

الفصل الأول

من أين نبدأ

ربما لا تستطيع تعلُّم كل شيء حول كل دواء متوافر. ورغم أن الكثير من طلاب علم الأدوية (الفارماكولوجيا: Pharmacology) قادرين على حفظ مقدار لا يصدِّق من المعلومات المفيدة وغير المفيدة، إلا أنه يوجد حدًّا لما يستطيع تعلُّمه حتى أفضل الطلاب. لذلك، يتوجب عليك محاولة تنظيم المادة بطريقة تُقلِّل مقدار المعلومات التي عليك حفظها إلى الحد الأدنى. وتحتاج لأن تحصل على معظم النجاح في عملك، أو تعلِّم معظم الحقائق في كل ساعة مستهلكة من الزمن. وهذا يعني عادة تصنيف الأدوية في مجموعات وصنع ترابطات بينها.

سوف يتم إدخال أدوية جديدة خلال زمن حياتك وحتى أثناء تدريبك، ولهذا فمن الضروري تطوير هيكل مرن للمعلومات الدوائية.

الأسلوب الأمثل هو تعلُّم الأدوية حسب صنفها.

إذا كنت تعرف مُمَيِّزات مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (Angiotensin-converting enzyme inhibitors) (الفصل 12)، على سبيل المثال، وعندما يُدخَل واحد جديد فسوف يكون لديك هيكل للمقارنة.

يحاول الكثير من الطلاب حفظ كل شيء حول الدواء ويصلون لتذكُّر معظم الحقائق العادية ونسيان الأكثر أهمية. فكثيراً ما يكون من الصعب جداً، من وجهة نظر الطلاب، معرفة ما هي الأولوية وما يمكن تخطيِّه. ولا تساعد الكتب المدرسية عادة في إرشاد الطلاب في صنع هذه القرارات بسبب الطريقة التي نُظمت بها. فهي تُعطي معلومات عامة حول الفيزيولوجيا المرضية (Pathophysiology) أو صنف الدواء، متبوعة بتفاصيل حول كل عامل إفرادي (Individual agent) في الصنف. وهذه طريقة كفيئة كي تكون مجتهداً (ضليعاً)، وهي مفيدة جداً عندما تحتاج أن تعود وتبحث عن تفصيل حول الدواء. ومع ذلك، ليست مفيدة للطالب المبتدئ الذي

يجب أن يبدأ من نقطة الانطلاق ليتعلم المعلومات. وبغية مساعدتك في تقرير ما هي المعلومات الأكثر أهمية، فقد طوّرتُ فارز تفاصيل المعلومات.

فارز تفاصيل المعلومات: الشامل (Trivia Sorter: Generic):

- 1 - آلية الفعل لصنف الدواء.
- 2 - الخواص الحركية (Kinetic)، أو التأثيرات الجانبية الرئيسية، أو الأفعال الرئيسية الشائعة لكل الأدوية في هذا الصنف.
- 3 - هل الدواء (أو الأدوية) هو دواء الاختيار (Drug of choice) لبعض الاضطرابات أو الأعراض (Symptoms)؟
- 4 - تعرّف الاسم - ما هي الأدوية في هذا الصنف؟
- 5 - الملامح الفريدة حول الأدوية الفردية في هذا الصنف.
- 6 - هل يوجد أية تأثيرات جانبية (نادرة أم لا) قد تكون مميتة (Fatal)؟
- 7 - التآثرات الدوائية (Drug interactions).
- 8 - الأفعال أو التأثيرات الجانبية النادرة الشائعة لكل الأدوية في الصنف.
- 9 - الأفعال أو التأثيرات الجانبية للأدوية الفردية في الصنف.
- 10 - النسبة المئوية للدواء المُستقلَّب (Metabolized) مقابل الإفراغ الكلوي.
- 11 - عُمر النصف (Half- life) لكل دواء في الصنف.
- 12 - الإمساخ (Teratogenicity) لكل دواء في الصنف.
- 13 - بنية كل دواء في الصنف.

سوف لن يعمل فارز تفاصيل المعلومات الشامل هذا لكل أصناف الأدوية. لذلك، سوف أدلّ ولكل صنف، على الطريقة التي نُظِّمتُ بها استهلاكي على الأدوية في تلك المجموعة. فمثلاً، آلية فعل الأدوية المضادة للصرع (Antiepileptics) غير واضحة، لذلك فسوف تتخطى البند رقم 1- وتذهب إلى البند رقم 2- صُنِّفَتْ وجمعت العوامل المضادة لاضطراب النظم (Antiarrhythmic agents) حسب آليات فعلها، وبذلك يجب أن تكون تعلّمت البند رقم 1.

يمكنك تحديد مستوى معلوماتك التفصيلية. و أودّ أن أقترح على الأقل من خلال البند رقم 6. لقد صُمِّمَ هذا الكتاب ليساعدك خلال الست طبقات الأولى من المادة. وسوف تحتاج استشارة كتابك المدرسي المفضّل إذا كان لديك الوقت والميلان (Inclination) لتعلّم تفاصيل أكثر.

ولأن دواء الاختيار كثيراً ما تكون معرفته هامة جداً، فقد ضُمِّنت هذه الأدوية في الإطارات (Boxes) التي تظهر ضمن الكتاب. ومع ذلك، فهذه تخضع للتبدّل، لذا يجب عليك التأكد أن الدواء لا يزال دواء الاختيار أثناء الدرس (Calss) أو من خلال كتابك المدرسي. ومن المهم معرفة التأثيرات الجانبية المميّنة، حتى إذا كانت نادرة، من أجل سلامة المرضى. وسوف أحاول توجيه الانتباه لبعضها، ولكن الأخرى قد تظهر في الدرس أو في كتابك المدرسي. وإذا كان الأمر كذلك، اصنع نوته (أملية Note) لتدرسها.

إن تعرّف الاسم شيء مختلف قليلاً. فمن خبرتي الذاتية ومن خبرة طلاب طب كثيرون، عادة ما يتم تخطّي المسائل حول الأدوية غير المألوفة أو التي يتم الإجابة عليها بشكل غير صحيح. ومع ذلك، إذا كان صنف الدواء مُستعرِفاً (Identified)، يصبح السؤال بسيطاً. أوصي الطلاب الذين لديهم قلق حول تمييز اسم الدواء أن يصنعوا بطاقات تأشير (Flash cards) (أو قوائم) يوضع فيها فقط اسم الدواء على جانب واحد وصنف الدواء على الجانب الآخر. وتخطّي السهل منها. وامتنح نفسك أثناء الإفطار أو أثناء الاستراحات بين الدروس.

وحالما تتعلّم الأدوية احذفها من قائمتك أو انزع البطاقة من مُكدّسة البطاقات. وعرضياً، ضع هذه الأسماء مرة أخرى وراجعها كلها معاً. وإذا ما تلقيت عدداً أقلّ من الأسئلة أثناء الامتحان أو في مجالس الفحص، أو كان عليك النظر إلى دواء ناقص بعد جولات، فإن الدقائق القليلة التي يستغرقها ذلك سوف يستحقها.

القسم الأول

مبادئ عامة

الفصل الثاني: نظرية المُستَقْبَلَة.

الفصل الثالث: الامتصاص، التوزع، والتصفية.

الفصل الرابع: الحرائك الدوائية.

الفصل الخامس: استقلاب الدواء والإطراح الكلوي.

الفصل الثاني

نظرية المُستقبِلة (Receptor theory)

النواهِض

النجاعة والفاعلية

المُنسَب العلاجي

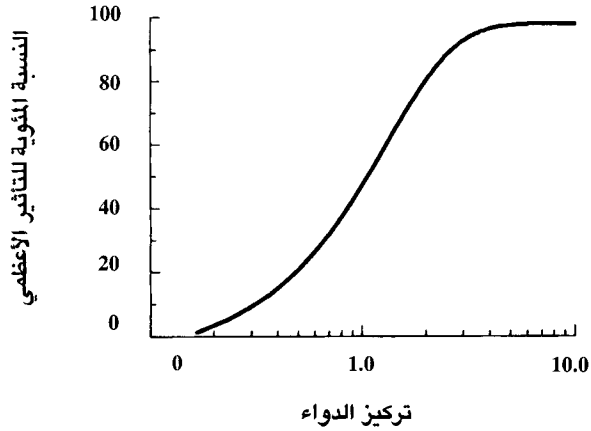
المُنَاهِضَات (الضوَاد)

النواهِض العكسيّة

النواهِض (Agonists):

إن مُستقبِلة (Receptor) الدواء هي جُزِيء كِبَرَوِي (Macromolecule) (ضخم) هدفي متخصّص يربط الدواء ويتواسط فعله (تأثيره) الفارماكولوجي. وقد تكون هذه المُستقبِلات إنزيمات (Enzymes)، أو أحماض نووية (Nucleic)، أو بروتينات مرتبطة بالغشاء مُتخصّصة. ويؤدي تشكيل مركب الدواء - المُستقبِلة (Drug-receptor) لاستجابة بيولوجية. ويتناسب مقدار الاستجابة مع عدد مركبات الدواء - المُستقبِلة. إن الطريقة الشائعة لتقديم العلاقة بين تركيز الدواء (Concentration) والاستجابة البيولوجية هي بمنحنى الاستجابة بدلالة التركيز (أو الجرعة) [Concentration (or-dose) response curve] (الشكل 1-2). سوف ترى في الكثير من الكتب المدرسية منحنيات الاستجابة بدلالة الجرعة ومنحنيات الاستجابة بدلالة التركيز كليهما. وسوف أظهر منحنيات الاستجابة بدلالة التركيز في هذا الفصل، لأن التأثير البيولوجي متعلّق بشكل وثيق بتركيز البلازما (Plasma) أكثر من تعلقه بالجرعة.

النواهِض (Agonist) مركب يرتبط مع المُستقبِلة (Receptors) ويُنتج الاستجابة البيولوجية (Biological response).



(الشكل 2-1): في منحنى الاستجابة بدلالة التركيز، أُخْتُطَّ تركيز الدواء مقابل النسبة المئوية (%) للتأثير الأعظمي. لاحظ أن تركيز الدواء قد أُخْتُطَّ بالسُّمِّ اللوغاريتمي (Log scale). وفي هذا المخطط الدواء هو ناهِض كامل (Full agonist) - يصل التأثير إلى 100 % من الحد الأعظمي الممكن.

قد يكون الناهِض دواءً أو لَجِين داخلي المنشأ (Endogenous ligand) للمُسْتَقْبَلِ. وإن زيادة تراكيز الناهِض سوف تزيد الاستجابة البيولوجية حتى لا تبقى مُسْتَقْبَلَات للناهض كي يرتبط بها أو حتى الوصول للاستجابة العُظمى.

يُنتِج الناهِض الجزئي (Partial agonist) استجابة بيولوجية ولكن لا يستطيع إنتاج 100 % من الاستجابة البيولوجية حتى بالتراكيز العالية جداً.

وقد قُورنت النواهِض الجزئية بالنواهِض «الكلية» (الشكل 2-2).

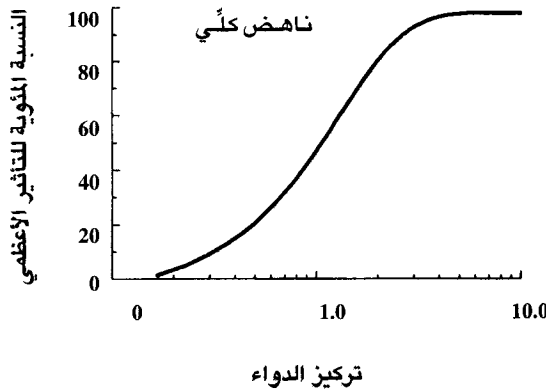
النُّجَاعَة والفاعلية (Efficacy and potency):

النُّجَاعَة والفاعلية مصطلحان كثيراً ما يخطط الطلاب بينهما. ويُستعمل هذان المصطلحين للمقارنات بين الأدوية.

النَّجَاعَة (Efficacy) هي الاستجابة العُظمى التي يستطيع إنتاجها أي دواء. والفاعلية (Potency) هي قياس للجرعة اللازمة لإنتاج أية استجابة.

على سبيل المثال، يُنتج أحد الأدوية (دواء «أ») استئصال تام للتقلَّصات البُطينيَّة المُبْتَسرة (Premature ventricular contractions;PVCs) بجرعة 10 ملج (Milligram)، ويُنتج دواء ثاني (دواء «ب») استئصال تام للتقلَّصات البُطينيَّة المُبْتَسرة (PVCs) بجرعة 20 ملج. لذلك، يمتلك كلا الدوائين نفس النجاعة.

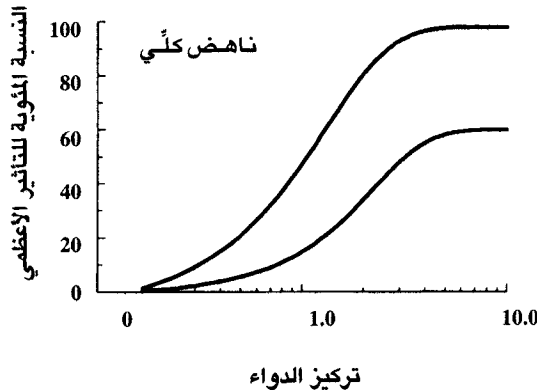
(أ)



(الشكل 2-2): في (أ)، يظهر منحنى الاستجابة بدلالة التركيز (Concentration-response)

لناهض كامل. ويستطيع الدواء إنتاج تأثير أعظمي. في (ب)، يظهر أيضاً منحنى الاستجابة بدلالة التركيز لناهض جزئي. في هذه الحالة، يستطيع الناهض الجزئي أن يُنتج فقط 60٪ من الاستجابة العظمى.

(ب)



(استئصال تام للتقلصات البطينية المُبتَسرة PVCs)، ولكن الدواء «أ» أكثر فاعلية من «ب». إذ استهلكت كمية أقل من الدواء «أ» لإنتاج نفس التأثير. يستطيع دواء ثالث (دواء «ج») إنقاص التقلصات البطينية المُبتَسرة (PVCs) بنسبة 60 ٪ فقط، وهنا يستلزم جرعة من 50 ملج لكي يتم الحصول على هذا التأثير. لذلك، فإن للدواء ج نجاعة أقل وفاعلية أقل في إنقاص التقلصات البطينية المُبتَسرة (PVCs) مقارنة مع كلا الدوائين «أ» و «ب».

عادة ما تُبيّن الفاعلية والنجاعة بشكل تخطّطي (الشكل 2-3).

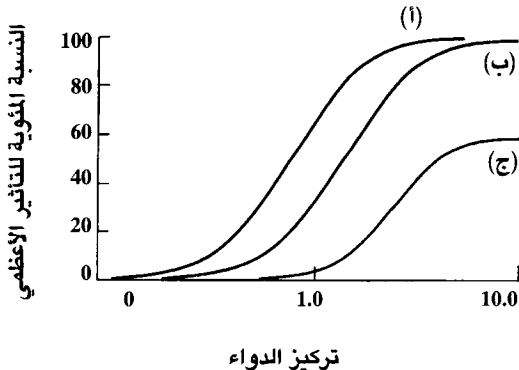
كثيراً ما يُعبّر عن الفاعلية بجرعة الدواء اللازمة لتحقيق 50 ٪ من التأثير العلاجي المرغوب. وهذه هي الـ (ED₅₀) الجرعة الفعّالة (Effective dose).

المُنسَب العلاجي (Therapeutic Index)

المُنسَب العلاجي هو قياس لمأمونية (Safety) الدواء. فالدواء ذي المُنسَب العلاجي الأعلى مأمون أكثر من الدواء ذي المُنسَب العلاجي الأقل.

والبیان حقيقي مهما كان الكتاب المدرسي الذي تستشيريه. ومع ذلك فقد يتغير المُنسَب العلاجي اعتماداً على الكتاب. وعادة،

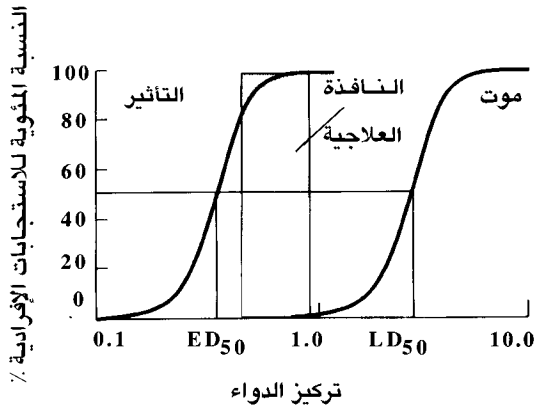
$$\text{المُنسَب العلاجي} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}} = \frac{\text{الجرعة المُميتة لخمسين بالمئة}}{\text{الجرعة الفعّالة على خمسين بالمئة}}$$



(الشكل 2-3): تظهر منحنيات الاستجابة بدلالة التركيز للأدوية «أ»، و «ب»، و «ج». إن للدوائين «أ» و «ب» نجاعة متساوية، ولكن الدواء «أ» فعول أكثر من الدواء «ب». والدواء «ج» أقل نجاعة وأقل فاعلية من أي من الدواء «أ» أو الدواء «ب».

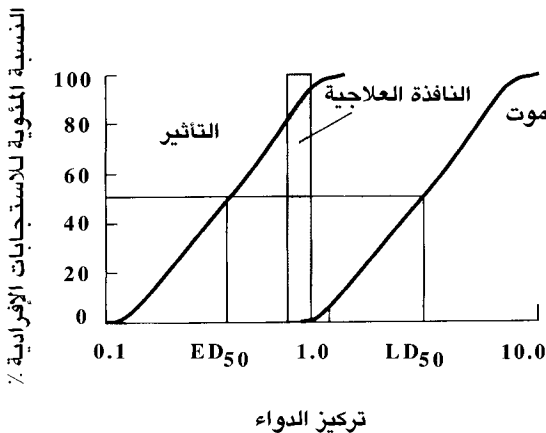
الجرعة المميتة (lethal dose) (LD_{50}) هي الجرعة التي تقتل 50 ٪ من الحيوانات التي تتلقى تلك الجرعة. وهذا يختلف بعض الشيء عن النافذة العلاجية (Therapeutic window) يُعَيَّن المُنْسَب العلاجي من الـ (ED_{50}) والـ (LD_{50})، والنافذة العلاجية تُقارن مجال تركيز الدواء الفعّال بمأمونية الدواء. لاحظ في المثال بالشكل 2-4، أن الدواء في المخطط «أ» له نافذة علاجية أعرض بكثير من الدواء في المخطط «ب»، رغم أن لكلا الدوائيين نفس المُنْسَب العلاجي.

(أ)



(الشكل 2-4): عوضاً عن منحنيات الاستجابة بدلالة التركيز (Concentration-response curves)، يُظهر هذان المخططان منحنى النسبة المئوية للاستجابة الإفرادية مقابل تركيز الدواء. وفي كلا المخططين، يملك الدواءان نفس المُنْسَب العلاجي. ومع ذلك، فالدواء في «أ» له نافذة علاجية أعرض من الدواء في «ب» بسبب الميولان (Slopes) المختلفة للمنحنيات.

(ب)



المُناهِضَات (الضوَادَة) (Antagonists):

تُحصِر المُناهِضَات أو تعكس تأثير النواهِض. وليس لها تأثير بحدّ ذاتها.

لا يُنتِج ارتباط مُناهِضة (ضادّة) بالمُسْتَقْبَلَة أي تأثير بيولوجي. وتستطيع المُناهِضة حصراً تأثير الناهِض (Agonist) أو أنها تستطيع معاكسة تأثير الناهِض. إن النالوكسون (Naloxon) هو مثال عن مُناهِضة، وهو مُناهِضة للمفعول الأفيوني (Opioid) (انظر الفصل 22). فليس للنالوكسون تأثير بحد ذاته ولكنه يُعاكس تأثيرات أي ناهِض أفيوني المفعول كان قد تمّ إعطاؤه. وكثيراً ما تعكس المُناهِضة أو تُحصِر تأثير المركبات المُنتِجة من منشأ داخلي، مثل الإبينفرين (Epinephrine) والنورإبينفرين (Norepinephrine) وهذه هي آلية فعل مُحَصِرَات المُستقبَلَات بيتا (β -blockers).

المُناهِضَات التنافسية تجعل الناهِض يبدو أقل فعولية (Less potent).

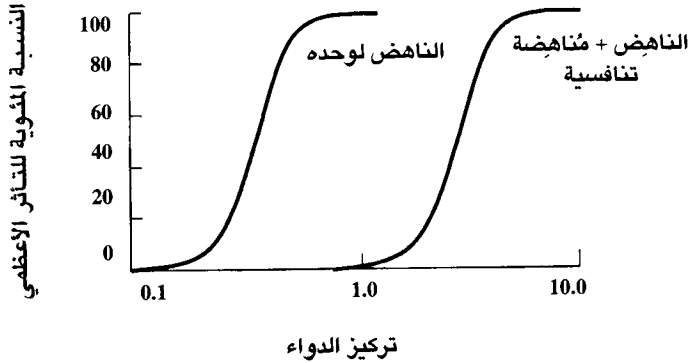
إننا نحتاج لدراسة تأثير المُناهِضَات على الناهِض، لأن المُناهِضَات ليس لها نظرياً تأثير بحد ذاتها. لقد عيّننا في (الشكل 2-5) التأثير البيولوجي الناتج من سلسلة من تراكيز الناهِض. ثم أعدنا نفس التجربة بوجود تركيز ثابت من المُناهِضة. وهذا الأمر أراح المنحنى لليمين، جاعلاً الناهِض يبدو أقل فعولية (Potent).

من السهل تذكّر وفهم ذلك. هذه المُناهِضَات هي تنافسية (Competitive): أي، أنها تُنافس على نفس المقر (Site) على المُسْتَقْبَلَة التي يريدها الناهِض. فإذا ما فاز الناهِض، تُنتِج استجابة. وإذا ما فازت المُناهِضة، فلا تنتج استجابة. وعندما نُزيد تركيز الناهِض، فإننا نُزيد الفرق (نُرجّح الكفّة) (Odds) بحيث أن جُزئيّ الناهِض سوف يفوز ببقعة المُسْتَقْبَلَة (Receptor spot) ويُنتِج تأثيراً. وعند وجود تركيز عالي بكفاية للناهِض، فإن المُناهِضة الضعيفة لا تملك الفرصة عند المُسْتَقْبَلَة: إنها ببساطة مُتَفَوِّق عليها عددياً (Outnumbered).

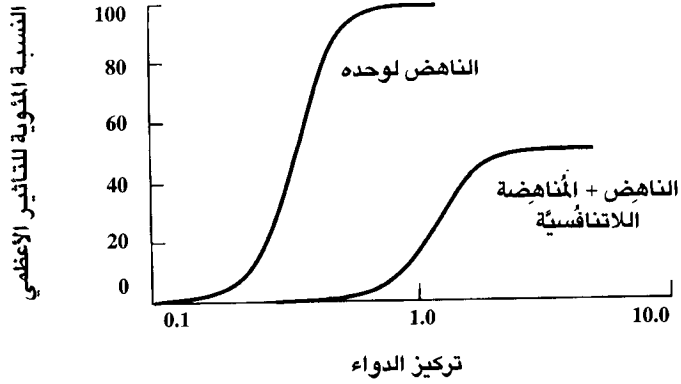
تُنقِص المُناهِضة اللاتنافسية (Noncompetitive antagonist) الاستجابة العظمى التي يستطيع الناهِض إنتاجها.

ترتبط المُنَاهِضَات اللاتنافسية بالمُسْتَقْبِلَة في مقر مختلف عن الناهِض وهي إما أن تمنع ارتباط الناهِض أو تمنع تأثير الناهِض (الشكل 2-6).

دعنا نعيد التجربة السابقة. نعيّن أولاً التأثير البيولوجي الناتج عن زيادة تراكيز الناهِض. ثم نَحْطُ النتائج كما تظهر في (الشكل 2-5). نُعيد هذه القياسات بوجود تركيز ثابت من المُنَاهِضَة. ترتبط المُنَاهِضَة بموقعها الذاتي جداً وتُحصِر تأثير الناهِض. لا تستطيع زيادة تراكيز الناهِض التغلب على هذا الحِصَار (Blockade). لذلك، يبدو أن الاستجابة البيولوجية العظمى الناتجة عن الناهِض قد نقصت بسبب إضافتنا للمُنَاهِضَة اللاتنافسيّة.



(الشكل 2-5): قُدِّمَ في هذا المخطط منحنى الاستجابة بدلالة التركيز لناهِض لوحده. ويبدو أن الناهِض أقل فاعلية عندما اختُبر تأثيره بوجود تركيز ثابت من المُنَاهِضَة التنافسية (Competitive antagonist). وقد تم الحصول على نفس التأثير الأعظمي، ولكن ذلك تطلّب جرعات أعلى.

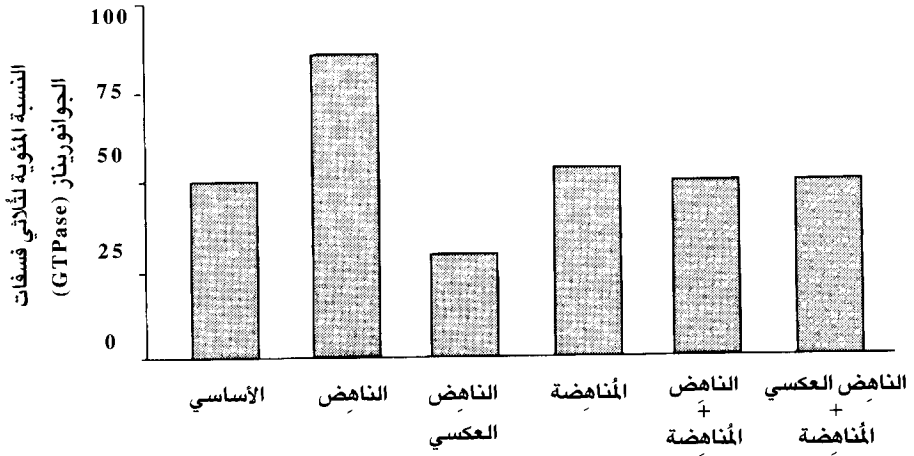


(الشكل 2-6): يظهر في هذا الشكل منحنى الاستجابة بدلالة التركيز لنفس الناهض لوحده. ثم اختبرت فعالية الناهض بوجود تركيز ثابت من المناهضة اللاتنافسية. فنقصت الاستجابة العظمى في هذه الحالة.

النواهض العكسية (Inverse Agonists)

تملك النواهض العكسية تأثيرات معاكسة لتأثيرات النواهض الكاملة. وإنها ليست مثل المناهضات، التي تُحصِر تأثيرات كلا النواهض والنواهض العكسية.

ترددَ مصطلح الناهض العكسي لعدد من السنين. واستعمل أصلاً لوصف فعل بعض الأدوية من صنف البنزوديازيبين (Benzodiazepine). إذ استعمل المصطلح في تلك الحالة ليصف المركبات التي كان لها تأثير معاكس للدiazepam (الناهض الكامل)، وهو مُضاد اختلاج (Anticonvulsant). وبعبارة أخرى، ارتبطت هذه النواهض العكسية بمستقبل البنزوديازيبين وكانت مُسببة للاختلاجات (Convulsants).



(الشكل 7-2): يوضِّح هذا المخطط مفهوم الناهض العكسي. قُورن نشاط ثلاثي فسفات الجوانوزيناز (GTPase) الأساسي مع النشاط بوجود ناهض وناهض عكسي. ليس للمناهضة أي تأثير على نشاط (GTPase) وقد حصرت تماماً تأثيرات كلا الناهض والناهض العكسي.

ويستعمل المصطلح حالياً في ما يتصل بالمستقبلات المقترنة مع البروتين G (G protein- coupled receptors). وتبيِّن النظرية المعاصرة أن المستقبلات المقترنة مع البروتين G تكون بتوازن بين الحالة الفاعلة والحالة غير الفاعلة. وترتبط النواهِض العكسيَّة مع المُستقبِلَة وتقلب التوازن باتجاه الحالة غير الفاعلة، بينما ترتبط النواهِض بالمُستقبِلَة وتقلب التوازن باتجاه الحالة الفاعلة.

أما المناهِضات فمختلفة. ترتبط المناهِضات أيضاً بالمُستقبِلَة، ولكن ليس لها تأثير على الحالة الأساسية. ومع ذلك، فهي تعمل، فتُحصِر تأثيرات كلا النواهِض والنواهِض العكسيَّة (الشكل 7-2).

الفصل الثالث

الامتصاص، التوزع، والتصفية

أثر المرور الأول

كيف تعبر الأدوية الأغشية

التوافر البيولوجي

تصفية الجسم الإجمالية

أثر المرور الأول (First-pass effect)

الكبد هو ماكنة استقلابية وغالباً ما يُعطل (Inactivates) الأدوية أثناء طريقها من السبيل المعدي المعوي (Gastrointestinal tract;GI) إلى الجسم. وهذا ما يدعى تأثير المرور الأول.

تُمتص الأدوية المُعطاة فمويّاً (Orally) من السبيل المعدي المعوي. ثم يرتحل الدم من السبيل المعدي المعوي خلال الكبد، المصنّع الكيميائي الكبير في الجسم. والعديد من الأدوية التي تخضع لاستقلاب (Metabolism) الكبد سوف تُستقلّب بشكل شامل أثناء هذا المرور من السبيل المعدي المعوي إلى الجسم. ويدعى هذا التأثير لاستقلاب الكبد أثر المرور الأول.

كيف تعبر الأدوية الأغشية

يوجد عدة طرق مفيدة لإعطاء الدواء، ولكن تتطلب كلها تقريباً أن تعبر غشاءً بيولوجياً لتصل إلى موقع فعلها.

تعبّر الأدوية الأغشية بالانتشار اللافاعل (المنفعل) (Passive) أو بالنقل الفاعل (Active).

هذه العبارة مُبسّطة نوعاً ما، ولكنها توفّر نقطة بداية مفيدة. يتطلب الانتشار اللافاعل (المنفعل) مدّروج تركيز عبر الغشاء. وتكسب الأكثرية الواسعة من الأدوية الإتاحة إلى مقدرات فعلها بهذه الطريقة. وتستطيع الأدوية الحلوّة بالماء (Water-soluble) نفوذ غشاء الخلية خلال القنوات المائية. والأكثر شيوعاً هو تحرك الأدوية الحلوّة بالشحم (Lipid-soluble) خلال الغشاء.

ينزع الدواء للمرور خلال الغشاء إذا كان غير مشحون (Uncharged).

الأدوية غير المشحونة أكثر انحلالاً بالشحم من الأدوية المشحونة. إضافة لذلك، إن الكثير من الأدوية هي أحماض (Acids) ضعيفة أو أسس (Bases) ضعيفة.

بالنسبة للحمض الضعيف، يُسيطر الشكل البروتوني (Protonated) غير المتأين (Nonionized) عندما تكون الباهاء أقل من الباكاف ($pK > pH$) وسيطر الشكل اللابروتوني (المتأين) عندما تكون الباهاء أكبر من الباكاف ($pK < pH$).

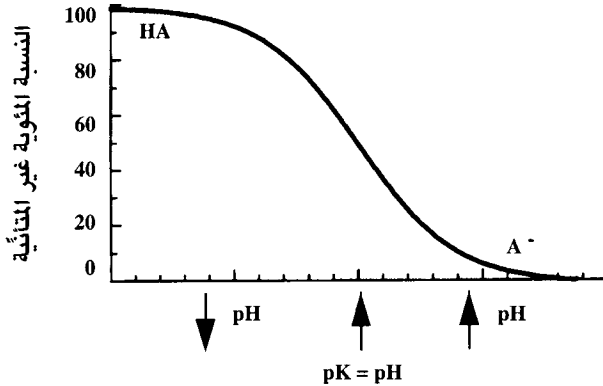


تُعدّ الأحماض الضعيفة مانحة للأيون الهيدروجين (Hydrogen)؛ تميل للتخلي عن أيون هيدروجين وتصبح مشحونة. إذا كان لديك انزعاج في تذكّر هل تصبح مشحونة أو غير مشحونة بعد منح أيون الهيدروجين، فكّر في الحمض القوي، مثل حمض الهيدروكلوريك HCl. فكما تعرف، يتحول HCl مباشرة إلى H^+ و Cl^- عندما تضعه في الماء. استعمل هذا المثال لتتذكر أن الأحماض الضعيفة تمنح أيون هيدروجين وتصبح مشحونة.

هل تذكر الباكاف (pK)؛ إنها ثابتة (Constant) التوازن (وتعني الـ p بالطبع، أننا أخذنا لوغاريتم ثابتة التوازن). عندما تساوي الباهاء (pH) الباكاف (pK)، تتوازن المعادلة السابقة، وتكوّن كميات متساوية من الحمض الضعيف بشكليه

المتأين وغير المتأين. وإذا أنقصنا الباهاء (pH) بإضافة H⁺ أكثر، فسوف نسوق توازن الحمض الضعيف أكثر لليسار، وهو الشكل اللامتأين (غير المشحون).

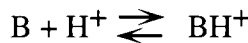
أما إذا أخذنا الـ H⁺ بعيداً، جاعلين الباهاء pH أعلى، فسوف نسوق التوازن باتجاه اليمين. وهذا يُزيد تركيز الشكل المتأين من الحمض الضعيف (الشكل 1-3).



(الشكل 1-3): يُقدّم العلاقة بين الباهاء (pH) ودرجة التأين للحمض الضعيف. يُسيطر الشكل المشحون من الحمض عندما تكون الباهاء (pH) أعلى من باكاف (pK) الحمض.

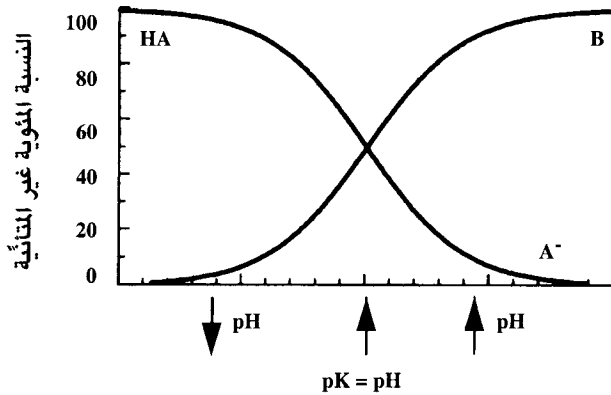
بالنسبة للأساس الضعيف، يسيطر الشكل المتأين (البروتوني: Protonated) عندما يكون الباهاء أصغر من الباكاف (pK > pH). ويسيطر الشكل غير البروتوني (Unprotonated) (اللامتأين) عندما يكون الباهاء أكبر من الباكاف (pK < pH).

الأسس الضعيفة بعكس الأحماض الضعيفة. فالأساس الضعيف مُتَقَبَّل لأيون الهيدروجين. إذا حاول أيون الهيدروجين الطليق (Loose) أن ينضم للأساس، فإن الأساس قد يتقبله. وإذا تقبّل أيون الهيدروجين، فسوف يصبح مشحوناً.



إن إضافة H^+ لخفض الباهاء (pH) سوف يسوق التوازن لليمين باتجاه الشكل البروتوني (المشحون). أما نزع H^+ لرفع الباهاء (pH) فسوف يسوق التوازن لليسار باتجاه الشكل غير المشحون (غير البروتوني) من الأساس (الشكل (2-3)).

في المعدة (Stomach) (pH 2.0)، تكون الأحماض الضعيفة غير مشحونة وسوف تُمتص إلى مجرى الدم، بينما تكون الأُسُس الضعيفة مشحونة وسوف تبقى في السبيل المعدي المعوي (GI tract).



(الشكل 2-3): قُدِّم في هذا المخطط تأثيرات الباهاء (pH) على درجة التأين لكلا الحمض الضعيف والأساس الضعيف.

1- من سيكون أحسن امتصاصاً في المعى (Intestine) (pH 8.0)، الحمض الضعيف (pK 6.8) أم الأساس الضعيف (pK 7.1)؟

2- إذا قَلَّوْنَا (Alkalinize) البول إلى باهاء (pH = 7.8)، فهل ستكون النسبة المئوية المتأينة للحمض الضعيف (pK 7.1) أخفض أو أعلى، مقارنة مع النسبة عندما يكون باهاء (pH) البول 7.2؟

* الإجابات: (1) الأساس الضعيف؛ (2) أعلى لأنه سيتأين الحمض الضعيف أكثر كلما تجاوز الـ pH الـ pK.

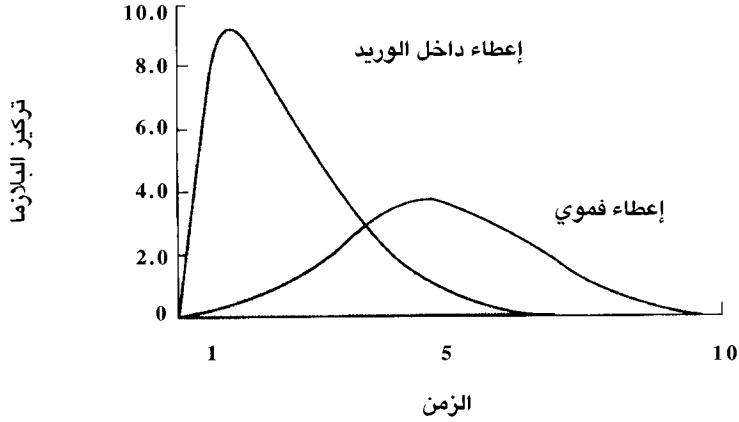
التوافر البيولوجي (Bioavailability)

التوافر البيولوجي هو كمية الدواء المتصلة بعد إعطائه بطريق X مقارنة مع كمية الدواء المتصلة بعد إعطائه داخل الوريد (IV). X هي طريق إعطاء الدواء غير داخل الوريد (IV).

مثال: افترض أنك تختبر مُركَّب (Compound) في تجارب إكلينيكية (Clinical trials) وقد سَمَّيْت هذا المركب مبدئياً دواء جديد (Newdrug). وأُعطي الدواء الجديد فموياً وحدد قياسي مستويات البلازما بأن 75٪ فقط من الجرعة الفموية تصل الدوران (Circulation)؛ فبالمقارنة مع الإعطاء داخل الوريد IV حيث أنه 100٪ من الجرعة تصل الدوران، فالتوافر البيولوجي للدواء الجديد هو 0.75 أو 75٪. تكتشف في حالة الدواء الجديد الافتراضي، أن بعض من الدواء يتعطل (Inactivated) بالحمض في المعدة. تُعيد تصميم الحبة (Pill) مع التلبيس (Coating) حتى تكون ثابتة في الحمض ولكن تذوب أكثر في الباهاء pH القاعدي (Basic) للمعي الصغير. فيزداد التوافر البيولوجي للدواء إلى 95٪. ويصبح الدواء الجديد منتجاً تجارياً أفضل.

التوافر البيولوجي هو الباحة تحت المنحنى (Area under curve; AUC) عند اختطاط تركيز البلازما من الدواء مقابل الزمن بعد إعطاء جرعة مفردة (الشكل 3-3).

$$\frac{\text{الباحة تحت المنحنى (فموياً)}}{\text{الباحة تحت المنحنى (داخل الوريد)}} = \frac{AUC_{\text{oral}}}{AUC_{\text{IV}}} = \text{التوافر البيولوجي}$$



(الشكل 3-3): أُخْتُط تركيز البلازما مقابل الزمن والباحة تحت المنحنى (AUC) هي إشارة للتوافر البيولوجي. في هذا المخطط، قُورن دواء معطى فمويًا مع نفس الدواء معطى وريديًا.

تصفية الجسم الإجمالية (Total body clearance):

التصفية (*Clearance*) مصطلح يشير إلى المعدل الذي يُصفى به الدواء من الجسم. وتعرّف بحجم البلازما الذي يُنزع منه كل الدواء في زمن مُعيّن. وبالتالي، تعطى وحدات التصفية بالحجم لكل وحدة زمن.

التصفية مصطلح غريب (Odd)، غالباً بسبب الوحدات المستعملة للتبليغ عنه. وهو ليس حَدْسِيًا (Intuitive). حاول بالتمرين التالي كطريقة لتذكّر الوحدات.

افتَرَضْ أن لدينا حوض سمك بحجم 10 لتر يحوي 10.000 ملج (mg) من مادة ملوِّثة (Crud) فيكون التركيز 1ملج/ مل (mg/ml). ولتكن التصفية 1 لتر/ساعة.

وبعبارة أخرى، فإن مُرَشِّح ومضخة حوض السمك تُصَفِّي 1 لتر من الماء في الساعة. فسيتم نزع 1000 ملج من المادة الملوِّثة من حوض السمك (1000 مل بتركيز 1 ملج/ مل) عند نهاية الساعة الأولى، وبالتالي يبقى 9000 ملج من المادة

الملوّثة في حوض السمك، وبتركيز 0.9 ملج/مل. وسيتم نزع 900 ملج من المادة الملوّثة (1000 مل بتركيز 0.9 ملج/مل) عند نهاية الساعة الثانية. فلدى حوض السمك الآن 8100 ملج باقية من المادة الملوّثة، وبتركيز 0.81 ملج/مل. وتستمر هذه العملية للأبد. لاحظ أن الزمن اللازم لتصفية حوض السمك الخاص هذا ليس 10 ساعات. سيلزم 10 ساعات (10 لتر بمعدل 1 لتر/ساعة) إذا ضُخَّ الماء النظيف إلى داخل وعاء آخر. ولكن، في حالة التصفية في حوض السمك، يُعاد الماء إلى الصهريج ويُخَفَّف (Dilutes) المادة الملوّثة الباقية (الشكل 3-4). يبقى نفس المبدأ حقيقي في تصفية الدواء من الجسم البشري.

ويكون التعريف رسمياً أكثر بالمعادلة الآتية:

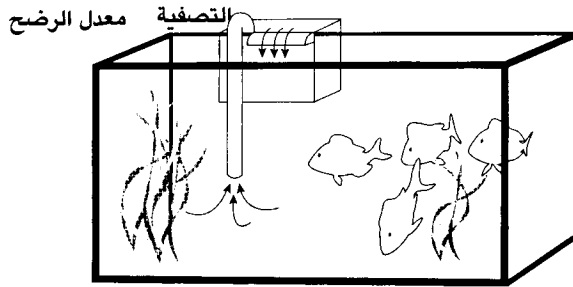
معدل نزع الدواء (ملج/دقيقة)

_____ = التصفية

تركيز البلازما من الدواء (ملج/ملي لتر)

لاحظ أن هذه المعادلة تعطيك وحدات بالملي لترات في الدقيقة (مل/دقيقة) أو حجم في وحدة الزمن.

إن تصفية الجسم الكلية هي مجموع التصفيات من الأعضاء المتنوعة المُكْتَنَفَة في استقلاب وإطراح الدواء.



(الشكل 3-4): تشبه التصفية كثيراً جداً مضخة حوض السمك. تُنظَّف المضخة مقداراً ثابتاً من الماء في حوض السمك في مقدار معين من الزمن (التصفية). ويعود الماء النظيف لحوض السمك، مُخَفَّفاً الماء الباقي.

الفصل الرابع

الحرائك الدوائية (Pharmacokinetics)

* حجم التوزع

* حرائك الرتبة الأولى

* حرائك الرتبة صفر

* تركيز الحالة الثابتة

* الزمن اللازم للوصول إلى الحالة الثابتة

* جرعة التحميل

الحرائك الدوائية هي الوصف الرياضي لمعدل ومدى قَبْط (Uptak)، وتوزع، وإطراح (Elimination) الأدوية في الجسم.

حجم التوزع (Volum of distribution):

حجم التوزع (V_D) هو حساب الحجم الظاهري (Apparent volume) الذي يذوب فيه الدواء. إنه يفترض أن الدواء يُوزَع بالتساوي وأنه لا يحدث له استقلاب أو إطراح. وفي الحقيقة، لا يتعلّق بأي حجم حقيقي.

الجُرعة (ملج)

$$\text{حجم التوزيع } (V_D) = \frac{\text{الجُرعة (ملج)}}{\text{تركيز البلازما (ملج/مل)}}$$

تركيز البلازما (ملج/مل)

هذه المعادلة سهلة التذكُّر جداً. افترض أنك أخذت 1000 ملج من السكَّر وأذبتها في دورق ماء. وأخذت عَيْنَةً من الماء (دعنا نقول، 10 مل) بعد أن ذابَّ السكَّر

وعيّنت تركيز السكر في تلك العينة (مثلاً، 1 ملج/ مل). فيمكنك من هذه النتيجة حساب حجم الماء الذي أُذيب فيه السكر، كما يلي:

$$1 \text{ ملج/ مل} = 1000 \text{ ملج/ حجم من الماء}$$

وبالتالي:

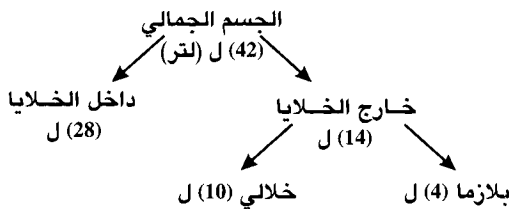
$$\text{الحجم} = \frac{1000 \text{ ملج}}{1 \text{ ملج/ مل}} = 1000 \text{ مل}$$

في هذه الحالة كان الحجم 1000 مل أو 1 ل (لتر). وإذا حفظت الوحدات مباشرة، فإن المعادلة لا تحتاج أن تُحفظ.

حاول مرة أخرى. افترض أنه أُعطي 500 ملج من دواء جديد لطالب طب. وكان تركيز البلازما 0.01 ملج/ مل. ما هو حجم التوزع؟*

إن حجم التوزع ضخم نوعاً ما. مع ذلك، ليس طالب الطب الذي انتقيته بالون ماء هائل. والتفسير الوحيد هو أن الدواء يختبئ في مكان ما في الجسم حيث لا يُسجّل بقياس تركيز البلازما. فقد يكون الدواء ذواب بالشحم ومخزّن في الدهن، أو قد يكون مرتبط مع بروتينات البلازما. كما يُظهر هذا المثال، فإن حجم التوزع هو حجم افتراضي وليس حجماً حقيقياً.

يعطي حجم التوزع حساب تقريبي لمكان زهاب الدواء في الجسم، وخاصة إذا كان لديك شعور حول أحياز (Compartments) سوائل الجسم المتنوعة وحجومها (الشكل 1-4). إضافة لذلك، أنه يمكن استعماله لحساب جرعة الدواء اللازمة لتحقيق تركيز بلازما مرغوب.



(الشكل 1-4): يوضح هذا الشكل أحياز سوائل الجسم المتنوعة لرجل معياري بوزن 70 كيلوجرام (كلج).

* الإجابة: 50,000 مل أو 50 ل.

حرائك الرتبة الأولى (First-order kinetics):

تشير رتبة التفاعل إلى الطريقة التي يؤثر بها تركيز الدواء أو المتفاعل (Reactant) على معدل التفاعل الكيميائي. ونحتاج بالنسبة لمعظم الأدوية أن نأخذ بالاعتبار الرتبة الأولى (First-order) والرتبة صفر (Zero-order) فقط.

تختفي معظم الأدوية من البلازما بعمليات معتمدة على التركيز، والتي تنتج من حرائك الرتبة الأولى.

في الإطراح من الرتبة الأولى، تُفقد نسبة مئوية ثابتة من الدواء في وحدة الزمن. وهنا يمكن وصف ثابتة معدل الإطراح (Elimination rate constant).

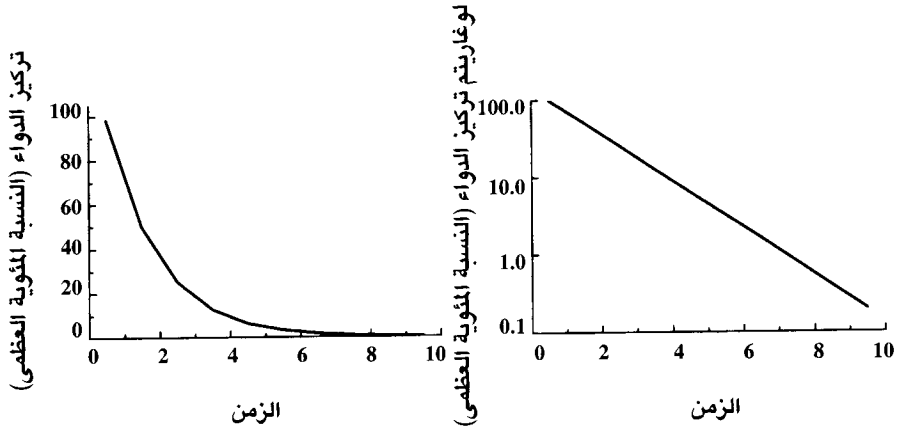
إن ثابتة معدل الإطراح هي (k_e) وحداتها هي 1/الزمن). وفي المخطط اللوغاريتمي (الشكل 4-2)، يكون المنحنى خطي ويكون الميل (Slope) معادلاً إلى $\frac{k_e}{2.303}$. العامل 2.303 يُحوّل من اللوغاريتم الطبيعي إلى وحدات اللوغاريتم ذي الأساس 10.

عمر النصف ($t_{1/2}$) هو المدة اللازمة من الزمن حتى ينقص تركيز الدواء إلى النصف.

أظهرَ عمر النصف، أو ($t_{1/2}$) تخطيطاً في (الشكل 4-3)

عمر النصف هو ثابتة متعلقة بـ k_e بالنسبة للأدوية ذات حرائك الرتبة الأولى. $t_{1/2} = 0.693/k_e$

معدل إطراح الرتبة الأولى = ثابتة المعدل × تركيز البلازما × حجم التوزع
 k (ادقيقة) × C_p (ملج/مل) × V_D (مل)
= ملج/دقيقة



(الشكل 2-4): يعرض كلا المخططين إطراح الدواء الذي يتبع حرائك الرتبة الأولى. على اليسار، المحور y هو سلم خطي (Linear)، بينما على اليمين، فالمحور y هو سُلّم لوغاريتمي (Log). لا حظ أن تفاعلات الرتبة الأولى خطية عندما تُخطط على سُلّم لوغاريتمي.

إن تصفية الدواء مختلفة عن معدل الإطراح.

هل تذكر التصفية؟ كما شُرِحت في الفصل 3، إنها حجم السائل المصفى من الدواء بوحدة الزمن. على العكس، فمُعدّل الإطراح هو مُعدّل نزع الدواء بالوزن في وحدة الزمن. وترتبط التصفية بمُعدّل الإطراح بالنسبة للأدوية ذات حرائك الرتبة الأولى، كما يظهر من المعادلة التالية:

$$\text{التصفية} = \frac{\text{مُعدّل نزع الدواء (ملج/دقيقة)}}{\text{تركيز البلازما من الدواء (ملج/مل)}}$$

بالنسبة للأدوية ذات حرائك الرتبة الأولى، يكون حجم التوزع V_D ، وعمر النصف $t_{1/2}$ ، وثابتة مُعدّل الإطراح k_e ، والتصفية جميعها على علاقة متبادلة.

ويمكنك عمل كل أنواع التلاعب بهذه المعادلات. فمثلاً، دعنا نأخذ معادلة التصفية،

$$\frac{\text{معدل الإطراح}}{\text{تركيز البلازما}} = \text{التصفية}$$

استبدل الآن من معادلة مُعدّل إطراح الرتبة الأولى.

$$\frac{\text{ثابتة المعدّل} \times \text{تركيز البلازما} \times \text{حجم التوزع}}{\text{تركيز البلازما}} = \frac{V_D \times C_p \times k}{C_p} = \text{التصفية}$$

$$\text{التصفية} = V_D \times k = \text{ثابتة المعدّل} \times \text{حجم التوزع}$$

لذلك، تتعلق التصفية مباشرة بثابتة مُعدّل الإطراح وبحجم التوزع. ولكن تذكر أن

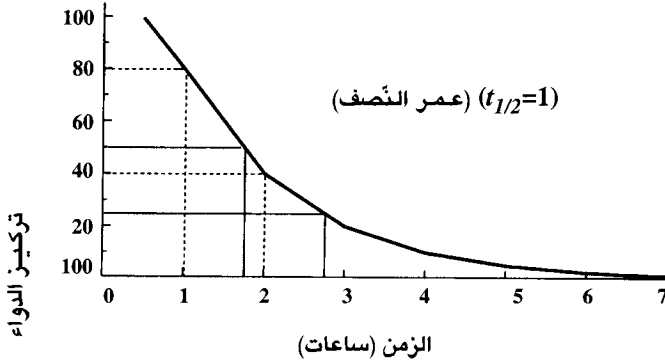
$$t_{1/2} = 0.693 / k_e$$

$$\text{أو } k_e = 0.693 / t_{1/2}$$

لذلك

$$\text{التصفية} = V_D \times 0.693 / t_{1/2} \text{ (حجم التوزع)}$$

يجب أن يكون واضحاً من هذه المناقشة بأنه بالنسبة للأدوية ذات حرائك الرتبة الأولى، يكون حجم التوزع V_D ، وعمر النصف $t_{1/2}$ ، وثابتة مُعدّل الإطراح k_e ، والتصفية مترابطة فيما بينها.



(الشكل 3-4):

يوضّح هذا الشكل

$t_{1/2}=1$ تعيين عمر

النصف $t_{1/2}=1$

للدواء ذو حرائك

الرتبة الأولى.

أُختط تركيز الدواء

مقابل الزمن. وقد أُشير إلى الزمن اللازم حتى ينقص تركيز الدواء إلى 50% في مكانين على المنحنى. إن عمر النصف هو $t_{1/2}$ نفسه في كلا التعيينين.

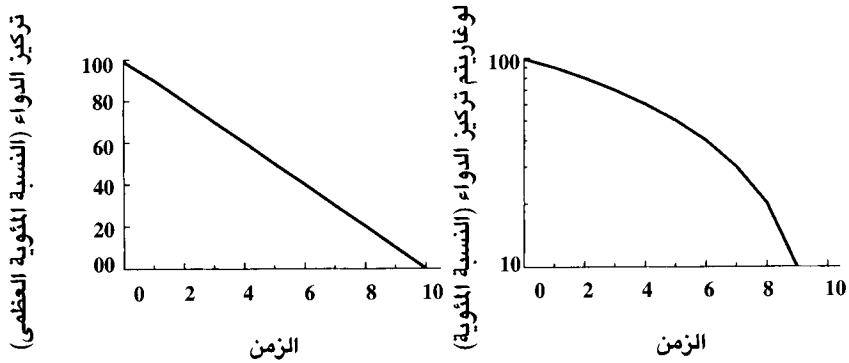
حرائك الرتبة الصفر (Zero-order kinetics)

الأدوية التي تُشَبَّع طرق الإطراح تختفي من البلازما بأسلوب غير مُعْتَمِد على التركيز، الذي هو حرائك الرتبة صفر.

يُعدّ الاستقلاب في الكبد، الذي يكتنِف إنزيمات نوعية (Specific enzymes)، أحد أكبر العوامل المهمة التي تساهم في الدواء ذي حرائك الرتبة صفر. والأمثلة الأكثر شيوعاً عن الأدوية ذات حرائك الرتبة صفر هي الأسبرين (Aspirin)، والفينيتوين (Phenytoin)، والإيثانول (Ethanol). والكثير من الأدوية سوف تُظهر حرائك الرتبة صفر عند التراكيز العالية أو السميّة.

بالنسبة للأدوية ذات حرائك الرتبة صفر، يُفقد مقدار ثابت من الدواء في وحدة الزمن. وعمر النصف (Half-life) ليس ثابتاً بالنسبة لتفاعلات الرتبة صفر، ولكنه يعتمد على التركيز.

وكلما كان التركيز أعلى، كلما كان عمر النصف $t_{1/2}$ أطول. وهذا موضَّح في (الشكل 4-4) إن لعمر النصف $t_{1/2}$ للرتبة صفر أهمية عملية قليلة لأن عمر النصف $t_{1/2}$ يتبدّل عندما يهبط تركيز الدواء.



(الشكل 4-4): موضّح هنا دواء يُظهِر حرائك إطراح من الرتبة صفر. على اليسار، أُخِطَ تركيز الدواء بسلم خطي (Linear scale) وعلى اليمين، بسلم لوغاريتمي (Log Scale) لاحظ أن الدواء ذو حرائك الرتبة صفر يظهر خط مستقيم على السلم الخطي. حاول حساب عمر النصف لهذا الدواء في مكانين مختلفين على الأقل. فهل تحصل على نفس القيمة؟

تُعرَّف حرائك الرتبة صفر أيضاً بالحرائك اللاخطية أو الحرائك المعتمدة على الجرعة.

سوف ترى مصطلحات الرتبة صفر (Zero order)، واللاخطي (Nonlinear)، ومعتمد على الجرعة (Dose dependant) مستخدمة بشكل متبادل في الأمبيات الطبية. ويشير المصطلح معتمد على الجرعة للأدوية ذات الرتبة الأولى عند الجرعات الأخفض والتي تتبدل للرتبة صفر عند الجرعات الأعلى (وهذا غالباً ما يحدث في المجال العلاجي). لذلك، فحرائك هذه الأدوية معتمدة على الجرعة. ويشير مصطلح لاخطي إلى حقيقة أن الأدوية ذات الرتبة صفر لا تُظهر علاقة خطية بين جرعة الدواء وتركيز البلازما.

تركيز الحالة الثابتة (Steady-state concentration)

عند إعطاء جرعات متعددة، أو عند التسريب (Infusion) المستمر، سوف يتراكم الدواء حتى يتساوى المقدار المُعطى في وحدة الزمن مع المقدار المنطرح في وحدة الزمن. ويدعى تركيز البلازما عند هذه النقطة بتركيز الحالة الثابتة [steady-state concentration (C_{ss})].

نادراً ما تُعطى الأدوية بجرعة مفردة. وبالحالة الطبيعية تُعطى جرعات متكررة وأحياناً تعطى الأدوية بالتسريب الوريدي المستمر. وعندما يُعطى الدواء كتسريب مستمر فسوف يزداد تركيزه في الدم حتى يتعادل مُعدل الإطراح مع مُعدل التسريب. وعند هذه النقطة يتعادل المقدار الداخل في وحدة الزمن مع المقدار الخارج. ويدعى تركيز البلازما عند هذه النقطة تركيز الحالة الثابتة، أو (C_{ss}) (الشكل 4-5).

دعنا نأخذ بالاعتبار مريضاً لا يوجد في جسمه دواء. وتبدأ بتسريب وريدي بمُعدل 100ملج/كـلج. فسيكون في البداية مستوى البلازما منخفض ومُعدل التسريب أكبر من مُعدل الإطراح. وسوف يرتفع مستوى البلازما سريعاً نسبياً. تذكّر أن مُعدل الإطراح متناسب طردياً مع تركيز البلازما من الدواء، لذلك كلما ارتفع التركيز يرتفع مُعدل الإطراح. وكلما ازداد مُعدل الإطراح مع زيادة تركيز البلازما، فسوف يتباطأ مُعدل الزيادة في مستوى البلازما. وعند الحالة الثابتة، يصبح مُعدل التسريب ومُعدل الإطراح متعادلين.

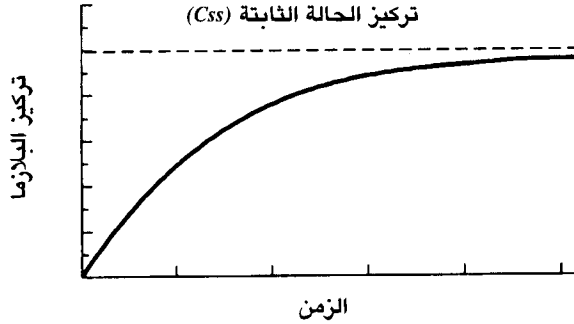
بالنسبة للتسريب الوريدي (IV infusion)،

$$\text{معدل التسريب (ملج/دقيقة)} \\ \text{تركيز الحالة الثابتة (C}_{ss}\text{)} = \frac{\text{معدل التسريب (ملج/دقيقة)}}{\text{التصفية (مل/دقيقة)}} = \text{ملج/مل}$$

لاحظ العلاقة المباشرة بين تركيز الحالة الثابتة (C_{ss}) ومعدل التسريب (بافتراض أن التصفية ثابتة). إذا ضاعفنا معدل التسريب، يتضاعف تركيز الحالة الثابتة (C_{ss}).

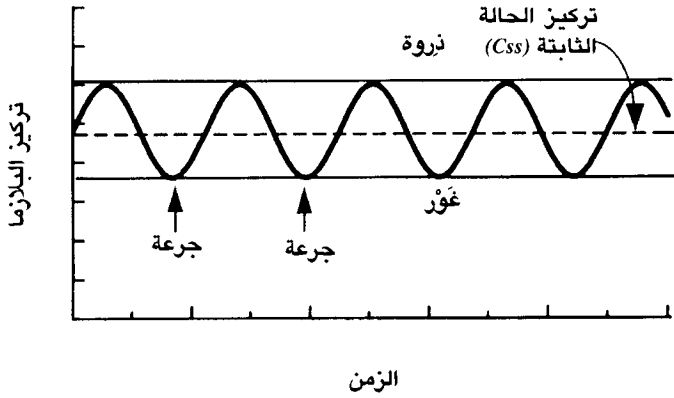
يوجد أيضاً تركيز للجرعات المتكررة عند الحالة الثابتة. وتدعو بعض الكتب المدرسية ذلك التركيز الوسطي [Average concentration (C_{av})] ونفترض بشكل طبيعي في جداول التجريب المتعدد (Multiple dosing) أن الجرعات الباكرة من الدواء لا تؤثر على الحرائك الدوائية للجرعات اللاحقة. وعادة، تُعطي جرعات متساوية في فواصل زمنية متساوية.

يتربط التجريب (Dosing) المتكرر بتراكيز بلازما ذات ذروة (Peak) وغور (Trough).



(الشكل 4-5): بُدئ بالتسريب الوريدي المستمر للدواء في نقطة بداية المخطط، وتُويج تركيز الدواء في البلازما مع الزمن. يقال أن تركيز البلازما قد وصل للحالة الثابتة عندما يتعادل المقدار المؤتى (Delivered) بوحدة الزمن مع المقدار المنطرح في نفس وحدة الزمن.

يتموِّج التركيز مع التجريع المتكرر حول المتوسط (قيمة الحالة الثابتة) بقيَم ذُرَى وأغوار. وتحصل الحالة الثابتة هنا عندما تتساوى الجرعة المعطاة مع المقدار المنطرح في فاصلة التجريع (Dosing interval) (الشكل 4-6). وفي بعض الأحيان لا يتموِّج تركيز البلازما ضمن المجال العلاجي (الشكل 4-7). فإمّا أن الذروة تصل إلى المجال السميّ، وبهذه الحالة يُعاني المريض آثار جانبية، أو أن الغور يهبط منخفضاً جداً فيصبح الدواء غير مؤثّر. يمكن حلّ كلا المشكلتين بتعديل الجرعة وجدول التجريع.



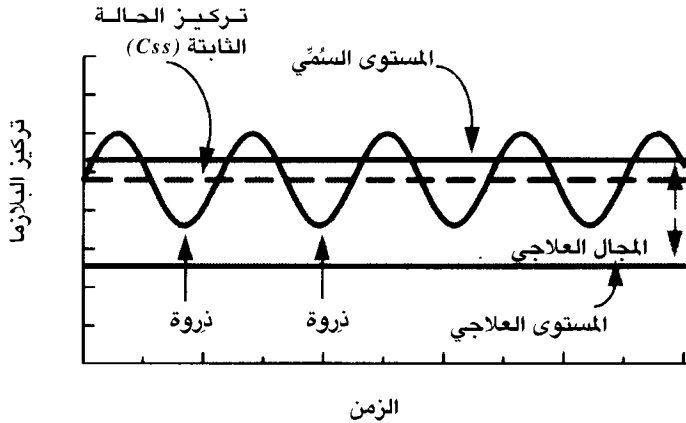
(الشكل 4-6): يُظهر هذا المخطط التبدُّل في التركيز مع الجرعات المتكررة. وأشير إلى مستويات الذرى والأغوار، وكذلك إلى تركيز الحالة الثابتة (أو التركيز الوسطي).

الزمن اللازم للوصول إلى الحالة الثابتة (Time needed to reach steady state)

لقد ركّزنا كثيراً جداً على التركيز عند الحالة الثابتة. دعنا الآن نأخذ بالاعتبار الزمن الذي يلزم للوصول إلى تركيز الحالة الثابتة هذا.

يعتمد الزمن اللازم للوصول للحالة الثابتة فقط على عمر النصف للدواء. يتم الوصول إلى تسعين بالمائة من الحالة الثابتة في زمن قدره 3.3 للعمر النصف.

يوجد دور جيد للرياضيات خلف هذه الأرقام، والتي يمكنك القراءة حولها في مكان آخر إذا أردت. الخط القاعدي هو أنه خلال كل عمر نصفي، يحصل 50٪ من التبدل من نقطة البداية إلى تركيز الحالة الثابتة (C_{ss}).



(الشكل 4-7): أُخْتُطُ تبدل تركيز البلازما بين الجرعات عند الحالة الثابتة. وأشير إلى أخفض جرعة مؤثرة علاجياً (المستوى العلاجي) وكذلك إلى الجرعة التي يبدأ عندها الدواء بإظهار آثار جانبية سميّة (المستوى السمي). وتمثل تراكيز البلازما بين المستوى العلاجي والمستوى السمي المجال العلاجي. في هذا المثال، كانت تراكيز البلازما من الدواء ضمن المجال العلاجي معظم الوقت ولكنها وصلت المستويات السمية عند تراكيز الذرى.

عدد الأعمار النصفية	النسب المئوية لتركيز الحالة الثابتة (C_{ss})
1	50
2	75
3	88
3.3	90
4	94
5	97

نكسب 50 ٪ من تركيز الحالة الثابتة (Css) بعد عمر نصفي واحد. ويتبقى لدينا 50 ٪ من المسافة. وسوف نكسب 50 ٪ من هذه المسافة الباقية في نصف العمر التالي، أو $1/2 \times 50$ ٪، أي 25 ٪. وهكذا فبعد عمري نصف اثنين، سوف نكون على 75 ٪ من الطريق إلى الحالة الثابتة. وإذا أعدت ذلك عدة مرات، تستطيع توليد الجدول السابق. لاحظ أننا لا نزال نقرب من الحالة الثابتة بعد خمسة من الأعمار النصفية.

عندما نسأل السؤال، كم يستغرق الوصول إلى الحالة الثابتة؟، بعض المصادر تقبل $3.3 \times t_{1/2}$ (90 ٪ من تركيز الحالة الثابتة C_{ss})، بينما غيرها تستعمل $4 \times t_{1/2}$ (94 ٪ من تركيز الحالة الثابتة C_{ss}) ولا تزال غيرها تقبل $5 \times t_{1/2}$. راجع الأمر في كتابك المدرسي أو في مذكرات المحاضرات.

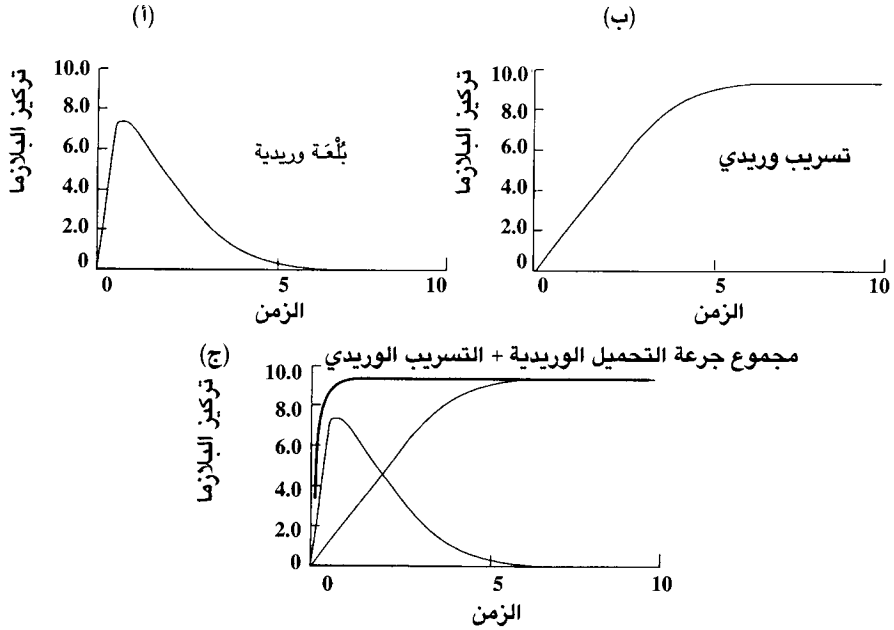
جرعة التحميل (Loading dose)

إذا كان العمر النصفى لدواء ما طويل نسبياً، مثل 6.7 يوم للديجيتوكسين (Digitoxin)، فسوف يأخذ تركيز الدواء زمناً طويلاً إلى حد بعيد ليصل إلى الحالة الثابتة (حوالي أربع مرات العمر النصف). وهذا يأخذ أكثر من 3 أسابيع بالنسبة للديجيتوكسين. وكثيراً ما لا يستطيع المريض انتظار هذه المدة الطويلة لحدوث الأثر العلاجي. ففي هذه الحالات تُستعمل جرعة التحميل.

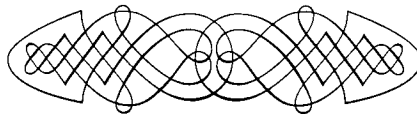
جرعة التحميل هي جرعة ضخمة مفردة من الدواء تُستعمل لرفع تركيز البلازما إلى المستوى العلاجي بشكل أكثر سرعة مما يحدث خلال تكرار الجرعات الأصغر.

يمكن إعطاء جرعة مفردة من الدواء بحيث تُعطي تركيز البلازما المرغوب. وتدعى هذه الجرعة بجرعة التحميل إذا أُتبعَتْ بجرعات متكررة أو بتسريب مستمر بحيث يصون ذلك تركيز البلازما في المستوى المرغوب (يُصطلح عليها بجرعات المُداومة (Maintenance doses)).

كما ترى في (الشكل 4-8)، حالما يبدأ التركيز بالهبوط بعد جرعة التحميل، يبدأ التركيز المُساهم بالتسريب المستمر بالارتفاع.



(الشكل 4-8): في (أ)، مُثَّل التبدُّل في تركيز الدواء كتابع للزمن بَعْد بُلْعَة وريدية (IV bolus). وفي (ب)، مُثَّل التبدُّل في تركيز الدواء كتابع للزمن بعد بدء التسريب الوريدي المستمر. وفي (ج)، فقد أعطيت كلا البُلْعَة والتسريب المستمر في الزمن 0. البلعة الوريدية هي جرعة التحميل. لاحظ كيف وصل تركيز البلازما بشكل سريع للحالة الثابتة في هذه الطريقة.



الفصل الخامس

استقلاب الدواء والإطراح الكلوي

(Drug metabolism and renal elimination)

الاستقلاب الكبدي

الافراغ الكلوي

الاستقلاب الكبدي (Liver metabolism)

إن الكبد هو المقر الرئيسي لاستقلاب الدواء. وإن مرمى الاستقلاب هو إنتاج مُستقلبات (Metabolites) تكون قطبية (Polar)، أو مشحونة (Charged)، ويمكن إطراحها بواسطة الكلية. تُستقلَّب العوامل الذوابة بالشحم بواسطة الكبد باستخدام مجموعتين من التفاعلات، تدعى الطور I والطور II.

تكتنف تفاعلات الطور I كثيراً نظام الـ P-450. أما تفاعلات الطور II فهي اقترانات (Conjugations)، غالباً مع الجلوكورونيد (Glucoronide).

تُحوَّل تفاعلات الطور I الجزيئات أليفة الشحم إلى جزيئات أكثر قطبية بإدخال أو بالكشف عن (Unmasking) المجموعة الوظيفية القطبية، مثل الـ OH- أو NH₂- وتستخدم معظم هذه التفاعلات الإنزيمات الصُغروية (Microsomal P-450 enzymes)، وأن قليلاً من التفاعلات المصنَّفة كطور I لا تفعل ذلك.

إن تفاعلات الطور I هي الأسس لأحد آليات تأثر الدواء (Drug interaction). يوجد سلسلة كاملة من إنزيمات السيتوكروم (P-450) التي يمكن تثبيطها أو تحريضها. ومن هذه، الـ (CYP3A4) التي تلعب دوراً في استقلاب حوالي 50٪ من الأدوية الموصوفة حالياً. يؤثر تثبيط الـ (CYP3A4) بأحد الأدوية على مستويات أي دواء آخر يُستقلَّب أيضاً بالـ (CYP3A4). وتتضمن بعض الكتب قوائم من الأدوية التي تثبِّط أو تحرض الـ (CYP3A4) لا تحاول حفظ هذه القوائم. كن مُدركاً للمشكلة المحتملة وتعلم الأدوية المتأثرة الأكثر شيوعاً خلال اكتسابك الخبرة.

إن تفاعلات الطور II هي تفاعلات اقتران. إنها تدمج حمض الجلوكورونيك (Glucuronic) أو حمض السلفوريك، أو حمض الأسيتيك، أو أي حمض أميني (Amino acid) مع جزيء الدواء لتجعله أكثر قطبية. وتستطيع الأدوية عالية القطبية بعد ذلك الإنفراغ بواسطة الكلية.

الافراغ الكلوي (Renal excretion)

يَكْتَنِفُ الإطراح الكلوي للأدوية ثلاث عمليات فيزيولوجية: الترشيح الكُبيبي، والإفراز الأنبوبي الداني (Proximal)، وإعادة الامتصاص الأنبوبي القاصي (Distal).

1- الترشيح الكُبيبي (Glomerular): ينساب الدواء الحرّ خارج الجسم وفي البول - ليكون جزءاً من الرشاحة الكُبيبية. وإن حجم الجزيء هو العامل المحدد الوحيد عند هذه الخطوة.

2- الإفراز الأنبوبي الداني: تُفرز بعض الأدوية بفعاليّة في الأنبوب الداني.

3- إعادة الامتصاص الأنبوبي القاصي: قد تنتشر الأدوية غير المشحونة خارج الكلية وتفلت من الإطراح. وقد يُغيّر تعديل باهاء (pH) البول هذه العملية من خلال تبديل تأيُن (Ionization) الأحماض والأسس الضعيفة. وقد وُصفت هذه العملية في الفصل الثالث في سياق الانتشار اللافاعل (المُنْفَعِل) للأدوية عبر الأغشية. مع ذلك، يحتاج الدواء لكي يُفرغ أن يكون مشحوناً بحيث يُحبَس في البول ولا يستطيع عبور الغشاء لينسلّ راجعاً إلى داخل الجسم.

