

توصيف مقرر المداواة السريرية

اسم المقرر : المداواة السريرية Clinical Pharmacology

السنة : الخامسة

ساعات التدريس النظري : ساعة / أسبوعياً تعطى على مدار العام الدراسي ثم يجرى امتحان في نهاية العام الدراسي

ساعات التدريس العملي : لا يوجد

هذا المقرر جزء من مقرر أو مقرر مستقل : مقرر مستقل

الغايات العامة :

في المرحلة الجامعية يكون التركيز الأساسي على تمكين خريج الطب من حسن استعمال الأدوية المختلفة وفق الحالة السريرية

أهداف المقرر :

بعد إنهاء الطالب للمقرر بنجاح يجب أن يكون قادراً على :

1. تحديد الأدوية التي تستعمل في حالات خاصة (كالحمل و الارضاع و المسن و الطفل
(-----)
2. تحديد الخطط العلاجية وفق الحالة السريرية
3. استعراض زمر المضادات الحيوية المختلفة و تحديد استطباب العلاج بها وفق العامل
الممرض و ترشيدها
4. استعراض الأدوية المضادة للفيروسات و آليات عملها و أنواعها
5. استعراض الأدوية المضادة للفطور و الأوالي و الديدان و آلية عملها و طرق
استخدامها
6. شرح الأدوية المؤثرة في الدم سواءً على التخثر أو منع التخثر أو حل الخثرات و آليات
عمل كل نوع منها و استطباباته و موانع استخدامه و تداخلاته الدوائية
7. شرح استطبابات العلاج بالستيروئيدات القشرية و اختلاطاتها
8. شرح العلاج بالأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية و استخداماتها و موانع
استخدامها و تداخلاتها الدوائية
9. شرح العلاج بأدوية علاج الربو و استخداماتها و آلية عملها و كيفية تدبير نوبات الربو
الحادة بها و العلاج الوقائي بها

١٠. شرح أدوية السكري بنمطيه و استخداماتها و تأثيراتها الجانبية و تداخلاتها الدوائية و موانع استخدامها
١١. الحديث عن أدوية الجهاز الهضمي من مضادات الإقياء و مضادات الحموضة و مثبطات البروتون و مضادات الهيستامين و المسهلات و موقوفات الإسهال و آليات عملها و تأثيراتها الجانبية و تداخلاتها و موانع استعمالها
١٢. شرح الأدوية القلبية و طرق استخدامها و آلية عملها و مضادات استطبابها
١٣. شرح الأدوية المضادة للأورام و استخداماتها و تداخلاتها و موانع استعمالها
١٤. شرح الترياقات و مضادات السموم و استخداماتها
١٥. ربط الخطط العلاجية بعلم الأدوية اليقظ pharmacovigilance الذي يعرف أيضا بأمان الأدوية (التأثيرات غير المرغوبة)

وصف المقرر (الموضوعات الأساسية)

١. استعمال الأدوية في حالات خاصة
٢. التدابير العلاجية للداء السكري
٣. الاستعمالات السريرية للستيروئيدات القشرانية
٤. التدابير العلاجية لأمراض القلب و الأوعية
٥. الاستعمالات السريرية للأدوية المؤثرة في التخثر الدموي
٦. الاستعمالات السريرية للمدرات
٧. التدابير العلاجية لمرض الربو
٨. التدابير العلاجية لأمراض الجهاز الهضمي
٩. المعالجات الكيميائية
١٠. الاستعمالات السريرية لمضادات العدوى
١١. أدوية فرط الشحوم
١٢. التداخلات الدوائية الغذائية

المواضيع التفصيلية للمقرر

١ - استعمال الأدوية عند الحامل و المرضع و المسن و الطفل

٢ – التدابير العلاجية للداء السكري :

❖ الحميات الغذائية

❖ الأنسولين و مشابهاهه

❖ الأدوية الخافضة للسكر الدموي الفموية

٣ – الاستعمالات السريرية للأدوية القشرانية :

❖ القشرانيات السكرية

❖ القشرانيات المعدنية

٤ – التدابير العلاجية لأمراض القلب و الأوعية :

❑ الأدوية المقوية للعضلة القلبية

❑ الأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي

❑ الأدوية المضادة لحناق الصدر و لنقص التروية القلبية

❑ الأدوية الخافضة للضغط الشرياني المرتفع

❑ الاستعمالات السريرية للمدرات

❑ أدوية الدسم و العصيدة الشريانية

❑ الأدوية الخافضة لحمض البول

٥ – الاستعمالات السريرية للأدوية المؤثرة في التخثر الدموي :

➤ الأدوية المبدلة للارقاء البدئي

✓ الادوية المضادة لتجمع الصفائح

✓ الأدوية المرقئة

➤ الأدوية المسؤولة عن التخثر :

✓ العوامل المسؤولة عن التخثر

✓ الأدوية المبدلة لاصطناع عوامل التخثر

✓ الادوية المثبطة لفعالية العوامل الطبيعية للتخثر المضادة للتخثر

➤ الادوية المحولة للانحلال الفيبريني

✓ حالات الفيبرين

٦ - التدابير العلاجية لمرض الربو

٧ - التدابير العلاجية لأمراض الجهاز الهضمي :

❖ معالجة القرحة الهضمية

❖ معالجة الاضطرابات الهضمية المعوية

❖ الأدوية المقيئة و مضادات الاقياء

❖ الأدوية المؤثرة في الشهية

❖ الأدوية المضادة للتشنج الهضمي

❖ الأدوية المؤثرة في زمن العبور المعوي

❖ الأدوية المؤثرة في الكبد و الطرق الصفراوية

٨ - المعالجات الكيميائية

الادوية المضادة للنتشوات الورمية (مضادات السرطانات)

٩ - الادوية المضادة للأحياء المجهرية :

المضادات الحيوية (الصادات)

الادوية المضادة للفيروسات

الادوية المضادة للطفور

الادوية المضادة للأوالي

الادوية المضادة للديدان

١٠ - التداخلات الدوائية الغذائية

١١ - سوء استعمال الادوية : المكيفات

١٢ - الدرياقات

مقرر المادة : الدكتور أحمد مهدي عمر بكور

مداواة سريرية

كلية الطب البشري

جامعة حماة

السنة الخامسة

الدكتور أحمد بكور

قواعد استعمال المضادات الحيوية في الممارسة السريرية

المعالجة الكيماوية CHEMOTHERAPY :

المعالجة بالأدوية المضادة للسرطان

المعالجة بالأدوية المضادة للأحياء المجهرية

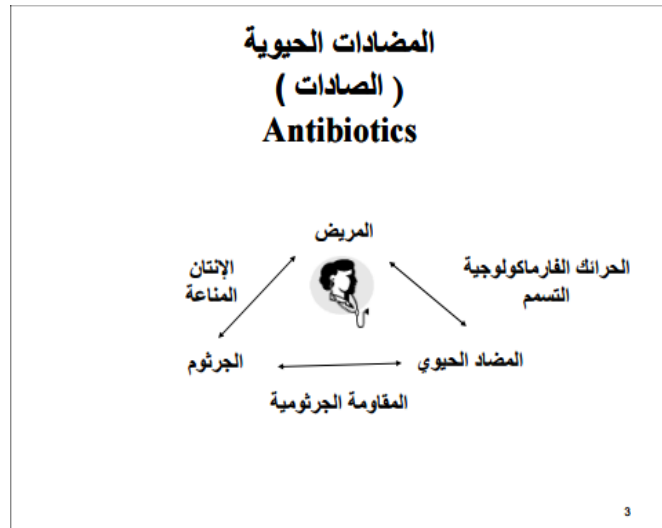
المعالجة بالأدوية المضادة للأحياء المجهرية :

مضادات الجراثيم (المضادات الحيوية) Atibacterial Drugs

مضادات الحمات الراشحة Antiviral Drugs مضادات الفطور Antifungal Drugs

مضادات الأولي Antiprotozoal Drugs مضادات الديدان Antihelmintic

DRUGS



تعريف و محطات تاريخية

المضادات الحيوية : هي مواد تستخرج من كائنات مجهرية أو تنتج بشكل صناعي تعمل على قتل أو منع نمو المتعضيات الحية

هي أدوية تسمح بتنشيط عوامل الدفاع في العضوية لتحقيق التوازن بينها و بين الجراثيم

في عام ١٩١٠ استخدم Erlich مشتقات الزرنيخ في القضاء على الافرنجي

١٩٣٥ استعمل السلفاميد عند الانسان ١٩٣٩ استعمل البنسلين عند الانسان

١٩٤٧ - ١٩٥٧ العصر الذهبي للصادات الحيوية

مصادر الصادات الحيوية

١ - طبيعية :

أ- الفطور : البنسلين - الغريزوفولفين

ب- الجراثيم : الجراثيم العصوية *Bacillus sp* (polymixin bacitracin)
الشعيات *Actinomycetes* (chloramphenicol , tetracycline)
(streptomycin)

٢ - صناعية

تصنيف الجراثيم

أولا - حسب صفات التلون بالغرام : إيجابية أو سلبية

ثانيا - حسب شكلها : مكورات Coccus أو عصيات Bacillus

ثالثا - حسب الحاجة للأوكسجين : هوائية Aerobic أو لا هوائية Anaerobic

تصنيف الصادات الحيوية

أولا - حسب فعاليتها المضادة للجراثيم

موقفة لنمو الجراثيم Bacteriostatic

مجموعة في كلمة EC STaTiC

Erythromycine و الماكروليدات الأخرى

Clindamycin

Sulfamethoxazole

Trimethoprim

Tetracyclines


Chloramphenicol

قاتلة للجراثيم Bactericidal

ثانيا - حسب طيف فعاليتها المضادة للجراثيم

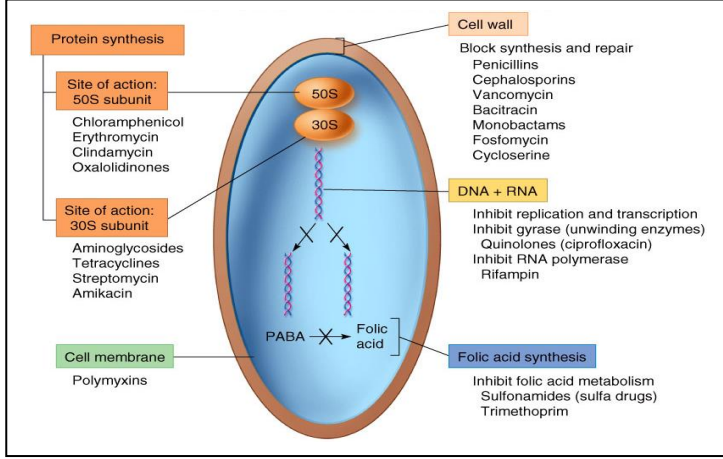
واسعة الطيف

ضيقة الطيف



Bactericidal Antibiotics	Bacteriostatic Antibiotics
"Very Finely Proficient At CCell Murder"	"ECSTaTiC"
Vancomycin	Erythromycin (and other macrolides)
Fluoroquinolones	Clindamycin
Penicillin	Sulfamethoxazole
Aminoglycosides	Trimethoprim
Cephalosporins	Tetracyclines
Carbapenems	Chloramphenicol
Metronidazole	

ثالثاً - حسب قابليتها للامتصاص من مكان الإعطاء حتى الوصول لتراكيز هامة لمعالجة الانتانات



ذات عمل موضعي جهازية

رابعاً- حسب آلية عملها

١. تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي

٢. تغيير وظيفة و نفوذية الغشاء الجرثومي

٣. تثبيط اصطناع البروتين

٤. تثبيط اصطناع الحمض النووي

تصنيف المادات الحيوية حسب آلية عملها

الاستقلاب
الجرثومي

- الكينولونات
- السلفاميدات
- الريفاميسين

اصطناع
البروتينات

- الأمينوغلوكوزيدات
- ماكروليدات
- Cyclines
- Fusidic acid

الغشاء
السيتوبلازمي

- colistine
- Polymixene b

اصطناع الجدار
الجرثومي

- بيتا لكتام
- غليكوبيبتيدات
- فوسفومايسين

شروط تأثير المضادات الحيوية و مقاومتها الجرثومية

آليات المقاومة تجاه المضادات الجرثومية	شروط فعالية المضادات الجرثومية
<ul style="list-style-type: none">• عدم دخول الصاد إلى الجرثوم• تخرب الجزيء الهدف• تعطيل الصاد بالأنزيمات• خروج الصاد من الجرثوم و عدم بقائه بتركيز كاف بتماس الهدف	<ul style="list-style-type: none">• دخول الصاد على الجرثوم• وجود الجزيء الهدف• وصول الصاد بشكله الفعال إلى الهدف• بقاء الصاد بتركيز كاف على تماس مع الهدف

المقاومة الجرثومية : هي تناقص أو غياب أو اختفاء فعالية المضادات الحيوية

المقاومة هي عكس تأثير المضاد الحيوي

نميز الأنواع التالية من المقاومة الجرثومية :

المقاومة الطبيعية : الجراثيم غير حساسة للمضاد الحيوي و هذا يعود إلى الصفات الوراثية لنوع الجرثوم

المقاومة المكتسبة : ظهور مقاومة جرثومية لفعل المضاد الحيوي من قبل جرثومة كانت سابقا تتأثر به أي لم تكن الجرثومة تقاوم المضاد الحيوي طبيعيا

اسباب المقاومة المكتسبة

تبدل في المادة الوراثية عن طريق الطفرة الصبغية تتم السيطرة عليه باستخدام اكثر من مضاد جرثومي (السل)

نقل المادة الوراثية عن طريق البلاسميد : ينجم عن زيادة عدد المضادات الحيوية المستعملة

خصائص المقاومة المكتسبة

المقاومة بالانتقال بالبلاسميد

- ١ - متواترة ٨٠ - ٩٠ %
- ٢ - تنتقل أفقياً بين الجراثيم من النوع نفسه أو بين أنواع مختلفة
- ٣ - تشمل غالباً عدة مجموعات جرثومية (البلاسميد يحمل عدة جينات مقاومة)
- ٤ - غير ثابتة و تعمل وفق عامل الانتقاء

المقاومة بالطفرة الصبغية

- ١ - نادرة الحدوث
- ٢ - تنتقل شاقولياً من الجرثوم إلى ذريته
- ٣ - تشمل مجموعة واحدة من المضادات الحيوية
- ٤ - ثابتة و تلقائية بغياب عامل الانتقاء

أسباب ظهور المقاومة الجرثومية تجاه المضادات الحيوية

أولاً - مسؤولية المصنع :

سوء التصنيع جاهزية حيوية غير كافية نفاذ فعالية المادة الأولية بعض المشاركات التجارية

ثانياً - مسؤولية الطبيب :

١ - تشخيص غير صحيح الحاجة لها
٢ - إعطاء المعالجة بالمضادات الحيوية دون

٣ - عدم التقيد بالشروط المنصوح بها من قبل المعمل
٤ - عدم نصح المريض بكيفية الاستعمال

٥ - عدم الانتباه إلى حوادث التبادل الدوائي و التبادل الغذائي ٦ - عدم انتقاء الصاد الحيوي المناسب
ثالثاً - مسؤولية المخبر :

خطأ في تحديد العامل الممرض خطأ في تحديد التحسس الجرثومي

رابعاً - مسؤولية الصيدلي :

وصف الصاد الحيوي دون وصفة طبية تبديل المضاد الحيوي الموصوف من قبل الطبيب

التصرف مكان الطبيب في معالجة الانتان

خامسا - مسؤولية المريض :

التداوي الذاتي عدم التقيد بمقدار الجرعة عدم التقيد بتوقيت الجرعة

عدم التقيد بفترة الاستعمال عدم التقيد بكيفية الاستعمال

ما الذي يجب علينا معرفته قبل وصف الصاد الحيوي

طبيعة تأثير الصاد الحيوي و حرائكه الدوائية و طيف تأثيره

آليات المقاومة الجرثومية الاستعمالات السريرية التأثيرات غير المرغوبة

التأثيرات الفارموديناميكية للصادات

Minimum inhibitory concentration MIC التركيز المثبط الأدنى :

هو التركيز الأدنى المثبط لنمو الجرثوم في الزجاج و هو يحدد عتبة الفعالية الدنيا للصاد (اختبار الحساسية) **Minimum bactericidal concentration MBC** التركيز القاتل الأدنى :

هو التركيز الأدنى المبيد للجرثوم و الذي يترك أقل أو يساوي ١/١٠٠٠ من اللقيحة الجرثومية بعد ٢٤ ساعة

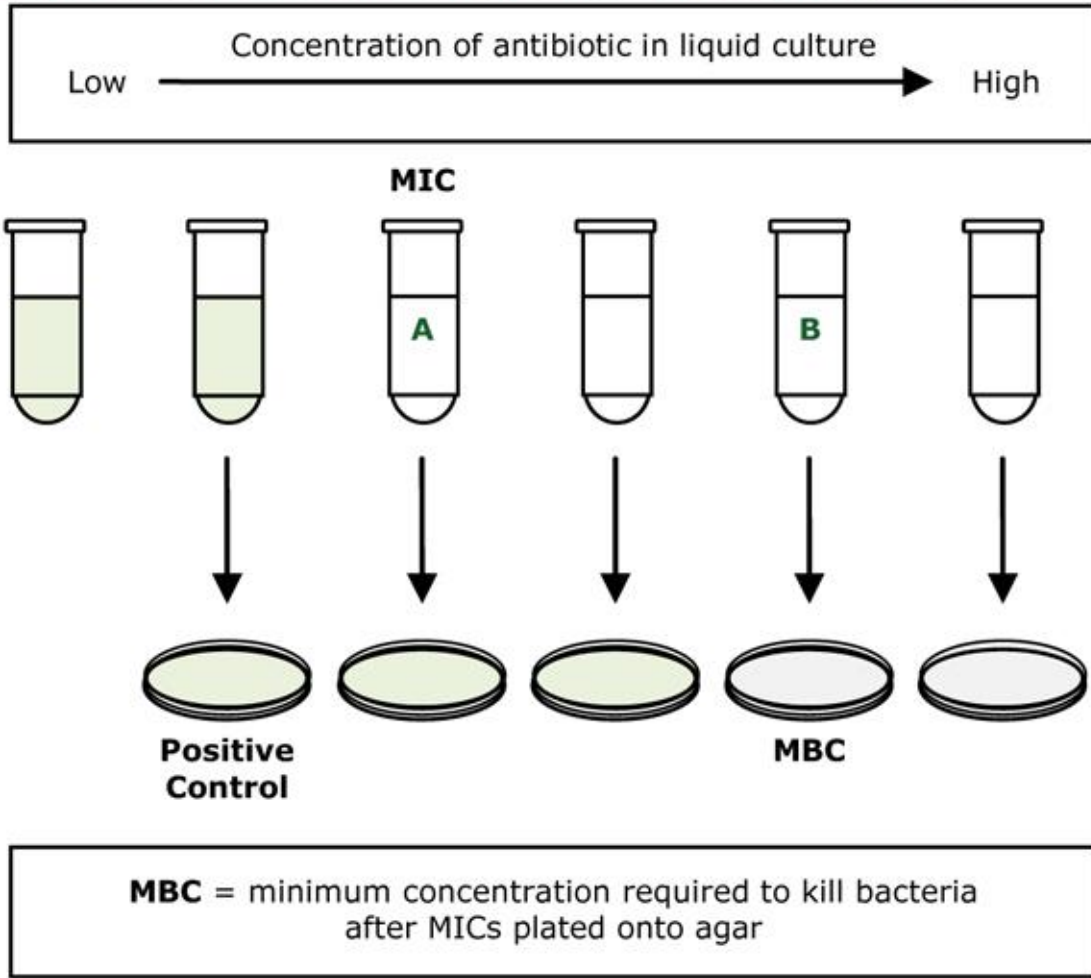
يكون الصاد مبيد للجرثوم عندما يكون **MIC** قريبا جدا من **MBC**

و يكون الصاد موقوف لنمو الجرثوم عندما يكون **MBC** أكبر بحوالي ١٠ - ١٠٠ ضعف من **MIC**

PAE : هو التأثير ما بعد الصاد

إن التأثير المبيد لبعض الصادات يبقى حتى لو تم سحب الصاد من الوسط و هذا يسمح بإزالة الفواصل بين الصادات

Calculation of Minimum Bactericidal Concentration (MBC)



تصنيف الصادات الحيوية وفق نوعية التأثير المبيد في الزجاج

مضادات حيوية ذات تأثير معتمد على التركيز	مضادات حيوية ذات تأثير مبيد معتمد على الزمن
البيتالاکتاماز على العصيات سلبية الغرام	امينوغليكوزيدات
فلوروكينولونات على ايجابية الغرام	فلوروكينولونات على العصيات سلبية الغرام
الجليكوبيبتيد	البيتالاکتاماز على الجراثيم ايجابية الغرام
الماكروليدات	فوسفومايسين على العصيات سلبية الغرام
السلفاميدات	ميترونيدازول على اللاهوائيات
التتراسيكلينات	

الحرانك الدوائية للصادات الحيوية

الامتصاص الهضمي :

الصادات التي تتخرب بحموضة المعدة لا تستعمل فمويا على الاطلاق

الصادات التي لا تمتص من الانبوب الهضمي لا تستعمل عن طريق الفم بلعا في معالجة الانتانات الجهازية و تستعمل فقط لمعالجة الانتانات الموضعية في جهاز الهضم

امتصاص الصادات و أثره على طريقة الاعطاء

ذات جاهزية حيوية ضعيفة أو معدومة <ul style="list-style-type: none">• أمينوغليكوزيدات• غليكوسيتيدات• بعض البنالاکتام	ذات جاهزية حيوية متوسطة <ul style="list-style-type: none">• بينالاکتام• الماکروليدات	ذات جاهزية حيوية ممتازة <ul style="list-style-type: none">• فلوروكينولونات (عدا سيبروفلوكساسين)• ريفاميسين• سلغاميدات• كوتريمكوكسازول
الاستعمال بالطريق الخلائي	زيادة الجرعة عن طريق الفم للحصول على نفس التأثير الجهازى	طريق الفم = الطريق الخلائي بفضل عن طريق الفم

انتشار المضادات الحيوية

يجب أن يصل المضاد الحيوي بتركيز كاف على موقع الانتان حيث يتم تكاثر الجراثيم

تعتمد قدرة المضاد الحيوي في الانتشار على :

١ - الخصائص الفيزيائية / الكيميائية للصاد :

الانحلال في الدسم / الانحلال في الماء الوزن الجزيئي للمضاد الحيوي درجة تشرد المضاد الحيوي

نسبة ارتباطه بروتينات البلازما

٢ - خصائص العضو أو القطاع :

النفاذية الوعائية التوعية و الصبيب الدموي معامل الاختراق (المقدار النسيجي / المقدار الدموي)

الاختراق صعب للعين ، البروستات ، الجملة العصبية المركزية و الحاجز المشيمي

إطراح المضادات الحيوية



ذات سيطرة إطراح كلوية

أمينوغليكوزيدات

جليكوببتيدات

فلوروكينولونات (عدا سيبروفلوكساسين و
بيفلوكساسين)

بيتالكتامات

يجب دائما حساب التصفية الكلوية قبل استعمال هذه
المضادات

في قصور الكلية إما أن يمنع استعمالها أو يبعد بين
الجرعات إذا كان المضاد الحيوي ذو تأثير معتمد على
التركيز أو انقاص المقدار الوحيد بالتوافق مع التصفية



ذات سيطرة إطراح كبدية

الماكروليدات

LINCOSANIDES

CYCLINE

PEFLOXACIN

RIFAMPICINE

يمنع استعمال هذه المضادات في حالة
القصور الكبدية

التأثيرات غير المرغوبة كثيرة التوارد



دموية

- فقط استعمال
السلفاميد
لفترة طويلة
يستدعي
مراقبة
منتظمة
للتعداد
الدموي



التهيجية

- **أنية :**
- معتمدة على IGE
تحدث في
الساعتين
الأوليتين
- وذمة كوينك
- تشنج قصبي
- صدمة تأقية
- **متأخرة :**
- نمش
- حطاطة
- متلازمة فرط
تحسس



هضمية

- متواترة مع كل
المضادات و
هي سليمة
بشكل عام و
تزول باستمرار
العلاج
- يوقف العلاج
أثناء الاقياءات
الشديدة و
الاسهالات
الغزيرة

التأثيرات غير المرغوبة كثيرة التوارد



تحسس ضيائي

- الكينولونات
المغلورة
- التتراسكلينات



عصبية

- الكينولونات
المغلورة
- أرق
- صداع
- دوّار
- هلوسة (المسنين)



كلوية

- فقط
الامينوغليكوزيدات
و الغليكوسيدات
عندما توصف لأكثر
من ٥ أيام تتطلب
مراقبة الوظائف
الكلوية

القواعد الرئيسية لوصف الصاد الحيوي

تشخيص إنتان جرثومي :

ترفع حروري حاد منعزل دون براهين على منشئه الجرثومي لا يتطلب وصف الصادات
الحيوية إنما يجب وصفها فقط بعد التشخيص السريري و ربما المخبري الدقيق

يهدف وصف الصادات الحيوية إلى :

الشفاء عندما يكون موجهها لانتان جرثومي مثبت سريريا و / أو مخبريا أو يكون التشخيص
الجرثومي احتماليا (موقع الانتان ، وبانيا ---) بانتظار نتائج اختبار التحسس الجرثومي

أو يهدف إلى الوقاية من انتان مؤكد في شروط محددة (التهاب الشغاف ، التهاب السحايا
بالمكورات السحائية ، الجراحة)

إقرار الحاجة للصادات :

تذكر الاحصائيات أن أكثر من ٥٠ % من الحالات التي توصف فيها الصادات الحيوية ليست
بحاجة للصادات و هذا يسبب ظهور التأثيرات غير المرغوبة و زيادة حدوث المقاومة
الجرثومية

كيف يتم اختيار الصاد الحيوي المناسب للحالة الانتانية

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية :

عزل الجرثوم :

لا يكون بشكل روتيني و لكنه ضروري في الحالات التالية :

الانتانات الخطرة تعدد العوامل الممرضة

في التهاب السحايا و التهاب الشغاف و الخراجات و عند ذوي المناعة المثبطة و في السل و انتانات المشافي بالجراثيم المقيحة و في حال وجود اجسام أجنبية

خيار الصاد المستخدم :

بعض الصادات ذات فعالية مضادة للجراثيم اللاهوائية (ماكروليدات ، بيتالاكتامات عدا سيفالوسبورينات ج ١ و ازيثرونام ، LINCOSANIDES ، IMIDAZOLES ، CYCLINS)

بعض الصادات تؤثر على الجراثيم داخل الخلايا (LINCOSANIDES ، ماكروليدات ، CYCLINS ، فلوروكينولونات)

موقع الانتان : أهمية انتشار الصاد إلى موقع الانتان تناقص كمية الجراثيم كما في تفريغ الخرجة

المريض : استعمال صادات واسعة الطيف أو مشاركة أكثر من صاد عند مثبتي المناعة

الوزن و العمر التحسس للمريض تجاه بعض الصادات الوظيفة الكبدية و الكلوية

الحمل التداخلات الدوائية

هل تعطى المعالجة بصاد حيوي واحد أم أكثر ؟ :

تكفي المعالجة بصاد وحيد في اغلب الانتانات الشائعة

متى يجب إشراك أكثر من صاد في المعالجة ؟:

تستطب احيانا لزيادة سرعة التأثير القاتل للجراثيم مثل الامينوغلوكوزيدات و البيتالاكتام في التهاب الشغاف

في حال وجود كثافة كبيرة للجراثيم (خراج) وجود جسم أجنبي

بعض الجراثيم : عنقوديات ، زوائف ، منفطرات ، بروسيللا

بعض المضادات الحيوية : ريفامبيسين ، فلوروكينولونات على الجراثيم ايجابية الغرام

توسيع طيف التأثير في الانتانات متعددة الجراثيم و الانتانات المهددة للحياة

المقدار :

المقادير الكبيرة تعرض للتسمم المقادير الصغيرة تعرض لزيادة المقاومة الجرثومية

مدة الاستعمال : ذات علاقة بالعامل الممرض

ذات علاقة بتوضع العامل الممرض

ذات علاقة بالعضوية

طرق استخدام الصادات الحيوية

وريدي IV : في الانتانات الخطيرة منعا من عامل الامتصاص و للحصول على تراكيز عالية

فموي : في غياب الاضطرابات الهضمية و كون الانتانات قليلة الخطورة و ان تكون الجراثيم حساسة جدا و ان يكون الصاد الحيوي قابلا للامتصاص عبر الفم

عضلي IM : عند استعمال الصادات الحيوية ذات نصف العمر الطويل و عند المرضى الذين لا يشكون من اضطرابات تخثر

الطرق الموضعية : قطرات عينية او مراهم جلدية

المضادات الحيوية والحمل

المضاد الحيوي	الثالث الأول	الثالث الثاني	الثالث الثالث
Betalactamines Macrolide Lincosanides Synergistines imidazoles	نعم	نعم	نعم
Nitrofuranes	نعم	نعم	نعم عدا 2 أسبوع أخير
Tetracyclines	مضاد استعمال	مضاد استعمال	مضاد استعمال
Aminosides	يمنع (ليس مضاد استعمال)	يمنع (ليس مضاد استعمال)	يمنع (ليس مضاد استعمال)
Cotrimoxazoles	لا ينصح به	لا ينصح به	مضاد استعمال
Quinolones	مضاد استعمال نسبي	مضاد استعمال نسبي	مضاد استعمال نسبي
Rifampicine	يمكن استعماله (ضروريا)	يمكن استعماله (ضروريا)	يمكن استعماله (ضروريا)

طرق مراقبة المعالجة بالصادات الحيوية

يجب إعادة تقييم المعالجة بالصادات الحيوية بعد ٤٨ - ٧٢ ساعة من بدء العلاج

الفعالية :

يتحسن منحنى الحرارة بشكل واضح خلال ٤٨ ساعة اذا كان العلاج مناسباً

التحسن السريري يسمح بالانتقال من المعالجة الجهازية إلى الفموية او إلى المعالجة بصاد حيوي وحيد حسب التحسس الجرثومي

التأكد من ضبط توقيت الجرعة و الفاصل بين الجرعات و فترة الاستعمال

يمكن معايرة تراكيز الصادات الحيوية البلاسمية

فشل المعالجة بالصادات الحيوية

علامات الفشل :

يمكن تحديد فشل المعالجة بالصادات الحيوية من خلال :

دوام العلامات البورية و العامة للانتان بعد ٤٨ - ٧٢ ساعة ظهور بؤرة انتانية جديدة

توسع الانتان المرضي او العام (صمة انتانية)

استمرار الجرثوم او الجراثيم نفسها رغم المعالجة بالصادات الحيوية الموافقة بدنيا

التصرف في حال الفشل :

يوقف العلاج البدني خلال ٤٨ ساعة إذا لم يكون هناك داع اسعافي

محاولة عزل الجرثوم المسؤول من خلال اخذ عينة من موقع الخمج

تبديل الصاد الحيوي بتعديل المجموعة حسب الخيارات المتاحة

يجب عدم نسيان افتراض العامل الفيروسي كمسبب للانتان أو غير الانتاني للاعراض



الانتكاس و النكس

الانتكاس : هو عودة ظهور المتلازمة الانتانية (بالجرثوم نفسه) بعد وقف العلاج

النكس : هو عودة ظهور المتلازمة الانتانية (بجرثوم مختلف) بعد وقف العلاج

غياب الانتكاس هو اكبر دليل على الشفاء من الانتان

أسباب الانتكاس :

باكر : ظهور بؤرة قيحية

متأخر : وجود ظروف موضعية منعت من التعقيم الكامل للانتان (أداة ، شظية عظمية ---) ،
معالجة مبيدة غير كافية ، فترة معالجة غير كافية ، استمرار بؤرة انتانية صعب الوصول إليها ،
نقص أو تثبيط مناعة

الصادات الحيوية من مجموعة B لا كتام

تحتوي في تركيبها على حلقة بيتا لاكتام .

و تقسم إلى الزمر التالية

أ- البنسلينات و عادة يحتوي اسمها أو ينتهي بـ "cillin"

ب- السيفالوسبورينات و تحتوي في اسمها العام على "cef" or "ceph"

ت- Carbapenems و منها (imipenem, meropenem)

ث- Monobactams (مثال Aztreonam)

ج- مثبطات البيتا لاكتاماز مثل clavulanic acid, sulbactam.

الخصائص المشتركة للبيتا لاكتام

- تنشيط اصطناع الجرثوم بالنشئ على PLP (الكارباميسمات معتمدة على التركيز)
- مبيدة للحراثيم معتمدة على الزمن (الكارباميسمات معتمدة على التركيز)
- مشاركة تساندية مع الامينوغلوكوزيدات
- تعديل في البروتينات الهدف و بخاصة المكورات ايجابية الغرام (الرنويات و العنقوديات)
- إنتاج أنزيمات البينلاكتاماز و لا سيما للعصيات سلبية الغرام
- إنقاص النفودية للعشاء الخارجي
- التحمل الهضمي ضعيف
- انتشار جيد باستثناء السائل الدماغي الشوكي و البروستات و العين (عدا سيفالوسبورينات ج ٢)
- قليلة الانتشار لداخل الخلايا
- ذات اطراح كلوي مسعطر
- تطاھرات مناعية تحسسية (للبنسلينات أكثر من السيفالوسبورينات) بواسطة IgE (٩٥ ٪ من الحالات) أو حلوية مناعية

التأثيرات غير المرغوبة للبيتالاكتام

دموية لا سيما
بعد الاستعمال
المطول أكثر من
أسبوعين

- نقص الكريات
البيضاء
- نقص العدلات
- نقص الصفائح

عصبية و لا سيما
مع البنسلينات و
الكاربينيم

- بعد استعمال
مقادير كبيرة بوجود
قصور كلوي
- تهيج
- حركات رقص
- تشوش و نوبات

فرط تحسس

٣ - ١٠ %

- كثير التواتر بعد الحقن
الخلالي أو الاشكال
التي تحتوي على
البروكاتين
- تتراوح الارتكاسات من
متوسطة إلى شديدة ()
تأق و من ثم موت)
- هناك ارتكاسات تصالبيه
بين جميع البنسلينات و
بقية البيت لاكتام

٦٨

التأثيرات غير المرغوبة للبيتالاكتام

السيفالوسبورينات

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

التهاب الكلية
الخلالي

- يمكن ان يسبب قصور
كلوي
- مع الميتيسيلين و
النافيسيلين

معدية معوية

- غثيان
- إقياء
- إسهال
- التهاب كولون
غشائي كاذب

٦٩

نوع البنسلين	طيف التأثير	الجرانك الدوائية
بنسلين G و V	مكورات + : العقديات - الرتويات مكورات - : السحائيات عصيات + : الوتديات الخناقية - الليستريا المستوحدة - الملتويات البنية - البريميات - البوريلات و المطثيات	يتخرّب البنسلين G بالحموضة المعدية لذلك يعطى فقط بالطريق الخلالي بينما يستعمل V بالطريق القموي مع جاهزية ضعيفة
بنسلين A	نفس طيف G مع الجراثيم المعوية احيانا	امتصاص هضمي (أمبيسيلين % 40 و أموكسيسيلين % ٨٠)
بنسلين M	طيف البنسلين ج + العنقوديات المذهبة	امتصاص هضمي % ٧٠ - ٤٠
كاربوكسي بنسلين	طيف البنسلين A + الزوائف الزنجارية + المعويات المفرزة للسيغالسبوريناز	تستعمل فقط بالطريق الخلالي و حصرا في المشافي
يوريدوبنسليناز	طيف كاربوكسي بنسليناز + المعويات	تستعمل بالطريق الخلالي و تنتشر بسهولة للسحايا و بشكل ممتاز للصفراء

تحتوي البنسلينات على حلقة البيتا لاكتام فتعمل على تثبيط تشكيل البيبتيدوغليكان في الجدار الجرثومي (خاصة في إيجابيات الغرام)

استعمالاتها السريرية :

العنقوديات المذهبة المقاومة للميتيسيلين MSSA (نافيسيلين)

E COLI ، بروتئوس (أمبيسيلين) إنتانات العقديات : التهاب البلعوم ، الحمى
القرمزية = بنسلين V

إنتانات الطرق التنفسية العليا ، التهاب الجيوب ، التهاب القصبات = أمبيسيلين -
أموكسيسيلين

التهاب الجلد و النسجة الرخوة = فلوكلوكساسيلين التهاب الاذن الوسطى = أمبيسيلين -
أموكسيسيلين

الانتان بالزوائف = بيبراسيلين الجمرة و الافرنجي = بنسلين G

التيفية = أمبيسيلين إنتانات العظم و المفاصل = فلوكلوكساسيلين

داء لايم = أموكسيسيلين

تقسم البنسلينات حسب طيف التأثير إلى مجموعتين

أولا - البنسلينات ضيقة الطيف :

A. البنسلينات الطبيعية

B. البنسلينات المضادة للعنقوديات المقاومة للبيتا لاكتاماز

ثانيا - البنسلينات واسعة الطيف :

A. Aminopenicillins

البنسلينات المضادة للزائفة : Carboxypenicillins Ureidopenicillins

الأمينوبنسلينات

تملك طيف تأثير واسع و لكن أفضلها امتصاصا هضميا هو الأموكسيسيلين (٧٠ - ٩٠ %)

فعالة ضد العقديات ، المعويات ، و بعض الجراثيم سلبية الغرام (بما فيها الهليكوباكتر بيلوري *H. pylori*)

فعاليتها مختلفة ضد العنقوديات و لكنها لا تملك أي تأثير مضاد للزائفة الزنجارية

و الأمينوبنسلينات هي الصادات الفموية من زمرة البيتا لاكتام الأكثر فعالية ضد الرئويات المقاومة للبنسلين

أهم هذه البنسلينات : الأمبيسيلين و الأموكسيسيلين

يملك الامبيسيلين (و ليس الاموكسيسيلين) خاصية مضادة للشيجلا

البنسلينات المضادة للزائفة

تملك هذه الصادات خواصا مضادا للعديات و أيضا ضد أنواع أخرى من الجراثيم سلبية الغرام بما فيها المعويات و الزوائف

و أهم هذه الصادات :

١ - مجموعة كاربينوبنسلين : كاربنسلين Carbenicillin تيكارسيلين Ticarcillin

٢ - مجموعة Ureidopenicillins : Azlocillin Mezlocillin Piperacillin

السيفالوسبورينات

تم اكتشافها بعد وقت قصير من اكتشاف البنسلينات و لكنها لم تتطور حتى عام ١٩٦٠

تقسم السيفالوسبورينات بناءا على طيف تأثيرها و مقاومتها للبيتا لاكتاماز إلى خمسة أجيال

السيفالوسبورينات مشابهة للبنسلينات لكنها أكثر ثباتا للعديد من الجراثيم المفرزة للبيتا لاكتاماز و هذا ما يجعل طيفها أوسع

كل جيل جديد منها يخف تأثيره المضاد للجراثيم إيجابية الغرام و يزداد تأثيره المضاد للجراثيم سلبية الغرام

يستطيع الجيل الثالث منها عبور الحاجز الوعائي الدماغي و بالتالي علاج التهاب السحايا

الجيل الرابع	الجيل الثالث	الجيل الثاني	الجيل الأول	
+++	+	++	+++	الجراثيم سلبية الغرام
+++	+++	++	+	الجراثيم سلبية الغرام
فعال	فعالة Cefoperazone	فعالة جدا cefotetan و cefoxitin	فعالة ضد العصوانية الهشة	اللاهويات
فعالة جدا	فعال السيفتازيديم	--	--	الرائحة
	فعال	-	--	السالموسلا
تخترق	معظم الأدوية تخترق	فقط السيفوركسيم	لا يخترق	الحاجز الوعائي الدماغي

الجيل الأول

طيف التأثير	الدواء
فعالة جدا ضد الجراثيم ايجابية الغرام : العقديات - الرئويات - العقدية المقيحة لها فعالية متوسطة ضد : E COLI - المتقلبة الرائعة P.mirabilis - الكليسيلا الرئوية K.pneumonia ,, غير فعالة ضد : المكورات المعوية - MRSA	Cefadroxil
	Cefazolin
	Cephalexin
	Cephalothin

استخداماته العلاجية :

التهاب البلعوم

التهاب اللوزات

التهاب الأذن الوسطى

ذات الرئة

الإنتان البولي السفلي

إنتانات الجلد

إنتانات العظام (cefazolin)

المعالجة الوقائية الجراحية (cefazolin هو الدواء المختار)

الجيل الثاني

طيف التأثير	الدواء
المكورات الرئوية العقديات المقيحة النيسرية البنية ECOLI	فموي Cefaclor
الكليسيلا الرئوية المستدمية النزلية المتقلبة	فموي و حقن Cefuroxime
	Cefoxitin
	Cefotetan disodium
	فموي Cefprozil

استخداماته العلاجية :
الانتان التنفسي العلوي
ذات الرئة
الإنتان البولي السفلي
إنتانات الجلد
إنتانات العظام

المعالجة الوقائية الجراحية (Cefuroxime)
التهاب السحايا (Cefuroxime) و لكن أقل تأثيرا من الجيل الثالث (

الجيل الثالث

طيف التأثير	اسم الدواء
أقل تأثيرا ضد الجراثيم إيجابية الغرام ذات تأثير أقوى سلبيه للجراثيم إيجابية الغرام و التي تتضمن النيسريا البنية	حقنا Cefotaxime
	حقنا Ceftriaxone
Enterobacter E.Coli	حقنا Ceftazidime
الكليسيلا الرئوية و الزائفة الزنجارية	حقنا Ceftizoxime
	Cefoperazone sodium
	فموي Cefixime
	Cefpodoxime proxetil

استخدامات الجيل الثالث العلاجية

التهابات السحايا (جيدة العبور للحاجز الوعائي الدماغي) إنتان الدم الحمى التيفية
الانتانات البولية الوقاية الجراحية الانتانات داخل البطن

الجيل الرابع من السيفالوسبورينات

طيف التأثير	الدواء
<p>طيفها ضد الجراثيم إيجابية الغرام مشابه لطيف السيفالوسبورينات الجيل الأول أما بالنسبة لتأثيرها على سلبيات الغرام فهي قادرة على اختراق جدارها الخارجي كما أن لديها قدرة أكبر على مقاومة البيتا لاكتاماز من الجيل الثالث كما لها قدرة مضادة للزائفة الزنجارية كما أنها قادرة على اختراق الحاجز الوعائي الدماغي و بالتالي فهي فعالة في علاج التهاب السحايا</p>	Cefipime
	Cefpirome
	<u>Cefclidine</u>
	<u>Cefluprenam</u>
	<u>Cefoselis</u>
	<u>Cefozopran</u> <u>Cefquinome</u>

السيفالوسبورينات نصف الصناعية semisynthetic cephalosporin

سيفيدينير (Cefdinir) البعض يصنفه كسيفالوسبورين جيل ثالث و هو فعال ضد الجراثيم سلبية الغرام (ما عدا الزائفة الزنجارية) و بعض الجراثيم إيجابية الغرام طعمه مقبول أكثر من السيفوروكسيم و هذا ما جعله محببا أكثر عند الأطفال يستخدم في علاج أنواع مختلفة من العدوى البكتيرية، مثل: التهاب الجيوب الحاد، التهاب اللوزتين

داء السيلان التهاب الأذن الوسطى التهاب البلعوم. أمراض الجهاز التنفسي السفلي (التهاب القصبات). أمراض الجهاز البولي الالتهابات الجلدية المختلفة و غيرها

جرعته : ١٤ مغ / كغ / ٢٤ ساعة على جرعة أو جرعتين

مثبطات بيتا لاكتاماز Beta lactamase inhibitors

لا تتوفر بشكل منفصل إنما توجد فقط متحدة مع أحد البنسلينات و منها :

Amoxicillin + clavulanic

Ampicillin + sulbactam

Piperacillin +

Ticarcillin + clavulanate potassium acid

tazobactam sodium

مثبطات أنزيمات البيتاالاكتاماز clavulanic acid , sulbactam , tazobactam

هي من البيتاالاكتامينات ذات فعالية صادة ضعيفة عندما تشارك مع بعض البيتاالاكتامينات تتسبب في التأثير فتزداد فعاليتها عن طريق تثبيط أنزيمات البيتاالاكتاماز	آلية التأثير
العقوديات oxa S ، اللاهوانيات ، المكورات البنية ، المستعصيات النزلية ، المعويات ليس لها تأثير على الرنويات ذات التحسس المتناقص للبنسلين والعقوديات oxa R لأن الآلية في المقاومة ليست أنزيمات البيتاالاكتاماز وإنما نتيجة تبديل في الهدف PLP	طيف التأثير
هي نفسها بالنسبة للبيتاالاكتامينات + اضطرابات هضمية : غثبات وإقياءات ، إسهال وداء الفطار بالمبيضات البيضاء	التأثيرات غير المرغوبة
clavulanic acid + amoxicilline sulbactam + ampicilline	المستحضرات المتوفرة

73

ما هي الكاربابينيم ؟

هي صادات حيوية من مجموعة البيتا لاكتام ذات طيف واسع

تركيبها مشابه إلى حد كبير تركيب البنسلينات و لكن تم استبدال ذرة الفضة في الموقع الأول
بذرة كربون و من هنا أتت التسمية

الاستخدامات العلاجية لمجموعة الكاربابينيم

الاستخدامات حسب المتلازمات السريرية

التهاب السحايا الجرثومي التهاب الجيوب في المشافي الانتان بسبب جرثوم غير
معروف

ذات رئة المشافي

مشتقات الكاربابينيم الشائعة الاستعمال

Imipenem

٢٦

مقاوم للبيتالاكتاماز لكن فعاليته تزول بفعل دي هيدروبيبتيداز في النيببات الكلوية مما ينقص من تركيزه البولي. لذلك يعطى مع مثببات دي هيدروبيبتيداز الكلوية السيلاستاتين بنسب متساوية .

