستقبل الداخلي للـ tacrolimus هو الـ immunophilin (FK-binding protein, FK-BP)
- يقوم المعقد tacrolimus-FKBP بتثبيط الـ calcineurin
- يعطى عن طريق الفم أو بالتسريب الوريدي أو موضعياً (مرهم)
- يتميز الامتصاص الهضمي للـ tacrolimus بأنه بطيء وغير كامل، وهو يتناقص عند تناول وجبات غنية بالدهن والكربوهيدرات
- يرتبط بشدة ببروتينات البلازما ويتركز في الكريات الحمر
- يستقلب في الكبد بواسطة جمة الـ CYT-P450 وهو يطرح بصورة رئيسية عن طريق الصفراء
- يبلغ نصف عمره الحيوي 9-12 ساعة بعد الإعطاء الوريدي



الاستعمالات السريرية لـ Tacrolimus

• مشابهة لـ cyclosporine:

- عمليات زرع الأعضاء (كلية، كبد): يستعمل بالمشاركة مع الستيروئيدات

القشرية

- زرع الخلايا الجذعية

- الصدف psoriasis

- التهاب الجلد التأتبي (الأكزيما) atopic dermatitis

التأثيرات السمية لـ Tacrolimus

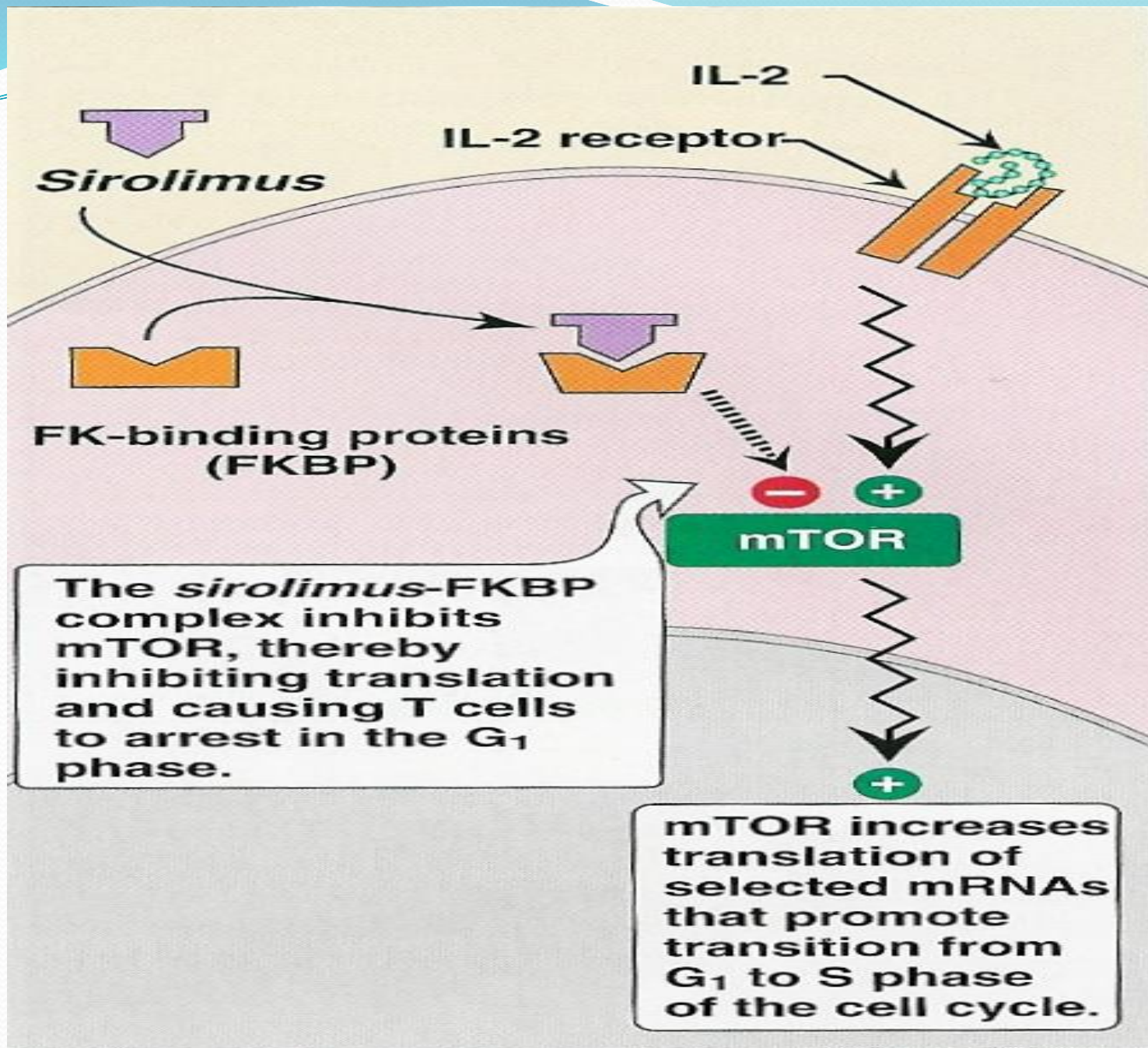
- تتضمن التأثيرات السمية لـ tacrolimus ما يلي:
 - السمية الكلوية (أكثر من الـ cyclosporine)
 - السمية العصبية (أكثر من الـ cyclosporine)
 - زيادة سكر الدم (يتطلب استعمال الـ insulin)
 - ارتفاع الضغط الشرياني
 - فرط بوتاسيوم الدم
 - التاق anaphylaxis
 - اضطرابات هضمية
- التداخلات الدوائية مشابهة لـ cyclosporine