تذكرة: تُسيطر الأشكال غير البروتونية (A^- و B) عندما يكون الباهاء (pH) أعلى من الباكاف (pK). وتُسيطر الأشكال البروتونية (HA و BH^+) عندما تكون الباهاء (pH) أقل من الباكاف (pK).

القسم الثاني

الأدوية التي تؤثر على الجهاز العصبي المستقل

(Drugs that Affect the Autonomic Nervous System)

الفصل السادس: مراجعة للجهاز العصبي المستقل

الفصل السابع: النواهيض كولينية الفعل

الفصل الثامن: المناهضات كولينية الفعل

الفصل التاسع: النواهيض أدرينية الفعل

الفصل العاشر: المناهضات أدرينية الفعل

الفصل السادس

مراجعة للجهاز العصبي المستقل

(Review of the Autonomic Nervous System)

لماذا تُضمَّن هذه المادة؟

التشريح ذو العلاقة

تخليق، وتخزين، وإطلاق، ونزع النواقل

المُستقبِلات

القواعد العامة للتعصيب

لماذا تُضمَّن هذه المادة؟ (Why include this material?)

لماذا تُضمَّن مراجعة للجهاز العصبي المستقل في كتاب حول علم الأدوية (الفارماكولوجيا)؟ السبب الرئيسي أن علم الأدوية المُستقل (Autonomic pharmacology) يُسهَّل إذا كان لديك فهم لتشريح وفيزيولوجية الجهاز العصبي المستقل. لذلك، فالمراجعة السريعة للجهاز العصبي المستقل يجب أن تُبسِّط علم الأدوية. إضافة لذلك، أن علم لأدوية المستقل يشكل أُسس لعلم الأدوية القلبي الوعائي (Cardiovascular) وعلم أدوية (فارماكولوجيا) الجهاز العصبي المركزي. وبالتالي، فتعلُّم الجهاز المستقل بشكل شامل سيَدخِر وقتك وجهدك فيما بعد.

من المأمول أنك تعلمت تشريح وفيزيولوجيا الجهاز العصبي المركزي في دروس التشريح والفيزيولوجيا. دعنا نبدأ بامتحان موجز لنرى كم تتذكر ثم ننتقل لمراجعة الحقائق وثيقة الصلة بالموضوع.

املاً الفراغات في الجمل التالية. إذا عملت ذلك بسهولة، فأنت في مستوى جيد ويجب عليك تخطي بقية هذا الفصل.*

- 1 - تستعمل جميع الألياف قبل العقدة (Preganglionic fibres) في الجهاز العصبي المستقل ناقل _____ .
- 2 - الناقل العصبي الرئيسي في الألياف الودية خلف العقد (Sympathetic postganglionic) هو _____ .
- 3 - يسبب تنبيه التعصيب الودي للعين تقلص العضلة _____ ولذلك، _____ الحدقة.
- 4 - الخطوة المحددة للمعدل (Rate-limiting) في تخليق النورإبينفرين هي _____ .
- 5 - المسلك الرئيسي في إنهاء فعل النورإبينفرين هو _____ .
- 6 - تُتَوسَطُ أفعال الأسيتيل كولين المطلق (المتحرر) من الألياف اللاودية (Parasympathetic) في الأحشاء بمستقبلات _____ .
- 7 - المستقبلات الأدرينالية المسيطرة في القلب هي _____ .
- 8 - يسبب تنبيه المستقبلات α_1 غالباً _____ الأوعية الدموية.
- 9 - يسبب تنبيه الجهاز العصبي الودي _____ في تكوّن الجلوكوز الجديد (Gluconeogenesis) وتحلل الجليكوجين (Glycogenolysis).
- 10 - يسبب تنبيه المستقبلة β_2 في الرحم الحامل _____ العضلة للمساء.

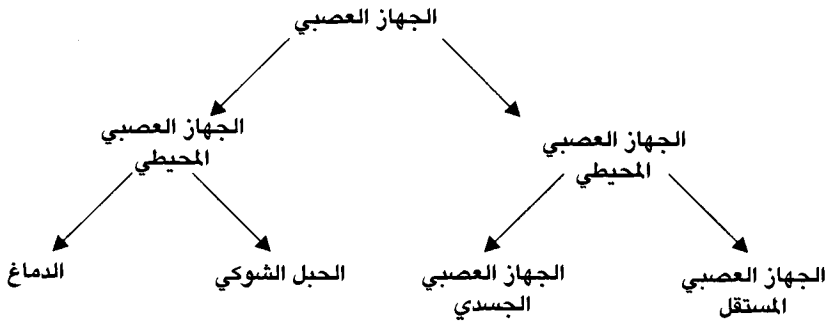
تتطلب بعض الجمل السابقة منك تزويد معلومات مُدَقَّقة في الاختيار ببراعة. إذا أكملت الأسئلة كلها بشكل صحيح، فتكون قد عملت بشكل ممتاز. وإذا أكملت معظمها، فتكون قد عملت بشكل جيد. وإذا كنت قادراً فقط على تعبئة قليل من الفراغات، فيرجى متابعة القراءة.

التشريح ذو العلاقة (Relevant anatomy)

يُقسَّم الجهاز العصبي إلى جزئين رئيسيين، الجهاز العصبي المركزي والجهاز العصبي المحيطي (الشكل 6-1). ويتشكّل الجهاز العصبي المركزي من

* الإجابات: (1) أسيتيل كولين (2) نورإبينفرين (3) الشعاعية، تتوسع (4) تشكيل ثنائي هيدروكسي فينيل ألانين (DOPA) بالتيروزين b- هيدروكسيلاز (5) الاسترداد (Reuptake) (6) موسكارينية (Muscarinic) (7) β_1 (8) تضيق (9) زيادة (10) ارتخاء

الدماغ (Brain) والحبل الشوكي (Spinal cord). ويحوي الجهاز العصبي المحيطي أي شيء غير ذلك، متضمناً كل المعلومات الحسيّة الذاهبة للدماغ وكل المعلومات المناسبة لخارج الدماغ. كما يقسم الجهاز العصبي المحيطي إلى فرعين، الجهاز العصبي الجسدي (Somatic) والجهاز العصبي المستقل. إن الجهاز العصبي الجسدي هو بشكل رئيسي الجهاز الحركي (Motor)، والذي يتضمن كل الأعصاب الذاهبة للعضلات. أما الفرع الآخر، الجهاز العصبي المستقل، فهو الجزء الذي نهتم به هنا.



(الشكل 1-6): يُظهر هذا المخطط التقسيمات الرئيسية للجهاز العصبي.

الجهاز العصبي المستقل مسؤول عن صيانة البيئة الداخلية في الجسم (الاستتباب: Homeostasis).

إن معرفة دور الجهاز العصبي المستقل في الاستتباب يجعل من السهل تذكّر الأعضاء الهدف التي تُخدّم بهذا النظام. من الواضح أن الجهاز القلبي الوعائي يحتاج لتنظيم، ولكن تحتاج أيضاً العضلة الملساء للسبيل المعدي المعوي ومختلف الغدد خلال الجسم أن تكون مرصودة باستمرار. دعنا نأخذ بالاعتبار أولاً بعض النقاط الحقيقية حول الجهاز العصبي المستقل الكامل قبل أن نفصم الجهاز إلى أجزاء.

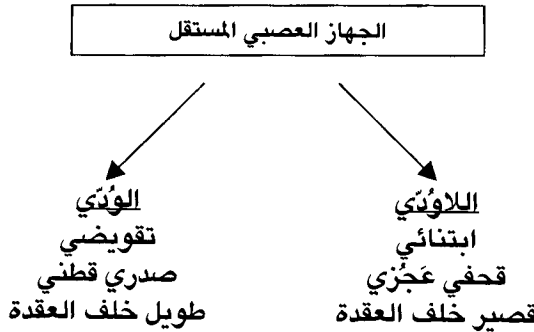
يُطلَب عَصَبُونين (Neurons) ضمن الجهاز العصبي المستقل للوصول إلى العضو الهدف، عَصَبُون قبل العقدة (Preganglionic neuron) وعَصَبُون خلف العقدة (Postganglionic neuron).

يتأصل العصبون قبل العقدة في الجهاز العصبي المركزي. ويُشكل مشبك (Synapse) مع العصبون خلف العقدة، الذي يتوضع جسم خليته في العقد المستقلة (Autonomic ganglia). وهذا بسيط بصورة كافية.

تُطلق جميع العصبونات قبل العقدة الأسيتيل كولين كناقل لها. ويرتبط الأسيتيل كولين بالمستقبلات النيكوتينية (Nicotinic) في الخلية خلف العقدة.

إن العبارة السابقة هي قاعدة عامة. ولسوف نعود للناقل والمستقبلات بتفصيل أكثر لاحقاً.

يُقسّم الجهاز العصبي المستقل إلى جهاز وُدِي (Sympathetic) وجهاز لاوُدِي (Parasympathetic) (الشكل 6-2).



(الشكل 6-2): توضيح للشعبتين الاثنتين للجهاز العصبي المستقل. ومع بعض الملامح الرئيسية لكل منهما.

إن الجهاز الوُدِي تقويضي (Catabolic)، ويعني أنه يحرق طاقة. إنه الوحيد المُكْتَنَف في استجابة القتال - أو - التهرّب (Fight-or-flight). إذا تذكرت ذلك، تُصبح معظم تأثيرات الجهاز العصبي الوُدِي لها معنى (محسوسة). ويُدعى الجهاز العصبي الوُدِي أيضاً الجهاز الصدري القطني (Thoracolumbar) لأن العُقَد تتوضع بجانب العمود الفقري في نواحي الصدر (Thoracic) والقطن (Lumbar)

إضافة لذلك، وبما أن العُقْدَ مَثْبُتَةٌ على طول الظهر، فتكون الألياف خلف العقدة طويلة الى حد بعيد. وتُشكّل المحاور (Axons) قبل العقدة ضمن الجهاز الوُدِّي مَشَابِك (Synapses) مع العديد من الخلايا خلف العقدة، مما يعطي هذا الجهاز فعلاً واسع الانتشار. لاحظ أن ذلك مُتَسَبِّحٌ مع استجابة القتال - أو - التهرُّب.

إن الجهاز اللاوُدِّي (Parasympathetic) ابتنائي (Anabolic)، ويعني أنه يحاول أن يحفظ الطاقة. وأحياناً ما يدعى الجهاز القحفي العَجْزِي (Craniosacral). وتوجد العَصَبَوَات قبل العقدة في جذع الدماغ وفي الناحية العَجْزِيَّة (Sacral) من الحبل الشوكي. تتوضع العُقْد في الجهاز اللاوُدِّي أقرب الى الأعضاء الهدف (ليست مَثْبُتَةٌ على طول العمود الفقري). ولذلك، تميل المحاور (Axons) قبل العقدة لأن تكون طويلة وتكون الألياف خلف العقدة أقصر. يميل المحور الواحد قبل العقدة ضمن الجهاز اللاوُدِّي لتشكيل مَشَبِك مع خلية واحدة أو خليتين خلف العقدة، معطياً فعلاً أكر تموضعاً للجهاز اللاوُدِّي.

تُطلق جميع الألياف اللاوُدِّيَّة خلف العقدة الأسييتيل كولين. ويتأثر (Interacts) الأسييتيل كولين في العضو الهدف مع المستقبلات الموسكارينية (Uscarinic).

إن الكلمة المفتاح (Keyword) هنا هي جميع (All). وهي أكثر مع المستقبلات الموسكارينية لاحقاً.

تُطلق معظم الألياف الوُدِّيَّة خلف العقدة النورإبينفرين. ويتأثر النورإبينفرين في العضو الهدف مع ضرب من المستقبلات.

الكلمة المفتاح هنا هي معظم (Most). يستخدم معظم الجهاز الوُدِّي النور إبينفرين، ولكن يوجد أيضاً الأسييتيل كولين (في الغدة العرقِيَّة). إضافة لذلك، إن لُب الكُظُر (Adrenal medulla) يعتبر جزء من الجهاز العصبي الوُدِّي ويُطلق الإبينفرين (Epinephrine) (80%) والنورإبينفرين. لاحظ أيضاً أن النورإبينفرين (NE) مكافئ للنور أدرينالين (Noradrenaline)، وأن الإبينفرين (EPI) مكافئ للأدريينالين (Adrenaline) [من هنا المصطلح أدريني (أدريينالي الفعَل) [Adrenergic].

تخليق، وتخزين، وإطلاق، ونزع النواقل (Synthesis, storage, release, and removal of transmitters)

إن تخليق، وتخزين، وإطلاق، ونزع النواقل هام لأنه يوجد أدوية تستهدف كل من هذه الخطوات. ليس من الضروري حقاً حُفظ السبيل التام لتخليق كل ناقل عصبي؛ ومع ذلك، فبعض النقاط هامة. دعنا نبدأ بالأسيتيل كولين (Acetylcholine).

يُتَخَلَّقُ الأسيتيل كولين من أسيتيل تميم الإنزيم [Acetyl Co A] (Acetyl Co A) وconezyme A والكولين. ويُنهي فعله بالأسيتيل كولينستران (Acetylcholinesterase).

من السهل تذكر طلائع الأسيتيل كولين من لفظ اسمه. لاحظ أن (acetyl Co A) زائد كولين (Choline) يعطي أسيتيل كولين (Acetylcholine) وبطريقة مماثلة، فالنهاية «إستران» (Esterase) تُسْتَعْرِفُ الإنزيم التي تُحطِّمُ الأسيتيل كولين.

دعنا نتحول الآن الى النورإبينفرين وقريبه النسبي، الإبينفرين. فمن المهم معرفة سبيل تخليق هذين المركبين، بالاسم على الأقل (الشكل 6-3). وقد تُحاول تذكّر تفاصيل الكيمياء الحيوية إذا كان لديك الوقت.

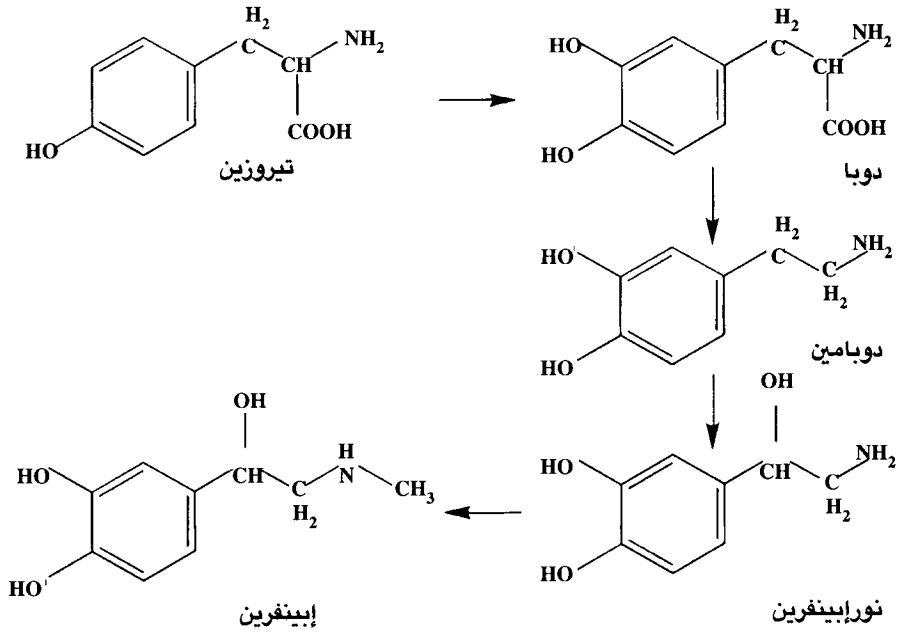
إن الخطوة المحددة للمُعدَّل في تخليق النورإبينفرين والإبينفرين هي تحويل التيروسين (Tyrosine) إلى دوبا (DOPA) (4,3 ثنائي هيدروكسي فينيل ألانين) بالتيروسين بيتا هيدروكسيلاز (Tyrosine β -hydroxylase).

تبدو هذه الخطوة كسؤال فحص في مكان غير متوقع نوعاً ما، رغم أنها ليست هامة جداً فارماكولوجياً.

يُنهي تأثير النورإبينفرين بشكل سائد باسترداده إلى العصبون الذي أُطلق منه.

ويمكن أن يُعطَّل النورإبينفرين أيضاً بإنزيمات الكبد (معظمه) والدماغ (بعضه). تدعى الإنزيمات المدركة (COMT) (كاتيكول - أوكسي - ميثيل ترانسفيراز (Catechol-*o*-methyltransferase)) والاكسيداز أحادي الأمين

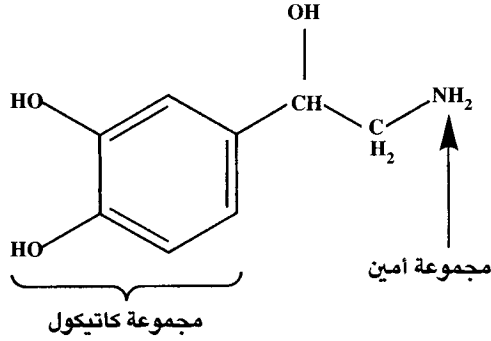
(Monoamine oxidase; MAO). وتأتي الأكسيدات أحادية الأمين (MAO) بشكلين اثنين: A و B.



(الشكل 3-6): يوضح هذا الشكل تخليق النورإبينفرين والإبينفرين. لاحظ العلاقة القريبة بين الدوبامين، والنورإبينفرين، والإبينفرين.

تلعب الكاتيكول أوكسي ميثيل ترانسفيراز (COMT) بشكل خاص في الكبد دوراً رئيسياً في استقلاب الإبينفرين والنورإبينفرين المنطلقان داخلياً (الدوران) والمُعطيان خارجياً.

ملاحظة: ستسَمَع كثيراً بالمصطلح كاتيكولامين (Catecholamine). ويشير ذلك إلى بنية هذه المجموعة من المركبات. فليها مجموعة كاتيكول ومجموعة أمين، كما يظهر في (الشكل 4-6).



(الشكل 4-6): يُوضح هذا الشكل البنية العامة للكاتيكولامين. تتكون مجموعة الكاتيكول من حلقة بنزين (Benzene) مع مجموعتي هيدروكسيل.

المُسْتَقْبَلَات (Receptors):

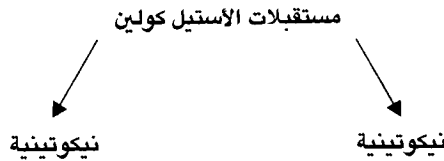
ربما تعلم، في هذه النقطة، أنه يوجد أصناف من المُسْتَقْبَلَات للنواقل العصبية. وينقسم كل صنف بدوره إلى نُمِيطَات (Subtypes).

فمن الآن لا تقلق حول النُمِيطَات، واهتم بالصنف الكبير. ودعنا لأجل البساطة ندرس أولاً مُسْتَقْبَلَات الأسيثيل كولين.

يوجد صنفين رئيسيين من المُسْتَقْبَلَات للأسيثيل كولين، موسكارينية (Muscarinic) ونيكوتينية (Nicotinic) (الشكل 5-6).

ويوجد نُمِيطَات للمُسْتَقْبَلَات الموسكارينية (M_1 , M_2 ، وهكذا)، كما يوجد نمطان من المُسْتَقْبَلَات النيكوتينية على الأقل. لا تحاول حفظ هذه النُمِيطَات حتى تفهم الصنف الأكبر.

جميع الألياف اللاوذية خلف العقدة تُطلق أسيثيل كولين. ويتأثر الأسيثيل كولين في العضو الهدف مع المُسْتَقْبَلَات الموسكارينية.



(الشكل 5-6): يُوضح هذا الشكل نمطي مستقبلات الأستيل كولين.

يجب أن تبدو هذه المعلومات مألوفة، لأنه قد سلَّط الضوء على نفس البيان في إطار سابق. وقد وُجدت هذه المستقبلات الموسكارينية بشكل سائد في الأحشاء (السبيل المعدي المعوي GI tract).

توجد المستقبلات النيكوتينية في الصفيحة الحركية الانتهائية (Motor end plate)، وفي جميع العقد المستقلة (Autonomic ganglia)، وفي لبُّ الكُظُر.

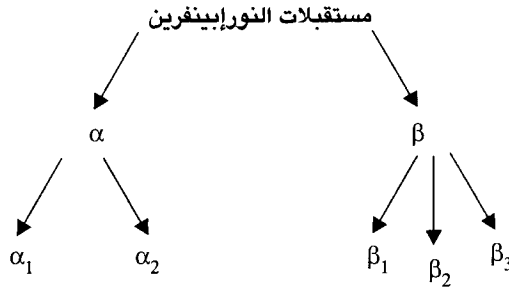
أتذكر الجملة العصبية الجسدية، التي تتحكَّم بالحركة؛ إنها تستخدم الأستيل كولين، وإن كل المستقبلات نيكوتينية. أتذكر العُقد المستقلة التي توجد في كلا الفرعين الوُدِّيِّ واللأودِّيِّ؛ تُطلَق جميع الألياف قبل العقدة الأستيل كولين، الذي يتأثر مع المستقبلات النيكوتينية. كوَّن بشكل ببساطة ملاحظة ذهنية بأن لبُّ الكُظُر يحوي مستقبلات نيكوتينية ولسوف يتحقق لك ذلك.

والآن إلى مستقبلات النورإبينفرين. فكثيراً ما يجدها الطلاب مزعجة وصعبة التعلُّم.

تقسم مستقبلات النورإبينفرين إلى مستقبلات ألفا (α) وبيتا (β). ويقسم كل من هذه المستقبلات ثانية، إلى α_1 و α_2 ، و β_1 ، و β_2 ، و β_3 ، على التوالي.

هناك مستقبلات α ، β أخرى، ولكنك يجب أن تُركِّز هنا على النُميطات الخمسة الظاهرة في (الشكل 6-6) توجد هذه المستقبلات في أعضاء هدفية خاصة. فمثلاً، يحوي القلب (Heart) مستقبلات β_1 بينما توجد مستقبلات β_2 في العضلة الهيكلية (Skeletal muscle)، والأوعية الدموية (Blood vessels) والعضلة المساء الشُعْبِيَّة (Bronchial smooth muscle)، وتوجد المستقبلات β_3 في النسيج الشحمي (Adipose tissue).

إن هذا التوضُّع لنمط المُستقبِل هو أساس المعالجة الدوائية. بهدف توجيه فعل الدواء الى العضو الصحيح فقد استُعرفت الأدوية (أو صُمِّمت) بحيث تؤثر فقط على نمط واحد أو نمطين من المستقبلات. وهذا مبدأ هام جداً في علم الأدوية والمعالجة الدوائية.



(الشكل 6-6): يُوضح هذا الشكل نُميطات المستقبلات للنورإبينفرين.

القواعد العامة للتعصيب (General rules of innervation)

ثمة أعضاء كثيرة معصبة بكلا الجهازين العصبيين الوُدِّي واللاوُدِّي. وللجهازين تأثيرات متعاكسة في معظم الأحوال.

يميل الجهازان العصبيان الوُدِّي واللاوُدِّي عندما يُعصَّب كلاهما نفس جهاز العضو لأن يملكا أفعالاً متعاكسة. تذكَّر عند دراسة هذه الأفعال أن الجهاز الوُدِّي (مهما كان نمط المستقبلية المُكتَنفة) يتواسط استجابة القتال - أو - التهَرَّب. فمثلاً، يُعصب كلا الجهازين الوُدِّي واللاوُدِّي القلب. يزيد الجهاز الوُدِّي سرعة القلب (Heart rate) والقَلْوصِيَّة (Contractility) من أجل عمل أسرع، بينما ينقص الجهاز اللاوُدِّي سرعة القلب (من أجل حفظ الطاقة). وإن الاستثناء الوحيد لقاعدة التأثير المعاكس هو الغدد اللعابية (Salivary glands). فيزيد كلا الجهازين الوُدِّي واللاوُدِّي الإفراز في الغدد اللعابية، ولكن الإفرازات هي مختلفة الأنماط.

تتضمن الأعضاء الهامة التي تستقبل التعصيب من كلا الجهازين العصبيين الوُدِّي واللاوُدِّي القلب، والعين، والعضلات المساء الشُعْبِيَّة، والعضلات المساء للسبيل المعدي المعوي، والعضلات المساء للمسلك التناسلي البولي.

في الإطار السابق، لاحظ غياب العضلات الملساء خلال الجهاز الوعائي (في الشرايين).

في حالة الراحة (ليس في أوضاع القتال - أو - التهرب)، تُضَبِّط معظم الأعضاء المُعَصَّبَة بشكل مزدوج بالجهاز اللاوُدِّي.

إن اعتماد (Dependence) الحالة هذه هام عند دراسة فعل الدواء. ففي الراحة، فإن الدواء الذي يحصر تأثيرات النورإبينفرين (الوُدِّيَة) سيكون له تأثير قليل. بينما سيكون للدواء الذي يحصر تأثيرات الأسيثيل كولين في المستقبلات الموسكارينية (اللاوُدِّيَة) تأثير قوي. وعلى نحو متباين، فسيكون مُحَصَّر النورإبينفرين تأثير أكبر في الوضع الذي تهيمن عليه استجابة القتال - أو - التهرب [مثل الرضخ الحاد (Acute trauma) أو الوضع المكرب جداً].

تتضمن معظم الكتب جدولاً مفصلاً عن الأعضاء الهدف مُدرجاً تأثيرات تفعيل الجهاز العصبي الوُدِّي مقابل اللاوُدِّي. انظر خلال الجدول وعلل أولاً الاستجابات الوُدِّيَة لاستجابة القتال - أو - التهرب: فيجب أن تتوسع الحدقتان، ويجب أن يزيد سرعة وقلوصية القلب، كما يجب أن تتوسع الشعيبات (Bronchioles)، ويُغلق المسلك المعدي المعوي [ترتخي الجدران وتتقلص المَصْرَات (Sphincters)]. ويجب أن تُغلق المثانة (Bladder) (ترتخي الجدران وتتقلص المَصْرَة)، كما ويجب أن يُحوّل الدم من المسلك المعدي المعوي والجلد الى العضلات. ويجب أن يزيد الاستقلاب إمداد الجلوكوز. وهذا أمر منطقي ولا يحتاج لأن يُحفظ.

إن معظم العضلات الملساء الوعائية معصبة بالجهاز العصبي الوُدِّي فحسب. وهذا يعني أن ضغط الدم والمقاومة المحيطة مُضَبِّطان بالجهاز العصبي الوُدِّي.

تذكّر أن العضلات الملساء الوعائية هي المثال الرئيسي للعضو الهدف الذي لا يحتوي على تعصيب مزدوج.

يُسبب تقلص العضلة الشعاعية (Radial) (تعصيب وُدِّي) توسيع (Dilation)، أو توسع الحدقة (Mydriasis) (استجابة وُدِّيَة متوقعة)، بينما يسبب تقلص العضلة الدائرية (Circular) (تعصيب لاوُدِّي) تضيق (Constriction) أو تَقْبُض الحدقة (Miosis) (استجابة لاوُدِّيَة متوقعة).

يمكن للاستجابات في العين أن تُربك الطلاب. أحد الطرق لتذكّر هذه الاستجابات هو بإدراك أن العضلة الشعاعية (Radial) تسبب توسيع (Dilation) توسع الحدقة (Mydriasis) وتسبب العضلة الدائرية (Circular) تضيق (Constriction) تقبض الحدقة (Miosis) (حيث لا يوجد أي حرف "d" بأي من الكلمات المتعلقة بالتضيق). أثناء الفحص التالي لعينك، إذا ما وسّع الطبيب حدقتك، اسأل ماذا يوجد في القطرات.

إن القلب هو المقر (Site) الرئيسي للمستقبلات β_1 .

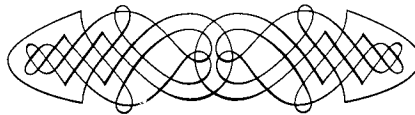
إذا كان الدواء نوعياً للمستقبلات β_1 ، فالتأثير الرئيسي سيكون على القلب. وإن المستقبلات β_1 مُكْتَنَفَةٌ أيضاً في إطلاق الرينين (Renin) من الكلية.

إن تفعيل المستقبلات β_2 يرخي العضلات للمساء.

وهذا نوعاً ما أمر عمومي، ولكنه مفيد في مساعدة تنظيم تعلّمك. وتوجد العضلات للمساء التي تحوي مستقبلات β_2 في الأوعية الدموية للعضلات الهيكلية (مؤدية لتوسيع الأوعية Vasodilation)، والمسلك المعدي المعوي، والجدران الشعبيّة، وجدار المثانة، وفي الرحم الحامل.

يسبّب تفعيل المستقبلات α تقلّص (Contraction) أو تضيق (Constriction)، وفي الأغلب تضيق الأوعية (Vasodilation).

مرة أخرى، هذا البيان مفيداً في تنظيم تعلّمك رغم أنه للتبسيط. يُقلّص تفعيل المستقبلات α الأوعية الدموية في السبيل المعدي المعوي، ويُقلّص العضلة الشعاعية في العين، ويُقلّص المصرّات في أماكن متنوعة، ويتواسط الدفع (القذف: Ejaculation). هذا الأخير هو التأثير الوحيد للجهاز العصبي الوُدّي الذي لا يتطابق بشكل صرّف مع استجابات القتال - أو - التهرب.



الفصل السابع

النواهض كولينية الفعل

Cholinergic Agonists

تنظيم الصنف

النواهض كولينية الفعل المباشرة

مُنَبِّطَات الكولينستيراز

تنظيم الصنف (Organization of class)

يهتم هذا الفصل، في الحقيقة، بجميع الأدوية التي تزيد النشاط في العصبونات كولينية الفعل، وتدعى أحياناً، مُحاكيات كولينية (لأنها تُحاكي فعل الأسيتيل كولين)، رغم أنني قد عنونت هذا الفصل «النواهض كولينية الفعل». ويوجد هدفين رئيسيين لفعل الدواء: المُستقبلة خلف العقدة وإنزيم الأسيتيل كولينستيراز الذي يُحطم الأسيتيل كولين.

تملك النواهض كولينية الفعل المباشرة فعلاً مباشراً على مُستقبلة الأسيتيل كولين. وبعض الأدوية نوعية للمستقبلة الموسكارينية؛ بعضها نوعي للمستقبلة النيكوتينية.

ذُكر نفسك أولاً، أين توجد المُستقبلات النيكوتينية والمُستقبلات الموسكارينية.

- 1- جميع العقد المستقلة فيها مُستقبلات نيكوتينية.
 - 2- جميع المُستقبلات في المُوصل العضلي العصبي (Neuromuscular junction) هي مُستقبلات نيكوتينية.
 - 3- جميع الأعضاء الهدف للجهاز العصبي اللاوذي فيها مُستقبلات موسكارينية.
- وبالطبع، توجد مُستقبلات أخرى كولينية الفعل، مثل تلك المتوضعة في

الجهاز العصبي المركزي (CNS) والغدد العرقيّة المُعصّبة بالجهاز العصبي الودي. ركّز على تعلّم الأنماط الثلاثة المذكورة أعلاه من الآن وأضف الأنماط الأخرى لاحقاً.

تفعل المحاكيات كولينية الفعل غير المباشرة بحصر استقلاب الأسيتيل كولين بواسطة الكولينستيراز. وتزيد هذه الأدوية بشكل مؤثّر تركيز الأسيتيل كولين في جميع المشابك كولينية الفعل (Cholinergic synapses).

يدعى الإنزيم النوعي للأسيتيل كولين بالأسيتيل كولينستيراز، إذ يوجد في كلا الأغشية قبل وخلف المشبكية. ويوجد إنزيمات كولينستيراز أخرى تستقلب أيضاً الأسيتيل كولين والأدوية ذات البنى المشابهة له. وكثيراً ما تدعى إنزيمات الكولينستيراز الأخرى هذه بالكولينستيراز الكاذبة (Pseudocholinesterase) أو الكولينستيراز اللانوعية، وهي وافرة في الكبد. لقد دُرست جيداً البنية والكيمياء الحيوية للأسيتيل كولينستيراز وتعتبر قصة مهمة. ويمكن أن توجد التفاصيل في معظم الكتب.

يُنتج تفعيل المستقبلات الموسكارينية الاستجابات التالية:

العين	تقبُّض الحدقة (تضيُّق الحدقة)
الجهاز القلبي الوعائي	نقص في سرعة القلب
الجهاز التنفسي (Respiratory)	تضيُّق شُعبي وزيادة الإفرازات
السبيل المعدي المعوي (GI)	زيادة الحركية، وارتخاء المَصرات
السبيل التناسلي البولي (GU)	ارتخاء المَصرات وتقلُّص جدار المثانة
الغدد	زيادة الإفرازات

ويُنتج تفعيل المستقبلات النيكوتينية تقلُّص العضلة (ارتخاف حِرْمي وضعف).

يمكن التكهّن بهذه التأثيرات اعتماداً على معرفتك لتأثيرات الجهاز العصبي اللاودي. ولذلك، فهذه مراجعة وليست قائمة لأشياء جديدة للتعلّم. (نحاول جعل ذلك بسيطاً).

النواهض كولينية الفعل المباشرة (Direct cholinergic agonists)

إسترات	(Esters)	القَلَوَانِيَات	(Alkaloides)
بيثا نيكول	(Bethanechol)	أريكولين	(Arecoline)
كارباكول	(Carbachol)	موسكارين	(Muscarine)
ميثاكولين	(Methacholine)	بيلوكارين	(Pilocarpine)

تقسم هذه الأدوية تقليدياً الى مجموعتين: إسترات الكولين والتي تتعلق بنيوياً بالأسيتيل كولين (مشار لها بـ «- كول - chol في أسمائها)، وقَلَوَانِيَات والتي لا تتعلق بالأسيتيل كولين وهي عموماً مشتقات نباتية. إن السبب الوحيد الذي يجعل هذا التمييز هاماً هو القَلَوَانِيَات بسبب أن البنية المعقدة لها لا تستقلب بالكولينستيراز.

إن تأثيرات جميع هذه العوامل هي موسكارينية بشكل شامل.

إن البيان السابق هو عموماً وليس حقيقة كئيّة. ومع ذلك، فإن الأدوية المفيدة علاجياً في التراكم المعقولة هي موسكارينية. وقد ذُكرت تأثيرات هذه الأدوية سابقاً، ولكن يمكن أن تُستخرج أيضاً من معرفتك بالجهاز العصبي اللاودي. وتعلق الفروقات بين الأدوية بمقاومتها لنشاط الكولينستيراز ونوع المستقبلات النيكوتينية.

يستخدم البيثانيكول (Bethanechol) في معالجة الاحتباس البولي.

إن للبيثانيكول الفائدة الإكلينيكية الأعظم من بين أدوية هذه المجموعة. ويستخدم لمعالجة مرضى الاحتباس البولي في الفترة التالية للجراحة أو لدى هؤلاء المصابين بالثانة عصبية المنشأ (Neurogenic bladder).

تتعلق التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية مباشرة مع تأثرها مع المستقبلات الموسكارينية.

إذا كنت تعرف أفعال هذه الأدوية، فستعرف أيضاً تأثيراتها الجانبية التي تُذكر غالباً لهذه الأدوية، والتي تشمل التعرق (Sweating) (زيادة إفراز العرق)،

والإلعاب (Salivation)، والضائقة في السبيل المعدي المعوي، ومِعْوَص (Cramps) بسبب زيادة التحرك (Motility).

النيكوتين ناهض مباشر في المستقبلات النيكوتينية.

يستعمل النيكوتين علاجياً لمساعدة المرضى في التوقف عن التدخين.

مُثَبِّطَات الكولينستِيرَاز (Cholinesterase inhibitors)

غالباً ما تُقسَم هذه الأدوية إلى مجموعتين أو ثلاثة بالاعتماد على بنيتها. وتظهر كلمات مثل أحادي - رباعي أمين (Mono- quaternary amine)، رباعي أمين - مضاعف، كاربامات، وفسفات عضوية في كثير من الكتب المدرسية كأسماء للمجموعات الفرعية (Subgroups) هذه. ولتحقيق غاياتنا سوف نقسم هذه المجموعات إلى مجموعتين: مثبطات قابلة للعكس (Reversible inhibitors)، وهي حُلُولَة بالماء، ومثبطات غير قابلة للعكس (Irreversible inhibitors) (الفسفات العضوية)، وهي حُلُولَة بالشحم.

مثبطات غير قابلة للعكس	مثبطات قابلة للعكس
دي إيزوبروبيل فلورو فسفات (Diisopropyl fluorophosphate)	إدروفونيوم (Edrophonium)
إكوثيوفات (Echothiophate)	نيوستجمين (Neostigmine)
إيزوفلوروفات (Isoflurophate)	بيريدوستجمين (Pyridostigmine)
مالاثيون (Malathion)	أمبينونيوم (Ambenonium)
باراثيون (Parathion)	ديميكاريوم (Demecarium)
سارين (Sarin)	فيزوستجمين (Physostigmine)
سومان (Soman)	

تتضمن المثبطات القابلة للعكس رباعيات الأمين والكاربامات وهي الأدوية المفيدة إكلينيكيًا. وتتنافس مع الأسيتيل كولين على المقر الفعال في إنزيم

الكولينستيراز. وتتضمن هذه المجموعة الأدوية ذات نهايات الأسماء « (-stigmine) - ستجمين» و « (-nium) نيوم».

تُفسر المثبطات الغير قابلة للعكس للإنزيم وتُعطلُّه. وتُستعمل مثبطات الكولينستيراز هذه بشكل واسع كمبيدة للحشرات (Insecticides) ويُشار لها بشكل شائع غازات الأعصاب. وتعتبر بسرعة جميع الأغشية، متضمَّنة الجلد والحائل الدموي الدماغى لأن الفسفات العضوية حلولة بالشحم.

لهذه الأدوية نفس الأفعال جميعها (والتأثيرات الجانبية) مثل الأدوية ذات الفعل المباشر (الموسكارينية). إضافة لذلك، فإن لها تأثيرات على الموصل العصبى العضلي (نيكوتينية) لأنها تزيد تركيز الأسيتيل كولين.

تُسبب هذه الأدوية نفس التأثيرات الجانبية مثل النواهض كولينية الفعل المباشرة. ولا شيء جديد هنا. كما تؤثر أيضاً على المستقبلات النيكوتينية، وبشكل أولي على الموصل العصبى العضلي، وهذه هي أسس استعمالها العلاجي. وتُسبب ارتجاجاً حَرَمياً (Fasciculation) وضعفاً عند الناس الطبيعيين وتستطيع تحسين قوة العضلة عند مرضى الوهن العضلي الوخيم (Myasthenia gravis). والوهن العضلي الوخيم هو مرض مناعي (Immune disease) حيث يحدث فَقْد في مستقبلات الأسيتيل كولين في الموصل العصبى العضلي، منتجاً ضعفاً وقابلية للتعب في العضلة الهيكلية.

وتستطيع هذه الأدوية التأثير على الجهاز كوليني الفعل في الجهاز العصبى المركزي (CNS)، إذا استطاع الدواء عبور الحائل الدموي الدماغى. تتراوح التأثيرات من رعاش (Tremor)، وقلق (Anxiety)، وتلمل (Restlessness) إلى سُبَات (Coma). وتعتبر الفسفات العضوية بسرعة إلى الجهاز العصبى المركزي (CNS)، بسبب ذوبانيتها في الشحم.

يستعمل الإدروفونيوم (Edrophonium) في تشخيص الوهن العضلي الوخيم.

الإدروفونيوم مثبط للكولينستيراز قصير المفعول ويُعطى داخل الوريد للمرضى المشتبه بأن الضعف لديهم سببه الوهن العضلي الوخيم. ولسوف

يُحسّن الدواء بشكل مفاجئ (دراماتيكي) قوة العضلة إذا كان لدى المرضى وهن عضلي وخيم. ماذا تعتقد أن تكون تأثيرات إعطاء مثبط الكولينستيراز إذا لم يكن لدى المرضى وهن عضلي وخيم؟*

يستعمل **النيوستجمين (Neostgmine)**، و**البيريديوستجمين (Pyridostigmine)**، والأمبينونيوم (Ambenonium) في معالجة الوهن العضلي الخيم.

تفعل هذه الأدوية الثلاثة بنفس طريقة الإدروفونيوم، ولكنها ذات فعل أطول. ولذلك، تستعمل في المعالجة وليس للتشخيص.

إن الاستعمالات الأخرى لمثبطات الكولينستيراز القابلة للعكس هي في معالجة الزرق مفتوح الزاوية (Open angle glaucoma) ولِعكس الحصار العصبي العضلي غير مُزال الاستقطاب بعد الجراحة.

وتُوصف عدة أدوية من هذه المجموعة لهذه الاستعمالات. يمكنك حفظ بعض منها إذا كان لديك الوقت.

لا يوجد استعمالات علاجية لمثبطات الكولينستيراز غير القابلة للعكس.

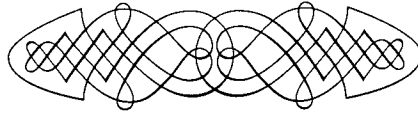
هذه العوامل ذات أهمية بسبب الكيمياء الحيوية المكتنفة في تأثر الدواء - الإنزيم وبسبب التسمم الشائع بهذه العوامل.

يستعمل **البراليدوكسيم (Pralidoxime)** و**الأتروبين (Atropine)** لمعالجة التسمم بالفسفات العضوية.

تُفسر الفسفات العضوية إنزيم الكولينستيراز، وبالتالي تُعطله. ويسطيع البراليدوكسيم (Pralidoxime) أن يُحلّمه (Hydrolyze) رابط الفسفات فيستنشيط الإنزيم. هذه الأعمال جيدة إذا لم يكن مركب الإنزيم - فسفات «قديماً Aged» (وهذه قصة معقدة جداً لأن تُتضمّن في هذا الكتاب، ولكنها مهمة إلى حد بعيد). إضافة لذلك، فإن البراليدوكسيم ليس فعّالاً في عكس تأثيرات الفسفات العضوية على

* قد تتضمن هذه التأثيرات زيادة الإفرازات ومَعص السيل المعدي المعوي (بسبب زيادة التحرك (Motility)).

الجهاز العصبي المركزي (CNS) لأنه لا يُعبّر الحائل الدموي الدماغي. ويمكن استعمال الأتروبين (مناهضة موسكارينية) أيضاً في التسمم بالفسفات العضوية لأنه يُحصِر تأثيرات زيادة الأسيتيل كولين، ولكن فقط عند المستقبلات الموسكارينية. فليس له تأثير على الموصل العصبي العضلي (نيكوتيني).



الفصل الثامن

المُناهضات (الضَواد) كولينية الفعل

(Cholinergic Antagonists)

تنظيم الصنف

المناهضات (الضواد) الموسكارينية

المُحصرات العُقديّة

المُحصرات العصبية العضلية

تنظيم الصنف (Organization of class)

تُناهض أدوية هذه المجموعة تأثيرات الأسيتيل كولين. ومعظم هذه الأدوية مناهضات (ضواد) مباشرة على المُستقبلة النيكوتينية أو الموسكارينية. تعمل بعض هذه الأدوية على قناة الأيون (Ion) المرتبطة مع المُستقبلة النيكوتينية ولايزال بعضها الآخر يُحصَر إطلاق الأسيتيل كولين.

المُناهضات (الضَواد) الموسكارينية (Muscarinic antagonists)

الأترابين (Atropine) هو المُناهضة (الضادة) الموسكارينية النموذجية.

من المفيد في هذه المجموعة من المركبات أن ندرس دواءً نموذجياً ثم نقارن به الأدوية الأخرى. والأترابين هو الدواء النموذجي للمُناهضات (للضواد) الموسكارينية.

جميع المُناهضات (الضواد) الموسكارينية هي مُناهضات (ضواد) تنافسية لارتباط الأسيتيل كولين بالمُستقبلة الموسكارينية.

تتنافس هذه الأدوية مع الأسيتيل كولين في الارتباط مع المستقبلة الموسكارينية. وليس لها فاعلية داخلية المنشأ (Intrinsic activity). وبعبارة أخرى، ليس لها أي تأثير في غياب الأسيتيل كولين.

إن التأثيرات والتأثيرات الجانبية لهذه الأدوية معاكسة للأدوية المدروسة في الفصل السابق (المحاكيات الكولينية: Cholinomimetics).

العين	توسيع الحدقة، وشلل العضلة الهدبية (Cycloplegia)
الجلد	عدم وضوح الإبصار (Blurred vision)
السبيل المعدي المعوي (GI)	نقصان التعرق، وبيعغ (Flushing)
القلبي الوعائي	نقصان الحركية والإفرازات
التنفسى	زيادة سرعة القلب (الجرعات العالية)
التناسلى البولى (GU)	توسع شُعْبَى ونقصان الإفراز
الجهاز العصبى المركزى (CNS)	احتباس بولى
	نُعاس، وهالوس (Hallucinations)، وسُبَات (غيبوبة).

قارن هذه التأثيرات مع تلك المذكورة في الإطار المقابل في الفصل 7. أهم شيءٍ للتذكُّر هو التأثيرات الجانبية الشائعة للأدوية ذات الخواص المضادة للفعل الكولينى لكثير من أدوية الجهاز العصبى المركزى (CNS): هي، جفاف العينين، وجفاف الفم، وضبابية الإبصار، والإمساك (Constipation)، والاحتباس البولى. إذا أتقنت التأثيرات المضادة للفعل الكولينى الآن، فسوف يُنقذك ذلك من جهد كبير لاحقاً.

يتوافر حالياً الكثير من المُنَاهِضَات (الضواد) الموسكارينية وليس لجميع أسمائها أهمية متشابهة. وقد تفيد هنا بعض تمارين تعرف الأسماء.

المناهضات (الضواد) الموسكارينية

أترابين (Atropine)	بنزوتروپين (Benztropine)	بيرينزيبين (Pirenzepine)
إبراتروپيوم (Ipratropium)	سيكلوبنتولات (Cyclopentolate)	بروبانثيلين (Propantheline)
سكوبولامين (Sopolamine)	دي سيكلومين (Dicyclomine)	تولتيرودين (Tolterodin)
	جليكوبيرولات (Glycopyrrolate)	تري هيكسيفينيديل (Trihexyphenidyl)
	أوكسي بوتينين (Oxybutynin)	تروبيكاميد (Tropicamide)

لبعض هذه الأدوية استعمال خاص. فتعلم أسماء هذه الأدوية أولاً ثم أضف الأخرى لاحقاً.

تُستعمل المناهضات (الضواد) الموسكارينية قبيل الجراحة لإنقاص الإفرازات.

يستعمل السكوبولامين (Scopolamin) للوقاية من داء الحركة (Motion sickness).

إن للسكوبولامين تأثير في الجملة العصبية المركزية (CNS) لإنقاص داء الحركة. ويعطى عادة باستعمال رقعة بطريق الجلد (Transdermal patch).

يستعمل الإبراتروبيوم (Ipratropium) في معالجة المرض الرئوي الانسدادي المزمن (Chronic obstructive pulmonary disease; COPD) لإحداث توسيع الشعب.

كما تعلم من الفصل السادس، يؤدي تفعيل المستقبلات β_2 إلى ارتخاء

العضلة الملساء في الشجرة الشُعْبِيَّة. وبالتالي، تُنتج نواهض β_2 توسيع الشُعْب. وكذلك تفعيل المناهضات (الضواد) الموسكارينية، مثل الإبراتروبيوم (Ipratropium). ويجب معرفة الفيزيولوجية المَرَضِيَّة المُسْتَبْطِنَة للمرض الرئوي (Pulmonary disease) ومرتسمات (بروفيلات) الأثر الجانبي لمختلف موسَّعات الشُعْب بالنسبة لمريض خاص لتقرير هل يستعمل ناهض β_2 أو مناهضة (ضادة) موسكارينية.

تُسْتَعْمَلُ المناهضات (الضواد) الموسكارينية في التواتر البولي (Urinary frequency)، وإلحاح البول (Urgency)، وسلس البول الإلحاحي (Urge incontinence) المُسَبَّبُ بفرط نشاط المثانة (العضلة الدافعة Detrusor).

إن فرط نشاط الدافع سبب شائع لسلس البول عند المرضى كبار السن. التولتيرودين (Tolterodine) والأوكسي بوتينين (Oxbutynin) هما العاملين النوعيين المستعملين من هذا الصنف.

وتستعمل أدوية أخرى من هذه المجموعة لإحداث توسيع الحدقة ولمعالجة المرضى بداء باركسون (Parkinson's disease)، وكمساعادات في معالجة مُتَلَازِمَة الأمعاء المتهيجَة (Irritable bowel syndrome).

المُحَصِّرَاتُ العُقْدِيَّةُ (Ganglionic blockers)

تعمل المُحَصِّرَاتُ العُقْدِيَّةُ بالتداخل مع الفعل خلف العقدة للأسيثيل كولين. فهي تُحصر فعل الأسيثيل كولين عند المستقبلة النيكوتينية لجميع العُقَدِ المستقلَّة. هذه الأدوية نادرة الاستعمال إكلينيكيًا جداً.

المُحَصِّرَاتُ العَصْبِيَّةُ العَضَلِيَّةُ (Neuromuscular blockers)

هذه الأدوية بعيدة قليلاً عن قسم الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي المستقل. ومع ذلك، فسوف ندرسها هنا لأنها تُحصر تأثيرات الأسيثيل كولين بالتأثر مع المستقبلات النيكوتينية. كما أن احتمالها هنا أيضاً يجعل من الأسهل التعلّم حول هذه الأدوية وتأثيراتها الجانبية. وهدف هذا الكتاب هو جعل ذلك أسهل لك.

تُستعمل الأدوية التي ترتبط تنافسياً مع المستقبلات النيكوتينية كمُحصِرَات عصبية عضلية.

تُستعمل أدوية الحصر العصبية العضلية التنافسية لإحداث ارتخاء العضلات الهيكلية.

ترتبط جميع هذه الأدوية بجميع المستقبلات النيكوتينية (في الموصل العصبي العضلي والعقد المستقلة) وبعضها يرتبط فعلياً بالمستقبلات الموسكارينية لمدى صغير. تعمل المُحصِرَات العصبية العضلية بشكل انتقائي نسبياً في المستقبلات النيكوتينية في الموصل العصبي العضلي. وتختلف في فاعليتها ومدة فعلها.

وتصنف الأدوية كمُحصِرَات مزيلة للاستقطاب أو غير مزيلة للاستقطاب (اللااستقطابية) اعتماداً على آلية فعلها. يرتبط المُحصِر المزيل للاستقطاب بالمستقبلات ويفتح قناة الأيون (Ion channel)، منتجاً إزالة استقطاب (Depolarization) للصفحة الانتهائية (End plate) (ومن هنا اسمه). أما المُحصِرَات غير المزيلة للاستقطاب (اللااستقطابية) فترتبط بالمستقبلات، ولكن لا تفتح قناة الأيون.

يمكن عكس تأثيرات جميع هذه الأدوية بإعطاء مُثبِّط كولينستيراز (لزيادة مقدار الأسيتيل كولين المتوافر ليتنافس مع مُحصِر المستقبلات). ويُعطى غالباً مُناهضة (ضادة) موسكارينية بنفس الوقت. هل تستطيع أن تُفسِّر لماذا؟
تلميح: أنت تريد فقط زيادة تركيز الأسيتيل كولين عند الموصل العصبي العضلي، الذي هو نيكوتيني، ولكن مُثبِّط الكولينستيراز يعمل في كل مكان.

السكسينيل كولين (Succinyl choline) هو مُحصِر عصبي عضلي مُزِيل للاستقطاب.

ولجعل الأشياء أبسط، تحتاج أن تعرف فقط عاملاً واحداً مزياً للاستقطاب: السكسينيل كولين. يُزيل السكسينيل كولين استقطاب الموصل العصبي العضلي. وله فعل قصير. وقد ترابط استعماله مع حدوث فرط الحرارة الخبيث (Malignant hyperthermia)، والذي قد يكون مميتاً.

دعنا الآن تنتقل إلى المحصرات اللااستقطابية (Nondepolarizing blockers). ويوجد العديد منها.

المحصرات اللااستقطابية (Nondepolarizing blockers)

ميفا كوريوم (Mivacurium)	D-توبوكورارين (D-Tubocurarine)
بانكورونيوم (Pancuronium)	جالامين (Gallamine)
بيبيكورونيوم (Pipcuronium)	أتراكوريوم (Atracurium)
روكورونيوم (Rocuronium)	دوكساکوريوم (Doxacurium)
فيكورونيوم (Vecuronium)	يوديد الميتوكورين (Metocurine iodide)

لاحظ أن معظم أسماء الأدوية تحوي الحروف «(Cur-) كور» فعندما ترى ذلك فهذا يجعل من الأسهل تمييز أدوية هذه المجموعة. تعلم أسماء الجالامين وال d-توبوكورارين أولاً فيبدو أنها تظهر كثيراً جداً في الفحوص.

يمكن حصر الموصِل العصبى العضلى (والمشابك كولينية الفعل الأخرى) بالأدوية التي تُحصر إطلاق الأسيتيل كولين.

يُحصر ذيفان البوتولينيوم (Botulinum toxin) إطلاق الأسيتيل كولين في جميع المشابك كولينية الفعل.

نغز عادة ذيفان البوتولينيوم كسُم قوي جداً يسبب التسمم السجقي (Botulism). ومع ذلك، فقد وجد حديثاً أن له استعمالاً علاجياً في معالجة التشنج العضلي المطول. حيث أن حقن مقداراً صغيراً من الذيفان مباشرة في الليف العضلي يؤدي إلى ارتخاء العضلة.

يُستعمل الدانترولين (Dantroline) لمعالجة فرط الحرارة الخبيث.

وقد أُفردَ بصورة مستقلة. لم يكن هناك مكان جيد لوضع الدانترولين، وتحتاج لمعرفة اسمه واستعماله. وقد ترغب أيضاً في تعلم آلية فعله.

الفصل التاسع

النواهض أدرينية الفعل (Adrenergic agonists)

تنظيم الصنف

النواهض ذات المفعول المباشر

الدوبامين

العوامل ذات المفعول غير المباشر

التأثيرات القلبية الوعائية للنورإبينفرين، والإبينفرين،
والإيزوبروتيرينول

تنظيم الصنف (Organization of class)

يهتم هذا الفصل بالأدوية التي تحاكي تأثيرات تنبيه العصب أدريني الفعل أو تنبيه لب الكظر (Adrenal medulla). وبكلمة أخرى، تُحاكي هذه المركبات تأثيرات النورإبينفرين أو الإبينفرين. وأحياناً يُشار لهذه الأدوية بالمحاكيات الأدرينية (Adrenomimetics) أو محاكيات الودي (Sympathomimetics). تذكّر أن أفعال الجهاز العصبي الودي تُتوسط عبر المستقبلات الألفا والبيتا (α و β).

تذكّر أن:

(α_1) = معظم العضلات الملساء الوعائية؛ النواهض تُقلّصها.

(β_1) = القلب؛ النواهض تُزيد السرعة.

(β_2) = العضلات الملساء التنفسية والرحمية؛ النواهض تُرخيها.

هناك تأثيرات أخرى للتنبيه الودي، ولكن الثلاثة المذكورة في الإطار السابق هي الأكثر أهمية.

افتراض أن لديك مريض عمره 65 عاماً مع تاريخ طويل لمرض المسلك الهوائي التفاعلي. ولديه حديثاً نوبة قلبية خفيفة. وأتى إليك الآن بسبب اشتداد مرض مسلكه الهوائي. وتريد أن ترخي العضلة الملساء للقصبات (Bronchials) دون تنبيه القلب (لا تريد أن تعرض للخطر وظيفة قلبه بزيادة مقدار العمل القلبي). فإذا استطعت تنبيه المستقبلات (β_2) في المسلك التنفسي نوعياً، فستستطيع معالجة هذا المريض بنجاح. يوضح هذا المثال لماذا يكون هاماً أين تتوضع المستقبلات وأي الأدوية نوعية لأي من المستقبلات.

تُقسّم النواهض أدرينية الفعل غالباً إلى عوامل ذات مفعول مباشر وذات مفعول غير مباشر. وهذا تمييز مفيد لعدة أسباب. فالأدوية ذات المفعول غير المباشر لا ترتبط بمستقبلات نوعية، ولكن تعمل بإطلاق النورإبينفرين المخزون. وهذا يعني أن أفعالها غير نوعية. ترتبط الأدوية ذات المفعول المباشر بالمستقبلات، لذلك فمن الممكن أن يكون فعلها ذي نوعية (Specificity).

وأحياناً تُقسّم الأدوية أيضاً إلى كاتيكولامينات ولاكاتيكولامينات. وهذا تقسيم آخر يعتمد على البنية (وتركيزنا هنا ليس على البنى). ومع ذلك، يفيد هذا التمييز لغرض مفهوم واحد. فهل نتذكر من الفصل السادس أن النورإبينفرين يُستقلّب بالكاتيكول أو أكسي ميثيل ترانسفيراز (COMT) والأوكسيداز أحادي الأمين (MAO)؟ حسناً، فالكاتيكولامينات الأخرى تُستقلّب أيضاً بهذه الإنزيمات؛ مع ذلك، اللاكاتيكولامينات ليست كذلك.

النواهض ذات المفعول المباشر (Direct-acting agonists)

التركيز هنا هو على تعلّم نوعية (Specificity) الأدوية لمستقبلاتها المُستهدفة. وإذا عرفت أثر تنبيه المستقبلات الهدف، فيمكنك استنتاج أفعال الدواء وتأثيراته الضائرة (Adverse effects).

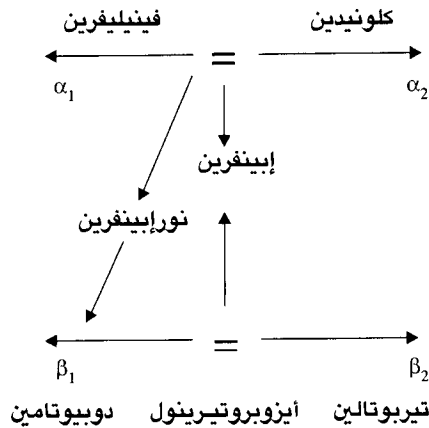
فقط الإبينفرين (Epinephrine) والنورإبينفرين (Norepinephrine) يُفَعَلان كلا المستقبلات الألفا والبيتا (β_1 و β_2).

رغم أن هذا هو إفراط في التبسيط، إلا أنه يوفر نقطة بداية مفيدة. تعمل باقي

الأدوية ذات المفعول المباشر إما على المستقبلات الألفا (α) أو البيتا (β) (الشكل 1-9). إضافة إلى ذلك، لها تأثيرات متعادلة تقريباً على المستقبلات (β_1 و β_2).

للإبينفرين عدد من الاستعمالات، تتضمن معالجة التفاعلات الأرجية (Allergic reactions) والصدمة (Shock)، وضبط النزف الموضعي، وإطالة فعل المخدرات الموضعية.

للنورإبينفرين (Norepinephrine) ألفة منخفضة نسبياً للمستقبلات (β_2).



(الشكل 1-9): يُظهر هذا الشكل تصنيف النواهِض أدرينية الفعَل. أظهرت الألفة للمستقبلات الألفا (α) في أعلى المبيان والألفة للمستقبلات البيتا (β) في الأسفل. للإبينفرين والنورإبينفرين ألفة لكلا المستقبلات الألفا (α) والبيتا (β) ولذلك وضعا في الوسط.

يُفَعِّلُ النورإبينفرين كلا المستقبلات (α و β)، ولكنه يفعَلُ المستقبلات (β_1) أكثر من المستقبلات (β_2). النورإبينفرين ليس مفيداً في معالجة التشنج القسبي (Bronchospasm) بقدر الإبينفرين بسبب ألفته المنخفضة نسبياً للمستقبلات (β_2) لماذا؟ لأن العضلة المساء للقصيبات (Bronchioles) ترتخي بتفعيل المستقبلات (β_2).

دعنا الآن نتحرك لدراسة الأدوية النوعية لـ (α و β) الأدوية النوعية لـ (β_2)
أسهل، لذلك دعنا نبدأ بها.

الدواء	المُستقبلة	التأثير الإكلينيكي
فينيليفرين (Phenylephrine)	ناهض المُستقبلة (α_1)	مزيل الاحتقان الأنفي
كلونيدين (Clonidine)	ناهض المُستقبلة (α_2)	ينقص ضغط الدم من خلال فعل مركزي

التأثير الرئيسي لتنبية (α_1) (بناهض مثل الفينيليفرين) هو تضيق الأوعية (Vasoconstrictor) إن تطبيق مضيق أوعية في المجرى الأنفي ينقص جريان الدم موضعياً وينقص الإفرازات، فيعمل بالتالي كمزيل احتقان. إن فعل الكلونيدين أكثر تعقيداً وهو لا يقع في نطاق هذا الفصل. ومع ذلك، فمن المفيد أن نعرف أنه ناهض نوعي لـ (α_2).

الدواء	تأثير المستقبلية	التأثير الإكلينيكي
دوبوتامين (Dobutamine)	ناهض (β_1)	يزيد مُعدّل القلب والنتاج القلبي
إيزوبروتيرينول (Isoproterenol)	ناهض ($\beta_2 = \beta_1$)	
ألبوتيرول (Albuterol)	ناهض (β_2)	يزيل التضيق القصبي
تيربوتالين (Terbutaline)		
ميتابروتيرينول (Metaproterenol)		

تقع ألفة هذه الأدوية أساساً في طيف (Spectrum) من المستقبلات (β_1) إلى (β_2) أنظر الشكل (9-1). والدوبوتامين (Dobutamine) أقرب إلى النهاية (β_2) في هذا الطيف: التيربوتالين (Terbutaline) وأقربائه أقرب للنهاية (β_2) ويقع الأيزوبروتيرينول (Isoproterenol) في وسط الطيف.

الدوبامين (Dopamine)

إن الدوبامين كاتيكولامين بالبنية وهو طليعة للنورإبينفرين (أنظر الشكل 6-3). تتوضع مُستقبلات الدوبامين بأحاء الجسم وفي الجهاز العصبي المركزي. وإن مفعول الدوبامين بالجرعات العالية مشابه جداً للإبينفرين (Epinephrine).

يُسبب الدوبامين (Dopamine)، بالجرعات المنخفضة، توسع الأوعية الكلوية والتاجية. كما يُفَعِّل أيضاً المستقبلات (β_1) في القلب.

في معالجة الصدمة، يزيد الدوبامين سرعة القلب والنتاج القلبي بينما بنفس الوقت يوسع الشرايين الكلوية والتاجية. يُفيد فعل الدوبامين في التسريع الوعائي الكلوي في محاولات حفظ جريان الدم الكلوي والوظيفة الكلوية عند وجود نقصان إرواء نسيجي شامل (صدمة Shock).

العوامل ذات المفعول غير المباشر (Indirect-acting agents)

تعمل العوامل المحاكية للودي ذات المفعول غير المباشر بإطلاق النورإبينفرين المخزون سابقاً.

إن تأثيرات هذه الأدوية واسعة الانتشار وليست نوعية لأنها تعمل بإطلاق النورإبينفرين المخزون. الإيفيدرين (Ephedrine) والفنيل بروبانولامين (Phenylpropanolamine) هما مزيلان الاحتقان الأنفي. كما استعمل الفنيل بروبانولامين ككابت شهية (Appetite suppressant). لاتنزعج إذا لم تستطع تذكر هذه الأدوية. كن حريصاً، مع ذلك أن لاتخلط الفنيل إيفرين (Phenylephrine) (ناهض α_1 نوعي) مع هذين الدوائين المتشابهين المسميين عوامل لا مباشرة.

الأمفيتامين (Amphetamine) وقريبه، الـ «ميثيل فينيديت» (Methylphenidate)، هما منبهان للجهاز العصبي المركزي ويُستعملان لمعالجة اضطراب نقص الانتباه نتيجة لفرط النشاط عند الأطفال (Attention deficit hyperactivity disorder in children).

إن الأمفيتامين والكثير من أقربائه هي محاكيات وُدية ذات مفعول لا مباشر والتي أُسيء استعمالها بسبب مقدراتها المنبهة نفسياً (Psychostimulant).

التأثيرات القلبية الوعائية للنورإبينفرين، والإبينفرين، والإيزوبروتيرينول

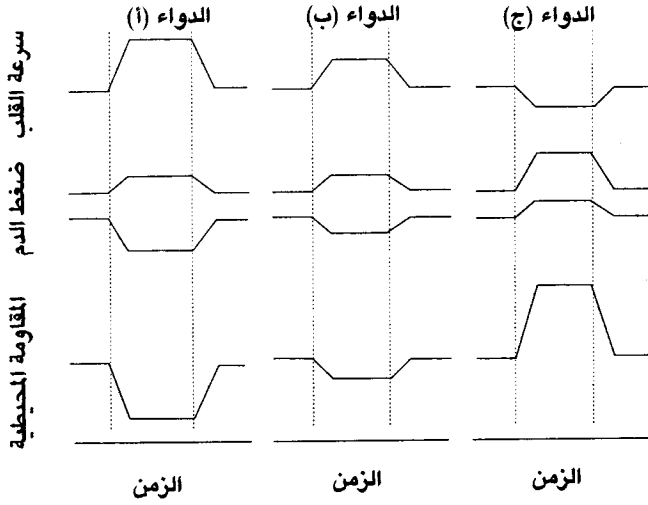
قبل أن نترك المُفعَّلات أدرينية الفعل، من المفيد أن نأخذ بالاعتبار وبالتفصيل الأفعال القلبية للإبينفرين، والنورإبينفرين، والإيزوبروتيرينول. وتعتبر بعض الكتب المدرسية الدوبامين (Dopamine) في هذا السياق. خذ بعين الاعتبار تأثيرات هذه العوامل على سرعة القلب، والنتاج القلبي، والمقاومة المحيطة الإجمالية، ومتوسط الضغط الشرياني. فإذا وجدت هذه التأثيرات سهلة كفاية للتذكر، حاول إضافة تأثيراتها لقاعدة معطياتك الذهنية حول ضغط الدم الانقباضي (Systolic) والانبساطي (Diastolic).

يزيد النورإبينفرين المقاومة المحيطة الاجمالية ومتوسط الضغط الشرياني.

يُسبب النورإبينفرين من خلال تنبيه المستقبلات الألفا (α) تضيق جميع الأَسِرَّة الوعائية الرئيسية. ويسبب هذا بدوره زيادة المقاومة والضغط. وتسبب الزيادة في ضغط الدم زيادة منعكسة في النتاج اللاودي إلى القلب، والذي يعمل على إبطاء القلب. لذلك، تنقص سرعة القلب عادة بعد إعطاء النورإبينفرين بالرغم من التفعيل المباشر للمستقبلات (β_1)

يؤثر الإبينفرين بشكل سائد على القلب من خلال المستقبلات (β_1)، مسبباً زيادة في سرعة القلب والنتاج القلبي.

رغم أن الإبينفرين يُفَعِّلُ كلاً من المستقبلات (α و β)، فإذا ما أُعطي جهازياً (مجموعياً) (Systematically) فتأثيراته العالية هي التأثيرات على القلب. إنه يزيد سرعة القلب، وحجم السكتة (Stroke)، والنتاج القلبي. وتكون تأثيرات الإبينفرين على ضغط الدم والمقاومة المحيطة معتمدة على الجرعة. ففي الجرعات المنخفضة، يوجد هبوط في المقاومة المحيطة كنتيجة لتوسُّع الأوعية في الأَسِرَّة العضلية الهيكلية (Skeletal muscle beds) (أثر β_2) وفي الجرعات الأعلى، يوجد بعض التضيق للأوعية (α_1) موازناً للتوسع الوعائي (β_2)، مُسبباً تبدالاً قليلاً أو عدم تبدل في المقاومة المحيطة. أما على مستوى الجرعات الأعلى الواضحة، فسيكون تضيق الأوعية (α_1) سائداً، مسبباً زيادة في المقاومة المحيطة وضغط الدم.



(الشكل 9-2): حُطَّت تأثيرات التسريب الوريدي (IV infusion) لثلاثة عوامل مختلفة على سرعة القلب، وضغط الدم (الانقباضي والانبساطي)، والمقاومة الوعائية المحيطية. أعطيت الأدوية خلال الزمن المشار له بالخطوط المنقطعة العمودية. أي مخطط يمثل تأثيرات الإبينفرين؟ والنورإبينفرين؟ والأيزوبروتيرينول؟ (عُد إلى حاشية النص لتدقيق أجوبتك).

يُسبب الأيزوبروتيرينول نقصاً ملحوظاً في المقاومة الإجمالية وزيادة في سرعة القلب والنتاج القلبي.

تذكر أن الأيزوبروتيرينول هو ناهض لجميع المستقبلات البيتا (β). لذلك، لايسبب تضيق الأوعية بالعضلة الملساء الوعائية (α1) وأن توسع الأوعية في الأَسْرَة العضلية الهيكلية (β2) غير مُعَاكَسَة. فيسبب ذلك نقصاً واضحاً في المقاومة المحيطية. ينبّه الأيزوبروتيرينول أيضاً المستقبلات (β1) في القلب، مسبباً زيادة في سرعة القلب وحجم السَكَّة.

أي من المخططات في (الشكل 9-2) يمثل التبدُّلات الناتجة عن إعطاء الإبينفرين؟ والنورإبينفرين؟ والإيزوبروتيرينول؟*

* الإجابات: (الدواء «أ») أيزوبروتيرينول؛ (الدواء «ب») إبينفرين؛ (الدواء «ج») نورإبينفرين.

الفصل العاشر

المُناهضات أدرينيَّة الفعل (Adrenergic Antagonists)

تنظيم الصنف

المُحصرات المركزية

مُحصرات المستقبلات الألفا (α)

مُحصرات المستقبلات البيتا (β)

المُحصرات المختلطة للمستقبلات الألفا والبيتا

تنظيم الصنف (Organization of class)

يمكن حصر تأثيرات الجهاز العصبي الودي إما بإنقاص التدفق الودي من الدماغ، وكبَّت إطلاق النورإبينفرين من النهايات (Terminals)، أو بحصر المستقبلات خلف المشبك. تقلُّ المُناهضات أدرينية الفعل فعالية تنبيه الودي وتأثيرات النواهِض المطبَّعة خارجية المنشأ، مثل الأيزوبروتيرينول. تقسم مُناهضات المستقبلات في معظم الأحيان إلى مُناهضات المستقبلات الألفا (α) ومُناهضات المستقبلات البيتا (β). سنعمل بهذا التصنيف أيضاً.

المُحصرات المركزية (Central blockers)

عند هذه النقطة نحن جاهزون أخيراً لمناقشة قصيرة حول نواهِض (المستقبلة - α_2) نعم، لقد كَتَبْتُ نواهِض، وليس مُناهضات - في فصل حول المناهضات.

تقلُّ النواهِض (α_2) الفعالية العصبية الودية وتُستعمل لمعالجة فرط ضغط الدم (Hypertension).

يُثَبِّطُ تفعيل المستقبلة (β) كلا من النتاج الوُدي من الدماغ وإطلاق النورإبينفرين من النهايات العصبية. وقد ذكرنا مسبقاً أحد هذه الأدوية - كلونيدين (Clonidine). ويوجد إثنان آخران على الأقل - جوانابنز (Guanabenz) وجوانفاسين (Guanfacine). يُسْتَقَلَبُ الـ α -ميثيل - دوبا (α -Methyl-DOPA) إلى α -ميثيل نورإبينفرين، وهو أيضاً ناهض المستقبلة (α_2) لقد وَجَدَتْ نواهض المستقبلات (α_2) أن لها استعمالاً في معالجة فرط ضغط الدم لأنها تُقلل النتاج من الدماغ للجهاز العصبي الوُدي.

مُحصِرَاتِ الْمُسْتَقْبَلَاتِ الْآلِفَا (α) (α -Blockers)

تملك العديد من المركبات بعض الفعالية المُحصِرة للمستقبلات الـ α بالإضافة لفعاليتها الأُولي. فمثلاً، مُضَادَاتِ الذُّهَانِ (Antipsychotics) خواص مُناهضة للمستقبلات الـ α وتُعتبر هذه الأفعال، في حالة مُضَادَاتِ الذُّهَانِ، كتأثيرات جانبية (Side effects). فللأدوية المدروسة هنا فعل أولي كمناهضات للمستقبلات الـ α .

تسمح معظم مناهضات المستقبلات الـ α بتوسيع الأوعية، وبالتالي، تنقص ضغط الدم.

تذكّر أن تفعيل المستقبلة الـ α يسبب تضيق الأوعية. فيجب أن يتلوه أن إحصار المستقبلة الـ α سوف يُنتج توسع الأوعية. وهذا حقيقي خاصة عند تأجيل (تخفيف) (Firing) الجهاز العصبي الوُدي. فمثلاً، يكون الجهاز العصبي الوُدي أكثر فعالية في الحفاظ على ضغط الدم عندما يكون الشخص واقفاً من أن يكون مستلقياً. وهذا هو السبب في أن إحصار المستقبلة الـ α يسبب نقصاً أكبر في ضغط الدم في وضع الوقوف. ويدعى هذا التأثير انخفاض الضغط الوُضعي (Postural hypotension).

تتعلق التأثيرات الجانبية لمُحصِرَاتِ الْمُسْتَقْبَلَاتِ الْآلِفَا (α) مباشرة بفعاليتها الحاصرة للمستقبلات الـ α .

α_2	← = →	α_1
يوهمبين (Yohimbine)	فينتولامين (Phentolamine)	فينوكسي بنزامين (Phenoxybenzamine)
	تولازولين (Tolazoline)	برازوسين (Prazosin)
		تولازولين (Tolazoline)
		تيرازوسين (Terazosin)
		دوكسازوسين (Doxazosin)
		تريمازوسين (Trimazosin)

(الشكل 1-10): مخطط الألفة النسبية لمختلف مناهضات المستقبلات الألفا (α).

تُعد التأثيرات الجانبية للقسم الأعظم من مُحصِرَات الألفا (α) بديهية. فالتأثيرات الأكثر شيوعاً منها هي انخفاض الضغط الوضعي وتسرع القلب المنعكس (Reflex tachycardia).

لقد راجعنا باختصار، في الفصل 9، ئميطات المستقبلات الألفا (α) ربما استطعت تخمين أنه يوجد أدوية تكون مناهضات نوعية للمستقبلة (α) وأخرى نوعية للمستقبلة α_1 أنظر (الشكل 1-10). فكما يظهر في الشكل، الفينتولامين (Phentolamine) والتولازولين (Tolazoline)، متعادلان تقريباً في الفعالية على المستقبلات (α_1 و α_2)، بينما الفينوكسي بنزامين (Phenoxybenzamine) هو مُحصِر أكثر فعالية على المستقبلات (α_1) من المستقبلات (α_2) أما باقي الأدوية المذكورة في الشكل فهي انتقائية للمستقبلة (α_1). لاحظ أن أسماء هذه المجموعة الأخيرة تنتهي كلها بـ ("أزوسين").