يغطي إيجابيات الغرام و سلبيات الغرام (بما فيها السلالات المنتجة لـ ESBL) و الزائفة الزنجارية و اللاهوانيات لكنه لا يغطي *Stenotrophomonas maltophilia* يستخدم بحدز عند المريض المصاب باضطراب اختلاجي (من تأثيراته الجانبية إمكانية إحداث اختلاجات)

Meropenem

يغطي إيجابية الغرام و سلبيات الغرام بما فيها الزائفة و اللاهوانيات و لا يغطي *Stenotrophomonas maltophilia* أقل إحداثا للاختلاجات من الايميبيم و اكثر اختراقا للحاجز الوعائي الدماغي لذا يستعمل في علاج التهاب السحايا قد يبدي تأثير تآزري مع الأمينوغليكوزيدات .

الصادات من مجموعة glycopeptides

هي مجموعة من الصادات تحتوي على حلقة مرتبطة بالغليكوزيل glycosylated أو مجموعة حلقات بيتيدية غير ريبية و هذه المجموعة تتضمن :

مجموعة من الصادات الفعالة المضادة للجراثيم (فانكوميسين - تيكوبلانين - telavancin, ramoplanin and decaplanin)

و صاد حيوي مضاد للورم bleomycin

تشبط المرحلة الثانية من تصنيع البيبتيدوغليكان peptidoglycan وذلك عن طريق :

الاتحاد بشكل مباشر مع D-alanyl-D-alanine و بالتالي تمنع تشكل الروابط المتصالبة

تم اكتشاف الفانكوميسين عام ١٩٥٣ و استخدم سريريا عام ١٩٥٥ و حصل على موافقة من الـ FDA لعلاج العنقوديات المقاومة للبنسلين

اكتشف Bleomycin لأول مرة في عام ١٩٦٦

فيما اكتشف Teicoplanin في عام ١٩٩٠

Glycopeptides

آلية التأثير	تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في مراحله الأولى تأثير مبيد للجرثوم بطيء معتمد على الزمن
طيف التأثير	تأثير أساسي في الإبتدات بالمنقوديات <i>oxa R</i> . تؤثر فقط في الجراثيم إيجابية الغرام (العنقوديات، العنقديات، الرنويات، المعويات، الليستريا، المطثيات الصعبة) لا تؤثر في سلبيات الغرام واللاهوائيات السلبية والجراثيم داخل الخلايا
آلية المقاومة	نادرة الحدوث حتى الآن وتطال العنقوديات والمعويات (يجب الحد من الاستعمال)
الحرانك الفارماكولوجية	لا تمتص من السبيل الهضمي . تطرح من طريق الكلية (teicoplanine) 1/2 (طويل)
التأثيرات غير المرغوبة	تسمم كلوي ، تسمم سمعي ، التهاب وريد وفرط تحسس
التحذيرات	تستعمل غالباً بالمشاركة للحد من اتساع المقاومة . يعطى <i>vancomycin</i> فقط من طريق الوريد وبيطء . <i>teicoplanine</i> من طريق الوريد أو من طريق العضل (طول نصف عمره الحيوي)
المواد المتوفرة	Teicoplanine , vancomycine

الفانكوميسين

فعال قاتل للجراثيم إيجابية الغرام بتركيز ٠,٥ - ١٠ مكغ / مل

معظم أنواع العنقوديات بما فيها المنتجة للبيتا لاكتاماز و المقاومة للميتيسيلين و النافيسلين تقتل بتركيز ٢ مكغ / مل أو أقل

استطبابات استخدام الفانكوميسين السريرية

إنتانات الدم و التهاب الشغاف بسبب العنقوديات المقاومة للميتيسيلين **MRSA**

التهاب الشغاف بالمكورات المعوية عند المرضى الذين لديهم تحسس شديد للبنسلين (بالتشارك مع الجنتاميسين)

التهاب السحايا المتوقع أو المثبت بالمكورات الرئوية المقاومة للبنسلين (بالمشاركة مع السيفوتاكسيم أو السيفترياكسون)

يستخدم فمويًا لعلاج التهاب الكولون الغشائي الكاذب

الحرانك الدوائية للفانكوميسين

الفانكوميسين قليل الامتصاص عن طريق القناة الهضمية و يستخدم فمويًا فقط لعلاج التهاب الكولون الغشائي الكاذب بالمطثية الصعبة *C. difficile*

اتشاره عقب حقه عضليا عشوانيا

يتوزع بشكل واسع ضمن أنسجة الجسم و سوائله باستثناء السائل الدماغي الشوكي الذي لا ينتشر إليه هذا المحضر بشكل جيد إلا عندما تكون السحايا ملتهبة

عمره النصفى ٦ - ١٠ ساعات عند الولدان ، ٤ ساعات عند الرضع ، ٢,٢ - ٣ ساعات عند البالغين و يتناول حتى ٢٠٠ - ٢٥٠ ساعة عند المصاب بالداء الكلوي بمراحله النهائية

يصل تركيزه المصلي للذروة خلال ٤٥ - ٦٥ دقيقة من تسريبه وريديا

يُطرح ٨٠ - ٩٠ % من جرعة المعطاة تسريبا وريديا بواسطة الكلى و بالمقابل يطرح مع البراز عند تناوله فمويا

التأثيرات الجانبية للفانكوميسين

تشاهد في حوالي ١٠ % من الحالات و أهمها :

الفانكوميسين مخرش للنسج و قد يسبب التهاب وريد خثري في مكان التسريب

قد تحدث حمى و عرواءات أصبح التسمم الأذني و الكلوي نادرين في الوقت الحالي

متلازمة الرجل الأحمر أو العنق الأحمر

Teicoplanin

مشابه جدا للفانكوميسين من حيث آلية العمل و طيف التأثير

على خلاف الفانكوميسين يمكن استخدامه عضليا و وريديا بنفس الكفاءة

له نصف عمر طويل (٤٥ - ٧٠) ساعة لذلك يستخدم جرعة واحدة يوميا

هذا الدواء مستخدم في أوروبا لكنه غير مرخص له في الولايات المتحدة

الصادات التي تعمل على تثبيط اصطناع البروتين

ترتبط بالجسيمات الريبية مسببة :

فشلا في البدء بتصنيع البروتينات عدم القدرة على إكمال تصنيع البروتين

١. بعض هذه الصادات ترتبط بالقطعة ٣٠ مثل : الأمينوغلوكوزيدات (ستريبتومايسين)

OXAZOLIDINONES - التتراسكلينات -

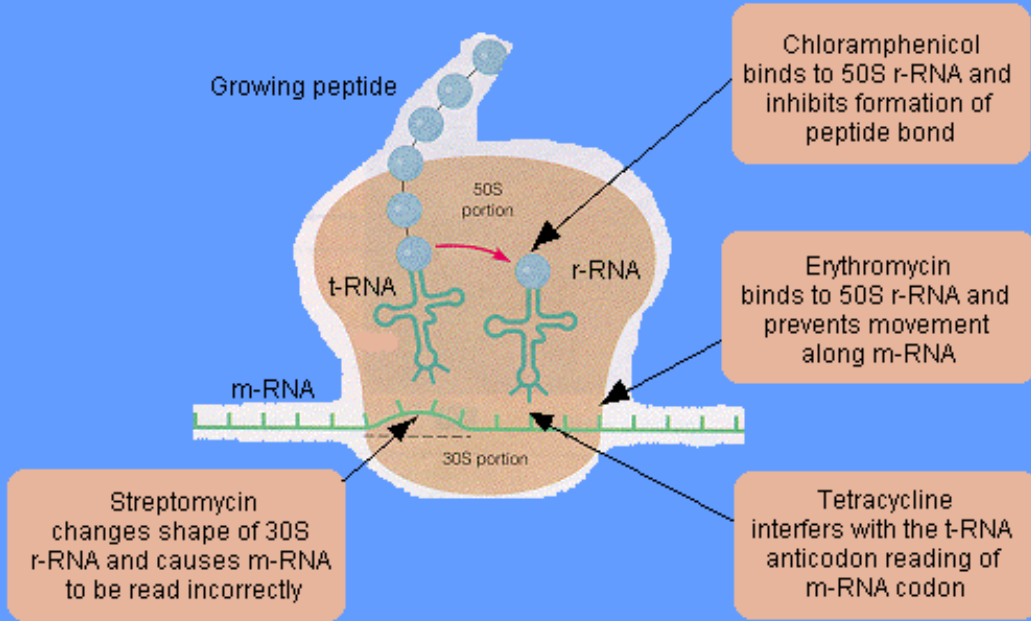
٢. و البعض الآخر يرتبط بالقطعة ٥٠ مثل : كلورامفينيكول - الماكروليدات -

LINCOSAMIDES (Clindamycin)

٣. و البعض يرتبط بكل القطعتين ٣٠ و ٥٠ مثل : GENTAMICIN,

KANAMYCIN ، AMIKACIN ، TOBRAMYCIN, NETILMICIN

Inhibition of Protein Synthesis by Antibiotics



C. Ophardt, c. 2003

أمينو غليكوزيد

تتكون من جزيء الأمينو غليكوزيد الذي يتكون من جزيء سكري وحمض أميني ومن هنا جاء الاسم

تتميز الأمينو غليكوزيدات المستخرجة من جنس البكتيريا الستربتوميسية باللاحقة "مايسين" (مثال: ستربتوميسين)

تعمل الأمينو غليكوزيدات من خلال تعطيل بناء البروتين داخل البكتيريا من خلال ارتباط الدواء بالوحدة 30S من الرايبوزوم البكتيري الأمر الذي يعيق تجميع الأحماض الأمينية وتحويلها إلى بروتين (mRNA) وبالتالي تكاثر البكتيريا ويجعلها أكثر عرضة للقتل.

(AG) Aminoglycosides

الحالات السريرية	طيف التأثير الجرثومي	المواد
- التهابات البروستات الحادة التهابات الطرق البولية الحادة التهاب الشغاف الإثنائي التهابات الرئوية بجراثيم المشافي التهاب البريتوان التهاب المفصل الوحيد الحاد التهاب السحايا بالليستيريا	-فعالة: الجراثيم سلبية الغرام ، العنقديات المقاومة على oxacilline ، المكورات سلبية الغرام ، الليستيريا -غير فعالة: العقديات ، المكورات المعوية ، المكورات الرئوية ، اللاهوائيات ، الجراثيم داخل الخلية ، العنقديات المقاومة لـ ox المكورات العقدية والمعوية تقاوم الأمينوزيدات مقاومة طبيعية ، إذا كانت هذه المقاومة ذات مستوى ضعيف فتشارك مع البيبتاكتامينات لتفعيلها (فعل تسادي)	Amikacine Dibekacine Gentamicine Isepamycine Netilmicine Spectinomycine Streptomycine Tobramycine

تستهدف الأمينوغليكوزيدات بشكل أساسي الجراثيم سلبية الغرام إضافة لذلك؛ نرى للأمينوغليكوزيد تأثيراً على البكتيريا موجبة الغرام ولكن استعمالها محدود وذلك لوجود مضادات حيوية أخرى أكثر فاعلية وأقل سمية منها. يستخدم الجنتاميسين إلى جانب البنسلين في علاج التهاب الشغاف طرق إعطاء الأمينوغليكوزيدات

الأمينوغليكوزيدات مركبات شديدة القطبية وبنيتها تحتوي الكثير من الشوارد السلبية مما يجعل امتصاصها عن طريق جهاز الهضم شديد الصعوبة.

لهذا تعطى الأمينوغليكوزيدات حقناً وريدياً أو عضلياً للاستخدام الجهزي ويعطى بعضها عن طريق الفم لمعالجة الأمراض الجرثومية المعوية ويمكن أن تدخل في تركيب المراهم الجلدية.

بعض الأمينوغليكوزيدات شديد السمية كالنيوميسين لذا فاستخدامه محدود للاستطببات موضعية (مثال: كريم فوق الجلد). يستخدم النيوميسين أيضاً فمويًا في حالات اعتلال الكبدى الدماغى لغرض تطهير الجهاز الهضمي و كسر الحلقة المعوية الكبدية .

توزع الأمينوغليكوزيدات داخل الجسم

نفوذية الدواء إلى الأنسجة الحيوية مختلفة بسبب بنيته القطبية. ولا يصل تركيزه في السائل الدماغى الشوكي إلى مستويات علاجية مما يحد من استعماله في التهاب السحايا.

يتواجد الدواء بتراكيز عالية داخل قشرة الكلية و سوائل اللمف المحيطي واللمف الداخلى في الأذن مما يساهم في إحداث الأعراض الجانبية للأمينوغليكوزيدات.

جميع الأمينوغليكوزيدات تستطيع عبور المشيمة والتركز في أنسجة الجنين وأعضائه مما يجعل استعماله أثناء الحمل محظوراً.

تأثيرات جانبية / سمية الأمينوغليكوزيدات

ترتبط سمية الأمينوغليكوزيد بالجرعة العلاجية المستخدمة؛ فكلما زادت الجرعة؛ زادت احتمالية حدوث التسمم وزادت حدة أعراضه. ولذلك تحدد الجرعة بالاستناد إلى وزن جسم المريض. لوحظ بأن الاستخدام المتزامن للسيفالوسبورين يزيد من خطورة السمية على الكلى كما أن الاستخدام المتزامن لمدرات البول العروية يزيد من خطورة السمية على الأذن. لذلك يجدر مراقبة نسبة الكرياتينين طوال فترة التداوي بالأمينوغليكوزيدات.

السمية على الأذن

مرتبطة بشكل مباشر بتركيز الدواء في البلازما وطول مدة التداوي. أحيانا يكون فقدان السمع غير قابل للعكس وكثيرا ما يشاهد لدى الأجنحة التي تعرضت للعقار أثناء فترة الحمل. يؤدي تأثيره على الجهاز الدهليزي في الأذن إلى الشعور بالدوار وفقدان التوازن.

السمية على الكلى :

تركز الدواء في القشرة الكلوية بسبب أضرارا تتراوح ما بين اعتلال طفيف في وظائف الكلى إلى فشل كلوي تام.

الشلل العصبي العضلي :

و يحدث غالبا بعد إدخال جرعات عالية من الأمينوغليكوزيدات داخل الصفاق أو داخل الجنبه يؤدي ذلك إلى تقليل إفراز الأسيتيل كولين من النهايات العصبية قبل المشبكية وانقاص حساسية مستقبلات الأسيتيل كولين على الأعصاب عقب المشبكية. التدخل السريع عبر إعطاء المريض جلكونات الكالسيوم أو عقار النيوستغمين يمكن أن يبطل الشلل العصبي العضلي.

الماكروليدات و مشتقاتها

الماكروليدات و مشتقاتها

المجموعة	طيف التأثير	الحالات السريرية
الماكروليدات : اريترومايسين سبيراميسين JOSAMYCINE ROXITHROMYCINE كلاريثرومايسين ازيثرومايسين	المكورات إيجابية الغرام (عدا العنقوديات) المستدميات النزلية المفطورات الرئوية الملويات البابية الفيلقيات المقوسات	هي بدائل للبنسلين عند المرضى المتحسسين له و هي تأتي غالبا كخيار ثان ذات الرئة بالمفطورات الحمى القرمزية و التهاب البلعوم الكزاز معالجة التوكسوبلاسموز معالجة أساسية للقرحة الهضمية
LINCOSANIDES لينكومايسين كليندامايسين	العقديات العنقوديات اللاهوائيات	

آلية تأثيرها :

تثبيط اصطناع البروتينات الجرثومية بالتثبت على ما تحت الوحدة الريبوزومية S 50

ذات تاثير مثبت لنمو الجراثيم

تنتقل المقاومة لها عن طريق البلاسميد أو نتيجة طفرة صبغية

ذات انتشار جيد عدا السائل الدماغي الشوكي

من تأثيراتها الجانبية :

اضطرابات هضمية و خاصة الاريترومايسين الذي لم يعد يستعمل حاليا

ارتكاسات جلدية التهاب كبد

لا تفيد في علاج الانتانات البولية و الحشوية

لا تعتبر كخيار في علاج الانتانات التنفسية العليا أو في انتانات الأذن الوسطى أو الجيوب (فعالية ضئيلة على المستدميات النزلية و الرئويات المقاومة)

تعتبر الخيار الاول في علاج انتانات الاسنان و الانتانات التنفسية السفلية بالميكوبلازما و الليجيونيلا و الكلاميديا و الانتانات بالعقديات عند الذين يتحسسون للبنسلين

تستعمل عند الحامل

يستعمل السبيراميسين في علاج التوكسوبلاسموز و الكلاريثرومايسين في علاج القرحة الهضمية

Quinolones

الجيل الثاني من الكينولونات (الكينولونات المفلورة)	الجيل الأول من الكينولونات
Ciprofloxacin Ofloxacin Norfloxacin Enoxacin Pefloxacin Levofloxacin Sparfloxacin Moxifloxacin	Nalidixic acid Oxolinic acid Pipemidic acid Flumequine Rosoxazine

الاستعمالات السريرية	طيف التأثير	جيل الكينولونات
مطهرات بولية	E COLI - المتقلبات - المعويات	الجيل الأول
الانتانات العظمية انتانات البروستات الانتانات البولية إنتان الدم التهاب السحايا الانتانات التنفسية إنتانات العظام و المفاصل	المعويات - العنقوديات (OXA (- SPAR المكورات سلبية الغرام - الجراثيم داخل الخلية - المستدميات النزلية العصيات سلبية الغرام العصيلا ايجابية الغرام المكورات الرئوية (- LEVO (MOXI	الجيل الثاني

آلية التأثير	تثبيط DNA gyrase الجرثومي ذات تأثير مبيد معتمد على التركيز (بالنسبة للعصيات سلبية الغرام) ذات تأثير مبيد معتمد على الزمن (بالنسبة للمكورات ايجابية الغرام)
آلية المقاومة الجرثومية	دائما بالطفرة الصبغية (لا تنتقل بالبلاسميد أبدا)
الجرانك الدوائية و طريقة الاستعمال	أفراد الجيل الأول ذات جاهزية حيوية محدودة أفراد الجيل الثاني ذات جاهزية حيوية ممتازة و يفضل الاستخدام الفموي على الوريدي (إذا كان ممكنا) و السيبروفلوكساسين ذو جاهزية تقدر ب ٧٠- ٨٠% لذلك نجد مستحضراته الفموية ٥٠٠ - ٧٥٠ مغ بينما الوريدية فقط ٢٠٠ مغ ذات انتشار ممتاز و تطرح من الكلية بشكلها الفعال عدا سيبروفلوكساسين و بيفلوكساسين
التأثيرات غير الموعوبة	هضمية عصبية : اختلاج - اضطرابات حسية عصبية - توتر عضلي و تشوش الأم مفصلي و عضلية إمريض وتري و خاصة بال pefloxacin و خطر تمزق وتري و هذا أكثر تواترا عند المسنين و إثر المعالجة المطولة و بعد المعالجة المطولة بالكورتيكوستيروئيدات
مضادات الاستعمال	الحمل و الارضاع - الطفل في مرحلة النمو - فرط التحسس - عوز g6pd - المشاركة بين Enoxacin و الثيوفيلين

trimethoprim + Sulfamide Cotrimoxazole

السلفاميد : يثبط الاصطناع الجرثومي لحمض الفوليك وهو ذو تأثير مثبط لنمو الجرثوم التريمتوبريم : يفاقم فعالية السلفاميد ويحدث تأثيراً مبيداً	آلية التأثير
المعويات ، الليستريا ، العنقونيات (oxa S وأحياناً oxa R) ، مضاد طفيلي تقاومه اللاهوانيات	طيف التأثير
جاهزية حيوية ممتازة ويفضل طريق الفم (إذا كان ممكناً) . انتشار جيد . استقلاب كبدي وإطراح كلوي	الحرانك الفارماكولوجية
متواترة وخاصة عند المصابين بتثبيط مناعي وتضم : -ارتكاسات فرط تحسس ، الأبرجيماتصالبة مع جميع السلفاميدات -اضطرابات هضمية وإنتحالي كبدي -اضطرابات نموية : فقر دم إنتحالي وفقر دم كبير الكريات (عوز B9) ، غراب المحبيبات ، نقص الصفائح الدموية -عصبية : صداع ، دوار . حوالتجات كلوية نتيجة ترسب السلفاميدات في البول	التأثيرات غير المرغوبة
الإنتانات البولية ، الإنتانات التنفسية ، الزحار العصوي الجرثومي ، الإنتان بالكلاميديا ، إنتانات البروستات والمجاري البولية	الاستعمالات السريية
الحمل ، الوليد ، قصورات الكبد والكلى الخطرة ، البورفيريا ، التحسس للسلفاميدات وعوز G6PD	مضادات الاستعمال

cyclines

تثبيط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبيط على ما تحت الوحدة الريبوزومية S30 مثبطة لنمو الجرثوم و أحيانا مبيدة بتأثير معتمد على التركيز	آلية التأثير
ذات طيف تأثير واسع و لكم تستعمل حاليا في التأثير على الجراثيم داخل الخلية (عدا الليجيونيلا) ، البوريلا ، الاميبا تنتقل المقاومة بواسطة البلاسميد و تتضمن آليات العبور إلى الخلية و التعطيل الانزيمي	طيف التأثير و المقاومة
جاهزية حيوية و انتشار جيد (عدا CSF) – إطراح صفراوي	الحرانك الدوائية
اضطرابات هضمية : غثيانات و إقياءات ، آلام شرسوفية ، تقرح مريئي ، عدم توازن الفلورا المعوية و أحيانا إسهالات خطيرة تحسس ضيائي تشوهات عظمية و سنية (الطفل أقل من ٨ سنوات) دوار	التأثيرات غير المرغوبة
أمراض الريكتيسيات – الحمى المالطية – الكوليرا – إنتان المجاري البولية – أمراض الحوض الالتهابية – العد – انتان السبيل التنفسي العلوي بالمستدميات النزلية	الاستعمالات السريية
تؤخذ ضمن الوجبة الطعامية يتناقص الامتصاص الهضمي بوجود مضادات الحموضة و الكالسيوم و تمنع لدى الحامل و المرضع و الطفل و التعرض للشمس	التحذيرات و مضادات الاستعمال
MINOCYCLINE – DOXYCYCLINE – LIMECYCLINE – TETRACYCLINE	المواد المتوفرة منها

IMIDAZOLES

آلية التأثير	تثبيط اصطناع الحموض النووية و هي ذات تأثير مبيد للجراثيم معتمد على التركيز
طيف التأثير	اللاهوائيات (عدا الاكتينومايسين و الجراثيم البروبيونية) ، الاوالي و الاميبا
الحرائك الدوائية	جاهزية حيوية ممتازة - انتشار جيد - استقلاب كبدي - إطراح كلوي
التأثيرات غير المرغوبة	اضطرابات هضمية
الاستعمالات السريرية	الانتانات بالجراثيم اللاهوائية (التهاب الكولون الغشائي الكاذب بالمطثيات الصعبة) الانتانت السنية في معالجة الاميبا و المشعرات المهبلية
المواد المتوفرة منها	ميترونيديازول - NIMORAZOLE - TINIDAZOLE - SECNIDAZOLE - ORNIDAZOLE

fosfomycine

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

Rifamycines

آلية التأثير	حصر انتساخ الـ DNA بالارتباط مع الـ RNA polymerase تأثير مبيد معتمد على الزمن
طيف التأثير	المكورات إيجابية الغرام (العنقوديات والعقديات) ، المكورات السلبية (السحائبية) ، المستدميات النزلية ، العناصر داخل الخلية (المتقطرات) ، الليجيونيلا ، البروسيلا
الحرارة الفارماكولوجية	جاهزية حيوية جيدة وانتشار ممتاز . استقلال كيدي وإطراح صفراوي
التأثيرات غير المرغوبة	-تسمم كيدي (أمراض كيدي مسبق ، كحولية ، مشاركة مع أدوية سامة للكبد) -فرط تحسس (ترفع حروري ، آلام عضلية أمراض كلوي بين الخلايا ، فقر دم انحلاي -اضطرابات هضمية -تلون البول والدمع بلون أحمر يرتقالي
التحذيرات	مشاركة إجبارية للحد من الطفرات المقاومة
مضادات الاستعمال	فرط تحسس ، حمل ، طفل > شهر ، يورفيريا ، قصور كيدي ، انسداد كامل للطرق الصفراوية
المواد المتوفرة	Rifabutine , rifampicine

كلورامفينيكول

<p>يشط اصطناع البروتين الجرثومي بالثبت على ما تحت الوحدة الريبوزومية 50 S يشط اصطناع البروتينات الريبوزومية للمتقدرات كما يشط من اصطناع البروتينات في الكريات الحمراء مشط لنمو الجراثيم</p>	<p>آلية التأثير</p>
<p>واسع الطيف فعال في سلبيات الغرام (السالمونيلا و البروسيلا) و المكورات ايجابية الغرام (المطثيات ----) تطور الجراثيم المقاومة باصطناع أنزيمات الاستيل ترانسفيراز أو نقص في النفوذية (البلاسميد) أو عن طريق طفرة صبغية</p>	<p>طيف التأثير و المقاومة</p>
<p>امتصاصه الهضمي جيد و ينتشر في العضوية بشكل واسع و يصل CSF و يدخل الخلايا و يطرح عبر الصفراء و البول</p>	<p>الحرائك الدوائية</p>
<p>اضطرابات هضمية فقر دم - نقص في الصفائح - نقص في الكريات البيضاء - فقر دم لا مصنع اضطراب في الرؤية و شلل في الأصابع - تناذر الطفل الرمادي عند الجنين</p>	<p>التأثيرات غير المرغوبة</p>
<p>الحمى التيفية خيار ثان : التهاب سحايا بالمستدميات النزلية - انتانات الريكتسيا انتانات البروسيلا</p>	<p>الاستعمالات السريرية</p>

١٧٧

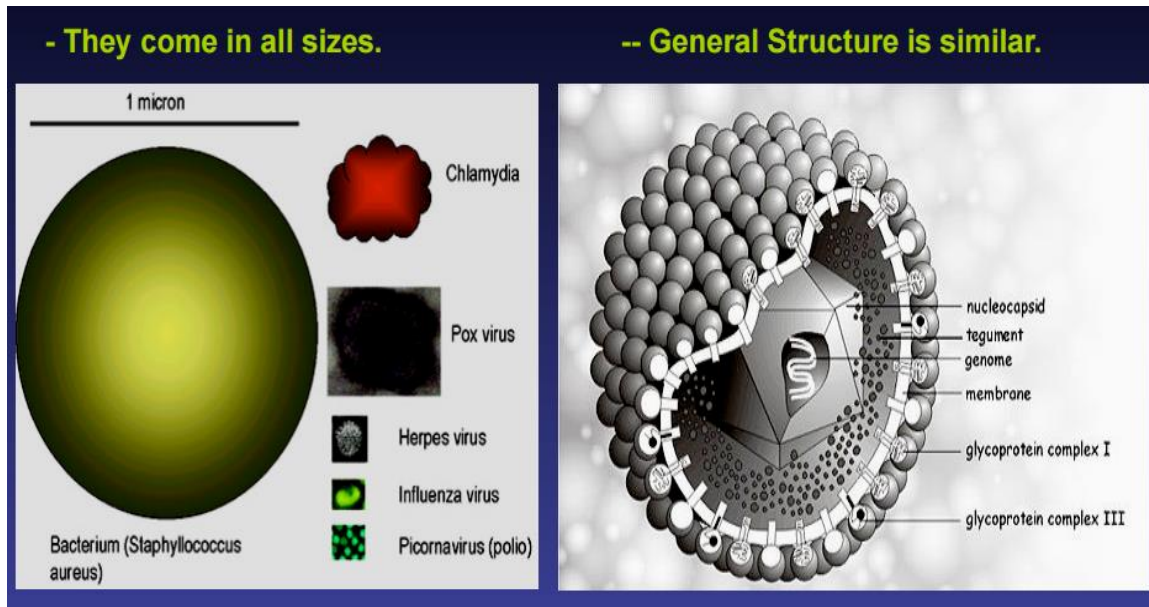
مع خالص مودتي و احترامي و تمنياتي
الدكتور أحمد بكور

المعالجة المضادة للفيروسات

ما هي الفيروسات ؟

هي عوامل خمجية متطفلة إجبارية داخل خلوية لا تمتلك الأنزيمات اللازمة لإنشائها الحيوي

تختلف الفيروسات في احجامها لكنها تتشابه في تركيبها تتألف من معقد جزيئي مؤلف من حمض نووي واحد (DNA أو RNA) و معطف بروتيني و احيانا يكون مغلفا بغلاف يتكون من الدهون و البروتينات و الكربوهيدرات



تحديات المعالجة المضادة للفيروسات

الفيروسات صعبة القتل لأنها تتوضع داخل الخلية لذلك أي دواء مضاد لها ربما يسبب موت الخلايا لذلك يجب عند تصنيع مضاد فيروسي أن لا يكون له تأثير على الخلايا

في الاصابات الفيروسية عادة لا تظهر الأعراض إلا بعد أن يتكاثر الفيروس (هناك فترة كامنة بين دخول الفيروس و التعبير عن الاعراض)

الاستراتيجيات العامة للمضادات الفيروسية

تهدف المضادات الفيروسية بشكل عام لتثبيط :

١ - التصاق الفيروس بالخلية أو منع دخوله إليها

٢ - الأنزيمات الفيروسية : DNA/RNA polymerases

Reverse transcriptases, proteases

٣ - تعرف المضيف لبروتينات الفيروس

٤ - تصنيع المضيف لبروتينات الفيروس

٥ - تحرير الفيروس من الخلية بعد أن تم تصنيعه فيها

أهم الفيروسات التي لها مضاد حالياً

Herpes viruses

Hepatitis viruses

Cytomegalovirus (CMV)

Influenza viruses

Human immunodeficiency virus (HIV)

Respiratory syncytial virus (RSV) (the "flu")

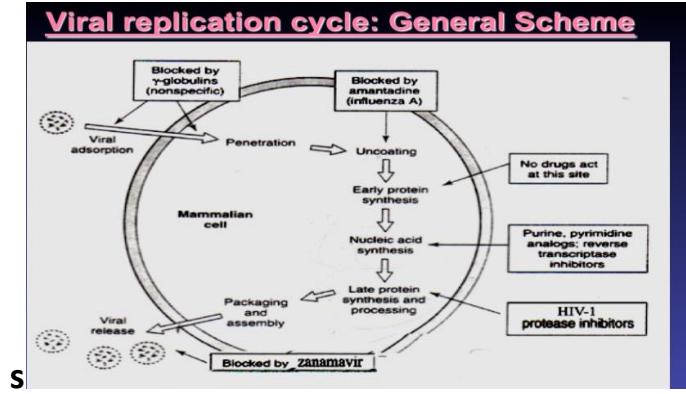
مضادات الفيروسات

معظمها مشتقة من purine او Pyrimidine معظم المضادات الفيروسية تكون غير فعالة و تحتاج لعملية الفسفرة بالانزيمات الفيروسية أو الخلوية لتصبح فعالة

مضادات الفيروسات تعمل على منع تضاعف الفيروسات لذلك من الممكن أن تستأنف هذه الفيروسات تكاثرها بعد زوال هذه الأدوية

كيف تعمل مضادات الفيروسات ؟

- تستطيع دخول الخلايا المخموجة مع الفيروسات
 - تتداخل مع تركيب الحمض النووي و / او تنظيمه
 - بعض الأدوية تتداخل مع قدرة الفيروس على الارتباط بالخلايا
 - بعض الأدوية تحفز الجهاز المناعي البشري
- أفضل استجابة لمضادات الفيروسات تكون عند الشخص سليم المناعة حيث يعمل الجهاز المناعي بالتآزر مع مضادات الفيروسات للقضاء على الفيروسات



مضادات الفيروسات Antiviral drugs : تستعمل للقضاء على الفيروسات غير فيروس
 الايدز Antiretroviral drugs مضادات الفيروسات القهقرية : تستعمل للقضاء على
 فيروس HIV المسبب للايدز Herpes-Simplex Viruses فيروسات الحلا البسيط :

HSV-1 الحلا الفموي HSV-2 الحلا التناسلي

: Varicella Zoster Virus

Chickenpox الحماض □

Shingles داء المنطقة □

تصنيف الأدوية المضادة للفيروسات

- الأدوية المضادة لفيروسات الحلا : HSV-1 ، HSV-2 ، VZV ، CMV ، EBV
 - الأدوية المضادات لفيروسات الانفلونزا
 - الأدوية المضادة لفيروسات الكبد
 - الأدوية المضادات لفيروسات الايدز
- كما يمكن تصنيف الأدوية المضادة للفيروسات حسب خصائصها :

○ مثبطات DNA polymerase (Acyclovir - Gancyclovir)

○ مثبطات نوكليوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس reverse transcriptase : مثل
 Zidovudine ، Didanosine

○ مثبطات غير نوكليوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس مثل : NIVIRAPINE

○ مثبطات البروتياز : Indinavir ، Ritonavir ، SAQUINAVIR

مضادات الفيروسات : غير القهقرية

آلية عملها : تثبط تضاعف الفيروس

تستعمل لمعالجة الفيروسات غير فيروس HIV : فيروسات الانفلونزا

HSV (herpes simplex virus), VZV (vericella zoster virus)

Hepatitis A, B, C (HAV, HBV, NCV)

CMV (cytomegalovirus)

تأثيراتها الجانبية : متنوعة حسب الدواء
كبيرة

مضادات الفيروسات الحالية لا تمنع من تكرار الانتان أو تحول الانتان إلى إنتان كامن
العوامل المضادة لفيروسات الحلاً

Acyclovir / Valacyclovir ▪

Famciclovir / Penciclovir ▪

Ganciclovir / Cidofovir ▪

Foscarnet ▪

Trifluridine / Idoxuridine / Vidarabine ▪

الأسيكلوفير و مشابهاهاته

Valacyclovir هو دواء مماثل للأسيكلوفير (يتحول إلى أسيكلوفير ليقتل الفيروس) لكنه ذو
توافر حيوي أفضل منه

FAMCICLOVIR يتحلّمه إلى Penciclovir و له افضل توافر حيوي

يستخدم Penciclovir موضعيا بينما FAMCICLOVIR يستخدم فمويا

الحرانك الدوائية للأسيكلوفير و مشابهاهاته

Acyclovir, Valacyclovir, Ganciclovir, Famciclovir, Penciclovir كلها نظائر لـ
guanine nucleoside.

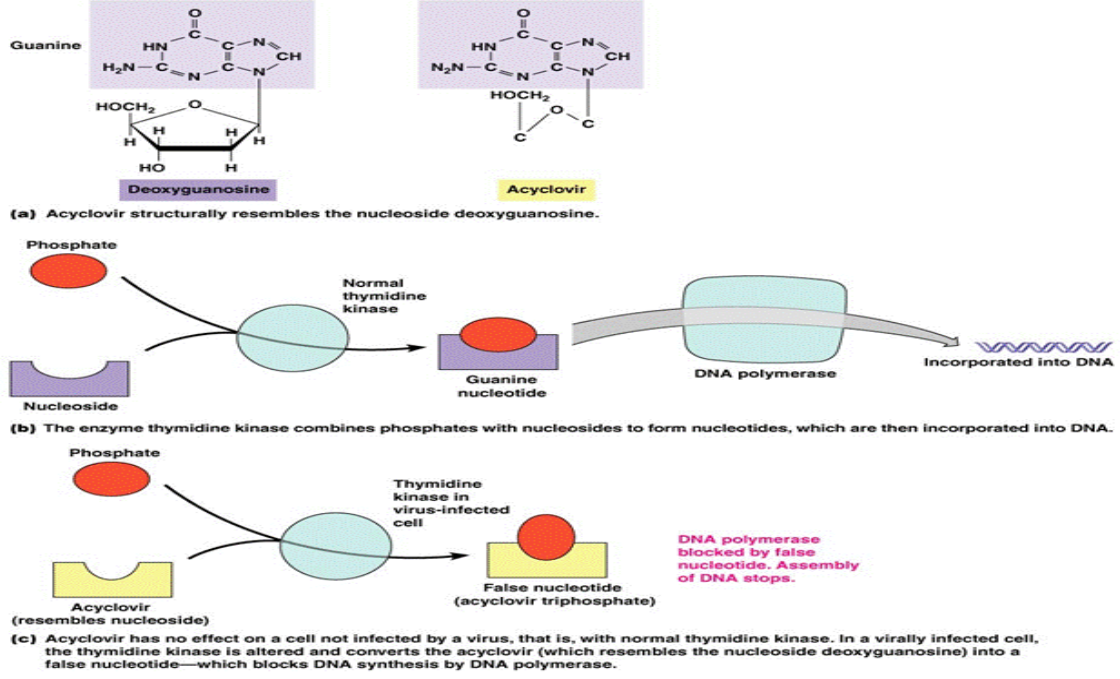
آلية عمل الأسيكلوفير و مشابهاهاته

كلها تتعرض لعملية الفسفرة بواسطة thymidine-kinase الفيروسي ثم تستقلب بواسطة
أنزيمات الكيناز في الخلية المضيفة إلى مشابهاهات للنوكليوتيد

هذه المشابهاهات تثبط DNA polymerase الفيروس و بالتالي تثبط فقط الفيروسات التي في
طور التضاعف

الأسيكلوفير فعال بشكل انتقائي في الخلايا المخموجة بفيروسات الحلاً

الخلايا غير المخموجة لا تفسر الاسيكلوفير



طيف مضادات الفيروسات

Acyclovir: HSV-1, HSV-2, VZV, Shingles.