الفروق بين الـ Cyclosporine والـ Tacrolimus

- يفضل استعمال الـ tacrolimus أكثر من الـ cyclosporine للأسباب التالية:
 - الـ tacrolimus أكثر قوة (10-100 مرة) من الـ cyclosporine في تثبيط الاستجابة المناعية
 - ينقص الـ tacrolimus حالات الرفض
 - يشترك الـ tacrolimus مع جرعات أقل من الستيروئيدات القشرية
- لكن بالمقابل، يسبب الـ tacrolimus **سمية كلوية وعصبية** أكثر من الـ Cyclosporine

الـ (Rapamune*) Sirolimus (Rapamycin)

- يعتبر الـ Sirolimus (SRL) من الماكروليدات المضادة للجراثيم
- يرتبط الـ Sirolimus بالـ FKBP، والمعقد المتشكل يرتبط بالـ mTOR (mammalian Target of Rapamycin)
- الـ mTOR هو عبارة عن كيناز ضروري لتطور الدورة الخلوية وإصلاح الـ DNA واصطناع البروتينات
- لا يؤثر الـ Sirolimus على إنتاج الـ IL-2، لكنه يثبط استجابة الخلايا التائية للسيتوكينات
- يعطى عن طريق الفم (يتناقص بالوجبات الدسمة) أو موضعياً
- يرتبط بشدة ببروتينات البلازما، وهو يستقلب في الكبد بواسطة الـ CYP3A4 ويطرح عن طريق البراز
- يتميز الـ Sirolimus بتأثيرات مثبطة للمناعة ومضادة للانقسام الخلوي، وهو مشابه لـ cyclosporine من حيث القوة (القدرة)



الاستعمالات السريرية لـ Sirolimus

● تشمل الاستعمالات السريرية لـ Sirolimus ما يلي:

- الطعوم الأسوية للأعضاء الصلبة solid organ allograft

- **عمليات زرع الكلية:** يستعمل لوحده أو بالمشاركة مع cyclosporine أو الـ

Tacrolimus أو الستيروئيدات القشرية أو الـ mycophenolate

- الطعوم الأسوية القلبية heart allograft

- زرع الخلايا الجذعية

- موضعياً مع cyclosporine في التهاب العنبيّة والشبكية uveoretinitis

● يمتلك تأثيراً تآزرياً مع cyclosporine

التأثيرات السمية لـ Sirolimus

- تتضمن التأثيرات السمية لـ sirolimus ما يلي:
 - فرط شحوم الدم (الكوليسترول، الشحوم الثلاثية)
 - نقص الصفائح الدموية
 - نقص الكريات البيض
 - السمية الكبدية
 - ارتفاع الضغط الشرياني
 - اضطرابات هضمية

مثبطات التعبير الجيني للسيتوكينات

Inhibitors of cytokin gene expression

- تقوم الستيروئيدات القشرية corticosteroids بتثبيط المناعة بهذه الآلية
- تتميز الستيروئيدات القشرية بتأثيرات مضادة للالتهاب ومثبطة للمناعة
- المركبات المستعملة:
 - ال prednisone
 - ال prednisolone
 - ال methylprednisolone
 - ال dexamethasone