إن جميع مُحصِرَات ألفا (α) هي مثبطات قابلة للعكس على المستقبلات ألفا (α) عدا الفينوكسي بنزامين، فهو متعذر العكس (Irreversible).

تُستعمل «- الأوزينيات» - «Azosins» مثل البرازوسين (Prazosin) في معالجة فرط ضغط الدم.

للبرازوسين وأقربائه (تيرازوسين، ودوكسازوسين، وتريمازوسين) تأثيرات جانبية أقل بسبب نوعيتها للمستقبلات (α_1).

إن اليوهمبين (Yohimbine) هو مُناهضة انتقائية للمستقبلات (α_2) وليس له دور إكلينيكي.

مُحصرات المستقبلات البيتا (β) (β-Blockers)

كي تبدأ، ذكّر نفسك بتوضّع وفعل المستقبلات (β): توجد المستقبلات (β_1) في القلب، ويؤدي تفعيلها لزيادة في سرعة القلب والقَلْوصية (Contractility). وتوجد المستقبلات (β_2) في العضلات المساء للمسلك التنفسي، والرحم، والأوعية الدموية. ويؤدي تفعيلها لارتخاء العضلة المساء.

تذكّر أن:

المستقبلات (β_1) = القلب؛ المناهضات تنقص السرعة
المستقبلات (β_2) = العضلة المساء؛ المناهضات تقلص
يُترجم التأثير الأخير إلى تضيق قسبي، والذي قد يكون خطراً
عند المصابين بالربو (Asthmatics).

تُعد أفعال مُحصرات المستقبلات البيتا (β) على ضغط الدم معقدة. تذكّر أن المستقبلات الألفا (α) تتحكم بمعظم العضلات المساء الوعائية حسب نمط غير مُعاكس. ومع ذلك، فالإعطاء المزمّن لِمُحصرات المستقبلات البيتا (β) يُنقص ضغط الدم لدى الأشخاص الذين لديهم ضغط دم مرتفع. والآلية غير مفهومة تماماً.

إن لِمُحصرات المستقبلات البيتا (β) استعمالاً واسع الانتشار في تدبير اضطراب النظم القلبي، والذبحة، وفرط ضغط الدم.

تُستعمل مُحصرات المستقبلات البيتا (β) أيضاً في معالجة فرط الدرقية

(Hyperthyroidism)، والزَّق (Glucoma)، والشقيقة (Migraines)، والقلق (Anxiety).

يجب استعمال مُحصِّرات المستقبلات البيتا (β) بحذر عند السُّكَّرين (Diabetics).

استدِّكر أن التأثيرات الاستقلابية لتنبيه الودي (تحلُّم الجليكوجين (Glycogenolysis)، واستحداث السُّكَّر (Gluconeogenesis)، وتحلل الشحم (Lipolysis)) تُتَّوَسَّط بالمستقبلات . واستجابة لنقص سكر الدم (Hypoglycemia) (انخفاض جلوكوز دم)، يُنبِّه الجهاز العصب الودي زيادة في جلوكوز الدم من خلال المستقبلات البيتا (β) وإن إحصار هذه الاستجابة بمُحصِّر المستقبلات البيتا (β) يسبب بقاء جلوكوز الدم منخفضاً. إضافة لذلك، فإن الزيادة المنعكسة في سرعة القلب التي تحدث استجابة لنقص سكر الدم تُحصِّر أيضاً بمُحصِّرات المستقبلات البيتا (β) ويستطيع العديد من السُّكَّرين اكتشاف الهبوط في جلوكوز الدم من خلال الزيادة المنعكسة في سرعة القلب. وإذا أعطيتهم مُحصِّرات المستقبلات البيتا (β)، فسيفقدون هذه العلامة التحذيرية الباكرة.

يُشار عادة للمناهضات الانتقائية للمستقبلات (β_1) بقلبية الانتقاء (Cardioselective).

معظم المستقبلات البيتا (β) في القلب هي مستقبلات (β_1) ولهذا السبب، يُشار للأدوية الانتقائية للمستقبلة (β_1) بقلبية الانتقاء.

قلبية الانتقاء	لاقلبية الانتقاء
أسيبوتولول (Acebutolol)	بروبرانولول (Propranolol)
أتينولول (Atenolol)	كاتيولول (Cateolol)
بيتاكسولول (Betaxolol)	ليفوبونولول (Levobunolol)
إزمولول (Esmolol)	نادولول (Nadolol)
ميتوبرولول (Metoprolol)	بنبوتولول (Penbutolol)
	بيندولول (Pindolol)
	تيمولول (Timolol)

عند النظر للأسماء فقط، لا توجد طريقة جيدة لتمييز الأدوية قلبية الانتقاء عن الأخرى، وليس هاماً حقاً في هذه المرحلة معرفة أي منها يكون. ومن الجانب المضيء، يستطيع كل طالب أن يدرك النهاية (« أولول OloI ») في أسماء مُحصرات المستقبلات البيتا (β).

وإضافة إلى انتقائيتها للقلب، فإن هذه الأدوية تتنوع في مدة الفعل والاستقلاب.

تتعلق التأثيرات الضائرة (Adverse effects) لهذه الأدوية، في الجزء الغالب، مباشرة بمقدراتها على إحصار المستقبلات البيتا (β).

تسبب مُحصرات المستقبلات البيتا (β) تضيق القصبات وتقلص سرعة القلب والنتاج القلبي. ويمكن أن يُعتبر أي واحد من هذه الأفعال من التأثيرات الجانبية.

يقال أن لبعض مُحصرات المستقبلات البيتا (β) فعالية محاكية للودي داخلية المنشأ. ويعني ذلك أن لديها فعالية ناهضة جُزئية، ورغم ذلك فإنها تُصنف كمُحصرات المستقبلات البيتا (β).

يجد الطلاب عادة فكرة الفعالية المحاكية للودي داخلية المنشأ مُشوَّشة. ترتبط هذه الأدوية جيداً مع المستقبلية (β). وفي غياب مقدار كبير من الكاتيكلامينات التنافسية، فإنها تُفعل المستقبلية بقدر صغير. ومع ذلك، فعند وجود مقدار كبير من الكاتيكلامينات، تُحصر هذه الأدوية المُستقبلية من التفعيل اللاحق بالكاتيكلامينات. ولذلك، قد يكون من الأفضل التفكير بها ببساطة كنواهض جُزئية ذات ألفة عالية للمُستقبلية. ومع ذلك، تصنف تحت مُحصرات المستقبلات البيتا (β). من الهام أن نعرف عند هذه النقطة أن لبعض مُحصرات المُستقبلات البيتا (β) فعالية محاكية للودي داخلية المنشأ ولكن ليس ضرورياً أن تحفظ أسماءها.

المُحصرات المختلطة للمستقبلات الألفا والبيتا (Mixed α- and β-Blockers)

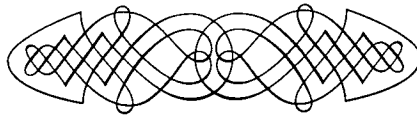
تصنف العديد من الأدوية كمُحصرات لكلا المستقبلات الألفا والبيتا. وأقدمها هو اللابيتالول (Labetalol).

لاحظ أولاً، أن اللابيتالول لا ينتهي بـ (- «أول» - olol). ولكن بـ (- «أول» - alol). استعمل هذا المفتاح لتتذكر أن اللابيتالول يختلف عن مُحصرات المستقبلات البيتا (β).

لدى اللابيتالول فعالية مُحصرة لكلا المستقبلات الألفا (α) والبيتا (β).

وبسبب فعالية اللابيتالول على المستقبلات البيتا نسبة إلى المستقبلات الألفا (α)، فقد ذُكر في معظم الأحيان على أنه مُحصر للمستقبلات البيتا (β) مع بعض الفعالية المُحصرة للمستقبلات الألفا (α) إنه ليس انتقائياً على المستقبلة (β_1)، ولكنه نوعي على المستقبلات (α) وتأثيراته معقدة نوعاً ما، ولكن من الممتع قراءتها. تستطيع استعمال آلية فعل هذا الدواء لاختبار فهمك للمستقبلات أدرينية الفعل وأفعالها.

إن الكارفيديلول (Carvedilol) هو مُناهضةٌ مختلطة أحدث. وهو مُدرج ك مُحصر للمستقبلات البيتا (β) لانتقائي دون فعالية محاكية للودي داخلية المنشأ و ك مُحصر للمستقبلات الألفا (α_1) وهذا يجعله مشابهاً جداً لللابيتالول (Labetalol). لاحظ، كما في اللابيتالول، كيف أن تهجئته (النهاية - ilol إيلول) توفر تلميحاً لفعلٍ مختلف لهذا الدواء.



القسم الثالث

الأدوية التي تؤثر على الجهاز القلبي الوعائي

(Drugs that Affet The Cardiovascular System)

الفصل الحادي عشر: الأدوية التي تُحسِّن القلوصية القلبية

الفصل الثاني عشر: الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم

الفصل الثالث عشر: الأدوية المستعملة في فشل القلب

الفصل الرابع عشر: الأدوية المضادة لاضطراب النُّظْم

الفصل الخامس عشر: الأدوية التي تؤثر على الدم

الفصل السادس عشر: الأدوية الخافضة للشحم

الفصل الحادي عشر الأدوية التي تحسّن القلوصيّة القلبية

(Drugs That Improve Cardiac Contractility)

تنظيم الصنف

الجليكوزيدات القلبية

محاكيات الؤدي

تنظيم الصنف (Organization of class)

إن الأدوية القلبية الوعائية، عموماً هي أصعب الأدوية على التصنيف. فنستطيع، مثلاً، تصنيف هذه الأدوية حول آلية الفعل أو حول الحالات المرضية. ولكل أسلوب مزايا ومساوئ. وقد اخترت في الكتاب أن أستعمل قدراً قليلاً من الإثنين. وهكذا، نُظِّم الفصل الأول من هذا القسم حول آلية الفعل، ولكن الفصلين التاليين صُنِّفاً حسب حالة المرض. وبسبب هذا التغيُّر التنظيمي، يوجد قليل من المرجعية التصالبيّة (Cross-referencing).

دعنا نبدأ ببساطة، بالأدوية التي تحسن القلوصيّة القلبية [المؤثرات في التقلص العضلي (Inotropes)]. لا يوجد الكثير منها وقد رأينا زوجان منها من قبل.

الجليكوزيدات القلبية (Cardiac glycosides)

عُزلت الجليكوزيدات القلبية أصلاً من نبات الديجيتال الأرجواني؛ حيث انعكست هذه الحقيقة في أسمائها - ديجيتالس (Digitalis)، الديجوكسين (Digoxin)، والديجيتوكسين (Digitoxin). ويستعمل مصطلح الديجيتاليس (Digitalis) بشكل عام عادة عندما يُشار لدواء الديجوكسين (Digoxin).

تحسن الجليكوزيدات القلبية (الديجوكسين Digoxin) (والديجيتوكسين Digitoxin) قَلْوصية عضل القلب. فهي تُثَبِّط ثلاثي فسفاتاز الأدينوزين (أتباز) الصوديوم والبوتاسيوم (ATPase -K⁺ -Na⁺).

تُثَبِّط هذه الأدوية أتباز الصوديوم والبوتاسيوم (Sodium-potassium-ATPase) وتعزز إطلاق الكالسيوم داخل الخلايا من الشبكة الهيولية العضلية (Sarcoplasmic reticulum). تُسبب هذه الزيادة في الكالسيوم داخل الخلايا زيادة قوة تقلص الخلايا العضلية (Mycocytes) داخل القلب. إضافة لاستعمالها في فشل القلب المزمن (Chronic heart failure)، يبطئ كلا الديجوكسين والديجيتوكسين السرعة البطينية (Ventricular rate) والرفرفة الأذينية (Atrial flutter) أو الرجفان الأذيني (Atrial fibrillation) بزيادة تحسُّس العقدة الأذينية البطينية (Atrioventricular (AV)) للتنبية المبهمي (Vagal stimulation). وهذا ما يجعلها أدوية مضادة لاضطراب النظم (Antiarrhythmic drugs) أيضاً (أنظر الفصل 14).

تبدو التساؤلات دائماً، بطريقة ما، أو بأخرى، بمقارنة الديجوكسين مع الديجيتوكسين، لذلك كن حذراً وتحضّر لذلك. وها هي بعض الملامح لمساعدتك على تدكّر التمييز بين الاثنين.

1- لاحظ أن كلمة ديغيتوكسين أطول (الحروف أكثر) من الديجوكسين.

لليجيتوكسين عمر نصفي (Half-life) أطول، ومُسْتَقْلَبَات أكثر، ويُمْتَص أكثر من الديجوكسين من السبيل المعدي المعوي، وأكثر ارتباطاً بالبروتين من الديجوكسين.

2- وبالعكس، فالديجوكسين كلمة أقصر (الحروف أقل) من الديجوكسين.

لليجوكسين عمر نصفي أقصر، بلا (بالنهاية أقل) مُسْتَقْلَبَات، ويُمْتَص أقل من الديجيتوكسين من السبيل المعدي المعوي، وأقل ارتباطاً بالبروتين.

ولذلك يُقال، الديجوكسين أكثر استعمالاً من الديجيتوكسين.

لليجوكسينات القلبية مُنْسَب علاجي منخفض (Low therapeutic index).

كما ذُكر في الفصل الثاني، فالمُسَبِّب العلاجي هو تقسيم الجرعة المميّنة 50٪ (LD₅₀) على الجرعة الفعالة 50٪ (ED₅₀). ويعني المنسب العلاجي المنخفض أن تركيز البلازما (Plasma concentration) الذي يسبب سميّة خطيرة (والذي، قد يكون مميّناً) يكون فقط أعلى قليلاً من الجرعة العلاجية. إن المنسب العلاجي للجليكوزيدات القلبية هو بين 1.6 و 2.5، وإن سمية الجليكوزيدات القلبية أكثر شيوعاً عند المرضى الذين تكون لديهم مستويات بوتاسيوم منخفضة في المصل. وهذا هام تماماً، لأن الكثير من المرضى المصابين ب فشل القلب يأخذون " (Dig) ومدرات البول (Diuretics) " [اختزال للديجوكسين (Digoxin) وأحد مدرات البول (diuretics)].

يمكن أن تتظاهر السمية الناتجة عن الجليكوزيدات القلبية بـ:

اضطراب النُظْم (Arrhythmias)

القَهَم (فَقْد الشهية) (Anorexia)، وغثيان (Nausea)، وإسهال

(Diarrhea)، ونُعاس (Drowsiness) وتعب (Fatigue)

اضطرابات إبصارية (Visual disturbances)

من بين هذه التأثيرات السمية، فإن اضطرابات النُظْم يمكن أن تكون مُهدّدة للحياة.

محاكيات الودّي (Sympathomimetics)

لقد غُطّيت هذه الأدوية من قبل في قسم الجهاز العصبي المستقل (أنظر الفصل التاسع). وهذه مراجعة سريعة.

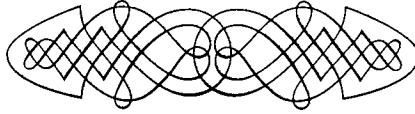
الدوبيوتامين (Dobutamine) ناهِض للمستقبلات (β_1). وفي جُرعات

معتدلة يزيد قَلْوصية القلب دون تبديل ضغط الدم أو سرعة القلب.

يستعمل الدوبيوتامين لزيادة النتاج القلبي في فشل القلب ويمكن أن يستعمل في معالجة الصدمة (Shock). للدوبيوتامين بعض تأثيرات نواهض (α_1 و β_2) والتي تلعب دوراً في صيانة المقاومة الوعائية المحيطية. يُعطى فقط وريدياً، لذلك فاستعماله محدود.

للدوبامين (Dopamine) فعالية ناهضة أَسْتَقْبَلَة الدوبامين ويستعمل، مثل
الدوبوتامين، في معالجة فشل القلب الحاد (Acute heart failure).

إن استعمال الدوبامين (عوضاً عن الدوبوتامين) عند المرضى باعتلال
الوظيفة الكلوية (Impaired renal function) قد يحفظ جريان الدم الكلوي، و،
بالنتيجة، الوظيفة الكلوية. إن إعطاء الدوبامين محدود أيضاً بالطريق الوريدي
(IV route).



الفصل الثاني عشر

الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم

(Antihypertensive drugs)

تنظيم الصنف

مُدرّات البول

مُثبّطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين

مُناهضات مُستقبلة الأنجيوتنسين II

مُحصّرات قنوات الكالسيوم

النترات

موسعات أوعية مباشرة أخرى

مُحصّرات المُستقبلات الألفا (α) والبيتا (β)

الكلونيدين

تنظيم الصنف (Organization of class)

يتطور ضغط الدم العالي (فرط الضغط Hypertension) عندما يكون حجم الدم كبيراً بالمقارنة مع الحيّز المتوافر في أوعية الدم. إن ضبط ضغط الدم معقد ويكتنف الفيزيولوجية الوعائية، والقلبية، والكلى.

متوسط الضغط الشرياني - النتاج القلبي X المقاومة المحيطية

يجب أن تكون المعادلة السابقة مألوفة من الفيزيولوجيا. وحسب هذه المعادلة، فإن نقص إما النتاج القلبي أو المقاومة المحيطية سوف يُنقصان ضغط الدم. وبالعكس، إذا وجد ضغط الدم عالياً، فيجب أن يوجد هناك شيء ما قد زاد أحد المتغيرين الاثنین.

ثمة عدد من العوامل تزيد النتاج القلبي، وتتضمن زيادة سرعة القلب، وزيادة القلوصية، وزيادة احتباس الصوديوم والماء. كما أن تضيق الأوعية يزيد المقاومة المحيطة. فإنقاص واحد أو أكثر من هذه العوامل هو مرمى المعالجة المضادة لفرط ضغط الدم.

يمكن استعمال مُدرات البول لإنقاص حجم الدم. وتتوافر الأدوية التي تتداخل مع جملة الرينين - أنجيوتنسين، المُكْتَنَفَة صميمياً في توازن الملح والماء في الجسم. وأخيراً يمكن استعمال الأدوية لإنقاص المقاومة المحيطة أو النتاج القلبي. ويمكن عمل ذلك بموسعات الأوعية ذات المفعول المباشر (Direct-acting vasodilators) أو باستعمال العوامل التي تُحصِر نتاج الجهاز العصبي الودي.

I. المُدْرَات (Diuretics)

A- الثيازيدات (Thiazides)

B- مدرات العروة (Loop diuretics)

C- المدرات المستبقية للبتاسيوم (Potassium(K⁺)-sparing diuretics)

II. الأدوية التي تتداخل مع جملة الرينين - أنجيوتنسين

A- مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE inhibitors)

B- مُناهضات مستقبله الأنجيوتنسين II

(Angiotensin II receptor antagonists)

III. الأدوية التي تنقص المقاومة الوعائية المحيطة أو النتاج القلبي

A- موسعات الأوعية المباشرة (Direct vasodilators)

1- مُحصِرَات قنوات الكالسيوم (Calcium channel blockers)

2- النترات (Nitrate)

B- مُخَمِّدَات الجهاز العصبي الودي

1- مُحصِرَات المستقبلات الألفا (α) والبيتا (β)

2- الكلونيدين (Clonidine)

كما ترى من هذا المخطط، من الأسهل تنظيم الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم حسب آلية عملها. وبعض هذه الأدوية يفيد أيضاً في معالجة الذبحة (Angina) أو فشل القلب (Heart failure).

مُدْرَات البول (Diuretics)

تدعى الأدوية التي تزيد جريان البول (Urine) مُدْرَات البول (Diuretics). وتلعب مُدْرَات البول دوراً هاماً في تدبير ضغط الدم العالي. وتستعمل عادة بالتوليف (Combination) مع أصناف أخرى من الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم. هذه الأدوية مثبطات لنقل الأيون (Ion) في الكلية، لذلك قد يكون مفيداً لك في هذه النقطة مراجعة قصيرة للفيزيولوجية الكلوية.

هناك ثلاث مجموعات أساسية من مُدْرَات البول، تسمى حسب بنيتها وآلية عملها: مُدْرَات الثيازيد (Thiazide diuretics)، ومدرات العُرْوَة (Loop diuretics)، والمدرات المستبقية للبوتاسيوم (Potassium sparing diuretics). خُذ بالاعتبار أسماء المجموعات لهذه الأدوية؛ وخاصة، العبارة «مستبقي للبوتاسيوم». يجب أن يخبرك ذلك أن المجموعتين الأخرتين تسببان فقدان البوتاسيوم. فالآن أنت تعرف الأثر الجانبي لكل من مدرات الثيازيد ومدرات العُرْوَة. بعد ذلك خُذ بالاعتبار اسم مدرات العُرْوَة. فإذا كان عليك أن تُخَمِّن مقر فعل هذه الأدوية، فماذا عساك تُخَمِّن؟ أنا متأكد أنك ستقول عُرْوَة هنلي (Loop of Henle). وهكذا ترى، أنك تعرف مسبقاً مقر فعل هذه الأدوية.

مدرات التيازيد (Thiazide diuretics)	مدرات العُرْوَة (Loop Diuretics)	المدرات المستبقية للبوتاسيوم (Potassium-Sparing Diuretics)
كلوروثيازيد (Clorothiazide)	فوروسيميد (Furosemide)	سبيرونولاكتون (Spironolactone)
هيدروكلوروثيازيد (Hydrochlorthiazide)	بوميتانيد (Bumetanide)	أميلوريد (Amiloride)
كلورثاليدون (Chlorthalidone)	حمض الإيثاكرينيك (Ethacrynic acid)	تريامترين (Triameterene)
ميتولازون (Metolazone)	تورسيميد (Torsemide)	

إن تَعَرَّفَ الإسم هام إلى أبعد حد مع هذه الأدوية. وقد أضع الكثير من الطلاب سؤال الفحص (أو الزمالة) بسبب أن الطالب أو الطالبة لم يُمَيِّز الدواء كمدى مستتبِق للبوٲاسيوم. والذي يجعل من هذا التمييز أكثر صعوبة حقيقة، أنه ليس لأسماء هذه الأدوية نهايات (أو بدايات) متشابهة.

تثبط مدرات الثيازيد إعادة امتصاص الصوديوم والكلوريد في عُروة هنلي الصاعدة الثخينة وبداية الأنبيب القاصي (Distal tubule) (الشكل 1-12). ويزيد هذا الفقدان في الأيونات من حجم البول.

إن مدرات الثيازيد هي أدوية الاختيار في معالجة فرط ضغط الدم الأولي (Primary hypertension).

إن فرط الضغط الأولي هو ضغط دم مرتفع لا يوجد له سبب. وقد ظهر أن مُدْرِئات الثيازيد تنقص معدل الوفيات (Mortality) عند مرضى فرط الضغط. إن الأثر المدر للبول للثيازيد ليس المسؤول الوحيد عن فعاليتها كمضادة لفرط ضغط الدم.

تستطيع مُدْرِئات الثيازيد أن تسبب نقص بوتاسيوم الدم (Hypokalemia).

ولكنك تعرف ذلك مسبقاً، ألا تعرف؟ إذا لم تعرف، تذكر ببساطة أن الثيازيدات ليست مدرات مستتبِقية للبوٲاسيوم.

تثبط مُدْرِئات العُروة إعادة امتصاص الكلوريد في عُروة هنلي الصاعدة الثخينة.

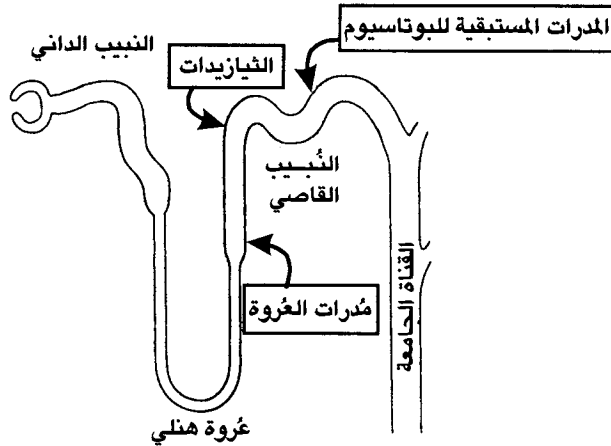
إن فعل مُدْرِئات العُروة في عُروة هنلي يعطيها اسمها. تحتاج الآن ببساطة أن تتذكر أن هذه الأدوية تثبط إعادة امتصاص الكلوريد.

تُسْتعمل مُدْرِئات العُروة بشكل شائع لإنقاص الوذمة الرئوية (Pulmonary edema) عند مرضى فشل القلب الإحتقاني (Congestive heart failure).

تُسْتعمل مُدْرِئات العُروة في معالجة الوذمة الرئوية بسبب فاعليتها (Potency) وسرعة بدء فعلها. كما تفيد مُدْرِئات العُروة في معالجة مرضى فرط الضغط المُسبَّب بالقصور الكلوي (Renal insufficiency).

الأثر الجانبي الرئيسي لمُدرّات العُروة هو نقص بوتاسيوم الدم.

ثانيةً، لاشيء جديد في هذا البيان. إن مُدرّات العُروة أكثر فعولية من مُدرّات الثيازيد. إنها المُدرّات المفضلة عند المرضى ذوي مُعدّلات الترشيح الكُبيبي (Glomerular filtration) المنخفضة. ويمكن أن تسبب شذوذات استقلابية عند المضيف (Host)، وأكثرها شيوعاً نقص بوتاسيوم الدم (انخفاض K^+). كما يمكن أن يكون التجفاف (Dehydration) مشكلة. وأخيراً، يمكنها أن تزيد سمية الأدوية التي تسبب ضرراً للأذن [تسميم أذني (Ototoxicity) وللكلية [سمية للكلية (Nephrotoxicity)].



(الشكل 1-12): إن موضع الأصناف المختلفة للمُدرّات مُوضَّح هنا. تعمل مدرات العُروة في عُروة هنلي الصاعدة. وتعمل مدرات الثيازيد والمدرات المستتبقية للبوتاسيوم (K) في النُبيب القاصي.

تزيد المُدرّات المستتبقية للبوتاسيوم إفراغ الصوديوم وتستتقي البوتاسيوم بفعل ما في النُبيب القاصي. وإن السبيرونولاكتون (Spironolactone) هو مُناهضةٌ للألدوستيرون (Aldosterone) (الذي يسبب احتباس الصوديوم).

تستعمل المُدِرَّاتِ المُستَبَقِيَّةُ لِلبوتاسيوم عادةً بالتوليف مع مُدِرَّاتِ بولية أُخرى لأجل الحفاظ على توازن البوتاسيوم. ويمكنها أن تسبب فرط بوتاسيوم الدم (Hyperkalemia). إن المُدِرَّاتِ المُستَبَقِيَّةُ لِلبوتاسيوم ليست فاعلة جداً لوحدها.

مُثَبِّطَاتِ الإنزيمِ المَحْوَلِّ لِلأنجيوتنسين

[Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors]

يوجد إنزيم هام جداً في جملة الرينين-أنجيوتنسين يجب أن تسمع عنه الآن. إنه يدعى ببتيديل دي ببتيد هيدرولاز (Peptidyl dipeptide hydrolase)، أو ببتيديل دي ببتيداز، أو (الأكثر شيوعاً) الإنزيم المَحْوَلِّ لِلأنجيوتنسين (ACE). يحوّل هذا الإنزيم الأنجيوتنسين I إلى الأنجيوتنسين II، وهو مُضَيِّقٌ أوعية فَعُولٌ ومنبه لإفراز الألدوستيرون. يحسّن الألدوستيرون احتباس الصوديوم والماء وإفراغ البوتاسيوم. ويؤدي ذلك لزيادة في الحجم الوعائي وزيادة في المقاومة الوعائية المحيطية.

تُحصرُ مُثَبِّطَاتِ الإنزيمِ المَحْوَلِّ لِلأنجيوتنسين (ACE) تخليق الأنجيوتنسين
II.

يؤدي حصر تخليق الأنجيوتنسين II لنقص في مستويات مُضَيِّقِ الأوعية الدوراني هذا، مما يؤدي إلى نقص في ضغط الدم [ويكون هذا، حُمولة تَلَوِيَّة (Afterload)] تُنقصُ مُثَبِّطَاتِ الإنزيمِ المَحْوَلِّ لِلأنجيوتنسين (ACE) أيضاً إفراز الألدوستيرون، مما يؤدي إلى فقدان واضح للماء. وهذا يُضيف إلى النقص في الحُمولة التَلَوِيَّة (Afterload).

إن مُثَبِّطَاتِ الإنزيمِ المَحْوَلِّ لِلأنجيوتنسين (ACE) المتوافرة حالياً مذكورة في الجدول التالي. كن حراً في الإضافة لهذه القائمة حسب الحاجة.

مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE)

موكسيبريل (Moexipril)	كابتوبريل (Captopril)
بيريندوبريل (Perindopril)	إنالابريل (Enalapril)
كوينابريل (Quinapril)	بنازيبيريل (Benazepril)
راميبيريل (Ramipril)	فوزينوبريل (Fosinopril)
تراندولابريل (Trandolapril)	ليزينوبريل (Lisinopril)

إن لمثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) عدة استعمالات، والاستعمال الغالب أكثر هو في معالجة مرضى فرط الضغط وفشل القلب (أنظر الفصل 13). تُنقص مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) ضغط الدم عند المرضى المفرطي ضغط الدم، بينما تُسبب تبديلاً قليلاً أو معدوماً في النتاج القلبي. إن التأثيرات المضادة لفرط ضغط الدم لمثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) هي جمعيّة (مضافة) مع تأثيرات الكثير من الأدوية.

تفيد هذه الأدوية خاصة في فرط الضغط الناتج عن زيادة مستويات الرينين (Renin). وبسبب أنها لا تؤثر على مستويات الجلوكوز، فتستعمل مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) في معالجة المرضى السكريين (Diabetic) المصابين بفرط الضغط. إن التأثيرات الجانبية الرئيسية لهذه الأدوية هي الصداع (Headache)، والدوخة (Dizziness)، والألم البطني (Abdominal pain)، والتخليط (Confusion)، والفشل الكلوي (Renal failure)، والغثانة (Impotence). كما تسبب مثبطات (ACE) أيضاً السعال (Cough).

مناهضات مستقبلية الأنجيوتنسين II (Angiotensin II receptor antagonists)

مناهضات مستقبلية الأنجيوتنسين II

كانديسارتان (Candesartan)

إبروسارتان (Eprosartan)

لوسارتان (Losartan)

إربيسارتان (Irbesartan)

تلميسارتان (Telmisartan)

فالسارتان (Valsartan)

لاحظ أنه، وحتى الآن، إن جميع أسماء الأدوية في الجدول السابق تنتهي بـ "Sartan) سارتان". ومع ذلك، لا يضمن هذا بأن الأدوية الجديدة الخاضعة للتطور ستُبقى على النهاية "Sartan)، سارتان".

تتداخل هذه الأدوية مع ارتباط الأنجيوتنسين II بمستقبلاته.

تقي هذه الأدوية من تفعيل مُستقبلِ الأنجيوتنسين؛ وبالتالي، فأفعالها مشابهة جداً لأفعال مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE)، التي تحصر تشكيل الأنجيوتنسين II. ومع ذلك، إن مناهضات مستقبل الأنجيوتنسين II لا تسبب السعال. هذه الأدوية فعالة في خفض ضغط الدم، ولكنها جديدة نسبياً وفعاليتها طويلة الأمد غير معروفة.

مُحصِرَات قنوات الكالسيوم (Calcium channel blockers)

مُحصِرَات قنوات الكالسيوم

ديلتيازيم (Diltiazem) أملوديبين (Amlodipine)
نيفيديبين (Nifedipine) فيلوديبين (Felodipine)
فيراباميل (Verapamil) إيزراديبين (Isradipine)
نيكارديبين (Nicardipine)
نيزولديبين (Nisoldipine)

هناك الكثير من مُحصِرَات قنوات الكالسيوم، ويظهر أن القائمة تنمو بشكل أطول كل عام. تختلف هذه العوامل بخواص الحرائك الدوائية، والفاعلية (Potency)، وإنتقائية الفعل. تنتهي جميع أسماء مُحصِرَات قنوات الكالسيوم بـ «ديبين» (dipine)، أو «ميل» (mil)، أو «ديل» (dil)، عدا الديلتيازيم. لا تخلط الديلتيازيم مع الديازيبام (Diazepam) بنزوديازيبين (Benzodiazepine) الذي يستعمل كمهدئ (Sedative)؛ (أنظر الفصل 17).

تُثبِّط مُحصِرَات قنوات الكالسيوم دخول الكالسيوم إلى الخلايا. وتسبب نقصاً في الحمولة التلوّية (Afterload).

إذا كانت البيانات السابقة تبدو مُبسّطة للغاية، فقد أعطت المعنى. هذه حالة أخرى حيث تعطي آلية العمل لمجموعة من الأدوية اسمها.

يُحدّد التوتر والتقلص الوعائي بشكل كبير بتوافر الكالسيوم خارج الخلايا. عندما يتشبّط دخول الكالسيوم إلى خلايا العضلات الملساء للشرايين (Arteries)، تتوسع الأوعية. وتتغير الاستجابة القلبية لنقصان المقاومة الوعائية.

تتعلق التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً مُحصرات قنوات الكالسيوم (الصداع، والدوخة، ونقص الضغط (Hypotension)، إلخ.) بتوسع الأوعية.

تذكر أن التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية هي امتداد مباشر لفعالها. وهذا يعني أنه ليس لديك جديد لتحفظه.

النترات (Nitrates)

النترات
نتروجليسرين (Nitroglycerin) أميل نترت (Amyl nitrite) إيزوسوربيد دي نترات (Isosorbide dinitrate) إيزوسوربيد مونونترات (Isosorbide mononitrate)

لاحظ أن جميع الأدوية في هذا الصنف تملك التعابير «نترو» (Nitro-)، أو «نترات» (Nitrate-)، أو «نترت» (Nitrite) في أسمائها. وهذا يجعلها سهلة الاستعراف. تُنقِص النترات ضغط الدم، ولكن، باستثناء بعض الحالات الخاصة، فليست شائعة الاستعمال في معالجة مرضى فرط الضغط. ومع ذلك، فقد أُدخلت في هذا الفصل كموسعات أوعية.

تُوسّع النترات الأوعية الدموية وتُنقِص طليعة التحميل القلبي (Cardiac preload).

رغم أن هذه الأدوية مُستعملة منذ سنوات كثيرة، فإن آلية فعلها غير واضحة تماماً (في الحقيقة، إنها فعلاً مشوشة نوعاً ما). ويعتقد الآن أن هذه الأدوية تعمل بالتحويل إلى أكسيد النتريك (Nitric oxide). يزيد أكسيد النتريك الجوانوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cGMP) داخل الخلايا، والذي يؤدي إلى إرخاء العضلة اللساء. وتُنقِص النترات بالتراكيز الأعلى الحُمولة التلويّة (Afterload).

إن النتروجلوسرين (Nitroglycerin) هو العامل المضاد للذبحة (Antianginal) الأكثر شيوعاً واستعمالاً. إنه الدواء المختار للتخلص من التشنج التاجي الحاد (Acute coronary spasm).

كثيراً ما يُعطى النتروجلوسرين تحت اللسان (Sublingually) لسرعة بدء الفعل، ولكن يمكن تطبيقه بطريق الأدمة (Transdermally) من أجل مدة فعل أطول. وإذا أُخذ عن طريق الفم، فإنه يخضع لاستقلاب مكثّف بالمرور الأول في الكبد. وإن فعاليته ضد التشنج التاجي توحى بوجود تأثير توسيع وعائي (Vasodilatory) مباشر على الشرايين التاجية.

إن الإيزوسوربيد دي نترات (Isosorbide dinitrate) هو نترات فعالة فمويّاً ولها عمر نصفي أطول نسبياً.

إن النتروبروسيد (Nitroprusside) هو موسع أوعية يُعطى بالتسريب الوريدي المستمر (Continuous IV infusion). ويُستقلّب بسرعة إلى سيانيد (Cyanide).

يستعمل النتروبروسيد في حالة إسعاف فرط ضغط الدم لكي يخفّض بسرعة ضغط الدم عالي الخطورة. ويمكن ضبط ضغط الدم بتبدلات صغيرة في معدل التسريب الوريدي.

الصداع ونقص الضغط الوضعي (Postural hypotension) هي تأثيرات جانبية شائعة لاستعمال النترات.

لا تحتاج هذه التأثيرات الجانبية للحفظ. فمن السهل أن نرى أنها تتعلق مباشرة بآلية فعل النترات (توسع الأوعية). يؤدي التوسع الشديد للأوعية المحيطية إلى نقص ضغط وضعي (لاستطيع الأوعية الدموية أن تتقلص وتحافظ على ضغط

الدم عندما يقف الشخص)، أما توسُّع الأوعية الدماغية فيعتقد أنه يؤدي للصداع (Headaches).

ويوجد أيضاً المشكلة الهامة في تحمُّل المريض لتأثيرات النترات. وإنه من الهامشي جداً إدراج قائمة غير مهمة بهذا الشأن هنا. ومن الآن، يجب عليك ببساطة أن تلاحظ أن ذلك يحدث.

موسعات أوعية مباشرة أخرى (Other direct vasodilators)

ثمة عدة عوامل أخرى تعمل مباشرة على خلايا العضلات الملساء، مُنتجة توسع الأوعية. بالنسبة لهذه الأدوية الأخرى، فإن تعرُّف الاسم كموسع أوعية هو الأكثر أهمية لأن تُركِّز عليه.

يرخي الهيدرالازين (Hydralazine) والمينوكسيديل (Minoxidil) الشريئَات (Arterioles) مباشرة.

يُنتج ارخاء الشريين (Arteriole relaxation) نقصاً في ضغط الدم، ولكن الآلية الحقيقية لفعل هذه الأدوية غير واضحة. يؤدي النقص في ضغط الدم لتسرُّع قلب منعكس (Reflex tachycardia) وزيادة النتاج القلبي (تأثير غير مرغوب فيه عند المرضى الذين لديهم مُدخِر قلبي محدود). كما تزيد هذه الأدوية تركيز الرينين (Renin) في البلازما. يمكن إحصار تَسرُّع القلب المنعكس بمُحصِرَات المستقبلات البيتا(β). ويمكن استعمال المدرات البولية لمواجهة احتباس الصوديوم والماء.

ملاحظة جانبية: يسبب المينوكسيديل نمو شعر غير مرغوب عند المرضى المتلقين للدواء لمعالجة فرط الضغط. وقد سُوق الدواء أيضاً للمعالجة الموضعية للصلع (Baldness) تحت اسم تجاري روجين (Rogaine).

مُحصِرَات المُستقبِلَات الألفا (α) والبيتا (α- and β-Blockers)

توسِّع مُناهضات المُستقبِلَات α_1 ، مثل البرازوسين (Prazosin)، والتيرازوسين (Terazosin)، والدوكسازوسين (Doxazosin) الشرايين والأوردة (Veins).

استدكر من مناقشة أدوية الجهاز العصبي المستقل أن الأوعية الدموية هي تحت سيطرة المستقبلات الألفا (α) بشكل أولي. تسبب نواهض المستقبلات الألفا (α) تضيق الأوعية بينما تسبب مناهضات المستقبلات الألفا (α) توسع الأوعية. يمكن استعمال مُحصرات المستقبلات الألفا (α) لمعالجة فرط ضغط الدم، ولكنها تقترب بنقص الضغط الوضعي، وخاصة بعد الجرعة الأولى. لذلك، يبدو أن استعمال مناهضات المستقبلات الألفا (α) مفهوماً في معالجة فرط الضغط. إن المناهضة المزيجة للمستقبلات (α_1)، و (β_1) و (β_2)، واللابيتالول (Labetalol)، تُوسّع الأوعية الدموية (المستقبلات α_1) دون إحداث زيادة مُعكّسة في سرعة القلب (المستقبلات α_1).

تقي مُحصرات المستقبلات البيتا (β) من التنبيه الودي للقلب.

إن مُحصرات المستقبلات البيتا (β) بعض الاستعمال في معالجة فرط ضغط الدم. إنها تُنقص سرعة القلب والنتاج القلبي (β_1) كما تنقص إطلاق الرينين (β_1) ومثل مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE)، قد لاتكون مُحصرات المستقبلات البيتا (β) فعالة في خفض ضغط الدم عند المرضى الأمريكيين الأفارقة.

قد تكون مُحصرات المستقبلات البيتا (β) مفيدة خاصة عند المرضى بالذبحة (Angina) أو أولئك المصابين بالشقيقة (الصداع النصفي) (Migraines).

بعض مُحصرات المستقبلات البيتا المستعملة لمعالجة فرط ضغط الدم

أتينولول (Atenolol)	مُناهضة β_1
بيتاكسولول (Betaxolol)	مُناهضة β_1
كارتيلولول (Carteolol)	مُناهضة β_1
ميتوبرولول (Metoprolol)	مُناهضة β_1
بنبوتولول (Penbutolol)	مُناهضة β_1
أسيبوتولول (Acebutolol)	مُناهضة β_1 زائداً بعض الفعالية المحاكية للودي
إزمولول (Esmolol)	مُناهضة β_1 زائداً بعض الفعالية المحاكية للودي
بروبرانولول (Propranolol)	مُناهضة β_1 و β_2
نادولول (Nadolol)	مُناهضة β_1 و β_2
تيمولول (Timolol)	مُناهضة β_1 و β_2
بندولول (Pindolol)	مُناهضة β_1 و β_2 زائداً بعض الفعالية المحاكية للودي

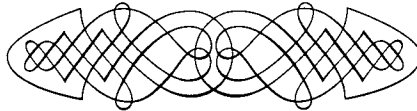
كما ترى من الجدول السابق، تُستعمل كلا مُحَصِرَاتِ المُستَقْبَلَاتِ (β_1) الانتقائية واللاانتقائية بنجاح في فرط الضغط.

الكلونيدين (Clonidine)

يُنتِج إنقاص التدفق الودي الواضح نقصاً في ضغط الدم. وهناك ثلاثة أدوية فعالة مركزياً: الكلونيدين (Clonidine)، والميثيل دوبا (Methyldopa)، (أو α -ميثيل دوبا (α -methyldopa)، والجوانابنز (Guanabenz) تأكد أنك تعرف أسماءها وتستطيع استعراف هذه الأدوية كعوامل فعالة مركزياً حيث تُنقِص التدفق الودي.

الكلونيدين (Clonidine) هو ناهِض مُستَقْبَلَة (α_2) مما يُنقِص التدفق (Outflow) الودي المركزي.

تُنقِص هذه الأدوية المقاومة المحيطية الإجمالية دون تبديل النتاج القلبي. كما أنك قد تتكهن، ليس لهذه الأدوية تأثير مباشر على الكلية ويمكن استعمالها عند المرضى المصابين بمرض كلوي. وتتضمن التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية نُعَاس (Drowsiness) وجفاف فم (Dry mouth) (ذات صدى مشابه لأفعال مضادات الفعل الكولينية بالنسبة لي). ويوجد بعض الفُروق في آلية فعل هذه المركبات، ولكن هذه الفُروق تقع في أسفل القائمة غير المهمة بحيث لا تُزعج نفسك بها الآن.



الفصل الثالث عشر

الأدوية المستعملة في فشل القلب

(Drugs used in heart failure)

نظرة شاملة للفصل

إنقاص حِمْل العمل القلبي

ضبط السوائل الزائدة

استعزاز القلوصية

نظرة شاملة للفصل (Chapter overview)

يحدث فشل القلب عندما لا يستطيع القلب ضخ دم كافٍ لإيفاء احتياجات الجسم. وبعد استبعاد أو تصحيح السبب المُورَث، تكتنف المعالجة اللاحقة لفشل القلب تدبير الأعراض (Symptoms).

تستهدف معالجة فشل القلب إنقاص حِمْل العمل القلبي، وضبط زيادة السوائل، وتعزيز قَلوصية عضلة القلب.

إنقاص حِمْل العمل القلبي (Reduction of cardiac workload)

تُقلل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) أعراض فشل القلب بإنقاص مقدار العمل القلبي.

يمكن تحقيق إنقاص في حِمْل العمل القلبي ببساطة بإنقاص الفعالية الفيزيائية. ومن الناحية الفارماكولوجية، يمكن استعمال مُوسِّع أوعية. وتستعمل عادة مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) في هذه الحالة. لقد ظهر أن

مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) تُحسّن الأعراض، وتبطئ تطور فشل القلب، وتطوّل البقاء. ولا يُعرف فيما إذا كانت مُناهضات مستقبلات الأنجيوتنسين II فعالة في معالجة فشل القلب مثل مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE).

يمكن استعمال مُوسّعات أوعية أخرى أيضاً لإنقاص حِمْل العمل القلبي. فقد أظهرت الدراسات أن المشاركة بين الهيدرالازين (Hydralazine) والإيزوسوربيد دي نترات (Isosorbide dinitrate) يمكن أن تُنتج تحسّناً عند مرضى فشل القلب.

يُستعمل النيتروبروسيد (Nitroprusside) في معالجة فشل القلب الحاد لأنه يُنقص كلاً طليعة التحميل (Preload) والحُمولة التلويّة (Afterload) بدون التأثير على القلوصيّة (Contractility).

كما وجد أن مُحصرات المستقبلات البيتا (β) استعمالاً في معالجة فشل القلب. فرغم أن مُحصرات المستقبلات البيتا (β) تستطيع إنقاص القلوصية، فإن إنقاص التنبيه الوُدّي يمكن أن يُسبب منافع طويلة الأمد.

ضبط السوائل الزائدة (Control of excessive fluid)

تُستعمل مدرات البول دائماً تقريباً لضبط تراكم السائل الزائد في حالة فشل القلب.

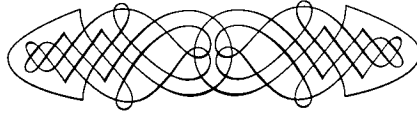
يرتبط فشل القلب مع احتباس الصوديوم والماء. ويمكن لضبط تراكم السائل الزائد أن يُفرّج الأعراض. إن تقليل تناول الأغذية الحاوية على الصوديوم هو الخط الأول في الهجوم. كما تستعمل أيضاً مدرات البول. تُفرّج مدرات البول الأعراض، ولكن لاتوقف تطوّر المرض. وتستعمل جميع أصناف المدرات؛ يعتمد الاختيار على الوضع الإكلينيكي.

استعزاز القلوصيّة (Enhancement of contractility)

يستطيع الديجيتال (Digitalis) إنقاص أعراض فشل القلب.

يمكن استعمال جليكوزيدات الديجيتال في فشل القلب من أجل زيادة

القلوصية. إنها تُفَرِّج الأعراض وتزيد تَحَمُّل الجُهد، ولكن لم تُظهر أنها تُنقِص مُعدَّل الوفيات (Mortality). يمكن استعمال الأمينات المحاكية للوُدي في فشل القلب الوخيم (Severe heart failure). يمكن استعمال كلا الدوبامين (Dopamine) والدوبيوتامين (Dobutamine)، ولكن كلاهما يُعطيان داخل الوريد فقط. ولذلك فإنهما يُدخِران للاستعمال قصير الأمد عند المرضى المُسعفين إلى المستشفى.



الفصل الرابع عشر

الأدوية المضادة لاضطراب النظم

(Antiarrhythmic drugs)

تنظيم الصنف

أدوية الصنف I (مُحصِرَات قنَوَات الصوديوم)

أدوية الصنف II (مُحصِرَات المُستقبَلَات البيتا (β))

أدوية الصنف III (مُحصِرَات قنَوَات البوتاسيوم)

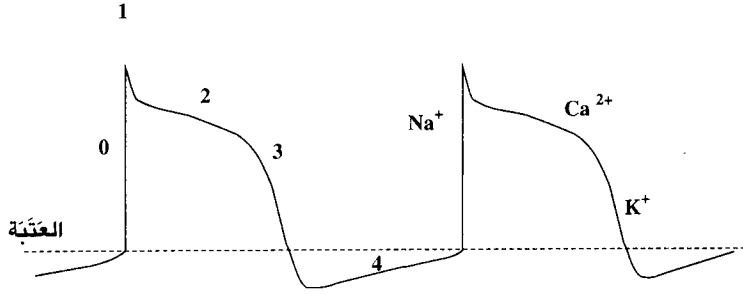
أدوية الصنف IV (مُحصِرَات قنَوَات الكالسيوم)

أدوية أخرى مضادة لاضطراب النظم

الأدوية التي تزيد سرعة القلب

تنظيم الصنف (Organization of class)

تحدث اضطرابات النظم (Arrhythmias)، اضطرابات النظم الطبيعي للقلب، عند الخلل الوظيفي (Malfunction) في أنظمة التوصيل الكهربائي. ويمكن أن ينتج الخلل الوظيفي بسبب تبدل في سرعة القلب، أو النظم (Rhythm)، أو تولد الدفعة (Impulse)، أو في توصيل (Conduction) الإشارات الكهربائية (Electrical Signals) خلال عضلة القلب. تتضمن الأساليب اللادوائية لاضطرابات النظم استعمال النواظم (Pacemakers)، ومزيلات الرجفان المغروسة (Implantable defibrillators)، وجذ (Ablation) مسالك التوصيل الزائغة.



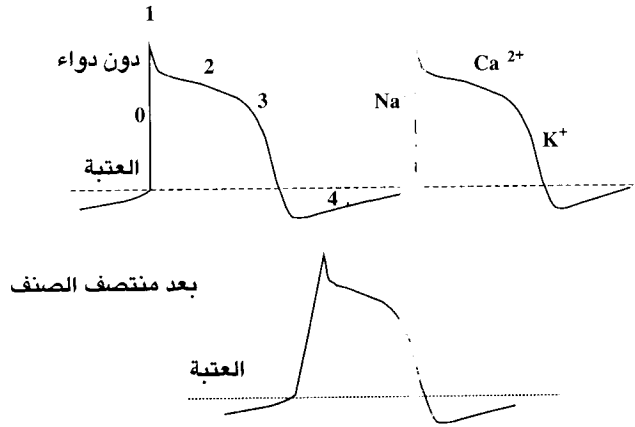
(الشكل 1-14): يُظهر هذا الشكل جُهد الفعل القلبي. يُقسم جهد الفعل إلى أطوار (مشار لها على اليسار). ويُعَيَّن شكل جهد الفعل بالأيونات التي تنساب خلال الطور (مشار إليها على اليمين).

لكي نفهم فِعْل وتصنيف الأدوية المضادة لاضطراب النُّظْم، فمن الضروري أولاً فهم الحركات الأيونية المُستبِطِنة لجُهد الفعل القلبي (Cardiac action potential) (الشكل 1-14). ومن الجيد أيضاً تذكُّر الجريان الطبيعي للكهرباء في القلب. ما الذي يُضَبِّط السرعة؟ وما الذي يُضَبِّط النُّظْم (Rhythm)؟ وما الذي يسود في الحالات الطارئة (Emergencies)؟ تُصنَّف العوامل المضادة لاضطراب النُّظْم في أربع مجموعات حسب الجزء الذي تؤثر فيه من الدورة القلبية (Cardiac cycle). وهذا نظام شامل، ولكنه غير دقيق تماماً. فهناك عدة أدوية لها أكثر من تأثير واحد، وأخرى لا تقع في أي واحدة من هذا الفئات الأربع.

أدوية الصنف I (مُحصِرات قنوات الصوديوم) [(Class I drugs (sodium channel blockers)]

أدوية الصنف I هي أساساً قنوات مُحصِرات قنوات الصوديوم.

تتميز أدوية الصنف I بمقدرتها على تقييد دخول الصوديوم إلى الخلية أثناء إزالة الاستقطاب (Dipolarization). وهذا يُنقص معدل ارتفاع الطور 0 لجهد الفعل (الشكل 2-14). تكبت هذه الأدوية أيضاً التلقائية (Automaticity) في ألياف بوركنجي (Purkinje fibers) وحزمة هيس (His bundle).



(الشكل 14-2): تقيّد مضادات اضطراب النظم من الصنف I دخول الصوديوم إلى خلايا عضلة القلب أثناء إزالة الاستقطاب. وهذا ينقص معدل ارتفاع الطور 0.

وتقسم أدوية الصنف I بدورها إلى ثلاث مجموعات. والفروق بين الأصناف A، B، و C ليست ذات أهمية رئيسية للطلاب المبتدئين في علم الأدوية (الفارماكولوجيا)؛ يمكن تعلم هذه المعلومات لاحقاً. تُبطن أدوية الصنف IA معدل ارتفاع الطور 0 وتطيل دور الحِران (Refractory period) الفعال للبطين (Ventricle). وأن لأدوية الصنف IB تأثير أقل على الطور 0، لكنها تقصر مدة جهد الفعل ودور الحِران لألياف بركنجي. وإن لأدوية الصنف IC التأثير الأكبر على إزالة الاستقطاب الباكرة ولها تأثير أقل على دور الحِران للبطين.

أدوية الصنف IC (Class IC drugs)	أدوية الصنف IB (Class IB drugs)	أدوية الصنف IA (Class IA drugs)
إنكائيد (Encainide)	ليدوكائين (Lidocaine)	بروكايناميد (Procainamide)
فليكائيد (Flecainide)	ميكسيليتين (Mexiletine)	كينيدين (Quinidine)
إنديكائيد (Indecainide)	فينيتوين (Phenytoin)	ديسوبيراميد (Disopyramide)
بروبافينون (Propafenone)	توكائينيد (Tocainide)	
توكائينيد (Tocainide)		

لدينا هنا عقبة كبيرة تواجه طلاب علم الأدوية (الفارماكولوجيا). لاحظ أنه يوجد سجع (نغمة) وتفسير قليل للأسماء المعطاة لأدوية الصنف I. إذا فهمت مسبقاً هذه الأدوية في الصنف، فقد تميز بعض المخدرات الموضوعية (Local anesthetics) (البروكاينايميد والليدوكاين). يبدو الكثير من أسماء هذه الأدوية متشابه قليلاً، لأنها تنتهي بـ (-Cainide). إن التعرف الثاقب للاسم سيكون المساعد الأكبر مع هذه المجموعة من الأدوية.

إن الأسماء والآلية الشاملة للفعل هي النقاط الأكثر أهمية لأن تعرفها حول مضادات اضطراب النظم من الصنف I. وحالما تتمرس على هذه المعلومات، يمكنك إضافة حقائق حول بعض العوامل الإفرادية.

تفيد أدوية الصنف IA في معالجة اضطرابات النظم الأذينية والبطينية.

إن هذه الأدوية - الكينيدين، والبروكاينايميد، والديسوبيراميد - ذات غاية مضادة لاضطراب النظم. وعندما تقرأ حول استعمال واستجابات هذه الأدوية، ركّز على التشابهات. وستستطيع لاحقاً العودة وأخذ الفروق بعين الاعتبار.

كما قد تخمّن من خلال اسمها، فإن اسم الكينيدين متعلق بالكينين (Quinine). فكل الكينيدين والكينين أفعال مضادة للملاريا (أنظر الفصل 34).

تستعمل أدوية الصنف IB [الليدوكاين (Lidocaine) هو دواء الاختيار] لمعالجة اضطرابات النظم البطينية [تسرع القلب البطيني (Ventricular tachycardia)، والرجفان البطيني (Ventricular fibrillation)، والانتباز البطيني (Ventricular ectopy)].

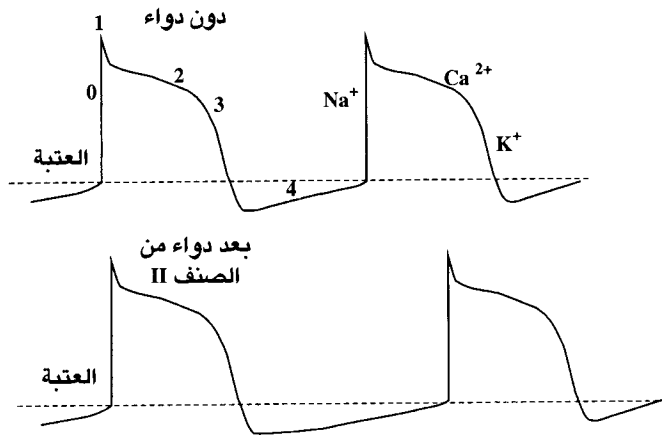
إن أدوية الصنف IB أقل فعالية بكثير في معالجة اضطرابات النظم الأذينية (فوق البطين) من أدوية الصنف IA. إذا (أو عندما) درست دعم الحياة القلبي المتقدم (Advanced cardiac life support; ACLS)، فسوف تتعلم كيف تُعطي الليدوكاين في الأوضاع الطارئة (الإسعافية) لمعالجة مرضى اضطرابات النظم البطينية.

تفيد عوامل الصنف IC في كبت اضطرابات النظم البطينية.

يُمتص الفليكاينيد (Flecainide) والبروبافينون (Propafenone) فمويًا ويستعملان للكبت المزمّن لاضطرابات النُّظْم البُطينية (على عكس المعالجة الحادة لمرضى اضطرابات النُّظْم البُطينية، وهو دور عوامل الصنف IB).

أدوية الصنف II (مُحصرات المستقبلات البيتا ((β [Class II drugs - (β Blockers)].

تُعد محصرت المستقبلات البيتا (β) مضادات اضطرابات النُّظْم من الصنف II.



(الشكل 14-3): تزييد مضادات النُّظْم من الصنف II دَوْرُ الحِرَانِ بين جهود الفعل.

إن آلية فعل هذه الأدوية، بدلالة تثبيت النُّظْم (Rhythm stabilization)، غير معروفة. يُنتج استعمال محصرات المستقبلات البيتا (β) تثبيت الغشاء القلبي. ويُبطِّئ التوصيل خلال العقد الجيبية الأذينية (SA) (sinoatrial) والأذينة البطينية (Atrioventricular; AV) بينما يزداد دَوْرُ الحِرَانِ (الشكل 14-3). وتتوفر قائمة من محصرات مستقبلات البيتا (β) في (الفصل 12).

تفيد هذه الأدوية بشكل خاص في كبت اضطرابات النظم التسرعية (Tachyarrhythmias) الناتجة عن زيادة الفعالية الودية.

البروبرانولول (Propranolol) هو مُحَصِّرِ المستقبلات البيتا (β) شائع الاستعمال كثيراً لمعالجة مرضى اضطراب النظم.

أدوية الصنف III (مُحصِرات قنوات البوتاسيوم)
[Class III drugs (potassium channel blockers)]

تُطِيل مضادات اضطراب النظم من الصنف III عودة الاستقطاب (Repolarization). وأحياناً تُصنّف كمحصِرات لقنوات البوتاسيوم.

تُبدِي هذه الأدوية خواصاً فارماكولوجية معقدة. وتصنّف معاً لأنها تُطِيل مدة جُهد الفعل دون تبديل طور إزالة الاستقطاب 0 أو جهد الغشاء في وضع الراحة (الشكل 4-14).

أدوية الصنف III (Class III drugs)

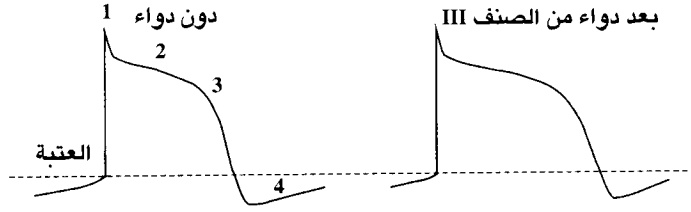
بريتيليوم (Bretylum)

أميودارون (Amiodarone)

دوفيتيليد (Dofetilide)

سوتالول (Sotalol)

ربما كان من الحكمة تضمين أسماء هذه الأدوية في قائمة التعرّف لديك. ومع ذلك، لاحظ أن كتباً كثيرة لا تُضمّن السوتالول (Sotalol) هنا. يجب أن تدقق في كتابك المدرسي أو مذكرات محاضراتك.



(الشكل 14-4): تطيل مضادات اضطراب النظم من الصنف III مدة جهد الفعل دون تبديل طور إزالة الاستقطاب 0 أو جهد الغشاء في وضع الراحة.

تفيد عوامل الصنف III في معالجة اضطرابات النظم البطينية المعندة.

أدوية الصنف IV (مُحصِرَات قنوات الكالسيوم) [Class IV drugs calcium channel blockers]

مضادات اضطراب النظم من الصنف IV هي مُحصِرَات قنوات الكالسيوم. تُبطئ هذه الأدوية التوصيل خلال العقدة الأذينية البطينية (AV node) وتُزيد دور الحِرَان الفعّال في العقدة الأذينية البطينية.

قد تُنهي هذه الأفعال إضطرابات نظم عودة الدخول (Reentrant arrhythmias) التي تتطلب العقدة الأذينية البطينية (AV node) في التوصيل. وقد قُدِّمت قائمة من مُحصِرَات قنوات الكالسيوم في الفصل الثاني عشر. إن لبعض مُحصِرَات قنوات الكالسيوم تأثير على القلب أكبر من التأثير على العضلات الملساء الوعائية؛ وتأثيرات المُحصِرَات الأخرى معاكسة تماماً.

تُحصر هذه الأدوية تيار الكالسيوم البطيء للداخل خلال الطورين 0 و 2 من الدورة القلبية. تُبطئ هذه الأدوية التوصيل وتطيل دور الحِرَان الفعّال، وخاصة في العقدة الأذينية البطينية بإبطاء تيار الكالسيوم للداخل.

إن مُحصِرَات قنوات الكالسيوم فعالة ضد اضطرابات النظم الأذينية أكثر من البطينية.

إن التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية هي نتيجة لأفعالها الأخرى، مثل توسع الأوعية. ويجب أن لا يكون ذلك مدهشاً.

أدوية أخرى مضادة لاضطراب النظم (Other antiarrhythmic drugs)

كما لوحظ سابقاً، يوجد عدد من الأدوية لاتقع بشكل صريف في الأصناف الأربعة من مضادات اضطرابات النظم. ومن الأدوية الأخرى المضادة لاضطراب النظم الأدينوزين (Adenosine) والجليكوزيدات القلبية (ديجوكسين).

الأدينوزين (Adenosine) هو دواء الاختيار لمعالجة تسرع القلب فوق البطين الانتيابي (Paroxysmal supraventricular tachycardia).

يُعطى الأدينوزين داخل الوريد وله عمر نصفي قصير جداً (ثواني). إنه يُخمد فعالية العقدة الأذينية البطينية والجيبية (Sinus). ويسبب أن معظم الأشكال الشائعة من تسرع القلب فوق البطين الإنتيابي تكتنف مسلك عودة الدخول، فإن الأدينوزين فعال في إنهاء اضطراب النظم.

يستعمل الديجوكسين (Digoxin) لضبط المعدل (السرعة) البطيني في الرجفان أو الرفرفة الأذينية (Atrial fibrillation or flutter).

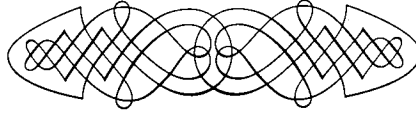
يبطئ الديجوكسين التوصيل خلال العقدة الأذينية البطينية ويزيد دور حران العقدة الأذينية البطينية. وهذا ينقص عدد وتواتر الدفقات (Impulses) التي تمر من الأذنتين (Atria) إلى البطينين (Ventricles) وهذا هام عندما يكون الأذنان خارج السيطرة، كما في الرفرفة (Flutter) أو الرجفان (Fibrillation).

الأدوية التي تزيد سرعة القلب (Drugs that increase heart rate)

تتضمن الأدوية التي يمكن استعمالها لزيادة سرعة القلب الأتروبين (Atropine)، والإيزوبروتيرينول (Isoproterenol)، والإبينفرين (Epinephrine).

تُستعمل هذه الأدوية لمعالجة ببطء القلب (Bradycardia). إن إحصار الجهاز اللاودي (والذي يحاول إبطاء القلب) بالأتروبين (مُناهضة موسكارينية) يزيد سرعة القلب. ولعلوماتك الإطلاعية، فإن جرعة إجمالية من 3 مللي جرام (ملج) أتروبين تسبب إحصاراً كامل الفعالية المُبهمية (Vagal). تزيد مُناهضات الوُدي أيضاً

سرعة القلب بتنبية مباشر للمستقبلات البيتا(β) في القلب. ويمكن لزيادة سرعة القلب والقلوصية أن تسيء للإقفار (نقص التروية) (Ischemia) عند المرضى ذوي القلب المعرض للخطر (At risk).



الفصل الخامس عشر

الأدوية التي تؤثر على الدم

(Drugs that affect blood)

تنظيم الصنف

العوامل المضادة للصفائح

مضادات التخثر

الأدوية الحالة للخثرة

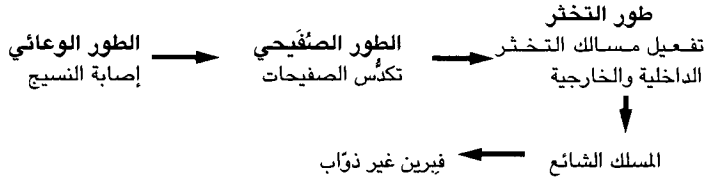
مثبطات الفسفودايسترز

الأدوية المستعملة في معالجة فقر الدم

تنظيم الصنف (Organization of class)

تتكون عملية الإرقاء (Hemostasis) من ثلاثة أطوار: الوعائي (Vascular)، والصفحي (Platelet)، والتخثر (Coagulation) (الشكل 15-1). إن الطور الحال للفيبرين (Fibrinolytic phase) الذي يلي هذه الأطوار يمنع عملية التجلط (Clotting) من الانتشار دون التحكم بعيداً عن مقر الإصابة (Injury). وقد يكون مساعداً في هذه النقطة مراجعة الآليات المُرقتة (Hemostatic) في كتاب الفيزيولوجيا لديك.

تستجيب الصفائح لإصابة النسيج بالالتصاق (Adhering) بمقر الإصابة؛ ومن ثم تُطلق حبيبات تحوي وسائط كيميائية تعزز التكدُّس (Aggregation). تسبب العوامل المُطلقة من الصفائح والنسيج المصاب تفعيل شلال التخثر. وهذا يُنتج تشكيل الثرومبين (Thrombin)، والذي يحوّل بدوره الفبرينوجين (Fibrinogen) إلى فبرين (Fibrin). تُثبَّت الروابط المتصالبة اللاحقة لطيقان الفبرين (Fibrin strands الجُلطة (Clot)).



(الشكل 1-15): يتكون الإرقاء (Hemostasis) من ثلاثة أطوار: الوعائي، والصفحي، والتخثر. والنتيجة النهائية لهذه الأطوار هي تشكيل الفبرين.

تتوافر أدوية تتداخل مع الطورين الصفحي والتخثر من الاستجابة الأولية لإصابة النسيج.

الأدوية المضادة للتخثر (Anticoagulant drugs)	الأدوية المضادة للصفائح (Antiplatelet drugs)
هيبارين (Heparin)	مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (Nsaids) (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs)
وارفارين (Warfarin)	أبسيكسيماب (Abciximab)
أرديبارين (Ardeparin)	كلوبيدوجريل (Clopidogrel)
دالتبارين (Dalteparin)	ديبيريدامول (Dipyridamole)
دانابارويد (Danaparoid)	إبتيفباتيد (Eptifibatide)
ديكومارول (Dicumarol)	ريدوجريل (Ridogrel)
إنوكسابارين (Enoxaparin)	تيكلوبيدين (Ticlopidine)
	تيروفيبان (Tirofiban)
الأدوية الحائلة للتخثر (Thrombolytic drugs)	
ريتبلاز (Retepase)	ستروبوتوكيناز (Streptokinase)
مُنشَطُ مُؤَلِّدِ البلازمنِ النسيجي (t-PA)	ألتيلاز (Alteplase)
يوروكيناز (Urokinase)	أنتي ستريبلاز (Antistreplase)
	لانوتيلاز (Lanoteplase)

قارن أدوية هذا الجدول بتلك الموجودة في كتابك المدرسي أو نشرات الصف المجانية. واشطب أي مما لاحتاج تعلمه وأضف أي جديد.

عند مراجعة الأدوية الواقية من الجلطات وتلك التي تحلّ الجلطات، فلا بد من ذكر الأدوية التي تعمل كدريقات (Antidotes). وأخيراً، فسوف نأخذ بالاعتبار الأدوية المستعملة لمعالجة فقر الدم (Anemia).

العوامل المضادة للصفيحات (Antiplatelet agents)

تُنقص مُثبِّطات تكدُّس الصفيحات تشكيل الإشارات الكيميائية التي تُعزز تكدُّس الصفيحات. وتعطى الأدوية التي تُثبِّط وظيفة الصفيحات للوقاية (Prophylaxis) النوعية نسبياً من الخُثار (Thrombosis) الشرياني خلال تدبير النوبات القلبية [احتشاء عضلة القلب (Myocardial infarction)] وبعيد التنبيه، تقوم الصفيحات بتخليق الثرومبوكسان A_2 (TXA₂) (Thromboxane A₂) ويعتبر الـ (TXA₂) مُنبهًا نوعياً للتكدُّس.

تثبِّط مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)، بما في ذلك الأسبرين، تكدُّس الصفيحات وتطيل زمن النزف (Bleeding time).

سيتم شرح مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) في (الفصل 43) وهذه العوامل تُثبِّط السيكلوأوكسيجيناز (Cyclooxygenase). وهذا يثبِّط تشكيل الثرومبوكسان A_2 (TXA₂) (ثرومبوكسان) في الصفيحات.

يُنقص الديبيريدامول (Dipyridamole) التصاق (Adhesion) الصفيحات بالبطانة (Endothelium) المتضررة، ولكنه لا يبدل زمن النزف. إن الديبيريدامول هو مثبِّط للفوسفودايستراز ويزيد مستويات أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي (Cyclic adenosine 3'-5' monophosphate; cAMP) في الصفيحات. وقد ذُكر على أنه موسِّع أوعية تاجية كذلك (مضاد ذبحي (Antianginal)) ويستعمل عادة بالمشاركة مع الأسبرين (Aspirin) أو الوارفارين (Warfarin).

يثبِّط التيكلوبيدين (Ticlopidine) والكلوبيدوجريل تكدُّس الصفيحات ويُطيل زمن النزف، ولكن آلية الفعل غير مفهومة.

تقي مُناهضات مُستقبلة الجليكوبروتين الصُّفِيحية (IIb/IIIa) من تكُدُّس الصفِيحات بتقييد ارتباط الفبرينوجين (Fibrinogen) وعامل فون فيلبراند (von Willebrand factor) بمستقبلة الجليكوبروتين (IIb/IIIa) على الصفِيحات.

تُعرف مُستقبلة الجليكوبروتين بمستقبلة (IIb/IIIa)، وهي حاسمة في تكُدُّس الصفِيحات. ترتبط جزيئات الفبرينوجين بهذه المستقبلات وتُشكل جسوراً بين الصفِيحات المتجاورة، مما يسمح بتكُدُّسها. إن الأبيسيكسيماب (Abciximab) ضد أحادي النسيلة (Monoclonal antibody) للمستقبلة، بينما التيروفيبان (Tirofiban) والإبتيفيباتيد (Eptifibatid) فهما مُناهضان للمستقبلة. تزيد جميع هذه الأدوية اختطار (Risk) النزف، وخاصة في مقر المآتى الشرياني.

يُثبِّط الريدوجريل (Ridogrel) مسلك حمض الأراكيدونيك (Arachidonic acid) في مقرين اثنين. فهو مثبِّط لستنناز الثرومبوكسان A_2 (TXA₂ synthase)، ويُحصِر تشكيل الثرومبوكسان A_2 (TXA₂)، كما أنه مُناهضة مُستقبلة البروستاجلاندين إندوبيروكسيد (Prostaglandin endoperoxide).

مضادات التخثر (Anticoagulants)

تُثبِّط الأدوية المضادة للتخثر تطور وتضخم (Enlargement) الجلطات (Clots). ويجب أن يكون جلياً من خلال إسم المجموعة بأن هذه الأدوية تعمل بالتداخل مع طور التخثر في الإرقاء. وتقسم هذه الأدوية بشكل طبيعي إلى مجموعتين: الهيبارين وأدوية أخرى. الأدوية الأخرى غير الهيبارين فعالة فموياً وتتضمن الوارفارين والديكومارول.

إن الأثر الجانبي الرئيسي لجميع مضادات التخثر هو النزف (Hemorrhage).

يجب أن يكون البيان السابق بديهي، ولكنه يستحق الذكر.

إن الأدوية المضادة للتخثر غير فعالة تجاه الجلطات المتشكلة سابقاً.

توفر المعالجة بمضادات التخثر وقاية (Prophylaxis) من الخثار (Thrombosis) الوريدي والشرياني. ولا تستطيع هذه الأدوية إذابة الجلطات المتشكلة سابقاً، ولكن قد تقي أو تبطئ امتداد الجلطة الموجودة. وهي مفيدة للوقاية من خثار الوريد العميق والانصمام الرئوي (Pulmonary embolism). تُنقِص المعالجة بمضادات التخثر عند مرضى الرجفان الرئوي الأذيني اختطار الانصمام المجموعي (Systemic) والسكتة (Stroke).

يتداخل الهيبارين (Heparin) مع تفعيل عامل التجلط في كلا المسلكين الداخلي المنشأ والخارجي المنشأ.

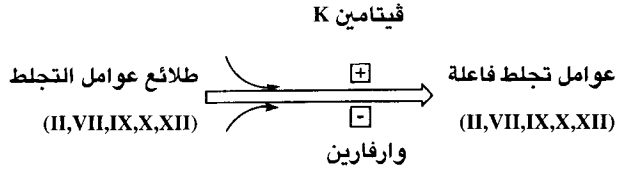
تنتج الأفعال المضادة للتخثر الرئيسية للهيبارين من ارتباطه بمضاد الثرومبين III (Antithrombin III). كما أن الهيبارين أيضاً يُعطل فعالية العوامل (IIa، و IXa، و Xa، و XIa، و XIIa، و XIIIa) وَيَسْتَعْدِل الثرومبوبلاستين النسيجي (Tissue thromboplasin) العامل (III). إن الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي هي قليلة السكاريد (Oligosaccharides) مستخلصة من الهيبارين. ولهذه العوامل نسب فعالية كمضادة (Xa) نسبة إلى (IIa) أكبر من الهيبارين، وهذا مما يسمح باستعمالها بجرعات أقل. إضافة لذلك، إن للهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي (Low-molecular-weight heparins) توافراً (إتاحة) بيولوجياً (Bioavailability) أكبر بعد حقنها تحت الجلد ولها نصف عمر أطول من الهيبارين.