Ganciclovir / Cidofovir : CMV

Famciclovir الحلاً التناسلي و داء المنطقة

Foscarnet : HSV, VZV, CMV, HIV

Penciclovir حلاً الشفة (موضعي)

Trifluridine : في التهاب القرنية و الملتهحة الحلي

الحرانك الدوائية للأسيكلوفير

توافره الحيوي الفموي ٢٠ - ٣٠ % تمتص ١٥ - ٣٠ % من الجرعة الفموية و يبدو أن الطعام لا يؤثر على امتصاصه

ينتشر بشكل واسع في الجسم بما فيها السائل الدماغي الشوكي

يستقلب جزء صغير من الجرعة المتناولة بواسطة الكبد

يبلغ عمره النصفى ٤ ساعات عند الولدان و ٢-٣ ساعات عند الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين ١ - ١٢ سنة و ٣ ساعات عند البالغين يصل تركيزه المصلي لذروته بعد مرور ١,٥ -

٢ ساعة على تناوله الفموي و بعد مرور ساعة واحدة على حقنه وريديا تطرح ٣٠ - ٩٠ % من الجرعة عبر الكلى (غير متبدل)

التأثيرات الجانبية للأسيكلوفير و Ganciclovir

هضمية : غثيان ، إقياء ، إسهال

سمية كلوية : بيلة بلورية ، بيلة دموية

دموية : تثبيط نقي العظم ، نقص عدلات ، نقص صفيحات

كبدية : ارتفاع خمائر الكبد

الاستعمالات السريرية

الأسيكلوفير هو الخيار العلاج ل : الحلا البسيط التناسلي التهاب الدماغ الحلني

أخماج الحلا البسيط في المرضى مضعفي المناعي

لا يفيد الأسيكلوفير في علاج متلازمة الفم و اليد و القدم التي تسببها فيروسات الكوكساجي و الانتيروفيروس ٧١ بسبب عدم احتواء هذه الفيروسات على thymidine-kinase

الـ Gancicovir هو الدواء المختار في :

التهاب الشبكية بـ CMV عند مثبتي المناعة

الوقاية من إنتان CMV عند مرضى زرع الأعضاء

VALACYCLOVIR : يتحول إلى أسيكلوفير بالاستقلاب الكبدي

امتصاصه الفموي أفضل من الاسيكلوفير

Cidofovir

طور هذا المستحضر لعلاج التهاب الشبكية بـ CMV عند المرضى المضعفين مناعيا هو مشابه نوكليوستيدي لذلك لا يحتاج إلى فسفرة

يثبط إنتاج الـ DNA الفيروسي

متوفر للاستخدام وريديا و حقن داخل الجسم الزجاجي و موضعيا

سميته الكلوية هي التأثير الجانبي الأعظم له لذلك يجب استخدامه مع البرونسيد فمويا بمقدار ٢ غ قبل ٣ ساعات من بدء التسريب ثم جرعة ١ غ بعد ساعتين من انتهاء التسريب ثم ١ غ بعد ٦ ساعات

جرعته : المباشرة : ٥ مغ / كغ حقنا وريديا على مدى ساعة واحدة أسبوعيا لمدة أسبوعين متتاليين

الاستمرارية : ٥ مغ / كغ حقنا وريديا على مدى ساعة واحدة كل أسبوعين

VIDARABINE

هو مشابه نيكليوتيدي (أدنوزين)

طيف تأثيره يشمل : HSV-1, HSV-2 and VZV و لكن استخدامه يقتصر على التهاب الملحة الحلني فقط عند المرضى مثبتي المناعة

TRIFLURIDINE

تركيبه تري فلوروثايميدين مشابه للبيراميدين نيكليوزيد يثبط الاصطناع الفيروسي

طيف تأثيره : HSV-1, HSV-2 and VZV

يستخدم لعلاج التهاب الملتحمة الحلني

يجب حفظه في البراد بدرجة حرارة متدنية لأن حفظه في درجة حرارة الغرفة يسبب انخفاض ال PH الخاص به مما يؤدي لانزعاج عيني بعد تطبيقه مع تدني فعاليته

FOSCARNET

هو مماكب للبيروفوسفات يؤثر كمثبط لا انتخابي للعديد من بوليميراز ال RNA و DNA الفيروسية (أي لا يحتاج غلى فسفرة)

كذلك فهو يثبط خميرة ترانسكريبيناز الخاصة بحمة عوز المناعة المكتسب

تظهر تأثيراته العلاجية المثبطة بتراكيز لا تؤثر على بوليميراز DNA خلايا المضيف

بشكل مشابه لمحضر جانسيكلوفير نجد أن هذا المحضر مثبت للحمات الراشحة و هو لا يحتاج للتفعيل من قبل خميرة ثايميدين كيناز

يستخدم لعلاج الانتانات الناجمة عن الحمات الحلنية التي يتوقع لها أن تكون معندة على مستحضر الاسيكلوفير (HSV ، VZV) أو على محضر جانسيكلوفير (CMV) و تشاهد هذه الانتانات عند مثبتي المناعة عادة

يمتص بشكل سيء عبر الفم يجب تسريبه وريديا عمره النصفى حوالي ٣ ساعات

من تأثيراته الجانبية :

نقص كالسيوم الدم و نقص مغنزيوم الدم
سمية عصبية : صداع ، اختلاجات
سمية كلوية

الأدوية المضادات لفيروسات الانفلونزا :

Oseltamivir / Zanamavir Amantadine / Rimantadine

Ribavirin : RSV المضادة لفيروس

AMANTADINE الأمانتادين

دواء مضاد للباركنسونية و مضاد فيروسي يستخدم عبر الفم يستخدم كدريف او كمعالجة عرضية للباركنسونية يستخدم لعلاج الإصابة بالانفلونزا A و للوقاية منها

يستخدم لعلاج الأعراض خارج الهرمية المحرصة دوانيا

يستخدم بحذر عند المريض المصاب بمرض كبدي و عند الذي في سوابقه غصابة بالتهاب الجلد الاكزيمائي المتكرر

كما يستخدم بحذر عند المصاب بالنفاس غير المضبوط أو بالنفاس العصبي الشديد أو بالاختلاجات

آلية تأثيره :

عندما يستخدم كمضاد فيروسي فإنه يمنع حمة الانفلونزا A من اختراق خلايا المضيف

أما فعاليته المضادة للباركنسونية فقد تنجم عن حصره و لجمه لعملية عود قبط الدوبامين ضمن عصبونات ما قبل التشابك و تنبيهه بالتالي لعصبونات ما بعد التشابك

حرائكه الدوائية :

يمتص بشكل جيد عبر الجهاز الهضمي

يتوزع إلى اللعاب و الدموع و المفرزات الأنفية و تصل تراكيزه في الكبد لمستويات أعلى من تراكيزه المصلية و يعبر الحاجز الوعائي الدماغي عمره النصفى ٢ - ٧ ساعات

يصل تأثيره العلاجي لذروته بعد مرور ١ - ٤ ساعات على تناوله

أهم تأثيراته الجانبية :

قلبية وعائية : انخفاض توتر انتصابي ، وذمة محيطية

عصبية مركزية : أرق ، اكتئاب

هضمية : غثيان ، إقياء

ريمانتادين RIMANTADINE

يستخدم عند الأطفال الذين تزيد أعمارهم عن سنة و عند البالغين لعلاج و الوقاية من انفلونزا A

يجب تجنبه عند الحامل و المرضع لأنه يتركز في حليب الثدي و يسبب ضرر للرضيع
ييدي تأثيره المثبط على ٣ أنواع مستضوية من فيروس الانفلونزا A و لا يؤثر على فيروسات
الانفلونزا B

يمتص الشراب و الاقراص بنفس السرعة يستقلب في الكبد
ينقص تركيزه المصلي عند اشراكه مع الاسبرين و الاسيتامينوفين
ينقص معدل تصفيته عند إشراكه مع محضر سيميبيدين

oseltamivir /ZANAMAVIR

تحوي فيروسات الانفلونزا أنزيم *neuraminidase* و هو ضروري لتضاعف الفيروس كما
أن له دور في تحرر الفيروسات من الخلية بعد تكاثرها فيها
مثبطات أنزيم *neuraminidase* تمنع تحرر الفيروسات من الخلايا المصابة و بالتالي
انتقالها إلى فيروسات جديدة oseltamivir /ZANAMAVIR هما مثبطان لهذا الانزيم

oseltamivir /ZANAMAVIR فعالان ضد كلا شكلي الانفلونزا A و B

لا يتداخلان مع فعالية لقاح الانفلونزا عند إعطائه للشخص المعرض للفيروس
يمكن استخدامهما للوقاية و العلاج من الانفلونزا



يعطى oseltamivir فمويا فيما يعطى ZANAMAVIR عبر الانف
هناك خطورة لحدوث تشنج قصيبي عند إعطاء ZANAMAVIR

الريبافيرين RIBAVIRIN

هو دواء مكافئ للغوانيزين يثبط RNA polymerase

طيفه يشمل الفيروسات DNA و RNA المتحسسة له بما فيها الانفلونزا و البار انفلونزا و
RSV و فيروس LSSA هو العلاج المختار في :

التهاب القصيبات RSV أو ذات الرئة عند الأطفال المقبولين في المشافي (يعطى إنشاقا)

حمى LASSA

و هو دواء بديل في : الانفلونزا ، بار انفلونزا ، الحصبة لدى المثبتين مناعيا

ينتشر في انسجة الجسم عدا السائل الدماغي الشوكي

يعطى : فمويا ، وريديا و إنشاقا في RSV

من تأثيراته الجانبية : فقر الدم و اليرقان و لا ينصح به في الحمل

أهم الأدوية المضادة لفيروسات الكبد

الأنترفيونات Interferons

Lamivudine من نوع مكافئات cytosine يستخدم لفيروس HBV

Entecavir من نوع مكافئات guanosine يستخدم لعلاج HBV المقاومة ل

Lamivudine

RIBAVIRINE لعلاج HCV بالمشاركة مع الانترفيرون

الأنترفيرونات (IFNs) Interferons : هي بروتينات طبيعية تنتج من خلايا الجهاز المناعي كاستجابة للتعرض لعوامل غريبة كالفيروسات أو الجراثيم أو الطفيليات أو الخلايا الورمية

تعمل كمضادات فيروسية و وسائط مناعية و منع التضاعف السريع

لها ثلاثة أصناف α , β , γ

انترفيرونات α and β interferons تنتج من كل الخلايا كاستجابة للتعرض للفيروسات

انترفيرون γ : ينتج فقط من قبل الخلايا التائية و الخلايا القاتلة الطبيعية NK كاستجابة للسيتوكينات و تعمل على تنظيم الاستجابة المناعية

انترفيرون γ له تأثير مضاد فيروسي أقل مقارنة مع α أو β

آلية عمل الانترفيرونات المضادة للفيروسات

تتداخل الانترفيرونات في الانزيمات التالية :

بروتين كيناز الذي يثبط تصنيع البروتينات الفيروسية

مع oligo-adenylate synthase مما يسبب انحلال *Mrna* الفيروسي

أنزيم phosphodiesterase الذي يثبط *t-RNA*

عمل كل هذه الانزيمات يسبب تثبيط الترجمة و بالتالي عدم تصنيع الفيروسات



طيف تأثير أنترفيرون ألفا يتضمن HBV, HCV and HPV تأثيره المضاد لتضاعف الخلايا يوقف نمو خلايا سرطانية محددة مثل ورم كابوزي

الحرائك الدوائية للأنترفيرونات

توافره الحيوي الفموي أقل من ١ % يعطى داخل الأفاة ، تحت الجلد ، وريديا

ينتشر في جميع انسجة الجسم عدا السائل الدماغي الشوكي و العين نصف عمره ١ - ٤ ساعات

التأثيرات الجانبية للأنترفيرونات

متلازمة شبيهة بالانفلونزا (حمى ، صداع) تثبيط نقي العظم (نقص عدلات ، نقص صفيحات)

سمية عصبية (تخليط ، اختلاجات) سمية قلبية : اضطرابات نظم

ضعف في الإخصاب

الاستعمالات العلاجية للأنترفيرونات

- التهاب الكبد المزمن B و C (يشاهد الشفاء الكامل في ٣٠ % من الحالات)
- الانتان بالحلا النطاقي HZV infection عند مرضى السرطانات لمنع انتشاره
- إنتانات الفيروس المضخم للخلايا CMV عند مرضى زرع الكلية
- الأورام اللقيمة التناسلية (سعطى حقنا داخل الورم) يحدث الشفاء في حوالي ٥٠ % من الحالات
- الابيضاض بالخلايا المشعرة Hairy cell leukemia بالتشارك مع zidovudine
- ورم كابوزي المرافق لللايدز

أهم الأشكال المتوفرة من الأنترفيرونات

❖ INTERFERONE ALPHA 2 b المأشوب (intona - viraferon)

❖ Peginterferon ALPHA 2 b المأشوب (viraferon - peg)

❖ INTERFERONE ALPHA 2 a المأشوب (roferon A)

❖ Peginterferon ALPHA 2 A المأشوب (PEGASYS)

Interferon- α	Interferon- β	Interferon- γ
Chronic hepatitis B & C	Relapsing-remitting multiple sclerosis	Chronic granulomatous disease
Genital warts caused by papilloma virus		
Hairy-cell leukemia		
Kaposi's sarcoma		

الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية Antiretroviral Drugs

HAART - Highly active antiretroviral therapy

تتضمن على الأقل ثلاثة أدوية (كوكتيل) هذه الأدوية تعمل بطريقة مختلفة لمنع الحمل الفيروسي

تضم خمس مجموعات رئيسية و هي :

المثبطات النوكلوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس : Zidovudine, Zalcitabine,

Didanosine, Stavudine, Abacavir, Lamivudine,

Tenofovir, Emtricitabine

المثبطات غير النوكلوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس : Nevirapine,

Delavirdine, Efavirenz, Etravirine

مثبطات أنزيم البروتياز :

Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Fosamprenavir, Nelfinavir,

Darunavir, Amprenavir, Tipranavir, Atazanavir,

Lopinavir+Ritonavir

مثبطات الدخول

مثبطات الاندماج

المثبطات النوكليةوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس

أولى الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية و هي فعالة ضد HIV1 و HIV2

مشابهات للاس نوكليةوتيدية و تحتاج لعملية الفسفرة داخل الخلية لكي تصبح فعالة حيث تثبط أنزيم Reverse transcriptase الأمر الذي يمنع اصطناع DNA الفيروسي

تطرح هذه الأدوية بشكل رئيسي عبر الكلية و بالتالي يجب تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلوي باستثناء Abacavir

تعد المقاومة لدى مرضى عوز المناعة المكتسبة شائعة ضد هذه المجموعة من الادوية بسبب الطفرات في أنزيم التناسخ

Lamivudine

هو دواء مضاد للفيروسات القهقرية يشترك مع دواء زيدوفودين أو غيره لعلاج الإصابة المترقية بمتلازمة عوز المناعة المكتسب

ينصح بإشراكه مع محضر زيدوفودين للوقاية من الإصابة بمتلازمة عوز المناعة المكتسب بعد التعرض لوخزة الابرة أو الاعتداء الجنسي خلال ٧٢ ساعة من التعرض

ثبت أنه حقق نتائج إيجابية في علاج التهاب الكبد B

يستخدم بحذر شديد عند الطفل الذي في سوابقه إصابة بالتهاب بنكرياس أو لديه عوامل خطورة تؤهب له

يثبط هذا الدواء و يعاكس خميرة ترانس كريبيناز

يتمص بسرعة عند اعطائه الفموي يعطى للاطفال اعتبارا من عمر ٣ أشهر

Entecavir

إنتكافير Entecavir هو دواء مضاد للفيروسات، معد لعلاج التهاب الكبد المزمن من نوع "ب" لدى البالغين، مع صورة نسيجية للمرض الفعال، أو وجود مستويات عالية في الدم، من البروتينات ALT و AST

يؤخذ هذا الدواء عن طريق الفم، مرة واحدة في اليوم، ويُعيق تكاثر الفيروس في الجسم، عن طريق تثبيط إنزيم Reverse Transcriptase بشكل أقوى بكثير من الأدوية الأخرى التي تنتمي لنفس العائلة.

إن ميزة الإنتكافير الكبيرة هي في نسبة المقاومة المنخفضة بشكل خاص، التي بمقدور الفيروس تطويرها تجاه هذا الدواء.

قد يحدث بعد وقف العلاج بالإنتكافير تفاقم لالتهاب الكبد، ولذا يتعين على المرضى الذين يتوقفون عن تناول هذا الدواء، أن يظلوا تحت المراقبة الطبية الدقيقة لوظائف الكبد. بالإضافة إلى ذلك، هناك خطر لتطور مناعة ضد فيروس نقص المناعة البشرية HIV عند الأشخاص الحاملين للمرض، المجهولين أو غير الخاضعين للعلاج.

يمكن أيضًا، حدوث ضرر في الأداء الوظيفي للكلى

ZIDOVUDINE

هو دواء مضاد للفيروسات القهقرية

يستخدم من أجل المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب الذي تعرض و لو لمرة واحدة لذات الرئة بالمتكيس الكاريني

يستخدم أيضا للوقاية من نقص المناعة بعد التعرض لوخزات الابير

يستخدم بحذر عند المصابين باضطراب الوظيفة الكبدية و الكلوية

يعطى فمويا و متوفر منه أقراص و شراب

استراتيجية استعمال المثبطات النوكليوزيدية

تعتبر المثبطات النوكليوزيدية مسؤولة عن انخفاض عدد الفيروسات و هذا التأثير عابر مع إمكانية حدوث المقاومة

نلجأ غالبا لمشاركة هذه الأدوية فيما بينها أو مع مثبطات البروتياز

تم تطوير مشاركات بين الأدوية النوكليوزيدية بهدف إنقاص عدد مرات تناول الدواء و تعزيز عملية الالتزام بتناول الأدوية : **Zidovudine (AZT) + Lamivudine = Combivir***

Zidovudine (AZT) + Lamivudine + Abacavir = Trizivir*

يمكن تعديل الجرعة حسب نتائج المعالجة من خلال عدد الفيروسات و عدد اللمفاويات CD4+

المثبطات غير النوكليوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس

فعالة فقط ضد HIV1 و هي تثبط انزيم التناسخ المعكوس بارتباط مباشر مسببة اضطرابا في الموقع المحفز للانزيم

أهم أدوية هذه المجموعة :

❖ **Efavirenz (Sustiva*)**

❖ **Nevirapine (Viramune*)**

تتميز بأنها تستقلب في السيتوكروم P450 3A4 و تطرح عن طريق الكلية

أهم التأثيرات الجانبية : اندفاعات جلدية و مخاطية (Nevirapine)

التهاب كبد ، دوار و اضطراب في النوم (Efavirenz)

Protease inhibitors مثبطات البروتياز (PIs)

مثبطات نوعية و قابلة للعكس للبروتياز مما يؤدي إلى إنتاج جزيئات فيروسية غير ناضجة لا تسبب الخمج

تؤثر على HIV 1 و HIV2 بنسب متفاوتة حسب المركب

تقوي تأثير المثبطات النوكليوزيدية على تكاثر الفيروس الأمر الذي أدى إلى ظهور المعالجة الثلاثية

يجب عدم استعمالها لوحدها بسبب الظهور السريع للمقاومة كما تتطور المقاومة أيضا عند الامتناع عن تناول الدواء و أهم هذه الأدوية : amprenavir (Agenerase)

nelfinavir (Viracept)

indinavir (Crixivan)

ritonavir (Norvir)

saquinavir (Invirase)

Fusion inhibitors مثبطات الالتحام

تثبط عملية التحام الفيروس بالخلية المضيفة Enfuvirtide (Fuzeon*) و هو يعطى حقنا تحت الجلد و هو باهظ الثمن

و هناك أدوية تثبط عملية دخول الفيروس إلى داخل الخلية مثل (Maraviroc) يعطى عن طريق الفم

هي الصنف الأحدث من مضادات الفيروسات القهقرية

مثبطات اندماج الفيروس

يعتبر Raltegravir (Isentress*) الدواء الأول في هذه المجموعة الجديدة

يثبط Raltegravir المرحلة الأخيرة من اندماج DNA الفيروس في DNA الخلية المضيفة

يعطى عن طريق الفم مرتين يوميا (نصف عمره ٩ ساعات)

الآثار الجانبية لمضادات الفيروسات القهقرية

متنوعة حسب كل دواء و قد تكون شديدة لذلك يجب مراقبة الجرعة و ظهور التأثيرات السمية

يجب مراقبة علامات الأمراض الانتهازية

ملاحظات عامة حول معالجة الايدز

تكون المعالجة متعددة في الأغلبية الساحقة من الحالات بهدف تجنب ظهور المقاومة و تعزيز التأثير المضاد للفيروسات

يعتمد اختيار الأدوية على :

المرض : المريض يعالج للمرة الأولى أو معالج سابقا

المريض : قصور كلية ، الأدوية المشاركة ، الحمل

ظروف العدوى : إصابة حديثة أو قديمة

يتم الحكم على فعالية المعالجة من خلال التطور السريري و البيولوجي من خلال عدد الفيروسات viral load و عدد اللمفاويات CD4+

تحمل المعالجة و التزام المريض نقاط أساسية :

تأثيرات غير مرغوبة و أحيانا وقف العلاج

ظهور مقاومة

Virus	Diseases	Drug(s) of choice	Alternative drugs
FLU A	Influenza	Amantadine	Rimantadine
RSV	Pneumonia, bronchiolitis	Ribavirin (aerosol)	
HSV	Genital herpes	Acyclovir	Foscarnet
	Keratitis Conjunctivitis	Trifluridine	Idoxuridine Vidarabine
	Encephalitis	Acyclovir	
	Neonatal HSV infection	Acyclovir	Vidarabine
	Herpes infections in immuno-compromised host	Acyclovir	Foscarnet

VZV	In normal host	No therapy	
	In immunocompromised host, or during pregnancy	Acyclovir	Foscarnet
CMV	Retinitis	Ganciclovir	Foscarnet
HIV	AIDS HIV antibody positive with CD4 count < 500/mm ³	Zidovudine ± protease inhibitors	Didanosine, Stavudine
HBV HCV	Hepatitis B, C	Interferons	

المعالجة المضادة للفطور

الفطريات هي خلايا حقيقية النواة و بالتالي تمثل كائنا أكثر تعقيدا و تطورا مما كان يعتقد

توجد الآلاف من أصناف الفطور في الطبيعة مشكلة غالبية الطفيليات فيها

العديد من الفطور لها أهمية اقتصادية:

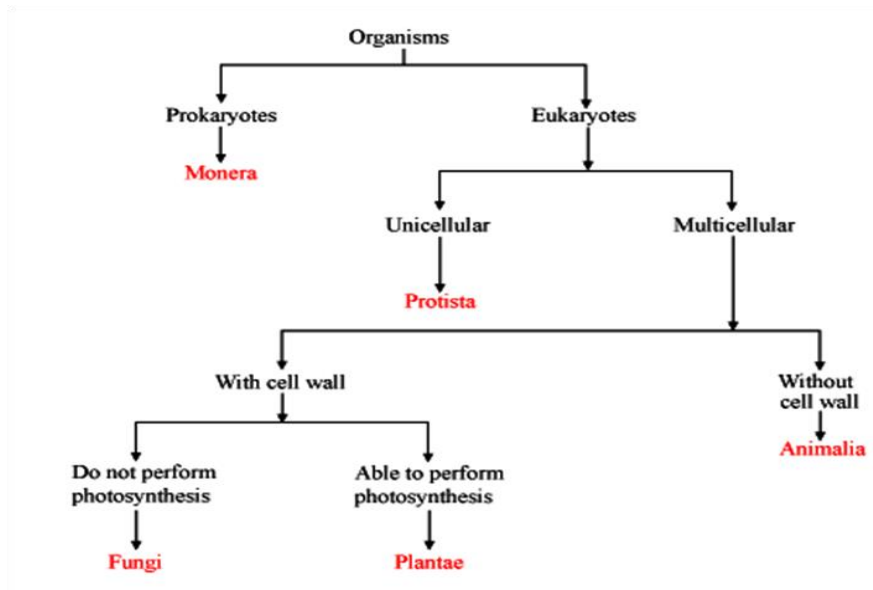
من جهة لأنها تستخدم في عمليات التصنيع (مثل الخمائر في عمليات التخمير و تصنيع المضادات الحيوية)

و من جهة أخرى لأنها تسبب ضرر للمحاصيل و المواد الغذائية

حوالي ٥٠ هي عوامل ممرضة للإنسان

هذه الكائنات تعيش في الطبيعة أو تتعايش مع الانسان دون أن تؤثر على صحته

و لكن اعتبارا من عام ١٩٧٠ تبين ان هناك زيادة استعداد لحصول إنتانات فطرية جهازية



هناك أربعة خصائص رئيسية للفطور

- ١ - الفطور حقيقية النواة : تملك نواة و ميتوكوندريا
- ٢ - غيرية التغذية: تعتمد على كائنات أخرى لتأمين غذائها
- ٣ - متعددة الخلايا
- ٤ - لا تستطيع الحركة بمفردها

الفطارات mycoses

هي الأمراض الخمجية التي تحدثها الفطور و هي غالبا أمراض مزمنة و تعتبر من أشيع الأمراض انتشارا في العالم

في الولايات المتحدة، تشكو ٥٠ % من النساء بعمر ٢٥ سنة من التهاب الفرج والمهبل بالمبيضات (vulvovaginal candidosis تكون المبيضات البيض C. albicans مسؤولة عن معظم هذه الأخماج)

تتطور الفطارات بسبب نقص الحواجز الميكانيكية (الجراحات الكبرى، الحروق، ..) أو نقص المناعة (الايذز ، العلاج الكيماوي ، زرع الأعضاء....)

تهاجم الفطور غالبا الجلد و الأغشية المخاطية لكنها يمكن أن تصيب الأعضاء الداخلية

قد تكون الفطارات التي تصيب الأعضاء الداخلية صعبة العلاج و أحيانا مهددة للحياة

الأنماط الرئيسية للفطارات : superficial سطحية cutaneous جلدية
subcutaneous تحت الجلد

Systemic جهازية opportunistic انتهازية

ازداد حدوث الأخماج الفطرية في العقود الأخيرة لأسباب متعددة:

١ - الاستخدام المتزايد لمثبطات المناعة (immunosuppressants زيادة عمليات زرع الأعضاء)

٢ - الايذز AIDS الكيماوية للأورام

٢ - الداء السكري diabetes ٤ - المعالجة

٥ - المعالجة ب corticosteroids ٦ - الصادات واسعة الطيف (القضاء على الفلورا المعوية)

يكون داء المبيضات candidosis شائعا أثناء الحمل

تعتمد معالجة الأخماج الفطرية على استعمال الأدوية المضادة للفطور واحترام القواعد الصحية والقضاء على منابع الأخماج

الفطور الممرضة

تشكل المبيضات البيض *C. albicans* السبب الأول للأخماج الفطرية و هي مكون طبيعي في الفلورا المعوية المعوية (توجد عند ٥٠ - ٨٠ % من الأشخاص السليمين) و تصبح ممرضة في شروط خاصة

يمكن للفطور أيضا أن تصيب مناطق أخرى من الجسم مثل :

سعة القدم *tinea pedis* (قدم الرياضيين *athletes' foot*)

سعة الأرفاغ *t. cruris (inguinalis)* سعة الرأس (الفروة) *t. Capitis*

سعة اللحية *t. Barbae* الفطار الظفري *onychomycosis*

من الفطور الممرضة المهمة سريريا نذكر أيضا :

النوسجات *Histoplasma* الرشاشيات *Aspergillus* المستخفيات
Cryptococcus

المتكيسة الرئوية *PNEUMOCYSTIS* البويغاء *MICROSPORUM* الشعروية
TRICHOPHYTON

تكون الفطارات الجهازية شائعة عند مرضى الايدز والسرطان والمرضى المعالجين بمثبطات المناعة أو الصادات واسعة الطيف

تكون الفطارات الجهازية السبب الأول للوفاة عند مرضى السرطان أو المرضى الخاضعين لعمليات زرع الأعضاء

أنماط الإنتانات الفطرية

١ - المبيضات : تحدث المبيضات الانتان عند المرضى مضغفي المناعة و خاصة المناعة الخلوية

٢ - الرشاشيات *ASPERGILLUS* :

- المسببات الأشيع منها هي الرشاشيات الدخنية و الرشاشيات الصفراء
- الرشاشيات الصفراء : تنتج أنزيم الفلاتوكسين و هو سام و مسرطن و الذي يتلف الاطعمة كالمكسرات
- الرشاشيات الدخنية و الرشاشيات المتفرعة *Aspergillus clavatus* مسؤولة عن المرض التحسسي
- مرض الرشاشيات *Aspergillosis* : هو مجموعة من الأمراض المحدثة بسبب فطر الرشاشيات تتضمن أعراضه حمى ، سعال ، ألم صدري أو قصر نفس و عادة فقط المريض مثبط المناعة أو الذي لديه أمراض رئوية أخرى يصاب به

٣ - المستخفيات CRYPTOCOCCUS

- المستخفية المستحدثة Cryptococcus neoformans : فد تسبب التهاب سحايا شديد و التهاب سحايا و دماغ عند مرضى الايدز
- معظم المستخفيات تعيش في التراب و لا تسبب أي مرض للإنسان
- المستخفية المستحدثة هي العامل الممرض الأكبر لدى الانسان و الحيوان
- المستخفيات *laurentii* و المستخفية المبيضة *albidus* تسبب مرض متوسط - شديد عند مثبطي المناعة

٤ - النوسجات HISTOPLASMA

- يمكن للنوسجيات المغددة *Histoplasma capsulatum* أن تسبب داء النوسجات عند الإنسان ، و الكلاب و القطط و هي أكثر انتشارا في أمريكا و الهند و جنوب شرق آسيا
 - و ينتج الانتان عن استنشاق الهواء الملوث
 - ٥ - المتكيسات الرئوية : أو المتكيس الكاريني : تسبب ذات رئة عند الأشخاص مضعفي المناعة مثل الخدج و المسنين و مرضى عوز المناعة المكتسب
 - ٦ - STACHYBOTRYS : Stachybotrys chartarum أو العفن الأسود يمكن أن يسبب أذية تنفسية يحدث في البيوت ذات الرطوبة العالية
 - ٧ - البويغاء *MICROSPORUM* : البويغاء الكلبية *Microsporum canis* قد تسبب سعفة الراس عند الإنسان و القوباء الحلقية لدى الحيوانات الأليفة و تعد القطط و الكلاب أكبر مستودع لها
 - ٨ - الشعروية *TRICHOPHYTON*
- تصنيف الأدوية المضادة للفطور

تصنف الأدوية المضادة للفطور وفقاً لـ :

- ١ - للبنية الكيميائية
- ٢ - موقع التأثير
- ٣ - آلية التأثير

تتميز الفطور بجدار خلوي صلب يتكون بشكل رئيسي من الكيتين *chitin* وهو معقد جزئياً مكون من *N-acetylglucosamine*

يحتوي غشاء الخلية الفطرية على *ergosterol* وليس الكوليسترول الموجود في الغشاء الخلوي عند الثدييات

إن الأخماج الفطرية مقاومة عموماً للصادات الحيوية وبالعكس فالجراثيم مقاومة للأدوية المستخدمة في علاج الفطارات

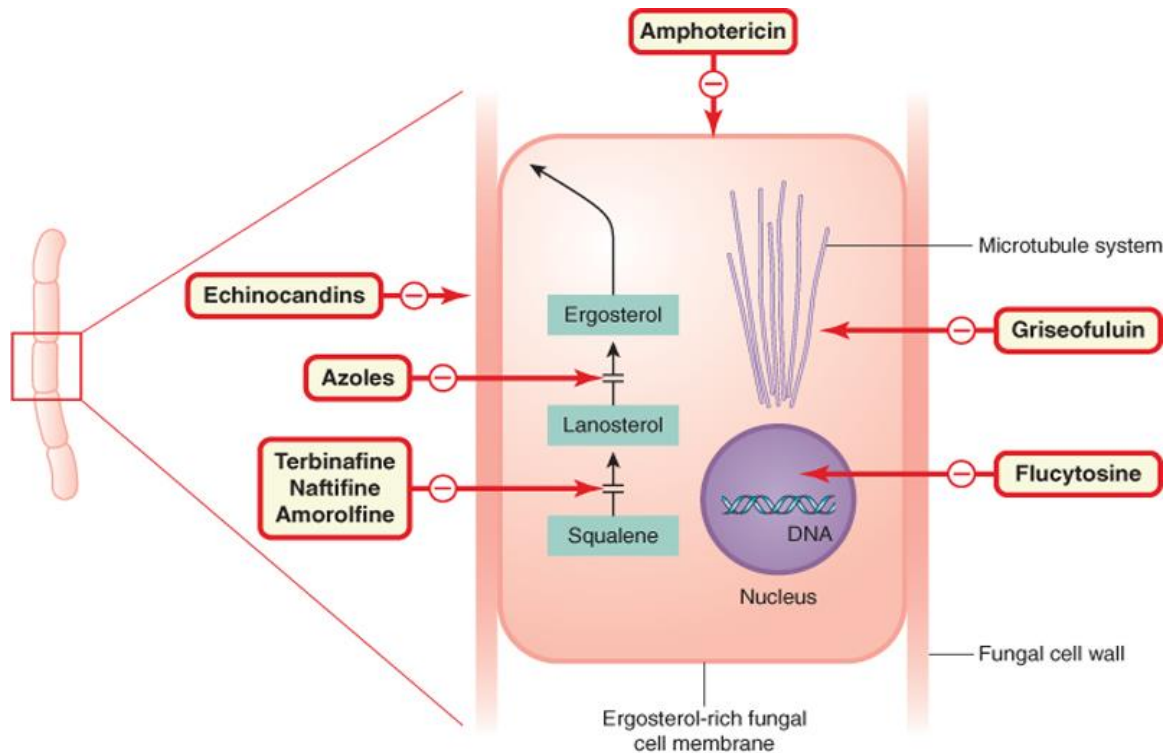
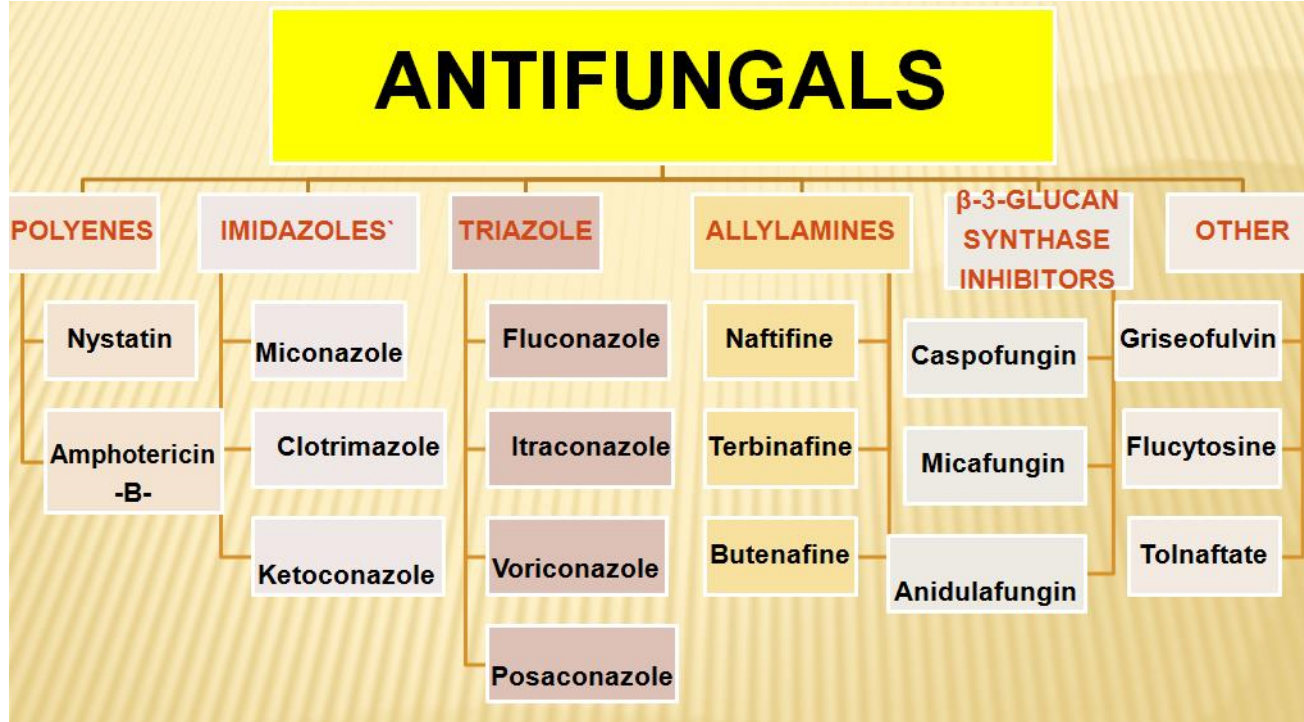
تضم الأدوية المضادة للفطور المجموعات التالية :

الأدوية التي تتلف الغشاء البلازمي الفطري (Amphotericin B - Nystatine)

الأدوية المثبطة لاصطناع ergosterol (Imidazoles - Triazoles - Terbinafine)

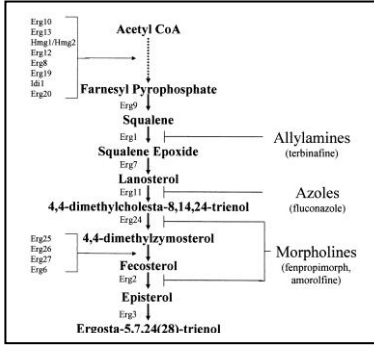
الأدوية المثبطة لاصطناع الحموض النووية (Flucytosine)

الأدوية التي تتداخل في تشكل النبيتات الدقيقة و الانقسام الخلوي (Griseofulvine)



الأدوية التي تتلف الغشاء البلاسمي الفطري

تؤثر معظم الأدوية المضادة للفطور على (مركب شبيهه بالكوليسترول يشكل مكونا رئيسيا في غشاء الخلية الفطرية) و تعتمد آلية التأثير على :



الارتباط ب ergosterol و حصر وظائفه

تشبيط اصطناع ergosterol عن طريق تشبيط أنزيم demethylase

تشبيط تصنيع ergosterol عن طريق تشبيط اصطناع بروتين squalene

أدوية الأخماج الفطرية الجهازية

تضم الأدوية التالية : Imidazoles ، Flucytosine ، Amphotericin B

، Triazoles - (Fluconazole, Itraconazole) (Ketoconazole)

Echinocandins (Caspofungine)

الأمفوتيريسين B :

مضاد حيوي ماكروليدي و هو الدواء المختار في معالجة الأخماج الفطرية الجهازية المهددة للحياة

يستخدم أحيانا بالمشاركة مع flucytosine مما يسمح بخفض مستويات amphoterecin في الدم

يتداخل مع ergosterol الموجود في غشاء الفطور الحساسة

حيث تتشكل مسامات و أقبية نفوذة للشوارد مما يؤدي إلى خروج

شوارد البوتاسيوم و بالتالي موت الخلية

يرتبط amphoterecin بشكل انتقائي مع ergosterol و لا يؤثر

على الكوليسترول

يتصف Amphotericin B بأنه قاتل للفطور أو مثبط لها حسب تركيز

الدواء و نوع الجرثوم يشمل طيف تأثيره الفطور التي تكون جدرها

غنية بال ergosterol (المبيضات البيض ،

النوسجيات المغمدة histoplasma capsulatum ،

الفطور البرعمية ، المستخفيات المستحدثة cryptococcus neoformans ، الفطور

الكروانية و سلالات عديدة من الرشاشيات)

يستعمل ال amphotericine B في علاج أخماج الأولي كالليشمانيا

يمتص ال amphotericine B بشكل ضئيل من جهاز الهضم

تكون المقاومة تجاه ال amphotericine B قليلة وتترافق مع نقص كمية ال ergosterol في الغشاء البلاسمي الفطري

يعطى amphotericine B بالحقن الوريدي البطيء (خلال ٦ - ١٠ ساعات بمقدار ٠,٧ - ١ مل / كغ / اليوم) وهو لا ينحل ف الماء (محلول سكري ٥ %)

يمكن إعطاء ال amphotericine B أيضا عن طريق الفم (تأثير موضعي) أو بالتطبيق على الجلد

ينتشر هذا الدواء بشكل جيد في السوائل الالتهابية (الجنب، البر يتوان، السائل الزليلي ، الخلط المائي والخلط الزجاجي) في حين يَكُون انتشاره ضعيفا في السحايا (٢ - ٤ %)

نبدأ التسريب الوريدي بجرعة تجريبية صغيرة لدراسة تحمل الدواء
التأثيرات الجانبية للأمفوتيريسين

يمكن للحقن الوريدي أن يترافق مع حمى و عرواءات و قد تحدث ارتكاسات تحسسية

يمكن للأمفوتيريسين أن يسبب : هبوط ضغط نقص بوتاسيوم الدم فقر دم سوي
الحجم سوي الصباغ

التهاب وريد خثري

يجب تعديل الجرعة في حال كان هناك اضطراب في الوظيفة الكلوية

Liposomal amphotericin B

تم الحصول على هذا الدواء عن طريق إدخال ال amphotericine B ضمن غشاء
الجسيمات الحالة liposomes الأمر الذي سمح بزيادة الانتشار النسيجي وإنقاص السمية
الكلوية

يستعمل في :

القطرات الجهازية و/أو العميقة المحدثّة بالرشاشاشيات أو المبيضات ف حال القصور
الكلوي الموجود مسبقاً أو الناجم عن استعمال ال amphotericin B الحر

الليشمانيا الحشوية

مضادات الاستطباب (الحمل، الإرضاع، التحسس للأمفوتر يسين)