آلية تأثير الستيروئيدات القشرية

- ترتبط الستيروئيدات القشرية بمستقبلاتها النوعية
- يتداخل المعقد المتشكل مع الـ DNA لتثبيط الانتساخ الجيني gene transcription للمورثات الالتهابية
- يتناقص إنتاج الوسائط الالتهابية: prostaglandins, leukotreines, histamine, PAF, bradykenin
- نقص اصطناع السيتوكينات: IL-1, IL-2, interferon, TNF
- تثبيت أغشية الليوزومات
- تثبيط إنتاج الـ IgG, NO, histamine
- تثبيط عمل البالعات الكبيرة والخلايا التائية المساعدة
- إنقاص تكاثر اللمفاويات T

الاستعمالات السريرية للستيروئيدات القشرية

● تشكل الخط الأول للعلاج في:

- الطعوم الاسوية للأعضاء الصلبة solid organ allograft

- زرع الخلايا الجذعية المولدة للدم haematopoeitic stem cell

● تستعمل في أمراض المناعة الذاتية مثل:

- التهاب المفاصل الناكس refractory rheumatoid arthritis

- الذئبة الحمامية الجهازية systemic lupus erythematosus (SLF)

- الربو القصبي

● الرفض الحاد أو المزمن للطعوم الاسوية للأعضاء الصلبة

التأثيرات الجانبية للستيروئيدات القشرية

- يترافق استعمال الستيروئيدات القشرية مع الكثير من التأثيرات غير المرغوبة:
 - تثبيط قشر الكظر
 - ترقق العظام
 - زيادة كوليسترول الدم
 - زيادة سكر الدم
 - ارتفاع الضغط الشرياني
 - الساد
 - زيادة خطر الانتانات

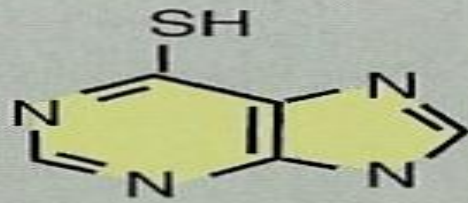
الأدوية السامة للخلايا

Cytotoxic Drugs

- مثبطات اصطناع البورين أو البيريميدين (Antimetabolites):
 - azathioprine
 - mycophenolate mofetil
 - leflunomide
 - methotrexate
- العوامل المؤلكة Alkylating agents:
 - Cyclophosphamide

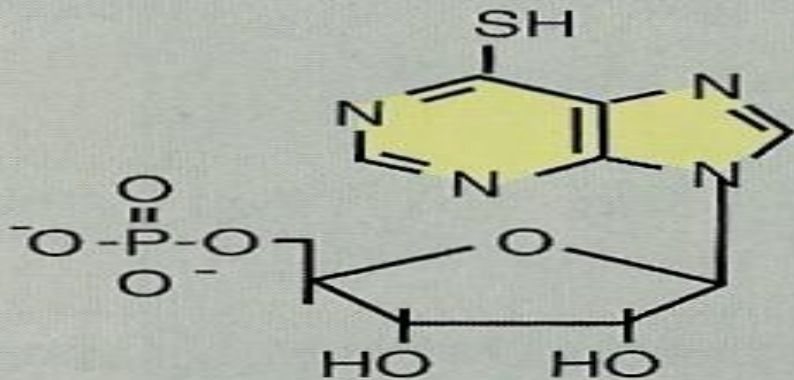
أزاثيوبرين (Imuran*) (١)

- عبارة عن طليعة دوائية، مشتق من الـ mercaptopurine
- يثبط اصطناع البورينات الضرورية لتكاثر اللمفاويات
- يعطى عن طريق الفم أو الوريد
- ينتشر بشكل واسع، لكنه لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي
- يستقلب في الكبد بواسطة الـ xanthine oxidase ويطرح في البول بصورة رئيسية
- المشاركة مع الـ allopurinol قد تسبب سمية ناجمة عن تثبيط الـ xanthine oxidase



6-Mercaptopurine

Hypoxanthine-guanine
phosphoribosyl
transferase



**6-Thioinosinic acid
(thio-IMP)**

Feedback
inhibition
of phospho-
ribosylamine
synthesis

IMP → AMP
IMP → XMP

Thio-GMP

RNA

أ- Azathioprine (٢)

• الاستعمالات السريرية:

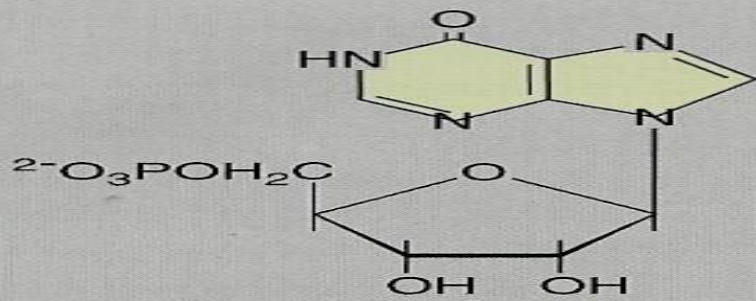
- الذئبة الحمامية الجهازية (SLF)
- التهاب المفاصل الرثياني rheumatoid arthritis
- داء كرون Crohn

• التأثيرات غير المرغوبة:

- تثبيط نقي العظم: نقص الكريات البيض leukopenia
- نقص الصفيحات الدموية thrombocytopenia
- سمية معدية معوية
- سمية كبدية
- زيادة خطر الانتانات

الأ (Myfortic*) Mycophenolate Mofetil (١)

- عبارة عن طليعة دوائية، يتحول إلى الـ mycophenolic acid
- **يثبط اصطناع البورينات** (مثبط قوي للـ inosine monophosphate dehydrogenase الضروري لاصطناع البورينات)، الأمر الذي يؤدي إلى حرمان اللمفاويات المتكاثرة (T, B) من الحموض النووية
- يعطى عن طريق الفم أو الحقن الوريدي أو العضلي
- يرتبط بشدة بالبروتينات، وهويستقلب في الكبد وي طرح في البول
- **الجرعة: 2-3 غ/ اليوم**

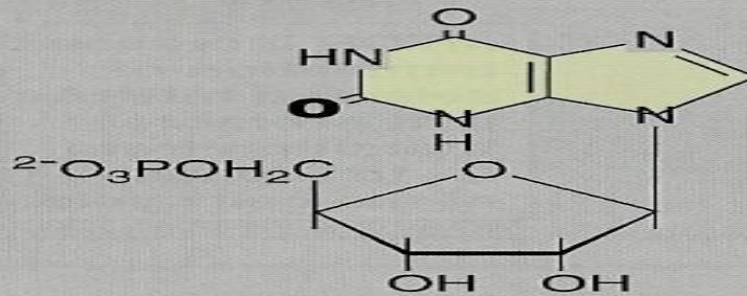


Inosine monophosphate



← Mycophenolate

**IMP
dehydrogenase**



Xanthosine monophosphate



GMP

Blocking the formation of GMP deprives rapidly proliferating T and B cells of a key precursor required for nucleic acid synthesis.

الأ (٢) Mycophenolate Mofetil

• الاستعمالات السريرية:

- عمليات زرع الأعضاء الصلبة solid organs في حالات الرفض الناكس
- عمليات زرع الخلايا الجذعية المولدة للدم الناكسة بعد استعمال الستيروئيدات
- حيث تستعمل بالمشاركة مع ال prednisone كبديل لـ cyclosporine أو ال tacrolimus
- التهاب المفاصل الرثياني rheumatoid arthritis، والأمراض الجلدية

• التأثيرات غير المرغوبة:

- سمية معدية معوية: غثيان، إقياء، إسهال، ألم بطني
- نقص الكريات البيض leukopenia، نقص العدلات neutropenia
- لمفوم lymphoma