البروتامين (Protamine) هو مُناهضة نوعية للهيبارين يمكن استعماله لمعالجة النزف المُحرَّض بالهيبارين (Heparin-induced hemorrhage).

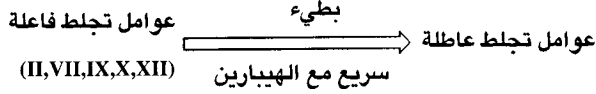
إن البروتامين هو من البروتينات القاعدية ذات الألفة العالية للهيبارين المشحون سلبياً. وإن إرتباط البروتامين والهيبارين فوري ويُنتج مركباً خاملاً (Inert complex).

الوارفارين (Warfarin)، وهو مُناهضة للفيتامين K، يعد دواء الاختيار كمضاد تخثر فموي.

وارفارين



هيبارين



(الشكل 15-2): كذكورة بصرية، يخطط هذا الشكل العمليات التي من خلالها يُحصَر الوارفارين تنشيط عوامل التجلط وإسراع الهيبارين لتعطيل عوامل التجلط.

تتطلب عدة عوامل تخثر بروتينية الفيتامين (K) لتنشيطها قبل أن تشترك في عملية التجلط. وتتداخل مضادات التخثر الفموية مع فعل الفيتامين K. لذلك، تُؤخَّر مُضادّات التخثر الفموية تنشيط عوامل تخثر جديدة (الشكل 15-2). وهي لا تؤثر على العوامل المُنشّطة مسبقاً. وهذا يعني وجود تأخير في بدء فعل مضادات التخثر الفموية. وتستعمل مضادات التخثر عندما يُستَظَب بالمعالجة طويلة الأمد (Long term therapy).

يستطيع إعطاء الفيتامين (K) التغلب على التأثيرات مضادة التخثر للعوامل الفموية، ولكن التأثير يستغرق حوالي 24 ساعة.

يرتبط الوقت الذي يستغرقه الفيتامين (K) للتغلب على التأثيرات المضادة للتخثر للعوامل الفموية مباشرةً بألية الفعل أيضاً. ويستغرق صنع عوامل جديدة مضادة للتخثر فترة من الزمن.

هناك عدد كبير من التآثرات الدوائية (Drug interactions) مع مضادات التخثر الفموية.

هناك أدوية كثيرة تزيد أو تنقص تأثيرات مضادات التخثر الفموية. ومن غير الممكن حفظها جميعاً. والشيء الهام الآن هو أن تتذكر أنه يوجد الكثير من التآثرات الدوائية.

الأدوية الحالة للخرثرة (Thrombolytic drugs)

تعطى الأدوية المضادة للتخثر والأدوية المضادة للصفائح للوقاية من تشكيل أو امتداد الجلطات (Clots). وتستعمل الأدوية الحالة للخرثرة لحلّ (Lyse) الجلطات المتشكلة مسبقاً.

وهذا التمييز هام للاستعمال الإكلينيكي لهذه الأدوية. إن حل الفبرين (Fibrinolysis) هو عملية تحطيم الفبرين الذي يُبقي الجلطة متجمعة. ويبدأ حلّ الفبرين بتنشيط مؤلّد البلازمين (Plasminogen) إلى بلازمين (Plasmin). ثم يُحفّز البلازمين تدرّك (Degradation) الفبرين (Fibrin). إن تنشيط مولد البلازمين يبدأ طبيعياً بمنشطات مولد البلازمين (Plasminogen activators) (هل الأمر واضح حتى الآن؟).

إن الأدوية الحالة للخرثرة هي مُنشّطات مولد البلازمين.

هناك حالياً جيلين إثنين من مُنشّطات مولد البلازمين (Plasminogen)، أول وثان. تُحوّل أدوية الجيل الأول وتتضمن الستروبتوكيناز (Streptokinase) واليوروكيناز (Urokinase) مولد البلازمين إلى بلازمين خلال البلازما (Plasma). أما أدوية الجيل الثاني (وتتضمن مُنشّط مؤلّد البلازمين النسيجي (Tissue plasminogene activator)، أو (t-PA)) فتنشّط انتقائياً مؤلّد البلازمين الذي يرتبط بالفبرين. وهذا يفترض إنقاص التأثيرات الجانبية للدواء من خلال استهداف مقر الفعل.

إن حلّ الجلطة وإعادة الإرواء (Reperfusion) هي المفضلة إذا بدأت المعالجة مبكرة بعد تشكيل الجلطة. وتصبح الجلطات أصعب بكثير على الانحلال مع الزمن.

أظهرت الأدوية الحالة للخرثرة أنها تحلّ الخثرات في الشرايين والأوردة وتُعيد إرواء النسيج. وتستعمل في تدبير الانصمام الرئوي (Pulmonary embolism)، والخُثار الوريدي العميق (Deep vein thrombosis)، والانصمام الخُثاري الشرياني (Arterial thromboembolism). وقد أثبتت أنها مفيدة خاصة في نوبات القلب الحادة المسبّبة بخرثرة في الشريان التاجي.

إن الأثر الجانبي الرئيسي للأدوية الحالة للخرثرة هو النزف (Bleeding).

يجب أن لا يأتي هذا البيان باستغراب لديك.

إن الستربتوكيناز (Streptokinase) بروتين غريب ومُستَضِدي (Antigenic)، أما مُنشَط مَوْلَد البلازمين النسيجي (t-PA) فغير مُستَضِدي.

إن مُستَضِدية (Antigenicity) الستربتوكيناز (نتيجة لمنشأه البكتيري)، تُنتج أحد التأثيرات الجانبية لهذا الدواء: التفاعل التآقي - الأرجي (Allergic-anaphylactic reaction) وقد يُطوّر المرضى أضداداً (Antibodies) للستربتوكيناز فتعطلّ فعاليته. وهذه التفاعلات أقل ميلاً لحدوث بعد إعطاء مُنشَط مَوْلَد البلازمين النسيجي (t-PA)، لأن الـ (t-PA) من منشأ بشري (يُنتج بتقنية الدنا المأشوب) (Recombinant DNA technology).

وتتوافر الآن أشكال مأشوبة من مُنشَط مَوْلَد البلازمين النسيجي (t-PA)، تتضمن ريتيبلاز (Retepase)، وألتيبلاز (Alteplase)، ولانوتيبلاز (Lanoteplase)، وهي مثبطات متوافرة الآن. وهي تختلف عن مُنشَط مَوْلَد البلازمين النسيجي (t-PA) في زمن الفعل ومدته.

مثبطات الفوسفودايستراز (Phosphodiesterase inhibitors)

تُستعمل مثبطات الفوسفودايستراز III [بنتوكسي فيلين (Pentoxifylline) وسيلوستازول (Cilostazol)] لمعالجة العرج المتقطع (Intermittent claudication).

إن العرج المتقطع هو عرض لمرض شرياني محيطي ويسبب ألم موهن (Debilitating pain)، وأوجاع (Aches)، ومُعْوص (Cramps) في الرجلين مما يُنقص قابلية الشخص على المشي. تستهدف هذه العوامل عمليات متعددة تتعلق بالدوران المحيطي، ومتضمنة تثبيط تكدّس الصفائح، كما تسبب توسع الأوعية.

الأدوية المستعملة في معالجة فقر الدم (Drugs used in the treatment of anemia)

يُعرَّف فقر الدم بأنه انخفاض مستوى هيموجلوبين (Hb) البلازما (Plasma hemoglobin) تحت الطبيعي. ويمكن أن يعكس ذلك نقص عدد خلايا الدم الحمراء أو وجود انخفاض شاذ في محتوى الهيموجلوبين. وهناك أسباب كثيرة لفقر الدم. ونحتاج أن نعيّن السبب، قبل المعالجة.

الأدوية المستعملة في معالجة فقر الدم (Drugs used in the treatment of anemia)
إريثروبويتين (<i>Erythropoietin</i>) الحديد (<i>Iron</i>) سيانوكوبالامين (فيتامين B ₁₂) (Cyanocobalamin) إبوتين ألفا (Epoetin alpha) حمض الفوليك (Folic acid)

تُستعمل أملاح الحديد (Iron salts)، مثل سلفات الحديدوز (Ferrous sulphate) كإمدادات حديد (Iron supplements) لمعالجة فقر الدم بعَوَز الحديد (Iron deficiency anemia).
--

يستعمل حمض الفوليك والفيتامين B₁₂ لمعالجة حالات فقر الدم الحادثة بسبب أعواز هذه الفيتامينات.

يُخلَق الإريثروبويتين (Erythropoietin) في الكلية استجابة لنقص التأكسج (Hypoxia) أو فقر الدم. ومن ثم يُنبّه تكوّن الكريات الحمر (Erythropoiesis) [تكاثر الكريات الحمراء (Red cell proliferation)].

الإبوتين ألفا (Epoetin alpha) هو إريثروبويتين بشري مأشوب (Human recombinant erythropoietin).
--

يستعمل الإريثروبويتين البشري في معالجة فقر الدم المترافق مع المرحلة النهائية من الفشل الكلوي (End-stage renal failure).

الفصل السادس عشر

الأدوية الخافضة للشحم

(Lipid-lowering drugs)

تنظيم الصنف

شرح إضافي للآليات

تنظيم الصنف (Organization of class)

لقد ظهر أن مرض الشريان التاجي (Coronary artery disease)، ونوبات القلب (Heart attacks)، والسكتات (Strokes) مترابطة مع مستويات البلازما من كوليستيرول المصل (Serum cholestrrol) وجسيمات البروتين الشحمي (Lipoprotein particles). ولذلك، فقد يتزايد الاهتمام في خفض مستويات الكوليستيرول والبروتين الشحمي عند المرضى في المعرضين للخطر (At-risk patients) من خلال النظام الغذائي (Diet) أو بالمداخلة الدوائية. تهدف الأدوية المستعملة في معالجة شحميات المصل المرتفعة [فرط شحميات الدم (Hyperlipidemias)] لإنقاص إنتاج البروتين الشحمي أو الكوليستيرول، وزيادة تدرك البروتين الشحمي، أو زيادة نزع الكوليستيرول من الجسم.

إن البروتينات الشحمية هي بروتينات تربط وتنقل الدهون (Fats)، مثل الشحوم (Lipids) والجليسيريدات الثلاثية، في الدم. وتُصنّف حسب الشحم ومحتوى البروتين، ووظيفة النقل، وآلية توليد الشحم. يُشار إلى البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة (High-density lipoproteins; HDL) عادة بالكوليستيرول الجيد (Good cholesterol) بعكس البروتينات الشحمية الخفيفة الكثافة والوضيعة الكثافة (Low-and very-low-density lipoproteins; LDL & VLDL) والتي تسمى الكوليستيرول السيء (Bad cholesterol).

إن الحقائق الأكثر أهمية حول الأدوية القليلة نسبياً في هذا الصنف هي

آليات الفعل. إن المذاق (Taste)، والجرعة (Dose)، والتكلفة (Cost) هي أيضاً اعتبارات هامة من الناحية العملية.

الألية (Mechanism)	الأدوية (Drugs)
تشبث مُختزلة تميم الإنزيم هيدروكسي ميثيل الجلوتاريل (HMG-CoA reductase)	لوفاستاتين (Lovastatin) أتورفاستاتين (Atorvastatin) سيريفاستاتين (Cerivastatin) فلوفاستاتين (Fluvastatin) برافاستاتين (Pravastatin) سيمفاستاتين (Simvastatin)
بروتينات رابطة للأحماض الصفراوية (Bile acid-binding resins)	كوليستيرامين (Cholestyramine) كوليستيپول (Colestipol) نياسين (Niacin)
تزيد فعالية لبياز البروتينات الشحمية	بنزافيبيرات (Bezafibrate) كلوفيبيرات (Clofibrate) فينوفيبيرات (Fenofibrate) جيمفببروزيل (Gemfibrozil)

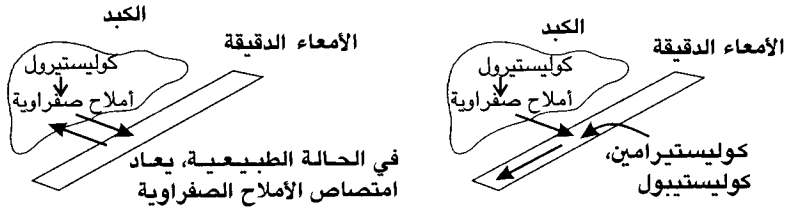
قارن أولاً الأدوية في الجدول السابق بتلك الموجودة في كتابك المدرسي أو في النشرات الموزعة في الصف، وأضف أو اشطب أدوية حسب الحاجة. ثم قارن آليات الفعل الملحوظة هنا مع تلك في كتابك المدرسي أو النشرات. فبعض هذه الآليات غير مؤكدة، لذلك فقد توجد تباينات (Discrepancies). فلا تدع ذلك يُضللُك.

يُخصَّص هذا الجدول بشكل أساسي الأشياء الأكثر أهمية لأن نعرفها. وإذا وجدت معلومات هنا أكثر مما يمكنك تستوعبها في المقام الأول، فابدأ بتعلم الراتينات الرابطة - للصفراء (Bile-binding resins).

والأدوية التي تثبط مُختزلة تميم الإنزيم هيروكسي ميثيل الجلوتاريل (HMG-CoA reductase) [3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase]. مُستعرَفة بنهايتها الشائعة «ستاتين» (-statin). أما بقية الأدوية فتُبدَل استقلاب البروتينات الشحمية (Lipoproteins). وإذا كان لديك مسبقاً استيعاب جيد لهذا المحتوى، فيمكنك تخطي بقية التفاصيل.

شرح إضافي للآليات (Additional explanation of mechanisms)

إن مثبطات الإنزيم مختزلة (HMG-CoA) هي أدوية الاختيار الأول لمعالجة معظم مرضى فرط كوليستيرول الدم (Hypercholesterolemia). ويشار لهذه الأدوية عادة بالستاتينات (-Statins)، وتحتوي مُضاهيات بنيوية (Structural analogues) للـ 3-هيدروكسي-3-ميثيل جلوتارات (HMG) (3-hydroxy-3-methylglutarate)، وهو طليعة الكوليستيرول. إنها تثبط إنزيم مختزلة HMG-CoA، وهو الإنزيم الذي يُضبط الخطوة المحددة للمعدل (السرعة) في تخليق الكوليستيرول. وهذا يستنفد (Depletes) الكوليستيرول داخل الخلايا. بعد ذلك تنظر الخلية إلى الحيز خارج الخلايا (Extracellular space) لنيل حاجتها من الكوليستيرول. وتكون النتيجة خفض مستويات البلازما من الكوليستيرول والبروتينات الشحمية الخفيفة الكثافة (LDL).

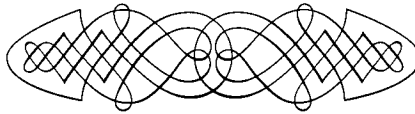


(الشكل 1-16): في الحالة الطبيعية، تُفرز الأحماض الصفراوية في الأمعاء الدقيقة (Small intestine) ومن ثم يُعاد امتصاصها بشكل كامل تقريباً. يربط الكوليستيرامين (Cholestyramine) والكوليستيبيول (Colestipol) الأحماض الصفراوية في الأمعاء الدقيقة ويمنع إعادة امتصاصها. وهذا يؤدي لأن يستعمل الكبد (Liver) الكوليستيرول في تخليق الأحماض الصفراوية.

إن الراتينات الرابطة للصفراء (كوليستيرامين وكوليستيبول) هي راتينات تبادل الأيونات (Anion exchange resins) تربط الأحماض الصفراوية المشحونة سلبياً (Negatively charged bile acids) في الأمعاء الدقيقة. والراتينات لا تُمتص ولا تُستقلب. يُفرغ مركب الحمض الصفراوي - الراتين في البراز (الشكل 1-16). وبسبب النقص في الأحماض الصفراوية يُعاض (Compensates) الجسم بتحويل الكوليستيرول إلى أحماض صفراوية، وهكذا تُخفّض مستويات الكوليستيرول بشكل فعال. وبسبب آلية الفعل، فيجب ان يبدو من المعقول لديك بأن الراتينات قد تؤثر أيضاً على امتصاص الأدوية الأخرى والفيتامينات الذوابة بالدهن (Fat-soluble vitamins).

يُخفّض النياسين (Niacin) كلا مستويات الكوليستيرول والجليسيريدات الثلاثية. إن التأثيرات الخافضة للشحم هي نتيجة لنقصان الإفراز الكبدي للبروتينات الشحمية الوضيعة الكثافة (Very-low-density lipoproteins; VLDL) ويظهر أن ذلك بسبب نقصان تخليق الجليسيريدات الثلاثية (Triglycerides).

يُستعمل الجيمفبوزيل (Gemfibrozil)، والفينوفبرات (Fenofibrate)، و«الكوفبرات» (Clofibrate) الـ «فبرات» (Fibrates) بشكل رئيسي لخفض الجليسيريدات الثلاثية وزيادة البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة (High-density lipoproteins; HDL).



القسم الرابع

الأدوية الفاعلة في الجهاز العصبي المركزي

(Drugs that act on the central nervous system)

الفصل السابع عشر: الأدوية المزيله للقلق والنومه

الفصل الثامن عشر: مضادات الاكتئاب والليثيوم

الفصل التاسع عشر: مضادات الذهان

الفصل العشرين: الأدوية المستعملة لعلاج داء باركنسون

الفصل الحادي والعشرين: الأدوية المضادة للصرع

الفصل الثاني والعشرين: المخدرات (الأفيونيات)

الفصل الثالث والعشرين: المُنبِّجات العامه

الفصل الرابع والعشرين: المُنبِّجات الموضعيه

الفصل السابع عشر

الأدوية المزيله للقلق والنومه

(Anxiolytic and hypnotic drugs)

التحمُّل والاعتماد

تنظيم الصنف

البنزوديازيبينات

بوسبيرون

التحمُّل والاعتماد (Tolerance and dependence)

قبل أن ننتقل إلى مهدئات (Sedatives) ومخدرات (Narcotics) الجهاز العصبي المركزي (CNS)، نحتاج لتوضيح بضع مصطلحات وتعريف.

التحمُّل هو حالة فيزيولوجية تتميز بنقص تأثير الدواء عند تكرار استعمال الدواء. ويحتاج إلى جرعات أعلى لإحداث نفس التأثير.

مبدئياً، التحمُّل هو حالة من نقصان الفعالية. ولا يعطي هذا المصطلح أية إشارة عن الآلية المُكْتَنَفَة. فقد يكون التحمُّل نتيجة زيادة إطراح الدواء أو نقصان فعالية التآثر (Interaction) بين الدواء والمُسْتَقْبَلَة. وبالنسبة لبعض الأدوية، فقد يتطور التحمُّل لأحد تأثيرات الدواء وليس لباقي التأثيرات. على سبيل المثال، بالنسبة للمخدرات، يُشاهد التحمُّل في التأثير المُسَكِّن (Analgesic)، ولكنه يتطور تحمُّل أقل فيما يتعلق بالخمود التنفسي (Respiratory depression)

يعني التحمُّل المتصالب (Cross-tolerance) أن الأفراد المتحملين لدواء واحد سوف يكونون متحملين لأدوية أخرى من نفس الصنف، ولكن ليس لأدوية من أصناف أخرى.

إن الشخص المُتحمّل للتأثيرات المهدئة لأحد الباربيتورات سوف يكون مُتحملاً لتأثير جميع الباربيتورات (يُصطلح على هذا الوضع بالتحمل المتصالب). ومع ذلك، فهذا الشخص لن يكون متحملاً للتأثيرات المهدئة للأفيونيات.

يتميز الاعتماد (Dependence) بعلامات (Signs) وأعراض الانسحاب (الامتناع) (Withdrawal) عندما تهبط مستويات الدواء.

قد يكون الاعتماد فيزيائياً، وبهذه الحالة يكون لدى الشخص علامات انسحاب فيزيائية، أو قد يكون سيكولوجياً (نفسياً)، وبهذه الحالة يكون لدى الشخص علامات انسحاب سيكولوجية. وهناك شيء يدعى الاعتماد المتصالب (Cross-dependence)، وهو مشابه للتحمل المتصالب.

تنظيم الصنف (Organization of class)

تستعمل الأدوية المصنفة كمزيلة للقلق والمنومة لغايات متنوعة، تتضمن معالجة القلق (Anxiety) والصرع (Epilepsy)، والتحريض على النوم، والتبنيج (Anesthesia). وكثيراً ما تدعى مهدئات - منومات أو ببساطة مزيلات القلق (Anxiolytics).

يحدث التحمل المتصالب والاعتماد المتصالب بين جميع مهدئات الجهاز العصبي المركزي (CNS sedatives)، وتتضمن الباربيتورات، والبنزوديازيبينات، والإيثانول.

وهذا مَلْمَح هام لجميع أدوية هذا الصنف.

تُصنف هذه الأدوية عموماً حسب البنية الكيميائية. وأكبر مجموعتين من الأدوية هي الباربيتورات والبنزوديازيبينات. وهناك عدد كبير نسبياً من الأدوية في كلٍ من هاتين المجموعتين، ولكن (لحسن الحظ) أسماؤها قابلة للتمييز بشكل عام. والباربيتورات لم تعد تستعمل لمعالجة القلق، ولكن من الأسهل تعلمها في هذا السياق.

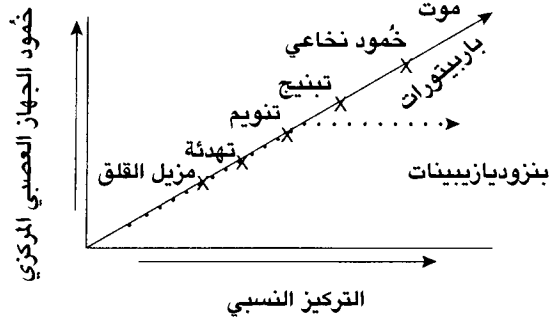
غيرها (Others)	البنزوديازيبينات (Enzodiazepines)	الباربيتورات (Barbitorates)
بوسبيرون (Buspirone)	البرازولام (Alprazolam)	الفينوباربيتال (Phenobarbital)
كلورال هيدرات (Chloral hydrate)	كلورديازيبوكسيد (Chlordiazepoxide)	الثيوبنتال (Thiopental)
زاليلون (Zaleplon)	ديازيبام (Diazepam)	أموباربيتال (Amobarbital)
زولبيديم (Zolpidem)	لورازيبام (Lorazepam)	ميثوهكسيتال (Methohexital)
	كلونازيبام (Clonazepam)	بننتوباربيتال (Pentobarbital)
	كلورازيبات (Clorazepate)	سيكوباربيتال (Secobarbital)
	فلورازيبام (Flurazepam)	
	أوكسازيبام (Oxazepam)	
	كوازيبام (Quazepam)	
	تيمازيبام (Temazepam)	
	تريازولام (Triazolam)	

لاحظ أن جميع الباربيتورات تنتهي بـ «تال» (-tal) وجميعها باستثناء الثيوبنتال والميثوهكسيتال تنتهي بـ «باربيتال» (-barbital) ومعظم البنزوديازيبينات، تنتهي بـ «بام» (-pam) أو «لام» (-lam). والاستثناء الملحوظ هو الكلورديازيبوكسيد. إن هذه التسمية تجعل من السهل النجاح في إدراك الاسم.

تُنقص جميع هذه الأدوية القلق (Anxiety) بالجرعات المنخفضة وتسبب تهدئة (Sedation) بالجرعات الأعلى قليلاً (الشكل 17-1). ومعظمها يحدث النوم [تنويم (Hypnosis)]; ولهذا، جاء الاسم مهدئات-منومات. وتسبب الباربيتورات بجرعات أعلى بعض درجات التبنيج (Anesthesia)، وحتى أنها بالجرعات الأعلى، تسبب الخمود النُخاعي (Medullary depression) والموت.

الباربيتورات (Barbiturates)

تُعزز الباربيتورات وظيفة حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA) (γ -aminobutyric acid) في الجهاز العصبي المركزي (CNS).



(الشكل 1-17): يرسم هذا الشكل تأثيرات البنزوديازيبينات (BZDs) والباربيتورات. لاحظ أن تأثيرات الباربيتورات تستمر مع خط الجهاز العصبي المركزي (CNS) حتى الموت، بينما البنزوديازيبينات تغير اتجاهها بعد التنويم (Hypnosis).

تُعزز الباربيتورات استجابات حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA) وتحاكي فعل حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA) بفتح قناة الكلوريد في غياب حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA). والمحصلة الناتجة لكلا الفعلين هي زيادة تثبيط الجهاز العصبي المركزي (CNS).

الباربيتورات سوف:

- 1- تسبب تهدئة (Sedation)، وتنويم (Hypnosis)، وسُّبات (Coma)، وموت.
- 2- تخمد التنفس (يمكن أن تؤدي الجرعة المفرطة للموت).
- 3- تعرض جُملة (P-450) في الكبد.

جميع الباربيتورات تُخمد التنفس بتثبيط استجابة نقص التأكسج واستجابة

ثاني أكسيد الكربون (CO₂) في المُستقبلات الكيميائية (Chemoreceptors).
ويعني هذا أن الزيادة الطفيفة في مُحتوى ثاني أكسيد الكربون (CO₂) في الدم لا تُسبب زيادة في التنفس عندما يكون المريض قد تناول الباربيتورات.

سوف يتبدّل أي دواء آخر يُستقلّب بواسطة جملة (P-450) بوجود الباربيتورات.

جميع الباربيتورات تُستقلّب بواسطة الكبد وجميعها تُحرّض إنزيمات السيتوكروم (P-450) الصُّغروية (Cytochrome P-450 microsomal enzymes). وبالتالي، هناك قائمة طويلة من التآثرات الدوائية للباربيتورات.

يعتمد انتقاء أي عامل باربيتوري خاص على مدة فعل العامل، والتي بدورها تعتمد على ذوبانه في الشحم.

تصنف الباربيتورات حسب مدة فعلها. فالثيوبنتال (Thiopental) عامل قصير المفعول جداً (دقائق)؛ البنتبوباربيتال (Pentobarbital)، والسيكوباربيتال (Secobarbital)، والأموباربيتال عوامل قصيرة المفعول (أيام). إن الثيوبنتال (قصير المفعول جداً) (Ultra-short acting) ذواب بالشحم. فبعد إعطائه، يدخل بسرعة إلى الدماغ ثم يُعاد توزُّعه (Redistributed) في باقي أنسجة الجسم وأخيراً في الدهن. وعندما يُعاد توزُّعه يهبط التركيز في الدماغ تحت المستويات الفعالة. ولذلك، فإن مدة فعل الثيوبنتال قصيرة جداً.

لاتحاول حفظ مدة فعل الباربيتورات. تعلّم القليل المفيد إكلينيكياً اليوم. إن الثيوبنتال والميثوهكسيتال (Methohexital)، الباريتوران الإثنان قصيرا المفعول جداً، يُستعملان في التبنيج (Anesthesia) (أنظر الفصل 23). ويستعمل الفينوباربيتال طويل المدة لمعالجة الصرع (Epilepsy) (أنظر الفصل 21).

تتضمن أعراض الانسحاب (الامتناع) عند شخص معتمد على الباربيتورات القلق، والغثيان (Nausea) والقُيَاء (Vomiting)، ونقص الضغط (Hypotension)، ونوبات (Seizures)، وذُهَان (Psychosis). وقد يحدث وهط قلبي وعائي (Cardiovascular collapse)، مؤدياً إلى الموت (Death).

يتطور الاعتماد الفيزيائي على الباربيتورات بالاستعمال المزمّن. وإن أعراض الانسحاب من الباربيتورات يمكن أن تكون خطيرة فعلاً وحتى مميتة (Fatal).

البنزوديازيبينات (Benzodiazepens)

إن البنزوديازيبينات هي الأدوية المزيّلة للقلق الأكثر استعمالاً لأنها مأمونة وفعّالة نسبياً.

ترتبط البنزوديازيبينات بمقر نوعي مشترك مع مُستقبليّة حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA)، مما يُسبب زيادة التثبيط.

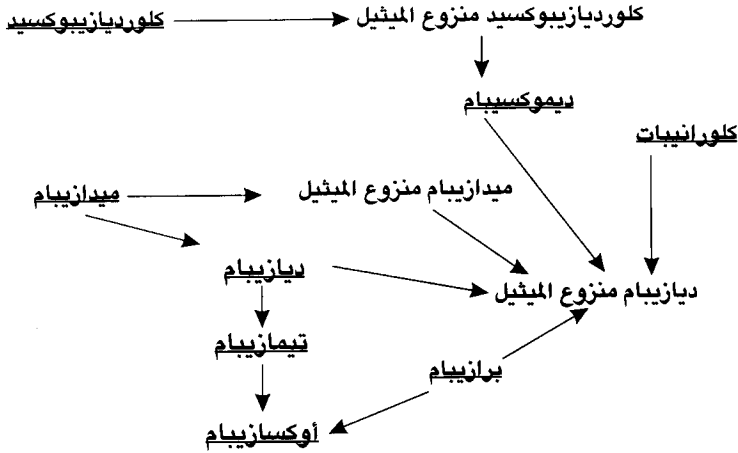
يُعزز ارتباط البنزوديازيبينات بهذا المقر النوعي ألفة مُستقبلات حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA) لحمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA)، مما يؤدي إلى فتح أكثر تواتراً لقنوات الكلوريد (Chloride channels). ويسبب اندفاق الكلوريد (Influx) فرط استقطاب (Hyperpolarization) وزيادة التثبيط.

جميع البنزوديازيبينات تقلّل الشعور بالقلق وتسبب تهدئة. وبشكل مغاير للباربيتورات، فإن البنزوديازيبينات تخفّف الشعور بالقلق بالجرعات التي لا تسبب التهدئة. وتستعمل بعض العوامل كعوامل مضادة للصرع وبعضها يستعمل في تحريض التبنيج (التخدير). تُعد مدة الفعل وخواص الحركية الدوائية اعتبارات هامة في انتقاء الدواء الواجب استعماله.

تُستقلب معظم البنزوديازيبينات في الكبد إلى مُستقلّبات فعالة. وللمستقلّبات بشكل عام معدلات إطراح أبطأ من المركب الأم (الأصلي).

ليس ضرورياً حفظ مخطط استقلاب البنزوديازيبينات. ومع ذلك، وبمنظرة خاطفة على (الشكل 17-2) سوف يظهر أن الكثير من العوامل في هذا الصنف تبدو على علاقة متبادلة.

بعض البنزوديازيبينات لا تُستقلب بشكل شامل. وتميل لأن يكون لها أعمار نصفية أقصر.



(الشكل 17-2): يظهر في هذا الشكل الاستقلاب والعلاقة المتبادلة للكثير من البنزوديازيبينات. وقد وضع خط تحت المركبات المتوافرة كمستحضرات دوائية.

إن هذه المسألة من عمر النصف للإطراح للبنزوديازيبينات قد تكون مشوشة. وقد لا تكون واضحة دائماً سواء أشار الكتاب المدرسي لعمر النصف للمركب الأم فقط أو لعمر النصف الإجمالي للمركب والمستقلبات الفعالة.

إن عمر النصف للإطراح ليس نفسه مدة الفعل بالنسبة للبنزوديازيبينات.

يتعين عمر النصف للإطراح بمعدل الاستقلاب في الكبد أو الإفراغ الكلوي، أو كلاهما. وبعبارة أخرى، يقيس عمر النصف زمن وجود الدواء في الجسم. ولا يعطي دلالة حول الزمن الذي يوجد فيه الدواء على مستقبلات حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA) في الدماغ، والذي يمثل مدة الفعل. وقد لا يُستقلب الدواء المختفي في وسادة الدهن بواسطة الإنزيمات الصغورية بعدة أيام. ولهذا الدواء عمر النصف للإطراح طويل جداً ومدة الفعل قصيرة، لأن ليس له فعل على الدماغ عندما يختفي في الشحم (الشكل 17-3).

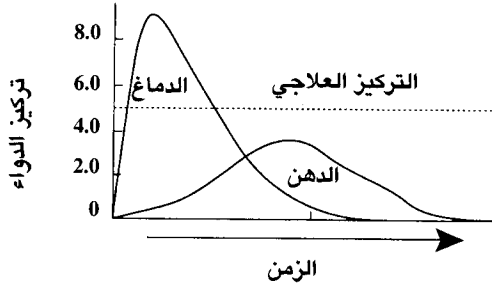
يمكن أن يحدث الاعتماد الفيزيائي والسيكولوجي على البنزوديازيبينات.

يمكن أن يبدو الانسحاب من البنزوديازيبينات في صورة تخليط (Confusion)، وقلق، وهياج (Agitation)، وتلملم (Restlessness). تُحدث البنزوديازيبينات ذات أعمار النصف القصيرة تفاعلات انسحابية أكثر حدة ووخامة من تلك ذات أعمار النصف الأطول.

يُعدّ الفلومازينيل (Flumazenil) مناهضاً للبنزوديازيبينات.

يمكن استعمال الفلومازينيل لعكس التأثيرات المهدئة للبنزوديازيبينات بعد التبنيج (التخدير) أو بعد تناول جرعة مفرطة من البنزوديازيبينات.

قد يكون مفيداً إضافة بعض الحقائق النوعية حول استعمال العوامل الإفرادية للمعرفة العامة التي راجعناها حتى الآن.



(الشكل 17-3): يظهر في الشكل تبدل مستويات البنزوديازيبينات في الدماغ وفي الدهن بعد إعطاء مُفرد. ترتفع مستويات الدماغ سريعاً بسبب ذوبانية الدواء المرتفعة في الشحوم ومعدل الإرواء العالي للدماغ. ويرتفع المستوى في الدهن ببطء شديد بسبب معدل الإرواء الأخفض كثيراً في الدهن. ولا يخضع أي من الدواء في هذا المخطط للاستقلاب بالكبد أو الإفراغ الكلوي. لذلك، فإن مدة الفعل أقصر كثيراً من العمر النصفى للإطراح.

لبعض البنزوديازيبينات النوعية استعمالات خاصة. فيستعمل الديازيبام (Diazepam) واللورازيبام (Lorazepam) في معالجة الحالة الصرعية (Status Epilepticus). ويستعمل الكلورديازيبوكسيد (Chlordiazepoxide) في حالات الانسحاب من الكحول.

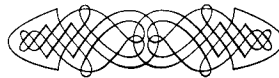
تم تفضيل البنزوديازيبينات المختلفة على مر السنين لمعالجة القلق. وإن الألبرازولام (Alprazolam) هو المفضل حديثاً. يمكنك استعمال الحرف "a" في بداية اسمه ليساعدك في تذكر استعماله في القلق (Anxiety). إن الزولبيديم (Zolpidem) والزاليبلون (Zaleplon) دواءان يعملان على مركب حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA) ولكنهما بنويواً ليسا من البنزوديازيبينات. يمكن منع تأثيرات الزولبيديم (وربما الزاليبلون) أو عكسها بواسطة الفلومازينيل (Flumazenil). تُستعمل هذه الأدوية للمعالجة قصيرة الأمد للأرق (Insomnia).

بوسبيرون (Buspirone)

لا يُعد البوسبيرون (Buspirone) بنزوديازيبيناً ويستعمل كمزيل للقلق (Anxiolytic).

لا يُعدّ البوسبيرون نسبياً مهدئاً وله تأثيرات جانبية قليلة على الجهاز العصبي المركزي (CNS). وهو ناهض على مستقبلات السيروتونين (5-HT_{1A}) (5-hydroxy triptamine) كما له فعالية على مستقبلات (5-HT_{2A}) والدوبامين (D_2) ولا يحدّث البوسبيرون اعتماداً. ولا يُوصى بالبوسبيرون لمعالجة الانسحاب من الدياتيبينات، لأنه لايعمل على مستقبلات حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA) - قناة الكلوريد.

من المهم مقارنة البنزوديازيبينات مع البوسبيرون. فالبنزوديازيبينات لها تأثير بعد جرعة مفردة وتحتاج إلى عدة أيام لتحقيق التأثير العلاجي الكامل، بينما البوسبيرون ليس له تأثير بالجرعة المفردة ويحتاج إلى عدة أسابيع لتحقيق التأثير العلاجي الكامل.



الفصل الثامن عشر

مضادات الاكتئاب والليثيوم

(Antidepressants and lithium)

تنظيم الصنف

مُثبِّطات استرداد السيروتونين النوعية

مُتغائرات الحلقات

مُثبِّطات الأوكسيداز أحادي الأمين

مُضادات الاكتئاب الأخرى

الأدوية المستعملة في الاضطراب ثنائي القطب

تنظيم الصنف (Organization of class)

تزيد جميع الأدوية في هذه المجموعة تركيز النورإبينفرين أو السيروتونين في الفلح المشبكي (Synaptic cleft). وتعمل ذلك في معظم الحالات بتثبيط استرداد النواقل العصبية (Neurotransmitters). تذكر أن الاسترداد (Reuptake) هو الطريق الرئيسي لإنهاء فعل هذه النواقل العصبية. أما الأدوية الأخرى فتُحصِر تَدْرُكها الاستقلابي أو تُزيد إطلاقها (تحررها).

من الأكثر منطقية أن تُقسِّم مضادات الاكتئاب (Antidepressants) إلى أربع مجموعات. تسمى مجموعتان منها حسب آليات فعلها. ولذلك، فإذا استطعت تذكر اسم المجموعة، فتكون قد تعلمت مسبقاً حقيقة هامة حول كل دواء في المجموعة. وإحدى المجموعات، مُتغائرة الحلقات (Heterocyclics)، تتكون غالباً من مركبات ثلاثية الحلقات. وتُجمع مع بعضها على أساس البنية بشكل رئيسي، ولكن لها أيضاً أفعال وتأثيرات جانبية متشابهة.

إن ما يزعج معظم الطلاب في هذه الأدوية هو ماذا يفعلون تجاه أسماءها. فكما ترى من الجدول التالي، فإن أسماء هذه الأدوية لاتعطي مفاتيح عن أصنافها. وهذه إحدى الحالات التي يصبح إدراك الاسم فيها هاماً جداً للتحضير للفحص. قد تعرف كل شيء حول مثبطات الأكسيداز أحادي الأمين (MAO inhibitors)، ولكن إذا لم تدرك أن الترانييل سيبرومين (Tranlycypromine) ينتمي لهذه المجموعة فقد لاتستطيع إجابة السؤال حول هذا الدواء.

غيرها (Others)	مثبطات الاكسيداز احادي الأمين (MAO inhibitors)	متغيرات الحلقات (Heterocyclics)	مثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs)
بوبروبيون (Bupropion)	إيزوكاربوكسازيد (Isocarboxazid)	ديسبيرامين (Desipramine)	فلوكسيتين (Fluxetine)
ميرتازابين (Mirtazapine)	فينلزين (Phenelzine)	إيميبرامين (Imipramine)	سيتالوبرام (Citalopram)
نيفازودون (Nefazodone)	ترانييل سيبرومين (Tranlycypromine)	أميتريبتيلين (Amitriptyline)	فلوفوكسامين (Fluvoxamine)
ترازودون (Trazodone)		دوكسيبين (Doxepin)	باروكسيتين (Paroxetine)
فينلافاكسين (Venlafaxine)		مابروتيلين (Maprotiline)	سيرترالين (Sertraline)
		نور تريبتيلين (Nortriptyline)	

تعلم ما تستطيع حول كل صنف مضاد للاكتئاب ثم تأكد أنك تعرف أسماء الأدوية في كل صنف.

مثبطات استرداد السيروتونين النوعية [Serotonin-specific reuptake inhibitors (SSRIS)]

إن مثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs) هي مضادات اكتئاب وتحصر استرداد السيروتونين.

تحصر هذه الأدوية استرداد السيروتونين، دون التأثير على استرداد النورإبينفرين أو الدوبامين. ولذلك، يشار إليها بـمثبطات استرداد السيروتونين النوعية أو مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية. وكلا الاسمين يعطيك الاختصار (SSRI) لهذه الأدوية انتقائية عالية للسيروتونين. ولذلك، يعتقد أن الآلية التي تخفف بها هذه الأدوية الاكتئاب هي حصر استرداد السيروتونين. ويبدو ذلك على أنه دليل ذاتي. وإذا كان كذلك، فيجب أن يكون سهلاً عليك التذكّر. وتأخذ المعالجة بـمثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs) عدة أسابيع لتحقيق تأثير علاجي كامل.

إن أدوية هذا الصنف فعالة في مجال واسع من الاضطرابات (Disorders) إضافة للاكتئاب. ولثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs) نجاعة في اضطرابات الطعام، واضطراب الهلع (Panic)، واضطراب الوسواس القهري (Obsessive compulsive)، واضطراب حدود الشخصية (Broderline personality). وكصنف، فهذه الأدوية هي الأكثر وصفاً للاكتئاب.

ليست مثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs) مُناهضة كولينية الفعل أو مُحصرات المستقبلات الألفا (α).

إن مثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs) مجردة بشكل أساسي من الفاعلية الناهضة أو المُناهضة لأي مُستقبل ناقل عصبي. وتتباين التأثيرات الجانبية للأدوية في هذا الصنف.

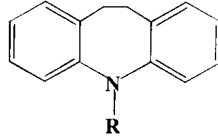
مُتغيّرات الحلقات (Heterocyclic)

كانت هذه الأدوية عماد معالجة الاكتئاب حتى أصبحت مثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs) متوافرة. ومعظم أدوية هذا الصنف هي في الحقيقة ثلاثية الحلقات، تعتمد في بنيتها الكيميائية على بنية ثلاثية الحلقات (الشكل 1-18). وهناك زوج من مضادات اكتئاب مفيدة أخرى لا تملك البنية المركزية ثلاثية الحلقات ولكن فيما عدا ذلك فهي متشابهة في الفعل والتأثيرات الجانبية للمركبات ثلاثية الحلقات. ولذلك، فيجب تعلّمها جميعاً مع بعضها. فهذه الأدوية متعادلة من حيث

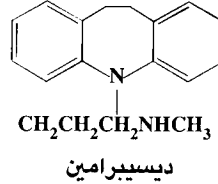
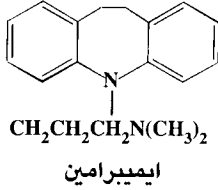
النجاعة (Efficacious) ولكنها متباينة في الفاعلية (Potency). إضافة لذلك أن بعض المرضى يستجيبون لدواء ما في هذا الصنف وليس لآخر.

لثلاثيات الحلقات تأثير ضئيل في الأشخاص الطبيعيين (غير المكتئبين). وكما هو الحال مع معظم مضادات الاكتئاب، يتطلب الأمر 2-3 أسابيع من التجريع (Dosing) بثلاثيات الحلقات قبل أن يصبح التأثير على الاكتئاب ظاهراً.

إن الآلية الدقيقة لفعال الأدوية ثلاثية الحلقات غير معروفة. فهذه الأدوية تُحصِر استرداد الأمينات بيولوجية المنشأ (Biogenic amines)، متضمنة النورإبينفرين والسيروتونين.



النواة (اللب) ثلاثية الحلقات



(الشكل 1-18): يُظهر هذا الشكل البنية الرئيسية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثاليين عن الأدوية من هذا الصنف. والحلقات الثلاث واضحة.

مضادات الاكتئاب متغايرة الحلقات هي:

1- مُناهضات كولينية موسكارينية فعّولة (قوية).

2- مُناهضات (α_1) ضعيفة.

3- مُناهضات هيستامينية (H_1) ضعيفة.

وتُعزى لهذه الأفعال التأثيرات الجانبية الرئيسية لهذه الأدوية.

وإذا استطعت تذكر هذه الأفعال الثلاثة لمضادات الاكتئاب متغايرة الحلقات، فيمكنك أيضاً أن تضع قائمة بمعظم التأثيرات الجانبية الهامة اعتماداً على معرفتك بفارماكولوجية الجهاز العصبي المُستقل (أنظر الفصل 8). يُسبب تأثير حصر الفعل الكولينيني جفاف الفم، والإمساك، واحتباس بولي، وضبابية الإبصار (Blurred vision)، وهكذا. ويُسبب تأثير حصر المستقبلات الألفا (α) نقص ضغط الدم الانتصابي (Orthostatic hypotension)، كما تُسبب مُناهضة المستقبلات الهيستامينية (H_1) التهدة. ويحدث تحمُّلٌ للتأثيرات المضادة للفعل الكولينيني.

تسبب هذه الأدوية، بالجرعة المفرطة، اضطراب نُظْم قلبي خطير ومهدد للحياة، وهذيان (Delirium) وذهان (Psychosis).

مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين

[Monoamine oxidase (MAO) inhibitors]

تُزيد مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين (MAO) مستويات النورإبينفرين، والسيروتونين، والدوبامين من خلال تثبيط تَدْرُكها (Degradation).

رغم أنه من النادر استعمالها بعد الآن، فإن مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين (MAO) هي مضادات اكتئاب. وبسبب كثرة ما يُعرف حول هذه الأدوية، فلا تزال تظهر في الامتحانات (Exams).

إن الأوكسيداز أحادي الأمين هو إنزيم متقدري (Mitochondrial) يوجد بشكلين رئيسيين: A و B. ودوره الرئيسي أكسدة أحاديات الأمين، متضمنة النورإبينفرين، والسيروتونين، والدوبامين. إن حصر هذا الإنزيم يبطئ نزع هذه النواقل.

إن الإيزوكاربوكسازيد (Isocarboxazid)، والفينيلزين (Phenelzine)، والترانيل سيبرومين (Tranlycypromine) هي مثبطات غير انتقائية، ومتعددة العكس للأوكسيداز أحادي الأمين A- (MAO-A) وللأوكسيداز أحادي الأمين B- (MAO-B). ومع ذلك، تقترح البحوث أن التأثير المضاد للاكتئاب لهذه الأدوية هو بسبب تثبيط الأوكسيداز أحادي الأمين A- (MAO-A).

إن السُّمِّيَّاتِ الكامِنَةَ لمثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين (MAO) تُقَيَّدُ استعمالها.

يمكن أن تسبب مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين (MAO) نوبات ضغط مميتة (Fatal).

إن المرضى الذين يأخذون مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين (MAO) يجب أن لا يأكلوا أغذية غنية بالتيرامين (Tyramine) أو أمينات فاعلة بيولوجياً أخرى. وتتضمن هذه الأغذية الجبن (Cheese)، والبييرة، والنبيد الأحمر. يتعطل التيرامين وباقي الأمينات بشكل طبيعي وبسرعة بالأوكسيداز أحادي الأمين (MAO) في المعى (Gut). فالأفراد الذين يأخذون مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين (MAO) غير قابلين لتعطيل التيرامين. ويُسبب التيرامين إطلاق (تحرر) النورإبينفرين، والذي يمكن أن يؤدي لزيادة في ضغط الدم واضطراب نَظْمِ قلبي.

مضادات الاكتئاب الأخرى (Other antidepressants)

يتوافر الآن عدد من العوامل، كل منها صِنْفٌ فريد بذاته. نجملها هنا مع بعضها كمضادات اكتئاب أخرى.

الفينلافاكسين (Venlafaxine) هو مضاد اكتئاب فعال يحصر استرداد كلا السيروتونين والنورإبينفرين.

في الواقع، الفينلافاكسين هو مثبط غير انتقائي لاسترداد ثلاثة أمينات بيولوجية المنشأ - السيروتونين، والنورإبينفرين، والدوبامين. إنه لا يتأثر (مثل الناهض أو المناهضة) مع أي مُستقبلات النواقل العصبية. وعند بعض المرضى، يستطيع الفينلافاكسين زيادة ضغط الدم. وهذا سهل للتذكر، لأنك تعرف أن ضغط الدم يتأثر بالنورإبينفرين والدوبامين.

إن النفازودون (Nafazodone) والترازودون (Trazodone) لايتعلقان بنيوياً مع مثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs)، أو متغيرات الحلقات، أو مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين (MAO). والترازودون هو مهدئ، ولكن تأثير النفازودون أقل منه. يثبط النفازودون استرداد السيروتونين والنورإبينفرين، وهو

مُناهضٍ لمستقبلات السيروتونين (5-HT_2 و α_1) إن مُناهضة (α_1) يجب أن تخبرك بأن هذا الدواء قد يسبب نقص ضغط انتصابي. وكما هو الحال مع مضادات الاكتئاب الأخرى، يستغرق التأثير العلاجي عدة أسابيع.

إن البوبروبيون (Bupropion) هو مضاد اكتئاب فعّال مُوافق عليه أيضاً للاستعمال [بالتوليف مع أدوية التعديل السلوكي (Behavioral modification)] في برامج إيقاف التدخين.

لايتعلق البوبروبيون (Bupropion) بنيوياً بمضادات الاكتئاب الأخرى المتوافرة في الولايات المتحدة. و آلية عمله غير معروفة. وللبوبروبيون بضع تأثيرات جانبية؛ وبالأخص، أنه يسبب خللاً في الأداء الجنسي (Sexual dysfunction) أقلّ مع مُثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs). وهناك اختطار متزايد للنوبات (Seizures) بالجرعات الأعلى من الموصى بها. وكما هو الحال مع مضادات الاكتئاب، يستغرق التأثير العلاجي عدة أسابيع.

الميرتازابين (Mirtazapine) مضاد اكتئاب فعال مُناهض للمستقبلات المركزية قبل المشبك.

تُنظّم المستقبلات (α_2) قبل المشبك إطلاق (تحرر) النورإبينفرين والسيروتونين. فتفعيل المُستقبلِ ينقص إطلاق (تحرر) النورإبينفرين والسيروتونين، بينما حصر المُستقبلِ يزيد إطلاق (تحرر) النورإبينفرين والسيروتونين. وهكذا، فالميرتازابين (Mertazapine)، الذي يُحصر المستقبلات (α_2) المركزية قبل المشبك، يزيد إطلاق (تحرر) النورإبينفرين والسيروتونين، منتجاً زيادة في مستويات كلا الناقلين العصبيين في الفُحّ المشبكي (Synaptic cleft). ويحاكي ذلك تأثيرات مثبطات الاسترداد.

ويتأثر الميرتازابين أيضاً مع مستقبلات السيروتونين (5-HT). والمحصلة الناتجة عن هذه التأثيرات هي تفعيل مُستقبله السيروتونين $1A$ (5-HT_{1A}) ولذلك، فقد صنّف كمضاد اكتئاب سيروتونيني الفعل نوعي لا أدريني الفعل.

الأدوية المستعملة في الاضطراب ثنائي القطب (Drugs used in bipolar disorder)

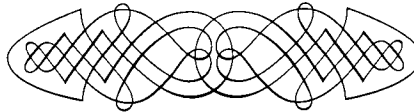
إن الهدف الرئيسي للمعالجة الدوائية للاضطراب ثنائي القطب هو إنقاص تواتر ووخامة التمزجات (Fluctuations) في المزاج (Mood).

إن الليثيوم (Lithium)، والكاربامازيبين (Carbamazepine)، والغالبروات (Valproate) هي أدوية تُستعمل لمعالجة الاضطراب ثنائي القطب.

لا يزال الليثيوم معتبراً على أنه المعالجة المعيارية للاضطراب ثنائي القطب. ومع ذلك، فقد برهنت الدراسات نجاعة مضادات الاختلاج (Anticonvulsants)، الكاربامازيبين والغالبروات (أنظر الفصل الحادي والعشرين). ولا يُعرف كيف يعمل أي من هذين الدوائين لإنقاص تبدلات المزاج.

لليثيوم (Lithium) مُنَسَبٌ علاجي منخفض ويتعلق تكرار ووخامة التفاعلات الضائرة (Adverse reactions) مباشرة بمستويات المصل.

وتتم روتينياً قياسات متكررة لمستوى المصل خلال المعالجة المزمنة. ويقترن استعمال الليثيوم أحياناً مع قصور الدرقية (Hypothyroidism) أو البوالة التفهة كلوية المنشأ (Nephrogenic diabetes insipidus)، وكلا الحالتين قابلة للعكس بإيقاف الليثيوم.



الفصل التاسع عشر

مضادات الذهان

(Antipsychotics or neuroleptics)

تنظيم الصنف

مضادات الذهان النموزجية

مُناهضات السيروتونين - الدوبامين

مُتلازمة الذهان الخبيث

تنظيم الصنف (Organization of class)

سُمّيت هذه الأدوية مُضادات الذهان (Neuroleptics)، والأدوية المُضادة للفُصام (Antischizophrenic drugs)، والأدوية المُضادة للذهان (Antipsychotics) drugs، والمهدئات الكبرى (Major tranquilizers) فجميع هذه المصطلحات هي مترادفات؛ والاكثير شيوعاً هي مضادات الذهان (Neuroleptic and antipsychotic) إن هذه الأدوية ليست شافية (Curative) (لأنها لا تُزيل اضطراب التفكير الأساسي)، ولكنها تسمح عادة للمريض أن يقوم بوظيفته بشكل أكثر طبيعية.

جميع مضادات الذهان هي:

1- مُحصرات المستقبلات الألفا (α).

2- مُناهضات موسكارينية.

3- مُناهضات هيستامينية.

وتسبب هذه الأفعال التأثيرات الجانبية للأدوية.

إذا عرفت أي المستقبلات تُحصَرها هذه الأدوية، فيمكنك التنبؤ بجميع الأفعال والتأثيرات الجانبية لهذه الأدوية. تسبب الأفعال المضادة للفعل الموسكاريني جفاف الفم، وإمساك، واحتباس بولي، وضبابية الإبصار، وهكذا. وتسبب مُناهضة المستقبلات الألفا (α) هبوط ضغط دم انتصابي، وتسبب مُناهضة مستقبلات الهستامين (H_1) التهذئة.

وتُنظَّم هذه الأدوية عادة حسب بنيتها الكيميائية. ولا أوصي بهذه الطريقة مالم تُقرَّر حفظ جميع البنى. أوصي بتقسيم هذه المجموعة من الأدوية إلى مجموعتين اثنتين: الأقدم، وبذلك تدعى مضادات الذهان النموزجية والأحدث وهي الأدوية اللانموزجية (Atypical drugs) إن المجموعة الأولى أكبر بكثير من الثانية. إن تُعرَّف الاسم هنا يعتبر أحياناً مشكلة بحد ذاته، ولكن لاحظ أن معظم مضادات الذهان النموزجية تنتهي بـ «أزين» (Azine).

جميع مضادات الذهان هي مُحصرات للدوبامين، ولكن الأدوية النموزجية واللانموزجية تُحصَر أيضاً مستقبلات السيروتونين -2A (5-HT_{2A}).

مضادات الذهان النموزجية (Typical neuroleptics)	اللانموزجية، مناهضات السيروتونين والدوبامين (Atypical, 5-HT-DA antagonists)
كلوربرومازين (Chlorpromazine)	كلوزابين (Clozapine)
هالوبيريديول (Haloperidol)	لوكسابين (Loxapine)
أستوفينازين (Acetophenazine)	أولانزابين (Olanzapine)
كلوربروثيكسين (Chlorprothixene)	كويتيابين (Quetiapine)
فلوفينازين (Fluphenazine)	ريزبيريدون (Risperdone)
ميزوريدازين (Mesoridazene)	سيرتيندول (Sertindole)
بيرفينازين (Perphenazine)	زيبرازيدون (Ziprasidone)
بروكلوربيرازين (Prochlorperazine)	
ثيوريدازين (Thioridazine)	
ثيوثيكسين (Thiothixene)	
تري فلوبيرازين (Trifluoperazine)	

إنك تعرف الآن معظم المعلومات الأساسية حول أدوية هذه المجموعة. وتحتاج فقط إضافة القليل جداً، اعتماداً على ما تريد معرفته من أمور غير هامة.

مضادات الذهان النموذجية (Typical antipsychotics)

لجميع الأدوية في هذه المجموعة نجاعة متساوية؛ وتتباين فقط في الفاعلية (Potency) والتأثيرات الجانبية.

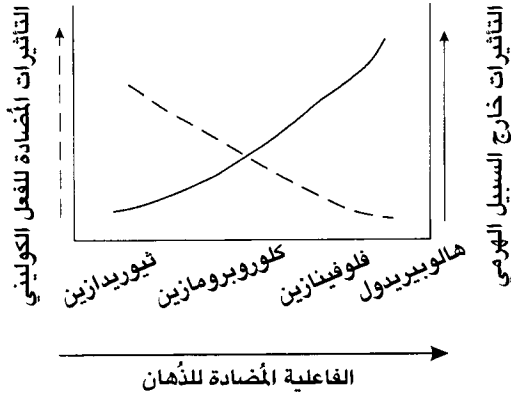
تذكيرة: تُحصر مضادات الذهان النموذجية مستقبلات الدوبامين، وكولينية الفعل الموسكارينية، وأدرينية الفعل الألفا (α)، وهيستامينية الفعل (H_1).

يُعتقد أن مُناهضة الدوبامين تسبب تأثيراً مضاداً للذهان. كما تُسبب أيضاً بعض التأثيرات المتعلقة بالغُدِّ الصَّم (Endocrinological). تذكّر أن الدوبامين يثبط إطلاق (تحرر) البرولاكتين. لذلك، فآية مُناهضة مُستقبلة الدوبامين تؤدي إلى زيادة إطلاق (تحرر) البرولاكتين. وهذا يؤدي بدوره إلى دَر اللبن (Lactation) ولعظم مضادات الذهان، باستثناء الثيوريدازين (Thioridazine)، تأثيرات مضادة للقيء (Antiemetic) مُتوسطة بحصر المستقبلات (D_2) في منطقة زناد المستقبلة الكيميائية (Chemoreceptor trigger zone) في النخاع (Medulla).

جميع هذه الأدوية تسبب تأثيرات خارج السبيل الهرمي (Extrapyramidal)، وتتضمن الباركنسونية (Parkinsonism)، وتعذر الجلوس (التلمل: Akathisia) وخلل حركة متأخر (Tardive dyskinesia).

يُفترض أن التأثيرات خارج السبيل الهرمي لهذه الأدوية تحدث بحصر مستقبلات الدوبامين في الجسم المخطط (Striatum) العقدة القاعدية (Basal ganglia) وتتضمن التأثيرات خارج السبيل الهرمي لهذه الأدوية خلل توتر حادّ (Acute dystonia) (تشنج عضلات الوجه، واللسان، والرقبة، والظهر)، وتعذر الجلوس (Akathisia) تلمل حركي (Motor restlessness)، وباركنسونية (Parkinsonism) [صَمَل (Rigidity)، ورعاش (Tremor)، ومشيية جر القدمين (Shuffling gait)]. إن خلل الحركة المتأخر (Tardive dyskinesia) هو أحد التأثيرات خارج السبيل الهرمي الأكثر إقلاقاً بسبب أنه متعذر العكس

(Irreversible). وقد يبدو خلل الحركة المتأخر خلال أو بعد المعالجة المطولة بأي من هذه الأدوية. ويكتنف حركات مُنمّطة لإرادية (Stereotyped involuntary movements)، مثل تحريك الشفة الصوتي (Lip smacking)، وحركات الحنك (Jaw movements)، والتحرك السريع للسان. كما قد تحدث حركات سريعة للأطراف بدون غاية.



(الشكل 1-19): كلما زادت الفاعلية المضادة للدّهان، كلما كان هناك نزعة باتجاه نقصان التأثيرات الجانبية المضادة للفعل الكوليني (الخط المتقطع) وزيادة في وقوع التأثيرات الجانبية خارج السبيل الهرمي (الخط المستمر).

وكما كان الدواء أقوى كلما سبب تأثيرات خارج هرمية أكثر. وبالعكس، فالأدوية ذات الفاعلية الأكثر كمضادة للفعل الكوليني لها تأثيرات خارج هرمية أقل (الشكل 1-19). قارن ذلك بما نعرف حول داء باركنسون. ففي داء باركنسون، يؤدي فقْد دوبامين العصبونات (Neurons) إلى اضطراب حركي يمكن أن يُعالج بمضادات الفعل الكوليني. وهنا، نستعمل أدوية لحصر مستقبلات الدوبامين، مما قد تُحْمَن أنه سيؤدي للباركنسونية (أعراض مشابهة لداء باركنسون، ولكن لم تحدث بفقْد العصبونات). إن الأدوية ذات الأفعال المضادة للفعل الكوليني تسبب تأثيرات خارج هرمية أقل لأن توازن الدوبامين-الأسيتيل كولين في النُظْم الحركية أقل تأثراً.

مُناهضات السيروتونين - الدوبامين (Serotonin-dopamine antagonists)

مضادات الذهان اللانموزجية تُنقص الأعراض الإيجابية والسلبية للفُصام (Schizophrenia)، بينما تسبب تأثيرات جانبية خارج هرمية بالحد الأدنى.

رغم الإشارة إليها كمُناهضات السيروتونين - الدوبامين، فلكل عامل في هذا الصنف توليفة فريدة من حيث الألف للمستقبلات. ويجب أن تعرف على أقل تقدير أن هذه الأدوية هي مُناهضات لمستقبلات الدوبامين والسيروتونين A_2 (5-HT_{2A}). وإن الألف (Affinities) للمستقبلات الأخرى تُحدّد بروفيل التأثيرات الجانبية. وهذا النمط من المعلومات تستطيع إضافته لاحقاً. إن قابلية هذه الأدوية على إنقاص الملامح السلبية للذهان [الانسحاب، وغياب الانفعال (Flat affect)، وانعدام التلذذ (Anhedonia)، والجامود (شكل من الفصام) (Catatonia) والأعراض الإيجابية الهالوس (Hallucinations)، والوهام (Delusions)، والتفكير المضطرب (Disordered thought)، والهياج (Agitation)] أدت إلى استعمال هذه الأدوية لدى طيف واسع من المرضى.

ليس للكلوزابين (Clozapine)، وبجميع المقاصد والغايات، أية تأثيرات جانبية خارج السبيل الهرمي. وإن العوامل الأخرى في هذا الصنف تبدو تقريباً بنفس الجودة، ولكن الخبرة بها أكثر محدودة.

يسبب الكلوزابين (Clozapine) ندرة مُحبيّات (Agranulocytosis) مميتة.

إن المرضى المتناولين للكلوزابين، بحاجة لإجراء رصد لعدد الخلايا البيض بشكل منتظم. ولم تتبدى ندرة المحبيات (Agranulocytosis) كمشكلة مع العوامل الأحدث في هذا الصنف.

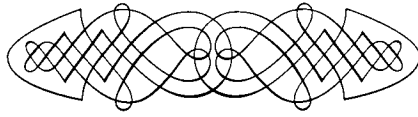
تذكّرة: يُحصر الكلوزابين (Clozapine) أيضاً المستقبلات الموسكارينية، وأدرينية الفعل، والسيروتونين، والهستامين بالإضافة لمستقبلات الدوبامين.

وبالطبع فإن التأثيرات الجانبية التي تعلمتها عن مجمل الصنف تنطبق على هذه الأدوية.

متلازمة الذهان الخبيث (Neuroleptic malignant syndrome)

إن متلازمة الذهان الخبيث هي أثر جانبي نادر، وعصبي مميت بشكل كامن للمداواة بمضادات الذهان.

لا تغطي الكثير من المقررات الدراسية متلازمة الذهان الخبيث، ولكن لسبب مميت بشكل كامن، فمن الجدير بالذكر التنويه عنها هنا. إن متلازمة الذهان الخبيث تشابه الشكل الخطير جداً من الباركنسونية، مع جامود (Catatonia)، وعدم استقرار بالجهاز العصبي المستقل (Autonomic instability)، وذُهول (Stupor). وقد يدوم لأكثر من أسبوع بعد التوقف عن إعطاء الدواء المزعج (Offending). ويتطلب الأمر اهتماماً طبياً فورياً، لأن معدل الوفيات (Mortality) مرتفع (10-20٪). وتحدث هذه المتلازمة مع جميع مضادات الذهان ولكنها أكثر شيوعاً مع الجرعات العالية نسبياً من العوامل الأكثر فعالية، وخاصة عندما تعطى حقناً (Parenterally).



الفصل العشرون

الأدوية المستعملة في علاج داء باركنسون

(Drugs used in Parkinson's disease)

تنظيم الصنف

المعالجة بالإعاضة للدوبامين

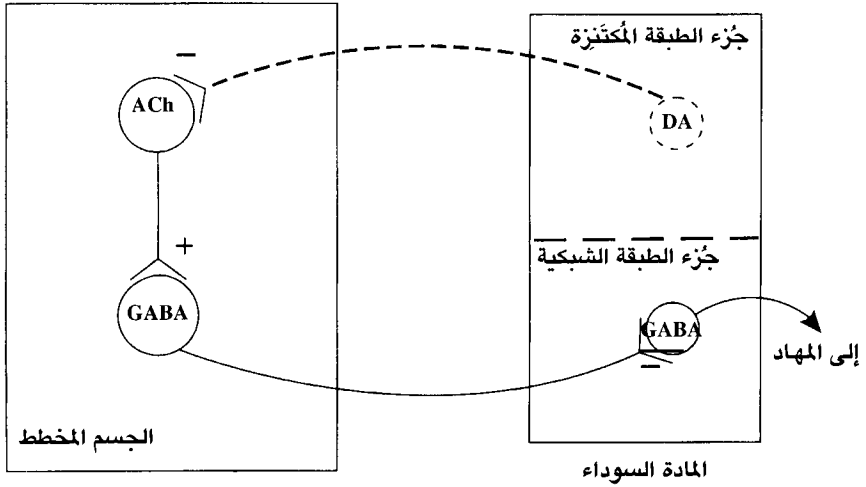
المعالجة الناهضة للدوبامين

المعالجة المضادة للفعل الكوليني

تنظيم الصنف (Organization of class)

رُتبت الأدوية في هذا الصنف حسب آلية فعلها. وهذه المجموعات سهلة تماماً على التذكر إذا تذكرت باثولوجيا (مَرَضِيَّات) داء باركنسون.

في داء باركنسون يوجد فُقْد في محتوى العَصَبونات من الدوبامين في المادة السوداء (Substantia nigra) (الشكل 20-1). تقذف هذه العَصَبونات بشكل طبيعي إلى البطانة المذنبية (Caudate putamen) - إحدى قِطَع العقدة القاعدية (Basal ganglia) - حيث يُثبِّط الدوبامين إطلاق (Firing) العَصَبونات كولينية الفعل. وتشكل هذه العَصَبونات كولينية الفعل مَشابك استثارية (Excitatory synapses) لِعَصَبونات أخرى تقذف خارج العقدة القاعدية. إن نتيجة فُقْد محتوى العَصَبونات من الدوبامين هي أن العَصَبونات كولينية الفعل الآن دون تثبيطها الطبيعي. وهذا يشبه قليلاً سيارة تنحدر من تلة دون أية مكابح (Brakes).



(الشكل 20-1): مخطط القذوفات لداخل ولخارج الجسم المخطط. في داء باركنسون يوجد فقْد في محتوى العصبونات من الدوبامين (DA) الذي يُقذف من المادة السوداء إلى الجسم المخطط حيث يُثبِّط العصبونات كولينية الفعل (ACh) (الخط المتقطع).

معالجة داء باركنسون

1- المعالجة بالإعاضة للدوبامين (Dopamine replacement therapy)

2- المعالجة الناهضة للدوبامين (Dopamine agonist therapy)

3- المعالجة المضادة للفعل الكولينيني (Anticholinergic therapy)

إن أهداف المعالجة هي تصحيح فقْد التوازن في العصبونات كولينية الفعل في الجسم المخطط (Corpus striatum). وجميع الأساليب العلاجية لداء باركنسون مفهومة. فإذا كان معلوماً فقْد محتوى العصبونات من الدوبامين، يمكنك تعويض الدوبامين أو إعطاء نواهض الدوبامين (لمحاكاة فعل الدوبامين المفقود).

ولأن الكثير من العصبونات كولينية الفعل غير مُثبَّطة، فيمكنك إعطاء دواء مضاد للفعل الكولينيني لمحاولة إعادة التثبيط. إذا كنت تستطيع تذكر ذلك جيداً، فأنت مُجدِّ في طريقك للاستيعاب الجيد لهذا الموضوع.

المعالجة بالإعاضة للدوبامين (Dopamine replacement therapy)

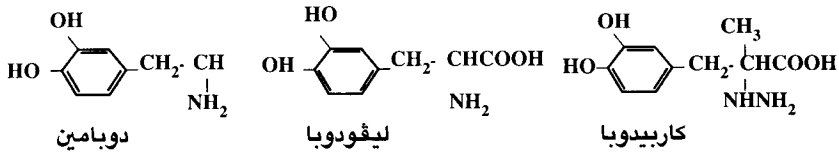
قد يكون من الجيد لو استطعنا إعطاء الدوبامين نفسه. ولكن، الدوبامين لايعبر الحائل الدموي الدماغي.

يُعد الليثودوبا (L-dopa) (Levodopa) طليعة استقلابية للدوبامين ويعبر الحائل الدموي الدماغي (الشكل 2-20).

يتطلب الأمر جرعات كبيرة من الليثودوبا لأن كثيراً من الدواء يُنزع منه الكربوكسيل (Decarboxylated) محيطياً ليتحول إلى دوبامين. ويسبب كل هذا الدوبامين العائم في المكان التأثيرات الجانبية.

يُعد الكاربيدوبا (Carbidopa) مثبطاً لنازعة كربوكسيل الدوبامين (Dopamine decarboxylase) ولايعبر الحائل الدموي الدماغي. ويُنقص الاستقلاب المحيطي لليثودوبا، مما يُزيد مقدار الليثودوبا الذي يصل الدماغ.

يُعطى الكاربيدوبا والليثودوبا اليوم معاً بشكل توليفة. وهذا مثال أولي عن تأثر دوائي نافع الذي يعتمد منطقياً على آليات فعل الدوائين. وتتعلق التأثيرات الجانبية لليثودوبا والكاربيدوبا بالدوبامين المتولد بنزع الكربوكسيل محيطياً.



(الشكل 2-20): بنى الدوبامين، والليثودوبا، والكاربيدوبا.

إن التولكابون (Tolcapone) هو مثبط لناقلة الكاتيكول أورتوميثيل (Catechol-o-methyltransferase;COMT) البلازمية التي تُطيل العمر النصفى لليثودوبا. وقد سُحب من الأسواق الكندية والأوروبية بعد تقارير عن سُميّات كبد خطيرة. ومع ذلك، فالمفهوم خلف هذا الدواء ذو مغزى ويفترض تطوير أدوية أكثر مأمونية تعمل بنفس الآلية.

المعالجة الناهضة للدوبامين (Dopamine agonist therapy)

يمكن استعمال نواهض الدوبامين في داء باركنسون لأنه رغم اختفاء الدوبامين المطلق (المتحرر) من العصبونات، فإن مُستقبلات الدوبامين خلف المشبك لاتزال موجودة وتقوم بوظيفتها. لذلك فإن إعطاء نواهض الدوبامين لتبنيه هذه المستقبلات يجب أن يُعيد توازن التثبيط والاستثارة في العقدة القاعدية (Basal ganglia).

إن الدور الرئيسي لهذه الدوية هو بالتوليف مع الليثودوبا والكاربيدوبا في داء باركنسون الباكر. وتتضمن نواهض الدوبامين المستعملة في معالجة داء باركنسون البروموكريبيتين (Bromocriptine)، والبيرجوليد (Pergolide)، والبراميبكسول (Pramipexole)، والروپينيرول (Ropinirole) وإن الأفعال والتأثيرات الجانبية لهذه الأدوية مشابهة لتلك المتعلقة بالليثودوبا. إن تنشيط مستقبلات الدوبامين في الغدة النخامية يُثبِّط إطلاق (تحرر) البرولاكتين. ونقص البرولاكتين هذا يمكن أن يعدِّل الوظيفة التناسلية.

إن **السيلجولين (Selegiline)**، ويُعرف أيضاً بالديبرينيل (Deprenyl)، هو مثبِّط للأوكسيداز أحادي الأمين (MAO-B)، وهو الإنزيم الذي يستقلب الدوبامين في الجهاز العصبي المركزي (CNS).

يُعرف **السيلجولين** أيضاً بالديبرينيل، ويظهر كلا الاسمين في الكتب والمقالات (Articles)؛ بالتالي، يبقى الدوبامين بجوار مستقبلاته في العصبونات كولينية الفعل لفترة أطول من الزمن.

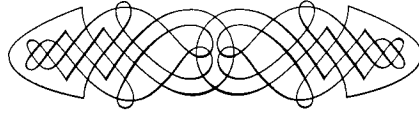
المعالجة المضادة للفعل الكولينيني (Anticholinergic therapy)

إن العوامل المضادة للفعل الكولينيني أقل شيوعاً في الاستعمال من الأدوية المراجعة سابقاً، ولكنها تدرّس دائماً في مقررات الفارماكولوجيا. إنها تُنقِّص فعالية العصبونات كولينية الفعل غيرالمُثبِّطة في العقدة القاعدية. تُعدّ هذه الأدوية مُناهضات موسكارينية وتختلف فقط بالفاعلية (Potency). يجب أن تكون قادراً على جدولة التأثيرات الجانبية للمناهضات الموسكارينية من دراستك لفارماكولوجية

الجهاز العصبي المستقل (أنظر الفصل الثامن). ولذلك، هناك القليل من الجديد هنا. ومع ذلك، فأسماء الأدوية مربكة تماماً وببساطة غير قابلة للتمييز كعوامل مضادة للموسكارين.

التري هكسيفينيديل (Trihexyphenidyl)، والبنزتروپين (Benztropine)،
والبايبيريدين (Biperiden) هي مناهضات موسكارينية تُستعمل في داء
باركنسون.

تتضمن التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية جفاف الفم، والإمساك، والاحتباس البولي، والتخليط (Confusion). إن نواهضَ الدوبامين ومضادات الفعل الكولينيني من الأدوية المرشحة لوضعها في قائمة التعرف على أسماء الأدوية الخاصة بك.



الفصل الحادي والعشرين

الأدوية المضادة للصرع

(Antiepileptic drugs)

تنظيم الصنف

تفاصيل هامة حول الأدوية الأربعة الأكثر أهمية

أدوية أخرى للإعتبار

تنظيم الصنف (Organization of class)

لأيضفي هذا الصنف من الأدوية على نفسه نمط التنظيم المستعمل في الكثير من الفصول الأخرى. فنحتاج هنا للأخذ بعين الاعتبار للمرض الذي سيُعالج.

إن الصرع (Epilepsy) هو اضطراب مزمن يتميز بنُوب راجعة النكوس (Recurrent episodes) يتعرض فيها الدماغ لتفريغات (Discharges) نوبية شاذة زائدة متزامنة ضمن جمهرة من العصبونات. وقد صنّفت النوبات (Seizures) نفسها للمساعدة مع الديموغرافيا والمعالجة. يوفّر الجدول المرفق مخططاً مبسطاً لتصنيف النوبة (Seizures).