التأثيرات الجانبية مشابهة لل amphotericin الحر

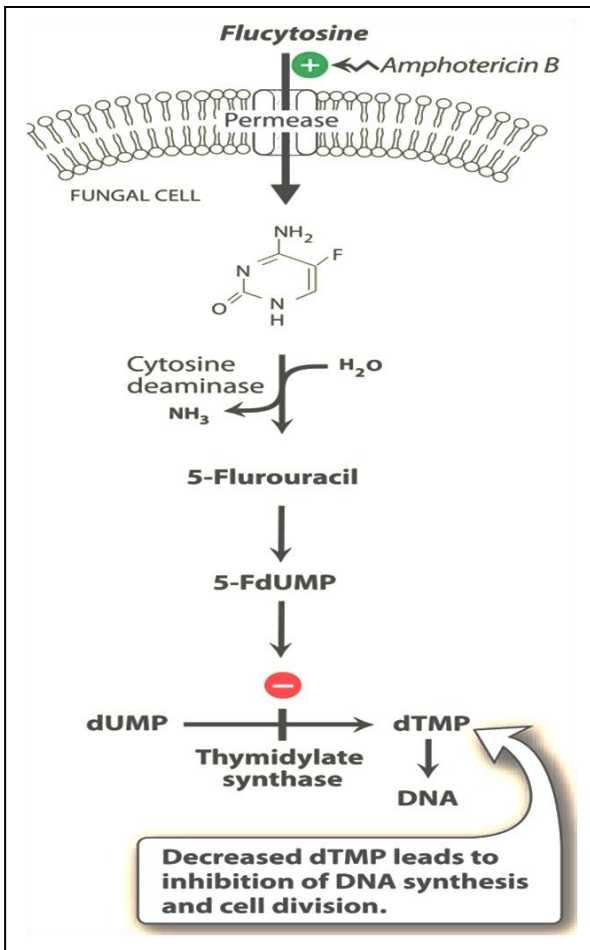
الفلوسيتوزين Flucytosine

مشابه كيميائي للأسس البريميديية يثبط اصطناع ال DNA الفطري عن طريق تثبيط تركيب thymidylc acid بشكل اصطفائي

يستعمل غالبا بالمشاركة مع ال amphotericin B (لإبطاء ظهور المقاومة تجاه تأثيرات ال flucytosine) في الأخماج الفطرية الجهازية والتهاب السحايا بالمبعضات البيض C. albicans والمستخفيات المستحدثة Cryptococcus neoformans

يتميز بأنه موقف لنمو الفطور fungistatic و يمكن مشاركته مع ال itraconazole في معالجة الفطار البرعم blastomycosis

يعطى ال flucytosine عن طريق الفم (التوافر الحيوي ٩٠ %) أو بالتسريب الوريدي



ينتشر بشكل جيد في مختلف الأنسجة بما فيها السائل الدماغي الشوكي
التأثيرات الجانبية :

هضمية : غثيان ، إقياء ، إسهال ، التهاب أمعاء و قولون شديد في حالات نادرة

دموية : فقر دم ، نقص الكريات البيض ، نقص الصفائح ، تثبيط نقي العظم مع نقص شامل لعناصر الدم في حالات نادرة

اضطراب عكوس في وظيفة الكبد (ارتفاع الترانس اميناز و الفوسفاتاز القلوية)

الأزولات Azoles

مشتقات ال Imidazoles : Ketoconazole (Ketoderm*) (Daktarin*)
Miconazole (Trimysten*) Clotrimazole

مشتقات ال Triazoles : Fluconazole (Triflucan*) (Sporanox*)
Itraconazole (Vfend*) Voriconazole
(Noxafil*) Posaconazole

: Ketoconazole الكيتوكونازول

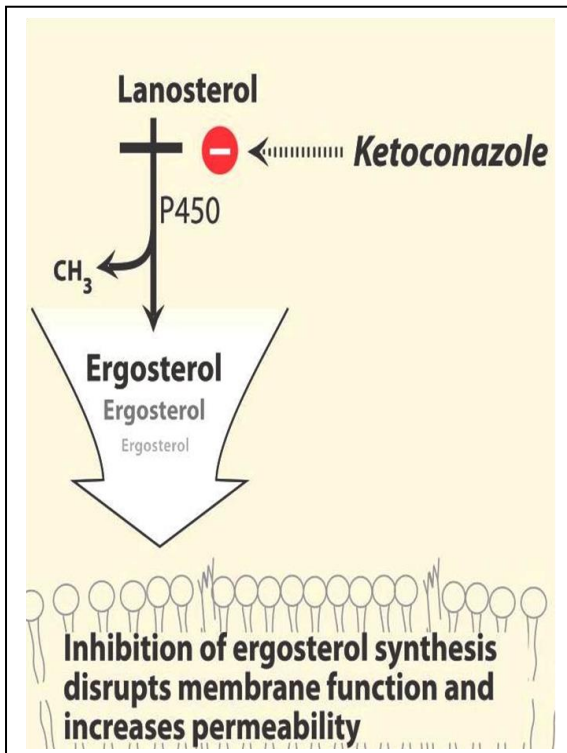
يثبط اصطناع الارغوستيرول ergosterol عن طريق تثبيط أنزيم ال lanosterol demethylase

يتميز بطيف تأثير واسع (النوسجات histoplasma ، الفطور البرعمية blastomyces ،
الفطور الكروانية coccidioides ، المبيضات candida) لكنه لا يؤثر على الرشاشيات
aspergillus

يتم استبداله في أغلب الأحيان بال itraconazole الذي يتميز بفعالية أكبر وطيف تأثير
أوسع و تأثيرات جانبية أقل، لكن يبقى الكيتوكونازول كخيار ثان لرخص ثمنه

ينتمي ال lanosterol demethylase إلى جملة السيتوكروم P450 وهو شبيه بال
lanosterol demethylase البشري وبقية السيتوكرومات (P450 تثبط الأزولات azoles
جملة السيتوكروم P450 في الكبد وتعطل استقلاب الأدوية الأخرى)

أيضا يثبط تصنيع الستيرويدات التناسلية و الكظرية مسببا نقصا في تصنيع الكورتيزول و
التستوسترون و هذا ما يفسر حدوث التأثيرات الجانبية الهرمونية (تندي ، نقص الليبيدو ،
عجز جنسي ، اضطرابات الطمث)



الازولات موقفة لنمو الفطور

تثبط أنزيم C-14 α -demethylase (a cytochrome P450 enzyme

و هذا يثبط عملية نزع الميثيل من lanosterol إلى
ارغوسترول المركب الاساسي في جدا الفطور مما
يسبب تفرق في بنية الجدار الفطري و بالتالي توقف
نموه

يعطى عن طريق الفم (٢٠٠ - ٨٠٠ مغ يوميا) و
عند الأطفال ٥ - ١٠ مغ / كغ / اليوم

و يتحسن امتصاصه إذا كان ال PH حامضيا (عصير
الفواكه) أو مع وجبة غنية بالدهن

لا يستخدم مع مضادات الحموضة ينتشر بشكل ضعيف جدا إلى الجملة العصبية المركزية
يستقلب في الكبد و يطرح بشكل رئيسي في الصفراء تظهر المقاومة بسرعة خاصة مع
المعالجة طويلة الأمد التأثيرات الجانبية :

سمية كبدية : ارتفاع الترانس أميناز ، التهاب كبد مناع تحسسي (نادر)

هضمية : نقص شهية ، غثيان ، إقياء

هرمونية : تثدي، نقص الليبيدو lipido، عجز جنسي ، اضطرابات الطمث

التداخلات الدوائية لل Ketoconazole :

يزيد ال ketoconazole التراكيز البلاسمية لبعض الأدوية مثل: cyclosporine,
phenytoine, warfarine, tolbutamide عن طريق تثبيط جملة السييتوكروم P450

يستطيع ال rifampicine وال isoniazide أن ينقصا التراكيز البلاسمية لل
ketoconazole

قد يسبب انخفاضا ملحوظا في فعالية الحبوب المانعة للحمل مما يفرض ضرورة اللجوء
لوسيلة مجدية اكثر لمنع الحمل خلال فترة استعماله ينقص امتصاص ال ketoconazole
عند مشاركته مع الأدوية التي تنقص حموضة المعدة يجب عدم مشاركة ال ketoconazole
مع ال amphoterecin B لأن نقص الارغوستيرونل يضعف التأثير القاتل لل
amphoterecin

الفلوكونازول Fluconazole

يثبط تركيب الارغوستيرونل بشكل مشابه لل ketoconazole

يتميز عن ال ketoconazole بنفاذيته الممتازة إلى السائل الدماغي الشوكي و غياب
التأثيرات الجانبية الغدية الصماوية

يعتبر الدواء المختار لمعالجة الأخماج الفطرية بالمستخفيات المستحدثة cryptococcus
neoformans و انسمام الدم بالمبيضات candidemia والقطار الكرواني
coccidioidomycosis

فعال ضد كل أشكال التهاب الجلد والأغشية المخاطية بالمبيضات البيض

يعطى عن طريق الفم أو بالتسريب الوريدي وامتصاصه ممتاز (التوافر الحيوي ٨٥ - ٩٥ %) ولا يتأثر بالحموضة المعدية

يرتبط بشكل ضعيف مع بروتينات البلازما مع انتشار نسيجي جيد بما فيه السائل الدماغي الشوكي (أكثر من ٦٠ % من التراكيز البلاسمية)

يطرح عن طريق الكلية

مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، الأطفال، التحسس للأزولات

التأثيرات الجانبية :

غثيان ، إقياء ، طفح جلدي، أما التهاب الكبد فهو حالة نادرة

زيادة التراكيز البلاسمية لل (cyclosporine, clarithromycin, theophylline,)
(sulfamides, phenytoin, zidovudine, warfarin, lovastatin,)

تنقص تراكيز ال fluconazole عند مشاركته مع ال rifampicine

PHARMACOLOGIC PROPERTIES OF FOUR SYSTEMIC AZOLE DRUGS

	VORICONAZOLE	FLUCONAZOLE	KETOCONAZOLE	POSACONAZOLE
SPECTRUM	Expanded	Expanded	Narrow	Expanded
ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	Oral, IV	Oral, IV	Oral	Oral
t _{1/2} (HOURS)	6-24	30	6-9	20-66
CSF PENETRATION	Yes	Yes	No	Yes
RENAL EXCRETION	No	Yes	No	No
INTERACTION WITH OTHER DRUGS	Frequent	Occasional	Frequent	Frequent
INHIBITION OF MAMMALIAN STEROL SYNTHESIS	No inhibition	No inhibition	Dose-dependent inhibitory effect	No inhibition

Echinocandins

(Mycamine*)

(Cancidas*) Caspofungin : تضم هذه المجموعة

(Ecalta*) Anidulafungin Micafungin

الكاسبوفونجين Caspofungine

أول أدوية عائلة Echinocandins المضادة للفطور التي تثبط اصطناع β -glucan المهم في تركيب الجدار الخلوي للفطور يقتصر طيف تأثيره على الرشاشيات *aspergillus* والمبيضات البيض *candida* وهو باهظ الثمن غير فعال عن طريق الفم و يرتبط بشكل كبير ببروتينات البلازما

يستقلب بشكل بطيء بالحلمة والأستلة و يطرح عن طريق البول والبراز

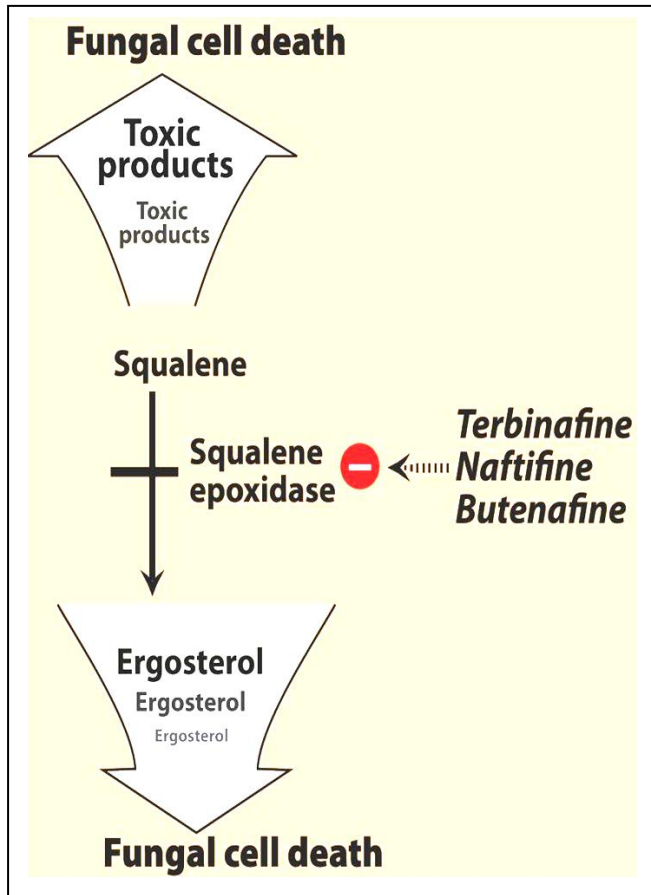
يجب ألا يعطى مع ال cyclosporine

يعتبر الخط العلاج الثاني عند فشل المعالجة أو عدم تحمل ال amphoterecin B أو الأزولات azoles

أدوية الأخماج الفطرية الجلدية

تضم الأدوية التالية : Terbinafine (Lamisil*) Griseofulvine (Grisefuline*)
Nystatine (Mycostatine*) Miconazole (Daktarin*) -وبقية الأزولات
(Clotrimazole, Terconazole, Butoconazole, Econazole, موضعية,
Tioconazole)

التيربينافين Terbinafine :



الدواء المفضل في الأخماج الفطرية الجلدية dermatophytoses خاصة الفطريات الظفرية onychomycosis

يثبط اصطناع الارغوستيرول عن طريق تثبيط squalene epoxidase الذي يحول squalene إلى ergosterol مما يسبب تراكم squalene (سام للخلية الفطرية)

يؤثر على الفطور الجلدية dermatophytes والمبيضات البيض و يحتاج إلى مدة طويلة (حوالي ٣ أشهر)

يعطى عن طريق الفم على الرغم من أن توافره الحيوي لا يتجاوز ٤٠ % بسبب خضوعه للاستقلاب الكبدي الأولي

يرتبط بنسبة ٩٩ % ببروتينات البلازما و يتوضع في الجلد والأظافر كما يمر إلى الحليب

يتميز بنصف عمر طويل جدا (٢٠٠ - ٤٠٠ ساعة) يستقلب بشكل كبير في الكبد قبل طرحه عن طريق البول

تنقص التصفية في حال قصور الكلية وتشمع الكبد

التأثيرات الجانبية نادرة بالاستعمال الموضعي في حين أن الاستعمال العام يمكن أن يسبب تأثيرات :

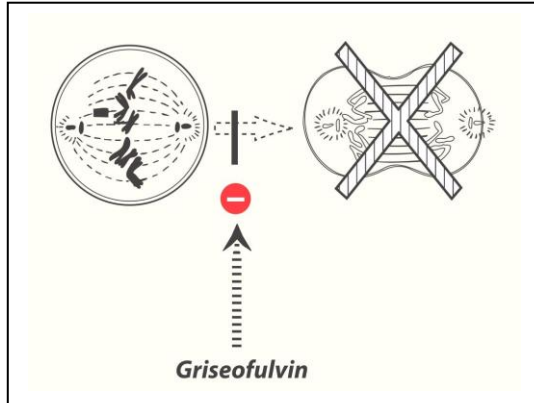
هضمية : غثيات ، إسهال، عسر هضم

دموية : نقص المعتدلات، غياب المحببات، زيادة عابرة في أنزيمات الكبد

متفرقة: صداع، طفح جلدي، اضطرابات في الرؤية والذوق

ينقص ال rifampicine التراكيز البلاسمية لل terbinafine في حين أن ال cimetidine يزيد هذه التراكيز

الغريزوفولفين Griseofulvine :



يتدخل في تشكل الأنابيب الدقيقة واصطناع ال DNA و مَنع تشكل المغزل الانقسامي mitotic spindle وبالتالي تثبط انقسام الفطر

و يرتبط مع القرنين الخاص بجلد المريض فيجعله مقاوما لغزو العوامل الممرضة الفطرية

يمتص بشكل جيد من الأنبوب الهضمي و يتحسن الامتصاص عند تناول وجبات غنية بالدهن و يتثبت بشكل أساسي على الكيراتين حيث يبقى طويلا الأمر الذي يفسر تأثيره على الجلد يتناول بتأثيره المثبط الفطور الجلدية والفطور التي تنمو في النسيج الميتة (الشعر، الأظافر، الطبقة القرنية)

يبيد الأشكال الفطرية الفتية ولا يملك أي تأثير على المبيضات

تختلف مدة المعالجة حسب توضع الأخماج (عدة أسابيع - سنة)

التأثيرات الجانبية نادرة و تتضمن :

ارتكاسات تحسسية allergic reactions صداع غثيان أو إقياء

إمكانية حدوث سمية كبدية liver toxicity

يجب تجنب المشروبات الكحولية في فترة العلاج (يزيد التأثيرات السمية للكحول)

يحفز ال griseofulvine جملة السيتوكروم P450 كما يزيد من معدل استقلاب العديد من الأدوية كمضادات التخثر

قد يحرض نوبة بورفيريا حادة لا يعطى للأطفال دون السنتين

يسبب تشوهات شديدة للجنين

يجب على المريض الذي يعالج به تجنب التعرض لأشعة الشمس للحيلولة دون إصابته بارتكاسات الحساسية للضياء

قد تحدث حساسية متصالبة بينه وبين البنسلينات

النيستاتين Nystatine

مضاد حيوي بوليني يشبه في تركيبه الكيميائي و آلية تأثيره الأمفوتيريسين لكنه أقل فعالية منه

يقتصر استعماله على معالجة الأخماج الموضعية بالمبيضات بسبب سميته الجهازية

يمتص بشكل ضئيل في السبيل المعدي المعوي وهو لا يعطى أبداً بالطريق الخلالية (تأثيرات سمية شديدة)

التأثيرات الجانبية نادرة بسبب قلة امتصاصه لكن قد يحدث غثيان أو إقياء

الميكونازول Myconazole

يعد econazole ، terconazole و butoconazole ، clotrimazole ، miconazole من الأدوية الفعالة موضعياً و لاتعطى حقناً بسبب سميتها الشديدة

تشبه ال ketoconazole بآلية تأثيرها والطيف المضاد للفطور

يترافق الاستعمال الموضعي ب : التهاب جلدي بالتماس، تهيج بالفرج ووذمة

يثبط ال miconazole بشدة استقلاب ال warfarin الأمر الذي يؤدي إلى حدوث نزف عند المرضى المعالجين بهذا الدواء حتى بالاستعمال الموضعي

لا يوجد أي فرق في التحسن السريري عند استعمال أي من الأزولات أو ال nystatin في معالجة التهاب الفرج بالمبيضات البيض

معالجة داء المبيضات Candidosis

يعالج داء المبيضات عادة موضعيا باستعمال الأزولات azoles التي تثبط اصطناع الارغوستيرول ergosterol

يشكل النيساتين nystatin موضعيا بالمشاركة مع ال fluconazole عن طرق الفم الخط الثاني في المعالجة

في الحالات الشديدة يمكن استعمال ال amphoterecin الوريدي بالمشاركة مع ال flucytosine

مداواة سريرية

كلية الطب البشري

جامعة حماة

السنة الخامسة

الدكتور أحمد بكور

المعالجة المضادة للأوالي

مقدمة

تقسم الطفيليات إلى مجموعتين هما الأوالي (كائنات وحيدة الخلية) و الديدان (كائنات متعددة الخلايا)

الأدوية المناسبة لكل مجموعة من هذه الطفيليات لا تتناسب مع معالجة المجموعة الأخرى الأوالي هي كائنات حقيقية ووحيدة النواة معظم إنتانات الأوالي تنجم عن الحالات التي لا يتم فيها اتباع قواعد الصحة العامة

إنتانات الأوالي ربما تنجم عن واحد أو أكثر من الطفيليات التالية :

داء الأميبات Amoebiasis داء المثقبيات trypanosomosis داء الجيارديات Giardiasis

الليشمانيا Leishmaniasis الملاريا Malaria داء المقوسات Toxoplasmosis

داء الأميبات

ينتشر خمج الإنسان بالأميبا المعوية في كل أرجاء العالم إلا أن البؤر المستوطنة شائعة في المناطق المدارية بصورة خاصة و لا سيما في المناطق ذات المستوى الاقتصادي و الاجتماعي المتدني

تتطفل الأميبا المعوية على لمعة السبيل المعدي المعوي و قد لا تسبب أي أعراض أو أنها تسبب أعراضا قليلة أو بعض العقابيل

و لدى نسبة قليلة من الأشخاص تغزو هذه العضويات المخاطية المعوية أو قد تنتشر إلى الأعضاء الأخرى و خاصة الكبد

توجد ثلاثة أنواع من الأميبات المتماثلة شكلا لكنها مختلفة في تأثيراتها تصيب الإنسان :

المتحولة المتغيرة *Entamoeba dispar* : الأكثر انتشارا و لكنها غير عرضية

Entamoeba Moshkovskii : كانت تصنف سابقا على أنها غير ممرضة و لكن تبين أنها تسبب إسهال عند الرضع

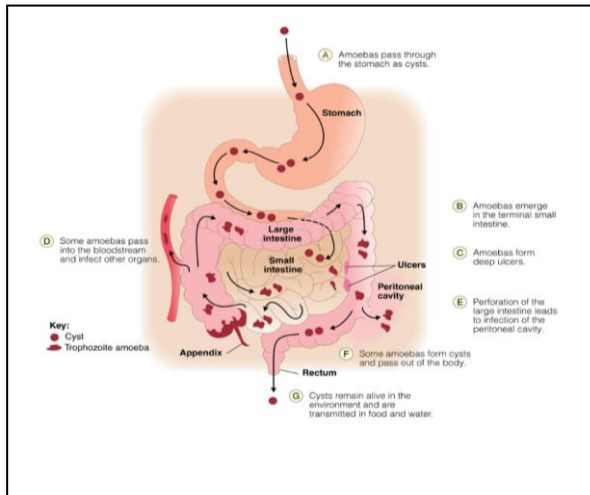
المتحولة الحالة للنسج *Entamoeba histolytica* : هي المتحولة الرئيسية المسببة للمرض و قد تتحول إلى غازية لدى ٤ - ١٠ % من الأشخاص المخموجين

توجد أربعة أنماط أخرى من المتحولات تستعمر الأمعاء و لا تترافق مع أية حالات مرضية و هي : المتحولة القولونية *E. Coli* ، المتحولة الهارتمانية ، *E. gingivalis* ، *E. polecki* ،

يكتسب الخمج بابتلاع الأكياس الطفيلية و هي أكياس صغيرة مقاومة للظروف البيئية كما أنها مقاومة لحموضة المعدة و الأنزيمات ثم تتحرر النواشط في الأمعاء لتستعمر الأمعاء الغليظة و قد تغزو الغشاء المخاطي المبطن لها في ظروف خاصة

لا يحدث انتقال الخمج بواسطة النواشط بسبب سرعة تنكسها خارج الجسم (الظروف البيئية) و داخل الجسم (حموضة المعدة)

الإنسان هو المستودع الوحيد لهذا الطفيلي و قد ثبت أن ١٠ % من مجموع سكان العالم مخموجين بالاميبيا و لكن الدراسات لم تفرق بين خمج المتحولة الحالة للنسج و المتحولة المتغيرة و لكن بشكل تقريبي يقدر عدد المصابين بالمتحولة الحالة للنسج بنحو ٥٠ مليون حالة عرضية و ٤٠ ألف - ١١٠ آلاف وفاة حول العالم سنويا و بذلك تكون الاميبيا هي المسبب الطفيلي الثاني للوفاة بعد الملاريا



تراوح المظاهر السريرية من مرور عابر لا عرضي لأكياس و حتى التهاب كولون بالمتحولات و زحار أميبي و ورم أميبي أو داء خارج معوي
كون الداء الشديد أكثر شيوعا عند الأطفال الصغار و سيدات الحوامل و الأشخاص سيئي التغذية و الشخص الذي يستعمل الكورتيكوستيروئيدات

هناك نودجان سريريان مهمان هما :

داء الأميبيا المعوي : يحدث خلال اسبوعين من الخمج و قد يتأخر لأشهر و يتظاهر بالآم بطنية ماغصة مع زيادة تواتر عدد مرات الاسهال و أحيانا يكون البراز مصطبغا بالدم و قد توجد كريات بيضاء فيه

داء الأميبيا الكبدي : هو تظاهر خطير للمرض و يتظاهر بضخامة كبدية و ربما تكون تحاليل البراز سلبية للأميبيا في أكثر من ٥٠ % من الحالات

الأدوية المضادة للأميبيا

يعتمد اختيار الدواء المضاد للأميبيا على :

شدة الأعراض السريرية موقع المتحول الزحاري

يوجد ثلاثة أنواع من الأدوية المضادة للأميبيا:

١ - قاتلات الأميبيا في اللمعة مثل : الايودوكينول ، الباروموميسين و الذي لوكسانيد فوروات و هي فعالة بشكل اساسي في اللمعة المعوية

٢ - الأدوية المضادة لداء الأميبيا الغازي و هي الميترونيدازول و النتروايميدازولات الأخرى و الكلوروكين و الذي هيدروايميتين

٣ - المختلطة : ميترونيدازول - تينيدازول

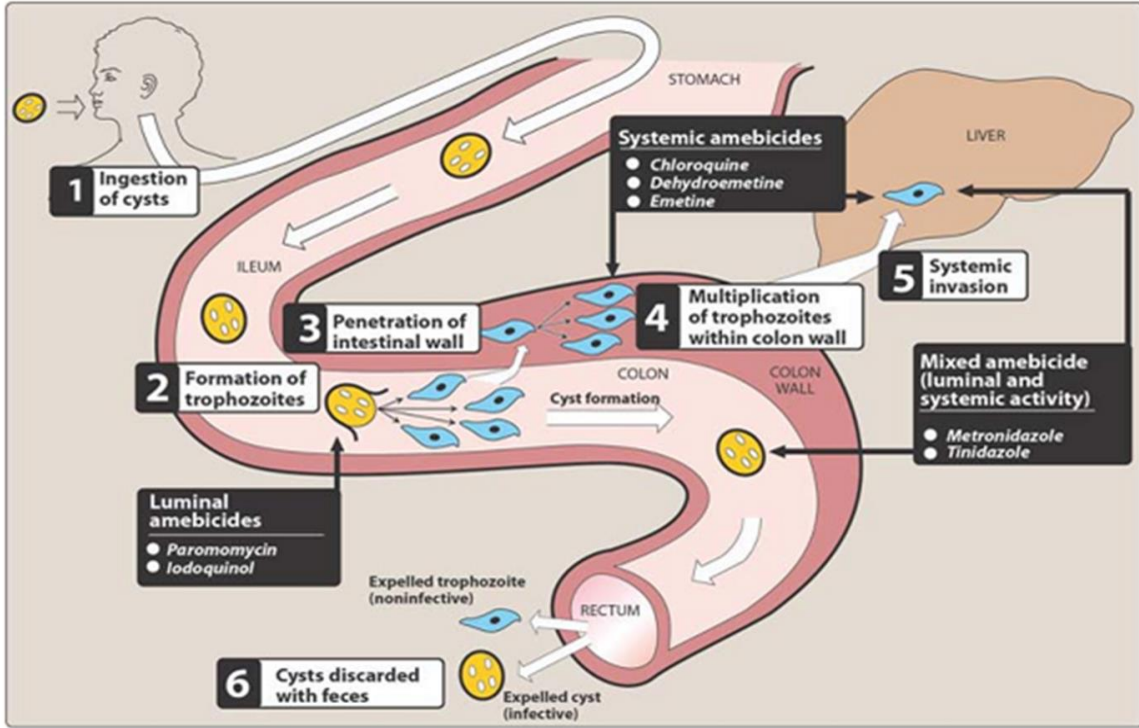
يجب معالجة الاميبيا الغازية بالميترونيدازول أو تينيدازول tinidazole ثم يتبع بالأدوية المضادة للأميبيا اللمعة مثل الباروموميسين paromomycin (و هو المفضل) أو iodoquinol و قد يستخدم Diloxanide furoate عند الأطفال الأكبر من سنتين

يفضل التينيدازول على الميترونيدازول لأن شوطه العلاجي أقصر و تأثيراته الجانبية أقل

يجب ألا يعطى ال paromomycin في نفس الوقت مع الميترونيدازول لأن من تأثيراته الجانبية الاسهال و هذا قد يقنع الأعراض

يجب معالجة حالات الاميبيا غير العرضية بال paromomycin أو بشكل بديل ب

iodoquinol أو Diloxanide furoate



قاتلات الأميبيا في اللمعة

١ - paromomycin

يستخدم لعلاج الأميبيا المعوية الحادة و المزمنة و يعطى قبل العمل الجراحي للقضاء على النبيت المعوي

كما يستخدم للإصابة بالذودة الشريطية و للقضاء على الجراثيم المنتجة للنيتروجين عند المريض المصاب بالسبات الكبدي

يؤثر مباشرة على الاميبيا حيث يتدخل في عملية تصنيع البروتين الجرثومي بألية ارتباطه مع الوحيدات الريبوزومية 30S

لا يمتص عند تناوله فمويا و يطرح كله مع البراز غير متبدل

من تأثيراته الجانبية : مغص بطني ، إسهال دهني ، كثرة حمضات ، سمية أذنية

تزداد شدة المميغات الفموية عند إشراكه معها

جرعته عند الاطفال (فمويا) ٢٥ - ٣٥ مغ / كغ / اليوم على ثلاث دفعات و يستمر العلاج ٥ - ١٠ أيام

٢ - iodoquinol

يستخدم لعلاج داء الاميبات الحاد و المزمن و علاج الحامل اللاعراضي كبديل لل
paromomycin و لا يفيد في علاج التهاب الكبدالاميبي أو الخراج الكبدي
لا يستخدم في حال وجود أذية كبدية أو اعتلال عصب بصري أو في الحمل
يجب تجنب الاستخدام طويل الأمد له لأنه يسبب التهاب عصب بصري و ضموره
تأثيراته الجانبية :

هضمية : إسهال ، غثيان ، إقياء ، ألم معدي عصبية مركزية : حمى ، قشعريرة ،
هياج

غدية استقلابية : ضخامة الغدة الدرقية يمتص بشكل سيء عبر الجهاز الهضمي
يستقلب في الكبد

الأدوية المضادة لداء الأميبيا الغازي (المعالجة المختلطة)

١- metronidazole

قاتل للأميبيا و الجراثيم اللاهوائية عن طريق دخوله إلى العامل الممرض المُستهدف بعد أن
يتحول إلى مستحضر قادر على تثبيط اضطناع DNA و البروتينات ضمنه مما يؤدي للقضاء
عليه

يستخدم لعلاج الانتانات الناجمة عن الجراثيم اللاهوائية و الأوالي المتحسسة له
لا يجوز استخدامه خلال الثلث الأول من الحمل

قد يسوء داء المبيضات عند تناول المريض لهذا المحضر

يستخدم بحذر عند المصاب باضطراب الوظيفة الكبدية و عند المصاب بأحد الاعتلالات الدموية
أو لديه سوابق إصابة بالاختلاجات أو المصاب بقصور القلب الاحتقاني أو بأحد الأمراض
الحابسة للصوديوم

الحرانك الدوائية للميترونيدازول

يتمص بشكل جيد بعد تناوله عبر الفم

ينتشر إلى حليب الثدي

تصل النسبة المئوية لتركيزه ضمن السائل الدماغي الشوكي مقارنة مع تركيزه المصلي ل ١٦
- ٤٣ % في حال السحايا السليمة و لـ ١٠٠ % في حال السحايا الملتهبة

يستقلب ٣٠ - ٦٠ % منه في الكبد يطرح ٢٠ - ٤٠ % منه مع البول غير متبدل

التأثيرات الجانبية للميترونيدازول

- The most common adverse effects are those associated with the gastrointestinal tract, including
- nausea
- Vomiting
- epigastric distress
- abdominal cramps
- Oral moniliasis and
- Metallic taste is commonly experienced
- Disulfiram-like effect occurs due to alcohol interaction



BY: Pharmacologist L Mweetwa

Tinidazole - ٢

دواء من زمرة nitro-imidazole له نفس آلية و طيف التأثير و الحرائك الدوائية و الاعطاء و لكن شوطه العلاجي أقصر

options for the treatment of amebiasis

CLINICAL SYNDROME	DRUG
Asymptomatic cyst carriers	<i>Iodoquinol or paromomycin</i>
Diarrhea/dysentery Extraintestinal	<i>Metronidazole plus iodoquinol or paromomycin</i>
Amebic liver abscess	<i>Chloroquine plus metronidazole and/or diloxanide furoate</i>

الأدوية المضادة لداء الأميبيا الغازي (المعالجة الجهازية)

هذه المعالجة مفيدة لعلاج : الخراجات الكبدية

و تتضمن هذه المعالجة : Emetine و Chloroquine

١ - الكلوروكين

يستخدم الكلوروكين بالمشاركة مع الميترونيدازول و diloxanide furoate لمعالجة و الوقاية من الخراجات الاميبية الكبدية

يقضي على أتروفات الخراجات الكبدية و لكنه لا يفيد في علاج الاميبيا في اللمعة المعوية يفيد أيضا في علاج التهاب المفاصل الرثياني و الذأب الحمامي القرصي و الفقاع و صلابة الجلد

آلية تأثيره : يرتبط مع خميرة DNA Polymerase و RNA polymerase و يثبطهما كما يتدخل في عملية استقلاب الخضاب و الاستفاداة منه عند الطفيلي

كما يتكثف ضمن حويصلات الطفيلي الحامضية و يرفع PH ضمنها مما يؤدي إلى تثبيط نمو الطفيلي

مضادات استنطابه :

فرط الحساسية للكلوروكين اضطراب الشبكية أو الساحة البصرية المريض المصاب بالصداف

يستخدم بحذر عند المصاب بعوز G6PD

Emetine

يعتبر ال Emetine و dehydroemetine مستحضرات بديلة لمعالجة داء الأميبيات

تعمل على تثبيط تصنيع البروتينات في العامل الممرض

الحقن العضلي هو الطريق المفضل لاستخدامها

يتركز الايميتين في الكبد و يستمر لأشهر بعد جرعة وحيدة

كما أن الايميتين بطيء الاستقلاب و الاطراح و قد يتراكم في الجسم

نصف عمره في البلازما ٥ أيام

تحد سمية هذه المستحضرات من استخدامها (dehydroemetine أقل سمية) و في حال الحاجة لاستخدامها يجب المراقبة السريرية اللصيقة

من بين تاثيراتها الجانبية : الألم موضع الحقن و الغثيان و السمية القلبية (اضطرابات نظم ، قصور قلب احتقاني) و ضعف عصبي عضلي و دوام و طفوح جلدية

المالاريا (داء المتصورات)

المالاريا هي داء حاد أو مزمن تسببه اوالي و هو يتميز بنوب اشتدادية من الحمى و العرواءات و التعرق و التعب العام و فقر الدم و ضخامة الطحال

و قد لعبت المالاريا دورا كبيرا في التاريخ البشري إذ أنها قد سببت أذى لعدد كبير من الناس أكثر من أي داء خمجي آخر

كما أن لها أهمية بالغة اليوم في العالم النامي إذ تحدث ٣٠٠ مليون حالة مالاريا سنويا و أكثر من مليون حالة وفاة

يجب على الأطباء الذين يمارسون المهنة في المناطق غير الموبوءة أن يفكروا بتشخيص المالاريا عند أي شخص يعاني من الحمى و الذي كان قد عاد من منطقة موبوءة بالمالاريا خلال السنة السابقة لأن التأخر في التشخيص و المعالجة يمكن أن يؤدي إلى مرض شديد أو إلى الموت

تنجم المالاريا عن الأوالي داخل الخلية المسماة المتصورات *Plasmodium* و هي تنتقل إلى الإنسان بأنثى بعوض الأنوفيل

قبل عام ٢٠٠٤ كان يعتقد أنه فقط أربعة من المتصورات تحدث المالاريا و هي (المتصورة المنجلية *P. Falciparum* ، و المالارية *P. Malariae* و البيضية *P. Ovale* و النشيطة *P. vivax*)

لكن في عام ٢٠٠٤ تبين أن *P. Knowlesi* يمكن أن تسبب المالاريا للإنسان يمكن للمالاريا أن تنتقل أيضا عبر نقل الدم و استخدام الحقن غير العقيمة و عبر المشيمة من الأم إلى جنينها

معالجة المالاريا

تقسم الأدوية المضادة للمالاريا إلى قسمين :

مبيدات المتقسمات البدئية النسيجية : مثل Proguanil, primaquine, mefloquine, doxycycline هذا الادوية تفضي على الطفيليات في الكبد قبل أن تدخل الكريات الحمراء

مبيدات المتقسمات الدموية :

توجد أربعة مجموعات لمضادات المالاريا هي : الكلوروكين و مشتقاته ، مضادات الفولات ، antifolates ، artemisinin derivatives و مضادات الجراثيم .