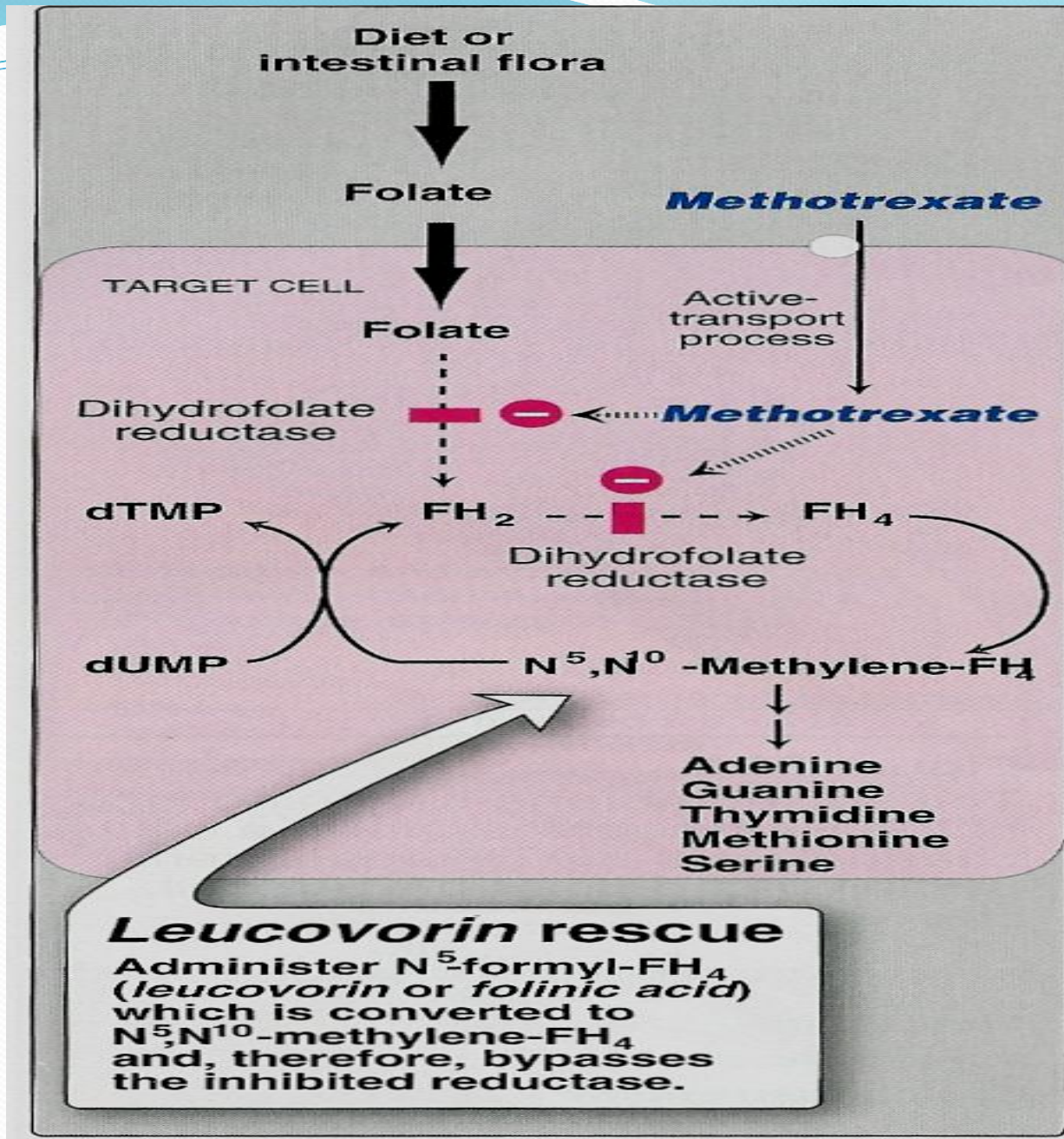
• يمنع استعماله أثناء الحمل

الـ (Leflunomide (Arava*))

- عبارة عن طليعة دوائية، يمكن إعطاؤه عن طريق الفم، وهو يتميز بمدة تأثير طويلة
- يثبط اصطناع البيريبيدين (مثبط مناعي مضاد للاستقلاب)
- مرخص للاستعمال فقط في التهاب المفاصل الرثياني rheumatoid arthritis
- التأثيرات غير المرغوبة:
 - ارتفاع أنزيمات الكبد
 - أذية كلوية
 - تأثيرات محدثة للطفرات
 - تأثيرات قلبية (تسرع قلب)

الـ (Methotrexate (Trexal*))

- معاكس لحمض الفوليك، يعطى عن طريق الفم أو بالطرق الـ (IV, IM)، وهو يطرح في البول
- يثبط الـ dihydrofolate reductase الضروري لتفعيل حمض الفوليك (tetrahydrofolate)
- يثبط اصطناع الحموض النووية والبروتينات، ويتداخل مع تكاثر الخلايا T
- الاستعمالات السريرية: التهاب المفاصل الرثياني ، الصداف، داء كرون
- التأثيرات غير المرغوبة:
 - اضطرابات هضمية: غثيان، إقياء، إسهال
 - حاصة (ثعلبة) alopecia
 - تثبيط نقي العظم
 - تليف رئة
 - اضطرابات كبدية وكلوية



١) Cyclophosphamide (Cytosan*)

- عبارة عن طليعة دوائية يتحول إلى **phosphamide**، وهو عامل مؤلئ للـ DNA
- يعطى عن طريق الفم أو الوريد
- يخرب الخلايا اللمفية في مرحلة التكاثر
- يتميز بتأثير مضاد للسرطان ومثبط للمناعة
- فعال في أمراض المناعة الذاتية :
 - التهاب المفاصل الرثياني
 - الذئبة الحمامية الجهازية
 - فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي

٢) Cyclophosphamide

• التأثيرات غير المرغوبة:

- خاصة alopecia
- التهاب مثانة نزفي hemorrhagic cystitis
- تثبيط نقي العظم
- اضطرابات هضمية: غثيان، إقياء، إسهال
- العقم sterility (ضمور الخصية، ضهى amenorrhea)
- سمية قلبية

الأجسام الضدية Antibodies

● الأجسام الضدية المثبطة للمناعة Immunosuppressive AB:

- الغلوبولينات المضادة للمفاويات (ALG) Antilymphocyte globulins
- الغلوبولينات المضادة لخلايا التيموس (ATG) Antithymocyte globulins
- الغلوبولينات المناعية لـ (D) Rho
- الـ Basiliximab
- الـ Daclizumab
- الـ Infliximab
- الـ Alemtuzumab
- الـ Bortezomib
- الـ Rituximab

طرق اصطناع الأجسام الضدية Antibodies

• يتم اصطناع الأجسام الضدية بإحدى الطرق التالية:

- **immunization** تمنيع الأرانب أو الخيول بالخلايا اللمفية البشرية، لإنتاج مزيج من الأجسام الضدية وحيدة النسيلة أو عديدة النسائل

تكون الأضداد موجهة للعديد من مستضدات اللمفاويات (غير نوعية)

- **تقنية خلايا الورم الهجين hybridoma** (اندماج خلايا الفأر المنتجة للأجسام الضدية مع الخلايا البلاسمية الورمية غير المميتة).

تكون الأضداد الناتجة وحيدة النسيلة (نوعية).

- **تقنية الـ DNA المأشوب recombinant**: يتم استبدال جزء من سلسلة جينات الفأر mouse gene sequence بمادة وراثية بشرية

• الأجسام الضدية من الفئران تحتوي على Muro في اسمها، أما الأضداد

المؤنسنة humanized فتتضمن XI أو ZU في اسمها

الغلوبولينات المضادة للمفاويات ALG والغلوبولينات المضادة لخلايا التيموس ATG (١)

- أجسام ضدية عديدة النسائل polyclonal نحصل عليها من بلاسما أو مصل الخيول الممنعة بالمفاويات البشرية
- ترتبط إلى سطح الخلايا التائية الجائلة
- تتم بلعمة هذه الخلايا في الكبد والطحال، الأمر الذي يؤدي إلى نقص اللمفاويات lymphopenia وخلل في استجابة الخلايا التائية والمناعة الخلوية
- تعطى حقناً عضلياً أو بالتسريب الوريدي البطيء
- تتميز بنصف عمر حيوي طويل (3-9 أيام)

الغلوبولينات المضادة للمفاويات ALG والغلوبولينات المضادة لخلايا التيموس ATG (٢)

● الاستعمالات السريرية:

- عمليات زرع نقي العظم (بالمشاركة مع cyclosporine الـ)
- حالات الرفض الحاد للطعوم الـاسوية
- حالات الرفض المقاومة للستيروئيدات

● التأثيرات غير المرغوبة:

- استتداد antigenicity
- نقص الكريات البيض leukopenia، نقص الصفائح thrombocytopenia
- خطر الانتانات الفيروسية
- الصدمة التأقية وداء المصل serum sickness (حمى، عرواءات chills، متلازمة شبيهة بالرشح flu-like syndrome)

١) (Orthoclone *) Muromonab-CD3

- عبارة عن جسم ضدي وحيد النسيلة يستخلص من الفئران، يحضر بتقنية الـ hybridoma
- موجهة ضد المستضد الغليكوبروتيني CD3 للخلايا التائية البشرية
- يعطى عن طريق الوريد
- يستقلب في الكبد ويطرح عن طريق الصفراء
- آلية التأثير: يرتبط بالبروتينات CD3 على الخلايا التائية، الأمر الذي يؤدي إلى تفعيل وتحرر السيتوكين بشكل عابر، ويتبع ذلك خلل في وظيفة الخلايا التائية ونفاذ هذه الخلايا، وبالتالي نقص الاستجابة المناعية
- يعطى الـ prednisolone والـ diphenhydramine لإنقاص متلازمة تحرر السيتوكين

الـ Muromonab-CD3 (٢)

• الاستعمالات السريرية:

- حالات الرفض الحاد للطعوم الاسبوية الكلوية
- حالات الرفض المقاومة للستيروئيدات
- استنفاد الخلايا T من نقي العظم عند المتبرع قبل الزرع

• التأثيرات غير المرغوبة:

- الصدمة التأقية
- حمى
- تأثيرات عصبية مركزية (نوبات seizures)
- الانتانات
- متلازمة تحرر السيتوكين (متلازمة شبيهة بالرشح flu-like syndrome، أو ارتكاسات شبيهة بالصدمة)

الغلوبولين المناعي (D) Rho

- الـ Rho (D) هو عبارة عن محلول مركز من الـ IgG₁ البشري، يحتوي على تراكيز أعلى من الأضداد الموجهة ضد المستضدات Rho (D) في الكريات الحمر، وهو وحيد النسيلة
- يعطى للأمهات سلبية الـ Rh خلال (24-72) ساعة، بعد ولادة طفل إيجابي الـ Rh (2 مل بالحقن العضلي) لتجنب انحلال الدم عند ولادة أطفال آخرين إيجابي الـ Rh (أرام الحمر الجنيني erythroblastosis fetalis)
- التأثيرات الجانبية:
 - ألم موضعي
 - حمى

الأجسام الضدية وحيدة النسيلة

Monoclonal Antibodies

● يوجد العديد من الأضداد وحيدة النسيلة المستعملة لتثبيط المناعة :

- ال Basiliximab

- ال Daclizumab

- ال Infliximab

- ال Omalizumab

- ال Alemtuzumab

- ال Rituximab

- ال Bortezomib

الأل Basiliximab (Simulect*)

والأ Daclizumab (Zinbryta*) (١)

- نحصل على هذه الأضداد وحيدة النسيلة باستبدال سلاسل الحموض النووية عند الفئران بسلاسل بشرية
- الأ Basiliximab هو مزيج من الأ IgG (75% من البروتين البشري، و25% من الفئران)، بينما يحتوي الأ Daclizumab على 90% من البروتين البشري
- يتميز هذان المركبان بنصف عمر حيوي أطول واستضداد antigenicity أقل بالمقارنة مع الأضداد التي نحصل عليها من الفئران
- يعطيان عن طريق الوريد، ونصف العمر الحيوي هو 7 أيام بالنسبة للأ Basiliximab و20 يوماً بالنسبة للأ Daclizumab
- جيدة التحمل (اضطرابات هضمية فقط)

الأدوية Daclizumab و Basiliximab (٢)

• آلية التأثير:

- تعاكس **IL-2** عن طريق الارتباط بالأحد **CD25** (الوحيد α من مستقبلات **IL-2** على الخلايا المفعلة)
- تحصر تناسخ واستجابة الخلايا التائية المنبهة بالأحد **IL-2**
- **Basiliximab** أقوى من **Daclizumab**

• الاستعمالات السريرية:

- يستعملان بالمشاركة مع **cyclosporine** والستيروئيدات القشرية للوقاية من الرفض الحاد للطعوم الكلوية

الـ (Infliximab (Remicade*)

- الـ Infliximab هو مزيج من الـ IgG (الانسان، الفأر)
- ينتمي للأضداد وحيدة النسيلة، وهو يعاكس الـ TNF- α
- مرخص للاستعمال في الحالات التالية:

- التهاب القولون التقرحي ulcerative colitis

- داء كرون

- التهاب المفاصل الرثياني

الأدوية (Xolair*) Omalizumab

- Omalizumab هو عبارة عن ضد وحيد النسيلة (IgE)
- يحصر مستقبلات الـ Fc على الخلايا البدينة mast cells والأوسات basophils
- مرخص للاستعمال في علاج الربو المعند على الستيروئيدات steroid-refractory asthma

الـ (Alemtuzumab (Campath*))

- ينتمي للأضداد وحيدة النسيلة
- الاستعمالات السريرية:

- ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن chronic lymphocytic leukemia
- التصلب المتعدد multiple sclerosis
- عمليات زرع الأعضاء

الـ (Rituximab (Rituxan*)

- من الأضداد وحيدة النسيلة، يعطى بالتسريب الوريدي
- الاستعمالات السريرية:
 - التهاب المفاصل الرثياني
 - B-cell lymphoma
 - post-transplant lymphoproliferative disorders

الـ (Bortezomib (Velcade*))

- مثبط للـ proteasome، يعطى بالتسريب الوريدي أو حقناً تحت الجلد
- الاستعمالات السريرية:
 - النقيوم المتعدد multiple myeloma
 - حالات رفض الأعضاء المزروعة