لاحظ أن بعض هذه النُوب لا تُكتنّف تشنج العضلة (Muscle jerking) أو اختلاجات (Convulsions). وبشكل خاص، يدعى غياب النوبات لاختلاجي (Nonconvulsive). وتقنياً، فإن ذلك يجعل التسمية مضادات الاختلاج (Anticonvulsants) غير دقيقة، ولكنها تُستعمل عادة لتحديد هذا الصنف من الأدوية.

المظاهر الإكلينيكية	نمط النوبة
حركية بؤرية، أوحسيّة، أو اضطراب الكلام. ولا يوجد اختلال في الوعي. حالة حاملة مع تلقائية. ويوجد اختلال في الوعي.	I- جُزئية (بؤرية، موضعية) أ - جُزئية بسيطة ب - جُزئية معقدة ج - نوبات جُزئية مع تعميم ثانوي II- نوبات مُعمّمة
فقد الوعي، والسقوط (Falling)، وامتداد تصلب الجذع والأطراف. تقلصات منتظمة للذراعين والساقين. اختلال الوعي مع تحديق وتطرف سريع بالعينين (فتح وإغلاق العين بسرعة).	أ - اختلاجية معممة متوترة (Tonic) ورُمعيّة (Clonic)، الصرع الكبير (Grand mal) ب - لااختلاجية مُعمّمة (غيبية، الصرع الصغير (Petit mal)

الآن وقد عرفنا النوبات نُريد السيطرة عليها، نبدأ بفحص الأدوية. ولتبسيط هذا التنظيم، دعنا نأخذ بالاعتبار أيُّ الأدوية مستخدمة لأيِّ من أنماط النوبات.

أدوية الاختيار	نمط النوبة
كاربامازيبين (Carbamazepine) فينيتوين (Phenytoin) فالبروات* (Valproate*)	اختلاجية مُعمّمة
كاربامازيبين (Carbamazepine) فينيتوين (Phenytoin) إيثوسكسيميد (Ethosuximide) فالبروات (Valproate)	جُزئية، مُتضمنة البسيطة، والمعقدة، والمعممة جزئياً لااختلاجية معممة
* يستخدم عادة، ولكن يوجد جدل حول فيما إذا كان من أدوية الاختيار الأولية.	

لقد غطينا أدوية الاختيار لجميع أنماط النوبات الرئيسية باستخدام أربعة أدوية فقط. وبالإضافة لهذه الأدوية الأربع، فيجب أن تكون على دراية بتوافر غيرها.

تتضمن الحقائق الأخرى السهلة التذكّر حول هذه الأدوية مايلي: تُستقلب جميعها بالكبد، وجميعها عدا الإيثوسكسيميد عالية الارتباط بالبروتين.

تفاصيل هامة حول الأدوية الأربعة الأكثر أهمية (Important details about four most important drugs)

يسبب الكاربامازيبين (Carbamazepine) تحريضاً ذاتياً على استقلاب نفسه.

يُستقلب الكاربامازيبين بالكبد ويُحرّض على مدة بضع أسابيع الإنزيمات التي تستقلبه. لذلك فإن الجرعة الكافية بدئياً تعطي بالتدرّج مستويات بلازمية أخفض فأخفض كلما زاد الكبد الاستقلاب (تقصير عمر النصف). يقترن الكاربامازيبين مع كَبْت المحببات (Granulocyte suppression) وفقر الدم عديم التنسُّج (Aplastic anemia).

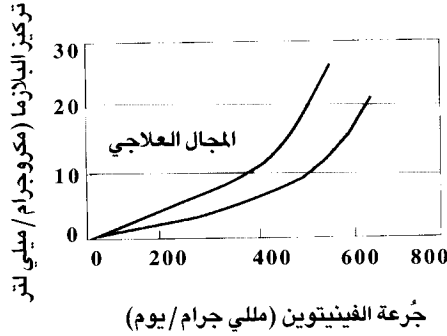
للفينيتوين (Phenytoin) حرائك من الرتبة صفر.

راجع قسم حرائك الرتبة صفر في الفصل 4 إذا لم يكن ذلك بمثابة جرس صاخب بالنسبة لك. إن حقيقة أن للفينيتوين حرائك من الرتبة صفر أمر هام بشكل خاص لأن الفينيتوين يتحول إلى دواء من الرتبة صفر في المجال العلاجي (الشكل 1-21).

يسبب الفينيتوين (Phenytoin) رَنَح (Ataxia) ورأوة (Nystagmus) في الجرعات العالية. وقد اقترن مع فرط الشعر (Hirsutism)، وخشونة الملامح الوجهية، وفرط تنسُّج لثوي (Gingival hyperplasia).

يعتقد أن الفينيتوين يعمل بحصر قناة الصوديوم في حالة التعطيل. وإذا كنت مهتماً، فيمكنك تعلّم تفاصيل إضافية حول تأثيراته الجانبية وأفعاله.

الإيثوسكسيميد (Ethosuximide) هو دواء الاختيار لنوبات الغيبة. ويقترن مع وجع المعدة (Stomachaches)، والقُيَاء، والفُواقات (Hiccups).



(الشكل 21-1): يُظهر هذا الشكل تراكيز البلازما في الحالة الثابتة كتابع للجرعة لشخصين مختلفين. لاحظ أنه عندما زادت جرعة الفينيتوين، لم يتبعه تركيز البلازما بنمط خطي. وبدلاً من ذلك، أصبح المنحنى أشد انحداراً. وذلك حيث يتحول الفينيتوين إلى حرائك الرتبة صفر. يحدث هذا التحول في نقاط مختلفة للأشخاص المختلفين.

يعتقد أن الإيثوسكسيميد يعمل بخصر قنوات الكالسيوم في المهاد (Thalamus)

إن استعمال القالبروات (Valproate) مترابط مع ارتفاع إنزيمات الكبد، والغثيان والقيء، وزيادة الوزن. كما يمكن أن تُسبب الرُعاش (Tremor).

قد تسبب القالبروات فشلاً كبدياً مميتاً. وهذا شائع أكثر عند الأطفال بعمر أقل من سنتين المتناولين أكثر من دواء مضاد للصرع. والسمية الكبدية (Hepatotoxicity) غير متعلقة بالجرعة؛ إذ تُعتبر تفاعلاً ذاتي التحساس (Idiosyncratic reaction).

أدوية أخرى للاعتبار (Other drugs to consider)

إننا نُعدّ المعلومات المناسبة حول قائمة الأمور غير الهامة. إذا تعلمت معظم المادة التي راجعناها حتى الآن، فالرجاء الاستمرار. وإذا كان لديك أي إشكال مع المادة السابقة، فقد ترغب في الانتظار وتضيف التفاصيل التالية أثناء مراجعتك الثانية أو الثالثة للمادة.

ثمة بضع أدوية جديدة نسبياً فعالة كعوامل مضادة للصرع لدى بعض المرضى. وهذه تتضمن الفلبامات (Felbamate) أحدث فقر الدم عديم النَّسْج (Aplastic anemia)، والجابابنتين (Gabapentin)، ويستعمل أيضاً لمكافحة الألم، والفوسفينيتوين (Fosphenytoin)، وهو طليعة دواء ذَوَاب للفينيتوين، والتوبيراميت (Topiramate)، واللاموتريجين (Lamotrigine).

إن الفينوباربيتال (Phenobarbital) دواء بديل للنوبات الاختلاجية المعممة والجزئية. وهو مهدئ، وكجميع الباربيتورات، فإنه يُحرّض إنزيمات الكبد.

يحتوي الفصل السابع عشر، حول مُزيلات القلق والمنومات، ملامح إضافية حول الباربيتورات. استعمل ما تعلمته آنذاك وطبّقه هنا. لاتحفظ هذا الدواء بشكل منعزل.

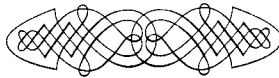
يُستقلب البريميديون (Primidone) إلى فينوباربيتال وفينيل إيثيل مالوناميد [(Phenylethylmalonamide;PEMA)].

إن ماتعرفه حول الفينوباربيتال يجري معظمه على البريميديون.

إن الكلونازيبام (Clonazepam) دواء بديل لمعالجة النوبات اللاختلاجية المعممة. إنه بنزوديازيبين ويتطور التحمّل لتأثيراته المضادة للصرع.

يحتوي الفصل 17، حول مُزيلات القلق والمنومات، ملامح إضافية حول البنزوديازيبينات. استعمل ما تعلمته آنذاك وطبّقه هنا. مرة ثانية، لاتحفظ هذا الدواء بشكل منعزل.

ويجب عليك أيضاً أخذ بضع دقائق لمراجعة الأدوية المستعملة في معالجة الحالة الصرعية (Status epilepticus) قبل المضي قدماً.



الفصل الثاني والعشرين

المخدرات (الأفيونيات)

[Narcotics (opiates)]

تنظيم الصنف

أفعال المورفين والنواهِض الأخرى

ملامح تمييز بعض النواهِض

المُنَاهِضَات أفيونية المفعول

مُنَاهِضَات - نواهِض أفيونية المفعول

تنظيم الصنف (Organization of class)

تشير كلمة مخدرات (Narcotics) أو أفيونيات (Opiates) إلى الأدوية التي تعمل على مستقبلات نوعية في الجهاز العصبي المركزي (CNS) لتتنقص الإدراك الحسي (Perception) للألم. وبشكل عام إنها لأثرزيل الألم، ولكن المريض لاينزعج بالألم. إنها تعمل على ثلاثة أصناف رئيسية من المستقبلات في الجهاز العصبي المركزي (CNS)، تدعى بالمستقبلات المورفينية وتُرمَّز ميو [mu(μ)] وكابا [kappa] (κ)، ودلتا [delta (δ)]. إن معظم أفعال المسكنات المخدرة مُتواسطة بالمستقبلات ميو (μ) وبعض الأفعال مُتواسطة من خلال المستقبلات كابا(κ) ودلتا (δ).

قَسَمَ المخدرات إلى ثلاث مجموعات:

- 1- النواهِض؛ استعمل المورفين كنمط بدئي (Prototype).
- 2- مزيج نواهِض - ومُنَاهِضَات (Mixed agonist-antagonists).
- 3- المُنَاهِضَات (Antagonists).

يتضمن الجدول التالي قائمة من أدوية هذا الصنف.

المناهضات (Antagonistes)	مزيج نواهض - مناهضات (Mixed agonistes-antagonistes)	النواهض (Agonistes)
نالوكسون (Naloxone) نالتريكسون (Naltrexone)	بنتازوسين (Pentazocine) بوبرينورفين (Buprenorphine) بوتورفانول (Butorphanol) ديزوسين (Dezocine) نالبوفين (Nalbuphine)	كوديين (Codeine) فينتانيل (Fentanyl) هيروين (Heroin) ميبيريدين (Meperidine) ميثادون (Methadone) مورفين (Morphine) الفتانيل (Alfentanil) دي هيدروكوديين (Dihydrocodeine) هيدروكودون (Hydrocodone) هيدرومورفون (Hydromorphone) ليفورفانول (Levorphanol) أوكسي كودون (Oxycodone) أوكسي مورفون (Oxymorphone) بروبوكسيفين (Propoxyphene) سوفنتانيل (Sufentanil) ترامادول (Tramadol)

إن أسماء الأدوية الأكثر أهمية في هذا الصنف هي ذات الأحرف الكبيرة في الجدول. لاحظ أن النواهض أكثر بكثير من المناهضات وأنه يوجد فقط دواء واحد مهم كمزيج نواهض - مناهضات.

تذكر أسماء المناهضات [نالوكسون (Naloxone) ونالتريكسون (Naltrexone)] ومزيج المناهضة - المناهض الأكثر أهمية [بنتازوسين (Pentazocine)] وكل ما عداهم فهو ناهض.

بالطبع، هذا البيان مبسّط إلى حد ما . استعمل المورفين كدواء ونموذج في هذا الصنف. فللنواهض الأخرى نفس الخواص العامة. إنها تتنوع في أشياء مثل الفاعلية (Potency) ومدة الفعل.

أفعال المورفين والنواهض الأخرى (Action of morphine and other agonistes)

يسبب المورفين:
1- تسكين (Analgesia).
2- خُمود تنفسي (Respiratory depression).
3- تشنج العضلة الملساء للسبل المعدية - المعوية (GI) والبولية التناسلية (GU)، بما فيها السبيل الصفراوي (Biliary tract).
4- حدقة تُقب الإبرة (Pinpoint pupils).

للمورفين أفعال في الكثير من الأجهزة العضوية. سوف ندرسها كلّ في حينه. وأحياناً تُستعمل هذه الأفعال لغايات علاجية وأحياناً تُعتبر كتأثيرات جانبية. ولذلك، فتعلّم الأفعال الهامة يعني أنك تتعلم كلا الاستعمالات العلاجية والتأثيرات الضائرة بنفس الوقت.

* **الجهاز العصبي المركزي (CNS) :** يسبب المورفين عند معظم الأشخاص نُعاس (Drowsiness) وتهدئة (Sedation) بالإضافة لنقص الإحساس بالألم. وتسبب الجرعات البدئية من المورفين عادة الغثيان، غالباً لدى المرضى الجوالين أكثر من أولئك طريحي الفراش. يُعزى هذا التأثير إلى التنبيه المباشر لمنطقة زناد المستقبلية الكيميائية (Chemoreceptor trigger zone) في النخاع المستطيل (Medulla oblongata) ولزيادة التحسس الدهليزي (Vestibular sensitivity).

إن المورفين هو كابيت فعال للسُعّال لأن له تأثيراً مباشراً في النخاع. ولا يستعمل المورفين لهذه الغاية، ولكن الكوديين (ناهض آخر) يوصف بشكل متكرر لفعله الكابيت للسعال (Cough suppression).

* **العين (Eye)** : يسبب المورفين تضيق حدقي بفعل مباشر في النوى الدماغية للعصب المحرك للعين (Oculomotor nerve) - إندجر - قستفال - (Edinger-Westphal) وهذه هي حدقة تُقب الإبرة (Pinpoint pupil) المعهودة التي ستسمع ذِكْرُها في غرفة الطوارئ.

* **الجهاز التنفسي (Respiratory)** : مرة أخرى، من خلال فعل مباشر على الجهاز العصبي المركزي (CNS)، يسبب المورفين خموداً تنفسياً. حيث تُخمد جميع مراحل الأنشطة التنفسية، متضمنة المعدل والحجم الدقيق. كما يَخمَد أيضاً المنعكس ناقص التأكسج المُنشَط للتنفس.

* **الجهاز القلبي الوعائي (Cardiovascular;CV)** : ليس للمورفين تأثير أساسي على الجهاز القلبي الوعائي بالجرعات العلاجية.

* **الجهاز المعدي المعوي (GI)**: يزيد المورفين توتر العضلة الملساء في السبيل المعدي المعوي الداخلي بوضع الراحة. ويسبب ذلك نقصاً في حركة المعدة والمحتويات المعوية، مما قد يؤدي لتشنج (ألم) وإمساك. كما يُسبب المورفين أيضاً تشنج العضلة الملساء في السبيل الصفراوي (Biliary tract).

* **السبيل البولي التناسلي (Genito Urinary;GU)**: وبشكل مشابه لفعله على السبيل المعدي المعوي، يزيد المورفين التوتر ويسبب تشنج العضلات الملساء في السبيل البولي التناسلي. ويمكن أن يؤدي ذلك إلى احتباس بولي.

يتكون الانسحاب من المخدرات عند شخص مُعتمِد من فرط نشاط الجهاز العصبي المستقل، مثل الإسهال، والقُيَاء، ورعدات (Chills)، وحُمى (Fever)، وذُماع (Tearing)، وسيلان أنف. ويمكن أن يكون الرُعاش (Tremor)، والمِعْوَص البطنية (Abdominal cramps)، والألم وخيمة.

كان هذا ملخصاً سريعاً لمعظم المعلومات الهامة حول أفعال المورفين. إذا كنت قد استوعبت جيداً إلى هذه النقطة، فاستمر وتعلم تفاصيل نوعية عن بعض النواهض. وإذا كان لديك بعض الإشكال مع التفاصيل السابقة، فراجع القسم التالي عند الإمعان الآخر في المادة.

الملامح المميزة لبعض النواهض (Distinguishing features of some agonistes)

يُستعمل الكوديين (Codeine) لكبت السعال والألم. وهو أقل فعولية بكثير من المورفين.

الهيروين (Heroin) أكثر ذوباناً بالشحم من المورفين ولذلك، يعبر بسرعة الحائل الدموي الدماغي. ويتحلّمه (Hydrolyzed) إلى مورفين في الدماغ؛ لذلك هو طليعة دواء.

الميبيريدين (Meperidine) أقل فعولية من المورفين وأقل توليداً للتشنج. وليس له مقدرة كابطة للسعال.

هناك بعض التفاصيل الأخرى التي قد تحتاج الى معرفتها: يُستعمل الميبيريدين أيضاً في الولادات (Obstetrics) فبخلاف المورفين، لا يُسبب الميبيريدين حدوث خمود تنفسي في الجنين أكثر من الأم.

لقد كسبت أقارب الميبيريدين دي فينوكسيليت (Diphenoxylate) ولوبيراميد (Loperamide) قبولاً لمعالجة الإسهال، حيث لا يمتص أي منهما جيداً بعد الإعطاء الفموي، فيبقى فعلهما في السبيل المعدي المعوي.

الفنتانيل (Fentanyl) أقوى 80 مرة من المورفين ولكن له مدة فعل قصيرة. ويُستخدم من قبل أطباء التخدير.

الميثادون (Methadone) مسكن عالي الفعالية بعد الإعطاء الفموي وله فعل أطول من المورفين.

يستعمل الميثادون لمعالجة المرضى المدمنين على المخدرات. ويبدو هذا الاستعمال معاكساً للبدية لدى بعض الطلاب. فمن مبدأ نفضة الركبة (الفعل وردّ الفعل) التفكير بعلاج المدمنين بأحد المناهضات. ولكن هذا الأسلوب، مع ذلك، سوف يضعهم أمام انسحاب فوري ومُرعب. إن الفكرة خلف المعالجة بالميثادون هي استبدال إدمان الهيروين بناهض فعال فموياً وله مدة فعل طويلة. وهذا يُنقص الرغبة الملحة (Craving) للدواء ويقي من أعراض الانسحاب. لا تستجب للإغراء الذي يدعوك للتفكير بالميثادون كمناهض.

يجب أن تكون مُدرِكاً، قبل أن نترك النواهض بأن الأفيونيات تُستعمل غالباً بتوليفة مع المسكنات اللاأفيونية المفعول (الأسبرين والأسيتامينوفين). لقد برهنت هذه التوليفات أنها فعالة في إحداث تسكين مع تأثيرات جانبية قليلة، لأن هذه الأصناف المختلفة من الأدوية تؤثر على مسالك الألم باليات مختلفة.

المناهضات أفيونية المفعول (Opioid antagonists)

ليس للمناهضات أفيونية المفعول تأثيراً عندما تعطى وحدها. وعندما تعطى بعد جرعة من الناهض، فتعكس فجأة أفعال الناهض.

هذا هو أساس تعريف المناهضة من المبادئ العامة.

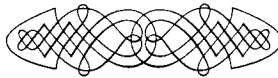
النالكسون (Naloxone) هو دواء الاختيار لفرط الجرعة المخدرة.

مُناهضات - نواهض أفيونية المفعول (Opioid agonist-antagonists)

إن مفهوم مزيج مُناهضة-وناهض مُشوش لدى الكثير من الطلاب. فبخلاف المُناهضات، لهذه المركبات فعل عندما تعطى وحدها. ولذلك تدعى نواهض. وعندما تعطى بعد جرعة من الناهض، فإنها تعكس معظم أفعال الناهض - لذلك فهي تُدعى أيضاً مُناهضات، وهذا يُؤدي إلى تصنيفها كمزيج مناهضات - نواهض.

يُسبب البنتازوسين (Pentazocine) تأثيرات مشابهة كيميائياً للمورفين.

يُسبب البنتازوسين (Pentazocine) انسحاباً حاداً لدى المرضى المتلقين جرعات منتظمة من المورفين أو من نواهض أخرى.



الفصل الثالث والعشرين

المُنبَّجات العامة

(General aesthetics)

تنظيم الصنف

قَبْط وتوزع المُنبَّجات الاستنشاقية

إطراح المُنبَّجات الاستنشاقية

فاعلية المُنبَّجات العامة

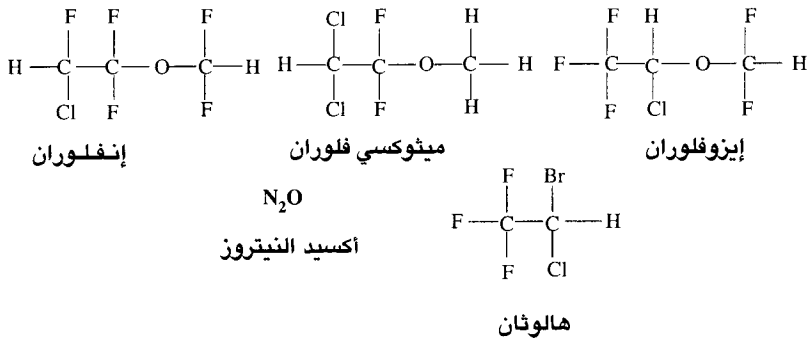
الغازات النوعية والسوائل الطيارة

العوامل الوريدية النوعية

تنظيم الصنف (Organization of class)

إن حالة التبنيج العام هي الغيبة المحرّضة بالدواء لإدراك جميع الأحاسيس (Sensations). ويمكن تحقيق عمق التبنيج الملائم للعمليات الجراحية بضروب واسعة من الأدوية. تُعطى المُنبَّجات العامة أولاً بالاستنشاق (Inhalation) والحقن داخل الوريد (IV injection) تسمح هذه الطرق من الإعطاء بضبط تقدير الجرعات (Dosage) والمساق الزمني للفعل.

إن فهم مبادئ القَبْط، والتوزع، والإطراح هي البؤرة الرئيسية لهذه الأدوية، وخاصة المُنبَّجات المُستنشقة. وإن آلية فعل معظم المُنبَّجات غير معروفة. يجب أن تكون قادراً على تمييز أسماء المُنبَّجات العامة وأن تعرف بضع حقائق نوعية حول هذه الأدوية (الشكل 1-23).



(الشكل 1-23): بنى بعض الأدوية الاستنشاقية. لاحظ البنى البسيطة جداً ووجود الفلوريد.

الأدوية الوريدية	الأدوية المُستنشقة
بروبوفول (Propofol) ثيوبنتال (Thiopental) إتوميديت (Etomidate) كيتامين (Ketamine)	إنفلوران (Enflurane) هالوثان (Halothane) إيزوفلوران (Isoflurane) أكسيد النتروز (Nitrous oxide) ميثوكسي فلوران (Methoxyflurane) سيفوفلوران (Sevoflurane)

قَبْط وتوزع المُبْنَجَات الاستنشاقية

(Uptake and distribution of inhalational anesthetics)

إن توتر (Tension) الغاز في المزيج يتناسب مع تركيزه. ولذلك، تُستعمل المصطلحات توتر وتركيز عادة بشكل متبادل. كما يستعمل مصطلح الضغط الجِزئي (Partial pressure) أيضاً بشكل متبادل مع التوتر (Tension)

عندما يُستنشق توتر (تركيز) ثابت من الغاز المُبْنَج، فإن التوتر (التركيز) في الدم الشرياني يصل لتوتر العامل في المزيج المُستنشق. كما أن التوتر (التركيز) في الدماغ يصل دائماً للتوتر (التركيز) في الدم الشرياني.

يعتمد مستوى التبنيح العام على تركيز المَبْنُج في الدماغ.

يُعَبَّر عن ذوبانية عامل ما كمُعَامِلِ تقاسم (Partition coefficient) للدم:الغاز.

يُمثل معامل تقاسم الدم: الغاز نسبة تركيز المَبْنُج في الدم إلى التركيز في طور الغاز. ويكون معامل تقاسم الدم:الغاز عالي للعوامل الذوابة جداً ومنخفض للمَبْنُجات غير الذوابة نسبياً مثل أكسيد النيتروز.

كلما كان المَبْنُج أكثر ذوباناً في الدم، فيجب أن يذوب أكثر في الدم ليرفع ضغطه الجزئي في الدم.

إن المستودع الكامن للغازات الذوابة نسبياً كبيراً ويجب أن يُملأ ببطء شديد. ولذلك، بالنسبة للغازات الذوابة، فإن السرعة (Rate) التي يصل عندها التوتر (الضغط الجزئي) في الدم الشرياني إلى الضغط الجزئي المُستنشَق تكون بطيئة. وكذلك، فإن السرعة التي يصل عندها الضغط الجزئي الدماغى إلى الضغط الجزئي الشرياني تكون بطيئة أيضاً. والعكس صحيح بالنسبة للمَبْنُجات اللانذوابة بشكل أكبر.

تتعلق سرعة بدء التبنيح عكسياً بذوبانية الغاز في الدم.
الأكثر ذوباناً (معامل تقاسم الدم:الغاز مرتفع) = بدء أبطأ
الأقل ذوباناً (معامل تقاسم الدم:الغاز منخفض) = بدء أسرع

يتعلق بدء التبنيح أيضاً بالتهوية الرئوية (Pulmonary ventilation)، وبمعدل جريان الدم الرئوي، وجريان الدم في النسيج، وذوبانية الغاز في الأنسجة.

إطراح المَبْنُجات الاستنشاقية

(Elimination of inhalational anesthetics)

يتأثر إطراح المَبْنُجات بالتهوية الرئوية، وجريان الدم، وذوبانية الغاز.

إن العوامل الرئيسية التي تؤثر على معدل إطراح المُبْنَجَات هي نفس العوامل الهامة في طور القَبْط (Uptake phase) وهذا مما يجعل هذه المبادئ سهلة التذكر.

تُطرح معظم المُبْنَجَات المُستنشقة بشكل غير متبدل (Unchanged) في الغاز المزفور. وتُستقلب نسبة مئوية صغيرة من المُبْنَجَات في الكبد. وقد اقترح أن إنتاج أي مُستقلَب سام قد يكون مسؤولاً عن معظم السميات الكبدية والكلىوية المشاهدة مع هذه العوامل. أحد الأمثلة عن ذلك هو الميثوكسي فلوران (Methoxyflurane) فقد ترابط مع فشل كلوي كنتيجة للمقادير السامة من أيونات الفلور والتي تُنتج عندما يُستقلب الدواء. ويتوافر تفاصيل أكثر حول هذه العملية في كتبك المدرسية عن الفارماكولوجيا.

فاعلية المُبْنَجَات العامة (Potency of general anesthetics)

لقد قبل أطباء التخدير مقياساً لفاعلية المُبْنَجَات الاستنشاقية يُعرف بالتركيز السنخي الأصغري [Minimum alveolar concentration (MAC)].

يُعرف التركيز السنخي الأصغري (MAC) بالتركيز السنخي عند ضغط واحد جوي (1 atmosphere) الذي يسبب توقف عند 50% من المرضى المعرضين لمنبه مؤلم (Painful stimulus).

يُعبّر عن التركيز السنخي الأصغري (MAC) عادة بالنسبة المئوية للغاز في المزيج المطلوب لتحقيق توقف (Immobility) في 50% من المرضى المعرضين لمنبه مؤلم. ويستعمل التركيز السنخي في هذا التعريف لأنه يمكن قياس التركيز في الرئة بسهولة ودقة. إن التركيز الحقيقي الذي نود معرفته هو التركيز الدماغي. وليس بالسهولة قياس المستويات الدماغية، ولكننا نعرف أن المستويات الدماغية ترتبط مباشرة بالمستويات السنخية. لذلك، فالتركيز السنخي الأصغري (MAC) هو مقارنة (Approximation) جيدة للمستويات الدماغية.

الغازات النوعية والسوائل الطيارة (Specific gases and volatile liquids)

لأي من الأدوية مجال كامل من التأثيرات على الرئتين، والقلب، والدوران. ربما يُنصح بقراءة حول الوصف المفصل لهذه التأثيرات واقتطاف بعض النزعَات للحفظ.

أكسيد النيتروز (Nitrous oxide) غاز غير ذواب نسبياً، له تركيز سنخي أصغري (MAC) حوالي 105٪، وله تأثير ضئيل على ضغط الدم أو التنفس. ويسبب التسكين (Analgesia).

تعني الذوبانية المنخفضة أن بدء التبنيح بأكسيد النيتروز سريع جداً. ويشير التركيز السنخي الأصغري (MAC) أن لأكسيد النيتروز فاعلية منخفضة جداً - وبطبيعة في الواقع، أي يحتاج لأكثر من 100٪ من الغاز المستنشق ليتمكن لأكسيد النيتروز أن يسبب توقف في 50٪ من المرضى المعرضين لمنبه مؤلم. وهذا ما يفسر لماذا يُستعمل أكسيد النيتروز بتوليفة مع عوامل أخرى.

العوامل الوريدية النوعية (Specific intravenous agents)

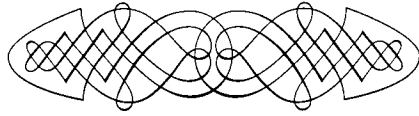
تستعمل بعض الباربيتورات [ثيوبنتال (Thiopental) وميثوهكسيتال (Methohexital) والبنزوديازيبينات ميدازولام (Midazolam)] للتبنيح، وخاصة أثناء التحريض. وهي مغطاة في (الفصل 17) ولذلك، من أجل غاياتنا هنا، يمكنك إضافة ما تعرفه مسبقاً حول الباربيتورات والبنزوديازيبينات إلى هذه الأسماء وربطها بالتبنيح. ولا تسبب هذه الأدوية التسكين (Analgesia).

تُستقلب وتُفرغ أغلبية الأدوية الوريدية المستعملة لتحريض التبنيح ببطء، وتعتمد على إعادة التوزع (Redistribution) لإنهاء تأثيراتها الفارماكولوجية.

البريوفول (Propofol) والإيتوميديت (Etomidate) دواءان يُستعملان وريدياً لإحداث التبنيح العام.

يجب عليك في المطالعة الأولى أن تميّز هذه الأسماء وأن تعرف أنها مبنجات

عامّة. وفي المطالعة الثانية، عليك محاولة إضافة بعض التفاصيل حول التسكين والتأثيرات القلبية الوعائية.



الفصل الرابع والعشرين

المُبنَّجات الموضعية

(Local anesthetics)

تنظيم الصنف

آلية الفعل

ملامح خاصة حول العوامل الإفرادية

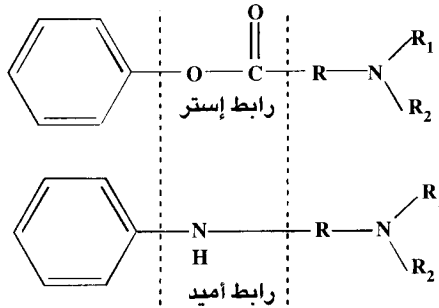
تنظيم الصنف (Organization of class)

تُطبَّق هذه الأدوية موضعياً وتُحصر توصيل العصب (Nerve conduction). ولا تتأثر ألياف العصب بشكل متعادل. يحدث أولاً فَقْد في الوظيفة الوُدِيَّة، يتلوه فَقْد الإحساس بتثقيب الإبرة (Pinprick sensation) ودرجة الحرارة، وأخيراً الوظيفة الحركية (Motor function). وإن تأثير المُبنَّجات الموضعية قابل للعكس (Reversible) يتلو استعمالها شفاء تام لوظيفة العصب دون بَيِّنة على ضرر بنيوي.

تتكون جميع المُبنَّجات الموضعية من مجموعة أمينو مُستَرطِبة (Hydrophilic) مرتبطة من خلال مجموعة توصيل ذات طول متغير مع قسم أروماتي أليف للشحم (Lipophilic) [حلقة بنزين (Benzene ring)]، الشكل (1-24). ويوجد في وسط السلسلة إما ارتباط إستري (Ester linkage) أو أميدي (Amide linkage).

يمكن أن تصنف المُبنَّجات الموضعية الشائعة الاستعمال كإسترات (Esters) أو أميدات (Amides) اعتماداً على الارتباط في هذه السلسلة المتوسطة. ليس من المهم معرفة أي الأدوية إسترات وأيها أميدات، بقدر أهمية معرفة أن هناك فرقاً بينها. فالمُبنَّجات الموضعية الأميدية ثابتة كيميائياً في الأحياء (In vivo)، بينما تَحَلِّمُ الإسترات بسرعة بواسطة كولينستيراز البلازما. أحد الأمور المثيرة للانتباه ولكنه حقيقة غير مهمة، هي أن استقلاب المُبنَّجات الموضعية الإسترية يؤدي لتشكيل

حمض البارامينو بنزويك [(Paraaminobenzoic acid (PABA))]] والذي يعتقد أن يكون مؤرّجاً (Allergenic).



(الشكل 1-24): البنى الرئيسية للمُبتجّات الموضعية الإستيرية والأميدية.

الإسترات (Esters)	الأميدات (Amides)
كوكايين (Cocaine)	ليدوكايين (Lidocaine)
بروكايين (Procaine)	بوبيفاكايين (Bupivacaine)
بنزوكايين (Benzocaine)	إتيدوكايين (Etidocaine)
كلوربروكايين (Chlorprocaine)	مبيفاكايين (Mepivacaine)
تتراكايين (Tetracaine)	بريلوكايين (Prilocaine)
	روبيفاكايين (Ropivacaine)

إن النهاية «كايين» (-caine) في كل من أسماء هذه الأدوية تنبؤك أنها مُبتجّات موضعية.

تنتج التأثيرات الضائرة للمُبتجّات الموضعية من الامتصاص الجهازى (المجموعى) لمقادير سامة من الأدوية.

يمكن أن يحدث الموت (Death) من الفشل التنفسي (Respiratory failure) الثانوي للخمود النخاعي (Medullary depression) أو من نقص الضغط والوهط القلبي الوعائى (Cardiovascular collapse).

آلية الفعل (Mechanism of action)

تُحصِرُ المُبَنِّجاتِ الموضعية قناة الصوديوم في غشاء العصب.

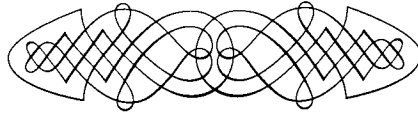
يُثبِط تطبيق المُبَنِّجاتِ الموضعية حركة أيونات الصوديوم (Na^+) للداخل. ويؤدي ذلك إلى ارتفاع عتبة الاستثارة الكهربائية، ونقصان في معدل ارتفاع جُهد الفعل، وإبطاء توالد الدفعة (Impulse propagation). وعند التراكيز العالية بشكل كافٍ، تُحصِرُ المُبَنِّجاتِ الموضعية تماماً توصيل الدُفعات (Impulses) لأسفل العصب.

بالنسبة لما يمكن أن يثير انتباهك، هناك قصة شيقة تربط الباهاء (pH) مع تأيُن المُبَنِّجاتِ الموضعية مع فعل الدواء. للتفاصيل، راجع كتابك المدرسي.

ملامح خاصة حول العوامل الإفرادية (Special features about individual agents)

الليدوكاين (Lidocaine) مُبَنِّج موضعي يستعمل وريدياً لمعالجة اضطرابات النُظْمِ القلبية (Cardiac arrhythmias).

الكوكائين (Cocaine) من الأفضل معرفته كدواء للمعاقرة (Drug of abuse)، ولكنه أيضاً مُبَنِّج موضعي فعّال.



القسم الخامس

عوامل المعالجة الكيميائية

(Chemotherapeutic agents)

- الفصل الخامس والعشرين : مقدمة للمعالجة الكيميائية
- الفصل السادس والعشرين: مُثَبِّطات تخليق جدار الخلية
- الفصل السابع والعشرين: مُثَبِّطات تخليق البروتين
- الفصل الثامن والعشرين: مُناهضات الفولات
- الفصل التاسع والعشرين: الكينولونات ومطهّرات المسلك البولي
- الفصل الثلاثون: الأدوية المستعملة في السُل والجُذام
- الفصل الحادي والثلاثين: الأدوية المضادة للفُطريات
- الفصل الثاني والثلاثين: الأدوية الطاردة للديدان
- الفصل الثالث والثلاثين: الأدوية المضادة للفيروسات
- الفصل الرابع والثلاثين: الأدوية المضادة للأوالي
- الفصل الخامس والثلاثين: الأدوية المضادة للسَّرطان

الفصل الخامس والعشرين

مقدمة للمعالجة الكيميائية

(Introduction to chemotherapy)

أسلوب فهم مضادات المِكروبات

المبادئ العامة للمعالجة

التعريف

فهم المفاهيم الهامة

تصنيف مُضادات المِكروبات

أسلوب فهم مُضادات المِكروبات (Approach to the antimicrobials)

غالباً ما يجد الطلاب صعوبة مع المضادات الحيوية، ليس بسبب أية مفاهيم صعبة، بل بسبب العدد الكبير للأدوية في هذا الصنف. ومن الممكن أيضاً أن تكون شديدة الوطأة عند محاولة حفظ الكائنات الحية (Organisms) الحساسة (Sensitive) لكل دواء.

حاول هذا الأسلوب. أولاً، تأكد بأنك تفهم المفاهيم العامة للمعالجة وبعض التعاريف. وسنأتي على دراسة هذه في هذا الفصل.

ثانياً، كن مُطلعاً على دراسة المضادات الحيوية وعلى آلية الفعل لكل صنف. وسجّل أية ملامح مشتركة لكل الأدوية في نفس الصنف.

ثالثاً، ادرس التأثيرات الضائرة (Adverse effects) أو الملامح الخاصة لإعطاء (Administration) أدوية كل صنف. هل يسبب أي من الأدوية بشكل كامن تأثيرات ثانوية مُميتة (Fatal)؟

رابعاً، ادرس الفئات العريضة للطيف الجرثومي (Bacterial spectrum)

وفيما إذا كانت أية أدوية في الصنف هي من أدوية الاختيار (*Drug of choice*) لمعالجة كائن حي بعينه. على سبيل المثال، هل الأدوية جيدة ضد الجراثيم إيجابية الجرام (Gram-positive)، دون أي من الجراثيم سالبة الجرام (Gram-negative)؟ قد يكون من المفيد إجراء مراجعة سريعة للجراثيم في هذه النقطة. هل تستطيع أن تتذكر أي الجراثيم إيجابية الجرام وأيها سالبة الجرام؟ إن المعرفة المتينة لهذا المحتوى سيساعدك حقاً عندما تحاول تعلم المضادات الحيوية. تذكر أن تحسس (Sensitivity) الجراثيم للمضادات الحيوية يتبدل مع الزمن في مواضع مختلفة.

ويبدو أن هذا الأمر مشابهاً لقائمة طويلة من الأشياء لكي تتعلمها، ولكن من الممكن تدبيرها بشكل تام. لاتغوص عميقاً في محاولة تذكر أدوية الخط الثاني (Second-line) لمعالجة بعض الكائنات الحية (Organisms) أو تذكر أي دواء يُستعمل في حالة الأرجيات (فرط الحساسية) (Allergics)، وهكذا. إذ يمكن أن يُضاف هذا الأمر لاحقاً إلى قاعدة المعرفة التي تُطوّرهما الآن.

المبادئ العامة للمعالجة (General principles of therapy)

حتى يكون المضاد الحيوي مفيداً، فيجب أن يكون مركباً يثبط نمو الجراثيم دون إيذاء العائل البشري (Human host).

وهذا ما يجب أن يكون واضحاً بذاته، بل إنه الأساس لفهم معظم آليات فعل هذه الأدوية. فيجب أن يؤثر المركب في بعض مظاهر الجراثيم التي لاتكون موجودة لدى الخلايا الثديية (Mammalian). وسنعود إلى هذا الأمر لاحقاً.

ينبغي أن ينفذ الدواء إلى أنسجة الجسم بغية الوصول إلى الجراثيم.

وهذا أيضاً مرة أخرى، يجب أن يكون واضحاً بذاته. مرة أخرى، هذا هو الأساس لمعرفة فيما إذا كان الدواء ممتصاً عن طريق الفم وفيما إذا كان سيعبر الحائل الدموي الدماغي (Blood-brain barrier). على سبيل المثال، إذا كان المريض مُصاباً بعدوى السبيل المعدي المعوي (GI infection)، عندها سوف تُعطي دواً فموياً لا يمتص بالسبيل المعدي المعوي. وهكذا فقد عُولجت الجراثيم ولم ينل المريض إلا تأثيرات جانبية قليلة. وبطريقة مماثلة، فإن الأدوية التي تُستعمل في

معالجة التهاب السحايا (Meningitis) هي التي تعبر الحائل الدموي الدماغية. والدواء الذي يكون فعالاً جداً ضد المُسْتَدْمِيَّة النَّزْلِيَّة (*Haemophilus influenzae*) فإنه ليس جيداً للمرضى إذا لم يستطع الوصول إلى الكائنات الحية.

التعريف (Definitions)

الطيف (*Spectrum*) - مثلاً ضيق (Narrow)، عريض (Broad)، ومديد (Extended) هو مصطلح يُستعمل لنقل الانطباع في الذهن لمجال الجراثيم التي يكون الدواء فعالاً ضدها.

تُسمى الأدوية بضيقة الطيف إذا كانت فعالة ضد صنف واحد فقط من الجراثيم. وتُسمى بعريضة الطيف إذا كانت فعالة ضد مجال من الجراثيم. إذا عدل أحد العوامل ذات الطيف الضيق كيميائياً (كما هو الحال عند إضافة سلسلة جانبية جديدة)، وأصبح المركب الجديد فعالاً ضد الجراثيم أكثر من المركب الأم، فيقال عندها عن المركب بأنه يمتلك طيفاً مديداً. وهذا سهل بما فيه الكفاية.

الكابح للجراثيم (Bacteriostatic) - مقابل المبيد للجراثيم (Bactericidal) كن متأكداً من معرفة الفرق بينهما.

غالباً ما تؤكد الكتب المدرسية بشكل كبير حول فيما إذا كان الدواء يكبح نمو وتَنسُج (Replication) الجراثيم (Static-)، كابح) أو يبيد عملياً الجراثيم (cidal-)، (مبيد). إذا كان الدواء كابحاً للجراثيم، فيجب على الجهاز المناعي (Immune system) أن يتم مهمة تخليص الجسم من الغزاة. ومع ذلك، تُعد هذه المصطلحات نسبية وليست دائماً مضبوطة. إذ أن بعض الأدوية تقتل نمطاً واحداً من (الجراثيم Bugs)، (cidal-) مبيد) ويكبح فقط نمو آخر (static-)، كابح). وهكذا، لا تركز كثيراً من الوقت على هذا الأمر الباهر.

مفاهيم هامة يتوجب فهمها (Important concepts to understand)

تحدث مقاومة الجراثيم لأي مضاد حيوي من خلال الطفرة (Mutation)، أو التلاؤم (Adaptation)، أو النقل الجيني (Gene transfer).

تلقي المجال الكامل للمقاومة الجرثومية مؤخراً اهتماماً كبيراً وملائماً بنفس الوقت. إذ أصبح العديد من الجراثيم مقاوماً للأدوية المتوافرة. ويحتاج الطلاب لمعرفة بعض الأفكار حول آليات المقاومة الجرثومية.

تشرع الجراثيم بالطفرة أنياً بتواتر يُقدر بحوالي 1 في 10 من الخلايا. ومن الممكن للطفرة أن تصنع مقاومة للجراثيم لأحد المضادات الحيوية، أو أنها لا تصنع ذلك.

أما التلاؤم فقد يأخذ عدة طرق. فقد تُعدّل الجراثيم قبط (Uptake) الدواء من خلال تبدّلات في غِلاّتها الشحمية عديدة السُّكاريّد (Lipopolysaccharid). أو أنها قد تُحسّن نظام النقل الذي ينزع الدواء من الخلية. وقد تزيد الجراثيم الاستقلاب (Metabolism) عبر مسلك يتجاوز تأثير المضاد الحيوي.

أما النقل الجيني فيحدث من خلال البلازميدات (Plasmids) والينقُولات (Transposons) [جزء من الدنا (DNA) الجرثومي ينقل جيناً لمقاومة الدواء]. البلازميدات هي عناصر جينية (وراثية) خارج الصبغ (Extrachromosomal genetic elements) (قطع من الرنا RNA أو الدنا DNA التي ليست جزءاً من الصبغيات). وهذه يمكن أن تُرمّز الإنزيمات التي تعطلّ مضادات الجراثيم. تُنقل البلازميدات من جراثيم إلى جراثيم من خلال الاقتران (Conjugation) والتنبيع (Transduction) [أحد طرق تبادل المادة الوراثية في الجراثيم].

تُعدّ الينقُولات قطع من المادة الجينية (الوراثية) مع مُتواليات الغرز (Insertion sequences). فهي تُدمج الصبغ الجيني للجراثيم وتستطيع أيضاً أن تُرمّز الإنزيمات التي تعطل مضادات الجراثيم.

يمكن للتفاعلات الضائرة أن تكون أَرَجِيّة (Allergic)، أو سامة، أو ذاتية التّحساس (Idiosyncratic)، أو ترتبط بالتبدّلات في نبيت الجسم (Flora) الطبيعي.

تصنف التفاعلات الضائرة للمضادات الحيوية إلى فئات عامة. وتنطبق الفئات الثلاث الأولى (أَرَجِيّة، سامة، ذاتية التحساس) على كل الأدوية. أما الأخيرة (تبدّلات نبيت الجسم الطبيعي) فهي فريدة للمضادات الحيوية.

تذكرة: التفاعلات ذاتية التحساس هي تفاعلات لاتتعلق بالاستجابات المناعية أو الخواص الدوائية المعروفة. تتضمن الأمثلة على التفاعلات ذاتية التحساس انحلال الدم لدى المرضى المُعوزين لنازعة هيدروجين الجلوكوز-6- فسفات (G-6-PD) glucose-6-phosphate dehydrogenase] بعد المعالجة بالسلفوناميدات (Sulfonamides)، والاعتلال العصبي المحيطي الذي يتطور بعد إعطاء الإيزونيازيد للذين تكون لديهم الأستلة بطيئة وراثياً (Genitically slow acetylators).

تدل الجملة «التبدلات في نبيت الجسم الطبيعي» (Alterations in the normal body flora) عادة على التبدلات التي تحدث داخل السبيل المعدي المعوي (GI tract). وبشكل طبيعي فإن المعوي هو العائل (المضيف) للجراثيم الصديقة (غير المرضية) التي تساعد في هضم الطعام الذي نأكله. وإذا ما أعطي أي عامل مضاد للجراثيم فموياً، فقد يقتل هذه الجراثيم الصديقة. وعندها تستطيع الجراثيم الأخرى التي تقاوم المضاد الجرثومي أن تنمو بشكل مُفرط وتعيد ملء السبيل المعدي المعوي بالجراثيم. تُدعى هذه العدوى الثانوية (Secondary infection) أحياناً عدوى إضافية (Superinfection).

إن المثال الأكثر شيوعاً هو فرط نمو المِطْبَيْة العَسِيرَة (*Clostridium difficile*). فهي تُنتج ذيفاناً (Toxin) يسبب اضطراباً يُطلق عليه التهاب القولون الغشائي الكاذب (Pseudomembranous colitis). وكما قرأت في كتابك، فمن المحتمل أن ترى تعليقات حول وقوع التهاب القولون بعد استعمال مضاد حيوي مُعَيَّن.

تستطيع توليفات (Combinations) من عوامل مضادة للجراثيم أن تأخذ ميزة آليات الفعل لإنتاج تأثير مُؤازِر (Synergistic).

إن مجال التوليفات الدوائية هو حيث يُصبح فهم آليات فعل مضادات الجراثيم هاماً. فتستطيع أن تُؤلف عوامل ذات مقرات فعل مختلفة.

على سبيل المثال، توليفة أحد مثبطات تخليق البروتينات (وهذه هي من كابتحات الجراثيم التي توقف نمو الخلية) مع دواء يؤثر في تخليق جدار الخلية (الذي تتطلبه لأن تنقسم لكي تملك فعلاً ما). هل ترى هذه التوليفة لها معنى؟

هذه التوليفة ليس لها معنى. أن مُثبِّط تخليق البروتين سوف يوقف نمو الخلية ويمنع انقسام الخلية بحيث أن الدواء الثاني سوف لن يكون له تأثير (باستثناء التأثيرات الثانوية المحتملة).

وكمثال آخر، إن دوائين اثنين يثبطان كلاهما إنتاج منتج استقلابي رئيسي، ولكن في مقرين اثنين مختلفين في مسلك الاستقلاب. هل هذه التوليفة لها معنى؟

هذه التوليفة مفيدة. فالدوائين، تري ميثوبريم (Trimethoprim) والسلفاميثوكسازول (Sulfamethoxazole)، يثبطان تخليق حمض الفوليك (Folic acid) في مراحل مختلفة في المسلك. فهما، بمعنى أو بآخر يُساعد كل منهما الآخر.

خذ المثال الأخير، توليفة من مثبط تخليق جدار الخلية مع دواء يلزم لكي يُبدي مفعولاً بين الخلايا (Intracellularly). هل هذه التوليفة لها معنى؟

هذه التوليفة مفيدة للغاية. فهي تصف توليفة البنسيلينات (Penicillins) والأمينوجليكوزيدات (Aminoglycosides). تُعدّل البنسيلينات جدار الخلية وتُعزز نفاذ الأمينوجليكوزيدات.

إن اختبار الزرع (Culture) والتحسس (Sensitivity) سيحدد التركيز الأدنى المثبِّط للجراثيم.

إن أبسط طريقة لتحديد العامل المضاد للميكروبات الصحيح هو زرع واستعراف الكائن الحي. ويستطيع المختبر بعد ذلك إجراء اختبار التحسس للكائن الحي مقابل سلسلة من مضادات الميكروبات. فهذه تستطيع تحديد التركيز المثبِّط الأدنى (Minimum inhibitory concentration; MIC)، الذي هو أدنى تركيز من الدواء الذي يُثبِّط نمو الكائن الحي. إن الدواء الذي يكون الكائن الحي حساساً أكثر تجاهه يملك التركيز المثبِّط الأخفض. إن اختبار الزرع والتحسس (C&S) مفيد جداً في انتقاء العامل المضاد للميكروبات الأفضل للاستعمال ولكن يمكن أن يستغرق ذلك عدة أيام، تبعاً لسرعة نمو الكائن الحي.

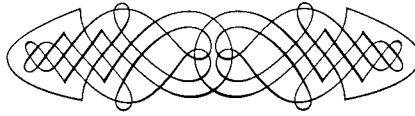
دعنا الآن ننظر إلى أدوية محددة.

تصنيف مضادات المِكروبات (Classification of antimicrobials)

أصناف الأدوية المضادة للمِكروبات
مُثَبِّطات تخليق الجدار الخلوي
بيتا - لاكتامات (β -lactams)
أزتريونام (Aztreonam)
السيفالوسبورينات (Cephalosporins)
إيميبيم (Imipenem)
البنسلينات (Penicillins)
عديدات الببتيد (Polypeptides)
باسيتراسين (Bacitracin)
فانكوميسين (Vancomycin)
مُثَبِّطات تخليق البروتينات
الأمينوجليكوزيدات (Aminoglycosides)
الكلورامفينيكول (Chloramphenicol)
الكلينداميسين (Clindamycin)
الإريثروميسين (Erythromycin)
التتراسيكلينات (Tetracyclines)
مُناهضات الفولات (Folate antagonists)
السلفوناميدات والتري ميثوبريم
(Sulfonamide, and trimethoprim)
الكوينولونات (Quinolones) وأدوية أخرى
الكوينولونات
مطهرات السبيل البولي

لاحظ كيف ينظم كتابك المدرسي هذه الأدوية. فبعض الكتب تركّز بشكل رئيسي على البنية (Structure) والأخرى على الآليات (Mechanisms). لاتدع هذا الأمر يشوشك. لاحظ أيضاً أن هناك مجموعتين كبيرتين من الأدوية: مُثَبِّطات تخليق

الجدار الخلوي ومُثَبِّطات تخليق البروتينات. ويرجع هذا الأمر جزئياً إلى أن الجراثيم لها جدار خلوي، بينما خلايا الثدييات لا تملك هذا الجدار. وأيضاً، إن للجراثيم وحدات ريباسيَّة (Ribosomal units) مختلفة عن الخلايا الثدييَّة. ولذلك، فإن استهداف تخليق جدار الخلية أو البروتين يقتل الجراثيم وليس العائل (Host).



الفصل السادس والعشرين

مُثَبِّطَات تَخْلِيْق جِدَار الخَلِيَّة

(Inhibitors of cell wall synthesis)

المُلامح العامَّة

البِيتا-لاكتامات

البِنسليِنات

السيفالوسبورينات

الكاربابِينمات

أحاديات الحلقة البِيتا لاکتامية (أزتریونام)

عديِدات البِيتيد

الفانکوميسين

الباسيتراسين

المُلامح العامَّة (General features)

تعمل البِنسليِنات، والسيفالوسبورينات، والفانکوميسين، والأزتریونام كلها من خلال تثبيط تَخْلِيْق جِدَار الخَلِيَّة الجرثومية.

من المحتمل أنك قد خَمَّنت ذلك من خلال عنوان الفصل. ومع ذلك، هذه هي النقطة الرئيسية حقيقة. إذا استطعت تذكّر هذا الأمر، فأنت تسير في الطريق الصحيح لتتعلم هذه الأدوية.

إن الخطوة النهائية في تَخْلِيْق (Synthesis) الجدار الخلوي الجرثومي هي الارتباط المتصالب (Cross-linking) لطيقان الببتيدوجليكان المجاورة (Adjacent)

(peptidoglycan strands) بعملية تدعى نقل الببتيد (Transpeptidation). تُعدّ البنسلينات والسيفالوسبورينات بنويياً متشابهة مع القسم الانتهائي لطيقان الببتيدوجليكان، وتستطيع التنافس عليها وترتبط مع الإنزيمات التي تُحَفِّز ناقله الببتيد والارتباط المتصالب. تُدعى هذه الإنزيمات بروتينات ربط البنسلينات [Penicillin-binding proteins; PBPs] يؤدي التداخل مع هذه الإنزيمات إلى تشكل جدار خلية ضعيف بنويياً، وجراثيم ذات أشكال غير طبيعية، وبالنهاية موت الجراثيم.

دعنا، الآن، نُقسِّم مثبِّطات تخليق جدار الخلية إلى مجموعتين اعتماداً على البنية الكيميائية: البيتا - لاكتامات وعديدات الببتيد.

البيتا - لاكتامات (β -Lactams)

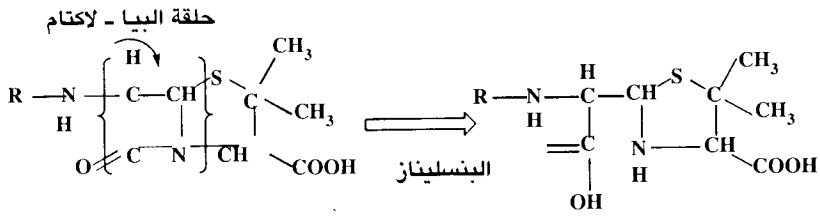
تحوي كل الأدوية في هذه المجموعة حلقة بيتا - لاكتام في بنيتها.

عادة، لانتهم كثيراً ببنى الأدوية، ولكننا في هذه الحالة نجري استثناءً ذا أهمية قصوى. تعود هذه الأدوية غالباً إلى مجموعة البيتا - لاكتام. وهذا بسبب أنها تملك كلها حلقة بيتا - لاكتام في بنيتها الكيميائية، وإن هذه الحلقة البيتا-لاكتامية تجعلها مضادة فعالة للميكروبات.

تُعطلُّ بعض الجراثيم المضادات الحيوية من مجموعة البيتا - لاكتام عن طريق إنزيم يفتح حلقة البيتا - لاكتام.

تحوي بعض الجراثيم إنزيماً، يُطلق عليه بيتا - لاكتاماز (β -lactamase)، يستطيع فتح حلقة البيتا - لاكتام (الشكل 1-26). وهذا يقود إلى تعطيل المضاد الحيوي. الطَّرز الأكثر شيوعاً في مقاومة الدواء هو نقل بلازميد (Plasmid transfer) الراموز الجيني (Genetic code) لإنزيم البيتا - لاكتاماز.

هناك إنزيمات بيتا - لاكتاماز نوعية للبنسلينات - تُدعى البنسليناز، وبيتا - لاكتاماز نوعية للسيفالوسبورينات - تُدعى سيفالوسبوريناز. هل هذا سهل بما فيه الكفاية؟ إن تعطيل هذه الأدوية بالبيتا - لاكتاماز هو مشكلة كبيرة وكان محلاً للبحوث المكثفة.



(الشكل 1-26): نرى هنا حلقة البيتا - لاكتام وانفتاحها بواسطة البنسليناز.

إن تعطيل هذه الأدوية بالبيتا - لاكتاماز يمكن أن يُعالج حسب أسلوبين:

1- أعطِ مثبِّطاً للبيتا - لاكتاماز في نفس الوقت.

2- قم بتعديلات كيميائية في بنية الدواء لتجعله أكثر مقاومة للتعطيل.

يُعدُّ حمض الكلافلولانيك (Clavulanic acid) والسولباكتام (Sulbactam) مُثبِّطان للبيتا - لاكتاماز والذين يُعطيان معاً مع أدوية البيتا-لاكتام لأجل زيادة فعاليتها.

ثمة طريق واحد لزيادة فعالية المضادات الحيوية من مجموعة البيتا-لاكتام هو إعطاء مثبِّط البيتا - لاكتاماز في نفس الوقت. والمثبِّطان الأكثر استعمالاً هما حمض الكلافلولانيك والسولباكتام، وربما تصادف أيضاً التازوباكتام (Tazobactam).

الأسلوب الآخر هو التعديل الكيميائي لبنية المركبات لجعل حلقة البيتا-لاكتام أكثر صعوبة للفتح من قبل الإنزيم.

تعرف الآن الكثير حول البنسلينات والسيفالوسبورينات ونحن حتى الآن لم ندرجهم في قائمة. أنظر؟ هذا حقيقة ليس صعباً كثيراً.

البنسلينات (Penicillins)

تقسيم معظم الكتب البنسلينات إلى ثلاث أو أربع مجموعات. والمجموعات التي تُصَادَف بشكل طبيعي هي تلك التي تُصنع بالعفن (Mold). وبالباقي هي

مشتقة بالتعديلات (Modifications) الكيميائية للبنسلينات الطبيعية كمحاولة لتحسين الطيف الجرثومي وتحسين المقاومة للبنسليناز (البيتا - لاكتاماز (β-lactamase)).

الطيف	نمط البنسلين
طيف ضيق (إيجابية الجرام)؛ حساسة للبنسليناز	الطبيعي بنسلين G- بنسلين V- بنزاثين بن G- (Benzathin pen G) المقاوم للبنسليناز
طيف ضيق (إيجابية الجرام)؛ مُخلقة لكي تكون مقاومة للبنسليناز	ميثيسيلين (Methicillin) كلوساسيلين (Cloxacillin) ديكلوساسيلين (Dicloxacillin) نافسيلين (Nafcillin) أوكساسيلين (Oxacillin) أمينوبنسلينات
طيف عريض (لها أيضاً فعالية تجاه بعض سلبية الجرام)؛ حساسة للبنسليناز	أموكسيسيلين (Amoxicillin) أمبيسيلين (Ampicillin) طيف مديد
فعالة ضد الزائفة (Pseudomonas)؛ غير فعالة نسبياً ضد الكائنات الحية إيجابية الجرام	أزلوسيلين (Azlocillin) كاربنسيلين (Carbencillin) مزلوسيلين (Mezlocillin) بيبراسيلين (Piperacillin) تيكارسيلين (Ticarcillin)

بداية، لاحظ أن استعراف البنسلينات من خلال النهاية «سلين» (-cillin)، تحوي المجموعة الأولى البنسلين G و V. وتحوي المجموعة الثانية الأوكساسيلينات الثلاثة. وتبدأ المجموعة الثالثة بالحرفين «أم» -am- اللذين يشيران إلى المجموعة الأمينية. وباستثناء الميثيسيلين والنافسيلين، فالبقية هي في المجموعة الأخيرة. ومرة أخرى، هذا حقيقة ليس صعباً كثيراً. دعهم كما هم مُصنّفين حسب الفئات وتذكّر

المخطط التمهيدي للطفيف وبهذا الشكل ستعمل بشكل حسن.

يُعدّ الامتصاص الفموي للبنسلينات ضعيفاً؛ ومع ذلك، ثمة بعض الاستثناءات. إذا كان لديك الوقت والطاقة، يمكنك أن تتعلم المركبات الفعالة فموياً. وإن معظم هذه المركبات تعبر الحائل الدموي الدماغى فقط إذا كان ملتهباً. وإذا كان لديك وقتاً أكثر بقليل، أضف إلى هذه المركبات تلك التي تُستعمل في التهاب السحايا (Meningitis).

تُفرغ البنسلينات بالافرازات النُبيبيّة التي يمكن أن تُحصّر بالبروبنيسيد (Probencid).

تُفرغ البنسلينات، القسم الأعظم منها، بالافراز النُبيبي الفعّال (Active tubular secretion). وإن إحصار الافراز النُبيبي هو أسلوب بسيط نسبياً لإطالة فعل الدواء. يمكن إعطاء البروبنيسيد بالمشاركة مع البنسلينات، فيُحصّر الإفراز النُبيبي.

التأثيرات الضائرة الأكثر أهمية للبنسلينات كمجموعة هو تفاعل فرط التحسس (Hypersensitivity). وقد يكون مميتاً.

يمكن لكل البنسلينات أن تبدي تفاعلات أرجيئة. وقد قُسمت هذه التفاعلات إلى ثلاثة أنماط: فورية (مباشرة) (Immediate)، ومُعجّلة (Accelerated)، ومتأخرة (Late). وإن الفورية هي الأكثر وخامة.

تحدث التفاعلات الفورية خلال 20 ثانية بعد الإعطاء بالحقن وتتكون من التوجُّس (Apprehension)، والحكة (Itching) (Pruritus)، والمذَل [Paresthesia) (الاحمرار (Numbness) والنُّخر (Tingling)]، والأزيز (Wheezing)، والشَّرَق (Choking)، والحمى (Fever)، والوذمة (Edema)، والشَّرَى [Urticaria) (انتبار (Hive)]. وقد تقود إلى هبوط الضغط، والصدمة (Shock)، وفقد الوعي، والموت. ويبدو أن تفاعل فرط التحسس للبنسلينات متواسطاً بأضداد الجلوبيولينات المناعية E (IgE antibodies) للمُحدّدات الصغيرة. تظهر التفاعلات المُعجّلة بعد ساعة واحدة إلى 72 ساعة من إعطاء الدواء وتتكون بشكل رئيسي من الشَّرَى (الانتبار).

أما التفاعلات المتأخرة فهي أكثر شيوعاً مع البنسلينات نصف التخليقية

(Semisynthetics) وتظهر بعد 72 ساعة إلى عدة أسابيع من إعطاء الدواء. وتتكون بشكل رئيسي من أطفاح جلدية (Skin rashes).

السيفالوسبورينات (Cephalosporins)

لقد صُنِّفت هذه الأدوية حسب أجيال (Generation). وأنه من المحتمل دراسة كل الأسماء، ولهذا ركَّز على الفروق بين الأجيال وحاول أن تدرس ثلاثة أسماء من كل جيل. وقد أدرجت هنا القائمة الأكثر شيوعاً من هذه الأجيال.

الطيف	نمط السيفالوسبورين
الطيف الضيقّ مشابه للطيف الواسع للبنسلينات؛ حساس للبيتا - لاكتاماز	الجيل الأول سيفازولين (Cefazolin) سيفالكسين (Cephalexin)
فعالية متزايدة تجاه الجراثيم سالبة الجرام؛ ثبات متزايد	الجيل الثاني سيفاكلور (Cefaclor) سيفامندول (Cefamandole) سيفوكسيتين (Cefoxitin)
أوسع في الطيف وأكثر مقاومة للبيتا - لاكتاماز	الجيل الثالث سيفوتاكسيم (Cefotaxime) سيفتازيديم (Ceftazidime) سيفترياكسون (Ceftriaxone)
فعالية تجاه ايجابية وسلبية الجرام، وخاصة تجاه الزائفة الزنجارية (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)؛ وتشمل الجراثيم سالبة الجرام التي لها طُرز مقاومة للدواء متعددة	الجيل الرابع سيفيبيم (Cefepime) سيفيروم (Cefpirome)

صدِّقْ أو لاتصدِّقْ، هذا أكثر مما تحتاج لمعرفة. أضف قليلاً بعض الحقائق الأخرى حول الامتصاص (Absorption)، وستكون قد تقدمت بشكل رائع.

يمكن أن يُعطى بعض هذه الأدوية عن طريق الفم (مثل السيفالوكسين والسيفالور). يمكنك تعلُّم هذه الأدوية إذا أردت المحاولة.

عموماً، تنفذ سيفالوسبورينات الجيل الثالث (وبعض سيفالوسبورينات الجيل الثاني) عبر الجهاز العصبي المركزي (CNS) ويمكن استعمالها لمعالجة التهاب السحايا (Meningitis).

تُستعمل سيفالوسبورينات الجيل الثالث بشكل كبير في معالجة واثقاء عداوى (Infections) مرضى المستشفيات. أما سيفالوسبورينات الجيل الرابع فهي حديثة جداً. وهي مُصمَّمة لاستهداف الجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة (Multiple-drug resistance).

وهي عادة غير سامة نسبياً. وهنا تجد بعض الحقائق لأخذها بعين الاعتبار في التعلُّم.

- 1- يوجد بعض الأرجية المتصالبة (Cross-allergy) مع البنسلينات.
- 2- إن لبعض سيفالوسبورينات تأثيرات مضادة لقيتامين K (نزف).
- 3- تسبب بعض سيفالوسبورينات استجابة مشابهة للتي يحدثها ثنائي السلفيرام (Disulfiram-like) بسبب أنها تُقيِّد أكسدة الكحول، مما يؤدي إلى تراكم الاسيتالدهيد (Acetaldehyde)

الكاربابينيمات (Carbapenems)

وهي أحدث صنف من المضادات الحيوية من مجموعة البيتا-لاكتام. وتحتوي الایمیبینیم (Imipenem) والميروبينم (Meropenem). وكلاهما يُعطيان عن طريق الحقن داخل الوريد (Intravenously) فقط.

الایمیبینیم (Imipenem) مع السیلاستاتین (Cilastatin) هو مضاد حيوي من مجموعة البيتا - لاكتام ذو طيف عريض.

الإيميبينم هو مضاد حيوي. ويتحلّمه (Hydrolyzed) بالديببتيداز الكلوي (Renal dipeptidase) في الحافة الفرشاتيّة التجويّية (Luminal brush border) لظهارة الأنبوب الداني (Proximal tubular epithelium) (والتي هي في الكلية) إلى مُستقلّب سام نوعاً ما والذي يكون غير فعال كمضاد للمكروبات. السيلاستاتين (Cilastatin) يُثبّط الديببتيداز الكلوي. ولهذا، فإن المركبين الاثنين يُعطيان دائماً مع بعضهما. أما الميروينم (Meropenem) فهو أكثر ثباتاً تجاه الببتيداز الكلوي ولا يحتاج إلى مشاركة إعطاءه مع السيلاستين (Cilastin).

أحاديات الحلقة البييتالاكتامية (أز تريونام) [Monobactams aztreonam]

يشير المصطلح أحادي الحلقة البييتالاكتامية (Monobactam) إلى البنية الكيميائية لهذا الصنف الجديد من مجموعة البيتا - لاكتام. والمركب الوحيد المتوافر حالياً هو الأزوتريونام (Aztreonam).

الأز تريونام (Aztreonam) دواء ممتاز للجراثيم سالبة الجرام الهوائية (Aerobic gram-negative)؛ بما فيها الزوائف (*Pseudomonas*)، لكنه غير فعال ضد الجراثيم إيجابية الجرام.

يُعدّ الأز تريونام مثلاً للطيف الضيّق وعال المقاومة لفعل البييتالاكتامان. وله طيف غير عادي، خاصة عند المقارنة مع مجموعات البيتا - لاكتام الأخرى، ولهذا فإنها لفكرة جيدة أن تُخزّن هذا الأمر في مخزون ذاكرتك. أما التيجيمونام (Tigemonam) فهو أحد الأدوية التجريبية في هذا الصنف.

عديدات الببتيد (Polypeptides)

إن هذين المثبّطين لتخليق الجدار الخلوي الاثنين الأخيرين لا يُعدان من مركبات البيتا - لاكتام، بل هما من عديدات الببتيد.

الفانكوميسين (Vancomycin)

الفانكوميسين ومشابهه القريب الأحدث، التيكوبلامين (Ticoplanin)، هما من الببتيدات السكرية (Glycopeptides) التي تثبِّط تخليق الجدار الخلوي بمنع بلمرة (Polymerization) الببتيدوجليكانات الحلقية.

يُعدّ الفانكوميسين (Vancomycin) فعالاً فقط ضد الجراثيم إيجابية الجرام. ويُمتص بشكل ضعيف جداً عن طريق الفم.

كان الفانكوميسين يعتبر «الرصاصة الفضيّة» (Silver bullet) للمكوّرات العنقودية المقاومة للميثيسيلين (Methicillin-resistant staphylococci). أما الآن فقد أصبحت العنقوديات مقاومة للفانكوميسين.

يمكن أن يسبب الفانكوميسين تسمماً أُذنيّاً (Ototoxicity) معتمداً على الجرعة، والذي يؤدي إلى الطنين (Tinnitus)، والصّمم للتوترات العالية، وفقد السمع، ومن المحتمل الصّمم. وهذا الأمر سبباً كافياً لتحفظه في الذاكرة.

الباسيتراسين (Bacitracin)

وهو الأخير من مثبّطات تخليق الجدار الخلوي. وهوليس من مركبات البيتا - لاكتام، بل هو مزيج من عديدات الببتيد.

الباسيتراسين (Bacitracin) هو مزيج من عديدات الببتيد يثبِّط تخليق الجدار الخلوي. ويُستعمل موضعياً.

يرتبط الباسيتراسين مع الحامل الشحمي الذي ينقل طلائع (Precursors) جدار الخلية إلى جدار خلية نامي. ولهذا، يمكن أن يُصنّف كمثبِّط لتخليق جدار الخلية. وبسبب أن للباسيتراسين سمية كلوية (Nephrotoxicity)، فإنه يُستعمل فقط موضعياً.

الفصل السابع والعشرين

مُثَبِّطَات تَخْلِيْق البروتين

(Protein synthesis inhibitors)

المُلامح العامة

الأمينوجليكوزيدات

التتراسيكلينات

الماكروليدات

الكلورامفينيكول

الكلينداميسين

المُلامح العامة (General features)

ترتبط مُثَبِّطَات تَخْلِيْق البروتين إما مع الوَحِيدَات الريبوسومية (الريباسية) 30s أو 50s (s30s or 50s ribosomal subunit) وتتداخل مع انتساخ (Transcription) الرنا المرسال (mRNA) إلى بروتين.

تختلف الوحيدات الريبوسومية الجرثومية عن تلك الثديية. وهذا يؤخذ بعين الاعتبار لانتقائية الأدوية تجاه الجراثيم.

تشمل أصناف مُثَبِّطَات تَخْلِيْق البروتين:

* الأمينوجليكوزيدات (المبيدة للجراثيم)

* التتراسيكلينات

* الماكروليدات (على سبيل المثال، الإريثروميسين)

* الكلورامفينيكول

* الكلينداميسين

ترتبط أسماء هذه الأصناف من الأدوية بالبنية الكيميائية للمركبات في كل مجموعة. وتُعدّ الأمينوجليكوزيدات فقط كمبيدة للجراثيم (Bacterisidal)؛ والبقية هي كابحات جراثيم (Bacteriostatic). وهذا يقع في أسفل القائمة غير الهامة، ولكن ليس من الصعب كثيراً تذكرها.

تتعلق المقاومة لهذه الأدوية بإنقاص قبب (Uptake) الأدوية أو تعديل الوُحيدات الريبوسومية.

لاحظ أن هذه الأدوية تتطلب الارتباط مع بروتين داخل الخلايا (Intracellular) الوُحيدات الريبوسومية (Ribosomal subunit). ولهذا، تحتاج الأدوية لأن تدخل إلى داخل الخلية. والطريق الرئيسي للمقاومة للجراثيم هو حصر حركة الأدوية إلى داخل الخلية.

الأمينوجليكوزيدات (Aminoglycosides)

الأمينوجليكوزيدات

الجنتاميسين (Gentamycin) النيوميسين (Neomycin)
التوبراميسين (Tobramycin) النيتلميسين (Netilmicin)
الأميكاسين (Amikacin) الستربتوميسين (Streptomycin)
الكاناميسين (Kanamycin)

لاحظ أن أسماء هذه الأدوية كلها تنتهي بـ «ميسين» (-mycin)، أو (-micin)، باستثناء الأميكاسين (Amikacin). ومع ذلك، فقد رمت الشركات الدوائية عليك كرة منحنية هنا، بسبب أن دواء الكلينداميسين (Clindamycin) وكل الماكروليدات (الإريثروميسين، الكلاريثروميسين...) تنتهي أيضاً بـ «ميسين» (-mycin)، وهكذا خذ وقتك لمقارنة قائمة الأسماء هنا مع تلك القائمة المتضمنة لاحقاً في الفصل. كن متأكداً من أنك هنا تستطيع تمييز أي اسم خاص لأي صنف يعود.

تهتم بعض الكتب المدرسية وبعض المدرسين بامتلاك الطلاب معرفة أية أدوية

من الصنف ترتبط مع أية وُحَيْدَات ريبوسومية. ومع ذلك، إن هذا الأمر ليس مهماً بدرجة أولية. إذا كنت تعرف ذلك مسبقاً، حاول أن لاتنساه. إذا كنت لم تزل تكافح من أجل فهم مضادات المكروبات في هذه المرحلة، أجبّل هذه النقطة لما بعد.

تُعدّ الأمينوجليكوزيدات مضادات مكروبية عريضة الطيف. ومع ذلك فإن الجراثيم اللاهوائية (Anarobic) هي بشكل عام مقاومة لها.

تستخدم بعض الجراثيم نظام نقل يعتمد على الأكسجين لجلب الأمينوجليكوزيدات إلى داخل الخلية. الجراثيم اللاهوائية (التي لا يكون الاستقلاب لديها معتمداً على الأكسجين) لاتملك مثل هذا النظام. ولهذا، فإنها بشكل عام مقاومة للأمينوجليكوزيدات.

تُمتص الأمينوجليكوزيدات بشكل ضعيف في السبيل المعدي المعوي.