عموما لم يتم اكتشاف دواء قادر لوحده على القضاء على كل مراحل دورة حياة الطفيلي
يستخدم الكلوروكين في علاج الملاريا غير المختلطة و في حال فشله هناك معالجات بديلة
مثل mefloquine أو pyrimethamine/sulfadoxine

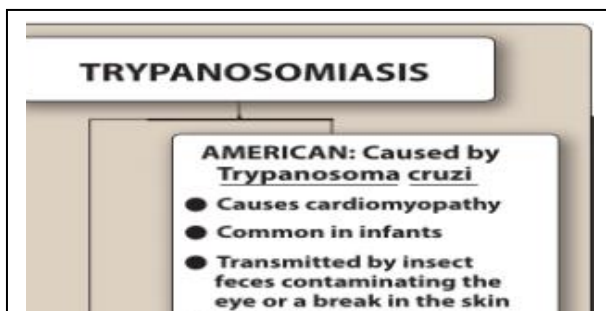
Mefloquine

قاتل للطفيليات من خلال رفع الـ PH داخل حويصلة الطفيلي الحامضية
يستخدم للوقاية و علاج الملاريا المقاومة للدواء
يستخدم بحذر عند المريض المصاب بالصرع أو المصاب بمرض قلبي
يجب إيقافه في حال حدوث اضطرابات نفسية عصبية
من تأثيراته الجانبية صعوبة التركيز ، صداع ، أرق ، دوار ، إقياء و إسهال ، طنين
يمتص جيدا عن طريق الفم

Primaquine

يفيد في استئصال شأفة مصورات الملاريا البيضوية و النشيطة بعد إثبات الإصابة بها سريريا
و مخبريا
يقتل مصورات الملاريا بألية تخریب الميتوكوندريا الخاصة بها و ارتباطه مع DNA
لا يعطى عند :
المريض المؤهب للإصابة بتثبيط النقي أو بقلة المحببات
و المريض الذي يتناول محضر كيناكرين أو أحد الأدوية المعروفة بأنها تثبط نقي العظم
يستخدم بحذر عند المريض المصاب بعوز G6PD أو خميرة NADH ميثموغلوبين ريدوكتاز
يمتص بشكل جيد عبر الفم
يستقلب في الكبد متحولا لشكل فعال هو كاربوكسي بريماكوين
من تأثيراته الجانبية : قلة كريات بيض ، نضوب المحببات ، كثرة الكريات البيض

داء المثقبيات Trypanosomiasis



يشير داء المثقبيات إلى:

داء المثقبيات الأفريقي أو داء النوم أو داء
المثقبيات البروسية : و تسببه المثقبيات
البروسية

داء المثقبيات الأمريكية : أو مرض شاغاس ، أو

معالجة داء المثقبيات الأفريقي

يعتمد اختيار العوامل العلاجية الكيماوية على مرحلة الخمج و على العضويات المسببة له

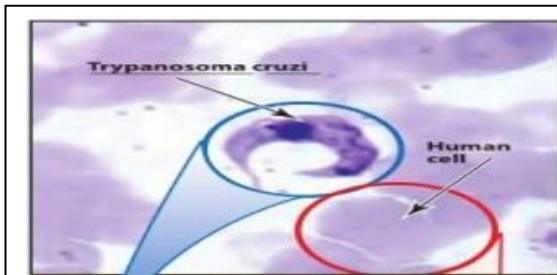
إذ أن الأشكال الدموية لداء المثقبيات الغامبي و RHODESIAN قابلة للتأثر بدواء السورامين و المتوفر بشكل محلول قابل للإعطاء الوريدي و يجب أن تعطى جرعة اختبار وريديا (١٠ مغ للأطفال و ١٠٠ - ٢٠٠ مغ للبالغين) لتحري الارتكاسات التأقانية النادرة الحدوث كالصدمة و الوهط و تكون جرعة الحقن فيما بعد ٢٠ مغ / كغ وريديا تعطى في الأيام ١ - ٣ - ٧ - ١٤ - ٢١

السورامين ذو سمية كلوية و لذلك يجب فحص البول قبل كل إعطاء لأن وجود بيلة بروتينية ملحوظة أو دم أو أسطوانات يعتبر مضاد استتباب لاستمرار العلاج بالسورامين

و يمكن إعطاء Pentamidine isethionate بجرعة ٤ مغ / كغ / يوم عضليا لمدة ٧ - ١٠ أيام و هو أفضل تحملا من السورامين و لكن له تأثيرات جانبية خطيرة أهمها نقص سكر الدم ، سمية كلوية ، هبوط ضغط و نقص عدلات

و إذا كان غزو الجهاز العصبي المركزي موجودا فالعلاج الأفضل هو المشاركة بين eflornithine و nifurtimox و أيضا يفيد العلاج ب Melarsoprol

معالجة داء المثقبيات الأمريكي



يعتبر كل من nifurtimox و benznidazole علاجان فعالان في المرحلة الحادة من داء شاغاس Nifurtimox يستخدم لعلاج الطور الحاد و لكن قد يفيد في الطور المزمن و يعمل من خلال توليد جذور الأوكسجين داخل الخلايا و لكون المثقبيات الكروزية لا تملك أنزيم الكاتالاز

داء الليشمانيا Leishmaniasis

داء الليشمانيا هو مجموعة مختلفة من الأمراض التي تسببها طفيليات من الوالي من جنس الليشمانيا التي تنتقل بذبابة الرمل الفاصدة و تخمج البشر بشكل عرضي و يعرف العديد من أنواع عضويات الليشمانيا التي تسبب مرض عند الانسان و تصيب الجلد و السطوح المخاطية و الأعضاء الشبكية البطانية الحشوية يكون المرض الجلدي عادة خفيفا إلا أنه قد يسبب تشوها في الناحية الجمالية بينما يترافق داء الليشمانيا المخاطي و الحشوي مع معدلات عالية بشكل ملحوظ من المراضة و الوفيات

معالجة الليشمانيا

لا تستطب المعالجة النوعية المضادة لليشمانيا بشكل روتيني في داء الليشمانيا الجلدي الموضع غير المختلط الناجم عن ذراري ذات معدل حدوث عال و شفاء ذاتي عال أما الآفات الواسعة و الملتهبة بشدة و التي تتوضع في أماكن ستحدث فيها الندبة إعاقة (قرب مفصل) أو تشوه للناحية الجمالية (الوجه أو الأذن) أو التي تصيب الجهاز اللمفاوي أو التي لا تبدأ بالشفاء خلال ٣ - ٤ أشهر فيجب معالجتها

أيضا يجب معالجة الآفات التي يعرف أو يشك أنها ناجمة عن جنس VIANNIA بسبب نقص معدل الشفاء العفوي ووجود خطورة كبيرة لتطور داء مخاطي

و بشكل مشابه يجب علاج المرضى المصابين بآفات ناجمة عن اللايشمانيا المدارية أيضا لأن هذه الآفات عادة مزمنة و لا تشفى

كما أن على جميع مرضى اللايشمانيا المخاطية و الحشوية تلقي العلاج

لقد بقيت مركبات الانتيمواني خماسية التكافؤ sodium stibogluconate (بينتوستام) و ميغلومين الانتيمواني (غلوكانتيم) المعالجة الكيماوية الرئيسية للايشمانيا لأكثر من ٤٠ عاما

النظام العلاجي الموصى به حاليا هو بالنسبة لـ stibogluconate هو ٢٠ مغ / كغ / ٢٤ ساعة وريديا أو عضليا لمدة عشرين يوما بالنسبة للايشمانيا الجلدية الموضعة و المعممة و لمدة ٢٨ يوما في حال اللايشمانيا المخاطية و الحشوية

و قد يكون من الضروري تكرار كورسات العلاج عند المرضى المصابين بآفات جلدية شديدة أو مخاطية أو حشوية

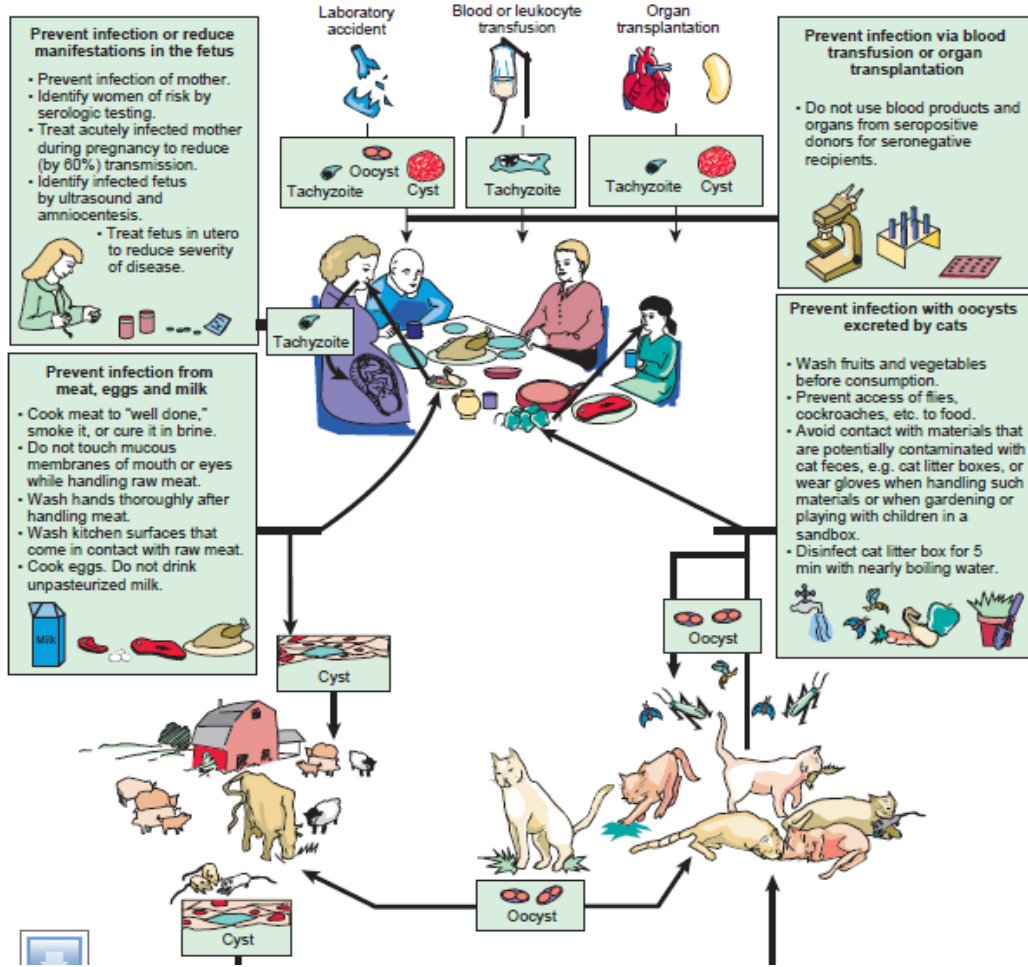
و تحدث الاستجابة السريرية البدنية للمعالجة عادة في الاسبوع الاول من المعالجة الا ان الشفاء السريري التام لا يظهر عادة حتى أسابيع أو أشهر

من التأثيرات الجانبية لـ Sodium stibogluconate ألم مكان الحقن ، تأثيرات هضمية ، اضطرابات نظم قلبية و سمية كبدية و كلوية

داء المقوسات Toxoplasmosis

المقوسات الغوندية هي أوالي داخل خلوية مجبرة يتم اكتسابها عن طريق الفم أو عبر المشيمة أو بشكل نادر عن الطريق الخلالي و ذلك في سياق الحوادث العرضية في المختبر او من خلال نقل الدم أو من الأعضاء المزروعة

عند الشخص الطبيعي قد يكون الخمج المكتسب الحاد لا عرضيا أو قد يسبب اعتلال عقد لمفية أو أنه قد يؤدي تقريبا أي عضو و حالما يتم اكتساب الخمج تستمر العضويات المتكيسة الكامنة مع المضيف طوال فترة حياته



معالجة داء المقوسات

يعمل البريميتامين بشكل متآزر مع sulfadiazine بشكل متآزر ضد المقوسات

استخدام البريميتامين مضاد استطباب خلال الثلث الأول من الحمل و يجب استعمال السبيراميسين لمنع انتقال الخمج إلى الجنين عند النساء الحوامل المخموجات بشكل حاد و كذلك لمعالجة داء المقوسات الولادي

Pyrimethamine

آلية تأثيره : يثبط خميرة دي هيدروفولات ريدوكتاز الخاصة بالعامل الممرض مما يؤدي للقضاء عليه

لا يعطى لـ :

المرضى المصابين بفقر الدم عرطل الكريات الناجم عن عوز الفولات

في حال وجود اضطرابات اختلاجية

يوصى باستخدامه مع محضر لوكوفورين كالسيوم (حمض الفولينيك) للحيلولة دون تأثيراته الجانبية الدموية لدى استخدامه لمدة تزيد عن ٣ - ٤ أيام

يستخدم بحذر عند المصاب بعوز G6PD

يمتص بشكل جيد عبر جهاز الهضم

من تأثيراته الجانبية :

هضمية : إقياء قمه

دموية : فقر دم عرطل ، قلة كريات بيض . قلة صفائح ، انعدام المحببات

Sulfadiazine

صاد حيوي من مشتقات السلفوناميدات

يستخدم لعلاج داء المقوسات بالمشاركة مع Pyrimethamine

لا يستخدم للأطفال دون الشهرين إلا إذا استخدم لعلاج داء المقوسات الولادي

يؤثر على نمو العامل الممرض من خلال تثبيط تركيب حمض الفوليك ضمنه عبر معاكسته التنافسية مع PABA لا يستخدم مع الواقيات الشمسية التي يدخل في تركيبها PABA

يجب الحفاظ على وارد من البول يزيد عن ١٥٠٠ مل / اليوم أو يجب إعطاء بيكربونات الصوديوم لإبقاء البول قلويا خلال فترة استخدامه

من تأثيراته الجانبية : حمى ، دوار ، حساسية للضياء ، متلازمة ستيفن جونسون ' نقص عناصر الدم ، تضطراب وظائف الغدة الدرقية

يمتص بشكل جيد من الجهاز الهضمي

داء الجيارديات Giardiasis

الجيارديا لامبليا هي أوالي ذات سوط تخمج العفج و الأمعاء الدقيقة و يؤدي هذا الخمج إلى تنوع واسع في التظاهرات السريرية يتراوح بين الاستعمار اللاعراضي للأمعاء و حتى الاسهال الحاد أو المزمن أو سوء الامتصاص

ينتشر الخمج في الأطفال بشكل أكثر مما هو عليه عند البالغين

كما أن الجيارديا عامل ممرض هام بصورة خاصة عند سيني التغذية و ناقصي المناعة و المصابين بالداء الليفى الكيسي

معالجة داء الجيارديات

الأطفال المصابون بالإسهال الحاد بسبب الجيارديا يجب أن يتلقوا العلاج
أيضا الاطفال الذين لديهم فشل نمو أو سوء امتصاص أو أعراض معدية معوية كالاسهال
المزمن يجب ان يتلقوا العلاج

بينما غير العرضيين لا حاجة للمعالجة الا في حالات نوعية كالسيطرة على الجائحات أو
الوقاية من الانتقال داخل المنزل إلى النساء الحوامل أو المرضى المصابين بنقص غاما
غلوبولين الدم أو الداء الليفي الكيسي و كذلك في الحالات التي تتطلب المعالجة بالصادات
حيث يمكن للجيارديا أن تحدث سوء امتصاص للصادات

رخصت FDA باستخدام tinidazole و nitazoxanide لمعالجة داء الجيارديا و هما فعالان
و أمان مع أفضلية للتينيدازول لكونه أكثر أمانا و يعطى على جرعة واحدة

لم يعد يستخدم الميترونيدازول في علاج الجيارديا لكثرة تأثيراته الجانبية و لكونه يعطى على
ثلاث جرعات باليوم لمدة ٥ - ٧ أيام

الخط العلاجي الثاني للجيارديا هو albendazole, paromomycin, quinacrine

الألبيندازول له تأثير مشابه للميترونيدازول و يؤثر على الديدان أيضا لذلك يستطب استخدامه
عند توقع وجود أكثر من طفيلي في الامعاء

مداواة سريرية

الدكتور أحمد بكور

كلية الطب البشري

جامعة حماة

السنة الخامسة

المعالجة المضادة للديدان

مقدمة

الديدان هي كائنات عيانية متعددة الخلايا تملك جهازا هضميا و جهاز إخراج و جهاز تكاثري و جهاز عصبي

غالبا ما تستعمر هذه الديدان الأمعاء و قد تتطفل على مناطق اخرى من الجسم

قد يوجد أكثر من نوع من الديدان عند نفس المضيف مثل الدودة الاسطوانية ، الدودة الشريطية و الديدان المثقوبة

أنماط الديدان

يوجد نمطان رئيسيان من الديدان :

الديدان الممسودة Nematelminths (لها جسد مدور)

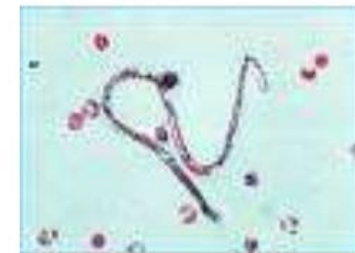
الديدان المنبسطة Platyhelminths (لها جسد مسطح)



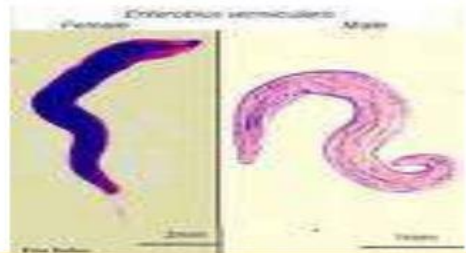
ROUND WORM



Hookworm



filariasis



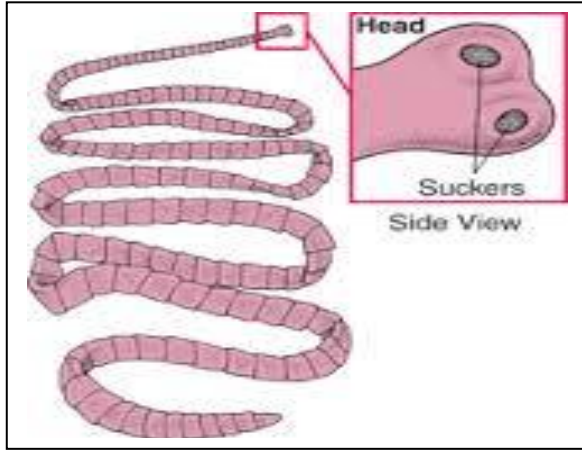
Pin worm male, female

الديدان
الممسودة

الديدان المنبسطة Platyhelminth

و هذه لها نمطان :

- Trematodes (flukes) المثقوبة
- Cestodes (tape worms) الشريطية



تحت أصناف الديدان

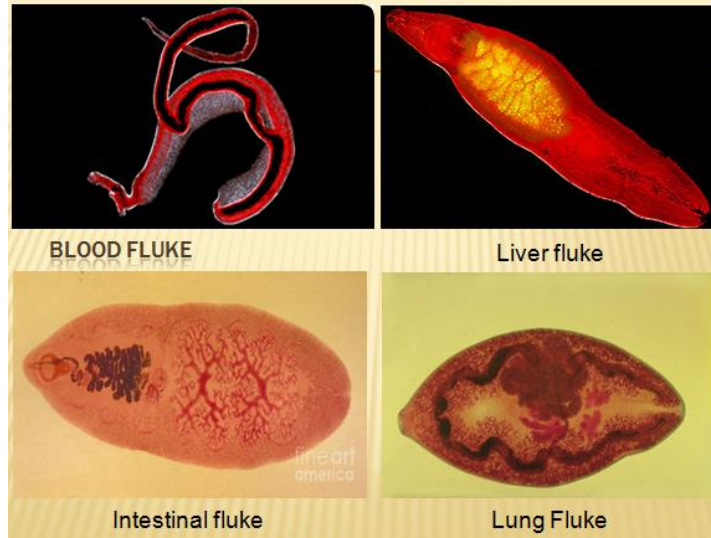
Trematodes المثقبيات تضم :

Blood flukes (schistosomiasis) المثقبيات الدموية (داء المنشقات)

Liver flukes (clonorchiasis) المثقبيات الكبدية (داء مُتَفَرِّعَاتِ الخُصِيَّةِ)

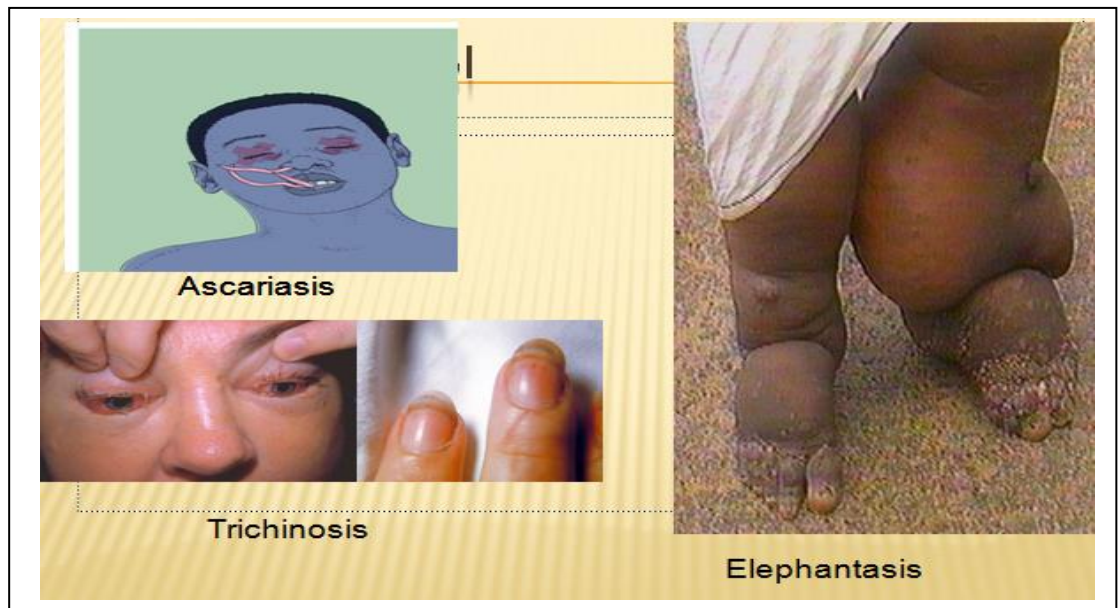
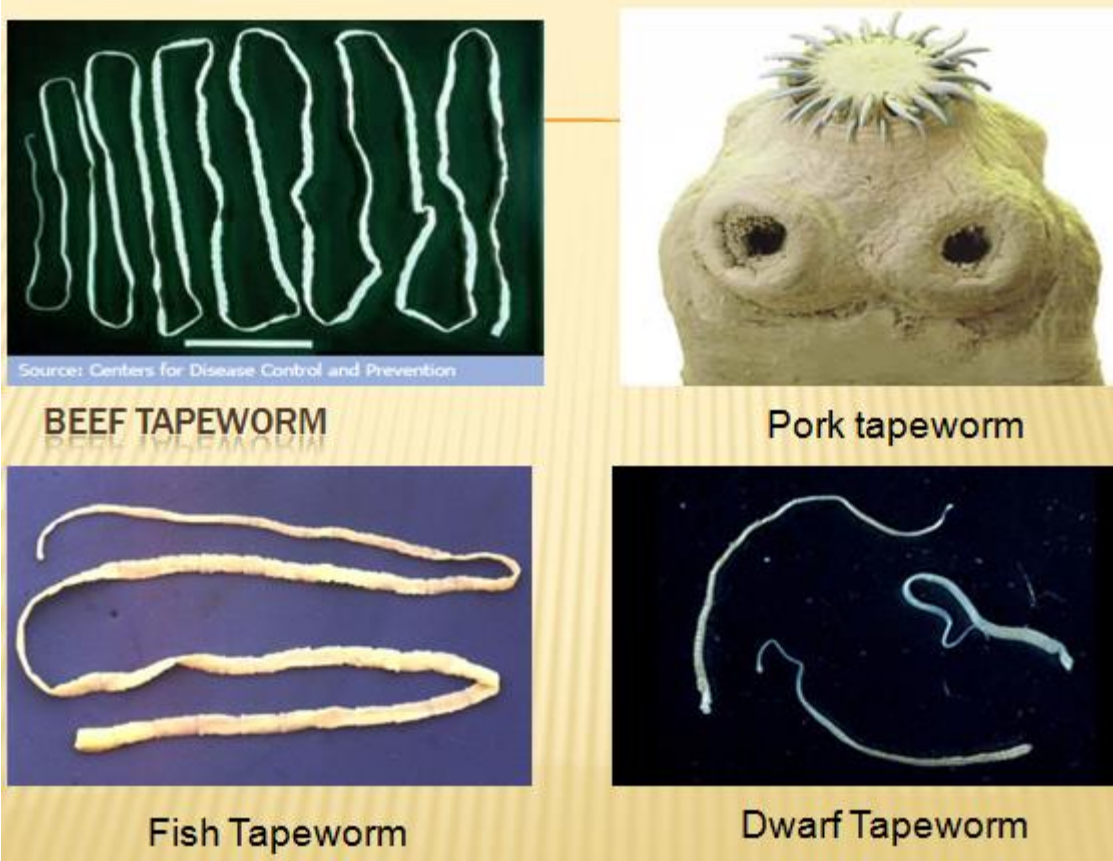
Intestinal flukes (fasciolopsiasis) المثقبيات المعوية (داء المتورقات)

Lung flukes (paragonimiasis) المثقبيات الرئوية (داء جانبيّة المَناسِلِ)



Cestodes الشريطيات

- Beef tape worms (*taenia saginata*) الدودة الشريطية البقرية (الشريطية العزلاء)
- Pork tape worms (*taenia solium*) الدودة الشريطية الخنزيرية
- ✘ Fish tape worms (*diphyllobothrium latum*) العوساء العريضة
- Dwarf tape worms (*hymenolepis nana*) المحرشفة القزمة



الأدوية التي تستخدم للتخلص من الديدان تدعى الأدوية المضادة للديدان Anthelmintic Drugs و هذه يمكن أن تكون :

Vermifuge طاردة Vermicide قاتلة

آلية عمل الأدوية المضادة للديدان

بناء على آلية عمل الأدوية داخل الطفيلي :

أولا - أدوية تؤثر على إنتاج الطاقة :

- مثبطات أنزيم fumarate reductase و استهلاك السكر بارتباطها ب tubulin في المتقدرات
- مثبطات الفسفرة في المتقدرات
- مثبطات تحلل الغليكوجين

ثانيا - أدوية تسبب الشلل :

- عوامل كولينرجية
- مثبطات GABA
- فرط الاستقطاب العضلي Muscle hyperpolarizer
- مثبطات Acetyl cholinesterase
- مقلدات Acetylcholine

ثالثا - تأثيرات أخرى :

- زيادة نفوذية الغشاء الخلوي
- تشكل فجوات في الغلاف

رابعا - غير معروفة : تمزيق الغطاء أو الغلاف

ما هو الدواء المضاد للديدان المثالي ؟

١ - فعال فمويا بجرعة وحيدة ٢ - ذو هامش أمان واسع مع أعلى درجة سمية للديدان

٣ - ذو مشعر علاجي واسع (يشير إلى نسبة جرعة العلاج التي تسبب أثارا جانبية غير مرغوبة مقسومة على جرعة الدواء التي تسبب التأثير الدوائي المطلوب)

٤ - ذو فعالية واسعة الطيف ٥ - فعال ضد المراحل الناضجة و غير الناضجة من دورة حياة الدودة

٦ - سهل الاستخدام ٧ - رخيص الثمن ٨ - يتوافق مع غيره من الأدوية

تصنيف الأدوية

ضد : الديدان الممسودة Nematodes الديدان المثقوبة Trematodes الديدان الشريطية Cestodes

Nematodes الديدان الممسودة:

- Pyrantel pamoate -
- Levamisole -
- Piperazine -
- Ivermectin -
- Diethylcarbamazine -
- Thiabendazole -

Trematodes الديدان المثقوبة:

- Metrifonate -
- Oxamniquine -
- Bithionol -
- Triclabendazole -

Trematodes as well as cestodes الديدان المثقوبة كما الشريطية:

- Praziquantel -
- Cestodes •
- Niclosamide -

التصنيف بناء على التركيب الكيميائي

- i. Benzimidazoles
- ii. Imidathiazoles
- iii. Tetrahydropyrimidines
- iv. Organophosphates

١ - البيزيميدازولات

٢ - الايميدازولات

٣ - تيتراهيدروبيريميديئات

٤ - أوسفوناميدات

III الديدان المثقوبة في علاج الديدان المثقوبة

٤٤١

٤.37 الشكل
معدلات أحماسج الديدان المثقوبة والتهوية

داء الكليبات
• العامل المسبب *Trichostrongylus axei* (التهوية)
• شبيهة الرأس
• أعراض: التهابات في الجهاز الهضمي
• العلاج: Mebendazole أو Fenbendazole

داء الديدان المثقوبة
• العامل المسبب *Angiostrongylus cantonensis* أو *Paratuberculosis* أو *Trichostrongylus axei*
• انتقال العدوى: عن طريق الحشرات
• أعراض: التهابات في الجهاز العصبي المركزي
• العلاج: Fenbendazole أو Mebendazole

داء الديدان المثقوبة
• العامل المسبب *Strongyloides stercoralis*
• انتقال العدوى: عن طريق الحشرات
• أعراض: التهابات في الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي
• العلاج: Ivermectin أو Thiabendazole

داء المثقوبات
• العامل المسبب *Trichinella spiralis* (التهوية)
• انتقال العدوى: عن طريق اللحم
• أعراض: التهابات في الجهاز العضلي الهيكلي
• العلاج: Thiabendazole أو mebendazole

داء الكليبات
• العامل المسبب *Brugia malayi* و *Wuchereria bancrofti* (التهوية)
• انتقال العدوى: عن طريق البعوض
• أعراض: التهابات في الجهاز اللمفاوي
• العلاج: Diethylcarbamazine أو albendazole

داء الديدان المثقوبة
• العامل المسبب *Enterobius vermiciformis*
• انتقال العدوى: عن طريق الحشرات
• أعراض: التهابات في الجهاز الهضمي
• العلاج: Mebendazole أو pyrantel pamoate

داء الديدان المثقوبة
• العامل المسبب *Ascariasis lumbricoides* (التهوية)
• انتقال العدوى: عن طريق الحشرات
• أعراض: التهابات في الجهاز الهضمي
• العلاج: Thiabendazole أو mebendazole

داء المثقوبات
• انتقال العدوى: عن طريق اللحم
• أعراض: التهابات في الجهاز العضلي الهيكلي
• العلاج: Thiabendazole أو mebendazole

داء المثقوبات
• انتقال العدوى: عن طريق اللحم
• أعراض: التهابات في الجهاز العضلي الهيكلي
• العلاج: Thiabendazole أو mebendazole

داء المثقوبات
• انتقال العدوى: عن طريق اللحم
• أعراض: التهابات في الجهاز العضلي الهيكلي
• العلاج: Thiabendazole أو mebendazole

داء المثقوبات
• انتقال العدوى: عن طريق اللحم
• أعراض: التهابات في الجهاز العضلي الهيكلي
• العلاج: Thiabendazole أو mebendazole

داء المثقوبات
• انتقال العدوى: عن طريق اللحم
• أعراض: التهابات في الجهاز العضلي الهيكلي
• العلاج: Thiabendazole أو mebendazole

داء المثقوبات
• انتقال العدوى: عن طريق اللحم
• أعراض: التهابات في الجهاز العضلي الهيكلي
• العلاج: Thiabendazole أو mebendazole

داء المثقوبات
• انتقال العدوى: عن طريق اللحم
• أعراض: التهابات في الجهاز العضلي الهيكلي
• العلاج: Thiabendazole أو mebendazole

داء المثقوبات
• انتقال العدوى: عن طريق اللحم
• أعراض: التهابات في الجهاز العضلي الهيكلي
• العلاج: Thiabendazole أو mebendazole

البنزيميدازولات Benzimidazoles

آلية عملها :

تنشيط جهاز فورمات ريدوكتاز

تنشيط استهلاك السكر

Cambendazole Thiabendazole **Albendazole** أفراد عائلتها :
Fenbendazole

Panbendazole Oxibendazole Oxfendazole **Mebendazole**

Benzimidazole pro-drugs

Febental – Fenbendazole

Netobimin - Albendazole

Tetrahydropyrimidines

آلية عملها : تأثير كولينيبرجي

Oxantel **Pyrentel** Morental : أفراد عائلتها :

Piperazines مجموعة البيبرازين

Citrate Phosphates Piperazine salts Hyperpolarization •
Adipate
Sulphate •

Macrolides

• (طاردة للديدان عند البشر و مبيدة للحشرات عند الحيوانات الأليفة) Avermectins

Ivermectin -

Abamectin -

Doramectin -

• Milbemycins

milbemycin D -

moxidectin -

milbemycin oxime -

Mebendazole

يثبط وبشكل تنافسي و عكوس عملية قبط الغلوكوز و الغذائية الأخرى من قبل الديدان المعوية الأخرى

فعال ضد الديدان الشريطية ما عدا المحرشفة القزماة

هو الدواء المختار لعلاج الديدان :

المستديرة (الدبوسية – الانكليوستوما ----)

الكلابية السوطية

كما أن الدواء البديل لعلاج :

دودة الخنزير Trichinosis

هجرة اليرقات الحشوي

يعد الحمل مضاد استطباب نسبي بسبب عدم التأكد من أمانه خلاله كذلك الحال عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن سنتين

يعطى فمويا للأطفال و البالغين بجرعة

في الديدان الدبوسية ١٠٠ مغ جرعة وحيدة و قد يستطب تكرارها بعد أسبوعين

في الديدان الشصية أو المستديرة أو السوطية ١٠٠ مغ مرتين يوميا لمدة ثلاثة أيام متتالية فإذا لم يحدث الشفاء خلال ٣ – ٤ أسابيع يكرر الشوط العلاجي

Pyrantel Pamoate

يعمل كمرخي عضلي نازع للاستقطاب حيث يسبب تحرر الأسيتيل كولين و يثبط خميرة كولين
استيراز ضمن الدودة مما يؤدي إلى شللها و من ثم موتها

يستخدم لعلاج الديدان الشصية و الدبوسية و المستديرة

يستخدم بحذر عند المريض المصاب باضطراب الوظيفة الكبدية أو بفقر الدم أو بسوء التغذية
أو عند الحامل

امتصاصه ضعيف عبر الفم

يعطى على الشكل التالي :

للدودة الدبوسية أو المدورة أو الفطور الشعرية ١١ مغ / كغ ثلاث مرات يوميا و الجرعة
القصوى ١ غ

في حال كانت الدودة دبوسية تعاد هذه الجرعة بعد أسبوعين مع ضرورة معالجة كل أفراد
العائلة



الدودة الشصية : ١١ مغ / كغ دفعة واحدة يوميا لمدة

يمكن مزج الدواء مع الماء أو العصير قبل تناوله

يجب فحص البراز لتحري البيوض و الديدان و الدم

يجب مراقبة الخمائر الكبدية

تكرار المعالجة كل ٣ - ٤ أشهر قد يكون ضرورياً في الحالات التي يكون فيها التعرض
للخمج ثابتا مثل الاطفال في المدارس الداخلية أو المعاهد و مع النظافة الشخصية و خاصة
غسيل الأيدي

Piperazine

يستخدم بشكل رئيسي لعلاج الاسكاريس لأنه يسبب شللا في العضلات الهيكلية الخاصة
بالدودة و بالتالي تسريع انطراحها نسبيا و لذلك يعتبر هو الدواء المختار لعلاج داء الصفير
المختلط بانسداد معوي أو صفراوي

يستخدم كخط علاج ثان لعلاج الديدان الدبوسية او المدورة

مضادات استنطابه :

الاضطراب الاختلاجي اضطراب الوظيفة الكبدية أو الكلوية

يستخدم بحذر عند المصاب بفقر الدم أو بسوء التغذية

يجب تجنب استخدامه لفترة طويلة و لا سيما عند الأطفال

من تأثيراته الجانبية :

عصبية مركزية : اختلاجات ، تبدلات على تخطيط الدماغ الكهربى ، صداع ، دوار

هضمية : غثيان و إقياء

تنفسية : تشنج قسبى

يمتص بشكل جيد عبر الجهاز الهضمى

الجرعة :

لعلاج الدودة الدبوسية : ٦٥ مغ / كغ / اليوم (الجرعة القصوى ٢,٥ غ / اليوم) دفعة واحدة لمدة ٧ أيام و يمكن تكرارها بفواصل أسبوع في الحالات الشديدة

لعلاج الديدان المدورة :

الأطفال : ٧٥ مغ / كغ دفعة واحدة لمدة يومين البالغين ٣,٥ غ دفعة واحدة لمدة يومين

الألبندازول

يستخدم لعلاج الكيسة المذنبة المتواجدة في البرانشيم العصبى المركزى

و لعلاج الكيسة العدارية في الكبد و الرنتين و البريتوان

يستخدم لعلاج داء الصفر و داء السرميات و داء المسلكات و داء الاسطوانيات و داء الجيارديات

يجب استخدام الستيروئيدات و مضادات الاختلاج بشكل متزامن خلال أول اسبوع من استخدام هذا المحضر لعلاج الكيسة الدماغية للحيلولة دون ارتفاع التوتر داخل القحف

آلية تأثيره :

يسبب نضوب الغليكوجين و قبط الغلوكوز و افراز كولين استيراز في الدودة مما يسبب شللها و من ثم موتها

لا يستخدم لدى المرأة الحامل

يزيد الطعام و لا سيما الوجبات الدسمة توافره الحيوى بنسبة ٤ - ٥ أضعاف

الجرعة : الصفر أو الدودة الدبوسية : ٤٠٠ مغ جرعة وحيدة في اليوم قد تكررخلال أسبوعين لجميع الأعمار

الكيسة المذنبة الدماغية : الأطفال أقل أو تساوي سنتين : ١٥ مغ / كغ



أكثر من سنتين ١٥ مغ / كغ لمدة ٨ - ٣٠ يوما
المسلكة (بسبب الديدان المسلكة شعرية الرأس) بجرعة ٤٠٠ مغ لمدة ٣ أيام

Ivermectin

يعمل على نموذج خاص من الغلوتامات تدخل في تركيب قنوات الكلور و توجد فقط عند اللافقرات

يعمل على شلل عضلات الدودة

استخداماته السريرية :

هو الدواء النوعي لكلاوية الذئب

هجرة اليرقات الجلدي (دواء نوعي)

داء الاسطوانيات

لعلاج القمل

علاج بديل للاسكاريس

من تأثيراته الجانبية : حكة ، هبوط ضغط الدم الانتصابي ، دوار ، ألم مفصلي و اعتلال عقد لمفية

Niclosamide

آلية تأثيره :

يثبط عملية الفسفرة داخل المتقدرات كما يتداخل مع عملية التصنيع اللاهوائي لل ATP

استخداماته :

يستخدم لعلاج الشريطية العزلاء و المسلحة و المحرشفة القزما

هو دواء جيد التحمل

ليست له سمية جهازية

و يعطى في الحمل

Praziquantel

آلية عمله : يزيد نفوذية الغشاء الخلوي الخاص بالدودة لشاردة الكالسيوم مما يؤدي لتشنجها بشدة و من ثم إصابتها بالشلل بالتالي موتها

استخداماته :

بشكل أساسي ضد داء المنشقات و الديدان المثقوبة الأخرى و الشريطيات و لكن ليس ضد الديدان المنبسطة

من تأثيراته الجانبية :

نعاس دوار طفح جلدي حكة فرط حمضات

مداواة سريرية

الدكتور أحمد بكور

كلية الطب البشري

جامعة حماة

السنة الخامسة

المعالجة بالستيروئيدات القشرية

لمحة عن قشر الكظر

يتألف الكظر من القشر و اللب

يفرز اللب الابيينفرين بينما يصطنع و يفرز القشر مجموعتين من الهرمونات

الستيروئيدات :

١ - الستيروئيدات القشرية الكظرية adrenocorticosteroids :

السكرية glucocorticoids والمعدنية mineralocorticoids

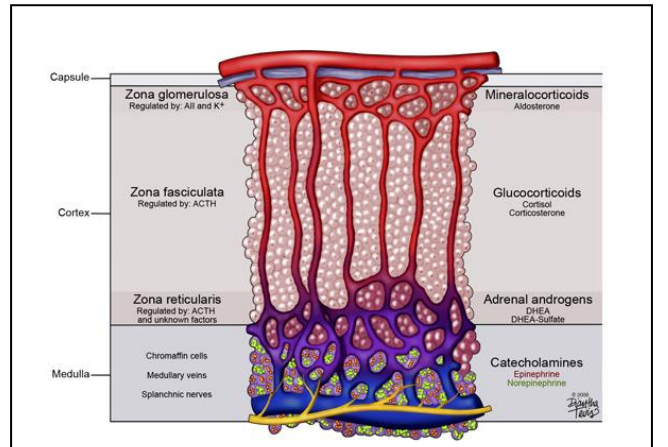
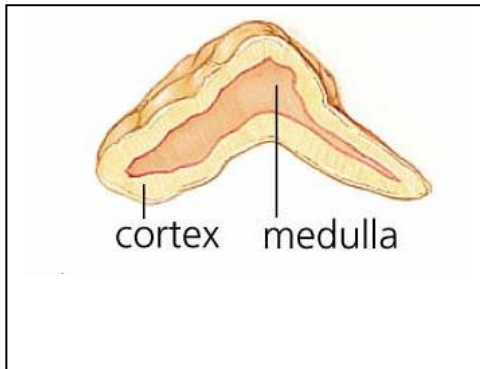
٢ - الأندروجينات الكظرية adrenal androgens

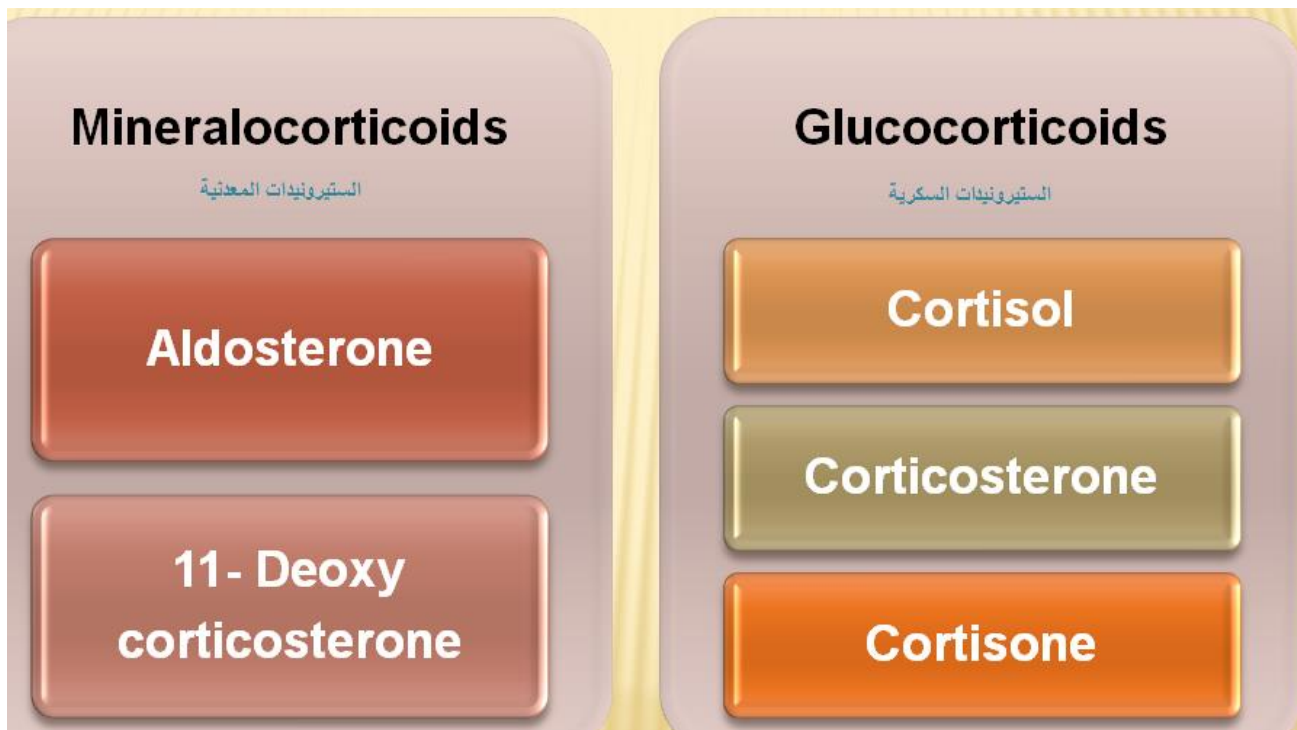
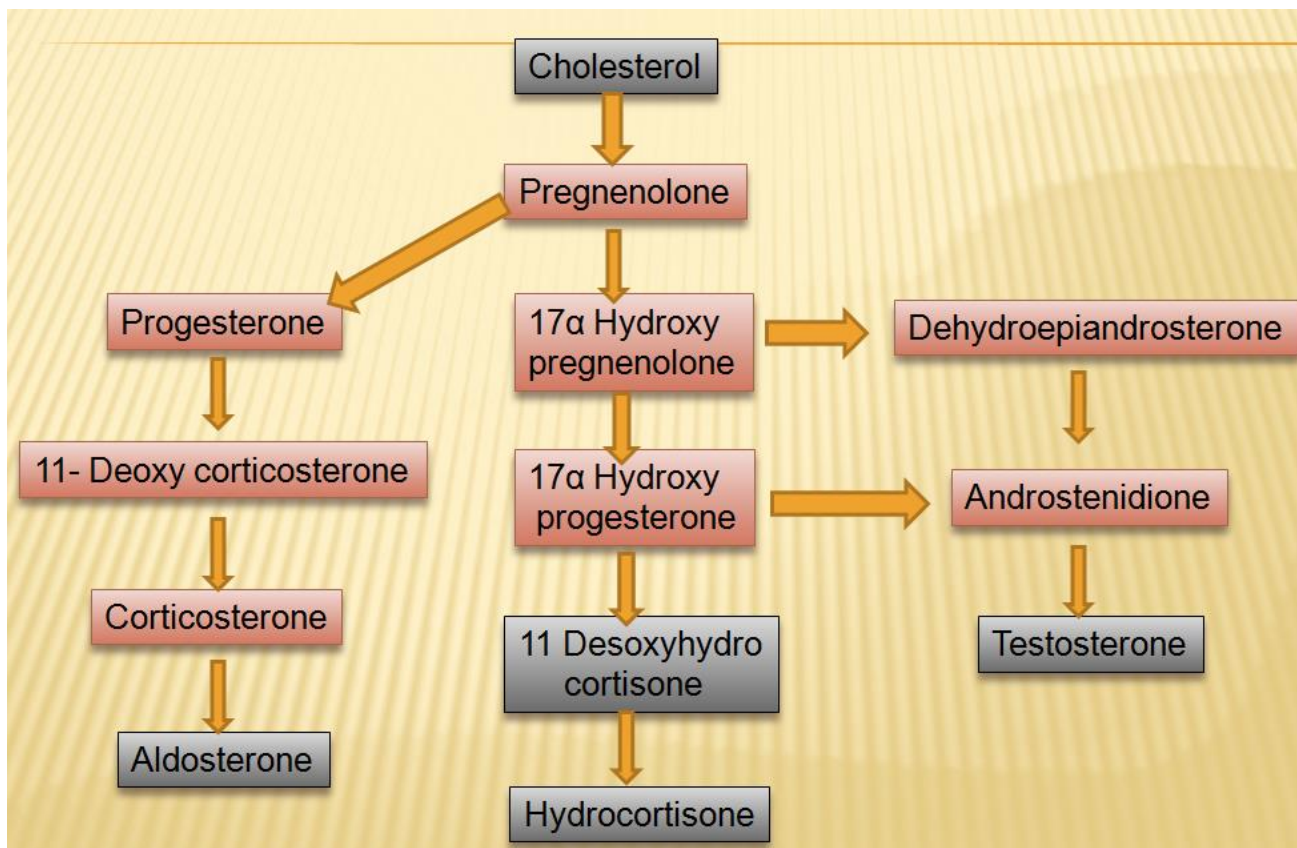
يقسم قشر الكظر إلى ثلاث مناطق مسؤولة عن تصنيع الستيروئيدات المختلفة اعتباراً من الكوليسترول :