الـ Interferons (١)

- لدينا ثلاثة أنواع من الـ IFNs
- النمط الأول type 1 IFNs (α , β):
 - تؤثر على نفس المستقبلات، ويتم تحريضها بالانتانات الفيروسية
 - يتم إنتاج الـ IFN- α من قبل الكريات البيض، أما الـ IFN- β فيتم إنتاجه من قبل الأرومات الليفية fibroblasts والخلايا البطانية endothelial cells
- النمط الثاني type 2 IFNs (γ):
 - يؤثر على مستقبلات مختلفة، ويتم إنتاجه من قبل اللمفاويات T المفعلة
- التأثيرات الفارماكولوجية:
 - يعزز IFN- γ المناعة من خلال تفعيل البالعات الكبيرة والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا التائية السامة للخلايا
 - يؤثر النمط الأول (α , β) عن طريق تثبيط التكاثر الخلوي

الـ Interferons (٢)

• الاستعمالات السريرية:

- معالجة بعض الانتانات كالتهاب الكبد الفيروسي C ($\text{IFN-}\alpha$)
- أمراض المناعة الذاتية كالتهاب المفاصل الرثياني
- بعض السرطانات (melanoma, renal cell carcinoma)
- التصلب المتعدد ($\text{IFN-}\beta$) multiple sclerosis

الـ Thalidomide (Contergan*)

- دواء مركن، يمكن أن يحدث تأثيرات مشوهة للأجنة (class-X)
- يمكن إعطاؤه عن طريق الفم
- يمتلك تأثيرات معدلة للمناعة immunomodulatory action، حيث يثبط الـ TNF- α
- ينقص عملية البلعمة من قبل العدلات neutrophils، ويسبب زيادة في إنتاج الـ IL-10
- الاستعمالات السريرية:
 - النقيوم myeloma
 - التهاب المفاصل الرثياني
 - علاج التظاهرات الجلدية للذئبة الحمامية الجهازية

DRUG	ACTION	ADVERSE EFFECTS
<p>Antigen</p>	<p><i>Antithymocyte globulins</i> <i>Muromonab-CD3</i></p>	<p>Destruction of T lymphocytes Destruction of T lymphocytes</p>
<p>T-cell receptor</p>	<p><i>Cyclosporine</i> <i>Tacrolimus (FK506)</i></p>	<p>Blocks calcineurin and inhibits IL-2 synthesis Blocks calcineurin and inhibits IL-2 synthesis</p>
<p>Activated calcineurin</p>		<p>Nephrotoxicity, neurotoxicity, hepatotoxicity Nephrotoxicity, neurotoxicity, diabetes</p>
<p>Dephosphorylation of NFATc</p>		
<p>IL-2 gene promotion</p>		
<p>IL-2</p>		
<p>IL-2 receptors</p>	<p><i>Basiliximab</i> <i>Daclizumab</i></p>	<p>Blocks the IL-2 receptor Blocks the IL-2 receptor</p>
<p>Progression into cell cycle</p>	<p><i>Sirolimus</i></p>	<p>Blocks cytokine-stimulated cell proliferation</p>
<p>Cell proliferation</p>	<p><i>Azathioprine</i> <i>Mycophenolate mofetil</i></p>	<p>Inhibits purine synthesis Inhibits purine synthesis</p>
<p>Cell proliferation</p>	<p><i>Azathioprine</i> <i>Mycophenolate mofetil</i></p>	<p>Bone marrow suppression, hepatotoxicity, thrombocytopenia, anemia, neoplasia GI upset, nausea, diarrhea, leukopenia, tumors, increases susceptibility to infection</p>

CLINICAL USES OF IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS

DISEASE	AGENT USED
<p>Autoimmune Disease:</p> <p>Acute glomerulonephritis</p>	<p>Prednisone*, mercaptopurine. Cyclophosphamide.</p>
<p>Autoimmune haemolytic anaemia.</p>	<p>Prednisone*, cyclophosphamide, mercaptopurine, azathioprine, high dose δ- globulin.</p>

Organ transplant:

- Renal

- Heart

**Cyclosporine, Azathioprine,
Prednisone, ALG, Tacrolimus.**

- Liver

**Cyclosporine, Prednisone,
Azathioprine, Tacrolimus.**

- Bone marrow

**Cyclosporine,
Cyclophosphamide,
Prednisone, Methotrexate,
ALG, total body radiation.**