يتوجب أن تُعطى معظم الأمينوجليكوزيدات عن طريق الحقن (Parenterally). فهي مركبات عالية القطبية (Polar) ولاذوّابة نسبياً في الدهن (Fat) وهي لاتنفذ بشكل فوري إلى معظم الخلايا دون مساعدة من البنسلينات أو من أي نظام للنقل.

استخدم التآزر (Synergism) بين البنسلينات والأمينوجليكوزيدات الذي تم ذكره في المقدمة للمعالجة الكيميائية (أنظر الفصل 25). تسبب البنسلينات شذوذات (Abnormalities) في جدار الخلية مما يسمح للأمينوجليكوزيدات لأن تدخل إلى داخل الجرثومة.

تسبب الأمينوجليكوزيدات سمية أُذنية وسمية كلوية وسمية عصبية عضلية.

إن هامش المأمونية (Safety) مع هذه الأدوية صغير. وهذا يعني أن التركيز السّام هو أعلى بقليل فقط من التركيز العلاجي.

يمكن أن يكون الانسمام الأذني قَوْعِيّاً (Cochlear)، [سَمْعِيّاً (Auditory)] ودهليزيّاً (Vestibular) كلاهما. تشمل الأعراض الطنين (Tinnitus) والصّم، والدوّار (Vertigo) أو عدم الاستقرار (Unsteadiness) في المشي، وفقد السمع للتوترات العالية (High-frequency). تنتج السمية القَوْعِيّة من تخرب انتقائي

للخلايا المُشعّرة الخارجية في عضو كورتى (Organ of Corti).

تتعلق السمية الكلوية بالقبض السريع للدواء من قبل خلايا الأنبوب الداني. وعندما تموت خلايا الأنبوب الداني. والسميّة الكلوية الحادة قابلة للإصلاح (قابلة للعكس).

تنتج السُميّة العصبية من إحصار الإطلاق السابق للمشبك (Presynaptic release) للأسيثيل كولين في المُوصل العنصبي العنصلي. وهناك أيضاً بعض الإحصار خلف المشبك (Postsynaptic). وهذا يقود إلى الضعف ويمكن أن يقود إلى خمود تنفسي.

التتراسيكلينات (Tetracyclines)

التتراسيكلينات

تتراسيكلين (Tetracycline)

كلورتتراسيكلين (Chlortetracycline)

ديميكلوسيكلين (Demeclocycline)

دوكسي سيكلين (Doxycycline)

مينوسيكلين (Minocycline)

أوكسي تتراسيكلين (Oxytetracycline)

من السهل تمييز أسماء هذه الأدوية، بسبب أنها تنتهي بـ «سيكلين» (-cycline)، وبالمشابهة مع الأمينوجليكوزيدات، فإن التتراسيكلينات تتراكم في الهَيولى (Cytoplasm) بواسطة نظام نقل معتمد على الطاقة. ونظام النقل هذا لايتواجد في الخلايا الثديية. تحدث المقاومة للتتراسيكلينات عندما تتحول الجراثيم بطفرة تحدث عليها مما يجعلها غير قادرة على مُراكمة الدواء.

التتراسيكلينات هي مضادات حيوية واسعة الطيف.

تُعدّ التتراسيكلينات مفيدة في معالجة الكائنات الحية المُخيّرة (Facultative organisms)، سالبة الجرام وايجابية الجرام واللاهوائيات (Anaerobes).

وُجد للتراسيكلينات أيضاً استعمال في الأمراض الريكتسيّة (Rickettsial) (حمّى الجبال الصخرية المبقعة)، وأمراض المتدثرات (Chlamydial)، والكوليرا (Cholera)، وداء لايم (Lyme's disease) [الملتويات (Spirochetes)] والالتهاب الرئوي بالمقنورات (Mycoplasma pneumonia).

لاحظ أن التتراسيكلينات مفيدة في معالجة بعض أمراض (Oddball)، وبشكل خاص الريكتسيّة والملتويات.

الطعام يُخَلّ بامتصاص التتراسيكلينات.

الطعام يُخَلّ بامتصاص التتراسيكلينات باستثناء الدوكسي سيكلين والمينوسيكليين. تُشكل التتراسيكلينات خُلابات (Chelates) لازوابة مع الكالسيوم، والمغنيزيوم، ومعادن (Metals) أخرى. ولهذا لا يُنصح باستعمال مضادات الحموضة (Antacids) عند تناول التتراسيكلينات.

تترابط التتراسيكلينات بظهور تلوين في الأسنان. وتأخّر في نمو العظم، والتحسس الضوئي (Photosensitivity).

تتعلق التأثيرات الثانوية الرئيسية للتتراسيكلينات بتضمينها (Incorporation) في داخل الأسنان والعظم. وتسبب تبدّل لون الأسنان وتستطيع تأخير نمو العظم. ولهذه الأسباب، فإنه لا يُنصح بها للاستعمال عند الأطفال أو النساء الحوامل. وهناك إصابات متزايدة بتفاعل حرق شمسي غير طبيعي عند الذين يأخذون التتراسيكلينات.

المكروليديات (Macrolides)

مرة أخرى، يأتي الاسم من بنية الأدوية في هذا الصنف.

الماكروليدات

إريثروميسين (Erythromycin)

أزيثروميسين (Azithromycin)

كلاريثروميسين (Clarithromycin)

من السهل تمييز أسماء هذه الأدوية بسبب أنها كلها تنتهي بـ «روميسين» (-romycin)، ومعظمها بـ «ثروميسين» (-thromycin)، ولهذا، فإنها يجب أن تكون قابلة للتمييز أنياً عن الأمينوجليكوزيدات التي تنتهي بـ «ميسين» (-mycin).

عموماً، يُمتص الإريثروميسين وأقربائه عن طريق الفم، رغم تداخل الطعام. وإنها تنفرغ في الصفراء (Bile).

يُعدّ الإريثروميسين وأقربائه ذوي استعمال خاص في معالجة المرضى المصابين بعداوى المَفْطُورَات (Mycoplasma)، والالتهاب الرئوي (Pneumonia)، وداء الفيالقة (Legionnaire's disease)، وعداوى المُتَدَثِّرَات، والدفتريا (Diphtheria)، والشاهوق (السعال الديكي) (Pertussis).

تتنوع الكُتُب إلى حد ما عند تعيينها للإريثروميسين كدواء الاختيار (Drug of choice) لبعض هذه الأمراض. دقق في كتابك المدرسي أو في ملاحظات الصف وألق الضوء على هذه الأمراض التي تحتاج لمعرفة. لاحظ أنه يقع العديد من هذه الأمراض في مجموعة عداوى (Oddball).

قارن وأظهر الفرق بين التتراسيكلينات والإريثروميسين. إذا لم تستطع أن تتذكر وإن سألك أحدهم عن دواء الاختيار للريكتسيات أو داء الفيالقة، خَمِّن التتراسيكلين أو الإريثروميسين. ومن المفضل، ادرس هذه الاستعمالات القليلة وغير العادية. أحد مقويات الذاكرة الذي يُستعمل أحياناً لتذكّر الكائنات الحية التي يكون لها الإريثروميسين دواء الاختيار هو الجملة: (Legionnaire Camp on My Border) (معسكر الفيالقة على حدودي) أي الفَيْلَقِيَّة (Legionella)، العَظِيفَة

(Campylobacter)، المפטورة (Mycoplasma)، (البورديتيلة) (Bordetella).

للمكروبيدات تأثيرات ثانوية خطيرة قليلة. ولا يستحق أي منها أن يُذكر في إطار معيّن. الانزعاج المعديّ هو الشائع، ولكنك ستخمن ذلك كل مرة، أليس كذلك؟

الكورامفينيكول (Chloramphenicol)

الكورامفينيكول هو مضاد حيويّ عريض الطيف، وفعال ضد معظم الجراثيم الهوائية واللاهوائية، باستثناء الزائفة الزنجارية (*Pseudomonas aeruginosa*).

يتربط استعمال الكورامفينيكول (Chloramphenicol) مع خمود نقي العظم (Bone marrow) وفقر الدم اللاتنسجي (Aplastic) الذي يكون عادة مميتاً.

يترك استعمال الكورامفينيكول لمعالجة العدوى المهددة للحياة بسبب تأثيراته الضائرة (Adverse) الخطيرة والمهددة للحياة. وقد تم التبليغ عن الجرعة المرتبطة بإحداث خمود نقي العظم وفقر الدم القابل للعكس المرتبط بالجرعة. يمكن أن يحدث فقر دم لاتنسجي ذاتي التحساس (Idiosyncratic aplastic anemia) وهو عادة مميت.

يُسبب الكورامفينيكول إحداث مُتلازمة الطفل السنجابي (Gray baby syndrom)، والتي هي دائماً مميتة.

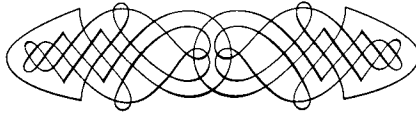
يُمتص الكورامفينيكول فموياً، وينفذ إلى السائل النخاعي (CSF)، ويُعطّل في الكبد بواسطة الاقتران. والأطفال الذين تكون لديهم مقدرة منخفضة لاقتران الكورامفينيكول، ترتفع مستوياته في الدم. ويحدث لديهم تمدد بطني، وقئاً، وزُرّاق (Cyanosis)، وانخفاض حرارة، وتنفس متناقص، وانخفاض مغير للقطر الوعائي (Vasomotor collapse).

الكلينداميسين (Clindamycin)

تدعي هذه الأدوية (الكلينداميسين واللينكوميسين) أحياناً اللينكوزاميدات (Lincosamides) اعتماداً على بنيتها الكيميائية. لاحظ أنها تنتهي بـ (ميسين) (-mycin)، ولكنها لا ترتبط بالأمينوجليكوزيدات أو الماكروليدات. يستعمل اللينكوميسين (Lincomycin) نادراً، ولهذا ركّز على تذّكر الكلينداميسين. إن الفعالية المضادة للميكروبات للكلينداميسين مشابهة لتلك التي للإريثروميسين.

ينفذ الكلينداميسين إلى معظم الأنسجة، بما فيها العظم. وله فعالية ضد الجراثيم اللاهوائية.

أُدرج الكلينداميسين كدواء الاختيار لعداوى السبيل المعدي المعوي اللاهوائية. يترابط استعمال الكلينداميسين مع التهاب القولون الغشائي الكاذب (Pseudomembranous colitis)، بسبب مقاومة المِطْنِيَّة العسيرة (*Clostridium difficile*) للكلينداميسين.



الفصل الثامن والعشرين

مُناهضات الفولات

(Folat antagonists)

آلية الفعل

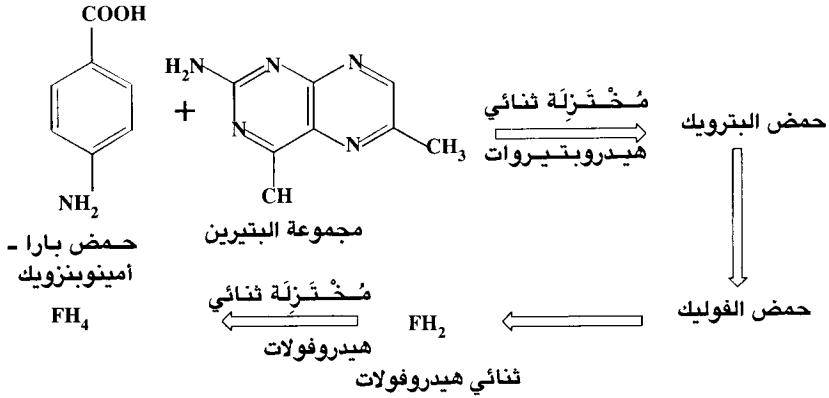
المُلاحم المنتقاة

آلية الفعل (Mechanism of action)

بغية فهم آلية فعل هذا الصنف من الأدوية، نحتاج أولاً إلى مراجعة تخليق حمض الفوليك (Folic acid) (الشكل 1-28). الجراثيم لا تستطيع أن تمتص حمض الفوليك، بل يجب صنّعه اعتباراً من (PABA) حمض البارا - أمينو بنزويك (Para-aminobenzoic acid)، والبتيريدين (Pteridine)، والجلوتامات (Glutamate). بالنسبة للبشر، يُعد حمض الفوليك فيتاميناً، ولا نستطيع تخليقه. وهذا مما يجعل مسلك الاستقلاب هدفاً جميلاً وانتقائياً للعوامل المضادة للمكروبات.

السلفوناميدات (Sulfonamides) والتريميثوبريم يُثبّطان تخليق الفولات في مفرين مختلفين.

السلفوناميدات مشابهة بنيوياً لحمض البارا - أمينو بنزويك (PABA) وتقيّد تضمين حمض البارا - أمينو بنزويك في حمض ثنائي هيدروالبتيريويك (Dihydrpteroic). والتريميثوبريم يمنع اختزال ثنائي هيدروفولات (Dihydrofolate) إلى رباعي هيدروفولات (Tetrahydrofolate) من خلال تثبيط مُحْتَرِلة إنزيم ثنائي هيدروفولات.



رباعي هيدروفولات

(الشكل 1-28): يُمثل هذا الشكل تخليق حمض الفوليك، للمرجعة.

يوجد هذا الإنزيم عند البشر، ولكن التريميثوبريم له ألفة منخفضة للإنزيم البشري. وهناك أمثلة أخرى لمُنْتِطَات مُختزلة الفولات سندرسها لاحقاً [البيريمثامين (Perimethamine)] والميثوتريكسات (Methotrexate). إن مشاركة السلفوناميدات مع التريميثوبريم لها فعل تآزري (Synergistic). ويستعملان نادراً كل بمفرده. السلفاميثوكسازول هو سلفوناميد يُستعمل بالمشاركة مع التريميثوبريم بسبب أن لهما عمري نصف (Half-lives) متوافقين.

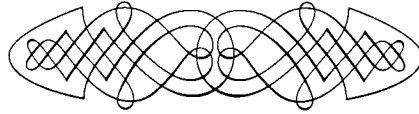
مُنَاهِضَات الفولات	
سلفاديازين (Sulfadiazine)	السلفاميثوكسازول (Sulfamethoxazole)
سلفابيريدين (Sulfapyridine)	التريميثوبريم (Trimethoprim)
سلفاسالازين (Sulfasalazine)	الكو - تريموكسازول (Co-trimoxazole)
سلفاسيتاميد (Sulfacetamide)	السلفيسوكسازول (Sulfisoxazole)

وهناك سلفوناميدات أخرى، دقق في كتابك المدرسي من فضلك. لاحظ أن السلفاسالازين هو أيضاً يُستعمل لمعالجة أمراض الأمعاء الالتهابية (أنظر الفصل 24).

ملاحح منتقاة (Selected features)

إن مضادات الفولات هذه هي عوامل عريضة الطيف فعالة ضد الكائنات الحية إيجابية الجرام وسالبة الجرام.

تدعى مشاركة السلفاميثوكسازول مع التريميثوبريم كو - تريموكسازول (Co-trimoxazole)، ومن المحتمل أنها الأكثر استعمالاً من هذه المجموعة. فهي تستعمل لمعالجة عداوى المسلك البولي والالتهاب الرئوي بالمتكيسة الجُجُونِيَّة (*Pneumocystis carinii* pneumonitis) وغيرها.



الفصل التاسع والعشرين

الكينولونات ومطهرات المسلك البولي

(Quinolones and urinary tract antiseptics)

الأدوية في هذه المجموعة

الكينولونات

الميثينامين

الأدوية في هذه المجموعة (Drugs in this group)

تُعد الكينولونات مجموعة مضادة للجراثيم جديدة نسبياً حيث كانت بالأصل مستخدمة لمعالجة المرضى المصابين بعداوى المسلك البولي بشكل أولي. ولهذا تجمّع العديد من الكتب هذه الأدوية مع بعضها.

الكينولونات

أوفلوكساسين (Ofloxacin)	سيبروفلوكساسين (Ciprofloxacin)
سبارفلوكساسين (Sparfloxacin)	اينوكساسين (Enoxacin)
تروفافلوكساسين (Trovaflaxacin)	ليفوفلوكساسين (Levofloxacin)
	نورفلوكساسين (Norfloxacin)

الكينولونات

حتى الآن، أنه من السهل تعرّف أسماء الأدوية في هذه المجموعة. ومن المأمول أن الأدوية التي ستظهر في السنوات القادمة سوف تكون سهلة التعرف أيضاً.

تمت دراسة هذه الأدوية في فئة منفصلة لأن لها بنية مختلفة وآلية فعل مختلفة. فهي تُثبّط جيراز الدنا (DNA gyrase)، وبالتالي، تخليق الدنا (DNA).

إن جيران الدنا هو إنزيم جرثومي مسؤول عن انفكاك (Unwinding) وفرط التفاف (Supercoiling) الدنا (DNA). وهذا هو الصنف الوحيد من مضادات الجراثيم الذي يُثبِّط تكرر (تنسُّخ) الدنا (DNA replication). وهنا أسلوب أكثر شيوعاً لمضادات الفيروسات والأدوية المضادة للسرطان.

تثبُّط الكينولونات تخليق الدنا (DNA) من خلال فعل نوعي على جيران الدنا (DNA gyrase).

اعتُبرت هذه الأدوية على أنها عوامل مضادة للجراثيم عريضة الطيف. وقد كان حمض الناليديكسيك (Nalidixic acid) الدواء الأول المتوافر بكونه مطهراً فعالاً للمسك البولي (حيث يُعقم البول). والأدوية الأحدث في هذه المجموعة مفيدة لمجال واسع من العدوى الجرثومية، بما فيها عدوى المسك التنفسي السفلي، وعدوى العظام والمفاصل، والتهاب البروستاتة. وبعضها فعال ضد الزائفة الزنجارية (*Pseudomonas aeruginosa*) وفعالة عن طريق الفم.

الاستعمال الأكثر شيوعاً لهذه الأدوية هو في عدوى المسك البولي.

وقد وُجد أن للعديد من هذه العوامل استعمالاً في التوقية والمعالجة للمرضى المصابين بإسهال المسافر.

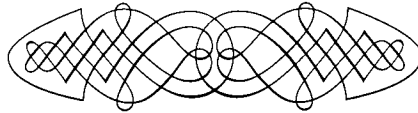
ونظراً لأن هذه الأدوية جديدة نسبياً. فإن الاستطبانات لاستعمالها يمكن أن تتبدل مع السنين إذ سيستمر ظهور عوامل جديدة.

الميثينامين (Methenamine)

إذا كنت تنوء بحمل كبير حتى هذه النقطة، فتجاوز هذا الدواء. فالميثينامين هو مثال مثير لطليعة دواء (Prodrug) فالمركب الأصلي ليس فعالاً. ففي وسط حامضي من الباهاء (pH)، يتحلّمه إلى الأمونيا والفورمالدهيد. ويُعدّ الفورمالدهيد مميتاً للجراثيم.

يُستقلب الميثينامين إلى الفورمالدهيد والأمونيا ويستعمل في عداوى المسلك البولي.

ولهذا، فهذا دواء مبيد للجراثيم آخر. يُعطى الميثينامين عادة بشكل ملح لحمض للمحافظة على باهاء (pH) البول أقل من 5.5، والذي يُعدّ حيويًا للاستعمال الفعال للميثينامين.



الفصل الثالثون

الأدوية المستعملة في التدرن والجذام

(Drugs used in tuberculosis and leprosy)

تنظيم الصنف

الإيزونيازيد

الريفامبين

البيرازيناميد

الإيثامبوتول

الدايسون

تنظيم الصنف (Oranization of class)

تُعدّ المتفطّرات (Mycobacteria) التي تسبب التدرنّ (السُّلّ) ذات نمو بطيء جداً، ولهذا فإنه يتوجب الاستمرار بالمعالجة لمدة طويلة من الزمن نسبياً. وبغية منع صَحْو (Emergence) الذراري المقاومة (Resistant strains) فإنه من الحيوي استخدام معالجة توليفية (Combination therapy) مع عاملين اثنين (وحتى أربعة) على الأقل والتي يكون الجرثوم تجاهها حساساً.

تُقسم هذه الأدوية غالباً إلى مجموعتين: أدوية الخط الأول (First-line) وأدوية الخط الثاني (Second-line) ولأجل معظم الغايات، فإن معرفة أدوية الخط الأول تُعدّ كافية. إذا قررت أن تتخصص في الأمراض العدوائية أو في معالجة التدرن، عندها فإن العمل على معرفة الأدوية الأخرى مهماً.

أدوية الخط الأول	أدوية الخط الثاني
ايزونيازيد (Isoniazid)	حمض أمينوساليسيليك (Aminosalicylic acid)
بيرازيناميد (Pyrazinamide)	كابريوميسين (Capreomycin)
ريفامبين (Rifampin)	إيثيوناميد (Ethionamide)
إيثامبيوتول (Ethambutol)	كاناميسين (Kanamycin)
ستربتوميسين (Streptomycin)	كينولونات (Quinolones)
	ريفابوتين (Rifabutin)
	ثيوميسين (Viomycin)

لقد تم تغطية الستربتوميسين بشكل أكثر تفصيلاً في الفصل السابع والعشرين، ولهذا فلن ندرسه الآن مرة أخرى. إن مدة نظام الاختيار للمعالجة حالياً (وهو خاضع للتبديل) هي شهرين اثنين من الإيزونيازيد، والريفامبين، والبيرازيناميد، تُتبع بالإيزونيازيد والريفامبين لمدة أربعة أشهر. وأحياناً يُضاف الإيثامبيوتول إلى نظام الشهرين البدئيين.

الإيزونيازيد (Isoniazid)

يُنَبِّط الإيزونيازيد (Isoniazid) تخليق الأحماض الميكوليكية (Mycolic acids).

يملك الإيزونيازيد بنية بسيطة جداً. ويعمل على المتفطرات من خلال تثبيط تخليق الأحماض الميكوليكية الموجودة بشكل فريد في المتفطرات. إن الأحماض الميكوليكية هي من مكونات غلاف الخلية الجرثومية.

هناك من هم سريعى وبطيئى الأستلة (Acetylators) للإيزونيازيد (Isoniazid).

من المحتمل أنك سمعت مسبقاً بذكر الأشخاص سريعى وبطيئى الأستلة (Fast and slow acetylators). وهذه سِمة مُحددة وراثياً. فالأستلة (Acetylation) هي مسلك استقلابي للعديد من الأدوية، ولكن هذا المسلك هو من الأهمية بمكان للإيزونيازيد. فالإيزونيازيد له عمر نصفي أقصر لدى سريعى الأستلة.

يتربط استعمال الإيزونيازيد (Isoniazid) مع سمية كبدية (Hepatotoxicity) واعتلال عصبي محيطي.

إن التهاب الكبد (Hepatitis) هو التأثير الجانبي الأكثر وخامة للإيزونيازيد. ويحدث الخلل الوظيفي للكبد بالإيزونيازيد (حسب قياسه باختبارات وظائف الكبد) عند 10 إلى 20٪ من المرضى، ويزداد وقوع ذلك مع العمر. والخلل الوظيفي للكبد قابل للعكس (Reversible) لدى معظم المرضى.

ينتج الإعتلال العصبي المحيطي من عَوَز البيريدوكسين (Pyridoxin deficiency). ويمكن تصحيحه بإضافة البيريدوكسين.

يُعدّ الإيزونيازيد (Isoniasid) دواء الاختيار في الوقاية الكيميائية (Chemoprophylaxis) عند المُتحوّلين الحديثين (Recent convertors).

إذا كان الشخص قد كانت اختباره للتدرن (TB) سلبية (اختبار [PPD] بمشتق بروتيني منقى) في السابق، وبعد سنة أصبحت إيجابية، يُقال عن ذلك الشخص أنه مُتحوّل (Convertor). فالتوصيات الحالية (بالطبع، خاضعة للتبدّل) هي أن ذلك الشخص يخضع للمعالجة بالإيزونيازيد لمدة 6 إلى 12 شهر، طالما لا يوجد هناك بيّنة للمرض الإكلينيكي، مثل صورة صدر بأشعة X- إيجابية.

الريفامبين (Rifampin)

يُثبِّط الريفامبين (Rifampin) تخليق الدنا (DNA) بتشكيل مركب ثابت مع بوليميراز الرنا المعتمد على الدنا (DNA).

يرتبط الريفامبين مع الوُحَيْدَات بيتا (β) للإنزيم، بوليميراز الرنا المعتمد على الدنا. والمركب الريبي الذي تشكّل غير فعال، ولهذا يُحصِر تخليق الرنا (الحمض النووي الريبي (RNA)). تنتج المقاومة للريفامبين من طفرة ذات خطوة واحدة (Single-step mutation) والتي تؤدي إلى تبدل في الوُحَيْدَات بيتا (β). والريفامبين ليس فعالاً فقط ضد التدرن، إنما أيضاً فعال ضد الجراثيم إيجابية وسالبة الجرام.

يُستَقَلَّب الريفامبين (Rifampin) في الكبد وهو مُحرِّض فَعول لإنزيم P-450. ويمكن أن يُسبب التهاب الكبد ويمكن أن يُلَوِّن الإفرازات باللون الأحمر البرتقالي.

يتم نزع الأسيتيل (Deacetylated) للريفامبين في الكبد ليتحول إلى مُستقلَّب فعّال. ويمكن أن يحدث التهاب الكبد المُحرَّض بالدواء الذي يؤدي إلى اليَرَقان (Jaundice). إضافة لذلك، يُحرَّض الريفامبين إنزيمات P-450 الصغروية (Microsomal). وهذا الأمر يمكن أن يؤدي إلى استقلاب متزايد لأي دواء آخر يُستقلب أيضاً بهذا النظام.

يمكن للريفامبين أن يُلون البول، والبراز، واللُعاب، والعَرَق، والدموع بالون الأحمر البرتقالي. وقد يدخل اللون إلى العدسات اللاصقة (Contact lenses).

يُعدُّ الريفابوتين (Rifabutin) مُضاهئاً (Analogue) للريفامبين وله بعض الفعالية ضد المُتفَطِّرة السُّليَّة (*Mycobacterium tuberculosis*) المقاومة للريفامبين.

البيرازيناميد (Pyrazinamide)

البيرازيناميد (Pyrazinamide) فعال فقط ضد المُتفَطِّرات السلية. ويزيد مستويات حمض اليوريك المصلية (Serum uric acid).

إن آلية فعل البيرازيناميد غير معروفة، والبيرازيناميد فعّال بشكل خاص ضد الجراثيم داخل الخلايا. يحدث فرط حمض يوريك الدم (Hyperuricemia) لدى كل المرضى، ولكن الإصابة بالنقرس الأكلينيكي (السريري) (Clinical gout) نادرة. ويتربط استعمال البيرازيناميد أيضاً مع سُمِّيَّة كبدية.

الإيثامبيوتول (Ethambutol)

يمكن أن يسبب الإيثامبيوتول التهاب العصب العيني (Optic neuritis).

إن آلية فعل الإيثامبيوتول غير معروفة، ويُعد آخر أدوية الخط الأول الفعّولة. ومع ذلك، فله تأثير ضائر مثير للانتباه يحدث غالباً عند الفحوص. الإيثامبيوتول يسبب التهاب العصب العيني، مما يؤدي إلى فقد الإبصار المركزي ويُخلّ بالمقدرة على التمييز بين اللونين الأحمر والأخضر. يمكن للإيثامبيوتول أن يُزيد مستويات حمض اليوريك المصلية كنتيجة للتصفية الكلوية (Renal clearance) الناقصة

لليورات (Urate). ويمكن أن تقود مستويات المصل الزائدة من حمض اليوريك إلى الإصابة بالنقرس.

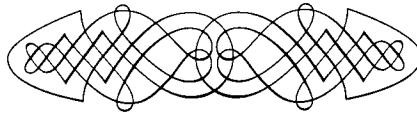
الدابسون (Dapsone)

إن معالجة الجذام هي باحة متخصصة جداً.

يُعدّ الدابسون (Dapsone) الدعامة الأساسية في معالجة الجذام (Leprosy).

لقد كان الدابسون ولسنوات عديدة الدعامة الأساسية في معالجة المرضى المصابين بالجذام. ومع ذلك، فإن التوصيات الحالية (مرة أخرى، خاضعة للتبدّل) هي إمكانية معالجة كل أشكال الجذام بتوليفة من الأدوية. الدابسون هو مضاهي بنيوي لحمض الباراساليسيل - أمينوبنزويك (PABA) ومُثبِّط تنافُسي لتخليق حمض الفوليك.

الريفامبين هو دواء فعال ضد الجذام وكذلك دواء فعال ضد التدرن. حقيقة مثيرة: إن الثاليدوميد (Thalidomide)، الدواء الماسخ (Teratogenic drugs)، هو الدواء الأكثر فعالية لمعالجة الجذام العقدي الحُمامي (Erythema nodosum leprosum) (وهي حالة تفاعل التهابي مترابطة مع الجذام).



الفصل الحادي والثلاثين

الأدوية المضادة للفطريات

(Antifungal drugs)

تنظيم الصنف

مُضادات الفُطريات من مجموعة البوليين

مُضادات الفُطريات من مجموعة الأزول

التيربينافين والجريزيوفولفين

تنظيم الصنف (Organization of class)

يحدث العديد من عداوى الفُطريات في النُسج المليئة بالأوعية (المُوَعاة (Vascularized) أو في البنى عديمة الأوعية (Avascular structures) مثل الطبقة السطحية للجلد، والأظافر، والشعر. تُعدّ الفُطريات بطيئة النمو وهي، لذلك، أكثر صعوبة للقتل من الجراثيم، حيث يكون انقسام الخلية في مرحلة النمو هو المرمى لمضادات المِكروبات. تلعب العوامل عند التّوي دوراً هاماً في تحديد المستقبلية (المال: Prognosis) مع عداوى الفُطريات، بسبب أن العديد من الفُطريات هي انتهائية (Opportunistic) تُساعد العوامل المضادة للفُطريات بشكل أساسي جهاز مناعة العائل (Host immune system) بالمكافحة ضد الفُطر.

وبشكل عام إن هذه الأدوية عسيرة الذوبان و، لذلك، فإن التوزع إلى مقرات الفعل غالباً ما يشكل مشكلة. خذ هذه المسائل بعين الاعتبار عندما تدرس هذه الأدوية. وكما هو الحال مع مضادات المِكروبات، ادرس مسألة العائل تجاه غزو الكائن الحي. فالدواء يجب أن يهاجم الكائن الحي الغازي (الغريب) فقط وليس خلايا العائل (الإنسان).

يمكن أن يتم التصنيف حسب طرق عدة. وأحد أكثر الطرق وضوحاً هي

تصنيف هذه الأدوية حسب الفعالية ضد عداوى الفطريات الجهازية (المجموعية) (Systemic fungal infection) أو عداوى الفطريات السطحية. تشمل العداوى المجموعية أمراضاً مثل الفُطَار البُرْعْمِي المنتشر (Disseminated blastomycosis) أو الفُطَار الكُرَوَانِي (Coccidioidomycosis). تشمل الفُطَارَات السطحية (Superficial mycoses) العداوى بفُطَرِيَّات الجلد والشعر والأظافر.

والطريقة الأفضل لتنظيم مُضادات الفُطَرِيَّات هي حسب آلية الفعل. ثم، عندما تُطَوَّر أدوية جديدة، فسيكون لديك مكان لتعبئة المعلومات في دماغك.

مجموعة الأزول (Azoles)	مجموعة البوليين (Polyenes)	مجموعة أخرى (Others)
الإيميدازول [Imidazoles (2N)] المُوضِعِيَّة بوتوكونازول (Butoconazole) كلوتريمازول (Clotrimazole) إيكونازول (Econazole) أوكسي كونازول (Oxiconazole) سولكونازول (Sulconazole) موضعية ومجموعية كيتوكونازول (Ketoconazole) ميكونازول (Meconazole) التريازول [Triazole (3N)] المجموعية فلوكونازول (Fluconazole) إتراكونازول (Itraconazole) تيركونازول (Terconazole)	أمفوتيريسين (Amphotericin B) نيستاتين (Nystatin)	فلوسيتوزين (Fluocytosin) جريسوفولفين (Griseofulvine) تيربينافين (Terbinafine) تولنفتات (Tolnaftate)

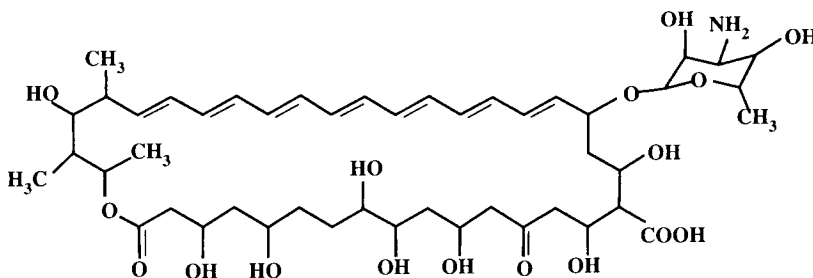
مُضادات الفُطَرِيَّات من مجموعة البوليين (Polyene antifungals)

الأمفوتيريسين (Amphotericin B)، والنيستاتين، المضادين للفطريات من مجموعة البوليين، يعملان بالارتباط مع الإرجوستيرول (Ergosterol)، وهو الستيروول (Sterol) الغشائي الفطري الرئيسي.

الأمفوتيريسين B هو العامل المضاد للفطريات الذي يتوجب أن تعرفه أكثر من البقية. ومع ذلك، تذكر أن النيسطاتين هو أيضاً مركب بوليين وله آلية الفعل نفسها. يعمل كلا الدوائين من خلال التأثير (Interaction) مع الإرجوستيرول، وهو ستيروول الغشاء الفطري الرئيسي. تحوي خلايا الثدييات أيضاً ستيروولات (الكوليستيروول بشكل رئيسي). ومع ذلك، فإن للإرجوستيرول ألفة أكبر للأمفوتيريسين مما هي للكوليستيروول. وبمجرد أن يرتبط الدواء مع الإرجوستيرول، فيحدث تمزيق لوظيفة الغشاء وتنفذ الكهارل (Electrolytes) من الخلية. ورغم ذلك فليس مهماً أن تحفظ بنية أي مركب من هذه المركبات، ولكن أنظر للحظة على بنية الأمفوتيريسين B في (الشكل 1-31).

الأمفوتيريسين B (Amphotericin B) هو الأكثر شيوعاً في الاستعمال لمعالجة عداوى الخمائر (Yeasts) والفطريات المنتشرة الخطيرة. وخاصة لدى المرضى منقوصي المناعة (Immunocompromised).

يُعدّ النيسطاتين سام جداً للاستعمال المجموعي (Systemic). واستعماله محدود للمعالجة الموضعية للمبيضة البيضاء (*Candida albicans*).



(الشكل 1-31): يُظهر هذا الشكل بنية الأمفوتيريسين B. ألا تبدو بشعة مثل أي شحم (Lipid)؟

إن السُمِّيَّة الخطيرة والأكثر شيوعاً للأمفوتيريسين (Amphotericin B) هي السُمِّيَّة الكلوية.

تتعلق السُّمية الكلوية بجرعة ومدة المعالجة. وإن جعل المرضى مُمَيَّهين (Hydrated) بشكل جيد يمكن أن ينقص السمية الكلوية. وتحدث بشكل شائع حُمى (Fever) وحُمى مترافقة برعدة (Chills)، وتسرع قلبي بعد الجرعة الأولى للأمفوتيريسين B.

الأمفوتيريسين B (Amphotericin B) لايمتص من السبيل المعدي المعوي، ولهذا يجب أن يُعطى داخل الوريد أو موضعياً.

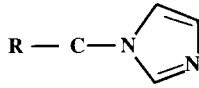
مضادات الفُطريات من مجموعة الأزول (Azole antifungals)

لقد سُمِّت مجموعة الأزول (Azole) بهذا الاسم لأن بنية حلقة الأزول (Azole ring) هي الجزء المشترك في كل دواء من هذه الأدوية (الشكل 2-31). تُقسم هذه الأدوية إلى مجموعتين اثنتين: إيميدازولات (Imidazoles) ذات ذرتي نيتروجين في حلقة الأزول، وثلاثيات الأزول (Triazoles) ذات ثلاث ذرات نيتروجين في الحلقة. لاحظ أن الأسماء كلها تنتهي بـ «أزول» (Azole). وهذا مما يجعل تمييز هذه العوامل سهلاً.

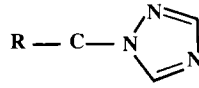
العوامل المضادة للفُطريات من مجموعة الأزول هي عوامل كابحة للفُطريات (Fungistatic) عريضة الطيف وتعمل بتثبيط تخليق الإرجوستيرول.

ربما تكون الآلية الدقيقة ليست بتلك الأهمية، ولكن كن متأكداً من قراءتها بشكل سريع في كتابك المدرسي. والفكرة العامة هي أن هذه الأدوية تتداخل مع الإرجوستيرول الفُطري.

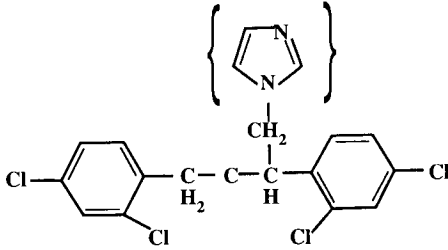
وبالمقارنة مع الإيميدازولات، فإن ثلاثيات الأزول تنزع لأن يكون لها تأثيرات ثانوية أقل، وتوزع دوائي أفضل، وتأثر دوائي (Drug interaction) أقل. لاحظ أيضاً أن الإيميدازولات هي بشكل رئيسي (رغم أن ذلك ليس شاملاً) موضعية الاستعمال، بينما ثلاثيات الأزول فعالة بشكل مجموعي (جهازِي) (Systemically).



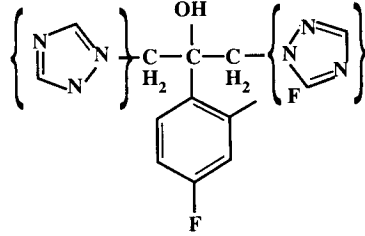
حلقة أazol ذات
ذرتي نتروجين



حلقة أazol ذات ثلاث
ذرات نتروجين



ميكونازول



فلوكونازول

(الشكل 31-2): يوجد على اليسار الإيميدازولات ذات ذرتي نتروجين في حلقة الأazol، وعلى اليمين ثلاثيات الأazol ذات ثلاث ذرات نتروجين في حلقة الأazol.

التيربينافين والجريزوفولفين (Terbinafine and griseofulvin)

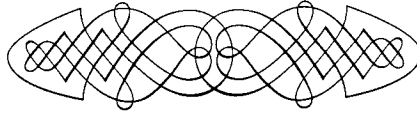
يعطى التيربينافين والجريزوفولفين فموياً لمعالجة العدوى الفطرية السطحية.

تُعدّ هذه الأدوية هامة من وجهة نظر إعطاء الدواء. والأنسجة المُستهدفة هي تلك التي ليست غنية بالأوعية (Vascularized) بشكل جيد: الشعر، والجلد، والأظافر. وحتى الآن تُعطى هذه الأدوية عن طريق الفم ولا تُطبَّق موضعياً.

يمنع التيربينافين تخليق الإرجوستيرول عن طريق تثبيط إنزيم إيبوكسيداز السكوالين (Squalene epoxidase).

إن التيربينافين هو الأول من الصنف الجديد من العوامل المضادة للفطريات الفعالة فموياً. إذ يثبِّط إنزيم إيبوكسيداز السكوالين، مما يؤدي إلى تراكم السكوالين (Squalene) داخل الخلايا الفطرية. فالتيربينافين فعّال ضد فطريات الجلد والأظافر.

أما الجريزيوفولفين فيرتبط بشكل نوعي مع الكيراتين (Keratin) في خلايا طليعة الكيراتين (Keratin precursor)، جاعلاً إياها مقاومة للعدوى الفطرية. يمكن شفاء عدوى الفطر الجلدي فقط عندما يستعويض الجلد، أو الأظفر، أو الشعر المصاب بالعدوى بكيراتين جديد يحوي على الجريزيوفولفين. ولهذا السبب يجب أن تستمر المعالجة لمدة طويلة من الزمن.



الفصل الثاني والثلاثين

الأدوية الطاردة للديدان

(Anthelminic drugs)

تنظيم الصنف

الأدوية المستعملة ضد الديدان الشُرَاطِيَّة والمَثْقُوبَة

الأدوية المستعملة ضد الديدان المَمْسُودَة (المُدَوَّرَة)

الأدوية المستعملة ضد الديدان الفيلاريَّة

تنظيم الصنف (Organization of class)

تُعَدُّ هذه الأدوية فعالة ضد الديدان (Worms) [الديدان الطُفيليَّة (Helminths)]. ويمكن للديدان، لدى البشر، أن تبقى داخل تجويف الأمعاء أو يمكن أن يكون لها دورات حياة معقدة والتي تَكْتَنِف الحركة خلال الجسم. ويمكن أن يكون الشكل المُعدي إما دودة بالغة (Adult worm) أو دودة غير ناضجة (Immature).

تعتمد دورة حياة الدودة بشكل قوي على التنسيق العصبي العضلي. وإنتاج الطاقة، والسلامة الأنبوبيَّة المِكروبيَّة (Microtubular integrity). ومعظم الأدوية المضادة للديدان تستهدف إحدى هذه الباحات الثلاث. إن الطريقة الأسهل لتنظيم هذه الأدوية هي الأخذ بعين الاعتبار لتنظيم معقول للديدان. تُصنَّف الديدان الطُفيليَّة (الديدان) حسب ثلاث مجموعات: الديدان الشُرَاطِيَّة (الديدان المُسطَّحة)، والديدان المَمْسُودَة (المُدَوَّرَة)، والديدان المَثْقُوبَة (المَثْقُوبَات). إذا نظرت إلى جدول الديدان والدواء الاختيار لكل منها، فستنبثق طُرُز متعددة.

دواء الاختيار	الدودة الطفيلية
برازيكانتل (Praziquantel) برازيكانتل (Praziquantel)	الديدان الشُرَاطِيَّة (المسطَّحة والشُرَيْطِيَّة (Tape worm)) الديدان المثقوبة [المثقوبات (داء البلهارسيَّات (Schistosomiasis))] الديدان المسنَّودة
ميبيندازول (Mebendazol) بيرانتيل (Pyrantel)	الديدان المُدَوَّرَة (سوط، دبوس، صِنارة)
ثنائي ميثيل الكاربامازين (Diethyl carbamazine) إيفيرمكتين (Ivermectin)	داء الفيلارية (Filariasis)

الأدوية المستعملة ضد الديدان الشُرَاطِيَّة والمثقوبة (Drugs used against cestodes and trematodes)

يُعدّ البرازيكانتل (Praziquantel) دواء الاختيار لعداوى معظم الديدان المثقوبة (المثقوبات) والعديد من الديدان الشُرَاطِيَّة.

أولاً، إليك مراجعة سريعة حول الديدان. الديدان الشُرَاطِيَّة (Cestodes) هي الديدان الشُرَيْطِيَّة (Tapeworms) وهي مسطحة ومُقَطَّعة (Segmented) وللرأس مَحَاجِم (ممصات: Suckers) تتطور اليرقات (Larvae) إلى ديدان بالغة في المعى. ولذلك، فتقتصر المعالجة على الأمعاء الدقيقة.

الديدان المثقوبة (Trematodes) هي المثقوبات (Flukes) وإذا تذكرت، تتحرك المثقوبات داخل الجسم؛ هناك مثقوبات دَمَوِيَّة ومثقوبات كَبِدِيَّة، وهكذا دواليك، ولذلك، تحتاج المعالجة لأن تبلغ الدوران الجهازى (المجموعي) بغية التأثير على الديدان المثقوبة.

الأدوية المستعملة ضد الديدان الممسودة (المُدوّرة) (Drugs used against nematoes)

تتكون معالجة الديدان الممسودة (الديدان المُدوّرة) من (بالنسبة للقسم الأعظم) الميبيندازول (Mebendazole) أو البيرانتيل (Pyrantel). والاستثناء هي الفيلاريّة (Filaria).

إن الديدان الممسودة مجموعة أكثر تنوعاً من الديدان. وبشكل عام، هي ديدان مُدوّرة بسبب كونها متطاولة وأسطوانية (مُدوّرة). تشمل هذه المجموعة السوطاء (Whipworm)، والأُتصورة (الدبوسية) (Pinworm)، والدودة الشصّية (الأنكلستوما) (Hookworm). يمكن معالجة المرضى المصابين بعداوى الدودة الممسودة باستعمال الميبيندازول أو البيرانتيل. وهناك مجموعة خاصة من الديدان الممسودة يمكن دراستها بشكل منفصل: الفيلاريّة (Filaria) يُعالج المرضى المصابين بالفيلاريّة باستعمال دوائين اثنين آخرين.

الميبيندازول (Mebendazole) يُثبّط وظيفة البروتين في الديدان.

يرتبط الميبيندازول مع التوبولين (Tubulin) ويُثبّط قبط (Uptake) الجلوكوز. ويمكن أن يُعطى عن طريق الفم، ويُمتص بشكل قليل جداً من السبيل المعدي المعوي.

البيرانتيل (Pyrantel) يُسبب شكّل الديدان.

الأدوية المستعملة ضد الفيلاريّة (Drugs used against filaria)

يُعالج داء الفيلاريّات (بالنسبة للقسم الأعظم) بثنائي إيثيل الكاربامازين (Diethyl carbamazine) أو الإيفرمكتين (Ivermectin).

الفيلاريّات هي ديدان شبيهة بالخيوط وتوجد في الدم والسُج. وهي تنتقل بـلدغة الذباب أو البعوض. وفي العداوى الباكرة، فإنها تتحرك خلال الجهاز اللمفي (Lymphatic).

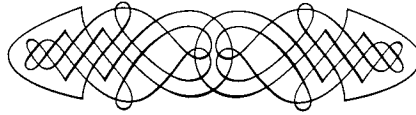
يُعدّ ثنائي إيثيل الكاربامازين دواء الاختيار لداء الفيلاريّات اللمفي.

لايتوافر ثنائي إيثيل الكاربامازين تجارياً في الولايات المتحدة. يبدو أن هذا

الدواء يبدل سطح الدودة الفيلارِيَّة بشكل تُصبح معه أكثر حساسية للبلعْمَة (Phagocytosis) بجهاز مناعة العائل.

الإيفرميكتين (Ivermectin) يَشكِّل عضلة الدودة وهو دواء الاختيار لداء كُلابِيَّة الذَّنْب (Onchocerciasis) (داء الفيلاريَّات الجلدي).

يُعرف الإيفرميكتين بشكل شائع في الطب البيطري، ولكن وُجِد له استعمال في معالجة داء كُلابِيَّة الذَّنْب. يبدو أنه يُحصِر الانتقال المُتواسط بحمض الجاما أمينوبيوتيريك (GABA) (GABA-mediated transmission) في غزو الكائن الحي دون تأثير على العائل.



الفصل الثالث والثلاثين

الأدوية المضادة للفيروسات

(Antiviral drugs)

تنظيم الصنف

الأدوية المضادة لفيروس العوز المناعي البشري

الأدوية المستعملة في النزلة الوافدة

مضادات الفيروسات الأخرى

تنظيم الصنف (Organization of class)

أتبعت ثلاثة أساليب في مكافحة الأمراض الفيروسيّة. فيستعمل التلقيح (Vaccination) في محاولة للوقاية ولمكافحة انتشار المرض. وتستعمل المعالجة الكيميائية (Chemotherapy) (بؤرة علم الأدوية) في معالجة أعراض الأمراض الفيروسيّة في محاولة لإزالة الفيروس من الجسم. وأخيراً، تُستخدم آليات تنبيه المقاومة الطبيعية للعائل لتقصير مدة المرض.

المشكلات المُواجهة في المعالجة الكيميائية شبيهة بتلك المناقشة بالنسبة للعوامل المضادة للمكروبات والمضادة للفطريّات. وفي كل مرة نحاول فيها قتل الكائن الحي الغازي (الغريب)، توجد هناك مشكلة تُعرّف الدواء وتمييز الكائن الحي عن النوي. وبغية فهم العوامل المضادة للفيروسات، فمن الضروري مراجعة دورة الحياة للفيروسات وتصور المقرات حيث يمكن للأدوية أن تتداخل أو تُحصِر:

1- ارتباط ونفاذ الفيروس إلى خلية العائل (Host cell).

2- نزع غِلاّة المَجين (Genome) داخل العائل.

3- تخليق المُكونات (Components) الفيروسيّة ضمن العائل.

4- تجميع الجُسيمات (Particles) الفيروسيّة.

5- إطلاق الفيّروس لكي ينتشر ويغزو خلايا أخرى.

إن معظم الأدوية المتوافرة حالياً تُحصِر البروتينات الفيروسيّة النوعية المُكْتَنَفَة في تخليق المُكونات الفيروسيّة ضمن خلية العائل.

الأدوية المضادة لفيروس العوز المناعي البشري (Anti-HIV drugs)

مُثَبِّطات البروتيناز (Protease Inhibitors)	مُثَبِّطات المُنتَسِخَة العكسيّة (Reverse Transcriptase Inhibitors)
أمبرينافير (Amprenavir)	نوكلويد (Nucleoside) / لانوكليوزيد (Nonnucleoside)
إيندينافير (Indinavir)	أباكافير (Abacavir)
نيلفينافير (Nelfinavir)	ديدانوزين (Didanosine)
ريتونافير (Ritonavir)	لاميفودين (Lamivudine)
ساكوينافير (Saquinavir)	ستافودين (Stavudine)
	زالسيتابين (Zalcitabine)
	زيدوفودين (Zidovudine)

إن فيروس العوز المناعي البشري [Human immuno deficiency virus; (HIV)] هو فيروس يسبب مُتلازمة العوز المناعي المُكْتَسَب (الإيدز: AIDS). تنمو قائمة الأدوية التي لها بعض التأثير ضد فيروس العوز المناعي البشري (HIV) بشكل سريع بحيث يصبح هذا الكتاب قديماً عندما تُنشر. وللتذكر، إن فيروس العوز المناعي البشري (HIV) هو أحد فيروسات الرنا القَهْقَريّة (RNA retrovirus)، وهذا يعني أنه يملك إنزيماً نوعياً يُدعى المُنتَسِخَة العكسيّة (Reverse transcriptase). وهذا الإنزيم هو الهدف لإحدى مجموعات الأدوية المتوافرة حالياً.

إن جميع مُثَبِّطات المُنتَسِخَة العكسيّة النوكلويدية واللانوكليوزيدية تثبُط معلومات الدنا الفيروسيّة (viral DNA) من الرنا (RNA) بواسطة المُنتَسِخَة العكسيّة.

ترتبط مُضاهئات (Analogues) النوكلويد بالثيميدين (Thymidine) والأدينوزين (Adenosine)، وتندمج داخل الدنا الفيروسي أثناء الانتساخ العكسي

(Revers transcription) للرنّا الفيروسي. ولكن باعتبار أنها ليست تماماً مثل النوكليوزيدات الفطرية (Native)، يحدث إنهاء مُبكر لتطويل الدنا (DNA elongation). وكذلك توقف المُنبّطات اللانوكليوزيدية إنزيم المُنتسخة العكسية، ولكن ليس بتقليد النوكليوزيدات الطبيعية.

تتداخل مُنبّطات البروتيناز (Protease) في عمليات البروتين الفيروسي، وهذا مما يمنع تكوين جسيمات فيروسية جديدة.

إن تطوير مُنبّطات البروتيناز كان له تأثير مثير في معالجة المرضى المصابين بفيروس العوز المناعي البشري (HIV).

تُعدّ المعالجة الثلاثية بمُنبّطين اثنين للمُنتسخة العكسية ومُنبّط واحد للبروتيناز المعالجة الأكثر فعالية لفيروس العوز المناعي البشري (HIV).

إن طُفرة إنزيم المُنتسخة العكسية سريعة جداً. وإن استعمال مُنبّطين اثنين للمُنتسخة العكسية بأن واحد يببط نشوء فيروسات مقاومة.

الأدوية المستعملة في النزلة الوافدة (Drugs used in influenza)

إن دعامة الوقاية ضد النزلة الوافدة (الإنفلونزا) كانت دائماً التلقيح (Vaccination) وقد أصبحت الأدوية الجديدة متوافرة لمعالجة النزلة الوافدة بشكل فعال.

أدوية النزلة الوافدة

أمانتادين (Amantadine)

ريمانتادين (Rimantadine)

مُنبّطات النورامينيداز

أوسيلتاميفير (Oseltamivir)

زاناميفير (Zanamivir)

يُستعمل الأمانتادين (Amantadine) في الوقاية والمعالجة لعدوى النزلة الوافدة من النمط A.

إذا بدأ استعمال الامانتادين خلال 48 ساعة من بدء المرض، فإنه يُقصر مدة الأعراض إلى حوالي النصف. وإن استعمال الأمانتادين محدود بنشوء المقاومة السريعة وبالتأثيرات الضائرة للدواء.

تُحصِر مُثَبِّطات النورامينيداز (Neuraminidase) إطلاق فيروس النزلة الوافدة من الخلايا المُصابة بالعدوى.

ثمة صنف جديد من العوامل المضادة للفيروسات تُدعى مُثَبِّطات النورامينيداز (Neuraminidase inhibitors). والنورامينيداز هو إنزيم يتوضع على سطح الفيروس، ويلعب دوراً أساسياً في إطلاق الفيروس من سطح الخلايا المُصابة بالعدوى. وعملياً يقوم الإنزيم بقطع الرابط بين الفيروس والبروتينات على سطح الخلية، وهذا مما يسمح بتشكيل جُسيمات (Particles) فيروسية لتنتقل. إن المقر الفعال لإنزيم النورامينيداز هو مقر تحفظي (Conserved site) بشكل كبير في كلا النمطين A و B. وقد ذُكر أن استعمال هذه العوامل يُقصر مدة المرض المصحوب بأعراض إذا بُدئ استعمال الدواء خلال 30 ساعة من بدء الأعراض.

مُضادات الفيروسات الأخرى (Other antivirals)

مُضادات الفيروسات الأخرى

أسيكلوفير (Acyclovir)

ريبافيرين (Ribavirin)

فامسيكلوفير (Famciclovir)

جانسيكلوفير (Ganciclovir)

إيدوكسوريدين (Idoxuridine)

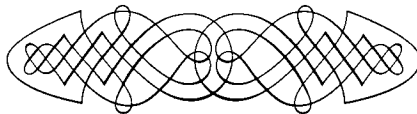
فيدارابين [Vidarabine (ara-A)]

يستعمل الأسيكلوفير (Acyclovir) لمعالجة المرضى المصابين بعدوى الهربس (Herpes). ولكي يكون فعالاً، يجب أن يُنشَط بالفَسْفَتَة الثلاثية (Triple phosphorylation).

يُستعمل الأسيكلوفير موضعياً، وداخل الوريد، وفموياً لمعالجة المرضى المصابين بعداوى الهربس (Herpes). وكما هو الحال مع مُثَبِّطات المُنتَسَخَة العكسية النوكليوزيدية المضادة لفيروس العوز المناعي البشري (HIV)، يجب أن يخضع الأسيكلوفير إلى الفَسْفَتَة الثلاثية ليصبح مُشْتَقاً فعّالاً. ويثبُتُ ثلاثي فسفات (Triphosphate) الأسيكلوفير بوليميراز دنا فيروس الهربس (Herpes virus DNA polymerase).

يستعمل الريبافيرين (Ribavirin) في معالجة الفيروس المُخَلَوِي التنفسي (Respiratory syncytial virus; RSV) عند الأطفال الرُضْع (Infants) والأطفال (Children).

إن آلية فعل الريبافيرين غير معروفة، ويبدو أنه قد يكون أحد المُسْتَقْبَلات (Metabolite). ويُستعمل بشكل رذاذ (Aerosol) لمعالجة الفيروس المُخَلَوِي التنفسي عند الأطفال الصغار. وهذا يُمكن ان يُوسم كدواء الاختيار.



الفصل الرابع والثلاثين

الأدوية المضادة للأوالي

(Antiprotozoal drugs)

تنظيم الصنف

المُلامح المُنتقاة

العوامل المضادة للملاريا

اعتبارات علاجية

المُلامح الخاصة

تنظيم الصنف (Organization of class)

بغية تسهيل المناقشة، فقد تم تغطية الأدوية المضادة للملاريا في نهاية هذا الفصل. وقد أُدرجت أمراض الأوالي (Protozoal) الأكثر شيوعاً في الجدول التالي.

المرض (Disease)	الأوالي (Protozoa)
داء الأميبات (Amebiasis) (إسهال)	المتحولة الحائلة للنسج (<i>Entamoeba histolytica</i>)
زُحار القربيات (Balantidial dysentery)	القريبة القولونية (<i>Balantidium coli</i>)
داء المشعرات (Trichomoniasis) (عدوى تناسلية)	المُشعرة المهبلية (<i>Trichomonas vaginalis</i>)
داء الجيارديت (Giardiasis) (إسهال)	الجياردية الأمبية (<i>Giardia lamblia</i>)
داء الليشمانية (Leishmaniasis) (ثلاثة أنماط)	الليشمانية (<i>Leishmania</i>)
داء النوم الإفريقي (African sleeping sickness)	المتقبية البروسية (<i>Trypanosoma brucei</i>)
داء شاجاس (Chagas' disease)	المتقبية الكروزية (<i>Trypanosoma cruzi</i>)

إن المِترُونيدازول (Metronidazole) هو من الأدوية التي تُستعمل في هذه الأمراض، وهو الأكثر أهمية لتعرفه. ومن هذه الأدوية المذكورة في الجدول، داء المُشعَّرات وداء الجيارديَّات وهي الأكثر شيوعاً في الولايات المتحدة وكلاهما قد عُولجا بالمِترُونيدازول. وإنك تحتاج لأن تعرف الأدوية الأخرى وأين تجد المعلومات حول معالجة هذه الأمراض.

الأدوية المضادة للأوالي

مِترُونيدازول (Metronidazole)	نيفورتيموكس (Nifurtimox)
ثنائي هيدروإيمتين (Dihydroemetine)	بنتاميدين (Pentamidine)
إيفلورنيثين (Eflornithine)	كيناكرين (Quinacrine)
إيميتين (Emetine)	ستيبولوكونات الصوديوم (Sodium stibogluconate)
إيديوكينول (Idioquinol)	سورامين (Suramin)
مِلارسوبرول (Melarsoprol)	

مَلامح منتقاة (Selected features)

يُعدّ المِترُونيدازول (Metronidazole) فعالاً في معالجة داء المُشعَّرات، وداء الجيارديَّات، وفي كل أشكال المُتحوّلات.

يُعدّ المِترُونيدازول أحد أكثر الأدوية فعالية ضد الجراثيم اللاهوائية (Anaerobic) والعديد من أنواع الأوالي. وهو فعال بشكل كبير في معالجة داء المُشعَّرات. وينفذ داخل جُدُران الخلايا الجرثومية والأولية، ولكن لا يستطيع الدخول إلى خلايا الثدييات. وينبغي أن يُنشَّط الدواء بمجرد دخوله إلى الخلية. وقد وُجد أن الإنزيم المُنشَّط، مُختزلة النترو (Nitroreductase)، هو الوحيد في الكائنات الحية اللاهوائية. والمِترُونيدازول المُختزَل يُثبِّط تَنسُّجَ الدنا (DNA replication) من خلال تخريب وتثبيط إصلاح الدنا (الحمض النووي الريبي المنزوع الأكسجين).

والتأثيرات الثانوية الأكثر شيوعاً هي الغثيان والإسهال. والدواء يلون البول بالأسود أو الأحمر البني ويحدث مذاقاً معدنياً في الفم. ويمكن للمِترُونيدازول أن

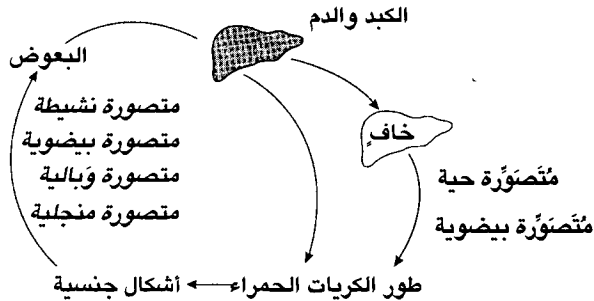
يُحدث استجابة شبيهة بثنائي السلفيرام (Disulfiram-like) عندما يؤخذ مع الكحول (Alcohol). يتكون التأثير الشبيه للسلفيرام من مَعَص بطني (Abdominal cramping)، أو قُيَاء، أو بَيْغ (Flushing)، أو صُدَاع بعد تناول الكحول.

العوامل المضادة للملاريا (Antimalarial agents)

تنتج الملاريا (Malaria) من الحيوانات الأوالي أحادية الخلية، المتصوّرة (Plasmodium). وهناك أكثر من 50 نوعاً من المتصوّرات (Plasmodia)، ولكن أربعة منها فقط مُعدّية للبشر: المتصورة الوَبَالِيَّة (*P. malariae*)، والمتصورة البَيْضَوِيَّة (*P. ovale*)، والمتصورة النَشِيطة (*P. vivax*)، والمتصورة المِنْجَلِيَّة (*P. falciparum*). وإن المتصورة المِنْجَلِيَّة هي الشكل الأكثر خطورة والمميت من الملاريا.

ولفهم الأدوية والأساس المُنطقي لمعالجة المرضى المصابين بالملاريا، فإنه من المهم فهم دورة حياة طفيل الملاريا (الشكل 1-34).

لاحظ أنه فقط المتصورة النشيطة والبيضوية تستديم في الكبد، ولهذا، يمكن أن ينكس المرضى المصابين بعدوى هذين النوعين.



(الشكل 1-34): للتذكير، تمثيل لدورة حياة الحيوانات الأوالي المسبّبة للملاريا. المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية هما النوعان اللذين يستطيعان المكوث في الكبد.

اعتبارات علاجية (Therapeutic considerations)

يُعتقد أن الأعراض تنتج من الشكل الكُرَياتي للطفيلي (Parasite). ولهذا، فإن التخلص من الشكل اللاجنسي (Asexual) سوف يُفَرِّج الأعراض. وتدعى الأدوية التي تفعل هذا الأمر بالعوامل الكابتة (Suppressive) أو مُبيدة المُتَقَسِّمات (Schizotocidal).

أصبح نشوء الكائنات الحية المقاومة للكوروكين الهَمَّ الصحي الرئيسي. ومع ذلك، فإن تفاوت معالجة الكائنات الحية المقاومة سوف لن يُعالج هنا. فيجب عليك أن تحاول أولاً فهم أَلغاز وأسباب الكائنات الحية الحساسة. وتعلَّم لاحقاً، عند دراسة الأمراض العدوائية، حول ما يتعلق بالكائنات الحية المقاومة.

المرمى العلاجي	الأدوية الفعالة	الطور
تخريب الحيوانات البوغية للوقاية من العدوى	لا يوجد	حيوانات بوغية (Sporozoites)
منع عدوى الكريات الحمراء	بريماكين (Primaquine)	الأولي خارج الكريات الحمراء
منع النكس	بريماكين (Primaquine)	الثانوي خارج الكريات الحمراء
معالجة الأعراض الإكلينيكية	كلوروكين (Chloroquine)	الكُرَيَّاتي
	كينين (Quinine)	
	هيدروكسي كلوروكين	
	(Hydroxy chloroquine)	
	مفلوكين (Mefloquine)	
منع انتشار العدوى ثانية إلى البعوض	بيريميثامين (Pyrimethamine)	الجنسي
	بريماكين (Primaquine)	

لاحظ في هذا الجدول المُبسَّط أن البريماكين مستعمل في الطور خارج الكريات الحمراء (الأولي والثانوي) ولقتل العرسيَّات (Gametocytes) (الطور الجنسي). والأدوية الأخرى كلها مستعملة في الطور الكُرَيَّاتي. وهذا مما يجعل الأشياء أكثر سهولة للتذكُّر.

ملاحظات خاصة (Special features)

يُعدّ البريماكين (Peimaquine) فعالاً ضد الأشكال الكبدية (خارج الكريات الحمراء) ويقتل العرسيّات.

وبسبب فعاليته ضد الأطوار الكبدية، فإن البريماكين يُستعمل غالباً للتوقية (Prophylaxis) وإن آلية فعل البريماكين غير معروفة.

يسبب البريماكين (Primaquine) فقر دم إنحلالي عند المرضى المُعَوِّزِينَ لِنَازَعَةِ هيدروجين الجلوكوز-6-فسفات (G6PD-deficient).

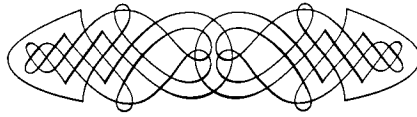
هل تتذكر إنزيم هيدروجين الجلوكوز-6-فسفات (G6PD)؟ في الكيمياء الحيوية، من المحتمل أنك قد تعلمت أن بعض الناس مُعَوِّز لهذا الإنزيم ويجب أن يتجنب أخذ بعض الأدوية. والبريماكين أحد تلك الأدوية. وهذه حقيقة هامة (نوعية إلى حد ما).

يستعمل الكلوروكين (Chloroquine) (فموياً) والكينين (Quinine) (حقناً) لمعالجة الشكل الكُرِّيَّاتي للملاريا.

يتركز الكلوروكين في خلايا الكريات الحمراء، ولهذا فهو مفيد في معالجة الشكل الكُرِّيَّاتي للملاريا. وإن استعماله بجرعات منخفضة ليس ساماً جداً. ومع ذلك، إن استعماله بجرعات كبيرة أو لمدة طويلة في المعالجة، يمكن أن يسبب سُميّة للجلد، والدم، والعينين. (ملاحظة: هذه مختلفة عن الغثيان، والقُيَاء، والإسهال المعيارية). يصبح الدواء متركّزاً في البنى المحتوية على الميلانين (Melanin-containing structures) وهذا يقود إلى ترسبات قَرْنَوِيَّة (Corneal deposits) والعمى.

إن آلية فعل الكينين غير معروفة. يُستحصل عليه من لِحَاء شجرة الكينا (Kinchona)، ويعكس الاسم الذي أُعطي لوصف سمية الكينين-التسمُّم بالكينا (Cinchonism) هذا الأمر. يتكون التسمُّم بالكينا من التعرق، وطنين في الأذنين، وخلل في السمع، وتَغَيُّم الرُؤْيَا (Blurred vision)، و N (غثيان Nausea)، و V (قُيَاء Vomiting)، و D (إسهال Diarrhea).

يستعمل الكلوروكين أيضاً في التوقية للمسافرين الذين يسافرون إلى مناطق
تكون الملاريا الحساسة للكلوروكين مُتوطَّنة فيها.



الفصل الخامس والثلاثين

الأدوية المضادة للسرطان

(Anticancer drugs)

تنظيم الصنف

المُصطلحات والمبادئ العامة للمعالجة

التأثيرات الضائرة

العوامل المؤكِّلة

مُضادات المُستقلِّبات

المُضادات الحيوية والمنتجات الطبيعية الأخرى

العوامل الهرمونية

عوامل متنوعة

العوامل المعدِّلة للمناعة

عوامل النمو الخَلَوِي

تنظيم الصنف (Organization of class)

يتبع، عادة، الأدوية المضادة للسرطان مضادات الجراثيم في علم الأدوية. وهذا بسبب كون الأدوية، في حالات عديدة، متشابهة.

والعديد من الطلاب يغوصون حقيقة في الأدوية المضادة للسرطان. وهناك عدد كبير من الأدوية المقيتة ذات آليات فعل معروفة ولها تأثيرات جانبية متعددة قد تكون خطيرة جداً.

ومع ذلك، ثمة بعض المبادئ العامة لاستعمال هذه الأدوية والتي يمكن التأكيد عليها. ففي الحقيقة، تُعدُّ هذه المبادئ أكثر أهمية من الأدوية الفردية نفسها. وهكذا،

ولغايات هذا الكتاب، ركّز على تمييز الاسم (كن متأكداً بأنك تُميّز أي عامل خاص بأنه دواء مضاد للسرطان) وتُمييز بعض السُمِّيَّات النوعية (Specific toxicities). لاتحاول أن تتذكر أي واحد من السرطانات يُستعمل الدواء من أجله. يمكنك أن تُضيف بعض هذه المعلومات لاحقاً عندما تستخدم هذه الأدوية في المواضيع الإكلينيكية. إحصل على صورة شاملة قبل أن تُركّز على التفاصيل.

اكتسب الكثير من الأدوية المضادة للسرطان أسماء عديدة خلال السنين. فلاتدع هذا الأمر يُشوشك.

وهذا أمر مُزعج جداً حول هذه المجموعة من الأدوية. فبعض هذه العوامل معروفة بأسماء عديدة. لقد نُظِّمت وأدرجت العديد من هذه الأدوية في الجدول التالي. ولقد حاولت أن أضمنّ الاسماء المتناوبة أو الأولية بين قوسين []. قارن الأسماء والتنظيم الظاهر هنا مع تلك الموجودة في كتابك المدرسي أو النشرات المُقدّمة إليك.

مُضادات المُسْتَقْلَبَات (Antimetabolites)	العوامل المُؤَلِّكِيَّة (Alkylating agents)
A. مُناهض الفولات (Folate Antagonist) ميثوتريكسات (Methotrexate)	A. خَرْدَل نتروجيني (Nitrogen Mustards) كلورامبوسيل (Chlorambucil)
B. مُضاهيات البورين (Purine Analogues) كلادريبين (Cladribine) فلودارابين (Fludarabine) مركابتوبورين [6-مركابتوبورين] (Mercaptopurine) [6-mercaptopurine] بنتوستاتين (Pentostatin) ثيوجوانين [6-ثيوجوانين] (Thioguanine) [6-thioguanine]	سكلوفسفاميد (Cyclophosphamide) إيفوسفاميد (Ifosfamide) ميكلوريثامين (خردل نتروجيني) (Mechlorethamine) [nitrogen mustard] ميلفالان (Melphalan) B. نتروزيوريا (Nitrosoureas) كارموستين (Carmustine) لوموستين (Lomustine)
C. مُضاهيات البيريميدين (Pyrimidine Analogues) سيتارابين سيتوزين أرابينوزيد، أرا-C (Cytarabin) [cytosine arabinoside, ara-C] فلورويوراسيل (5-فلو) (Fluorouracil) [5-FU] جمسيتابين (Gemcitabine)	C. عوامل مُؤَلِّكِيَّة أُخرى (Other Alkylating Agents) بوسلفان (Busulphan) داكاربازين (Dacarbaine) ثيوتيبا (Thiotepa)

عوامل هُرمونية	مضادات حيوية ومنتجات طبيعية أخرى	
<p>A. جلوكوكورتيكويدات (Glucocorticoids)</p> <p>B. إستروجينات/ مضاد إستروجينات (Estrogens/Antiestrogens)</p> <p>اىستراميوستين فسفات الصوديوم (Estramustin phosphate sodium)</p> <p>تاموكسيفين ستراتات (Tamoxifen citrate)</p> <p>تورميفين (Toremifene)</p> <p>C. اندروجينات/مضادات اندروجين (Androgens/Antiandrogens)</p> <p>فلوتاميد (Flutamide)</p> <p>D. مُناهضات الهرمون المُطِّق للهرمون المُلوِّث (LH-RH)</p> <p>لويروليد (Leuprolide)</p>	<p>A. أنثراسايكلينات (Anthracyclines)</p> <p>دونوروبيسين (Daunorubicin)</p> <p>دوكسوروبيسين (Doxorubicin)</p> <p>إيداروبيسين (Idarubicin)</p> <p>B. مضادات حيوية أخرى</p> <p>بليومييسين (Bleomycin)</p> <p>داكتينومييسين [أكتينومييسين D] (Dactinomycin) [Actinomycin D]</p> <p>ميتومييسين [ميتومييسين C] (Mitomycin) [Mitomycin]</p> <p>بليكاميسين [ميثراميسين] (Plicamycin)[Mithramycin]</p> <p>C. قَلَوَانِيَات العِنَائِيَّة (Vinca Alkaloids)</p> <p>فينبلاستين (Vinblastine)</p> <p>فينكريستين (Vincristine)</p> <p>فينوريلبين (Vinorelbine)</p> <p>D. منتجات طبيعية أخرى</p> <p>دوسيتاكسيل (Docetaxel)</p> <p>باكليتاكسيل (Paclitaxel)</p> <p>إيتوبوزيد (Etoposide)</p> <p>تينيبوزيد (Teniposide)</p>	
<p>عوامل النمو الخلوي</p> <p>فيلجراستيم [G-CSF] (Filgestrim)</p> <p>سارجراموستيم [GM-CSF] (Sargramostim)</p>	<p>عوامل معدلة للمناعة</p> <p>إنترفيرونات (Interferons)</p>	<p>عوامل متنوعة</p> <p>أسباراجيناز (Asparaginase)</p> <p>كاربوباتين (Carboplatin)</p> <p>سيسبلاتين (Cisplatin)</p> <p>هيدروكسيوريا (Hydroxyurea)</p> <p>ميتوتان (Mitotane)</p> <p>ميتوكسانترون (Mitoxantrone)</p> <p>بروكاربازين (Procarbazine)</p> <p>(ن - مثيل ميدرازين، مؤكل)</p> <p>[N-methylhydrazine,?alkylating]</p>

وكما ترى، هناك عدد كبير من الأدوية المقيتة. لاحظ تلك الموجودة تحت مجموعة المضادات الحيوية والمنتجات الطبيعية، هناك أدوية تنتهي بـ «ميسين» (Mycin). كن حذراً بحيث لا تخط بينها وبين المضادات الحيوية التي تنتهي بالنهاية نفسها.

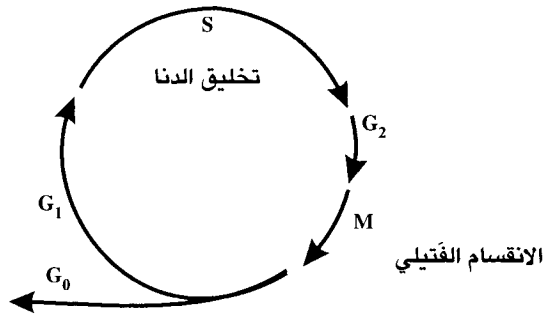
يمكن تقسيم الأدوية إلى مجموعتين اثنتين بسيطتين: الأدوية السامة للخلايا (Cytotoxic) والهَرْمُونَات (Hormones). وكل العوامل المؤكِّلة، والمضادات الحيوية، ومضادات المُسْتَقْلَبَات، والأدوية المتنوعة هي عوامل مؤكِّلة - إنها تقتل الخلايا. ولهذا، فإن كل المصطلحات التالية والمبادئ العامة تنطبق على الأدوية السامة للخلايا. تُستعمل العوامل الهَرْمُونِيَّة لمعالجة أورام (Tumors) الأنسجة الحساسة هرمونياً، مثل الثدي والبروستاتة (Prostate).