المنطقة الخارجية تنتج الستيروئيدات القشرية المعدنية كالألدوستيرون aldosterone

المنطقة المتوسطة تنتج الستيروئيدات القشرية السكرية كالكورتيزول cortisol

المنطقة الداخلية تنتج الأندروجينات الكظرية كـ dihydroepiandrosterone





يتم ضبط إفراز الهرمونات من المنطقتين الداخلية وإلى درجة ما المنطقة الخارجية بواسطة الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH (corticotropin) الذي يتحرر كجواب للهرمون المطلق للكورتيزون (CRH (corticotropin releasing hormone)

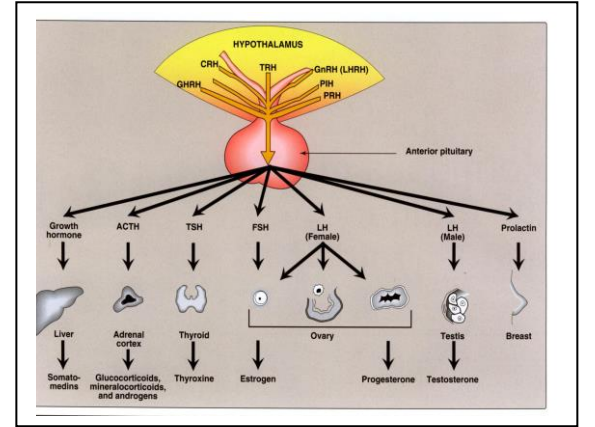
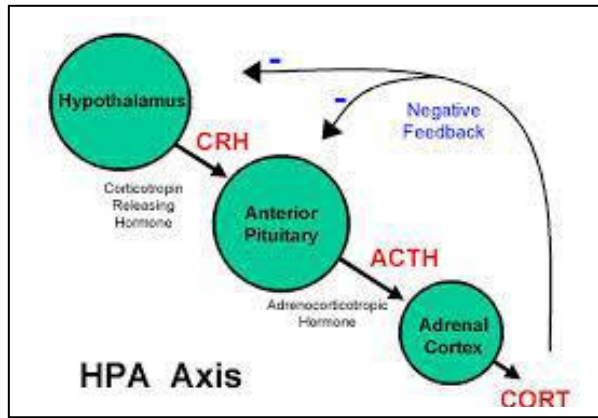
تعمل الستيروئيدات القشرية السكرية كمثبطات لإفراز ال ACTH و ال CRH بالتلقيح الراجع feedback

تستعمل هرمونات قشر الكظر في :

المعالجة المعوضة replacement therapy

معالجة الربو القصبي والأمراض الالتهابية الأخرى كالتهاب المفاصل الرثياني

تدبير الارتكاسات التحسسية الشديدة علاج بعض السرطانات المعالجة المثبطة للمناعة



الستيروئيدات القشرية الكظرية

الستيروئيدات لا تخزن في الجسم مقدار التصنيع = المقدار الذي يتحرر

ترتبط الستيروئيدات القشرية الكظرية adrenal corticosteroids إلى مستقبلات سيتوبلاسمية داخل خلوية خاصة في النسيج المستهدفة

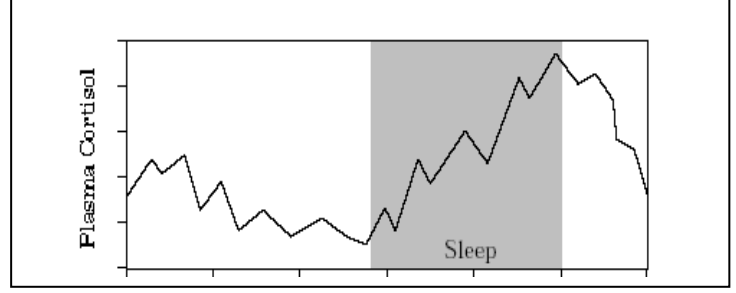
تنوزع مستقبلات الستيروئيدات القشرية بشكل واسع في العضوية في حين أن مستقبلات الستيروئيدات القشرية المعدنية محصورة في الأعضاء المفرزة كالكلية والقولون والغدد اللعابية و العرقية

الكورتيزول (الهيدروكورتيزون) هو الستيروئيد القشري السكري الرئيسي عند الإنسان

تؤثر بعض العوامل كالشدة ومستوى الستيروئيدات في الدم على إفراز الكورتيزول

تأثيرات الكورتيزول متعددة ومتنوعة

يتم إنتاج الكورتيزول عادة في النهار مع ذروة مبكرة في الصباح متبوعة بانحدار وبعد ذلك ذروة أقل في أواخر فترة ما بعد الظهر



التأثيرات الفارماكولوجية للستيروئيدات

تحفيز الاستقلاب الطبيعي : استحداث السكر gluconeogenesis، تقويض البروتينات
protein catabolism، تحلل الشحوم lipolysis

زيادة المقاومة تجاه الشدة (stressالرضوض، الخوف ، الإنتان، النزف) عن طريق زيادة مستويات السكر في البلازما

تعديل مستويات خلايا الدم: نقص اللمفاويات والأسسات والحمضات و وحيدات النوى

زيادة الخضاب والكريات الحمر والصفائح الدموية وعديدات

النوى

تأثيرات مضادة للالتهاب ومثبطة للمناعة

التأثير على الغدد الصماء الأخرى:

تثبيط إنتاج ال ACTH الناتج عن زيادة الستيروئيدات القشرية السكرية يؤدي إلى تثبيط اصطناع الستيروئيدات والهرمون الحاث للدرق TSH في حين تحدث زيادة في إنتاج هرمون النمو

التأثيرات على بقية الأعضاء: ترتبط غالبا بالتأثيرات غير المرغوبة

Mineralocorticoids الستيروئيدات القشرية المعدنية

تساعد في ضبط توازن السوائل والشوارد خاصة الصوديوم والبوتاسيوم

يؤثر ال Aldosterone على النبيبات الكلوية والقنوات الجامعة مؤديا إلى عود امتصاص الصوديوم والبيكربونات والماء (زيادة احتباس الماء والصوديوم يؤدي إلى زيادة حجم الدم وارتفاع الضغط الشرياني)

ينقص ال Aldosterone عود امتصاص البوتاسيوم الذي يطرح في البول مع شوارد الهيدروجين

نفس التأثيرات تحدث في القولون و الغدد العرقية و الغدد اللعابية

نقص عمل الستيروئيدات المعدنية يسبب : نقص صوديوم ، فرط بوتاسيوم ، حمض
زيادة مستويات ال Aldosterone يمكن أن تؤدي إلى حدوث قلاء alkalosis ونقص
بوتاسيوم الدم hypokalemia يعالج فرط الألدوستيرون hyperaldosteronism
باستعمال ال Spironolactone



الاستعمالات السريرية للستيروئيدات القشرية السكرية

يوجد العديد من المشتقات نصف الصناعية للستيروئيدات القشرية السكرية و تختلف عن بعضها ب :

- القدرة المضادة للالتهاب
- درجة احتباس الماء والصوديوم
- مدة التأثير

تستعمل الستيروئيدات القشرية السكرية في :

المعالجة المعاوضة لقصور قشر الكظر البدني (داء أديسون) Addison أو الثانوي أو الثالث (↓ CRH أو ↓ ACTH) أو فرط تنسج قشر الكظر الولادي

تخفيف الأعراض والتظاهرات الالتهابية

معالجة الحالات التحسسية (الربو القصبي ، التهاب الأنف التحسسي)

المعالجة المثبطة للمناعة (أمراض المناعة الذاتية ، عمليات زرع الأعضاء)

تسريع نضج الرئتين عند الخدج تشخيص تناذر كوشينغ Cushing

المعالجة المعاوضة لقصور قشر الكظر البدني (داء أديسون)

يحدث داء أديسون نتيجة خلل في وظيفة قشر الكظر ويتم تشخيصه بنقص استجابة المريض لإعطاء الكورتيكوتروبين ACTH

يعطى الهيدروكورتيزون (Hydrocortisone مشابه للكورتيزول الطبيعي) لتصحيح هذا الخلل (ال فشل في ذلك قديؤدي إلى الموت)

تعطى ثلثا جرعة ال Hydrocortisone صباحا والثلث الباقي بعد الظهر في محاولة لتقليد التغيرات الطبيعية للهرمون

إعطاء ال Fludrocortisone (ستيروئيد قشري معدني صناعي مع بعض الفعالية السكرية) قد يكون ضروريا لزيادة الفعالية الستيروئيدية القشرية المعدنية إلى مستوياتها الطبيعية

المعالجة المعاوضة لقصور قشر الكظر الثانوي أو الثالثي

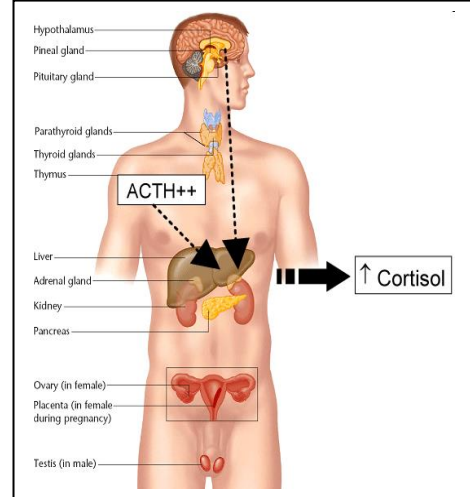
يحدث القصور نتيجة نقص في إنتاج:

❑ الهرمون المطلق للكورتيكوتروبين CRH في الوطاء

❑ أو الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH في النخامى

- يكون الخلل في إنتاج الستيروئيدات القشرية المعدنية أقل أهمية

يستعمل الهيدروكورتيزون Hydrocortisone أيضا لتصحيح هذا الخلل



المعالجة المعاوضة لفرط تنسج قشر الكظر الولادي Congenital adrenal hyperplasia

مجموعة من الأمراض الناجمة عن عيب أنزيمي في اصطناع واحد أو أكثر من الهرمونات الستيروئيدية الكظرية قد يؤدي هذا الخلل إلى حدوث استرجال virilization عند النساء بسبب الإنتاج المفرط للأندروجينات الكظرية

تعالج هذه الحالة عن طريق إعطاء كميات كافية من الستيروئيدات القشرية السكرية لإعادة مستويات الهرمونات عند المريض إلى حدودها الطبيعية عن طريق تثبيط تحرر ال CRH وال ACTH

اختيار المعالجة يعتمد على نوع العيب الأنزيمي

تخفيف الأعراض والتظاهرات الالتهابية

تنقص الستيروئيدات القشرية السكرية التظاهرات الالتهابية ، وتتضمن هذه التظاهرات الاحمرار والتورم والحرارة الموضعية في مكان الالتهاب

تستعمل الستيروئيدات القشرية في الأمراض التي تختلط فيها العوامل الالتهابية والمناعية الذاتية (التهاب المفاصل الرثياني ، التهابات النسيج الضامة، الأمراض الالتهابية للأمعاء ، بعض أشكال فقر الدم الانحلالي ، فرغرية نقص الصفيحات الأساسية ITP)

يعتقد أن التأثير على العملية الالتهابية ينجم عن عدة عوامل:

- إعادة توزيع الكريات البيض إلى قطاعات أخرى في الجسم
- زيادة تركيز العدلات، نقص تركيز اللبغويات والحمضات والأسسات ووحيدات النوى
- تثبيط قدرة الكريات البيض والبالعات الكبيرة على الاستجابة لمولدات الضد
- نقص إنتاج البروستاغلاندينات واللوكوترينات (دور مركزي في التأثير المضاد للالتهاب)
- نقص كمية الهيستامين المتحررة من الحمضات والخلايا البدينة وبالتالي نقص تفعيل جهاز الكينين

معالجة الحالات التحسسية

تعتبر الستيروئيدات القشرية السكرية مفيدة في معالجة أعراض:

الربو القصبي الارتكاسات التحسسية الشديدة التظاهرات التحسسية من منشأ دوائي
المعالجة الموضعية في الحالات الالتهابية (الاكزيما ، التهاب الملتحمة التحسسي ، التهاب الأنف التحسسي)

معالجة الربو القصبي

ازدياد التوجه نحو الطبيعة الالتهابية و المناعية للربو دفع للتوصيات باستخدام الستيروئيدات في علاجه

في حالة الربو الشديد يستخدم :

هيدروكورتيزون وريدي ميتيل بريدينزولون بريدينزولون فموي

في هجمات الربو يستخدم : Beclmethasone الانشاقى ، flunisolide ، budesonide لوحدها أو بالمشاركة مع مقلدات بيتا ٢ / ابراتروبيوم



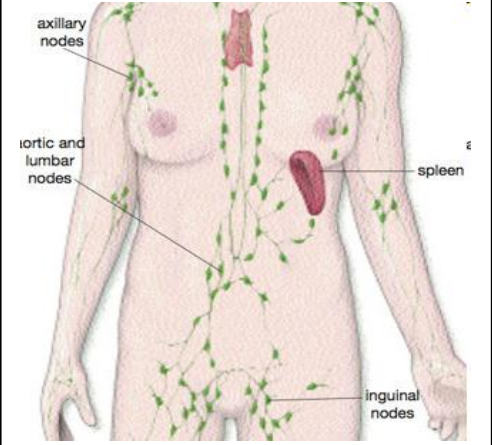
استعمال الستيروئيدات القشرية في تثبيط المناعة و معالجة الأورام

يستخدم بالمشاركة مع المعالجة الكيماوية للأورام في :

الابيضاض اللمفاوي الحاد

لمفوما هودجكين

يمكن الاستفادة من التأثير الفاتح للشهية لها عند مرضى الأورام



يستخدم لعلاج الوذمة الدماغية الناجمة عن الاورام

الوذمة الرضحية أو التالية للنشبة الدماغية (يفضل الديكساميثازون أو بيتاميثازون بسبب قلة احتباسهما للصوديوم)

اضطرابات الجهاز العصبي الأخرى : رضوض الحبل الشوكي ، شلل بل (الدواء المفضل هو الديكساميثازون الفموي)

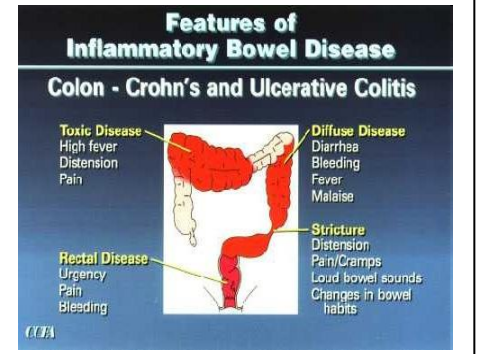


الجهاز الهضمي

حالات الأمعاء الالتهابية مثل :

التهاب الكولون القرصي داء كرون الداء الزلاقي

مع الانتباه إلى أنها قد تقع بعض الاختلاطات الكبرى مثل التهاب البريتوان



الأمراض الكلوية

التنذر النفروزي عند الأطفال

المرض الكلوي التالي للذئبة الحمامية الجهازية

ساركونيد الكلية التهاب الكبد و الكلية - النمط الغشائي



في الأمراض الانتانية

تستخدم الستيروئيدات في حالات التهاب السحايا بالمستدميات النزلية لمنع أذية العصب السمعي

كما تستخدم في التهاب السحايا السلي

الأمراض الجلدية

هي أكثر الأمراض التي تستخدم فيها الستيروئيدات
الستيروئيدات الموضعية هي الأكثر استخداما في العديد من أمراض الجلد
الأكزيماية

كما تستخدم الستيروئيدات الجهازية و ربما تكون منقذة للحياة في

Pemphigus vulgaris الفقاع الشائع

Exfoliative dermatitis التهاب الجلد التقشري

tevens-Johnson syndrome متلازمة ستيفن جونسون



في الأمراض العينية

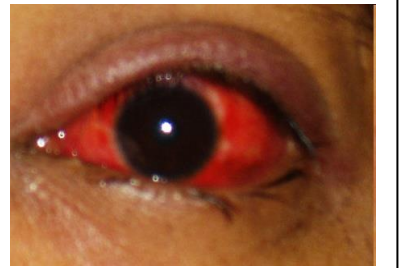
الستيروئيدات مهمة لتخفيف الالتهاب في العين
يستخدم العلاج الموضعي في حالات الحجرة الأمامية : التهاب الملتحمة
التحسسي ، التهاب القرنية ، التهاب الجسم الهدبي

بينما تستخدم الستيروئيدات الجهازية لأمراض الحجرة الخلفية


Dexamethasone 0.1% موضعيا **Prednisolone** للاستخدام

الفموي

مضاد استطباب استخدامه في : الالتهابات الفيروسية أو الجرثومية
القيحية أو الفطرية و في الجروح



حقن الستيروئيدات داخل المفصل

يمكن أن تستخدم في الحالات الالتهابية و غير الالتهابية في : مفصل الركبة مفصل الكتف مرفق التنس Carpal tunnel syndrome	
---	---

- يلعب الكورتيزول الجنيني دورا منظما لنضج الرنتين
- يمكن استعمال جرعة من ال Beclomethasone بالحقن العضلي عند الأم قبل ٤٨ ساعة من الولادة، تتبعها جرعة ثانية قبل ٢٤ ساعة من الوضع

تشخيص تناذر كوشينغ

- يحدث تناذر كوشينغ كنتيجة لفرط إفراز الستيروئيدات القشرية السكرية الناجم عن :
فرط تحرر الكورتيكوتروبين ACTH من النخامى الأمامية
أو ورم في قشر الكظر

- يستعمل اختبار التثبيط بال Dexamethasone لتشخيص سبب تناذر كوشينغ حيث يقوم ال (Dexamethasone بتثبيط تحرر ال Cortisol عند الأشخاص المصابين بتناذر كوشينغ المتعلق بالنخامى بينما لا يؤثر على تحرر ال Cortisol من أورام قشر الكظر من الجدير بالذكر أن المعالجة المزمدة بجرعات عالية من الستيروئيدات القشرية السكرية سبب شائع لتناذر كوشينغ علاج المنشأ iatrogeni

الاستخدامات الأخرى

- مضاد إقياء مع الأوندانسيرون ذات الرئة الاستنشاقية وذمة الرئة في الغرق
فرط نشاط الدرق – العاصفة الدرقية

الحرائك الدوائية للستيروئيدات القشرية السكرية

إن المشتقات الصناعية للستيروئيدات القشرية السكرية التي تعطى عن طريق الفم تمتص بشكل جيد من السبيل المعدي المعوي

بعض المركبات يمكن أن تعطى بطرق أخرى (الوريد ، العضل، ضمن المفصل، الاستنشاق، تطبيق موضع على الجلد)

ترتبط ببروتينات البلازما بنسبة تزيد عن ٩٠ % (غالبا بالغلوبيولين الرابط للستيروئيدات القشرية CBG والقسم المتبقي بالألبومين)

تستقلب في الكبد وتطرح عن طريق الكلية

الستيروئيد القشري الوحيد الذي لا يؤثر على الجنين هو ال Prednisone وهو طليعة دوائية لا يتحول إلى المركب الفعال Prednisolone في كبد الجنين أي Prednisolone المتشكل عند الأم يتم تحويله إلى rednisone من قبل الجنين

تحديد الجرعات من الستيروئيدات القشرية السكرية

عند تحديد الجرعات من الستيروئيدات القشرية السكرية، يجب أن نأخذ في الاعتبار العديد من العوامل:

النسبة بين الفعالية الستيروئيدية السكرية والمعدنية مدة التأثير نمط المستحضر

توقيت الإعطاء

مثلا عند الحاجة لإعطاء جرعات كبيرة ولمدة طويلة (أكثر من أسبوعين) يحدث تثبيط للمحور الوطائي النخامي الكظري، الأمر الذي يتطلب أحيانا نظاما خاصا للمعالجة (المعالجة المتناوبة = إعطاء الدواء مرة كل يومين alternative day administration) يسمح هذا النظام للمحور الوطائي النخامي الكظري بالعمل أو استعادة وظيفته في الأيام التي لا تعطى فيها الستيروئيدات

التأثيرات الجانبية للستيروئيدات القشرية السكرية

إن التأثيرات الجانبية الشائعة الناجمة عن الاستعمال المديد للستيروئيدات القشرية السكرية تتضمن:

ترقق العظام osteoporosis: بسبب تثبيط الامتصاص المعوي للكالسيوم و تثبيط تشكل العظم ونقص اصطناع الهرمونات الجنسية

استعمال المعالجة المتناوبة alternative day dosing لا يمنع ترقق العظام و بنصح المرضى بتناول مستحضرات الكالسيوم ز الفيتامينات بالإضافة إلى الأدوية النوعية

زيادة الشهية : تعتبر من التأثيرات المرغوبة أحيانا و هي أحد أسباب استعمال ال
Prednisone في المعالجة الكيماوية للسرطان

التنأذر الكلاسيكي الشبيه بتنأذر كوشينغ (اعادة توزيع شحوم الجسم، الوجه المتورم puffy
face، زيادة نمو شعر الجسم، العد، الأرق، زيادة الشهية) :يمكن ملاحظته عند وجود زيادة
في الستيروئيدات القشرية

زيادة خطر حدوث القرحات الهضمية

زيادة خطر حدوث الأحماج

وذمات محيطية

ارتفاع الضغط الشرياني

يمكن أن تحدث زيادة ف تواتر حدوث الساد cataract في المعالجة طويلة الأمد

زيادة في سكر الدم يمكن أن تتطور إلى داء سكري

يجب مراقبة سكر الدم عند مرضى السكري وتعديل جرعات الأدوية المضادة للسكري عند
الضرورة

نقص بوتاسيوم الدم : يمكن معالجته بإعطاء مستحضرات البوتاسيوم

يجب الانتباه إلى التداخلات الدوائية مع الأدوية التي تحت أو تثبط الأنزيمات الكبدية

Hydrocortisone الهيدروكورتيزون

ال Hydrocortisone هو الهرمون الستيروئيدي الطبيعي (الفعالية القشرية السكرية هي
المسيطرّة مع فعالية قشرية معدنية معتدلة أقل من الألدوستيرون)

وهو يعمل على

ضبط مستوى سكر الدم بالتأثير على استحداث السكر

توازن السوائل والشوارد بالمشاركة مع الألدوستيرون

يملك ال Hydrocortisone أيضا تأثيرا مضادا للالتهاب والتحسس

ال Hydrocortisone هو الدواء المفضل في المعالجة المعاوضة:

قصور قشر الكظر الحاد قصور قشر الكظر المزمن من منشأ كظري أو نخامي

فرط تنسج قشر الكظر الولادي

يعطى عن طريق الفم (امتصاص سريع) أو بالطرق الخلالية أو حقنا موضعيا

يستقلب في الكبد والكلية و يطرح في البول

ال Cortisone مركب غير فعال يستقلب إلى Hydrocortisone

Prednisolone البريدنيزولون

يمتلك ال Prednisolone تأثيرا مضادا للالتهاب أقوى بـ ٥ مرات من تأثير ال Hydrocortisone

ال Prednisone مركب خامل يستقلب إلى Prednisolone

يكون التأثير المضاد للالتهاب لل Methylprednisolone أقوى من تأثير ال Prednisolone

ال Prednisolone وال Methylprednisolone من الأدوية المفضلة في المعالجة الجهازية المضادة للالتهاب والمثبطة للمناعة

يعطى ال Prednisolone عن طريق الفم أو بالطرق الخلاقية أو حقنا موضعيا (الحقن أو الارتشاح infiltration داخل أو حول المفصل أو في المرفق أو القناة الرسغية)

Dexamethasone الديكساميثازون

مشتق صناعي من الستيرويدات القشرية يتميز بفعالية مضادة للالتهاب و مثبطة للمناعة أقوى من الكورتيزول بـ ٢٥ مرة من حيث الفعالية الستيرويدية القشرية السكرية في حين أن فعاليته القشرية المعدنية محدودة

يعطى عن طريق الفم أو بالطرق الخلاقية بالإضافة إلى الاستعمالات الموضعية

يستعمل ال Dexamethasone بشكل خاص عندما يكون احتباس الماء غير مرغوب (الوذمة الدماغية مثلا)

ال Dexamethasone هو الدواء المختار لتنشيط إنتاج ال ACTH

كما أنه هو الدواء المختار لعلاج الخناق CROUP الحنجري بجرعة ٠,٦ مغ / كغ

الخصائص العامة للستيرويدات القشرية

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

طرق إعطاء الستيرويدات القشرية

جميع الستيرويدات القشرية يمكن أن تعطى عن طريق الفم

الحقن العضلي IM: Cortisone, Desoxycorticosterone, Triamcinolone

الحقن العضلي IM أو الوريدي : Prednisolone, Hydrocortisone

Methylprednisolone, Dexamethasone

الإرذاذ Aerosol : Beclomethasone, Flunisolide, Fluticasone,

Triamcinolone

موضعيًا : Beclomethasone, Dexamethasone, Hydrocortisone,

Triamcinolone

الأخطار الناجمة عن سحب الستيرويدات القشرية السكرية

وقف استعمال الستيرويدات القشرية قد يسبب مشكلة خطيرة لأنه إذا حدث تثبيط للمحور
الوطائي النخامي الكظري فإن الوقف المفاجئ للستيرويدات القشرية قد يسبب قصورا حادا
في قشر الكظر وقد يكون هذا القصور قاتلا

إن التأثير السابق مع إمكانية حدوث اعتماد نفسي على الدواء بالإضافة إلى أن وقف الدواء
قد يؤدي إلى تفاقم المرض، تدفعنا إلى وقف الدواء تدريجيا مع مراقبة المريض بعناية

الأدوية المثبطة للستيرويدات القشرية الكظرية

أثبتت العديد من المستحضرات فعاليتها في تثبيط اصطناع الستيرويدات الكظرية :

ال Ketoconazole ال Aminoglutethimide ال Metyrapone
ال Eplerenone ال Spironolactone ال Trilostane

Metyrapone

يستعمل ال Metyrapone في اختبارات وظائف الكظر كما يمكن استعماله في معالجة تناذر كوشينغ عند المرأة الحامل

يستعمل حاليا اختبار التثبيط بال Dexamethasone بشكل أكبر في التشخيص

يحصر ال Metyrapone المرحلة الأخيرة من اصطناع الستيرويدات السكرية (١١)
الأندروجينات 11-Deoxycortisol : مؤديا إلى زيادة في :
الكظرية hydroxylation

11-Deoxycorticosterone (ستيروئيد معدني قوي)

التأثيرات الجانبية : احتباس الماء والملح، الشعرانية ، معدية معوية

Aminoglutethimide

يثبط تحول الكوليسترول إلى Pregnenolone الأمر الذي يؤدي إلى نقص في اصطناع جميع الستيرويدات

استعمل ال Aminoglutethimide في معالجة سرطان الثدي (بالمشاركة مع ال Dexamethasone) لإيقاف أو إلغاء إنتاج الأندروجينات والاستروجين ، لكن تم استبداله حاليا بال Tamoxifen في معظم الحالات

قد يكون ال Aminoglutethimide مفيدا في معالجة سرطانات قشر الكظر لإنقاص إفراز الستيرويدات

Ketoconazole

مضاد فطري يثبط بقوة اصطناع الهرمونات الستيروئيدية الكظرية والقنذية
يستعمل في معالجة تناذر كوشينغ

Trilostane

يثبط بشكل عكوس ال 3- β -hydroxysteroid dehydrogenase وبالتالي يؤثر على اصطناع:

ال Aldosterone ال Cortisol الهرمونات القنذية

يمكن أن يسبب اضطرابات معدية معوية

Mifepristone

معاكس قوي بالجرعات العالية للستيروئيدات القشرية السكرية

بالإضافة إلى أنه مضاد للبروجستيرون Antiprogestin

استعماله حاليا محدود في الحالات غير القابلة للتدخل الجراحي من متلازمة ال ACTH المنتبذة ectopic ACTH syndrome (ورم منتبذ غير نخامي مفرز لل ACTH)

Spiroinolactone

مدر حافظ للبووتاسيوم يستعمل في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني وهو يتنافس مع الستيروئيدات القشرية المعدنية على المستقبلات

يثبط عود امتصاص الصوديوم في الكلية

يمكن أن يعاكس أيضا اصطناع الألدوستيرون والتستوستيرون

الاستعمالات السريرية:

فرط الألدوستيرونية hyperaldosteronism

الشعرانية hirsutism عند النساء (ربما بالتداخل مع مستقبلات الأندروجيني في الجراب الشعري)

التأثيرات الجانبية : فرط بوتاسيوم الدم، تشدي، اضطرابات الدورة الطمثية ، اندفاعات جلدية

Eplerenone

يرتبط بشكل نوعي بمستقبلات الستيروئيدات القشرية المعدنية حيث يعمل كمعكس

هذا الارتباط النوع يسمح بتجنب حدوث التشدي المرافق لاستعمال ال Spiroinolactone

يستعمل كخافض للضغط الشرياني

مضادات استنطاب استخدام الستيروئيدات

يجب أخذ الحذر الشديد عند استخدام الستيروئيدات في الحالات التالية :

القرحة الهضمية الفطرية	ارتفاع التوتر الشرياني و الداء السكري	الإنتانات الفيروسية أو
السل الفعال النفسية	ترقق العظام	الصرع و الاضطرابات
القصور الكلوي	و القصور القلبي	

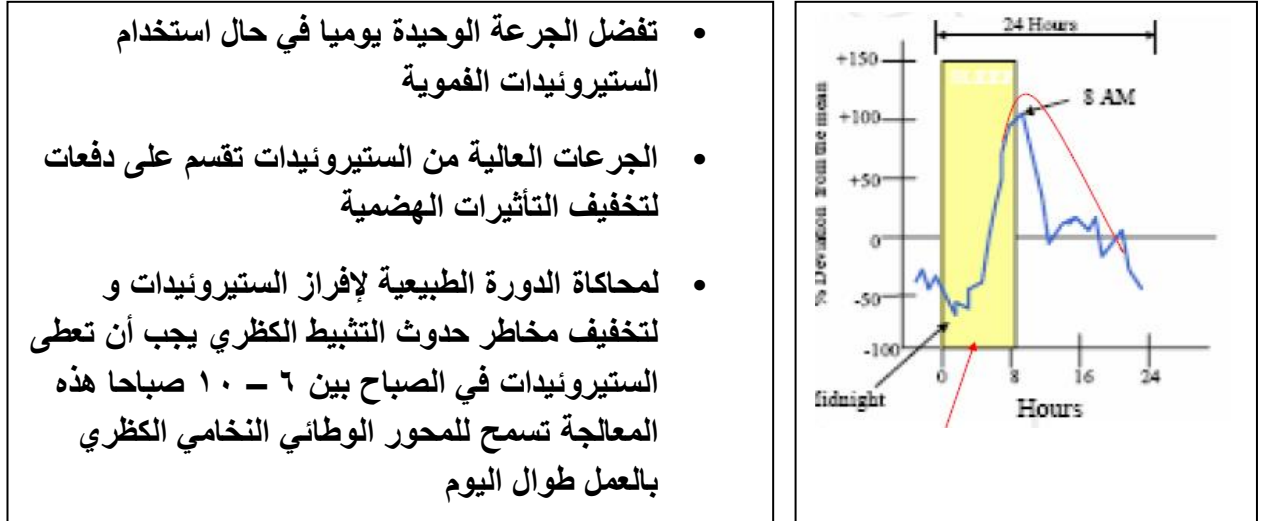
كيفية استخدام الستيروئيد المناسب

يجب الموازنة بين الفوائد / المخاطر عند اتخاذ القرار باستخدام الستيروئيد

تستخدم الأدوية ذات الفعالية القشرية السكرية البدئية

يجب استخدام اقل جرعة ممكنة يمكن أن تحقق أفضل هدف من المعالجة و لأقل مدة زمنية ممكنة

تفضل المعالجة الموضعية على الجهازية إذا كان ذلك ممكنا



تفضل الستيروئيدات متوسطة التأثير لأنها :

تسبب تثبيطا أقل للمحور الوطاني النخامي الكظري

تسبب تهيجا أقل للجهاز الهضمي المعوي

مفضلة للإعطاء الفموي

البريدنيزولون ، الميتيل بريدنيزولون نصف عمرها ١٢ - ٣٦ ساعة و متوفرة بعيارات مختلفة

مع خالص مودتي و احترامي و تمنياتي
الدكتور أحمد بكور

مضادات الالتهاب اللاستيرويدية

NSAIDs

مقدمة

الالتهاب هو استجابة طبيعية تحمي الأنسجة من الأذيات المحدثة بالرضوض الفيزيائية و المواد الكيميائية الضارة و العوامل الانتانية

يمثل الالتهاب دور الجسم الهادف إلى تعطيل أو تخريب العوامل الغازية و إزالة المواد المهيجة مما يتيح الفرصة لترميم أنسجته

عادة ما تتوقف العملية الالتهابية عند حدوث الشفاء التام

و لكن التحريض غير الملئم لجهاز المناعة قد يؤدي إلى التهاب كما في التهاب المفاصل الرثياني مثلا

في الحالة الطبيعية يمكن لجهاز المناعة أن يميز بين الذات و الغير أما في التهاب المفاصل الرثياني فإن كريات الدم البيضاء تعتبر الغشاء الزليلي (النسيج الذي يغذي الغضروف و العظم) للمفصل جسما غريبا و تبدأ هجوما التهابيا

يؤدي تفعيل الكريات البيضاء إلى تفعيل اللمفاويات التائية و التي تقوم بتجميع الوحيدات و البالعات و التي بدورها تفرز في الجوف الزليل الساييتوكينات المحرصة على الالتهاب بما فيها العامل المنخر للأورام α و الانترلوكين

تؤدي هذه الساييتوكينات إلى:

زيادة الارتشاح الخلوي في البطانة بسبب تحرر الهيستامين و الكينينات و البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية

و زيادة إنتاج البروتين الارتكاسي C من قبل الخلايا الالتهابية (و هو واسم التهابي)

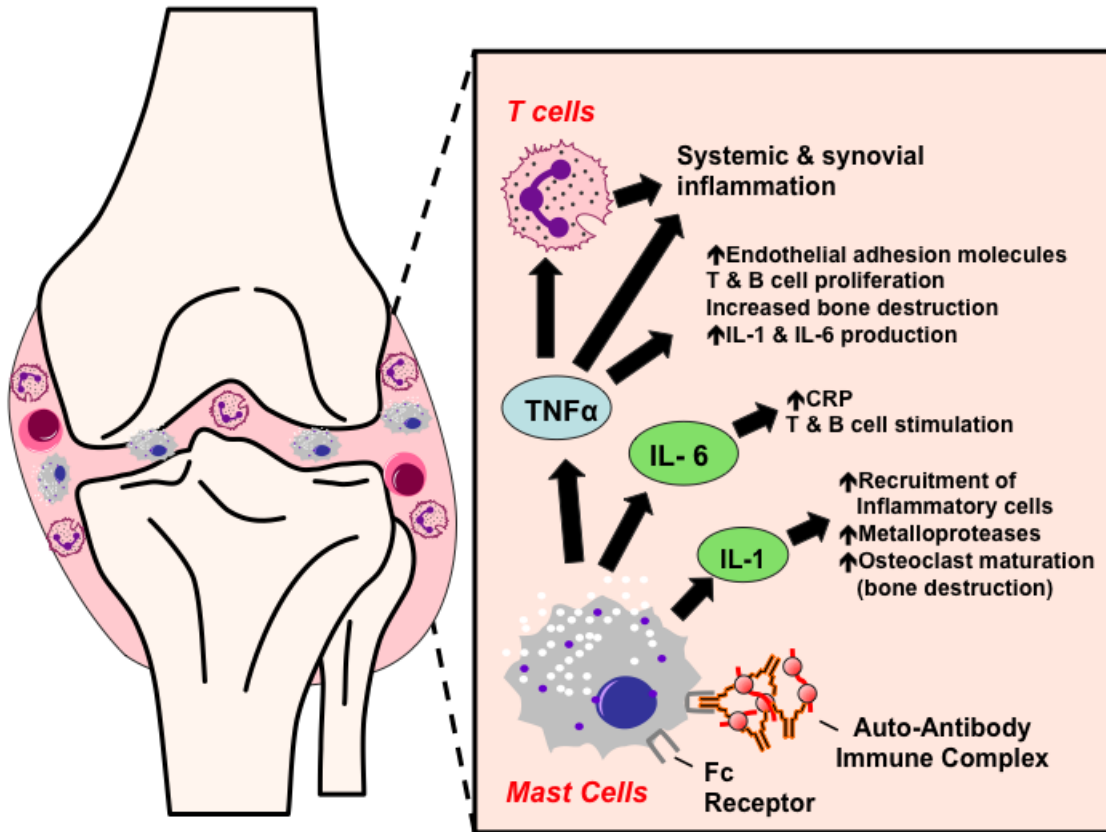
زيادة إنتاج و تحرر الانزيمات الحالة للبروتين (انزيمات الكولاجيناز و الميتالوبروتيناز) من قبل الخلايا الغضروفية (المسؤولة عن المحافظة على الغضروف) مؤدية إلى تحلل الغضروف و تضيق المسافة المفصالية

زيادة نشاط كاسرات العظم مؤدية إلى تآكلات بؤرية في العظم و نقص تمعدن العظم حول المفاصل

تظاهرات مرضية جهازية تشمل القلب و الرئتين و الكبد

أيضا تشارك الخلايا البائية في الالتهاب و تنتج العامل الرثياني و أضداد ذاتية أخرى بهدف استمرار الالتهاب

تؤدي هذه الآليات الالتهابية إلى أذية نسيجية مترقية تتمثل في أذيات و تآكلات في المفصل و عجز وظيفي و ألم و انخفاض نوعية الحياة



الالتهاب :

في حالة الالتهاب تحدث خمسة مظاهر سريرية اشتقت تسميتها من الأصل اللاتيني و هي :

Rubor (redness) الاحمرار *Calor (heat)* الحرارة *Dolor (pain)* الألم

Tumor (swelling) التورم *Functio laesa (loss of function)* نقص الوظيفة

البروستاغلاندينات

تعمل جميع مضادات الالتهاب اللاستيرويديه من خلال تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات و لهذا فإن فهم عمل هذه الأدوية يتطلب معرفة تأثيرات و كيفية اصطناع البروستاغلاندينات في الجسم (و هي مشتقات للحموض الدسمة غير المشبعة ذات البنية الحلقية و الحاوية على ٢٠ ذرة كربون)

دور البروستاغلاندينات كوسائط موضعية (Local Mediators):

يتم إنتاج البروستاغلاندينات و المركبات المتعلقة بها بكميات صغيرة في جميع الأنسجة عمليا و هي عموما تؤثر موضعيا في الأنسجة (أي حيث أنتجت) و تستقلب بسرعة إلى منتجات غير فعالة في مقرات تأثيرها و لهذا فإنها لا تتواجد في تراكيز هامة في الدوران

يعد كل من الثرومبوكسان و اللوكوترينات و **hydroperoxyeicosatetraenoic acid** (HpETE) مركبات شحمية تصطنع من الطليعة نفسها للبروستاغلاندينات و تستخدم كسبل حيوية مختلفة

اصطناع البروستاغلاندينات

يعد الحمض الدسم الراشيدونيك ذي العشرين ذرة كربون الطليعة الرئيسية للبروستاغلاندينات و المركبات المتعلقة به

حمض الأراكيدونيك هو حمض دهني أوميغا-٦ (٦-w) متعدد عدم الإشباع (٤ روابط مزدوجة) و هو مشتق من حمض الأراكيديك.

اشتقت التسمية في كل من حمض الأراكيدونيك و حمض الأراكيديك من الكلمة اللاتينية *arachis* والتي تعني فستق العبيد حيث أن حمض الأراكيديك يوجد كمكون فيها، في حين أن حمض الأراكيدونيك لا يوجد بشكل طبيعي لا في فستق العبيد ولا في النباتات الأخرى.

يتحرر حمض الأراكيدونيك من جزيئات الدهن الفوسفوري عن طريق الإنزيم PLA_2 فوسفوليبياز A2 والذي يفصم الحمض الدهني ، كما يتشكل من مركبات ثنائي الغليسيريد عن طريق ليبياز ثنائي أسيل الغليسيرول.

لا يعد حمض الأراكيدونيك من الأحماض الدهنية الأساسية، وهو لا يوجد بشكل طبيعي في النباتات، ولكن يوجد في الأغذية ذات المصدر الحيواني مثل اللحوم والبيض ومشتقات الحليب. ينتج هذا الحمض عند الحيوانات من الحمض الدهني الأساسي حمض اللينوليك (حمض زيت الكتان)، وذلك عبر حمض غاما-لينولينيك (GLA) وحمض ثنائي هو مو-غاما-لينولينيك (DGLA). (DGLA) يكثر وجود حمض الأراكيدونيك في الدهون الفوسفورية في الأغشية الخلوية، وخاصة في مناطق الدماغ والعضلات والكبد.

يتم استقلاب حمض الأراكيدونيك في جسم الإنسان بإحدى ثلاث طرق:

عبر إنزيمات سيكلوأكسجيناز لتعطي مركبات بروستاغلاندين

عبر إنزيمات ليوأكسجيناز لتعطي مركبات لوكوترين

عبر سيتوكروم بي ٤٥٠ تحدث عملية تشكيل إيبوكسيد أو إضافة هيدروكسيل ليعطي مركبات
HETEs. أو EETs

دور البروستاغلاندينات في الجسم

تعمل البروستاغلاندينات و مستقلباتها داخلية المنشأ كمركبات إشارة موضعية تعدل من استجابة
نمط معين من الخلايا و تختلف تأثيراتها كثيرا بحسب الأنسجة المختلفة فمثلا يؤدي تحرر
الترومبوكسان A2 من الصفائح إلى تحريض دخول عدد جديد منها في عملية التراص
الصفحي بينما تحدث مستوياته المرتفعة في أنسجة أخرى استجابة مختلفة ففي العضلة الملساء
يؤدي إلى تقلص فيها

كما تصنف البروستاغلاندينات من بين الوسائط الكيميائية التي تتحرر في سياق العمليات
الالتهابية و التحسسية

سبيل السايكلوأكسجيناز

تصطنع جميع البروستاغلاندينات ذات البنية الحلقية (البروستاغلاندينات ، البروستاسايكلينات و
الترومبوكسانات) ضمن سبيل السايكلوأكسجيناز :

يحول الـ COX حمض الأراشيدونيك إلى بروستاغلاندين PGH2، طليعة السلسلة الثانية من
البروستانويدات.

تحتوي هذه الأنزيمات على موقعين فعالين:

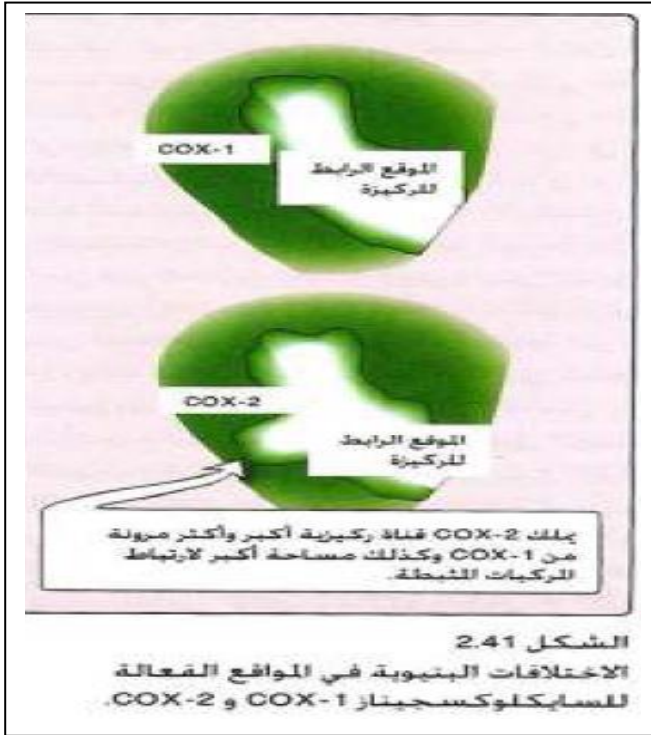
هيم heme ذو فعالية بيروكسيداز، مسؤول عن إرجاع PGG2 إلى PGH2 وموقع
سيكلوأكسجيناز حيث يتحول حمض الأراشيدونيك إلى بروستاغلاندين هيدروبيروكسي
بروستاغلاندين G2 أو (PGG2)

عرف حالياً ثلاث إيزوفورمات : COX-1 و COX-2 و COX-3

تعبّر النسيج المختلفة عن مستويات مختلفة من COX-1 و COX-2 رغم أن كلا الأنزيمين
يعملان بشكل أساسي بنفس الأسلوب، إلا أن التثبيط الانتقائي يمكن أن يؤدي إلى اختلاف في
التأثيرات الجانبية.

يعتبر COX-1 أنزيم بنيوي constitutive، يوجد في معظم خلايا الثدييات و هو المسؤول عن
اصطناع البروستانويدات و هي أنزيمات حماية تنظم العمليات الخلوية العادية كحماية الخلايا
المعدية العادية و الاستتباب الدموي و الوظيفة الكلوية .

من ناحية أخرى COX-2 هو مكون أساسي في بعض النسيج كالدماغ و الكلية و العظام و يعد أنزيماً قابلاً للتحريض، إذ يصبح غزيراً في البالعات الكبيرة المفعلة والخلايا الأخرى في مواقع الالتهاب .



مواقع ارتباط الركائز و التحفيز مختلفة قليلاً بين COX - 1 و COX - 2
 فمثلاً يملك COX - 2 قناة ركيزية مرنة و كبيرة مقارنة مع COX - 1 كما أنه يملك مقراً واسعاً يمكن للمثبطات أن ترتبط به
 إن الاختلافات البنوية بين COX - 1 و COX - 2 أتاحت المجال لظهور مثبطات COX-2 الاصطناعية
 و هناك ميزة أخرى لـ COX-2 هي أن وجودها في الأنسجة ينتبط بالستيروئيدات القشرية السكرية و الذي قد يظهر في سياق تأثيرها الهام المضاد للالتهاب

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية التقليدية

تعد مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs التقليدية المثبطات الرئيسية لـ COX إن مثبطات الـ COX التقليدية غير انتقائية وتقوم بتثبيط كل أنواع الـ COX. ويكون لتثبيط اصطناع البروستاغلاندين والترومبوكسان تأثير بتقليل الالتهاب، وكذلك بتأثيرات خافضة للحرارة ومضادة للتخثر antithrombotic ومسكنة.

يعد تهيج الغشاء المخاطي من أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً لـ NSAIDs على اعتبار أن للبروستاغلاندينات عادةً دور وقائي في السبيل الهضمي. بعض مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية هي أيضاً أدوية حامضية وهذا قد يسبب ضرر إضافي على الجهاز الهضمي.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأحدث

الانتقائية لـ COX-2 هي الميزة الأساسية لـ celecoxib و rofecoxib والأفراد الأخرى لهذه الزمرة الدوائية. بما أن COX-2 نوعية للنسيج الملتهب، يترافق تخريش معدي أقل بكثير مع مثبطات COX-2، مع خطورة منخفضة للتقرح الهضمي.

لا يبدو أن انتقائية COX-2 تنفي التأثيرات الجانبية الأخرى لـ NSAIDs، غالباً وعلى نحو خاص خطورة مرتفعة للفشل الكلوي، وهناك دليل يدل على زيادة في خطورة النوبات القلبية

والخثار والسكتة من خلال زيادة الترومبوكسان غير المتوازنة مع البروستاسيكلينات (التي تنخفض بواسطة تثبيط COX-2)

سحب Rofecoxib عام ٢٠٠٤ بسبب هذه المشاكل. بعض مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الانتقائية للـCOX-2، مثل celecoxib و etoricoxib، ما زالت في السوق.

سبيل الليبو أوكسيجيناز

يمكن أن تتبادل عدة أنزيمات لبيوأوكسيجيناز عملها على حمض الأراكيدونيك لتعطي HPTET 5 ، HPTET 12 ، HPTET 15 و التي تعد مشتقات بيروكسيدية غير ثابتة تحول بدورها إلى المشتقات الهيدروكسيلية الموافقة 1 HETES أو لوكوترينات أو أليوكسينات بحسب النسيج و تفيد الأدوية المضادة للوكوترينات مثل زيليوتون و الزافيرلوكاست و المونتيلوكاست في علاج الربو

تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

أولا - الساليسيلات : Diflunisal Aspirin salicylamide Na.salicylate

ثانيا - *Phenyl Acetic acid* : Ketorolac Diclofenac

ثالثا - **Oxicams** : Piroxicam

رابعا - مشتقات البيرازولون : Analgin Phenylbutazone Oxyphenbutazone Azapropazone

خامسا - مشتقات حمض البروبيونيك : Ketoprofen Flurbiprofen Ibufrofen - Naproxen

سادسا - الفينامات : Flufenamic acid ، Mafenamic acid

سابعا - مثبطات COX-2 التفضيلية : Nebumatone ، Meloxicam ، Nimesulide

ثامنا - مثبطات COX-2 الانتقائية : Paracoxib Celecoxib Rofecoxib Lumiracoxib Valdecoxib

آلية عمل NSAIDs :

تنشط السيكلو أوكسيجيناز :

NSAIDs التقليدية تنشط كل من COX-1 و COX-2 (و هذا التثبيط يكون عكوسا ماعدا الأسبرين) و لكنه ينقص إنتاج البروستاغلاندينات في أماكن أخرى غير أماكن الالتهاب مما يسبب مشاكل معدية ، تشنج قضيبي -----

الجيل الثاني من NSAIDs نوعي للـ COX-2 في المناطق الملتهبة مما يعني تأثيرات جانبية أقل

التأثيرات العلاجية لـ NSAIDs :

- مضادة للالتهاب
- مسكنة للألم
- خافضة للحرارة
- مضادة لالتصاق الصفائح (Aspirin)
- إغلاق القناة الشريانية السالكة عند حديثي الولادة

الاستخدامات السريرية لـ NSAIDs

آلام : الصداع ، الأسنان ، الآلام العضلية ، آلام الظهر
الحمى

التهاب المفاصل : التهاب المفاصل الرثياني ، الفصال العظمي (الداء المفصلي التنكسي) ،
النقرس ، التهاب الفقار المقسط ankylosing spondylitis

عسر الطمث dysmenorrhoea و بشكل خاص الايبوبروفين

القناة الشريانية السالكة (و بشكل خاص الاسبرين)

الوقاية من الخثار (الاسبرين)

الأسبيرين (Acetylsalicylic acid) و بقية الساليسيلات

يعتبر الاسبرين الدواء النموذجي لـ NSAIDs التقليدية و قد وافقت عليه FDA رسميا في ١٩٣٩
و هو أكثرها استعمالا كما أنه الدواء الذي تقارن به جميع مضادات الالتهاب الأخرى

آلية عمله : الاسبرين هو حمض عضوي ضعيف يتميز عن بقية NSAIDs بأنه يؤسّتل
السايكلوأوكسيجيناز بشكل غير عكوس و بالتالي يزيل فعاليته (بينما تعد NSAIDs إما فيها بقية
الساليسيلات مثبطات عكوسة للسايكلوأوكسيجيناز)

يتم نزع الاسيتيل بسرعة من الاسبرين بانزيم الاستيراز معطيا الساليسيلات التي تملك تأثيرات
مضادة للالتهاب و مسكنة للألم و خافضة للحرارة

يعود التأثير المضاد للالتهاب و الخافض للحرارة للساليسيلات بشكل أساسي إلى حصرها
لاصطناع البروستاغلاندين في مراكز تنظيم الحرارة في الوطاء و أماكن التأثير المحيطية

و هي فوق ذلك و من خلال إنقاص اصطناع البروستاغلاندينات تستطيع أن تمنع تحسس المستقبلات الألمية للمنبهات الألمية و الكيميائية
و يعتقد أن الاسبرين يثبط أيضا التنبهات الألمية في المواضع تحت القشرية (الوطاء و المهاد)

الأفعال :

تملك NSAIDS بما فيها الأسبرين ثلاثة تأثيرات علاجية رئيسية :

إنقاص الالتهاب (مضادة للالتهاب)

و الألم (مسكنة)

و الحمى (خافضة للحرارة)

و كما سيذكر لاحقا فإن جميع NSAIDS متساو تقريبا في كل هذه الأفعال

التأثير المضاد للالتهاب

بما أن الأسبرين يثبط نشاط السايكلوأكسجيناز فإنه ينقص تشكل البروستاغلاندينات و بالتالي يبدل تظاهرات الالتهاب التي تعمل فيها البروستاغلاندينات كوسائط يثبط الأسبرين الالتهاب في المفاصل لكنه لا يوقف تطور الحالة المرضية و لا يؤدي إلى هدأتها

التأثير المسكن للألم

يعتقد أن PGE2 يزيد حساسية النهايات العصبية لتأثير البراديكينين و الهيستامين و الوسائط الكيماوية الأخرى التي تتحرر موضعيا في الحديثة الالتهابية لذا و من خلال إنقاص اصطناع PGE2 يمارس الاسبرين و بقية NSAIDS دورها المثبط لحس الألم
تستخدم الساليسيلات بشكل اساسي لتخفيف الألم الخفيف إلى المتوسط و الناشئ عن الاضطرابات العضلية الهيكلية أكثر من ذلك الناجم عن البنى الحشوية
إن ديفلونزال أقوى بثلاث إلى أربع مرات من الأسبرين كمسكن للألم و مضاد الالتهاب و لكنه لا يملك تأثيرا خافضا للحرارة

التأثير الخافض للحرارة

تحدث الحمى عندما ترتفع درجة الحرارة إلى نقطة محددة في المركز الوطائي الأمامي المنظم للحرارة و يمكن أن ينتج ذلك عن اصطناع PGE2 الذي يتتبعه بدوره عندما تتحرر إحدى العوامل داخلية المنشأ المحدثة للحمى من الكريات البيضاء مثل الساييتوكين كاستجابة للإنتان أو فرط التحسس أو الخبائة أو الالتهاب

تقوم الساليسيلات بخفض حرارة الجسم عند المصابين بالحمى عبر منع اصطناع و تحرر
PGE2

يعيد الأسبرين ترموستات الجسم إلى وضعيته الطبيعية و يعيد درجة حرارة الجسم إلى طبيعتها
بسرعة و ذلك بزيادة تبديد الحرارة من خلال توسيع الأوعية المحيطية و التعرق

أما حرارة الجسم الطبيعية لا يؤثر عليها الأسبرين

الديفلونيزال DIFLUNISAL لا يخفض الحرارة لأنه لا يعبر الحاجز الوعائي الدماغي

الأفعال التنفسية

يزيد الأسبرين بالجرعات العلاجية التهوية السخية (تفك اقتران الفسفرة التأكسدية مما يؤدي
إلى ارتفاع مقادير CO2 و ازدياد معدل التنفس)

بينما تؤثر الجرعات العالية مباشرة على مركز التنفس البصلي مؤدية إلى فرط التهوية و القلاء
التنفسي و الذي عادة ما تعاوضه الكلية بشكل كاف

أما الجرعات السمية فتسبب شلل التنفس المركزي و الحماض التنفسي بسبب الإنتاج المستمر لـ
CO2

التأثيرات الهضمية

يثبط البروستاسيكلين PGI2 في الحالة الطبيعية الإفراز الحمضي للمعدة بينما ينبه كل من
PGE2 و PGF2α اصطناع المواد المخاطية الحامية لكل من المعدة و المعى الدقيق فيوجود
الأسبرين يتوقف إنتاج تلك المواد مما يؤدي إلى زيادة الإفراز الحمضي المعدي و نقص الحماية
المخاطية و قد يسبب ذلك ضائقة شرسوفية و تقرحا و / أو نزفا

يمكن أن يفقد المريض حوالي ٣ - ٨ مل من الدم عبر البراز يوميا باستخدام جرعات ١ -
٤,٥ غ من الأسبرين و إن المستحضرات الصيدلانية الدارئة و المغلفة معويا ذات فائدة قليلة في
التعامل مع هذه المشكلة

أما الأدوية التي تستعمل للوقاية من القرحات المعدي و المعوية فتتضمن مشتق PGE1 (الميزوبروستول)

و مثبطات مضخة البروتون (كالايذوأميبرازول و اللانسوبرازول و الأوميبرازول و
البانتوبرازول و الرايبيرازول) التي يمكن أن تستعمل لمعالجة القرحة التي يمكن أن تسببها
NSAIDs و خاصة عندما يحتاج المريض تناولها باستمرار

مضادات الهيستامين H2 (سيميتيدين و فاموتيدين و نيزاتيدين و رانيتيدين) تخفف عسر
الهضم الناجم عن NSAIDs و لكنها قد تقنع شكاوى هضمية خطيرة و قد لا تكون بنفس فعالية
مضخات البروتون لشفاء القرحة و الوقاية منها

التأثيرات على الصفائح

يعزز الترومبوكسان TA2 التراص الصفحي أما PGI2 فينقصه

إن إعطاء جرعات منخفضة من الأسبرين (٦٠ – ٨١ مغ يوميا) يؤدي إلى تثبيط غير عكوس في إنتاج الترومبوكسان الصفحي من خلال استئلة السايكلوأكسجيناز و بما أن الصفائح لا تحتوي نوى فهي لا تستطيع إنتاج أنزيم جديد و يستمر نقص الترومبوكسان فيها طيلة فترة حياتها (البالغة ٣ – ٧ أيام)

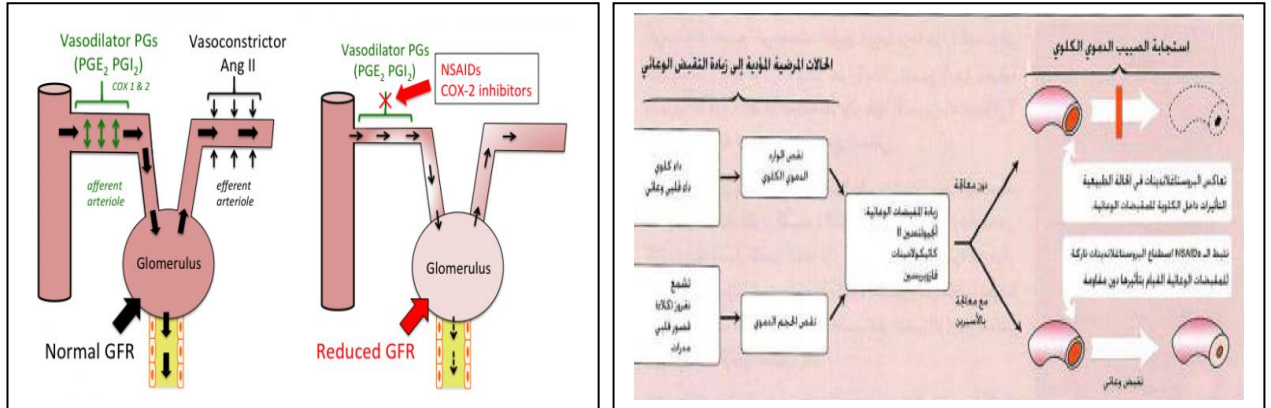
إن نقص TA2 ينقص تراص الصفائح و هو المرحلة الأولى في تشكل الخثرة و بالتالي يعطي تأثيرا مضادا للتخثر و تطاولا في زمن النزف

أيضا الأسبرين يثبط السايكلوأكسجيناز في الخلايا البطانية مؤديا إلى تثبيط تشكيل PGI2 و لكن الخلايا البطانية تملك نوى قادرة على إعادة تصنيع سايكلوأكسجيناز جديد

التأثير على الكلية

تمنع مثبطات السايكلوأكسجيناز تركيب PGE2 و PGI2 التي تحافظ على الصبيب الدموي الكلوي و خصوصا بوجود المقبضات الوعائية الجائلة في الدم

يمكن أن يؤدي تناقص تركيب البروستاغلاندينات إلى احتباس الصوديوم و الماء و ربما يسبب ارتفاع البوتاسيوم و حدوث الوذمات عند بعض المرضى و قد يحدث أيضا التهاب كلية خلالي بأي من NSAIDs ما عدا الأسبرين



الاستعمالات العلاجية للأسبرين

١ - مضادة للالتهاب ، خافضة للحرارة ، مسكنة للألم : تستعمل كل من الساليسيلات و مشابهاها في علاج النقرس و الحمى الرثوية و التهاب المفاصل التنكسي و و التهاب المفاصل الرثياني

كما أن الصداع و آلام المفاصل و الآلام العضلية هي من الحالات الشائعة التي تتطلب تسكينا

٢ - الاستخدامات الموضعية : تستخدم الساليسيلات موضعيا في علاج الثفن (مسمار القدم (CORN) و الشسّن Calluses و الثآليل و تستخدم ساليسيلات الميثيل خارجيا كمراهم جلدية مضادة للتخريش

٣ - الاستخدامات القلبية الوعائية :

يستعمل الأسبرين لتثبيط التراص الصفحي و تستخدم الجرعات المنخفضة منه بشكل وقائي لـ :
إنقاص نوب الإقفارية العابرة المتكررة و السكتة

إنقاص خطر الوفيات عند المصابين باحتشاء عضلة قلبية حاد

إنقاص حدوث احتشاء العضلة القلبية الحاد و / أو الوفاة عند الذين لديهم احتشاء عضلة قلبية سابق أو خناق صدر غير مستقر

إنقاص حدوث احتشاء العضلة القلبية الحاد و الموت المفاجئ عند الذين لديهم خناق صدر مستقر

إنقاص الخطورة القلبية الوعائية عند المرضى الخاضعين لبعض إجراءات إعادة التوعية

الحرائك الدوائية

الإعطاء و التوزع :

بعد الامتصاص الفموي تمتص الساليسيلات غير المتشردة من المعدة و الأمعاء الدقيقة بشكل منفعل (يزداد انحلال المضغوطات في الـ PH العالي للأمعاء)

أما الامتصاص المستقيمي للساليسيلات فهو بطيء و لا يعول عليه و لكنه طريق مفيد عند الذين يعانون من الإقياءات

يجب تجنب إعطاء الساليسيلات عند الأطفال و المراهقين (أصغر من ١٥ سنة) المصابين بالحمق أو الانفلونزا لتجنب حدوث متلازمة REYE

تعبّر الساليسيلات عدا الديفلونيزال كلا من الحاجز الدموي الدماغي و المشيمة و تمتص عبر الجلد السليم (و خاصة ميتيل الساليسيلات)

الجرعة :

تبدي الساليسيلات تأثيرا مسكنا للألم بالجرعات المنخفضة أما التأثير المضاد للالتهاب فلا يظهر إلا في الجرعات العالية

فمثلا إعطاء مضغوطتين من الاسبرين عيار ٣٢٥ مغ و لأربع مرات يوميا ينقص من الألم (الجرعة عند الأطفال ١٠ - ١٥ مغ / كغ كل ٤ - ٦ ساعات و الجرعة القصوى الكلية ٦٠ - ٨٠ مغ / كغ / اليوم)

بينما يؤدي إعطاء ١٢ - ٢٠ مضغوة (٢,٤ - ٣,٦ غ / اليوم كجرعة بدئية ثم ٣,٦ - ٥,٤ غ جرعة الاستمرارية) إلى ظهور التأثير المضاد للالتهاب بالإضافة إلى التأثير المسكن للألم (جرعه عند الأطفال كمضاد للالتهاب ٦٠ - ٩٠ مغ / كغ / اليوم)

جرعة الوقاية طويلة الأمد من احتشاء العضلة القلبية هي ٨١ - ١٦٢ مغ / اليوم

جرعه في داء كاوازاكي ٨٠ - ١٠٠ مغ / كغ / اليوم على عدة دفعات و بعد زوال الحمى يعطى ٨ - ١٠ مغ / كغ / اليوم

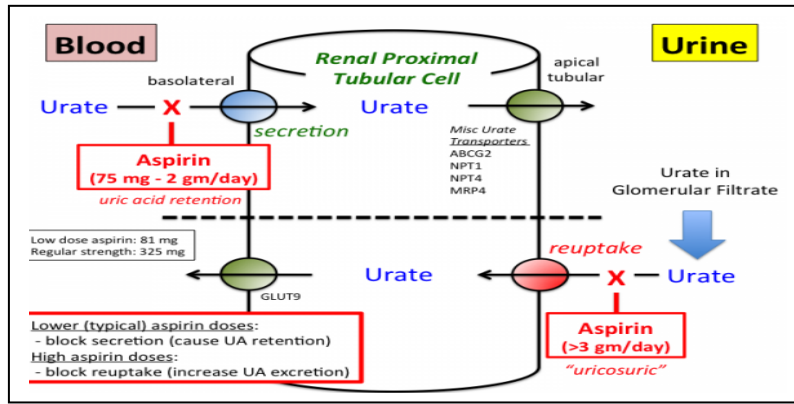
مصير الساليسيلات :

يتحلّمه الأسبرين بالجرعات المنخفضة العادية (٦٥٠ مغ / اليوم) إلى ساليسيلات و حمض الخل بانزيم الاستيراز الموجود في النسج و الدم

و تتحول الساليسيلات في الكبد إلى مركبات مقترنة و منحلة في الماء و تصفي بسرعة من الكلية و يكون نصف عمرها المصلي في هذه الحالة ٣,٥ ساعة

أما إذا أعطيت بجرعات أكبر كمضادات للالتهاب (أكثر من ٤ غ / اليوم) بحيث يشبع طريق الاستقلاب الكبدي يزداد نصف عمرها الحيوي ليبلغ أكثر من ١٥ ساعة

يتطلب إشباع الانزيمات الكبدية علاجاً لعدة أيام و حتى أسبوع



بما أن الساليسيلات هي حمض عضوي فهي تفرز في البول و قد تؤثر على طرح حمض البول و خاصة بجرعاتها المنخفضة التي تنقص إفراز حمض البول بينما يزداد إفرازه بالجرعات العالية

يجب مراقبة كل من الوظيفة الكبدية و الكلوية بشكل دوري عند الذين يخضعون لمعالجة طويلة الأمد بجرعات عالية من الأسبرين

كما يجب تجنب الأسبرين عند المرضى الذين تنخفض تصفية الكرياتينين لديهم عن ١٠ مل / د

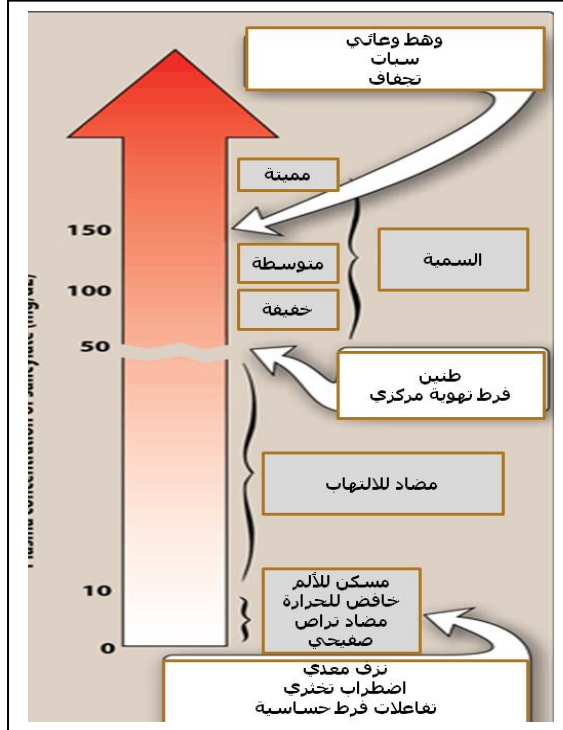
التأثيرات الضارة للساليسيلات

١ - التأثيرات الهضمية :

الأكثر شيوعاً هي الضائقة الشرسوفية و الغثيان و القيء

كما تشاهد النزوف الهضمية المجهرية تقريبا عند جميع المعالجين بهذه الأدوية

ملاحظة : بما أن الأسبرين مركب حمضي يعبر بسرعة إلى الخلايا المخاطية حيث يتشرد (يكتسب شحنة سالبة) و يحتبس فيها و يصبح قادرا على إحداث أذية مباشرة و شديدة في الخلايا و لهذا السبب يجب أخذه مع الطعام و مع كميات كبيرة من الماء لمنع حدوث عسر الهضم كما يمكن أخذه مع ميزوبريستول أو أحد مثبطات مضخة البروتون



٢ - التأثيرات الدموية

تؤدي الأستلة اللاعوكسة للسايكوأكسجيناز الصفيحي إلى إنقاص مستوى TX2 فيها و بالتالي التثييط التراص الصفيحي و تطاول زمن النزف و لهذا السبب يجب عدم أخذ الأسبرين لمدة أسبوع على الأقل قبل الجراحة كما قد يتطلب إعطاء الساليسيلات خفض جرعة المميعات و من الضروري مراقبة المريض بعناية و تقديم المشورة له

٣ - جهاز التنفس :

تؤدي الساليسيلات بجرعاتها السمية إلى تثييط التنفس و حدوث حماض تنفسي مع حماض استقلابي غير معاوضين

٤ - العمليات الاستقلابية :

الجرعات الكبيرة من الساليسيلات تفك اقتران الفسفرة التأكسدية و بالتالي فإن الطاقة التي تستخدم عادة في اصطناع ATP تتبدد على شكل حرارة و هذا يفسر حدوث فرط حرارة الجسم الناجم عن الساليسيلات عندما تؤخذ بجرعات سمية

٥ - تفاعلات فرط الحساسية :

يتعرض حوالي ١٥ % من المرضى الذين يتناولون الأسبرين إلى تفاعلات فرط الحساسية و تتضمن الأعراض التحسسية الصريحة كلا من الشري و التقبض القصي و الوذمة الوعائية العصبية أما الصدمة التأقية المميطة فنادرة

٦ - متلازمة راي : تناول الأسبرين أو الساليسيلات الأخرى في سياق الإصابة بانتان فيروسي يترافق مع زيادة احتمال حدوث متلازمة راي و هي عبارة عن التهاب كبد صاعق

مميت عادة مع وذمة دماغية و تصادف هذه الحالة بشكل خاص عند الأطفال و لهذا ينبغي إعطاؤهم الاسينأمينوفين او الايبوبروفين كخافضات للحرارة بدلا من الأسبرين

التداخلات الدوائية

يمكن أن تحدث تأثيرات جانبية غير مرغوبة إذا أعطيت الساليسيلات مع العديد من المجموعات الدوائية

و لأن الأسبرين موجود في العديد من المستحضرات التي تباع دون وصفة يتوجب نصح المرضى بقراءة اللصاقات للتأكد من كمية الأسبرين فيها و ذلك لتجنب تناول جرعات مفرطة يرتبط ٩٠ - ٩٥ % من الأسبرين بالبروتين و يمكن أن يزاح من مواقع ارتباطه بالبروتين مما يؤدي إلى زيادة تركيز الساليسيلات الحرة و بالعكس فإن الأسبرين قد يزيح أدوية اخرى عالية الارتباط بالبروتين (كالوارفارين و الفينيتوين و حمض الفالبرويك) مؤديا على تراكيز حرة أعلى منها

يجب تجنب الاستخدام المزمن للأسبرين عند المرضى الذين يتناولون البروبيبيسيد و السولفينبيرازون لأن هذين الدواءين يزيدان الاطراح الكلوي لحمض البول بينما يعمل الاسبرين (أقل من ٢ غ / يوم) على إنقاص التصفية الكلوية لحمض البول يمنع استعمال الكيتورولاك مع الأسبرين بسبب خطر حدوث النزف الهضمي و تثبيط تراس الصفحات

على المرضى الذين تلقوا لقاح الحماق الحي المضعف تجنب استخدام الأسبرين لمدة ستة اسابيع على الأقل بعد التلقيح و ذلك لتجنب حدوث متلازمة راي

مشتقات حمض البروبيونيك

الايبوبروفين Ibuprofen هو اول دواء في هذه المجموعة استخداما في الولايات المتحدة

ثم طرحت الأدوية الأخرى بما فيها النابروكسين و الفينوبروفين و الكيتوبروفين و الفلوربايبروفين و الأوكسابروزين و جميع هذه المركبات تمتلك صفات مضادة للالتهاب و مسكنة للألم و خافضة للحرارة كما أنها قد تؤثر على وظيفة الصفحات و تطيل زمن النزف و لها فائدة هامة في العلاج المديد للالتهاب المفاصل الرثياني و التهاب العظم و المفصل و ذلك نظرا لتأثيراتها الهضمية الأقل شدة من الأسبرين

إنها مثبطات عكوسة للسايكلوأوكسيجيناز و لهذا فهي كالأسبرين تثبط اصطناع البروستاغلاندينات و ليس اللوكوترينات

جميعها جيدة الامتصاص عندما تعطى فمويا و ترتبط بشكل كامل تقريبا مع الألبومين

يملك الأوكسابروزين أطول عمر نصفي بينها و يعطى مرة واحدة يوميا

الايوبروفين Ibuprofen

يستخدم لعلاج الأمراض الالتهابية و المفصلية مثل التهاب المفاصل الرثياني الشبابي و التهاب المفاصل المقسط و النقرس

كما يستخدم لعلاج الحمى و عسر الطمث و الألم الخفيف إلى متوسط الشدة و الشقيقة

يستخدم بحذر عند المريض المصاب بقصور القلب الاحتقاني أو ارتفاع التوتر الشرياني أو اضطراب الوظيفة الكبدية أو الكلوية أو الذي في سوابقه مرض أو نزف هضمي أو عند من يتناولون المميعات

إلى الآن لم يحدد مدى أمانه و فعاليته للاستخدام عند الرضع دون عمر ٦ أشهر

يبدأ تأثيره المسكن خلال ٣٠ - ٦٠ دقيقة من تناوله و يدوم لمدة ٤ - ٦ ساعات

يبدأ تأثيره المضاد للالتهاب خلال ٧ أيام من تناوله و يصل لذروته خلال ١ - ٢ أسبوع

جرعته كخافض للحرارة و مسكن ٥ - ١٠ مغ / كغ كل ٦ - ٨ ساعات و الجرعة اليومية القصوى ٤٠ مغ / كغ

جرعته كمضاد التهاب لعلاج التهاب المفاصل الرثياني الشبابي ٣٠ - ٧٠ مغ / كغ / اليوم تقسم على ٣ - ٤ ساعات

نابروكسين Naproxen

نفس استطبابات الايوبروفين

يستخدم بحذر عند المريض المصاب بمرض هضمي أو قلبي وعائي أو اضطراب الوظيفة الكبدية أو الكلوية أو عند من يتناولون المميعات

يجب إجراء تقييم عيني عند المريض الذي اصيب بمشاكل عينية ما (تشوش رؤية ، تدني حدة البصر ، اضطراب رؤيو الألوان ---) خلال استخدامه

يعد المسنون أكثر أهبة لحدوث التأثيرات الجانبية

يبدأ تأثيره المسكن خلال ساعة من تناوله و يستمر لمدة ٧ ساعات

يتمتع حوالي ١٠٠ % من جرعته المتناولة فمويا

جرعته عند الأطفال بعمر أكثر من سنتين ٢,٥ - ١٠ مغ / كغ و الجرعة القصوى ١٠ مغ / كغ / اليوم

مشتقات حمض الخل (مشتقات INDOLE)

تتضمن هذه المجموعة من الأدوية Indomethacin و Sulindac و Etodolac

و جميعها مضادة للالتهاب خافضة للحرارة مسكنة للألم تعمل من خلال تثبيط عكوس
للسايكلوأكسجيناز و لكنها عموما لا تستعمل لتخفيض الحرارة

على الرغم من قوة تأثير الاندوميتاسين المضادة للالتهاب فإن تأثيراته السمية قد تحدث من
علاج التهاب المفاصل النقرسي الحاد و التهاب الفقار المقسط و الداء التنكسي للورك

يستخدم الاندوميتاسين الوريدي لإغلاق القناة الشريانية عند الولدان

أما Sulindac فهو طليعة دوائية غير فعالة و قريب جدا من الاندوميتاسين

مشتقات الأوكسيكام

يستخدم البيروكسيكام و الميلوكسيكام لعلاج التهاب المفاصل الرثياني و التهاب الفقار المقسط و
التهاب العظم و المفصل التنكسي

و يتميزان بطول العمر النصفى مما يسمح باستخدامهما لمرة واحدة يوميا

يطرح كل من الدواء الأصل و مستقلبته في البول و تصادف التأثيرات الهضمية عند حوالي
٢٠ % من المرضى المعالجين بالبيروكسيكام

يثبط الميلوكسيكام Meloxicam كلا من COX-2 و COX-1 لكنه يفضل الارتباط بـ COX-2
كما أن تأثيراته الهضمية أقل من البيروكسيكام عندما يعطى بجرعات منخفضة إلى معتدلة أما
إذا أعطي بجرعة عالية عندئذ تزول الاصطفائية و يؤثر على كل من COX-2 و COX-1

يطرح البيروكسيكام و مستقلباته في البول بينما يطرح الميلوكسيكام بشكل مستقلبات بنسب
متساوية في البول و البراز

مشتقات Antranilic acid الفينامات FENAMATES

لا يملك حمض الميفيناميك MEFENAMIC ACID الـ MECLOFENAMIC ميزات عن بقية
الـ NSAIDs كمضادات للالتهاب و قد يكون الاسهال الذي تحدثه أحيانا شديدا كما قد تسبب اذية
التهابية في الأمعاء و قد ذكرت حالات من فقر الدم الانحلالي

الأحماض الخلية متخالفة الأريل

مشتقات Aryl – acetic acid

يستخدم كل من الديكلوفيناك و التولميتين Tolmetin في المعالجة طويلة الأمد للالتهاب
المفاصل الرثياني و الداء التنكسي و التهاب المفاصل المقسط

ديكلوفيناك أشد تأثيرا من الاندوميتاسين و النابروكسين و تتوافر منه أشكال عينية كما يتراكم
في السائل المفصلي و و يطرح هو و مستقلباته بشكل رئيسي في الكلية

يستخدم الديكلوفيناك بحذر عند المصاب بقصور القلب الاحتقاني أو ارتفاع التوتر الشرياني أو اضطراب الوظيفة الكبدية أو الكلوية أو الذي في سوابقه مرض أو نزف هضمي أو عند من يتناولون المميعات

يتظاهر فرط الجرعة من الديكلوفيناك بالقصور الكلوي الحاد و الاقياء و النعاس و كثرة الكريات البيض

تنقص شدة تأثيره عند إشراكه مع الأسبرين

لا يعطى للأطفال دون عمر ستة أشهر

من تأثيراته الجانبية حدوث وزيز و لا يستخدم عند مريض الربو

أما **التولميدين** فهو فعال كمضاد التهاب و خافض حرارة و مسكن ألم نصف عمره الحيوي خمس ساعات

مشتقات **Dihydropyrrrolizine carboxylic acid**

الكيثورولاك تأثيره كمسكن قوي لكن تأثيره المضاد للالتهاب معتدل و يعطى عبر الفم أو بالحقن العضلي في معالجة الألم بعد الجراحة

هو مضاد الالتهاب اللاستيرويدي الخلاقي الأول و المنتخب للتسكين حيث أن ٣٠ مغ منه تؤمن تسكيناً يعادل ذلك الناجم عن ١٢ مغ مورفين أو ١٠٠ مغ ميبيريدين

لا يجوز استخدامه عند المريض الذي تطور لديه بوليبيات أنفية أو تشنج قسبي أو وذمة وعائية يلي إعطائه أحد مضادات الالتهاب اللاستيرويدية الأخرى

يجب خفض جرعته عند المسن و استخدامه بحذر شديد لأن تصفيته الكلوية تكون أبطأ من جهة و من جهة أخرى لأن المسن أكثر حساسية لتأثيرات مضادات الالتهاب اللاستيرويدية الكلوية

يبدأ تأثيره المسكن خلال ١٠ دقائق من حقنه العضلي و يصل لذروته خلال ٧٥ - ١٥٠ دقيقة و يدوم لمدة ٦ - ٨ ساعات

يمتص بشكل جيد عبر الفم

يعبر المشيمة و ينتشر إلى حليب الثدي

مثبطات **COX 2** التفضيلية

Nabumeton

يستطب لعلاج التهاب المفاصل الرثياني و الداء التنكسي و تأثيراته الجانبية قليلة

مثبط لكلا نوعي السايكلوأكسجيناز مع انتقائية أكثر لCOX-2

يستقلب في الكبد إلى مستقلبات فعالة تبدي فعالية مضادة للالتهاب و خافضة للحرارة و مسكنة للألم ثم تستقلب هذه المستقلبات الفعالة إلى مستقلبات عاطلة تطرح عبر الكلية لذلك يجب توخي الحذر عند استخدام هذا المحضر عند المصابين بانخفاض وظيفة الكبد

Nimesulide

يستخدم كمخفف للألم الحاد علاج آلام عسر الطمث يستخدم في علاج التهاب الفقار الرثياني، خاصة في المرضى الذين لا يستطيعون تناول مضادات الالتهاب الغير ستيرويدية الأخرى أو الذين سبب لهم تناولها أعراضاً جانبية مثل آلام المعدة.

لا ينصح باستخدامه عند المرأة الحامل أو المرضع

مثبطات COX 2 الانتقائية

مثبطات انتقائية عالية لأنزيم COX2

مضادات التهاب قوية

تملك خواصا مسكنة للألم خافضة للحرارة

عالية الارتباط ببيروتينات البلازما

قليلة الاحداث للاضطرابات الهضمية

ليس لها تأثير على التراص الصفحي (COX1)

لها تأثيرات سمية كلوية (لا ينصح باستخدامها في القصور الكلوي الشديد)

يوجد معدل عال لحدوث الحوادث الصمية الوعائية مع بعض من هذه الأدوية (ROFECOXIB)

ينصح باستخدامها لمرضى العمليات الجراحية العظمية الترميمية

كذلك تستطب في البوليبيات العائلية الغدية البدئية ، عسر الطمث ، التهاب المفاصل النقرسي الحاد ، الألم العضلي الهيكلي الحاد ، التهاب الفقار المقسط .