المصطلحات والمبادئ العامة للمعالجة (Terminology and general principles of therapy)

تهدف معالجة السرطان قتل الخلايا المنقسمة (Dividing cells). وهناك خلايا طبيعية للعائل هي أيضاً في حالة انقسام. إن التأثير على هذه الخلايا يسبب التأثيرات الجانبية.

وهذا شيء مُبسَّط نوعاً ما ولكنه يخدم غاياتنا الحالية. في المعالجة المضادة للمكروبات، الغرض هو قتل الجراثيم الغازية دون إيذاء العائل (Host). في المعالجة المضادة للسرطان، الغرض هو قتل الخلايا السرطانية دون إيذاء الخلايا الطبيعية. وهذا الأمر صعب بسبب أن خلايا السرطان هي أيضاً خلايا بشرية (أو خلايا العائل). وخلايا السرطان هي بشكل أساسي خلايا بشرية قد فقدت التحكم بانقسام الخلية. ولهذا، فالمعالجة المضادة للسرطان هي، في قسم كبير منها، تستهدف قتل الخلايا المنقسمة (Dividing cells). تذكر أن الخلايا في بعض المواضع في الجسم - الخلايا الظهارية (Epithelium) للسبيل المعدي المعوي، وجُريبات الشعر (Hair follicles)، ونقي العظام (Bone marrow)، بشكل خاص - هي بحالة انقسام مستمر. إن التأثيرات على الخلايا المنقسمة تُسبب التأثيرات الضائرة (Adverse effects).

ولأن العديد من هذه الأدوية يستهدف الخلايا المنقسمة، فإنه من الأهمية بمكان تذكُّر دورة الخلية (Cell cycle) (الشكل 1-35). عندما تُعرف، فإن الكتب المدرسية تشير إلى القسم من دورة الخلية الذي يكون للدواء تأثير عليه. وهذه ليست معلومات حديثة قطعاً لأجل دخولك الأول عبر المادة. ومع ذلك، فكلما تعلمت أكثر حول الأورام ومعدلات نموها، يتوجب إضافة هذه المعلومات.



(الشكل 1-35): تعبر الخلايا دورات عديدة حول انقسام الخلية. يحدث تخليق الدنا (DNA) أثناء الطور S ويتم الانقسام الفعلي أثناء الطور M.

إن لوغاريتم القتل (Log kill) هو مبدأ هام يجب فهمه. فالأدوية المضادة للسرطان تقتل جزءاً ثابتاً من الخلايا بدلاً من قتل عدد مُطلق.

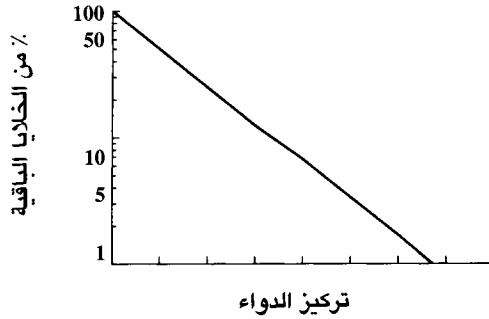
تفعل الأدوية المضادة للسرطان حسب حرائك من الرتبة الأولى (First-order kinetics) (الشكل 2-35). أتذكُّر الحرائك؟ وهذا يعني أن جزءاً ثابتاً (Constant fraction) من الخلايا (ولنقل 50%) يُقتل بكل جرعة واحدة من الدواء. فهذا الأمر يختلف تماماً عن العدد الثابت (Constant number) من الخلايا التي قُتلت. إذا قتلت جرعة واحدة من الدواء 50% من خلايا الورم، فسوف تقتل جرعة ثانية 50% من خلايا الورم الباقية. وهذا يؤدي إلى اختزال نسبة 75% من عدد خلايا الورم بعد جرعتين من هذا الدواء. وهذا النوع من الحسابات يجب أن يُذكِّرك بشكل قوي بالحرائك الدوائية (Pharmacokinetics). يُعبَّر عادة عن الخلايا المقتولة بالدواء بوحدات لوغاريتمية (Log units) والدواء الذي ينقص حِمْل الخلية الورمية من رتبة

108 إلى 105 خلية يُقال عنه بأنه ينجز قتل 3 لوغاريتم (Log kill).

إن المقاومة الدوائية لأدوية السرطان مضاهية (Analogous) لمقاومة
المكروبات.

تحتوي الخلايا السرطانية مسبقاً طفرة (Mutation) تسمح بالنمو غير المُقيّد.
وتستطيع أيضاً القيام بطفرة بشكل يجعلها مقاومة للأدوية المضادة للسرطان.

تُستعمل توليفات (Combinations) من الأدوية بشكل متكرر في معالجة
السرطان.



(الشكل 2-35): ثمة علاقة خطية بين تركيز الدواء المضاد للسرطان وعدد الخلايا
الباقية (Surviving cells)، عندما يُخطط عدد الخلايا على سُلّم لوغاريتم (Log
scale). وهذا يعني أن فعل الأدوية المضادة للسرطان يتم حسب الحرائك من الرتبة
الأولى (First-order kinetic) إذ يُقتل جزء ثابت (Constant fraction) من الخلايا بكل
جرعة من الدواء.

تُستعمل توليفات الأدوية بشكل متكرر في معالجة السرطان، وهذا يُنقص
وقوع مقاومة الأدوية. إضافة لذلك، فإن الأدوية المستعملة معاً غالباً ما تستهدف
أطوار مختلفة من دورة الخلية. تملك التوليفات الدوائية الشائعة غالباً تَرُخيمات
(Acronyms) لفظة مُسَبَّقة من الحروف الأوائل لعبارة ما، مثل MOPP، أو
VAMP، أو POMP والتي تدل على الأدوية الفردية المستعملة في التوليفة. وليس
ضرورياً في هذا الوقت أن تتعلم التوليفات الدوائية.

التأثيرات الضائرة (Adverse effects)

كما ذكر سابقاً، تنتج التأثيرات الضائرة لهذه الأدوية من جراء تأثيرها على تكاثر الخلايا في الجسم. سندرس سُمِّيَّة هذه الأدوية بشكل منفصل، لأن المبادئ التي تقع خلف السمية أكثر أهمية من تذكُّر أي من الأدوية له سمية خاصة أقل أو أكثر.

تنتج سُمِّيَّة نقي العظم من تخريب تكاثر الخلايا الجذعية المكوِّنة للدم (Hematopoietic stem cells). وهذا يؤدي إلى نقص في العناصر الدموية، بما فيها الكريات البيضاء والصفائح.

يُعد المرضى المتلقين للأدوية المضادة للسرطان في اختطار متزايد للإصابة بعداوى مُهدِّدة للحياة وللنزف. وهذا يعود إلى النقص في الكريات البيضاء والصفائح. تتوافر حالياً عوامل النمو (Growth factors) التي يمكن أن تُستعمل لتنبية إنتاج الخلية في نقي العظم (Bone marrow) [العامل المنبِّه للمستعمرات المُحَبِّبة، والعامل المنبِّه لمستعمرات البلاعم - المحبِّبة، والإرثروبويتين (Erythropoietin)].

إن سُمِّيَّة نقي العظم شائعة بشكل عام مع هذه الأدوية بحيث أنه من المفيد أن تتعلم الأدوية القليلة (البليومييسين والأسباراجيناز) اللذين ليس لهما سمية نَقْوِيَّة هامة.

تأخذ سُمِّيَّة السبيل المعدي شكلين اثنين: الغثيان والقيء المترابطان مع المعالجة الكيميائية للسرطان، واللذين يبدو أنهما يعودان إلى التأثير المركزي (Central effect). يمكن لهذه الأدوية أن تعطب أيضاً تكاثر الغشاء المخاطي (Mucosa) للسبيل المعوي.

تُسبب كل أدوية المعالجة الكيميائية تقريباً الغثيان والقيء (بالطبع، بعضها قد يكون أسوأ من الآخر). ويبدو أن الأدوية تنبِّه منطقة زناد المُستقبلة الكيميائية (Chemoreceptor trigger zone) في الدماغ والتي تُسبب القيء. وهذا يمكن معالجته بالفينوثيازينات (Phenothiazines)، مثل الكلوربرومازين (Chlorpromazine) (انظر الفصل 19)، التي تُحصِر مُستقبِلات الدوبامين (Dopamine receptors) في منطقة الدماغ هذه. وقد أثبتت مُناهضات

السيروتونين (Serotonin)، مثل الأوندانسيترون (Ondansetron)، والدولاسيترون (Dolasetron)، والجرانيسيترون (Granisetron) فعالية في الوقاية من الغثيان والقيء.

والتأثير الأكثر توقعاً للأدوية المضادة للسرطان هو قتل الخلايا المتكاثرة في الغشاء المخاطي للسبيل المعدي المعوي. تذكر أن الخلايا الظهارية للسبيل المعدي المعوي تنتسخ باستمرار. وهذه الأدوية تقتل الخلايا المنقسمة. ولهذا فإنها ستعطب الخلايا الظهارية للسبيل المعدي المعوي. وهذا مما يقود لتشكل القرحة في أي مكان من السبيل المعدي المعوي - الفم، المريء (Esophagus)، المعدة، وهكذا.

إن معظم الأدوية المضادة للسرطان تضر جُريبات الشَّعر وتؤدي إلى فقد الشَّعر.

وهذا صحيح خصوصاً مع السيكلوفسفاميد، والدوكسوروبيسين، والفينكريستين، والميثوتريكسات، والداكتينوميسين. (لانتقل كثيراً حول هذه المعلومات حالياً).

يسبب العديد من الأدوية المضادة للسرطان نَحْراً (Necrosis) موضعياً للأنسجة.

وهذا مهم، لأن العديد من الأدوية المضادة للسرطان يُعطى داخل الوريد. إذا خرج أي من هذه الأدوية خارج الوريد، فيمكن أن يحدث نَحْراً وخيماً للنسيج. تذكر أن هذه الأدوية خطيرة حقاً.

إن النخر النببي الكلوي (Renal tubular necrosis) يعد من التأثيرات الضائرة الرئيسية للسيسبلاتين والميثوتريكسات بجرعات عالية. ويمكن أن يسبب السيكلوفسفاميد التهاب المثانة النزفي (Hemorrhagic cystitis).

لايُعد الضرر الكلوي أمراً شائعاً بعد استعمال الأدوية المضادة للسرطان. ومع ذلك، فإنه أحد التأثيرات الثانوية الهامة لقليل من الأدوية. ولهذا، ادرس هذه الأدوية القليلة. وبالنسبة للعديد من الأدوية، فيوصى بالتميه (Hydration) الكافي. ولكن يجب إضافة مثل هذه التفاصيل لاحقاً.

تترابط السميّة القلبية مع استعمال الدوكسوروبيسين والداونوروبيسين.

السُّمِّيَّة القلبية نادرة الحدوث نسبياً مع الأدوية المضادة للسرطان. ومع ذلك، هناك دواءان اثنان يبرزان في هذه الفئة - الدواءان اللذان يبدأ وينتهي إسمهما بـ «د روبيسين» (d-rubicin). من العادة أن يظهر هذا التأثير الضائر الخاص في فحوصات الزمالة وأمكينة مشابهة أخرى.

البيلوميسين يسبب التليُّف الرئوي (Pulmonary fibrosis)، الذي قد يكون مميّناً.

وهذا مثال آخر لزواج من الدواء - التأثير الضائر والذي يظهر عادة في الأماكن غير المألوفة. وليس ذلك صعباً على التذكر.

إن الفينكريستين معروف بسميته للجهاز العصبي.

الفينكريستين هو الدواء المضاد للسرطان الوحيد الذي له تحديد للجرعة المسببة للسمية العصبية. وفي كل مرة نستخدم كلمة **الوحيد**، فيجب أن تُسجَّلها في لوحة الذاكرة في دماغك.

العوامل المؤلِّكة (Alkylating agents)

العوامل المؤلِّكة هي من بين العوامل المضادة للأورام الأكثر استعمالاً.

تعمل العوامل المؤلِّكة كلها بإضافة مجموعة ألكيل (Alkyl) إلى بنية الدنا (الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين) (DNA).

تُدخِل هذه الأدوية مجموعة الكيل (Alkyl) في المقرات الأليفية للنواة (Nucleophilic sites) بروابط تساهميَّة (Covalent). وهناك العديد من مقرات الألكلة (Alkylation)، ولكن درجة ألكلة الدنا (DNA) مرتبطة بالسمية للخلايا للأدوية. وهذه الأدوية ليست نوعية لدورة الخلية. وهي ميالة لإحداث نَحْر موضعي وتلف للأنسجة.

تشمل مركبات خَرْدَلِ النْتروجين:

[الميكوريثامين يُستعمل في معالجة لِمُفومة هودجكين (Hodgkins' lymphoma)]

السيكلوفسفاميد [في معالجة التهاب المثانة النزفي (Hemorrhagic cystitis)].

الكلورامبيوسيل

تشمل مركبات النتروزويوريا الكارموستين واللوموستين. فهما مفيدان في معالجة أورام الدماغ، لأنهما يذوبان بالشمح بشكل كافٍ ليعبران الحائل الدموي الدماغى.

لقد أضيفت قليلاً من الحقائق حول كل مركب من مركبات خَرْدَلِ النْتروجين، لكن الأسماء والصفة أكثر أهمية. إذا استطعت أن تُضيف هذه التفاصيل الإضافية، فسيكون ذلك عظيماً، ولكن لا تجهد نفسك في ذلك أكثر من اللازم.

من السهل التعرف على مركبات النتروزويوريا لأن أسماءها تنتهي بـ «موستين» (-Mustine). وهي ذوابة بالشمح (Lipid soluble) ولهذا تعبر إلى داخل الجهاز العصبي المركزي (CNS). وقد وَجِدَت لها استعمالاً في معالجة أورام الدماغ.

أما العوامل المُؤَلِّكة الأخرى - البوسلفان، والثيوتيبا، والداكاربازين - فيجب دراستها للتعرف على الإسم، فقط، في هذا الوقت.

مُضادات المُسْتَقْلِبَات (Antimetabolites)

هذه الزمرة من الأدوية شبيهة تماماً بالمضادات الحيوية والعوامل المضادة للفيروسات، ولهذا فلا يجب أن تكون هذه الأدوية صعبة للتعلم. تقوم مضادات المستقلبات بالتنافس للارتباط مع المقرات على الإنزيم أو يمكنها أن تندمج في الدنا (الحمض النووي الريبى منزوع الأكسجين) (DNA) أو الرنا (الحمض النووي الريبى) (RNA) وهي مفيدة إذا ارتبطت مع الإنزيم الذي له تأثير رئيسى على المسلك الذي يقود إلى تَنَسُّجِ الخلية. وهذا مما يجعل لها أهمية.

يُثَبِّط الميثوتريكسات مُختزلة ثنائي هيدروفولات (Dihydrofolate reductase) بشكل تنافسي.

هل تذكر هذا المسلك من المناقشة التي تمت حول مُناهضات الفولات؟ (أنظر الشكل 1-28). حسناً، فالميثوتريكسات يُثَبِّط ارتباط حمض الفوليك (Folic acid) بالإنزيم. ولهذا فإنه يثَبِّط تخليق الدنا (DNA) من خلال تثبيط تخليق الثيميديلات (Themidylate synthesis) يتم القَبْط الخَلَوِي للميثوتريكسات بالنقل الفاعل المتواسط بالحامل (Carrier-mediated active transport) ويُفترض أن المقاومة الخلوية للميثوتريكسات تنتج عن النقل الناقص إلى داخل الخلية. ويمكن التغلب على هذا الأمر باستعمال جرعات كبيرة.

يؤمّن اللوكوفورين (Leucovorin) فولات مُختزلة «لإنقاذ» (Rescue) الخلايا من فعل الميثوتريكسات.

من المحتمل أنك قد سمعت بإنقاذ اللوكوفورين أثناء معالجة السرطان، حتى قبل أن تدرس الفارماكولوجيا. إذ يؤمّن اللوكوفورين خلايا ذات فولات مُختزلة (Reduced folate)، وهذا مما يجعلها تتجنب الإنزيم المُحصَر (Blocked enzyme).

يُستعمل الميثوتريكسات لمعالجة الصَدَفِيَّة (Psoriasis) والتهاب المفاصل الروماتويدي الوخيم (Severe rheumatoid arthritis)، إضافة إلى ضَرْب كامل من السرطانات. ويمكن أن يُعطى داخل القِرَاب (Intrathecally) وطريقه الرئيسي للانطراح (Elimination) هو الطريق الكلوي.

وهذه هي بعض الحقائق الإضافية حول مُضادات المُستقلبات لمن كان قلبه قوياً.

يجب تنشيط مُضاهئات البيورين (Purin analogues) [المُستعملة في ابيضاض الدم (Leukemia) واللمفومة (Lymphoma)] كلها. وهي تشمل الثيوجوانين (Thioguanine) والمركابتورين (Mercaptopurin) وكذلك يجب تنشيط مُضاهئات البريميدين (Pyrimidine) وهي تشمل السيتارابين (Cytarabine) والفلورويوراسيل (Fluorouracil).

قارن هذا التنشيط (Activation) مع ذلك الذي لمضادات الفيروسات (أنظر الفصل 33).

المضادات الحيوية والمنتجات الطبيعية الأخرى (Antibiotics and other natural products)

المضادات الحيوية كلها تُعطل وظيفة الدنا (DNA function).

ترتبط معظم هذه الأدوية بطريقة ما مع الدنا (الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين) (DNA)، ومن الأسهل تقسيم المضادات الحيوية إلى مجموعتين اثنتين: الأنثراسيكلينات (Anthracyclines) وأخرى.

للأنثراسيكلينات سُمية قلبية. وهي تشمل الدوكسوروبيسين (مجال واسع من السرطانات)، والدونوروبيسين (ايضاضات الدم الحادة)، والإيداروبيسين [ابيضاض الدم، ولمفومة هودجكين (Hodgkin's lymphoma)]

وقد سُميت الأنثراسيكلينات بهذا الاسم نسبة إلى بنيتها الكيميائية. ومع ذلك، فالبنية ليست بالأهمية الأولية بالنسبة لنا؛ فالسُمية القلبية هي الشيء الأكثر أهمية لأن تعرفه حول ما أطلق عليه (D-rubcine)، الأدوية التي تبدأ بحرف d وتنتهي بالأحرف «روبيسين». ألقِ الضوء عليها، ضع بطاقة تأشير، افعل أي شيء يجعلك تتذكرها. تتضمن السمية القلبية اضطراب النُّظم، تناقص في الوظيفة، نَكْسُ اللِّيف العضلي (Myofibrillar degeneration)، نخر بؤري (Focal necrosis) للخلية العَضَلِيَّة (Myocytes). ويبدو أن ضرر السمية القلبية الإكلينيكي يحدث مع كل جرعة. وقد أُفترض أن سبب الضَّرَر هو توليد الجذور الحرة (Free radical) والأكسدة بالبيروكسيد (Peroxidation).

والآن حول المضادات الحيوية الأخرى التي تنتهي بالأحرف «ميسين» (-Mycins).

يُسبب البليوميسين (Bleomycin) حدوث تَلْيُف رئوي مهميت. وليست له تأثيرات كابطة للنَّقْي (Myelosuppressive) هامة.

يمكن أن يُستعمل البليكاميسين (Plicamycin) (الميثراميسين Mithramycin) لمعالجة فرط كالسيوم الدم المُهدِّد للحياة المرتبط بالخَبَاثَة (Malignancy).

يُثَبِّط البليكاميسين ارتشاف (Resorption) العظم بواسطة بانيات العظم (Osteoblasts) وهذا مما يُخَفِّض كالسيوم المصل. وتظهر هذه الحقيقة أيضاً في الأمكنة الأكثر انعزالية.

دعنا الآن ننتقل إلى المنتجات النباتية الأخرى، أو العوامل التي تحدث بشكل طبيعي.

ترتبط قَلَوَانِيَّات العِنَاقِيَّة (Vinca alkaloids) (الفينكريستين، والفينبلاستين، والفينوريلبين) مع التوبولين (Tubulin) وتمزَّق الجهاز المِعْرَكي (Spindle apparatus) أثناء انقسام الخلية.

تُعدُّ هذه الأدوية الثلاثة من الأدوية الأكثر أهمية لكي تعرفها.

بالنسبة للفينكريستين، فإن السمية العَصَبِيَّة محدودة بالجرعة. وبالنسبة للفينبلاستين والفينوريلبين، فإن سمية نقي العظم محدودة بالجرعة.

إذا استطعت أن تتذكر أن أحدهم له سمية عصبية والاثنين الآخرين لهما سمية لنقي العظم، عندها لاحظ أن الفينبلاستين والفينوريلبين هما سامين لنقي العظم.

الباكليتاكسيل (Paclitaxel) هو عامل جديد من بين الأدوية المضادة للسرطان الأكثر فعالية. ويعمل بمنع إزالة البَلْمَرَة للأنيبيبات (Depolymerization of microtubules).

لقد عُزِل الباكليتاكسيل من الطَّقْسوس الباسيفكي (Pacific yew) النادر وإن الكميات محدودة جداً. ويُخَلَّق الباكليتاكسيل من طليعة (Precursor) معزولة من شجرة الطَّقْسوس الأوروبية الأكثر توافراً.

إن الإيتوبوسيد (Etoposide) والتينيوسيد (Teniposide) هما من المنتجات النباتية اللذين لا يفعلان بطريقة الارتباط مع الأنبيبات. إنهما يُثبطان التوبوايزوميراز (Topoisomerase).

يقع هذان الدواءان في أسفل قائمة المعلومات غير الهامة. ادرس الاسماء إذا كان لديك الوقت والطاقة. وقد ذُكرا هنا بحيث أن لاتعمم فعل التوبولين (Tubulin) على كل المنتجات النباتية الطبيعية.

العوامل الهرمونية (Hormonal agents)

تستعمل هذه الأدوية لمعالجة الأورام الحساسة للهرمونات، مثل أورام الثديين، والبروستاتة، والرحم.

تتعلق التأثيرات الثانوية لهذه الأدوية بالتبدلات الهرمونية التي تُحرصُها وليس بالأفعال السامة للخلايا. ومن الواضح، يتوجب أن يملك الورم مُستقبلات للهرمونات حتى يكون للأدوية تأثير عليها.

يُعدّ التاموكسيفين والتورميفين مُناهضان تنافسيان مُستقبلة الإستروجين، ويستعملان في معالجة سرطان الثدي (Breast cancer).

يُعدّ الفلوتاميد مُناهض تنافسي للتستوستيرون (Testosterone) ويُستعمل لمعالجة سرطان البروستاتة.

تُحصر مُناهضات الهرمون المُطلق للهُرمون المُلوّتين (LH-RH antagonists) [والأكثر شيوعاً منها هو اللوبروليد (Leuprolide)] إطلاق مُوجّهة الغُدّة التَناسُليّة (Gonadotropin release)؛ وهذا يؤدي إلى نقص إنتاج الإستروجين (Estrogen) والتستوستيرون (Testosterone).

يتحكّم الهرمون المُطلق للهُرمون المُلوّتين (Luteinizing hormone-release hormone) (LH-RH) بإطلاق مُوجّهة الغُدّة التَناسُليّة. ويؤدي إحصار الهرمون المُطلق للهُرمون المُلوّتين (LH-RH) إلى نقص في الإستروجين والتستوستيرون. وهذا مشابه لتأثير مُناهضات الإستروجين والتستوستيرون. تُستعمل مُناهضات الهرمون

المُطْلَقُ لِلهَرْمُونِ المُلَوَّنِ (LH-RH) في معالجة سرطان البروستاتة. يمكن للمعالجة البدئية باللوپوروليد أن تسبب زيادة مؤقتة في إنتاج التستوستيرون، ولهذا فإنه يُستعمل غالباً بالمشاركة مع الفلوتاميد.

عوامل متنوعة (Miscellaneous agents)

ثمة أدوية مضادة للسرطان عديدة أخرى. وقد تم تصنيف بعض منها عَرَضِيًّا كعوامل مُؤَلِّكَة (البروكاربازين، السيسبلاتين). قارن من فضلك الأدوية المذكورة في القائمة الأولى مع تلك الموجودة في كتابك المدرسي أو النشرات الدوائية.

للسيسبلاتين (Cisplatin) سُمية كلوية محدودة بالجرعة (Dose-limiting renal toxicity).

يُعدّ السيسبلاتين من الأدوية المتنوعة والذي يندرج غالباً في معظم الكتب الفارماكولوجية. ادرسه أولاً. إذ أنه يُزوَّدُ بمعلومات أكثر تفصيلاً. ادرس أسماء بعض الأدوية المتنوعة الأخرى.

الهيدروكسي يوريا (Hydroxyurea) يُنَبِّطُ مُخْتَزَلَةَ الريبونوكليوتيد.

الميتوتان (Mitotane) يُستعمل لمعالجة سرطانة غُدَّة قشر الكُظُر (Adrenocortical adenocarcinoma).

الكاربوبلاتين (Carboplatin) وهو مُضاهئ للسيسبلاتين.

والعوامل مثل الريتينالية (Retinoids) تنبه النمو لسُكْفِيَّات الكريات الحُمر والنخاعية (Myeloid and erythroid progenitors) وتسبب تمايز خلايا ابيضاض الدم النخاعية (النَّقْيَانِيَّة) (Myeloid). وقد أظهرت التجارب الإكلينيكية أن حمض الريتينويك المُفروق (Trans-retinoic acid) [التريتينوين (Treninoin)] يُحرِّضُ هَدَاة (Remission) ابيضاض الدم سَلِيف النَقْوِي (Promyelocytic) الحاد.

العوامل المعدِّلة للمناعة (Immunomodulating agents)

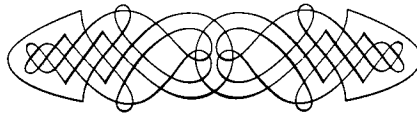
يُعدُّ التعديل في جهاز المناعة للمساعدة بالتخلص من الخلايا الورمية مجالاً نشطاً للبحوث. والمرمى هو تعزيز وظيفة الخلية التائية (T.cell) والخلايا الفاتكة الطبيعية. وتتضمن الأساليب إعطاء الأضداد أحادية النسيلة (Monocloclonal antibodies)، والسيتوكينات (الإنترفيرونات) (Cytokines;Interferons) المعدِّلة للمناعة، والخلايا المؤهَّلة للمناعة (Immunocompetent)، واللقاحات (Vaccines).

إذا أردت أن تبدأ بالأسهل، فالإنتروفيرون الألفا (α) يستعمل في معالجة الابيضاض المُشعَّر الخلايا (Hairy cell leukemia).

عوامل النمو الخلوي (Cellular growth factors)

وهذه العوامل هي أيضاً مجالاً للبحوث. إذ من المأمول ظهور أدوية جديدة أيضاً في هذه المجموعة. والفكرة هي تحريض الخلايا الجذعية (Stem cells) في نقي العظم لتعجيل الشفاء من الأدوية السامة للخلايا. ولهذا، فإن هذه الأدوية هي نوع من المُساعد للأدوية المضادة للسرطان التي كنا قد ناقشناها.

وهنا ثمة نقطتان أكثر أهمية: يُستعمل الفيلجراستيم (Filgrastim) [عامل تنبيه مستعمرات الخلايا المُحبَّبة (Granulocyte colony-stimulating factor)] لتعجيل شفاء العَدَلات (Neutrophils) ويُستعمل السارجراموستيم (Sargramostim) [عامل تنبيه مستعمرات بلاعم الخلايا المُحبَّبة (Granulocyte-macrophage colony-stimulating)] لتعجيل إعادة نمو خلايا (Repopulation) نقي العظم بعد المعالجة الكيميائية، والشعاعية، وزرع نقي العظم.



القسم السادس
الأدوية المؤثرة على الجهاز الصَّمَّاوي
(Drugs that affect the endocrine system)

الفصل السادس والثلاثين: الهرمونات القشرية - الكُظْرِيَّة

الفصل السابع والثلاثين: الستيرويدات الجنسيَّة

الفصل الثامن والثلاثين: أدوية الدَّرْقِيَّة والأدوية المضادة للدَّرْقِيَّة

الفصل التاسع والثلاثين: الإنسولين والجلوكاجون والأدوية
القموية الخافضة لسُكَّر الدم

الفصل السادس والثلاثون

الهَرْمونات القَشْرِيَّة الكُظْرِيَّة

(Adrenocortical hormones)

تنظيم الصنف

القَشْرانيَّات السُّكْرِيَّة

القَشْرانيَّات المعدنيَّة

مُنْبَطات تخليق الستيرويدات القَشْرِيَّة

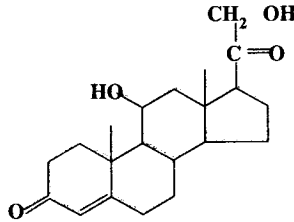
تنظيم الصنف (Organization of class)

يرتبط مُصطلح الستيرويد (*Steroid*) بالإطار البنيوي الرئيسي لهذه السلسلة من المركبات (الشكل 1-36).

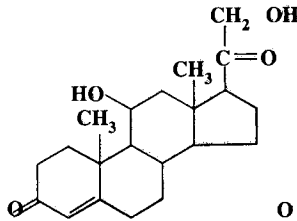
تُنتج المركبات الستيرويدية بواسطة قِشر الكُظُر (Adrenal cortex) وتدعى ستيرويدات قِشرية كُظْرِيَّة (Adrenocorticosteroids)، ويمكن أن تُقسم إلى مجموعتين رئيسيتين اعتماداً على استقلالها النسبي للنشاط (قِشراني سُّكْرِي) (Glucocorticoid) مقابل تنظيم الكهارل (Electrolyte regulating) قِشراني مَعْدَنِي (Mineralcorticoid). وبالطبع، إن لكل مركب تأثيرات على كل من الاستقلاب وتوازن الكهارل، ولكن عادة ما يكون أحد التأثيرين أكثر فعالية من الآخر. وتستجيب كل خلية في الجسم تقريباً لهذه المركبات.

قارن هذه القائمة من الأدوية مع القائمة في كتابك المدرسي أو النشرات الدوائية وقم بأي تبديل ضروري.

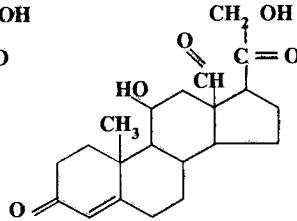
القِشْراني المعدني	الفاعلية المساوية	القِشْراني السُكْرِي
فلودروكورتيزون (Fludrocortisone)	كورتيزول (Cortisol)	ديكساميثازون (Dexamethasone)
	هيدروكورتيزون (Hydrocortisone)	بريدنيزون (Prednisone)
		بيتاميثازون (Betamethasone)
		ميثيل بريدنيزولون (Methylprednisolone)
		بريدنيزولون (Prednisolone)
		تريامسينولون (Triamcinolone)



نواة قِشْراني سُكْرِي أساسية

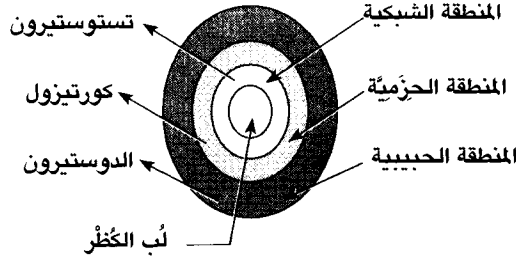


كورتيكوستيرون



ألدوستيرون

(الشكل 1-36): يُظهر هذا الشكل البنية الستيرويدية الرئيسية، مع مثالين للهرمونات القِشْرية - الكُظْرية.



(الشكل 2-36): يُذكر هذا الشكل بطبقات قِشر الكُظُر والهُرمونات التي تُنتجها كل طبقة.

يُعد الهيدروكورتيزون (Hydrocortisone) [الكورتيزول (Cortisol)] القِشْراني السُكْرِي الرئيسي الذي يتم إنتاجه من قِبَل عُدد الأَكْظَار (Adrenal glands).

لاحظ أن الهيدروكورتيزون وقريبه الوثيق، الكورتيزول، هما الدواءان الوحيدان اللذان لهما أفعال استقلال متساوية (قِشْراني سُكْرِي) وتوازن الكهارل (Electrolyte balance) (قِشْراني معدني). تذكر هذا. ثم لاحظ، هناك العديد من الأدوية المذكورة في الجدول على اليمين (قشْراني سُكْرِي) أكثر من تلك المذكورة على اليسار (قشْراني معدني). ولذلك، إذا كان يتوجب عليك أن تحزِر فعالية دواء ما، فاحزِر فعالية القِشْراني السُكْرِي. ولكن من المفضل حتى الآن، أن تتعلم الدواء القِشْراني المعدني على اليسار (حيث أنه يبدأ بحرف "F").

الألدوستيرون هو الهُرمون القشْراني المعدني الرئيسي الذي يتم إنتاجه من قِبَل الغدد الكظرية.

من المفيد حتى هذه النقطة مراجعة قليلاً من التشريح (Anatomy) والفيزيولوجيا (Physiology) للغدة الكظرية، مع التأكيد بشكل خاص على قِشر الكُظُر (الشكل 2-36). تذكر أن لب الكُظُر (Adrenal medulla) يُنتج الإبينفرين (Epinephrine) والنورإبينفرين (Norepinephrine). ويوجد ثلاث طبقات داخل قِشر الكُظُر. تُنتج المنطقة الحبيبية (Zona glomerulosa) (الطبقة الخارجية)

المركبات التي تُضَبِّط توازن الكهارل، مثل الألدوستيرون. وتنتج المُنطَقة الحزمية (Zona fasciculata) (الطبقة الوسطى) المركبات التي تُنظِّم الاستقلاب، مثل الهيدروكورتيزون. وتنتج المُنطَقة الشبكية (الطبقة الداخلية) الهرمونات الجنسية (أنظر الفصل 37). إن هرمون النخامية (Pituitary) [الهرمون الموجه لقشر الكُظُر (Adrenocorticotrophic hormone; ACTH)] يُضَبِّط إفراز الطبقتين الداخليتين بشكل رئيسي. ويُضَبِّط إنتاج القِشْرانيَّات المعدنية بجملة الرينين - الأنجيوتنسين (Renin-angiotensin system).

تُعدّ الأفعال الفارماكولوجية للستيرويدات امتداداً لتأثيراتها الفيزيولوجية.

وهذا ما يجب أن يبدو واضحاً بذاته، ولكنه يُنسى أحياناً.

ترتبط كل الستيرويدات (بما فيها الستيرويدات الجنسية) مع المُستقبلات داخل الخلايا في الأنسجة المُستهدفة.

بعد الدخول إلى الخلية والارتباط مع المُستقبلة، يُنقل مركب المُستقبلة - الهرمون إلى داخل النواة حيث يؤثر كعامل نَسْخ للجينات (Genes) النوعية. وستتم مراجعة أفعال القِشْرانيَّات السُكَّرية والقِشْرانيَّات المعدنية بشكل منفصل.

القِشْرانيَّات السُكَّرية (Glucocorticoids)

توجد مُستقبلات القِشْراني السُكَّرية افتراضياً في كل خلية في الجسم.

القِشْرانيَّات السُكَّرية تُعزِّز استقلاب البروتينات واستحداث السُكَّر (Gluconeogenesis).

تنبّه القِشْرانيَّات السُكَّرية تكوين الجلوكوز وتسبب تفكيك البروتينات إلى أحماض أمينية (Amino acids). والتأثير الصافي هو زيادة مستويات جليكوجين (Glucogen) الكبد، و مستويات جلوكوز الدم على الريق، ونتاج النتروجين البولي.

تُثبِّط القِشْرانيَّات السُكَّرية الالتهاب (Inflammatory) والاستجابات المناعية. وهذا هو الأساس في استعمالها العلاجي والسبب عند المرضى الخاضعين للمعالجة بالقِشْرانيَّات السُكَّرية في زيادة حساسيتهم للعداوى (الإصابة بالأمراض المُعدية) (Infections).

تُستعمل القِشْرانيّات السُكّريّة بالإعاضَة (Replacement therapy) عند المرضى المصابين بخلل وظيفي في الغُدّة الكُظْريّة. ولكن الاستعمال الأكثر أهمية للقِشْرانيّات السُكّريّة هو إنقاص الالتهاب أو حَصْر الاستجابات المناعية والأرجيّة (Allergic) حيث تُحصَر كل المراحل في العملية الالتهابية (Inflammatory process).

وللقِشْرانيّات السُكّريّة عدد من الأفعال الأخرى. ويجب أن تقرأ حولها، ولكن لاتحاول أن تحفظها باكرًا. تذكر أن هذه المركبات تؤثر في كل خلية في الجسم تقريباً.

تظهر مُضاعَفات (Complications) المعالجة بالقِشْرانيّات السُكّريّة في كل الأجهزة العضوية.

وهذا ما يجب أن يكون بَدْهيّاً. ولأن القِشْرانيّات السُكّريّة تؤثر في كل خلية في الجسم تقريباً، فيمكن أن تنشأ التأثيرات الضائرة (Adverse) من كل خلية في الجسم تقريباً. والاستعمال قصير الأمد (مثلاً، في حالات الربو) هو بشكل عام مأمون (Safe). وي طرح استعمالها طويل الأمد مشكلات خاصة.

المضاعَفَة الخطرة الكامنة للاستعمال طويل الأمد هي تخلُّل العَظْم (Osteoporosis).

تؤثر القِشْرانيّات السُكّريّة في استقلاب العظم حسب طرق عديدة. والنتيجة النهائية هي نقص التكلُّس (Calcification). وفي المعالجة طويلة الأمد، يحدث أيضاً إعادة توزيع الدُهْن (Fat)، مما يؤدي إلى سِمْنَة جذعيّة (Truncal obesity)، وأوجُه بَدْرِيّة (Moon facies)، وحَدْبَة الجاموس (Buffalo hump). وتُسبب التأثيرات على استقلاب البروتين التحام متأخر للجرح.

القِشْرانيّات المعدنية (Mineralocorticoids)

تُكْتَنَف القِشْرانيّات المعدنية في توازن الملح والماء.

تُزيد القِشْرانيّات المعدنية مُعدّل إعادة امتصاص الصوديوم، والبيكربونات،

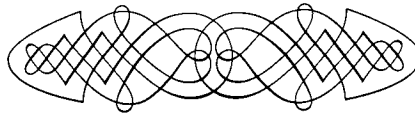
والماء وإفراغ البوتاسيوم. وهذه الأفعال تساعد في المحافظة على التراكيز الطبيعية للصوديوم والبوتاسيوم في المصل (Serum).

مُثَبِّطَات تَخْلِيْق السْتِيْرُوِيْدَات القَشْرِيَّة (Inhibitors of adrenocorticoid synthesis)

تُستعمل هذه المجموعة من الأدوية إكلينيكياً لمعالجة فرط إنتاج القشريات السكرية التي تظهر في بعض الأمراض (داء كوشينج) (Cushing's disease)، وسرطانة الكُظُر، وأمراض أخرى).

يُثبِّط الميْتيرابون (Metyrapone) والأمينوجلوتيثيميد (Aminoglutethimide) تخليق الستيرويدات القشرية. وتميز الاسم هنا هو الشيء الأكثر أهمية. إذا كان لديك الوقت الكافي والطاقة، أضف آليات الفعل.

يُثبِّط الميْتيرابون والأمينوجلوتيثيميد تحوُّل الكوليستيرول إلى البرجنينولون (Pregnenolon) بواسطة أحد الإنزيمات الذي يدعى 11-بيتا هيدروكسيلاز (11- β -hydroxylase) (الخطوة المحددة للمعدل في تخليق الستيرويد). يُثبِّط أيضاً كل من الكيتوكونازول (Ketoconazole)، العامل المضاد للفطريات، والسبيرانولاكتون (Spiranolactone)، المناهضة للألدوستيرون (Aldosterone)، تخليق الهرمونات الكُظرية.



الفصل السابع والثلاثين

الستيرويدات الجنسية

(Sex steroids)

تنظيم الصنف

الإستروجينات

مُضَادَات الإستروجين

البروجستينات

مُضَادَات البروجستين

مانعات الحَمَل الفَمَوِيَّة

الأندروجينات

مُضَادَات الأندروجين

السيلدينا فيل

تنظيم الصنف (Organization of Class)

تُنْتِج الهرمونات الجنسية من قِبَل الغُدِّ التناسليَّة والطبقة الداخلية لقشرة لُبِّ الكُظُر (Adrenal medulla). يتم تضبيط تخليق وإطلاق الهرمونات بالنُخَامِيَّة الأمامية (Anterior pituitary) (الهرمون المُلَوِّتِن) [LH] والهرمون المنبِّه للجريبات [FSH] وبالوطاء (Hypothalamus) [الهرمون المُطَلِّق لِمُوجَّه الغُدِّ التناسليَّة] [(Gonadotropin-releasing hormone)].

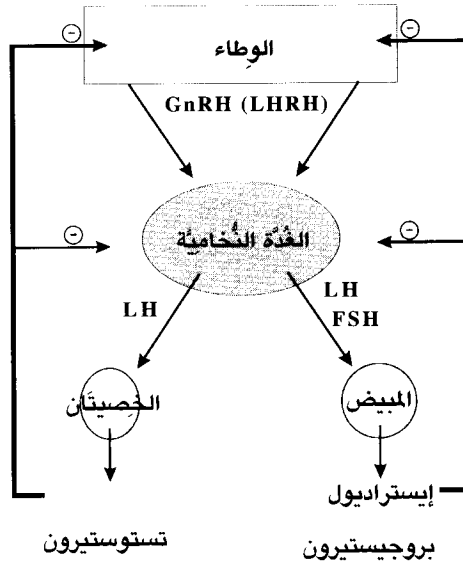
تُستعمل الستيرويدات الجنسية بشكل أولي علاجياً للمعالجة بالإعاضة
(Replacement therapy) ولمنع الحمل (Contraception).

ومن السهل جداً تنظيم هذه الأدوية.

مُضادات الإستروجين (Antiestrogens)	الإستروجينات (Estrogens)
<p>كلوميفين (Clomiphene)</p> <p>تاموكسيفين (Tamoxifen)</p> <p>رالوكسيفين (Raloxifene)</p> <p>توريميفين (Toremifene)</p>	<p>ثنائي إيثيل ستيلبيستيرون (Diethylstilbestrol)</p> <p>إيستراديول (Estradiol)</p> <p>إيستيرون (Estrone)</p> <p>إيثينيل إيستراديول (Ethinyl estradiol)</p> <p>ميسترانول (Mestranol)</p> <p>كوينسترون (Quinestrol)</p>
<p>مُضادات البروجستين (Antiprogestins)</p> <p>ميفيبريستون (Mifepristone)</p>	<p>البروجستينات (Progestins)</p> <p>البروجستيرون (Progesterone)</p> <p>هيدروكسي بروجستيرون (Hydroxy progesterone)</p> <p>ميدروكسي بروجستيرون (Medroxyprogesterone)</p> <p>ميجستيرون (Megesterol)</p> <p>نورإيثيندرون (Norethindrone)</p> <p>نورجستريل (Norgesterel)</p>
<p>مُضادات الأندروجين (Anti androgens)</p> <p>فيناستيريد (Finasteride)</p> <p>(مُثَبِّط مُخْتَلِط 5- ألفا 5α-reductase)</p> <p>أسينات سيبروتيرون (Cyproterone acetate)</p> <p>فلوتاميد (مُناهضة مُسْتَقْبلة) (Flutamide) (receptor antagonist)</p>	<p>الأندروجينات (Androgens)</p> <p>تستوستيرون (Testosterone)</p> <p>[مستحضرات عديدة (Several preparations)]</p> <p>دانا زول (Danazol)</p> <p>فلوكسيمسترون (Fluoxymesterone)</p> <p>ميثيل تستوستيرون (Methyltestosterone)</p> <p>تستولاكتون (Testolactone)</p>

أولاً، قارن أسماء هذه الأدوية مع تلك الموجودة في كتابك المدرسي أو النشرات الدوائية في الصف. الأندروجينات التي ذُكرت هنا هي فقط الستيرويدات المُذكَرَة (Androgenic). ولم أضمن العوامل المستعملة أولاً كعوامل ابتنائية (Anabolic agents). لا تخف من مصادفة الأدوية في هذه القائمة إذا لم تظهر في كتابك المدرسي. ثانياً، انظر إلى كل اسم وقرر فيما إذا كنت تعرف لماذا يتواجد. (أي، هل تعرف أن النورجستريل هو بروجستين؟) ضع تلك الأدوية التي لم تتأكد منها في قائمتك لتمييز الاسم. والبقية من هذه القائمة سهلة، خاصة إذا تذكرت فيزيولوجية الغُدِّ الصمَّاء (Endocrine physiology) (الشكل 1-37).

وكما هو الحال مع القِشْرانيات السُكَّرِيَّة، فإن الستيرويدات الجنسية ترتبط مع مُسْتَقْبِلَات نوعية داخل الخلية التي هي عوامل انتساخ نووية (Nuclear transcription factors).



(الشكل 1-37): هذا مُخَطَّط مُبَسَّط جداً لتذكيرك بكيفية تنظيم الستيرويدات الجنسية. وهناك آليات ارتجاع (Feedback mechanisms) إضافية سلبية وإيجابية للغُدَّة النُخَامِيَّة. الـ GnRH هو هُرمون مُطلق مُوجَّه الغد التناسلية والذي يدعى أحياناً [الهُرمون المُطلق للهُرمون المُلوِّتِن LH-RH (Luteinizing hormone-releasing hormone)].

الإستروجينات (Estrogens)

الإستروجينات الرئيسية التي تُنتَج بالجسم هي الإستراديول والإيسترون والإيستريول.

يُعدّ المبيض المصدر الأولي للإستراديول. أما الإسترون والإيستريول فهما مُستقلَّبان للإستراديول، بواسطة الكبد.

إن الاستعمال الأكثر شيوعاً للإستروجينات هو في مانعات الحَمَل الفَموية ولكنها تُستعمل أيضاً كعلاجة بالإعاضة عند المرأة في الحالة التالية للإياس (Postmenopausal).

تُستعمل المعالجة بالإستروجين المُؤلف مع البروجستينات لِحَصْر الإباضة (Ovulation) ومنع الحَمَل. وتُستعمل الإستروجينات، عند المرأة في الحالة التالية للإياس، لإنقاص أعراض الإياس (Menopause) ولإنقاص تخلُّل العظم. يمكن للمعالجات الهرمونية بالإعاضة أن تُخفِّف فَقْد العظم، ولكنها لا تستطيع عكس النَقائص الموجودة (Existing deficits).

التأثيران الجانبيان الأكثر شيوعاً عند استعمال الإستروجينات هما الغثيان والقُيَاء.

تُسبب الإستروجينات أيضاً إيلام الصدر، وفَرط تَنَسُّجِ بطانة الرَّحِم (Endometrial hyperplasia)، وفَرط تصبُّغ (Hyperpigmentation) ووذَمَة (Edema) (احتباس صوديوم وماء)، وزيادة في الوزن. تنزع هذه التأثيرات الجانبية للإستروجينات عند المرأة في الحالة التالية للإياس لأن تكون أقل إزعاجاً عند استعمال جرعات أقل.

يتربط ثنائي إيثيل ستيلبيستيرون (*Diethylstilbesterol*) (جُزئي لاستيرويدي) مع سرطانة عُنُقِيَّة (Cervical) ومهبليَّة (Vaginal) عند بنات السيدات اللواتي كن قد أخذن الدواء خلال مدة الحَمَل.

مُضَادَات الإِسْتَرُوجِين (Antiestrogens)

هناك مجموعتان رئيسيتان من مضادات الإستروجين: المؤثرات النوعية على مُستقبلات الاستروجين (التاموكسيفين والمركبات القريبة منه) والكلوميفين.

الكلوميفين (Clomiphene) ينبئه وظيفة المبيض ويُستعمل في مُعالجة العُقم (Infertility).

يتداخل الكلوميفين مع الارتجاع التثبيطي (Inhibitory feedback) للإستروجينات في الغُدَّة النخامية (Pituitary) والوطاء (Hypothalamus)، مما يؤدي إلى زيادة في إطلاق الهرمون المُطلق لُوجَّهة الغُدَّة التناسلية ومُوجَّهات الغُدَّة التناسلية (Gonadotropins) وإلى تحريض المبيض.

يُستعمل التاموكسيفين في معالجة سرطان الثدي الذي يملك مُستقبلات إستروجين وقد عُولج بالتفصيل في الفصل الخامس والثلاثون. وأيضاً قد تمت دراسة التاموكسيفين للوقاية من سرطان الثدي عند النساء ذوات الاختطار العالي.

يُعدّ الرالوكسيفين (Raloxifen) أحد الأصناف الجديدة التي تؤثر على مُستقبلات الاستروجين نوعياً (Estrogen receptor modulators). وقد دُرست هذه الأدوية لمعرفة مَقدرتها في التأثير على مُستقبلات الاستروجين في بعض الأنسجة (العظم) وليس على الأنسجة الأخرى (الثدي والرحم). وقد تمت الموافقة على استعمال الرالوكسيفين لمعالجة تَخَلُّل العظم التالي للإياس (Postmenopausal osteoporosis) (أنظر الفصل الخامس والأربعون).

البروجِستينات (Progestins)

البروجيستيرون (Progesterone) هو البروجِستين الطبيعي الرئيسي.

يُنْتَج البروجيستيرون في الجسم الأصفر (Corpus luteum) والمشيمة (Placenta). وعمله هو المحافظة على بطانة الرَّحِم (Uterine endometrim) في طور الإفراز.

الاستعمال الرئيسي للبروجِستينات هو في مانعات الحَمَل الفموية.

تشمل الاستعمالات الإكلينيكية الأخرى للبروجستينات نزف الخُلل الوظيفي الرحمي، وكَبَت الإرضاع بعد الوَضع (Postpartum lactation)، ومعالجة عُسر الطَّمث (Dysmenorrhea)، وتدبير الانتباز البطني الرحمي (Endometriosis).

إن التأثيرات الثانوية الأكثر شيوعاً لاستعمال البروجستين هي زيادة الوزن، والوذمة، والاكتئاب (Depression).

وقد يحدث تجلُّط متزايد، يقود إلى التهاب الوريد الخُثاري (Thrombophlebitis) أو انصمام رئوي (Pulmonary embolism).

مضادات البروجستين (Antiprogestins)

الميفيبريستون (Mifepristone) هو مضاد بروجستين يعمل لإنهاء الحَمَل من خلال تخريب مُبطَّن الرَّحِم (Uterine lining).

إن النظام الحالي للإجهاض (Abortion) الطبي هو عملية متعددة الخطوات. فيعطى الميفيبريستون أولاً، ويُتبع بعد يومين بالميزوبروستول (Misoprostol) أنظر الفصل (42). يمكن أن يُستعمل الميفيبريستون، كمضاد بروجستين، أيضاً في معالجة حالات العُقْم، والانتباز البطني الرحمي، وبعض الأورام. وله تأثير كامن كمانع للحَمَل.

مانعات الحَمَل الفَمَوِيَّة (Oral contraceptives)

إن الوسائل الدوائية الأكثر شيوعاً في منع الحَمَل هي استعمال الإستروجينات والبروجستينات لتثبيط الإباضة (Ovulation).

إن آلية فعل مانعات الحَمَل الفموية ليست مفهومة تماماً. فالإستروجين يُؤمن ارتجاعاً سلبياً (Negative feedback) إلى الغُدَّة النُخامية، مما يُثبِّط لاحقاً إطلاق الهرمون المُلَوِّتَن (LH) والهرمون المُنبِّه للجُريب (FSH)، وهذا يمنع الحَمَل. والبروجستين يثبِّط لاحقاً أيضاً الهرمون المُلَوِّتَن (LH) ويُضاف لتثبيته النزف الانسحابي (Withdrawal bleeding).

يؤمن البروجستين أيضاً بمفرده بشكل حبة (Pill form) (الحبة الصغيرة) أو بشكل غرسات (Implants) مُنَع الحمل.

يتربط استعمال البروجستين لوحده مع نزف رحم غير مُنْتَظَم.

تُعزى التأثيرات الثانوية لمناعات الحمل الفموية إلى الإستروجينات والبروجستينات التي تشكل جزءاً من الحَبَّات (Pills).

أمل أنك قُلْتَ «انتظر، هذا واضح!» إن التأثيرات الثانوية الرئيسية لتوليفة (Combination) الحَبَّات هي امتلاء الثديين (Breast fullness)، والغثيان والقيء (إستروجين)، والاكْتئاب، والوَدَمَة (بروجستين). وهناك وقوع متزايد للتجلُّط غير الطبيعي عند النساء اللواتي يدخُنُ السجائر وفوق عمر الخامسة والثلاثين.

الأندروجينات (Androgens)

تملك الأندروجينات تأثيرات مُذَكِّرَة (Masculinizing) وابتنائية (Anabolic) عند الرجال والنساء. تشمل التأثيرات الابتنائية زيادة في كتلة العَضَل، وزيادة في كثافة العظم، وزيادة في كتلة خلايا الدم الحمراء. وتشمل التأثيرات التذكيرية (التَرْجِيل) (Virilizing) الإنطاف (Spermatogenesis)، والخَلل الوظيفي الجنسي، أو ترميم وتطوير المُمَيِّزَات الذكورية. ومن الممكن فصل (إلى حد ما) الفعاليات المُذَكِّرَة عن الابتنائية بتعديل بنية الستيرويد.

يُعدُّ التستوستيرون (Testosterone) الأندروجين الرئيسي المُنتَج في الجسم.

يُنتَج التستوستيرون من قِبَل خلايا لايدج (Lydig cells) في الخصيتين ومن قبل المبيضين والغُدَد الكُظْرية. يتم تضبيط إفراز التستوستيرون بواسطة إشارات هُرمونية (Hormonal signals) من الوطاء والغُدَّة النُخامية الأمامية.

الاستعمال العلاجي الأولي للأندروجينات هو من أجل المعالجة بالإعاضة للمرضى المصابين بالعَوَز الخُصُوي (Testicular deficiency).

ورغم أن الاستعمال الأكثر شيوعاً للأندروجينات هو من أجل المعالجة بالإعاضة، فهناك استعمالات أخرى. إذ يمكن استعمال الأندروجينات لتنبية نمو العظم الخطي (Linear bone growth) وفي معالجة فقر الدم.

وقد طُوِّرَ الدانازول (Danazol) للاستعمال في معالجة الانتباز البطني الرَّحْمِي (Endometriosis).

تعود التأثيرات الثانوية للأندروجينات إلى أفعالها الفيزيولوجية.

وهذا بسيط بما فيه الكفاية. الأندروجينات تسبب تذكير (ترجيل) (Virilization) النساء، ويشمل العُدَّ (حَبُّ الشباب)، ونمو شعر الوجه، وتعميق (Deepening) الصوت، ونمو عضلات زائد. وتسبب الأندروجينات عند الرجال العنانة (Impotence)، ونقص في الإنطاف، وتُثَدِّي الرَّجُل (Gynecomastia)، وشذوذات كبدية، واضطرابات نفسية. وتسبب الأندروجينات عند الأطفال غَلَق الصَّفَائِح المُشاشِيَّة (Epiphyseal plates) وتُضَج جنسي غير طبيعي. وكل هذا يجب أن يُفهم من المعنى ولا تحتاج إلى حفظه.

مُضَادَات الأندروجين (Antiandrogens)

تشمل المناهضات التنافسية للتستوستيرون أسيتات السيبروتيرون (Cyproterone acetate) والفلوتاميد (Flutamide) استعمل هذان المركبان لمعالجة نمو الشعر الزائد عند النساء وسرطانة البروستاتة عند الرجال.

الفيناستيريد (Finasteride) وهو مثبِّط مُخْتَزِلَة 5-ألفا (5 α -reductase) يُستعمل لمعالجة حالات الضخامة البروستاتية الحميدة (Benign prostatic hypertrophy) (ولتنبية نمو الشعر).

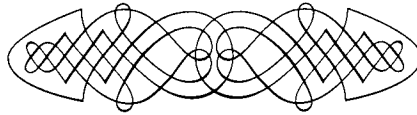
تُحوَّل مُخْتَزِلَة 5-ألفا التستوستيرون إلى ثنائي هيدروالتستوستيرون (Dihydrotestosterone)، وثنائي هيدرو التستوستيرون هو الأندروجين الرئيسي داخل الخلايا في معظم النُسُج المُسْتَهْدَفَة. والفيناستيريد فعال في كَبَّت الوظائف الإضافية (Accessory) دون التدخل مع الشَبَق (Libido) (المُتواسِط بالتستوستيرون).

السيلدينافيل (Sildenafil)

لا، لا يُعدّ السيلدينافيل ستيرويداً جنسياً، ولكن لم يكن هناك مكان جيد في الكتاب لوضعه فيه. ومن قصر النظر تخصيص فصل لدواء واحد، وهذا يبدو مكاناً جيداً لأي مركب لمناقشته.

السيلدينافيل يُنَبِّط الفُسفودايسْتِرَاز (Phosphodiesterase) الموجودة في العضلات الملساء الوعائية (Vascular smooth muscle). وهو عامل فعال فمويّاً يُستعمل في معالجة الخلل الوظيفي للانتصاب (Erectile dysfunction).

يُطلَق أكسيد النترِك (Nitric oxide) من النهايات العصبية والخلايا البطانية. ويرتبط مع المُستقبلات على العضلة الملساء للجسم الكهفي (Corpus cavernosum) ويُطلَق إشارة تكوين أحادي فسفات الجوانوزين الحلقي (cGMP). يُسبب أحادي فسفات الجوانوزين الحلقي ارتخاء العضلات الملساء، مما يسمح بالتَحْفُل (Engorgement). تنعكس هذه العملية بالفُسفودايسْتِرَاز التي تُحوَّل أحادي الجوانوزين الحلقي (cGMP) إلى أحادي فسفات الجوانوزين (GMP). والسيلدينافيل يُنَبِّط هذه الفسفودايسْتِرَاز. يقوي السيلدينافيل الفعل الخافض للضغط للنترات (Nitrate). وقد يؤدي استعمال السيلدينافيل مع النترات إلى انخفاض مميت في ضغط الدم.



الفصل الثامن والثلاثين

أدوية الدرقية والأدوية المضادة للدرقية

(Thyroid and antithyroid drugs)

تنظيم الصنف

المعالجة بالإعاضة للدرقية

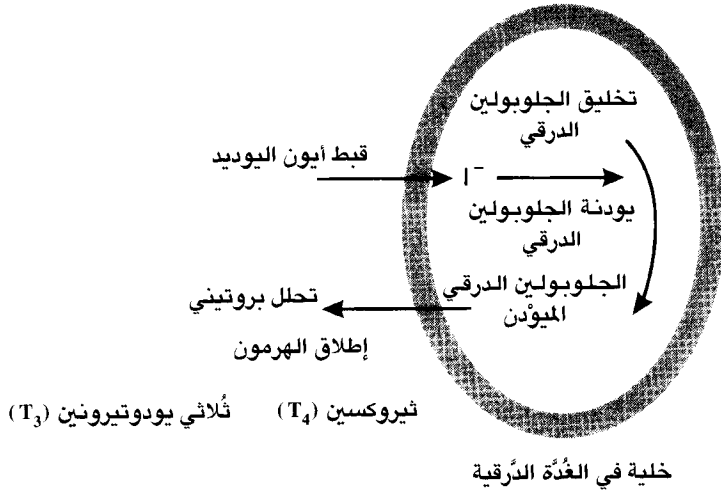
الأدوية التي لها فعل مُخفِّض للغدة الدرقية

تنظيم الصنف (Organization of glass)

تعدّ هذه الأدوية بسيطة جداً إذا استطعت أن تميز الأسماء وإذا تذكّرت كيف يتم التحكم بالغدة الدرقية وكيف تقوم هذه الغدة بتخليق هرمون الدرقية (الشكل 1-38).

تُساعد الغدة الدرقية بالمحافظة على مستوى كافٍ من الاستقلاب في الأنسجة. يؤدي قصور الدرقية (Hypothyroidism) (وجود مستويات منخفضة من الهرمون) إلى بطء سرعة القلب (بطء القلب) (Bradycardia)، وعدم تحمّل البرد (Cold intolerance)، والبطء الفيزيائي (البدني) (Physical slowing)، وعند الأطفال، يؤدي قصور الدرقية إلى تخلف عقلي وقامة قصيرة. أما فرط الدرقية (Hyperthyroidism) (وجود مستويات عالية جداً من الهرمون) فيؤدي إلى تسرّع القلب، وعصبية (نزق) (Nervousness)، ورعاش (Tremor)، وإنتاج زيد من الحرارة.

تُخزّن الغدة الدرقية الهرمون الدرقي بشكل جلوبولين درقي (Thyroglobulin).



(الشكل 1-38): يوجد في كل خلية درقيّة قَبْطُ فعال (Active uptake) لليوديد (Iodide) ثم يُضَمَّن هذا اليوديد في ثمالات التيروسين (Tyrosine residues) في بروتين الجلوبيولين الدرقي. ثم يخضع الجلوبيولين الدرقي الميؤدن لتحلّل البروتين ليطلق الهرمون الدرقي على شكل ثلاثي يودوتيرونين (T₃) وثيروكسين (T₄).

المعالجة بالإعاضة للدرقيّة (Thyroid replacement therapy)

هناك هُرمونان درقيان رئيسيان، هما ثلاثي يودوتيرونين (T₃) وثيروكسين (T₄). وثلاثي يودوتيرونين (T₃) هو الشكل الأكثر فعالية.

يُعدّ الثيروكسين (T₄) منتج الإفراز الرئيسي للغدة الدرقيّة. ويُفرز ثلاثي يودوتيرونين (T₃) من قِبَل الغدة الدرقيّة، ولكنه يُخلَق أيضاً من استقلاب الثيروكسين (T₄) خارج الغدة الدرقيّة. ويرتبط ثلاثي يودوتيرونين (T₃) والثيروكسين (T₄) كلاهما مع الجلوبيولين الرابط للثيروكسين (Thyroxine-binding globulin) ومع بروتينات عديدة أخرى في البلازما (Plasma). يُطلق على الـ (T₄) ثيروكسين والـ (T₃) ثلاثي يودوتيرونين.

الليفوثيروكسين (Levothyroxine) كملح الصوديوم لك (T₄) هو الدواء الأكثر شيوعاً في الاستعمال للمعالجة بالإعاضة للغُدَّة الدرقيَّة. والليفوثيروكسين (Levothyroxine) هو دواء الاختيار لمعالجة قُصور الدرقيَّة.

الليوثيرونين (Liothyronine) كملح الصوديوم لك (T₃) والليوتركس (Liotrix) كمزيج من (T₃) و (T₄) يُستعملان أيضاً لمعالجة قُصور الدرقيَّة.

الأدوية التي لها فعل مُخفِّض لنشاط الغُدَّة الدرقيَّة (Drugs that are thyroid downers)

تتحقق معالجة فرط الدرقيَّة باستئصال جُزء، أو كل، الغُدَّة الدرقيَّة، مما يُنبِّط تخليق الهرمون الدرقي، أو بحصْر إطلاق الهرمون من الغُدَّة.

يمكن استعمال الجراحة أو اليود المشع (Radioactive iodine) لتخريب الغُدَّة الدرقيَّة.

تذكَّر أنه يتم أخذ اليود من قِبَل الغُدَّة الدرقيَّة. ولهذا، فإن إعطاء اليود المشع سيؤدِّي إلى تراكم النشاط المشع في الغُدَّة الدرقيَّة. وهذه معالجة إشعاعية انتقائية.

البروبييل ثيويوراسيل (Propylthiouracil) والميثيمازول (Methimazole) يُثبِّطان التخليق الدرقي.

يُثبِّط البروبييل ثيويوراسيل والميثيمازول يُوَدِّنة (Iodination) مجموعات التيروسين ويقتربان بهذه المجموعات لتشكيل الهرمون الدرقي. وليس لهما تأثير على الجلوبيولين الدرقي المُخزَّن أو على تحرر الهرمون الدرقي. ولهذا، سوف يكون هناك تأخير بين بدء المعالجة والتأثيرات الإكلينيكية طالما أن الجلوبيولين الدرقي المُخزَّن ينطلق.

يُثبِّط البروبييل ثيويوراسيل أيضاً التحوُّل المحيطي (Peripheral) لك (T₄) إلى (T₃).

الفصل التاسع والثلاثين

الإنسولين والجلوكاجون والأدوية

الفموية الخافضة لسُكَّر الدم

(Insulin, glucagon, and oral hypoglycemic drugs)

تنظيم الصنف

الأنسولينات

العوامل الخافضة لسُكَّر الدم الفموية

تنظيم الصنف (Organization of class)

يُنَبَّه المستوى العالي من الجلوكوز زيادة إطلاق الإنسولين من خلايا بيتا (β) للبنكرياس. وعندها يقوم الإنسولين بسَوِّق الكَرْبوهيدرات (السُّكَّرِيَّات) إلى داخل الخلايا. ويُقال عن المرضى الذين لديهم مستويات عالية من الجلوكوز في دمهم بأن لديهم الداء السُّكَّرِي (Diabetes mellitus).

وبالطبع، فإنك تتذكر أن السُّكَّرِي ينقسم إلى مجموعتين اثنتين: النمط I [المُعْتَمِد على الإنسولين (Insulin dependent)] والنمط II [غير المُعْتَمِد على الإنسولين (Non-insulin dependent)] وهذه التمايزات (Distinctions) هامة في الفارماكولوجيا لأنها تجعل من السهل تذكُّر آليات فِعَل الأدوية المستعملة لمعالجة الداء السُّكَّرِي.

وإلى جانب ذلك، يوجد شكل آخر من الداء السُّكَّرِي وهو البُوالَة التَّفْهِة (Diabetes insipidus) وأحياناً يخلط الطلاب بينه وبين الداء السُّكَّرِي (Diabetes mellitus). فالبُوالَة التَّفْهِة هي اضطراب في توازن الماء والصوديوم. وعموماً، إذا قيل عن شخص بأنه سُّكَّرِي (Diabetes)، فهذا يعني المرض المتعلق بالسُّكَّر (Sugar-related) (Mellitus) وليس البُوالَة التَّفْهِة.

دعنا نعود إلى الموضوع المُعالج.

يتعلق الداء السُّكَّري من النمط I بفقد الخلايا المُفرزة للإنسولين في البنكرياس. ويتعلق الداء السُّكَّري من النمط II بمقاومة الخلية المُستهدفة لفعل الإنسولين.

وهذا، بالطبع، أمر مبسَّط إلى حدٍ ما. وسيشعر الاختصاصي بالغُدِّد الصَّمِّ بالحرَج. إن المرضى المصابين بالسُّكَّري من النمط I معتمدين على مصدر إنسولين خارجي المنشأ (Exogenous) (من خارج الجسم). يظهر هذا الاضطراب عموماً في سن الطفولة؛ ولذلك كان المصطلح الأولي لهذا المرض، الداء السُّكَّري اليفعي (Juvenile diabetes). وقد دُعي الداء السُّكَّري من النمط II سُّكَّري بدء البلوغ (Adult-onset) ويبدو أن له أساس وراثي (جينيني) (Genetic)، والمرضى غالباً سمان (Obese). يُعالج المرضى المصابين بالسُّكَّري من النمط II بالعوامل الفموية التي تخفِّض جلوكوز الدم (خافضات سُكَّر الدم) وبالإنسولين.

ولهذا، يُقال، بأنه يتوجب تنظيم أدويتنا إلى إنسولينات وعوامل خافضة لسُكَّر الدم فموية.

الإنسولينات (Insulins)

الإنسولين هو بروتين صغير يُخلَق ويُفرز من قِبَل خلايا بيتا (β) في البنكرياس. والإنسولين المُعدَّ للمعالجة بالإعاضة يمكن أن يُعزل من مصادر حيوانية. يُصنع الإنسولين البشري باستخدام تكنولوجيا الدنا المأشوب (Recombinant DNA technology).

يجب أن يُعطى الإنسولين (Insulin) بطريق الحَقْن.

تتدرَّك الببتيدات (Peptides) كلها بواسطة الإنزيمات في السبيل المعدي المعوي. ولهذا فإنه ليس من الممكن إعطاء الإنسولين عن طريق الفم. وإذا أُعطى وريدياً، فله عمر نصفي (Half-life) أقل من 10 دقائق (قصير). ولهذا، يُعطى تحت الجلد (Subcutaneously).

التأثير الضائر الأكثر شيوعاً للإنسولين هو نقص سُكَّر الدم (Hypoglycemia).

أمل أن يكون ذلك واضحاً بدهياً.

تتنوع مستحضرات الإنسولين في زمن فعلها وفي مدة الفعل.

يتم التحكم بزمن بدء الفعل ومدة فعل مستحضرات الإنسولين بواسطة حجم وتركيب البلورات (Crystals) في مستحضر الإنسولين المحدد.

أنماط مستحضرات الإنسولين	
إنسولين مُبَلَّور الزُّنك (نظامي) إنسولين فوري (Prompt) نصف بطيء (SEMILENTE) مُعلَّق الأنسولين المُتجانس [Isophane insulin (NPH)] إنسولين الزُّنك بطيء (LENTE)، [مزيج من نصف بطيء وفائق البطء]. إنسولين بروتامين الزُّنك إنسولين الزنك المديد [فائق البطء (ULTRALENTE)].	بدء فعل سريع ومدة قصيرة بدء فعل ومدة متوسطتين مدة مُطوِّلة

وبشكل أساسي، يُبلَّور الإنسولين بشكل ملح الزنك (Zinc salt). ومن هنا يأتي الزنك. البروتامين هو مزيج بيتيدي مشحون ايجابياً يؤخِّر امتصاص الإنسولين (مركب أقل ذوباناً). وبكلمات أخرى، إن إنقاص الذوبانية يُنقص الامتصاص ويزيد مدة الفعل. وإلى جانب ذلك، فإن مُعلَّق الإنسولين المُتجانس (NPH) يُمثل بروتامين هاجيدورن المتعادل (Neutral protamine Hagedorn).

العوامل الفموية الخافضة لسُكَّر الدم (Oral hypoglycemic agents)

تسمى العوامل الفموية الخافضة لسُكَّر الدم بهذا الاسم لأنها تخفِّض جلوكوز الدم (نقص سُكَّر الدم) ويمكن إعطاؤها عن طريق الفم (بعكس الإنسولين). وهذا مما يجعل تذكُّر طريق الإعطاء سهلاً.

مُثَبِّطَات الجلو كوزيداز الالفَا (α-Glucosidase inhibitors)	مركبات السلفونيل يوريا (Sulfonylureas)
<p>أكاربوز (Acarbose)</p> <p>ميجليتول (Miglitol)</p> <p>«الجليتازونات» (-Glitazones)</p> <p>تروجليتازون (Troglitazone)</p> <p>روسيجليتازون (Rosiglitazone)</p> <p>بيوجلبيتازون (Pioglitazone)</p> <p>مركبات أخرى (Others)</p> <p>ريباجلينيد (Repaglinide)</p> <p>ميتفورمين (Metformin)</p>	<p>الجيل الأول</p> <p>أسيتوهكساميد (Acetohexamide)</p> <p>كلوربروباميد (Chlorpropamide)</p> <p>تولازاميد (Tolazamide)</p> <p>تولبيوتاميد (Tolbutamide)</p> <p>الجيل الثاني</p> <p>جليمبييريد (Glimepiride)</p> <p>جليبيزيد (Glipizide)</p> <p>جليبوريد (Glyburide)</p>

تعمل مركبات السلفونيل يوريا بتثبيته إطلاق الإنسولين من خلايا بيتا (β) في البنكرياس.

تنبّه مركبات السلفونيل يوريا إطلاق الإنسولين، وتنقص مستويات الجلوكاكون (Glucagon) المصلية، وتزيد ارتباط الإنسولين بالأنسجة المستهدفة.

تُقسم هذه الأدوية، في بعض الكتب، إلى مجموعتين اثنتين: الجيل الأول والجيل الثاني. ولا يتوجب عليّ أن أشير إلى أن أدوية الجيل الثاني هي الأحدث. وتتنوع الأدوية بمدة فعلها وبالتأثيرات الثانوية. وفي الوقت الحاضر، إن تمييز الاسم هو الأمر الأكثر أهمية لك حتى تُركّز عليه. ولاحقاً، أضف جيل الأدوية، إذا كان لديك الوقت والطاقة. وإذا كنت مهتماً، فإن أدوية الجيل الثاني تبدأ بحرف [g] «ج».

التأثير الضائر الأكثر شيوعاً لمركبات السلفونيل يوريا هو نقص سُكّر الدم.

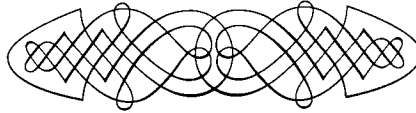
أمل أن تتذكر ذلك دون مواجهة مشكلة كبيرة.

إن المركبات التي تنتهي بالأحرف «جليتازون» (glitazone-)، [تُنقص المقاومة للإنسولين].

وقد كان التروجليتازون أول هذا الصنف. وكانت قد ذكرت التقارير أنه يحدث أحياناً سُميةً كبديةً مُميتة، ولهذا فيتوجب استعماله في توليفة مع دواء آخر خافض لسُكّر الدم.

الميتفورمين يُنقص الإنتاج الكبدي للجلوكوز ويزيد الحساسية للإنسولين (Insulin sensitivity). وهناك تأثير جانبي نادر هو الحُمّاض اللاكتيكي (Lactic acidosis)، خاصة عند المرضى المُصابين بخلل كلوي.

أما مُثبطات الجلوكوزيدات الألفا (α) (أكاربوز والميجليتول) فتؤخر امتصاص الجلوكوز. وهذا يُخفّض قمة (Peak) مستويات الجلوكوز بعد الأكل.



القسم السابع

أدوية متنوعة

(Miscellaneous drugs)

الفصل الأربعين: الهيستامين ومُضادات الهيستامين

الفصل الحادي والأربعين: أدوية الجهاز التنفسي

الفصل الثاني والأربعين: الأدوية التي تؤثر في السبيل
المعدي المعوي

الفصل الثالث والأربعين: المسكّنات غير المُخدّرة والأدوية
المُضادة للالتهاب

الفصل الرابع والأربعين: كابحات المناعة

الفصل الخامس والأربعين: الأدوية المستعملة في تخلخل
العظم

الفصل السادس والأربعين: علم السُّموميّات والتسمُّم

الفصل الأربعون

الهستامين ومضادات الهستامين

(Histamine and antihistamines)

تنظيم الصنف

مُناهضات المُستقبلات H_1

تنظيم الصنف (Organization of class)

يُعدُّ الهستامين مادة داخلية المنشأ (Endogenous) تتوزع بشكل واسع داخل الجسم. والمُقرَّان الرئيسيان لتخزين الهستامين هما الخلايا البدينة (Mast cells) في الأنسجة والقُعدَات (الأسِسات) (Basophils) في الدم.

يتواسط فعل الهستامين من خلال مُسْتَقْبَلَتَيْن اثنتين على الأقل هما (H_1 و H_2).

وقد ذُكر أن هناك مستقبلات (H_3) في الدماغ، ولكن بالنسبة لنا سنعتمد وجود صنفين اثنين من مُستقبلات الهستامين.

تحوي العضلة الملساء المعوية والقصبية المُستقبلات (H_2) بشكل أعظمي، وتتواسط المُستقبلات (H_2) الإفراز المعدي.

وكما ترى، أن فعل الهستامين يعتمد على المُستقبلات التي يتأثر معها. وليس للهستامين نفسه، أو لنواهض مُستقبلات الهستامين إلا استعمال قليل في الطب الإكلينيكي.

ونظراً إلى أننا سندرس الأدوية التي تؤثر في السبيل المعدي المعوي في الفصل القادم، فإننا لن ندرس هنا مُناهضات المُستقبلات (H_2) بشكل مفصّل.

مُناهضات المُستقبلات H₁ (H₁ Receptor antagonists)

مُناهضات المُستقبلات (H ₁)	
ديمينهيدرينات (Dimenhydrinate) هيدروكسيزين (Hydroxyzine) ميكليزين (Meclizine) بروميثازين (Promethazine)	ديفينيل هيدرامين (Diphenylhydramine) برومفينيرامين (Brompheniramine) كلورفينيرامين (Chlorpheniramine) سيكليزين (Cyclizine) سيبروهيبتادين (Ciproheptadine)
مُضادات هيستامين غير مُهدئة (Nonsedating antihistamines)	
أستيميزول (Astemizole) فيكسوفينادين (Fexofenadine) لوراتادين (Loratadine)	

وكما هي العادة، قارن هذه القائمة مع تلك الموجودة في الكتب المدرسية أو في النشرات الدوائية وقم بالتعديلات. وباعتبار أن العديد من هذه الأدوية متوافر بدون وصفة طبية (OTC)، فإنها معروفة بأسمائها التجارية.

تُعدّ هذه الأدوية مُناهضات تنافسية للمُستقبلة (H ₁).
تُستعمل مُناهضات المُستقبلات (H ₁) (مُضادات الهيستامين) لمعالجة حالات التهاب الأنف الأرجي (Allergic rhinitis) وداء الحَرَكَة (Motion sickness)، وأحياناً لتحريض النوم.

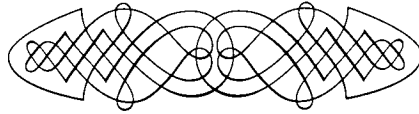
لاحظ أولاً أنه يُطلق على هذا الصنف من الأدوية مُضادات الهيستامين. وهذا بالرغم من حقيقة وجود مجموعة كاملة من مُناهضات المُستقبلات (H₂) والتي أيضاً يمكن تسميتها بمضادات الهيستامين، ولكنها غير ذلك.

إن الاستعمال الأكثر شيوعاً لمُضادات الهيستامين هو معالجة الأنف السيّال

(Runny nose) بسبب الأرجيات الفصلية (Seasonal allergies)، ومعظم مضادات الهيستامين ذوابة بالشحم بشكل يكفي لعبور الحائل الدموي الدماغى. وفي الجهاز العصبى المركزى (CNS)، فإنها تتفاعل مع مُستقبلات الهيستامين وتسبب التهدئة (Sedation) ويُستعمل هذا التأثير أحياناً علاجياً. ويُستعمل عدد من هذه الأدوية لمعالجة داء الحَرَكَة (الديفينيل هيدرامين، والديمينهيدرينات، والسيكليزين، والميكليزين). وقد يكون هذا الفعل هو نتيجة لتأثير مضاد الهيستامين المركزى أو لفعل مضاد كوليني الفعل (Anticholinergic) المركزى. وتتنوع مختلف هذه العوامل بفعاليتها (Potency) المضادة كولينية الفعل، وبدرجة التهدئة التى تُحرِّضها، وبمدة التأثير.

إن مضادات الهيستامين غير المُهدئة (أستيميزول، فيكسوفينادين، ولوراتادين) هي أقل ذوباناً بالشحم ولهذا فهي لاتعبر الحائل الدموي الدماغى. ولها تأثيرات جانبية أقل على الجهاز العصبى المركزى (أقل تهدئة).

كن متأكداً من أنك تعرف وبشكل مطلق أسماء مضادات الهيستامين غير المُهدئة هذه، وضع نُصب عينك أنه من المحتمل أن تصل أدوية جديدة من هذا الصنف إلى السوق فى السنوات القادمة. وإن مضاد الهيستامين غير المُهدئ الأول، تيرفينادين (Terfenadine)، قد سُحِب من السوق.



الفصل الحادي والأربعين

أدوية الجهاز التنفسي

(Respiratory drugs)

تنظيم الصنف

نواهض المُستقبلات البيتا (β)

الميثيل زانثينات

المُناهضات كولينية الفعل

مُعدّلات اللوكوترين

الكرومولين

تنظيم الصنف (Organization of class)

إن التضيُّق القَصَبِي (Bronchoconstriction)، والالتهاب (Inflammation)، وفقد مرانة الرئة (Lung elasticity) هي العمليات الشائعة التي تقود إلى إصابة الجهاز التنفسي. فيمكن معالجة التضيُّق القَصَبِي بالنواهض أدرينية الفعل (Adrenergic agonists) وبالمناهضات كولينية الفعل (Cholinergic antagonists) وبمركبات دوائية أخرى. ويُعالج الالتهاب بالكورتيكوستيرويدات (Corticosteroides). وقد يحدث انسداد المسالك الهوائية بالعدوى (Infection) والإفرازات المتزايدة. وتُعالج العدوى بالمضادات الحيوية. وباعتبار أنه تم تغطية المضادات الحيوية والستيرويدات في مكان آخر من هذا الكتاب، يُركز هذا الفصل على مُوسعات القصبات. وسيكون معظمها مراجعة لأدوية الجهاز العصبي المستقل (Autonomics).

تتضمن الأدوية المستعملة في معالجة تضيُّق القصبات نواهض المُستقبلات البيتا، والمناهضات كولينية الفعل، والميثيل زانثينات.

إذا أضفت بعد ذلك الكرومولين (Cromolyn) ومعدلات الليكوترين، والتي هي عوامل وقائية، فأنت مستعد بصورة جيدة.

وتعطى أغلب هذه الأدوية حالياً بالاستنشاق. وهذا يحمل الدواء إلى موضع الفعل ويجب أن يحد من التأثيرات المجموعية له.

نواهِض المُستقبَلات البيتا (β Agonists)

تسبب نواهِض المُستقبَلات (β_2) تضيقُ القَصَبات.

تُعدُّ نواهِض المُستقبَلات (β_2) ذات المفعول القصير المُستنشقةُ الأدوية الأكثر فعالية لمعالجة التشنُّج القسبي الحاد وللوقاية من الربو المُحرَّض بالتمارين (Exercise-induced asthma)، وبغية تجنب التأثيرات القلبية لتنشيط المُستقبَلات (β_1)، يُفضل العوامل الانتقائية للمستقبلات (β_2).

ثمة عدد من نواهِض المُستقبَلات البيتا (β_2) والتي تستعمل في معالجة الربو والداء [المرض] الرئوي المُسَدُّ المُزمن (Chronic obstructive pulmonary disease; COPD).

نواهِض المُستقبَلات البيتا (β_2) المستعملة كموسعات قصبية

بيربوتيرول (Pirbuterol)	ألبوتيرول (Albuterol)
سالميتيرول (Salmeterol)	بيتولتيرول (Bitolterol)
تيريبيوتالين (Terbutaline)	ليفالبوتيرول (Levalbuterol)

في أية حالة من حالات الطوارئ، مثل تضيقُ القصبات المتشارك مع التأق (Anaphlaxis)، يمكن استعمال الإبينفرين (Epinephrine).

الميثيل زانثينات (Methyxzanthines)

شكّل الثيوفيلين (Theophylline) أو الأمينوفيلين (Aminophylline) يوماً

ما معالجة الاختيار لتدبير الربو. والأدوية الرئيسية الآن هي نواهض المستقبلات (β_2) فالميثيل زانثينات تزيد مستويات أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP)، ولكن الآلية الحقيقية التي تؤدي إلى توسع القصبات غير معروفة. ومن النادر أن يُخطئ الطلاب بين هذه الأدوية وبين المركبات من صنف آخر. إذ أنها تنتهي بالأحرف «فيللين» (Phylline) التي تُفصح عن نفسها.

المناهضات كولينية الفعل (Cholinergic antagonists)

تُحصر المناهضات كولينية الفعل تضيق القصبات المُحدَث بتثبيط الجهاز العصبي اللاودي.

إن بروميد الإبراتروبيوم (Ipratropium) هو دواء الاختيار لمعالجة الداء الرئوي المُسدّ المزمن (COPD) عند البالغين.

إن للإبراتروبيوم، المناهضة كولينية الفعل، استعمال في معالجة الداء الرئوي المُسدّ المزمن (COPD). والإبراتروبيوم أقل فعالية ضد الربو.

مُعدّلات الليكوتريين (Leukotriene modifiers)

تُعدّ مركبات سيسستينيل الليكوتريين (Cysteinyl leukotrienes) نواتج استقلاب حمض الأراكيدونيك (Arachidonic). فهي تُزيد هجرة اليوزينات (Eosinophil)، وإنتاج المخاط، ووذمة جدار المسلك الهوائي، وتُسبب تضيق القصبات. فالمونتييلوكاست (Montelukast) والزافيرلوكاست (Zafirlukast) يُحصِران ربط (LTD_4) (سيسستينيل الليكوتريين السائد في المسالك الهوائية) بمستقبلاته. والزيلوتون (Zileuton) يُثبّط تخليق الليكوتريين من خلال تثبيط الأكسجيناز الشحميّة-5 (5-Lipoxygenase)، التي تُحفّز تحوّل حمض الأراكيدونيك إلى الليكوتريينات.

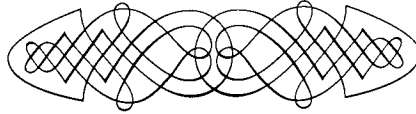
لقد تمت الموافقة على استعمال مُعدّلات الليكوتريين للتوقية (Prophylaxis) ولعلاج الربو المزمن عن طريق الفم.

لا يُنصح باستعمال مُعدّلات الليكوتريين لمعالجة نوبات الربو الحادة.

الكرومولين (Cromolyn)

يُستعمل كرومولين (Cromolyn) الصوديوم في معالجة الربو اتقائياً.

والكرومولين ليس مفيداً في معالجة النوبات الحادة. وإن آلية فعل الكرومولين ليست واضحة. إذ أنه يُحصِر إطلاق الوُسطاء (Mediators) من الخلايا البدينة (Mast cell)، ولكن صحة هذا الفعل كانت مدار تساؤلات. وهناك مركب قريب للكرومولين يُدعى نيدوكروميل الصوديوم (Nedocromil sodium).



الفصل الثاني والأربعين

الأدوية التي تؤثر في السبيل المعدي المعوي

(Drugs that affect the GI tract)

تنظيم الصنف

الأدوية التي تؤثر في السبيل المعدي المعوي العلوي

الأدوية التي تؤثر في السبيل المعدي المعوي السفلي

تنظيم الصنف (Organization of class)

يعتمد تنظيم هذه الأدوية على تنظيم السبيل المعدي المعوي نفسه. فهناك أدوية تُستعمل في معالجة القرحة في المعدة والإثنا عشرية (Duodenum). وبعدها، بالتحرك نحو الأسفل إلى الأمعاء الغليظة، نستطيع تقسيم العوامل إلى تلك التي تُعزِّز التحرك (Motility) وتلك التي تُنقص التحرك.

الأدوية التي تؤثر في السبيل المعدي المعوي العلوي

(Drugs that act in the upper GI tract)

تنتج القرحة الإثنا عشرية والهضمية غالباً بواسطة جراثيم الملوّية البوابية (*Helicobacter pylori*). وإن غرض المعالجة هو استئصال الملوّية البوابية بتوليفة من المضادات الحيوية ومُحصِّرات المُستقبلات (H_2). ولم تزل نُظَم المعالجة تتطوّر. ويبدو أن البزموت (Bismuth) (Pepto-bismol) قاتل لجراثيم الملوّية البوابية.

تمنع مُناهضات المُستقبلات (H₂) إطلاق الحمض المُحرّض
باليهستامين. وتتضمن مُناهضات المستقبلات (H₂):
السيمييتيدين (Cimetidine) - احذر التآثرات الدوائية (Drug
interaction)
الرانيتيدين (Ranitidine)
الفاموتيدين (Famotidine)
النيزاتيدين (Nizatidine)

هذه الأدوية قابلة للتمييز بسهولة من خلال نهاية الاسم بالأحرف «تيدين» (Tidine). ومن المأمول أن الأدوية الجديدة ستأخذ نهاية الاسم نفسها. تُستعمل هذه الأدوية قصيرة الأمد للجَزْر (جريان رجوعي) المعدي المريئي (Gastroesophageal reflux) ومرض القرحة الهضمية. يرتبط السيمييتيدين مع السيبتوكروم (P-450) (Cytochrome P-450) ولهذا، فإن التآثرات الدوائية الضائرة مع الأدوية المُحوّلة (Transformed) بطريق جُملة السيبتوكروم (P-450) شائعة مع السيمييتيدين.

تسبب أملاح الألومنيوم و كربونات الكالسيوم المضادة للحموضة الإمساك (Constipation). وتُسبب أملاح المغنزيوم الإسهال. ولذلك، فهي تُمزج غالباً مع بعضها.

تُنقص مضادات الحموضة (Antacids) امتصاص الأدوية الأخرى بسبب أنها تعدّل باء (pH) المعدة والإثناعشري. وتستطيع أيضاً أن ترتبط مع الأدوية وتُحصِر امتصاصها. وهذا الأمر صحيح بشكل خاص لأملاح الألومنيوم. وتملك مضادات الحموضة أيضاً تأثيرات مجموعية (Systemic) تُسبب أملاح المغنزيوم فرط مغنزيوم الدم وتُسبب أملاح الألومنيوم نقص فسفات الدم.

ثمة عدد من أدوية أخرى قد تم تطويرها لمعالجة أمراض السبيل المعدي المعوي العلوي ولها آليات فعل هامة.

يشكل السوكرفلات (Sucralfate) غلالة (Coating) واقية على المخاطية (Mucosa)، وبشكل خاص على الباحات المُتقرّحة.

يُمتص السوكرفلات بصورة طفيفة فقط. والإمساك هو التأثير الثانوي الرئيسي.

يُنَبِّط الأوميبرازول (Omeprazole) إنزيم ثلاثي فسفات الأدينوزيناز لأيونات الهيدروجين والبوتاسيوم ($H^+-K^+-ATPase$) في الخلايا الجدارية. وهذا مما يُخفِّض إفراز الحمض.

وقد بدأت تظهر في السوق مُثَبِّطات جديدة لمضخة البروتون (Proton pump)، مثل الرابيبرازول (Rabeprazole).

الميتوكلوبراميد (Metoclopramide) يُزيد معدل الإفراغ المعدي (Gastric emptying).

يملك الميتوكلوبراميد كلا التأثيرين المركزي والمحيطي. فمركزياً، هو مُناهضة دوبامين (Dopamin) ويُنتج تأثيرات ثانوية خارج السَّبيل الهَرَمي (Extrapyrmidal). ومحيطياً، فهو يَنْبَه إطلاق الأسيتيل كولين.

الميزوبروستول (Misoprostol) هو مُضاهئ للبروستاجلاندين (Prostaglandin analogue) يُزيد إطلاق البيكربونات والموسين (Mucin) ويُنقص إفراز الحمض. ويُستعمل لمعالجة القرحة المُحرَّضة بمضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs).

الأدوية التي تؤثر في السبيل المعدي المعوي السفلي (Drugs that act in the lower GI tract)

يُنتج الإسهال غالباً بسبب العدوى (Infection)، أو الذيفانات (Toxins)، أو الأدوية. ويجب معالجة الإسهال الجرثومي أو الطفيلي (Parasitic) بالعوامل المناسبة للعدوى. ويجب معالجة الإسهال المُحرَّض بالأدوية بإيقاف استعمال الدواء، إذا كان ذلك ممكناً.

وبشكل أساسي، يمكن استعمال الأدوية التي تُسبب الإمساك لمعالجة الإسهال. وكلها تُعطى عن طريق الفم. والتأثير الثانوي الأكثر شيوعاً هو الإمساك (مفاجأة!).

تشمل الأفيونات (Opiates) المستعملة في معالجة الإسهال كل من
الديفينوكسييلات (Diphenoxylate) واللوبراميد (Loperamide).

هناك أيضاً مساحيق ماصّة، مثل الكاوبكتات (Kaopectate)، والتي
تُستعمل في معالجة الإسهال. ويمكن لساليسيلات البزموت (Pepto-bismol) أن
تُغطي الأسطح المخاطية المهيجة (Irritated).

تُقسم الأدوية المُستعملة في معالجة الإمساك إلى مجموعتين: العوامل المُشكلة
للكتلة (Bulk-forming agents) والمُنبّهات (Stimulants) والمُسَهِّلات
(Cathartics) تُؤخذ هذه الأدوية أيضاً عن طريق الفم. وبعضها يمكن أن يُعطى
بالغرز داخل المُستقيم (Rectum).

تحتوي العوامل المُشكّلة للكتلة المستعملة لمعالجة الإمساك مادة نباتية
تمتص الماء وتُليّن البراز. وهذه تشمل:
بولي كاربوفيل الكالسيوم (Calcium polycarbophil)
الميثيل سلولوز (Methylcellulose)
البسيليوم (Psyllium)

تُزيد المنبّهات المستعملة لمعالجة الإمساك كمية الماء والكهارل
(Electrolytes) في الغائط (Feces) وتُزيد الحركة. وهذه تشمل:
البيزاكوديل (Bisacodyl)
الدانثرون (Danthron)
الفينول فثالين (Phenolphthalein)
السنا (Senna)

من المحتمل أنك قد ميّزت هذه الأدوية أكثر من خلال أسمائها التجارية مثل
مثياميوسيل (Metamucil) (بسيليوم Psyllium)، و (دولكولاكس Dulcolax)
(بيزاكوديل Bisacodyl)، و إكس لاكس EX LAX (فينول فثالين Phenolphthalein). وهذا يساعد على التذكّر أي منها هو من مُشكّلات الكتلة وأي
منها هو من المنبّهات.

هناك زوجان آخران قد تسأل عنهما. الأملاح الملحية (Salin salts) للمغنزيوم والصوديوم (Milk of magnesia) التي تسحب الماء إلى داخل القولون (Colone). والدوكوسات (Docosate) (دولاس: COLACE) التي تُحسِّن نفاذ الماء والدهن إلى داخل الغائط.

يستخدم الطرز الأولي لمعالجة التهابات القولون التقرُّحية وداء كرون (Crohn's disease) الستيرويدات والسلفاسالازين (Sulfasalazine).

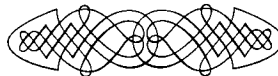
يُعدّ 5- أمينوساليسيلات (5-ASA) المُستَقَلَّب الفعّال للسلفاسالازين (Sulfasalazine)، والذي يُستعمل لمعالجة داء كرون.

يُستقلب السلفاسالازين في القولون، بواسطة الجراثيم المقيمة، إلى 5- أمينوساليسيلات (5-ASA) وسلفابيريدين (Sulfapyridine). والسلفابيريدين يُمتص، بينما 5- أمينوساليسيلات تبقى في القولون.

الإنفليكسيماب (Infliximab) هو ضدُّ أحادي النسيلة (Monoclonal antibody) الذي يرتبط بعامل نخر الورم الألفا (Tumor necrosis factor- α) (TRF- α) ويثبّطه، وهو طبيعة بروتين التهابي يُنتج من قِبَل الخلايا المناعية (Immune cells). وقد تمت الموافقة عليه لاستعماله في معالجة داء كرون المتواسط والوخيم والحَرُون (Refractory) على المعالجة الطبية.

الأورليستات (Orlistate) هو مُثبِّط الليباز (Lipase) يُستعمل لمعالجة السمنة (Obesity).

يرتبط الأورليستات مع الليباز البنكرياسية والمعدية ويُعطّل الإنزيم. وهذا يُخفِّض الدهن القوتي (Dietary fat) بحوالي 30%. وتتضمن التأثيرات الضائرة التَطْبُّل (Flatulence)، والتبقيع الزيتي (Oil spotting)، والإلحاح الغائطي (Fecal urgency).



الفصل الثالث والأربعين

المُسكِّنات غير المُخدِّرة والأدوية المُضادة للالتهاب

(Nonnarcotic analgesics and anti-inflammatory drugs)

تنظيم الصنف

الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)

الساليسيلات، بما فيها الأسبرين

الأسيتامينوفين

مستحضرات الذهب

العوامل المضادة للنقرس

الأدوية المستعملة في معالجة الصداع

تنظيم الصنف (Organization of class)

تضع بعض الكتب المدرسية هذه الأدوية بعد المسكنات الأفيونية ومجموعة أدوية أخرى مضادة لالتهاب المفاصل مع بعضها. وسندرس هنا بشكل أساسي بعض الملامح البارزة للمسكنات غير المخدِّرة (Nonnarcotic analgesics) وبعض العوامل المضادة للالتهاب. وقد ضُمَّت أيضاً الأدوية المستعملة لمعالجة النقرس والشقيقة (Migraine) وإن المجموعة الأوسع هنا هي الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs). وتشمل هذه المجموعة الأسبرين والساليسيلات. ومع ذلك، إن للأسبرين والساليسيلات بعض الملامح الخاصة الهامة، ولهذا فقد فصلتُها للتأكيد على هذه الملامح.

الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية
(Nonsteroidal ant-inflammatory drugs; (NSAIDs)

الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)	
ميكلوفينامات (Meclofenamate)	إيبوبروفين (Ibuprofen)
نابوميتون (Nabumetone)	إندوميثاسين (Indomethacin)
أوكسابروزين (Oxaprozin)	كيتورولاك (Ketorolac)
فينيل بيوتازون (Phenylbutazone)	نابروكسين (Naproxen)
بيروكسيكام (Piroxicam)	ديكوفيناك (Diclofenac)
سولينداك (Sulindac)	إيتودولاك (Etodolac)
سوبروفين (Suprofen)	فينوبروفين (Fenoprofen)
تولمتين (Tolmetin)	فلوريبيروفين (Flubiprofen)
	كيتوبروفين (Ketoprofen)

قارن هذه القائمة مع تلك الموجودة في كتابك المدرسي أو النشرات الدوائية. ويبدو أنه لا يوجد نظام أو تناغم لهذه الأسماء.

يُعتقد أن جميع مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) (بما فيها الأسبرين) تمارس تأثيرها الإكلينيكي من خلال تثبيط تخليق البروستاجلاندين (Prostaglandin).

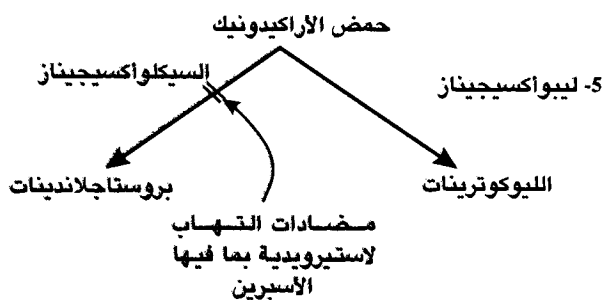
إن المقر الأولي للفعل هو إنزيم السيكلوأكسيجيناز [(Cyclooxygenase; COX)، الذي يُحَفِّزُ تحوُّل حمض الأراكيدونيك (Arachidonic acid) إلى البروستاجلاندين والإندوبيروكسيد (Endoperoxide) (الشكل 1-43)]. والبروستاجلاندينات تُحوَّرُ مُكوِّنات الالتهابات. وهي مُكْتَنَفَةٌ أيضاً في ضبط حرارة الجسم، وانتقال الألم، وتكدُّس الصُّفِيحات (Platelet aggregation)، وتأثيرات أخرى. وهي لا تُخزَّنُ بالخلايا، ولكنها تُخلَقُ وتُطلَقُ حسب الطلب. وإن عُمرها

النَّصفي هو عدة دقائق فقط. ولهذا، عندما تتحكَّم بالإنزيم الذي يصنع البروستاجلاندينات، فإنك تتحكَّم بالبروستاجلاندينات نفسها.

ثمة شكلان إسويان (Isoforms) لإنزيم السيكلوأكسيجيناز (COX) السيكلوأكسيجيناز 1- (COX-1) يُعبَّر عنه بنيوياً (Constitutively) في معظم النُّسج ويُعتقد بأنه يحمي المُخاطية المَعِدِيَّة. والسيكلوأكسيجيناز 2- (COX-2) يُعبَّر عنه بنيوياً في الدماغ والكلية ويُحرَّض عند مقدرات الالتهاب. وإن السيكلوأكسيجيناز 1-، وليس السيكلوأكسيجيناز 2-، موجودة في الصُّفِيحات. وإن مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) الأقدم تُثبِّط كلا الشكلين الإسويين لإنزيم السيكلوأكسيجيناز (COX). وقد بدأت مثبطات السيكلوأكسيجيناز 2- بالظهور حالياً.

من الناحية النظرية، يجب أن يكون أي مثبِّط نوعي لإنزيم السيكلوأكسيجيناز 2- (COX-2) مضاداً للالتهاب دون أن يؤدي السبيل المَعِدِي المعوي أو يُبدِّل وظيفة الصُّفِيحات.

تشمل مثبطات السيكلوأكسيجيناز 2- (COX-2) الروفيكوكسيب (Rofecoxib) والسيليكوكسيب (Celecoxib).



(الشكل 1-43): تذكر أن حمض الأراكيدونيك يتحوَّل إلى كل من البروستاجلاندينات والليوكوترينات (Leukotrienes). وإن مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) تُثبِّط إنزيم السيكلوأكسيجيناز، وبالتالي، تُثبِّط تكون البروستاجلاندينات.

تملك جميع مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) (بما فيها الأسبرين) تأثيرات مُسكّنة، وخافضة للحرارة (Antipyretic)، ومضادة للالتهاب. وتملك مضادات الالتهاب اللاستيرويدية الأقدم (اللانوعية) (Nonspecific) أيضاً تأثيرات مضادة للثخثر (Antithrombotic).

تُستعمل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (بما فيها الأسبرين) في معالجة الألم المتوسط، والتهاب الوتر (Tendinitis)، والحرق الشمسي، والتهاب المفاصل، والفصال العظمي (Osteoarthritis)، وهذا فقط بعض من معالجات أخرى.

التأثيرات الضائرة الأكثر شيوعاً لمضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) (بما فيها الأسبرين) هي الإصابة المعدية المعوية والإصابة الكلوية.

ومن المأمول أنه سيكون لمثبطات السيكلوأكسجيناز 2- (COX-2) النوعية التأثيرات الثانوية الأقل، على الرغم من أنه أبلغ عن سُمية كلوية. تتكون الإصابة المعدية المعوية من التهاب المعدة والقرحات. يُستعمل الميزوبروستول (Misoprostol)، المضاهي التخليقي للبروستاجلاندين، للوقاية من حدوث القرحات المُحرّضة بمضادات الالتهاب اللاستيرويدية. وتسبب مضادات الالتهاب اللاستيرويدية قلة البول (Oliguria)، واحتباس السوائل، وزيادة إفراغ الصوديوم، والفشل الكلوي. وتُسبب مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) أيضاً إطالة زمن النزف.

تختلف الأدوية فيما يتعلق بتأثيراتها الثانوية على الجهاز العصبي المركزي (CNS)، ومدة الفعل (التأثير)، ودرجة مُناهضة (تضاد) الصفيحات (Platelet antagonism)، (النزف)، والسُمية المعدية المعوية.

يمكن إعطاء الكيتورولاك (Ketorolac)، وهو أحد مضادات الالتهاب اللاستيرويدية، داخل العضل أو داخل الوريد.

والكيتورولاك هو مضاد الالتهاب اللاستيرويدي الوحيد القابل للحقن المتوافر حالياً.

الساليسيلات، بما فيها الأسبرين (Salicylates, including aspirin)

يسبب الأسبرين سبب تعطيل السيكلوأكسجيناز (COX) بشكل مُتَعَدِّر العكس (Irreversible). وهو مضاد الالتهاب اللاستيرويدي الوحيد الذي يفعل ذلك.

يُسْتَقَلَّبُ الأسبرين، والساليسيلات الأخرى، إلى حمض الساليسيليك (Salicylic acid)، الذي هو العامل الفعال (الشكل 43-2). يُؤَسِّتِل (Acetylate) الأسبرين إنزيم السيكلوأكسجيناز، مما يسبب تعطيلاً مُتَعَدِّر العكس للإنزيم. ولهذا، فإن تأثيراته تدوم حتى يقوم الجسم بتوليد الإنزيم من جديد.

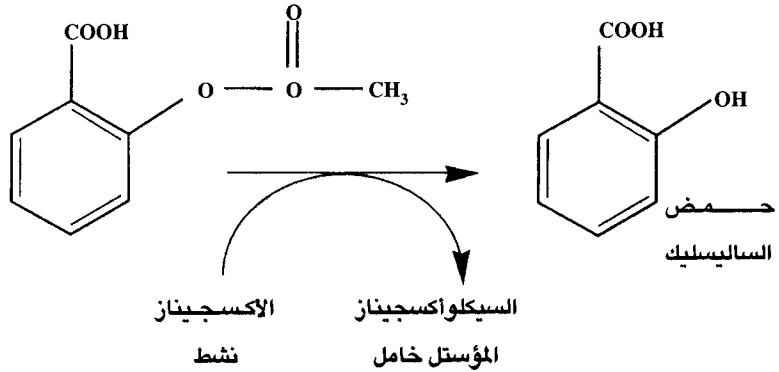
الأسبرين يُنْقِص الحرارة، ويُخَفِّف الألم الطفيف (Minor pain)، ويُخَفِّف الالتهاب، ويمنع جُلطات الدم (Blood clots). والأفعال (التأثيرات) الخافضة للحرارة والمُسَكِّنة تُتَوَسَّلُ بِفعل في الجهاز العصبي المركزي (CNS). وقد أظهر الأسبرين أنه يقي من النوبات القلبية (Heart attacks)، ومن المحتمل أن هذا الأمر يعود إلى فعل الأسبرين المُضاد للتجلُّط من خلال تثبيط إنتاج الثرومبوكسان A_2 (Thromboxan A_2). يُعَدُّ الأسبرين حالياً أيضاً عنصراً أساسياً في تدبير احتشاء العضلة القلبية الحاد (Acute myocardial infarction).

يتربط استعمال الأسبرين بمتلازمة «راي» (Reye's syndrome) عند الأطفال.

تتميز متلازمة راي الجهاز العصبي المركزي (CNS)، وإصابة كبدية، ونقص سكر الدم، وأسبابها غير معروفة. وقد هبط وقوع حدوث متلازمة راي بشكل كبير مع تثقيف الجمهور بعدم إعطاء الأسبرين للأطفال.

تُسبب الجرعة المُفْرِطَة (Overdose) للأسبرين التسمُّم بالساليسيلات (Salicylism) وتتضمن الأعراض الطنين في الأذن (Tinnitus)، والأزيز (Dizziness)، والصداع، وارتفاع الحرارة، والتبدُّلات في الحالة النفسية (Mental).

لاحظ أن الجرعة المُفْرِطَة تُسبب الأعراض عينها التي يعاني منها المريض (الصداع، والحرارة).



(الشكل 43-2): يُستقلب الأسبرين إلى حمض الساليسيليك بنزع مجموعة الأستات. وإذا ما أُخذت الساليسيلات من قِبَل إنزيم السيكلوأكسجيناز، فعندها يتعطل الإنزيم. وفي هذه الطريقة يسبب الأسبرين تثبيطاً مُتَعَدِّراً العكس (Irreversible) للسيكلوأكسجيناز.

إن تبدلات الباهاء (pH) بعد ابتلاع كمية كبيرة من الأسبرين مُعَقَّدة، ولكن فهمها من الأهمية بمكان.

1- يسبب تنبيه مركز التنفس النُخاعي زيادة في التهوية (Ventilation). وهذا يقود إلى القلاء التنفسي (Respiratory alkalosis) [ارتفاع في الباهاء (pH) وانخفاض في ضغط ثاني أكسيد الكربون ($\downarrow pCO_2$)].

2- هناك عدم توازن للفسفَته الأَكْسَدِيَّة (Oxidative phosphorylation) وهذا يقود إلى زيادة في ثاني أكسيد الكربون (CO_2) في البلازما، والتي تنبّه لاحقاً مركز التنفس.

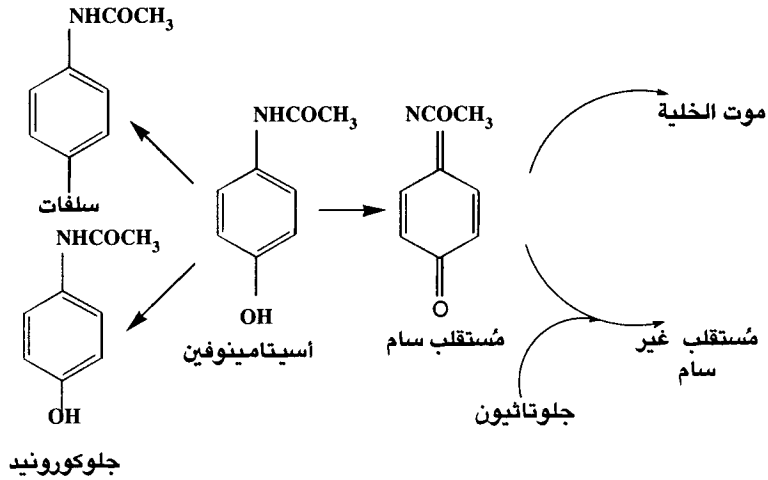
للأسبرين حرائك (Kinetics) من الرتبة صفر (Zero-order).

أذكر الحرائك من الرتبة صفر؟ يُستقلب الأسبرين وحمض الساليسيليك بواسطة إشباع الجلوكورونيد (Glucuronidation) - [وهو تفاعل إنزيمي يُمكن أن يكون مُشَبَّعاً (Saturated)]. ولهذا، يصبح الإطراح من الرتبة صفر [حرائك تشبُّعية (Saturates kinetics)] وهذا ينعكس في العمر النصفى (Half-life) في البلازما، الذي يزداد بزيادة الجرعات. تذكّر أن للأسبرين مدة فعل طويلة بسبب التعطيل

مُتَعَذِّرُ العكس للسيكلوأوكسيجيناز (COX)، وهذا مثال آخر عن العمر النصفى الذي لا يتوافق مع مدة الفعل.

الأسيتامينوفين (Acetaminophen) [الباراسيتامول Paracetamol]

إن للأسيتامينوفين (Acetaminophen) أفعال مُسَكِّنة وخافضة للحرارة، ولكن ليس له فعالية مضادة للالتهاب أو مضادة للخبثار.



(الشكل 3-43): يمكن أن يُسْتَقْلَبُ الأسيتامينوفين حسب ثلاثة اتجاهات (السهم: Arrows). يعطي أحد الاتجاهات مُسْتَقْلَباً ساماً للخلايا الكبدية. ومع ذلك، يمكن للجلوتاثيون (Glutathione) أن يرتبط مع هذا المُسْتَقْلَبِ السام ويجعله غير سام. وهناك فقط كميات محدودة من الجلوتاثيون متوافرة. ولهذا، فيمكن أن تكون الجرعات الكبيرة سامة.

الأسيتامينوفين يثبُط تخليق البروستاجلاندين فقط بشكل ضعيف وليس له تأثير على تكدُّس الصفائح.

يمكن أن يُسبب الأسيتامينوفين (Acetaminophen) ضرراً كبدياً مُمِيتاً.

في حالة الجرعة المُفْرطة، يكون القلق الرئيسي هو الضرر الكبدى. ويبدو أن هذا يتواسط بارتباط المُسْتَقْلَبِ السام مع الكبد نفسها (الشكل 3-43). ويمكن منع

السُّمِّيَّة بإعطاء مادة معطية للسلفهيدريل (Sulfhydryl donors) مثل ن - الأستيتيل سيستيين (N-acetylcysteine) عن طريق الوريد، إذا ما بُدئ بالمعالجة بشكل سريع.

مُستحضرات الذهب (Gold preparations)

تُستعمل بعض مُستحضرات الذهب في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي.

إن آلية الفعل لهذه المركبات غير معروفة. والأمر الأكثر أهمية هنا هو تمييز الأسماء.

الأورانوفين (Auranofin) هو مُستحضر ذهب فعال فموياً.

مستحضرات الذهب الأخرى المستعملة بشكل شائع هي الأوروثيوجلوكوز (Aurothioglucose) وثيومالات الذهب والصدويوم (Gold sodium thiomalate). إذا تذكَّرت أن "Au" يرمز إلى الذهب في الجدول الدوري (Periodic table) (الكيمياء العامة، أتذكر؟)، فيجب أن لا يكون لديك مشكلة في تمييز الاسم.

العوامل المضادة للنقرس (Antigout agents)

ثمة بعض الحقائق هنا يتوجب أن تعرفها. تذكَّر أن النقرس هو تراكم حمض اليوريك (Uric acid) في الأنسجة. والالتهاب (Inflammation) ينتج من هجرة الكريات البيض إلى المفصل في محاولة لإزالة بلورات حمض اليوريك.

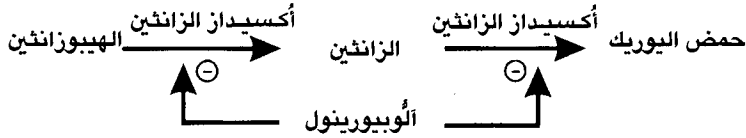
تحتاج إلى التمييز بين النقرس الحاد والمزمن. فبالنسبة للنقرس الحاد، يمكن استعمال الكولشيسين (Colchicine)، أو مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)، أو القشـرانيات السُّكـرية (Glucocorticoids) داخل المفصل (Intra-articular).

يمكن استعمال الكولشيسين في النوبات الحادة للالتهاب المفاصل النقرسي. فهو يُخفِّف الالتهاب.

الكولشيسين، العامل التقليدي، يُثبِّط تنشيط الكريات العَدَلِة (Neutrophil). ومضادات الالتهاب اللاستيرويدية أقل نوعية للنقرس من الكولشيسين، ولكنها فعالة. يجب معالجة فرط حمض يوريك الدم عند المرضى المصابين بنوبات راجعة (ناكسة)، وعند الذين لديهم نقرس مزمن أو دليل على وجود التَّوْف (Tophi).

يُعدّ الألوبيورينول (Allopurinol) عاملاً مُخَفِّضاً لليورات (Urate-lowering) والذي يثبِّط أكسيداز الزانثين (Xanthine oxidase). وهذا يُنقص تخليق حمض اليوريك.

وقبل البدء بالمعالجة بالعوامل المخفّضة لليورات، يجب أن يكون المريض خالياً من أية علامات التهابية. تحاول المعالجة الدوائية لفرط حمض يوريك الدم أن تُزيد إفراغ حمض اليوريك من خلال إنقاص إعادة الإمتصاص الأنبوبي (Tubular) أو إنقاص تخليق حمض اليوريك (الشكل 4-43).



(الشكل 4-43): يتشكل حمض اليوريك من الهيبوزانثين (Hypoxanthine) والزانثين (Xanthine) بواسطة إنزيم أكسيداز الزانثين. والألوبيورينول يثبِّط أكسيداز الزانثين.

الأدوية المستعملة في معالجة الصداع

(Drugs used in the treatment of headache)

تُعدّ مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) عماد معالجة الصداع. وتتطلب الشقيقة (الصداع النّصفي: Migraine) غالباً معالجة تخصصية. يمكن تقسيم الأدوية المستعملة لمعالجة الشقيقة إلى مجموعتين اثنتين: معالجة النوبات الحادة والوقاية من النوبات.

الأدوية المستعملة في معالجة نوبات الشقيقة الحادة
قلوانيات الأرجوت (Ergot alkaloides)
ثنائي هيدروإرجوتامين (Dihydroergotamine) إرجوتامين (Ergotamine) (يُعطى أحياناً في توليفة مع الكافيين)
نواهض مُستقبلات [5-HT ₁ - «التريبانتات»] (5-HT ₁ -) Receptor Agonists (“-Triptans”)
ناراتريبتان (Naratriptan) ريزاتريبتان (Rizatriptan) سوماتريبتان (Sumatriptan) زولميتريبتان (Zolmitriptan)

إن قلوانيات الأرجوت فعالة أكثر عندما تُؤخذ باكراً عند النوبة، وإذا ما استُعملت بشكل متكرر، فيمكن أن يحدث ارتداد للصداع. تُؤثر نواهض مستقبلات (5-HT₁) على الأوعية الدموية داخل القحف (Intracranial) وعلى نهايات الأعصاب الحسية المحيطية، مما يؤدي إلى تضيق الأوعية وزيادة إطلاق الببتيدات العصبية الالتهابية. ويبدو أنها تكون فعالة أكثر لمعالجة نوبات الشقيقة الحادة أكثر من قلوانيات الأرجوت. إن للسوماتريبتان في شكله الأنفي (Nasal) والقابل للحقن (Injectable) بدء انطلاق فعل أسرع من الأشكال الفموية.

لقد استُعملت أعداد كبيرة من مركبات تنتسب إلى أصناف دوائية متنوعة للوقاية من الشقيقة. إلا أنه لم يُكتب النجاح لأي منها. فبالنسبة للوقاية المستمرة، تُستعمل مُحصرات المستقبلات البيتا (β) بشكل شائع.

الفصل الرابع والأربعين

كابتات المناعة

(Immunosuppressives)

تنظيم الصنف

السيكلوسبورين والميكوفينولات موفيتيل

الأدوية السامة للخلية

الأضداد أحادية النسيلة

تنظيم الصنف (Organization of class)

إن الفارماكولوجيا المناعية (Immunopharmacology) هي دراسة استعمال الأدوية لتحويل الاستجابة المناعية. والتطبيق الرئيسي في هذا الحقل للطب الإكلينيكي هو مع الأدوية التي تكبُت الاستجابة المناعية. تُستعمل هذه الأدوية في معالجة الأمراض المتعلقة بالمناعة الذاتية (Autoimmune) [الوهن العضلي الوبيل (Myasthenia gravis)، والتهاب المفاصل الروماتويدي] وفي زرع الأعضاء.

السيكلوسبورين والميكوفينولات موفيتيل

(Cyclosporine and mycophenolate mofetil)

يُنَبِّطُ السيكلوسبورين (Cyclosporine) الاستجابات المناعية المتواسطة بالخلايا والأضداد (Antibodies) وهو دواء الاختيار للوقاية من رفض الطُعْم (Transplant).

يؤثر السيكلوسبورين بشكل خاص في الخلايا التائية (T cells)، مع قليل من التأثير أو بدونه على نشاط الخلايا البائية (B cells) وتُعدّ السُميَّة للكلية هي التأثير الثانوي الرئيسي.

إن التاكروليموس (Tacrolimus) والسيروليموس (Sirolimus) هما دواءان جديدان مشابهان للسيكلوسبورين.

والميكوفينولات موفيتيل هو الدواء الكابت للمناعة الأحدث. ويعطى كطليعة دواء (Prodrug) الذي يُفَعَّل ليصبح حمض ميكوفينوليك (Mycophenolic) المركب الفَعَّال. وهو مُثَبِّط انتقائي بشكل كبير للإنزيم الحاسم في تخليق (De novo synthesis) الجوانوزين (Guanosine). يعتمد تكاثر اللِّمفاويات (Lymphocytes) على مسلك للتخليق البيولوجي للبيورين (Purine). تستطيع مُعْظَم خطوط الخلايا (Cell lines) الأخرى صيانة الوظيفة بمسلك العلاج الإنقاذي (Salvage pathway). ولهذا، فإن حمض الميكوفينوليك هو مُثَبِّط لِمفاوي نوعي قوي.

الأدوية السامة للخلايا (Cytotoxic drugs)

ثمة بعض الأدوية قادرة على قتل الخلايا المُؤَهَّلة مناعياً. وهذه تقتل الخلايا المنقسمة (Dividing) بشكل مُفضَّل، ولهذا لها المشكلات نفسها التي ناقشناها للأدوية المضادة للسرطان (راجع الفصل 35).

يستعمل الأزاثيوبرين (Azathioprine) والسيكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide) لأجل كبت المناعة.

الأضداد أحادية النسيلة (Monoclonal antibodies)

يُحصِر البازيليكسيماب (Basiliximab) والداكليزوماب (Daclizumab) الإنترلوكين-2 (IL-2) - المتواسط بتنشيط اللِّمفاويات التائية (T lymphocytes) وهما من الأضداد أحادية النسيلة البشرية - الفأرية (Mouse-human monoclonal antibodies) مُسْتَقْبَلة الإنترلوكين-2.

والموروموناب (Muromonab) هو ضد فأري أحادي النسيلة يرتبط مع مُعَقَّد البروتين (CD3) على اللِّمفاويات التائية (T)، مما يُحصِر التعرف على المُستضِد (Blocking antigen recognition).

الفصل الخامس والأربعين

الأدوية المستعملة في تخلخل العظم

(Drugs used in osteoporosis)

تنظيم الصنف

الإستروجينات

الكالسيوم

البیسفوسفونات

المؤثرات النوعية الانتقائية لمستقبلات الإستروجين

العوامل الأخرى

تنظيم الصنف (Organization of class)

لقد تم توسيع اختيارات الوقاية والمعالجة لتخلخل العظم بشكل كبير في السنوات الخمس الماضية ومن المحتمل الاستمرار في تبدل هذه الاختيارات في السنوات القادمة. وقد تمت تغطية بعض هذه الأدوية في مكان آخر من هذا الكتاب، ولكن العديد من هذه الأدوية لا يُناسب وضعه مع فئات أخرى، ولهذا وضع هذا الفصل لتجميع هذه المعلومات ووضعها مع بعضها في مكان واحد.

تهدف المعالجة الدوائية إلى كل من الوقاية من فقد العظم ومعالجة تخلخل العظم المُثبت (زيادة كتلة العظم وإنقاص الكُسور).

يُعدّ تخلخل العظم المصطلح المستعمل لمجموعة من الأمراض المتميزة بفقْد كتلة العظم. وهو الأكثر شيوعاً لأمراض العظم الاستقلابية وأهم سبب في المَرَضَة (Morbidty) عند المُسنين.

تذكّر أن العظم بحالة مستمرة في التشكّل والارتشاف (Resorbing) وتتنوع

معدلات إعادة النمذجة (Remodeling) بين الأشخاص، وبين العظام المختلفة، وفي مختلف الأعمار. ويلعب النظام الغذائي والجهد دوراً رئيسياً في صيانة كتلة العظم.

الإستروجينات (Estrogens)

تمت دراسة الإستروجينات بتفصيل أكبر في الفصل السابع والثلاثون.

تُعزز الإستروجينات احتباس الكالسيوم وتؤخر فقد العظم.
يُستعمل الإستروجين للوقاية من فقد العظم بعد سن الإياس (Menopause) وليس للإستروجين فعالية في زيادة كتلة العظم التي فقدت سابقاً.

الكالسيتونين (Calcitonin)

يُنظم الكالسيتونين، الذي يُنتج بشكل طبيعي في الجسم، مستويات الكالسيوم من خلال تثبيط النشاط الناقض للعظم (Osteoclastic) (كسر العظم). يمكن استعمال الكالسيتونين في تخلخل العظم الموطد (Established osteoporosis)، ولكن لم تُظهر الدراسات فوائد واضحة لاستعماله. ويجب أن يُعطى تحت الجلد أو بطريق الإريذاذ الأنفي. وللكالسيتونين فعل مُسكّن، والذي قد يكون مفيداً عند المرضى المُصابين بكُسور.

البيسفوسفونات (Bisphosphonate)

البيسفوسفونات

أليندرونات (Alendronate)

كلودرونات (Clodronate)

إيتيدرونات (Etidronate)

باميدرونات (Pamidronate)

ريزيدرونات (Risedronate)

تيلودرونات (Tiludronate)

تُثبِط البيسفوسفونات النشاط الناقي للعظم وتُزيد التَّقلُّب (Turnover) والارتشاف (Resorption) وقد ظهر بأنها تُنقص وُقُوع الكُسُور.

أظهرت هذه العوامل أنها تُحسِّن كتلة العظم في تخلُّل العظم الموطَّد. وهي لأتمتص جيداً في السبيل المعدي المعوي، ويتناقص الامتصاص أكثر بوجود الطعام. وقد استعملت أيضاً في داء باجيت (Paget's disease).

المؤثرات النوعية الانتقائية لمستقبلات الإستروجين (Selective estrogen receptor modulators;SERMs)

أدخلت هذه الأدوية في (الفصل 37) وللمؤثرات النوعية الانتقائية لمستقبلات الإستروجين درجات مختلفة في الفعالية الناهضة للإستروجين أو المُنَاهِضَة في مختلف الأنسجة.

تمت الموافقة على استعمال الرالوكسيفين (Raloxifene) للوقاية من تخلُّل العظم التالي للإياس (Postmenopausal).

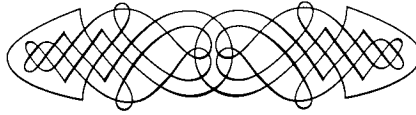
يُعدّ الرالوكسيفين ناهِضاً للإستروجين في العظم ومُنَاهِضاً في الثدي والرحم كليهما. ومن المأمول أنه لا يُزيد وقوع سرطانات الثدي والرحم. ورغم أن استعمال الرالوكسيفين الذي يُنقص وقوع الكُسُور لم يُحدِّد بعد، إلا أن التجارب مستمرة. وتستطيع المؤثرات النوعية الانتقائية لمستقبلات الإستروجين (SERMs)، مثل الإستروجين، زيادة اختطار حدوث الانصمام الخُثاري (Thromboembolism).

عوامل أخرى (Other agents)

يُستعمل الفيتامين (D) وإضافات الكالسيوم لمعالجة تخلُّل العظم. وقد يحدث عَوَزُ فيتامين (D) عند النساء المُسنات المحصورات داخل بيوتهن.

وقد أظهرت إضافة الكالسيوم بأنها تُنقص فقْد العظم عند النساء في السن التالي للإياس، ولكن لأتزيد كثافة العظم التي كانت قد حدثت. ويتواجد الكالسيوم بكميات كافية في معظم الأنظمة الغذائية. وتتوافر إضافات (Supplements) الكالسيوم بشكل أملاح متنوعة.

إن إعطاء الفلوريد (Fluride)، بجرعات مُنخفضة، هو قيد الدراسة لمعالجة تخلُّل العظم. وتُتَرح البيِّنات أنه يستطيع الإِسْهام بإعادة بناء العظم. أما الجرعات الأعلى، التي اختُبرت باكرًا، فإنها تُنتج عظاماً قَصيماً (Brittle) للغاية.



الفصل السادس والأربعين

علم السُّموميات والتَّسَمُّ

(Toxicology and poisoning)

مبادئ السُّموميات

المبادئ العامة في معالجة التَّسَمُّ

الدرياقات النوعية

مبادئ السُّموميات

علم السُّموميات هو دراسة التأثيرات السامة أو المؤذية للمواد الكيميائية. ويُعنى أيضاً بأعراض ومعالجة التَّسَمُّ واستعراف السُّم.

إن تنوع التأثيرات الضائرة الكامنة وتنوع المواد في البيئة يجعلان من السُّموميات علماً واسعاً جداً. وهناك حقول متعددة من السُّموميات، وتشمل الحقول البيئية (مثلاً، تلوث الهواء والماء)، والاقتصادية (مثلاً، الفحص التحليلي للمواد الكيميائية)، والكيميائية الحيوية (مثلاً، سُمِّيَّة الأدوية المستعملة لمعالجة الأمراض عند البشر والحيوانات).

إن المبادئ العامة للتأثيرات الثانوية للمواد الكيميائية هي، في الغالب، نفسها كالتي لمبادئ التأثيرات العلاجية للأدوية.

ثمة بعض التعاريف المتعلقة بالسُّموميات بشكل خاص لم تُغط في المبادئ العامة لعلم الأدوية (الفارماكولوجيا).

السُّمِّيَّة الحادة (Acute toxicity) هي التي تنتج عادة من تناول مُفرد لأي مادة بكميات كبيرة كافية لإحداث أعراض مرضية مباشرة. وفي الدراسات التي أُجريت على الحيوانات، تُمثِّل هذه التعرُّض لمادة كيميائية لمدة أقل من 24 ساعة.

السُّمِّيَّةُ المُزْمِنَةُ (Chronic toxicity) تحدث عادة من التعرض المتكرر لمدة طويلة لمادة كيميائية يكون معدل دخولها إلى الجسم يفوق معدل إخراجها (سُمِّيَّة تراكمية). في الدراسات التي أجريت على الحيوانات، فهذه تُمثِّل التعرُّض لمادة كيميائية لمدة أكثر من ثلاثة أشهر.

السُّمِّيَّةُ الفورية (Immidiate) (الأكثر شيوعاً) مقابل **السُّمِّيَّةُ الأجلة (Delayed)** تحدث التأثيرات السامة الفورية بسرعة بعد إعطاء مُفرد لمادة كيميائية، بينما التأثيرات السامة الأجلة هي تلك التي تحدث بعد فترة من الزمن [على سبيل المثال، التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي (CNS) والعمى المُسبب بالميثانول (Methanol)].

السُّمِّيَّةُ المباشرة (Direct) مقابل **السُّمِّيَّةُ غير المباشرة (Indirect)**: تنتج التأثيرات السامة المباشرة من التأثير السام للمادة نفسها. أما التأثيرات السامة غير المباشرة فهي عقابيل (Consequence) التأثيرات المباشرة، ولكنها لا تُعزى إلى فعل المادة الكيميائية في هذا النسيج. إن مثال السُّمِّيَّة غير المباشرة هو القُصور الكلوي بعد الحروق الكيميائية الوخيمة. ينتُج القُصور الكلوي بسبب نواتج تحرُّب النسيج، وليس بسبب المادة التي سببت الحرق.

المبادئ العامة في معالجة التسمُّم (General principles in the treatment of poisoning)

يُعدّ التسمُّم غير المقصود والعَرَضِي مُشكلتين طبيئتين رئيسيتين. إذ أن كل مادة طبيعية أو تخليقية يمكن أن تُسبب إصابة إذا كانت الجرعة عالية بما فيه الكفاية.

إن المعالجة الوحيدة الأكثر أهمية للمرضى المتسممين هي الرعاية الداعمة (Supportive care).

وهذا هام جداً. إذ يتوجب عليك معالجة المريض وليس السُّم. توفير دعم للمسلك الهوائي وتهوية ودعم ضغط الدم إذا لزم الأمر. إن تحريات السُّموميات في

الدم والبول تأخذ وقتاً ونادراً ما تُبدّل بالمعالجة التي تقوم بها. إذا عرّفت السّم، فيكون ذلك جيداً؛ وإذا لم تعرفه، عالج المريض.

لتقليل الامتصاص في حالة الطوارئ، عند المريض عديم الأعراض نسبياً، استعمل الفحم النباتي المُنشّط (Activated charcoal).

ثمة ثلاثة إجراءات مستعملة بشكل واسع لإنقاص امتصاص السموم في السبيل المعدي المعوي: تحريض الإقياء، وغسل المعدة، والفحم النباتي المُنشّط. وحتى يكون ذلك فعالاً، فيجب أن يُحرّض الإقياء خلال الساعة الأولى من الابتلاع (Ingestion)، ويتم ذلك بشكل أفضل إذا كان خلال الخمس دقائق من الابتلاع. ويتطلب غسل المعدة أن يُنفذ خلال الساعة الأولى من الابتلاع. وإن الإقياء المُحرّض بعرق الذهب (Ipecac) وغسل المعدة يُفرغان المعدة فقط. وإن السم الذي تحرك إلى داخل الأمعاء الصغيرة ليس منزوعاً. ويبقى الفحم النباتي المُنشّط في السبيل المعدي المعوي، إذ يمتص السّم الموجود فيه.

وبغية تعزيز الإطراح، يمكن استخدام عدد من الطرق. فالجرعات المتعددة من الفحم النباتي تُنقص العمر النصفى (Half-life) وتُزيد التصفية (Clearance). وإن زيادة باهاء (pH) البول تُعزّز إطراح الأحماض الضعيفة. يمكن استخدام الديال الدموي (Hemodialysis) والإرواء الدموي (Hemoperfusion) للمساعدة بنزع العوامل النوعية من الدم.

الدرياقات النوعية (Specific antidotes)

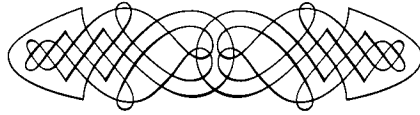
ثمة بعض الدرياقات النوعية متوافرة، بالنسبة لبعض الجرعات المُفرطة والسموم. وهذه هي مادة الفحص الرئيسية وهي سهلة للتعلّم نسبياً (وبعضها تعرفه سابقاً).

الدرياق (Antidote)	الذيفان (Toxin)
(N-acetylcysteine) <i>N</i> -اسيتيل سيستئين	أسيتامينوفين (Acetaminophen)
البال BAL (ديميركابروول Dimercaprol)	الزرنيخ، والزرنيق، والذهب، والرصاص
الجلوكاغون (Glucagon)	(Arsenic, mercury, gold, lead)
الفلومازينيل (Flumazenil)	مُحصرات المستقبلات البيتا (β-blocker)
أكسجين، أكسجين مُفرط الضغط	البنزوديازيبينات (Benzodiazepines)
(Oxygen, hyperbaric oxygen)	أول أكسيد الكربون (Carbon monoxide)
فيتامين K (Vitamin K)	الكومارين (Coumarin)
نيتريت (Nitrites)	السيانيد (Cyanide)
شُدقات رابطة للمُستضد نوعية للديجوكسين	الديجوكسين (Digoxin)
(Digoxin-specific Fab fragments)	
إيثانول (Ethanol)	إيثيلين جليكول أو ميثانول
بروتامين (Protamine)	(Ethylene glycol or methanol)
ديفيروكسامين (Deferoxamine)	هيبارين (Heparin)
بيريدوكسين (Pyridoxine)	حديد (Iron)
نالوكسون (Naloxone)	إيزونيازيد (Isoniazid)
أزرق الميثيلين (Methylene blue)	المُخدَّرات (Narcotics)
أتروپين (Atropine)، براليدوكسيم	النيتريت (Nitrites)
(Pralidoxime)	مركبات الفُسفات العضوية
	(Organophosphates)

تَفَرَّسْ هذه القائمة واستخرج تلك التي تعرفها مسبقاً. يتوجب عليك أن تتذكَّر أن الفلومازينيل هو مناهضة مُستقبلة البنزوديازيبين (Benzodiazepine) وأن النالوكسون هو مناهضة مخدرة (Narcotic). ويتوجب أن تعرف أيضاً من الكيمياء الحيوية (Biochemistry) أن الأكسجين وأول أكسيد الكربون يتنافسان على نفس المقر في الهيموجلوبين. ويتوجب أن تتذكَّر من الجهاز العصبي المُستقل أن

البراليدوكسيم يُنقذ إنزيم الأسيتيل كولينستيراز من مركبات الفسفات العضوية. ويتوجب أن تعرف مسبقاً أن فيتامين K هو الدرياق للجرعة المفرطة من الهيبارين. وهكذا، هناك، في الحقيقة، بعض المركبات الجديدة هنا فقط.

ترتبط بعض الدرياقات مباشرة بالسُّم أو تستعدله (Neutralize) فمثلاً، البال (BAL) (داي ميركابروول: Dimercaprol) يستخلب (Chelates) المعادن، والديفيروكسامين يرتبط بالحديد، والضد أحادي النسيلة للديجوكسين يرتبط مع الديجوكسين، والنتريت يستعدّل السيانيد. وإن أحد الدرياقات الأكثر أهمية هو استعمال الإيثانول لمعالجة التسمم بالإيثيلين جليكول أو الميثانول. وإن كلا الإيثيلين جليكول والميثانول يتأكسدان بالإنزيم نازعة هيدروجين الكحول (Alcohol dehydrogenase) ويتحولان إلى مركبات سامة. وإن الجرعات العالية من الإيثانول تستنفذ فعلياً كل الإنزيم نازعة هيدروجين الكحول، وهكذا فلا تتشكل المُستقلبات السامة للإيثيلين جليكول والميثانول.



المحتويات

س	تقديم الأمين العام
ف	المترجم
1	الفصل الأول: من أين نبدأ
	القسم الأول
5	مبادئ عامة
7	الفصل الثاني: نظرية المُستَقْبَلَة
7	النواهض
8	النجاعة والفعالية
10	المُنْسَب العلاجي
12	المُنَاهِضَات (الضواد)
14	النواهض العكسيّة
17	الفصل الثالث: الامتصاص، التوزُّع، والتصفيّة
17	أثر المرور الأول
17	كيف تعبر الأدوية الأغشية
21	التوافر البيولوجي
22	تصفية الجسم الإجمالية
25	الفصل الرابع: الحرائك الدوائية
25	حجم التوزُّع
27	حرائك الرتبة الأولى
30	حرائك الرتبة صفر
31	تركيز الحالة الثابتة

- 33 الزمن اللازم للوصول للحالة الثابتة
- 35 جرعة التحميل
- 37 الفصل الخامس: استقلاب الدواء والإطراح الكلوي
- 37 الاستقلاب الكبدي
- 38 الافراغ الكلوي

القسم الثاني

- 39 الأدوية التي تؤثر على الجهاز العصبي المُستقل
- 41 الفصل السادس: مراجعة للجهاز العصبي المُستقل
- 41 لماذا تُضمَّن هذه المادة ؟
- 42 التشريح ذو العلاقة
- 46 تخليق، وتخزين، وإطلاق، ونزع النواقل
- 48 المُستقبِلات
- 50 القواعد العامة للتعصيب
- 53 الفصل السابع: النواهِض كولينية الفعل
- 53 تنظيم الصنف
- 55 النواهِض كولينية الفعل المباشرة
- 56 مُنبِّطات الكولينستيراز
- 61 الفصل الثامن: المُناهضات (الضواد) كولينية الفعل
- 61 تنظيم الصنف
- 63 المُناهضات (الضواد) الموسكارينية
- 64 المُحصِرات العُقديّة
- 64 المُحصِرات العصبية العضلية

67	الفصل التاسع: النواهِض أدرينية الفعل
67	تنظيم الصنف
68	النواهِض ذات المفعول المُباشِر
70	الدوبامين
71	العوامل ذات المفعول غير المُباشِر
		التأثيرات القلبية الوعائية للنورإبينفيرين، والإبينيفرين،
72	والأيزوبروتيرينول
75	الفصل العاشر: المناهِضات أدرينية الفعل
75	تنظيم الصنف
75	المُحصِرَات المركزية
76	مُحصِرَات المُستقبِلَات الألفا (α)
78	مُحصِرَات المُستقبِلَات البيتا (β)
80	المُحصِرَات المختلطة للمُستقبِلَات الألفا والبيتا
		القسم الثالث
83	الأدوية التي تؤثر على الجهاز القلبي الوعائي
85	الفصل الحادي عشر: الأدوية التي تُحسِّن القَلْوَصِيَّة القلبية
85	تنظيم الصنف
85	الجليكوزيدات القلبية
87	مُحاكِيات الوُدِي
89	الفصل الثاني عشر: الأدوية المُضادة لفرط ضغط الدم
89	تنظيم الصنف
91	مُدْرَات البول

94	مُنْبَطَات الإِنْزِيمِ لِلأَنْجِيوتَنْسِينِ
95	مُنَاهِضَات مُسْتَقْبِلَةِ الأَنْجِيوتَنْسِينِ II
96	مُحَصِّرَات قنَوَات الكَالْسِيُومِ
97	النَّتْرَات
99	موسعات أوعية مُباشرة أُخرى
99	مُحَصِّرَات المُسْتَقْبِلَات الأَلْفَا (α) وَالبَيْتَا (β)
101	الكلونيدِينِ
103	الفصل الثالث عشر: الأدوية المستعملة في فشل القلب
103	نظرة شاملة للفصل
103	إنقاص حِمْلِ العملِ القَلْبِيِ
104	ضبط السوائل الزائدة
104	استعرزاز القَلْوَصِيَّةِ
107	الفصل الرابع عشر: الأدوية المُضادة لاضطراب النُّظْمِ
107	تنظيم الصنف
108	أدوية الصنف (I مُحَصِّرَات قنَوَات الصوديوم)
111	أدوية الصنف [II مُحَصِّرَات المُسْتَقْبِلَات البَيْتَا (β)]
112	أدوية الصنف (III مُحَصِّرَات قنَوَات البوتاسيوم)
113	أدوية الصنف (IV مُحَصِّرَات قنَوَات الكَالْسِيُومِ)
114	أدوية أُخرى مُضادة لاضطراب النُّظْمِ
114	الأدوية التي تزيد سرعة القلب
117	الفصل الخامس عشر: الأدوية التي تؤثر على الدم
117	تنظيم الصنف

119	العوامل المُضادة للصُّفِيحات
120	مُضادات التخثر
123	الأدوية الحالة للخثرة
124	مُثَبِّطات الفسفودايستران
125	الأدوية المستعملة في معالجة فقر الدم
127	الفصل السادس عشر: الأدوية الخافضة للشحم
127	تنظيم الصنف
129	شرح إضافي للآليات
	القسم الرابع
131	الأدوية الفاعلة في الجهاز العصبي المركزي
133	الفصل السابع عشر: الأدوية المُزيلة للقلق والمُنوِّمة
133	التحمُّل والاعتماد
134	تنظيم الصنف
136	الباربيتورات
138	البنزوديازيبينات
141	بوسبيرون
143	الفصل الثامن عشر: مُضادات الاكتئاب والليثيوم
143	تنظيم الصنف
144	مُثَبِّطات استرداد السيروتونين النوعية
145	مُتغائرات الحلقات
147	مُثَبِّطات الأوكسيدان أحادي الأمين
148	مُضادات الاكتئاب الأخرى
150	الأدوية المستعملة في الاضطراب ثنائي القطب

151	الفصل التاسع عشر: مُضادات الدُهَان
151	تنظيم الصنف
153	مُضادات الدُهَان النمُوذجية
155	مُناهضات السيروتونين - الدوبامين
156	مُتلازمة الدُهَان الخبيث
157	الفصل العشرون: الأدوية المستعملة في علاج داء باركنسون
157	تنظيم الصنف
159	المعالجة بالإعاضة للدوبامين
160	المعالجة الناهضة للدوبامين
160	المعالجة المُضادة للفعل الكوليني
163	الفصل الحادي والعشرين: الأدوية المُضادة للصرع
163	تنظيم الصنف
165	تفاصيل هامة حول الأدوية الأربعة الأكثر أهمية
166	أدوية أخرى للاعتبار
169	الفصل الثاني والعشرين: المُخدَّرات (الأفيونيات)
169	تنظيم الصنف
171	أفعال المورفين والنواهِض الأخرى
173	الملامح المميزة لبعض النواهِض
174	المُناهضات أفيونية المفعول
174	مُناهضات - نواهِض أفيونية المفعول
175	الفصل الثالث والعشرين: المُبَنِّجات العامة
175	تنظيم الصنف

176	قَبْط وتوزع المَبْنُجات الاستنشاقية
177	إطراح المَبْنُجات الاستنشاقية
178	فاعلية المَبْنُجات العامة
179	الغازات النوعية والسوائل الطيارة
179	العوامل الوريدية النوعية
181	الفصل الرابع والعشرين: المَبْنُجات الموضعية
181	تنظيم الصنف
183	آلية الفعل
183	مَلامح خاصة حول العوامل الإفرادية
القسم الخامس		
185	عوامل المعالجة الكيميائية
187	الفصل الخامس والعشرين: مقدمة للمعالجة الكيميائية
187	أسلوب فهم مضادات المِكروبات
188	المبادئ العامة للمعالجة
189	التعاريف
189	مفاهيم هامة يتوجب فهمها
193	تصنيف مُضادات المِكروبات
195	الفصل السادس والعشرين: مُثَبِّطات تخليق جدار الخلية
195	المَلامح العامة
196	البيتا - لاكتامات
197	البنسليلينات
200	السيفالوسبورينات

201	الكاربينمات
202	أحاديات الحلقة البيتا لاكتامية (أزثيونام)
202	عديدات الببتيد
203	القانكوميسين
203	الباسيتراسين
205	الفصل السابع والعشرين: مُثَبِّطات تخليق البروتين
205	المَّلَامح العامة
206	الأمينوجليكوزيدات
208	التتراسيكلينات
209	الماكروليدات
210	الكلورامفينيكول
212	الكلينداميسين
213	الفصل الثامن والعشرين: مُناهِضات الفولات
213	آلية الفعل
215	مَلَامح مُنتقاة
	الفصل التاسع والعشرين: الكينولونات
217	ومطهرات المسلك البولي
217	الأدوية في هذه المجموعة
217	الكينولونات
218	الميثينامين
221	الفصل الثلاثون: الأدوية المستعملة في التدرن والجذام
221	تنظيم الصنف

222 الإيزونيازيد
223 الريفامبين
224 البيرازيناميد
224 الإيثامبيوتول
225 الدابسون
227 الفصل الحادي والثلاثين: الأدوية المضادة للفطريات
227 تنظيم الصنف
228 مُضادات الفُطريات من مجموعة البولين
230 مُضادات الفُطريات من مجموعة الأزول
231 التيربينافين والجريزوفولفين
233 الفصل الثاني والثلاثين: الأدوية الطاردة للديدان
233 تنظيم الصنف
234 الأدوية المستعملة ضد الديدان الشُرَاطِيَّة والمُنْقُوبَة
235 الأدوية المستعملة ضد الديدان المَسْوَدَة (المُدَوَّرَة)
235 الأدوية المستعملة ضد الديدان الفيلاريَّة
237 الفصل الثالث والثلاثين: الأدوية المضادة للفيروسات
237 تنظيم الصنف
238 الأدوية المضادة لفيروس العوز المناعي البشري
239 الأدوية المستعملة في النَزلة الوافِدَة
240 مُضادات الفيروسات الأخرى
243 الفصل الرابع والثلاثين: الأدوية المضادة للأوالي
243 تنظيم الصنف

244 مَلامح مُنتقاة
245 العوامل المُضادة للملاريا
246 اعتبارات علاجية
247 مَلامح خاصة
249 الفصل الخامس والثلاثين: الأدوية المُضادة للسرطان
249 تنظيم الصنف
252 علم المصطلحات والمبادئ العامة للمعالجة
255 التأثيرات الضائرة
257 العوامل المؤلِّكة
258 مُضادات المُستقلِّبات
260 المُضادات الحيوية والمنتجات الطبيعية الأخرى
262 العوامل الهرمونية
263 عوامل متنوعة
264 العوامل المعدِّلة للمناعية
264 عوامل النمو الخلوي

القسم السادس

265 الأدوية المؤثرة على الجهاز الصمَّائي
267 الفصل السادس والثلاثين: الهرمونات القشريَّة - الكُظريَّة
267 تنظيم الصنف
270 القشريَّات السُكَّرية
271 القشريَّات المعدنيَّة
272 مُنبَّطات تخليق الستيرويدات القشريَّة

273 الفصل السابع والثلاثين: الستيرويدات الجُنسية
273 تنظيم الصنف
276 الإستروجينات
277 مُضادات الإستروجين
277 البروجستينات
278 مُضادات البروجستين
278 مانعات الحَمَل الفموية
279 الأندروجينات
280 مُضادات الأندروجين
281 السيلدينافيل
الفصل الثامن والثلاثين: أدوية الدَّرقيَّة والأدوية	
283 المُضادَّة للدَّرقيَّة
283 تنظيم الصنف
284 المعالجة بالإعاضة للدَّرقيَّة
285 الأدوية التي لها فعل مُخفِّض للغُدَّة الدَّرقية
الفصل التاسع والثلاثون: الإنسولين والجلوكاكون	
287 والأدوية الخافِضة لسُكَّر الدم الفَمويَّة
287 تنظيم الصنف
288 الإنسولينات
289 العوامل الفَمويَّة الخافِضة لسُكَّر الدم
القسم السابع	
293 أدوية متنوعة

295 الفصل الأربعون: الهيستامين ومُضادات الهيستامين
295 تنظيم الصنف
296 مُناهضات المُستقبِلات H ₁
299 الفصل الحادي والأربعين: أدوية الجهاز التنفسي
299 تنظيم الصنف
300 نواهِض المُستقبِلات البيتا (β)
300 الميثيل زانثينات
301 المُناهضات كولينيَّة الفعل
301 مُعدِّلات الليكوتريين
302 الكرومولين
	الفصل الثاني والأربعين: الأدوية التي تُؤثر في السبيل
303 المُعدي المعوي
303 تنظيم الصنف
303 الأدوية التي تُؤثر في السبيل المُعدي المعوي العلوي
305 الأدوية التي تُؤثر في السبيل المُعدي المعوي السُفلي
	الفصل الثالث والأربعين: المُسكِّنات غير المُخدِّرة
309 والأدوية المُضادة للالتهاب
309 تنظيم الصنف
310 الأدوية المُضادة للالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)
313 الساليسيلات، بما فيها الأسبرين
315 الأسييتامينوفين
316 مُستحضرات الذهب

316	العوامل المضادة للنقرس
317	الأدوية المستعملة في معالجة الصداع
319	الفصل الرابع والأربعين: كابتات المناعة
319	تنظيم الصنف
319	السيكلوسبورين والميكوفينولات موفيتيل
320	الأدوية السامة للخلايا
320	الأضداد أحادية النسيلة
	الفصل الخامس والأربعون: الأدوية المستعملة
321	في تخلخل العظم
321	تنظيم الصنف
322	الإستروجينات
322	الكالسيونين
322	البيسفوسفونات
323	المؤثرات النوعية الانتقائية لمستقبلات الإستروجين
323	عوامل أخرى
325	الفصل السادس والأربعين: علم السُموميّات والتسمّم
325	مبادئ السُموميّات
326	المبادئ العامة في معالجة التسمّم
327	الدرياقات النوعية