Celecoxib

يملك انتقائية هامة لتنشيط COX-2 أكثر من COX-1 و في الواقع فإنه لا يحصر COX-1 في الزجاج

و بعكس التثبيط السريع و غير العكوس الذي يحدثه الأسبرين لـ COX-1 فإن تثبيطه لـ COX-2 عكوس و معتمد على الزمن و ينصح به في علاج التهاب المفاصل الرثياني و الداء التنكسي و معالجة الألم

كما أنه بعكس الأسبرين لا يثبط تراص الصفائح و لا يزيد زمن النزف

يملك فعالية مماثلة لـ NSAIDs في معالجة الألم و في حال وجود خطر للإصابة الحوادث القلبية الوعائية كما أنه أقل إحداثا للنزف الهضمي و عسر الهضم عندما يستخدم لوحده و لكن هذه الميزة تغيب عندما يستعمل مع الأسبرين

عند مرضى الخطورة العالية للقرحات (أي قصة سابقة لداء قرحي) فإنه قد يكون من الضروري استخدام مثبطات مضخة البروتون مع السيلوكسيب و الأسبرين لتجنب حدوث القرحات المعدية

الحرائك الدوائية :

يمتص السيلوكسيب بسرعة ليصل غلى تركيزه الأعظمي في غضون ثلاث ساعات تقريبا و يستقلب بشكل واسع في الكبد في جملة الساييتوكروم P450 و يطرح في البول و البراز

عمره النصفي حوالي ١١ ساعة لذلك يؤخذ عادة لمرة واحدة في اليوم و لكن الجرعة يمكن ان تقسم غلى جرعتين يوميا

يجب تخفيض الجرعة اليومية الموصى بها بمقدار النصف عند وجود قصور معتدل في الوظيفة الكبدية

و يجب تجنب استخدامه عند وجود قصور شديد في الوظيفة الكبدية و الكلوية

التأثيرات الجانبية :

من أكثر تأثيراته الجانبية شيوعا الصداع و الألم البطني و الإسهال و عسرة الهضم

يمنع إعطاء السيلوكسيب عند المرضى المتحسسين على السلفوناميدات (عند وجود قصة تحسس على دواء من زمرة السلفوناميدات فمن الأفضل استخدام دواء لانوعي من NSAIDs مع دواء مثبط لمضخة البروتون)

كما هي الحال مع NSAIDs فقد تحصل سمية كلوية

يجب تجنب السيلوكسيب عند مرضى القصور الكلوي المزمن و الأمراض القلبية الشديدة و القصور الكبدي

المرضى الذين أبدوا ارتكاسات عند معالجتهم بالأسبرين و NSAIDs غير الانتقائية قد تحدث لديهم ارتكاسات تأقية

CYP2C9 Inhibitors

Amiodarone (Cordarone)
Clopidogrel (Plavix)
Delavirdine (Rescriptor)
Disulfiram (Antabuse)
Doxifluridine
Efavirenz (Sustiva)
Fluconazole (Diflucan)

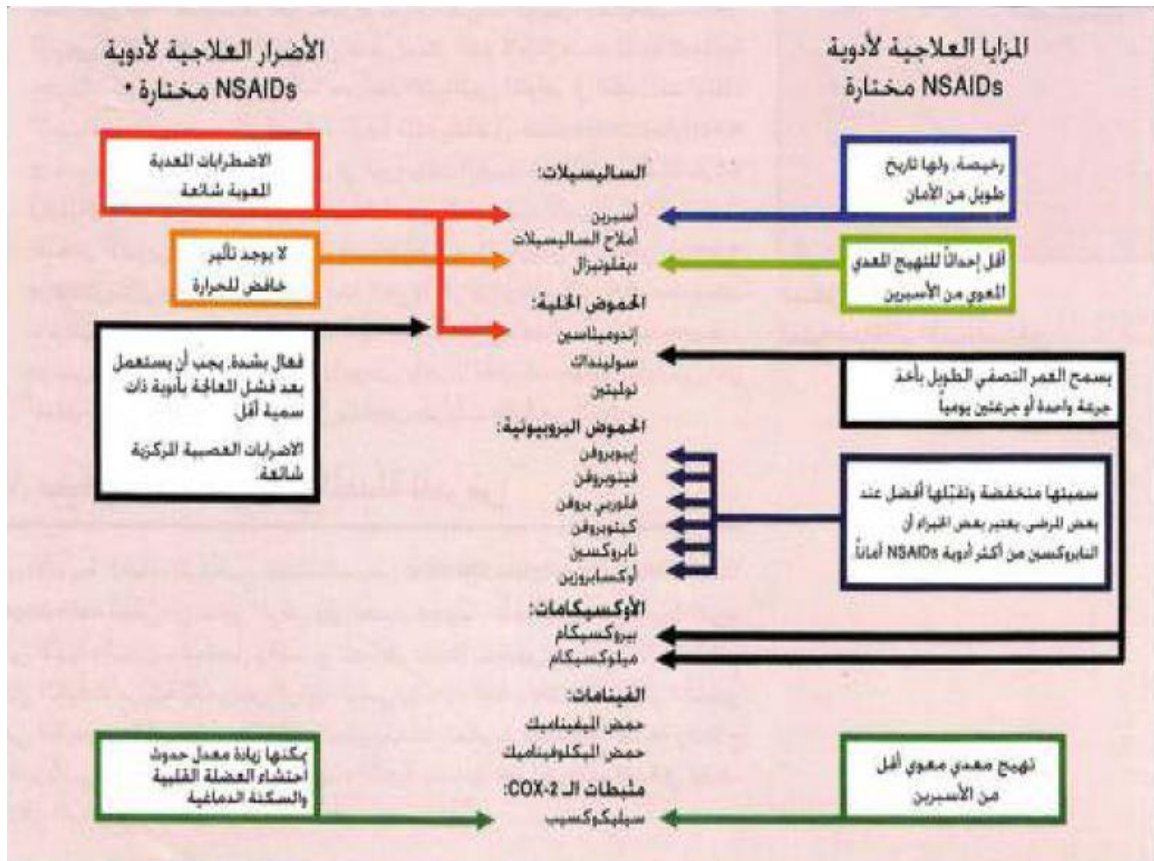
إن الأدوية المثبطة لجملة الستوكروم

P450 من نوع CYP2C9 مثل :

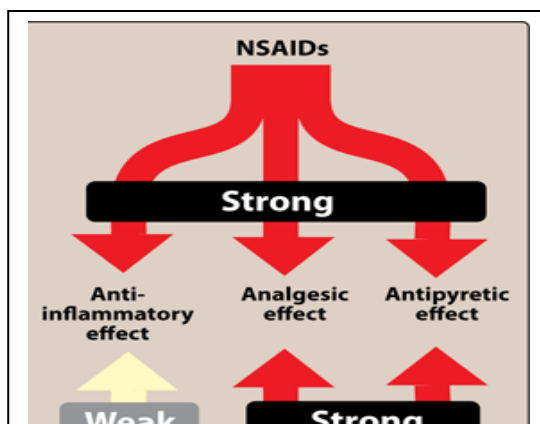
الفلوكونازول و الفلوفاستاتين و

الزافيرولوكاست قد تزيد المستويات

المعدنية للسيلوكسيب



الأسيتامينوفين



يثبط هذا الدواء تركيب البروستاغلاندين في
الجملة العصبية المركزية و هذا ما يفسر
التأثير المسكن للألم و الخافض للحرارة
تعود فعاليته المضادة للالتهاب الضعيفة إلى
ممارسته لتأثير ضعيف على
السيكلو أوكسيجيناز الموجود في الأنسجة
المحيطة

الاستعمالات العلاجية للأسيتامينوفين

إن تأثيرات الدواء الخافضة للحرارة و المسكنة في نفس الوقت تجعله بديلا مناسباً للأسبرين عند مرضى الشكايات المعدية أو الذين من غير المرغوب حدوث تطاول في زمن النزف لديهم أو عندما لا يتطلب الأمر التأثير المضاد للالتهاب للأسبرين

الأسيتامينوفين هو الدواء المختار كخافض للحرارة و مسكن عند الأطفال المصابين بالأخماج أو الحماق

الأسيتامينوفين لا يعاكس عمل الأدوية الطارحة لحمض البول مثل البروبيبيسيد و السولفينبيرازون و لذلك يمكن إعطاؤه لمرضى ارتفاع حمض البول و المعالجين بتلك الأدوية

الحرائك الدوائية :

يمتص الأسيتامينوفين بسرعة عبر السبيل الهضمي و يخضع لعبور أول هام في كل من خلايا لمعة الأمعاء و الخلايا الكبدية

في الظروف العادية يتحول قسم كبير من الأسيتامينوفين في الكبد إلى مستقلبات كبريتية أو مقترنة بالحمض الغلوكوروني

بينما ترجع كمية زهيدة منه مشكلة مركب NAPQI (*N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine) و هو مستقلب خطير و سام و ذو قدرة تفاعلية عالية و خاصة مع مجموعات السلفهيدريل و لذلك فعند إعطائه بجرعات عادية يتفاعل هذه المركب مع مجموعات السلفهيدريل الموجودة في الغلوتاتيون مشكلا مركبات غير سامة و لكن عند تناول جرعات مفرطة يتراكم هذا المركب مسببا موت للخلايا

يطرح الأسيتامينوفين و مستقلباته في البول

التأثيرات الضارة :

لا يسبب هذا الدواء أية تأثيرات هامة عند استخدامه بالجرعات العلاجية العادية

قد تحدث اندفاعات جلدية و ارتكاسات تحسسية طفيفة

قد يحدث تغير عابر في تعداد الكريات البيضاء

قد يحدث التنخر الأنبوبي الكلوي و السبات الناتج عن نقص سكر الدم كاختلاطات نادرة للمعالجة بجرعات عالية و لفترة طويلة

كما يستنفد الغلوتاتيون المتوافر في الكبد عند إعطاء الأسيثامينوفين بجرعات كبيرة و نتيجة لذلك يتفاعل **N-acetyl-p-benzoquinone imine** مع مجموعات السلفهيدريل الموجودة في البروتينات الكبدية مشكلا روابط تشاركية و قد يؤدي إلى تنخر كبدي مهدد للحياة كما قد يحدث التنخر الأنبوبي الكلوي

قد يتم إنقاذ حياة المريض إذا أعطي N – Acetyl Cysteine خلال عشر ساعات من أخذ الجرعة الزائدة و ذلك لاحتوائه على مجموعات سلفهيدريل يرتبط بها المستقلب السام

يجب تجنب استخدام الأسيثامينوفين عند مرضى القصور الكبدي الشديد كما يوصى بإجراء اختبارات خمائر الكبد من أجل المراقبة الدورية للمرضى الذين يتلقون جرعات عالية منه

الجرعة : للأطفال دون ١٢ سنة يعطى فمويا أو عبر المستقيم بجرعة ٥ – ١٠ مغ / كغ كل ٤ – ٦ ساعات حسب الحاجة (لا يعطى أكثر من ٥ جرعات / ٢٤ ساعة)

البالغ يعطى بجرعة ٣٢٥ – ٥٠٠ مغ كل ٤ – ٦ ساعات (لا يعطى أكثر من ٤ غ / ٢٤ ساعة)

الأدوية المستخدمة في علاج النقرس

النقرس هو اضطراب استقلابي يتميز بارتفاع مستويات حمض البول في الدم يؤدي ذلك إلى ترسب بلورات بولات الصوديوم في النسيج و خاصة في الكليتين و المفاصل

لا يؤدي ارتفاع حمض البول إلى حدوث النقرس دائما و لكن النقرس يسبق دائما بارتفاع حمض بول الدم

إن بولات الصوديوم هي المنتج النهائي لاستقلاب البورين عند الإنسان و يؤدي ترسب بلوراتها في النسيج إلى بدء عملية التهابية تتضمن ارتشاح المحببات التي تبلع بلورات البولات المترسبة

تولد هذه العملية مستقلبات أوكسجينية تخرب الأنسجة و مسببة تحرر الانزيمات الحالة التي تثير الاستجابة الالتهابية

بالإضافة لما سبق لوحظ ازدياد في إنتاج اللاكتات في النسيج الزليلة الأمر الذي يؤدي إلى انخفاض PH بشكل موضعي و الذي يعزز من ترسب بلورات البولات

سبب ارتفاع حمض البول في الدم هو ارتفاعه بشكل يفوق قدرة المريض على إطراره

تقوم معظم الاستراتيجيات العلاجية للنقرس على مبدأ تخفيض مستوى حمض البول تحت درجة الاشباع (أقل من ٦٠ مغ / دل) و بالتالي منع ترسب بلورات البولات في النسيج و يتم ذلك ب:

١. تثبيط تركيب حمض البول بواسطة ألبيرينول
٢. زيادة إطراح حمض البول بواسطة البروبيبيسيد و السلفينييرازون
٣. تثبيط دخول الكريات البيضاء إلى النسيج المصابة بواسطة الكولشيسين
٤. إعطاء مضادات الالتهاب الالاستيروئيدية

معالجة النقرس الحاد

تنتج الهجمات النقرسية الحادة عن عدة أسباب منها : فرط تناول الكحول و الحمية الغذائية الغنية بالبيورينات أو الأمراض الكلوية

تعالج الهجمات الحادة بالاندوميثاسين الذي يخفف من حركة المحببات إلى المنطقة المصابة

كما أن مضادات الالتهاب الالاستيروئيدية الأخرى أيضا فعالة في تسكين الألم و إنقاص الفعالية الالتهابية (لا يستطب إعطاء الأسبرين لأنه يتنافس مع حمض البول على آلية إفراز الحموض العضوية في الأنابيب الدانية للكلية)

يجب مضاعفة الجرعة الابتدائية خلال أول ٢٤ – ٤٨ ساعة (مع المحافظة على الفاصل المنصوح به بين الجرعات من أجل كل NSAIDS) ثم تخفيضها خلال الأيام القليلة القادمة

و من المناسب أيضا في الحالات الحادة حقن الستيروئيدات في المفصل (فقط عند إصابة مفصل واحد أو اثنين)

يتم ترشيح المرضى للمعالجة الوقائية إذا :

- كانوا قد أصيبوا بأكثر من هجمتين في السنة
- أو إذا كانت الهجمة الأولى شديدة أو اختلطت بحصيات كلوية
- أو إذا كان مستوى البوليات في المصل أكثر من ١٠ مغ / دل
- أو إذا زاد الإطراح البولي للبوليات عن ١٠٠٠ مغ خلال ٢٤ ساعة

معالجة النقرس المزمن

يمكن أن ينتج النقرس المزمن عن :

- خلل مورثي مثل ذلك المسؤول عن زيادة معدل تركيب البورين
- قصور الكلية
- متلازمة Leech – Nyhan
- فرط تركيب حمض البول المرافق للمعالجة الكيميائية للسرطانات
- تتضمن استراتيجيات معالجة النقرس المزمن استخدام مدرات حمض البول التي تزيد من طرحه و بالتالي تنقص تراكيذه البلازمية

بالإضافة لاستعمال الألبورينول الذي يعد المثبط الانتقائي للخطوات الأخيرة من الاصطناع الحيوي لحمض البول

إن مدرات حمض البول هي الخط الأول للمرضى الذين لديهم إطراح ناقص لحمض البول بينما يفضل الألوبيورينول عند المرضى الذين لديهم زيادة في تركيب حمض البول مع وجود سوابق لحصيات حمض البول أو قصور كلوي

الكولشيسين COLCHICINE

هو مادة قلوانية نباتية تستخدم في معالجة الهجمات النقرسية الحادة و للوقاية من نكسها كما يستخدم لتدبير حمى البحر المتوسط العائلية

و هو ليس طارحا لحمض البول و ليس مسكنا و لكنه يسكن الألم في هجمات النقرس الحادة لا يمنع ترقى النقرس إلى التهاب مفاصل نقرسي حاد و لكن له فعالية وقائية مثبتة تنقص تواتر الهجمات الحادة و تخفف من الألم

آلية تأثيره :

يرتبط مع التيوبولين (بروتين نبيبي دقيق) مؤديا إلى نزع بلمرته مما يؤدي إلى تعطيل وظائف خلوية كتلك المسؤولة عن حركة الخلايا المحيية فتتقص قدرتها على الهجرة نحو المناطق المصابة كما يوقف الانقسام الخلوي بارتباطه مع مغازل الانقسام و يثبط تركيب و تحرير اللوكوترينات كما ينقص معدل انتاج حمض اللبن ضمن المفاصل مما يؤدي لانقاص معدل ترسب بلورات البولوات فيها

الاستخدامات العلاجية :

فعالية الكولشيسين المضادة للالتهاب نوعية تجاه النقرس فهو غالبا يسكن الألم الحاصل في النقرس الحاد خلال ١٢ ساعة (يجب إعطاء الكولشيسين خلال ١٢ - ٤٨ ساعة من بدء الهجمة حتى يكون فعالا)

حلت NSAIDs بشكل كبير محل الكولشيسين في علاج الهجمات النقرسية الحادة

يستخدم الكولشيسين حاليا في الوقاية من الهجمات المتكررة

الحرائك الدوائية :

يعطى فمويا حيث يمتص بشكل سريع في السبيل الهضمي كما أنه متوفر على شكل مستحضرات مشتركة مع الألوبيورينول

التأثيرات الضارة :

قد يسبب الغثيان و الاقياء و الألم البطني و الاسهال

قد يؤدي إعطاؤه لفترة طويلة إلى اعتلال عضلي و ندرة المحبيبات و فقر الدم اللامصنع و الحاصة

لا يستعمل في الحمل

ألوبورينول allopurinol

هو مشابه بيوريني يخفض إنتاج حمض البول عبر تثبيطه التنافسي للمرحلتين الأخيرتين من اصطناعهما الحيوي و اللتان يتم تحفيزهما بانزيم الكزانثين أوكسيداز

حمض البول أقل انحلال في الماء من الطلائع المشكلة له لذلك عندما يتم تثبيط انزيم الكزانثين أوكسيداز تكون المشتقات البيورينية الجائلة (كزانثين و هايبيوكزانثين) أكثر انحلالية و بالتالي أقل احتمالا لأن تترسب في الأنسجة

استخداماته العلاجية :

فعال في معالجة فرط حمض البول البدئي الحاص في النقرس و كذلك فرط حمض البول الثانوي الناجم عن حالات أخرى كبعض الخباثات (التي يتم فيها إنتاج كميات كبيرة من البورينات و خاصة بعد المعالجة الكيماوية للسرطان) أو الامراض الكلوية

كما أنه الدواء المختار عند وجود سوابق حصبات كلوية أو عندما يكون معدل تصفية الكرياتينين أقل من ٥٠ مل / اليوم

الحرائك الدوائية :

عمره النصفى ساعتان

يمتص بشكل كامل بعد إعطائه فمويا

مستقلبه الرئيسي هو Alloxanthine الذي يثبط أيضا الكزانثين أوكسيداز و عمره النصفى ١٥ – ١٨ ساعة و بالتالي فللحصول على تثبيط فعال للكزانثين أوكسيداز تعطى جرعة وحيدة من الدواء في اليوم

يطرح الدواء و مستقلباته في البول و البراز

التأثيرات الضارة :

يتم تحمل هذا الدواء بشكل جيد من قبل معظم المرضى

من أكثر تأثيراته الجانبية شيوعا ارتكاسات فرط الحساسية كالاندفاعات الجلدية و التي قد تحدث بعد أشهر او سنوات من المعالجة طويلة الأمد عندها يجب إيقاف الدواء

قد يزداد تواتر الهجمات الحادة خلال الأسابيع الأولى من المعالجة لذلك يجب إضافة الكولشيسين و NSAIDs إلى المعالجة

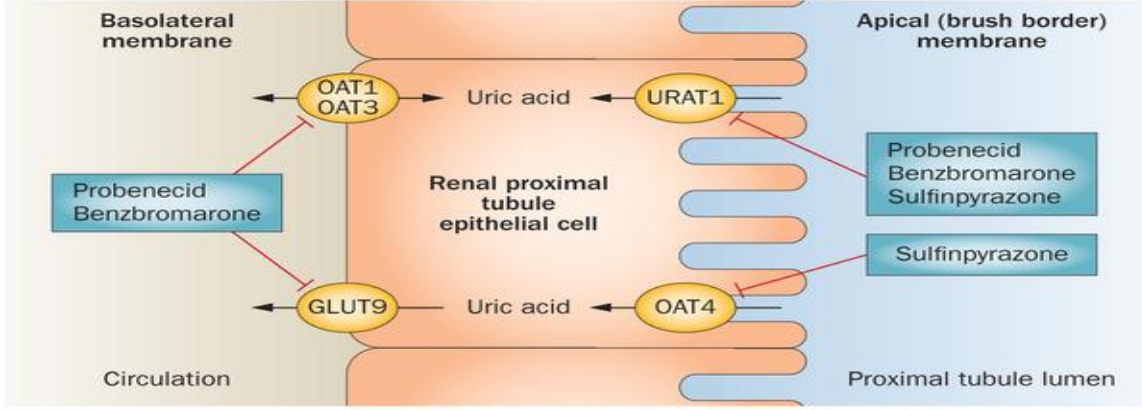
مدرات حمض البول بروبينيسيد و سولفينبيرازون

هما حمضان عضويان ضعيفان يزيدان تصفية حمض البول عبر تثبيط المبادل بين اليولات و الشوار السلبية و المسؤول عن عود امتصاصه في الأنابيب الكلوية القريبة

هما أكثر مدرات حمض البول استخداما

عند استخدامهما بالجرعات العلاجية فإنهما يحصران عود امتصاص حمض البول بواسطة النبيب القريب

كلا الدوائين ملائما عند المرضى الذين تنخفض لديهم تصفية الكرياتينين إلى أقل من ٦٠ مل / د و يكون لديهم طرح حمض البول ناقصا (أقل من ٦٠ مغ / اليوم) و ليس لديهم سوابق حصيات كلوية



البروبينيسيد يحصر الافراز الانبوبي للبنسلين و قد يستخدم

أحيانا لزيادة مستوى هذا الصاد الحيوي كما يثبط اطراح

النابروكسين و الكيتوبروفين و الاندوميتاسين

مداواة سريرية

الدكتور أحمد بكور

كلية الطب البشري

جامعة حماة

السنة الخامسة

المعالجة المضادة للربو

مقدمة

الربو هو حالة التهابية مزمنة في الطرق الهوائية تؤدي إلى انسداد نوبي في الطريق الهوائي تسبب هذه الحالة الالتهابية فرط استجابة للطرق الهوائية للعوامل المحرصة تهدف معالجة الربو إلى إنقاص هذه الحالة الالتهابية من خلال إنقاص العوامل المحرصة

السبببات

مع ان سبب الربو لم يحدد بشكل كامل إلا ان اجتماع العوامل المحرصة و العوامل الحيوية و الاستعداد الوراثي هي العوامل المتهمة بإحداثه عند الشخص المؤهب الاستجابة المناعية للتعرض للعوامل التي تصيب الطرق الهوائية بشكل شائع (الإنتانات الفيروسية التنفسية – دخان التبغ – تلوث الهواء) تحفز التهاب مطول و مرضي و تسبب نمو شاذ للخلايا المتأذية في الطرق التنفسية السفلية تؤثر هذه الحديثة المرضية على نمو و تمايز الرئة النامية خلال المراحل المبكرة من الحياة و هذا يسبب تبدا في الطرق الهوائية عندما يكبر الطفل

العوامل البيئية

تترافق نوب الوزيز المتكررة في الطفولة الباكرة مع الفيروسات التنفسية الشائعة و بشكل خاص الفيروسات الأنفية cold rhinoviruses و أيضا الفيروسات المخلوية التنفسية RSV respiratory syncytial virus و فيروسات الانفلونزا و نظيرة الانفلونزا و الفيروسات الغدية adenovirus هذا الترافق يقترح أن نقص دفاعات المريض و الالتهاب الحاصل و حدوث الأذية في الطرق التنفسية السفلية هي المسؤولة عن حدوث الربو المحرضات الأخرى للطرق التنفسية يمكن أن تفاقم الالتهاب في الطرق الهوائية و تزيد من شدة المرض و تساهم في استمرار الربو المحرضات التحسسية المنزلية يمكن ان تحرض عند الأشخاص المؤهبين الالتهاب البدني و زيادة الحساسية للمهيجات الأخرى و بالتالي تسهم بقوة في زيادة شدة المرض و استمراره بناء على ذلك فإن إبعاد العوامل المحرصة المزعجة يساهم في زوال الأعراض و قد يشفي أحيانا الربو دخان التبغ و ملوثات الهواء تزيد من خطورة التهاب الطرق الهوائية و تزيد شدة الربو

الهواء البارد و الجاف و فرط التهوية بسبب اللعب المفرط أو الرياضة و الروائح العطرية القوية يمكن أن تحرض حدوث تضيق قصبي

مع أن العديد من المحرضات المسؤولة عن تحريض و تفاقم الربو معروفة فإن العوامل المسؤولة عن حساسية بعض الأشخاص لهذه المحرضات ما تزال غير معروفة

أسباب زيادة انتشار الربو

مستوى أفضل للحياة الشدة النظام الغذائي زيادة التلوث تحسن طرق التشخيص

الآلية الامراضية

تحدث الآلية الامراضية بسبب :

١- انسداد الطرق التنفسية ناتج عن :

- تقبض العضلات الملساء المحيطة بلمعة الطرق التنفسية الصغيرة
- إنتاج زائد للمخاط في الطرق التنفسية
- وذمة الأنسجة المحيطة

٢- الحدثية الالتهابية في الطرق التنفسية : التي يتواسطها الخلايا التائية التي تنتج السيتوكينات مثل (IL3 – IL 5 – IL4) و التي بدورها بالمشاركة مع خلايا اخرى مثل (الخلايا البدنية – العدلات – الوحيدات – الحمضات) تقوم بتخريب البطانة و تحدث توسف في لمعة الطرق التنفسية

٣- تبدلات قليلة التراجع في الطرق التنفسية تنتج عن التهاب الطرق التنفسية و تتضمن :

- تسمك الغشاء القاعدي
 - توضع الكولاجين تحت البطانة
 - فرط تصنيع و تضخم في العضلات الملساء و الغدد المخاطية
- يمكن أن تنتج الاستجابة المناعية المرضية أيضا عن حدوث اضطراب في تنظيم الاستجابة المناعية الطبيعية (مثل الخلايا التائية المسيطرة التي تنتج الانترلوكين ١٠ و تحول نمو العامل B) و التي في الحالة الطبيعية تخدم المناعة و الحدثية الالتهابية عندما لا تكون هناك حاجة مطولة لوجودها

فرط الحساسية للمحرضات المختلفة يمكن أن تزيد من الحالة الالتهابية

العوامل المؤثرة في تطور الربو

العوامل البيئية

المحسسات الداخلية المحسسات الخارجية المحسسات المهنية التدخين التلوث الهوائي

العداوى التنفسية النظام الغذائي

العوامل الشخصية

وراثية

❖ التأتب

❖ الطريق الهوائي

❖ فرط الاستجابة

الجنس البدانة

العوامل المثيرة للربو

المحسسات Allergens العداوى التنفسية التمارين وفرط التهوية

تبدلات الطقس الطعام، المضافات الغذائية ، الأدوية



الخلايا الهامة المسؤولة عن الجواب الالتهابي

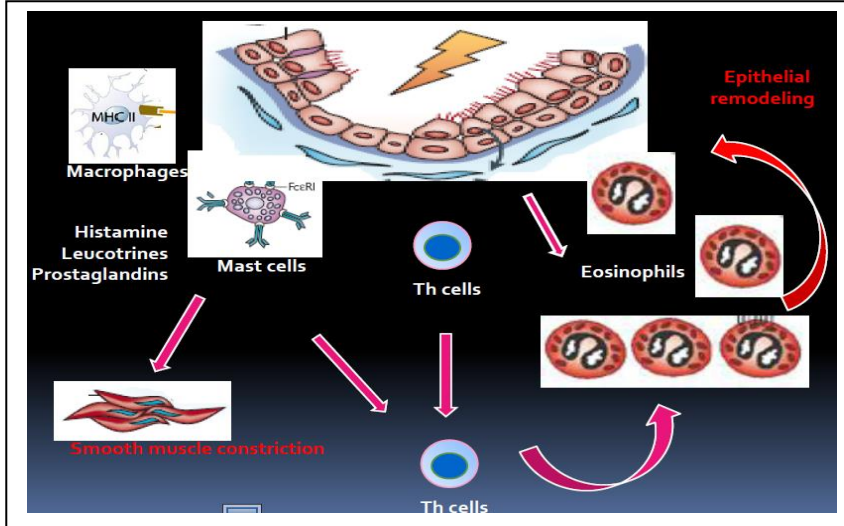
المفاوويات Lymphocytes

الخلايا البدينة Mast cells

العدلات Neutrophils

الحمضات Eosinophils

الموجودات الكيميائية المسؤولة عن الالتهاب



IgE

Histamine

Tryptase

Leukotrienes (LTC4)

Platelet-activating factor (PAF)

Prostaglandins (PGD2)

Cytokines (IL-4, IL-5)

Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)

Major Basic Proteases (MBP)

Tumor Necrosis Factor (TNF)

Eosinophil Cationic Protein (ECP)

تصنيف الربو حسب الشدة

Severity	Days with Symptoms	Nights with Symptoms	PEF or FEV _{1.0}
Severe Persistent	Continual	Frequent	≤ 60%
Moderate Persistent	Daily	≥ 5/month	>60% < 80%
Mild Persistent	3-6/ week	3-4/month	≥ 80%
Mild Intermittent	≤ 2/week	≤ 2/month	≥ 80%

المبادئ الأساسية في المعالجة الدوائية للربو



الأهداف العامة لمعالجة الربو

الحد من ظهور الأعراض المزمنة ومنع تفاقمها أثناء النهار والليل
إنقاص تواتر وشدة النوبات والسيطرة عليها لتأمين راحة للمريض
إنقاص خطر الوفاة بالربو الحاد
المحافظة على مستويات طبيعية من الفعالية
المحافظة على وظيفة طبيعية أو شبه طبيعية للرنين
الإقلال قدر الإمكان من حدوث التأثيرات غير المرغوبة الناتجة عن المعالجة الدوائية

تحقيق الأهداف

الوقاية أو منع التعرض للعوامل المثيرة أو المسرعة
إنقاص الالتهاب في القصبات وفرط الفعالية
معالجة الانسداد في الطرق الهوائية (توسيع القصبات)
الوقاية من حدوث النوبات

التدابير العلاجية العامة للربو

مزيلات النوبة (معالجة إسعافية) Relievers

الموسعات القصبية قصيرة التأثير

مقلدات بيتا ٢ β_2 -adrenergic agents

Anti-cholinergic (Parasympatholytic) agents العوامل المضادة لنظير الودي

ضابطات الربو (المعالجة الوقائية أو المديدة) “ Controllers :

الستيروئيدات

الموسعات القصبية طويلة التأثير

Leukotriene Cromolyn sodium Methylxanthines β_2 مقلدات
inhibitors

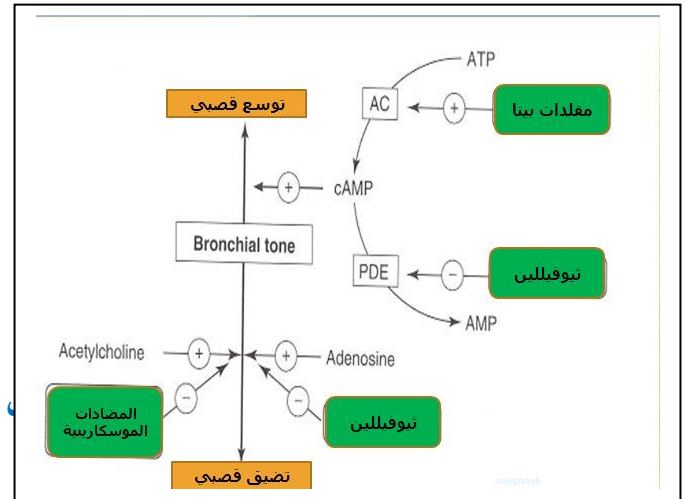
Anti-IgE monoclonal antibodies

معالجة النوبة الربوية (إسعافيا)

مقارنة بين الأشكال الاستنشاقية والأشكال الفموية لأدوية الربو

الأشكال الفموية	الأشكال الاستنشاقية	
امتصاص جيد وتأثيرات جهازية مديدة	بطء الامتصاص من سطح الرئة	الحرانك الفارماكولوجية
مقدار كبير للحصول على تراكيز رئوية كافية	مقدار ضئيل نسبياً يصل مباشرةً للهدف	المقدار المستعمل
عالية	ضئيلة	تراكيز الدواء الجهازية
كبيرة	قليلة	التأثيرات غير المرغوبة
لا يتأثر بالحالة المرضية	يتناقص في الحالات المتقدمة	التوزع والانتشار في الرئة
جيدة	جيدة لموسعات القصبات ضئيلة لمضادات الالتهاب	الاستجابة والمطاوعة
جيدة	صعوبة عند الأطفال والمرضى العجزة	سهولة التطبيق
جيدة في الأمراض المتقدم والخطر	جيدة في الأمراض الضعيف والمتوسط الشدة	الفعالية

β_2 الاصطناعية



أكثر مشابهاً الودي استعمالا في معالجة الربو

فعالة عن طريق الاستنشاق أو عن طريق الفم بلعاً أو بالطرق الخلالية

تمتلك تأثيراً اصطفانياً على المستقبلات β_2

تحدث توسعاً قصبياً معادلاً للتوسع المحدث بال isoproterenol

تقسم إلى مجموعتين (حسب مدة التأثير) :

قصيرة التأثير (٤-٣ ساعات) مثل : albuterol, terbutaline, pirbuterol, bitolterol, fenoterol

مديدة التأثير (١٢ ساعة على الأقل) مثل : formoterol, salmeterol, bambuterol

أهم المركبات المتوفرة: (® Ventoline) Albuterol (Salbutamol)

(® Berotec) Fenoterol (® Maxair autohaler) (® Pirbuterol)

(® LP) Terbutaline (® Bricanyl) (® Foradil) Formoterol

(® Serevent) Salmeterol Bambuterol

SALBUTAMOL

ألبوتيرول ALBUTEROL :

يستخدم عند الحامل رغم أنه قد يعبر المشيمة و يسبب تسرع قلب الجنين و انخفاض تركيز سكر الدم

لا توجد أدلة تثبت مروره عبر حليب المرضع و إحداثه لتأثيرات ضارة للرضيع

يستخدم يحذر عند المصاب بفرط نشاط الدرق أو الداء السكري أو الأمراض القلبية الوعائية مثل نقص التروية القلبية أو ارتفاع الضغط الشرياني

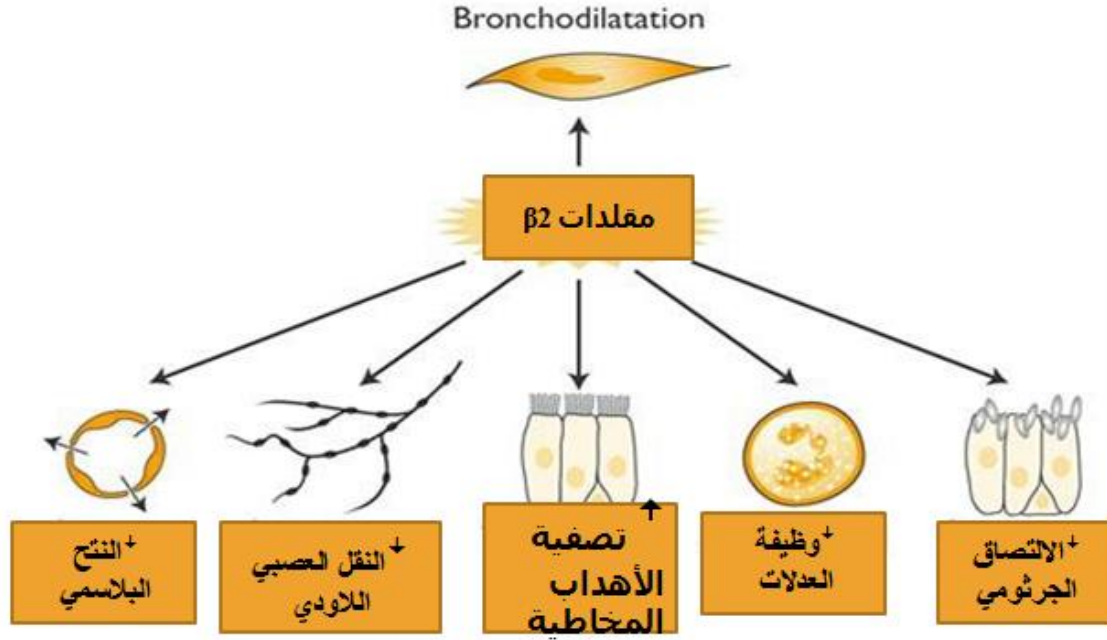
قد يزيد الايبراتروبينوم المعطى إنشاقاً مدة التوسع القسبي المحدث بهذا المحضر

جرعته : عند الاطفال بعمر ٢ - ٦ سنوات : ٠,١ - ٠,٢ مغ / كغ ٣ مرات يوميا

بعمر ٦ - ١٢ سنة : ٢ مغ / ٣ مرات في اليوم

Butovent 100	بخاخ	كسبار و شعباني للصناعات الدوائية
Salbuvent	معد للارذاذ	دياموند
Salbon 1		ابن حيان
Salbunep	شراب	راما للصناعات الدوائية
Ventolin 2	حب	ابن زهر
Asmile 2		أسيا للصناعات الدوائية
Sultamol 2		مختبرات ميديكو
Salbutamol		

دور مشابهات بيتا في الربو والانسداد الرئوي المزمن



مشابهات المستقبلات الأدرنجية $\beta 2$ قصيرة الأمد

يحدث التأثير الأعظمي خلال ٣٠ دقيقة

طريق الاستعمال: الاستنشاق/ الطرق الخلالية

آلية التأثير: ارتخاء الليف الأملس الهوائي زيادة تصفية الأهداب المخاطية إنقاص النفوذية الوعائية

إمكانية تعديل تحرر الوسائط من الخلايا البدينة والأسسة تثبيط المقوية الكولينوجية

تعتبر الخيار الأول في علاج نوبة الربو وتستعمل لمنع حدوث نوبة الربو المحرصة بالجهد

تستعمل لضبط التقبض القصبي

زيادة استعمالها تشير إلى تفاقم الربو وتدعو إلى ضرورة البدء أوالتشديد على معالجة منتظمة مضادة للالتهاب

التأثيرات غير المرغوبة لمشابهاة $\beta 2$

نادرة بطرق الاستنشاق: رجفان خفقان وتسرع قلب صداع أرق نرق وقلق دوار غثيان

بالطرق الخلالية: ارتفاع سكر الدم، نقص بوتاسيوم الدم

ظاهرة التحمل (تنبيه مطول للمستقبلات ← تعطيل عابر أو مطول لهذه المستقبلات وهذا ما يؤدي إلى الاضطرار لزيادة المقدار وأحيانا يمكن السيطرة باستعمال الكورتيكوستيروئيدات)

مضادات قدرة الكولين (حالات نظير الودي)

أهم المركبات:

(Tersigat®) Oxytropium (Atrovent®) Ipratropium

طريق الاستعمال: استنشاق

يعتبر ال Ipratropium بديلا عن مشابهاة β_2 عند المرضى الذين يعانون من تأثيراتها غير المرغوبة (تسرع القلب ، اضطراب النظم القلبي ، الرجفان)

تملك تأثيرا مساندا عندما تستعمل إرذاذا بشكل متواقت مع مشابهاة β_2 في معالجة نوبة

الربو salbutamol + ipratropium (Combivent®)

Fenoterol + ipratropium (Bronchodual®)

آلية التأثير :

حصر تأثيرات الأستيل كولين المتحرر من الأعصاب الكولينيرجية في الطرق الهوائية (↓ المقوية الكولينيرجية الداخلية للطرق الهوائية)

حصر التقبض القصبي الارتكاسي المسبب بالمخرشات الاستنشاقية

تخفف الطور الباكر ولا تؤثر في الطور المتأخر الارتكاسي الأليرجيائي ولا تملك أي تأثير على التهاب الطرق الهوائية

أقل قدرة في إحداث التوسع القصبي من مشابهاة β_2 وبشكل عام يكون بدء التأثير بطيئا (٣٠ - ٦٠ دقيقة لحصول التأثير الأعظمي)

التأثيرات غير المرغوبة:جفاف الفم، طعم لأذع، تخريش بلعوم وأحيانا توسع حدقي أو زرق حاد

المعالجة الوقائية أو المديدة (بين النوبات)

كورتيكوستيروئيدات

الموسعات القصبية طويلة التأثير و التي تتضمن :

مقلدات β_2 Methylxanthines Cromolyn sodium/Nedocromil

مثبطات اللوكوترين Anti-IgE monoclonal antibodies

ال Glucocorticoids الاستنشاقية

الدور العلاجي : أكثر العلاجات المضادة للالتهاب فعالية في الربو

آلية التأثير : ↓ العلامات المرضية لالتهاب الطرق الهوائية المتوسطة جزئياً بتثبيط إنتاج السيتوكينات الالتهابية

تحسن فرط إستجابة الطرق الهوائية للعديد من الوسائط الالتهابية المقبضة للقصبات بعد المعالجة المطولة فتحصر بذلك الارتكاس الآني والمتأخر تجاه الأليرجين

تعاكس آنيا تفعيل الخلايا الالتهابية و تنقص الوذمة الموضعية نتيجة :

(١) ↓ موضع لإنتاج البروستاغلاندينات الالتهابية واللوكوترينات

(٢) تنظيم أعلى للمستقبلات الأدرنرجية ، الأمر الذي يحسن استجابة المستقبلات للأدوية المشابهة

التأثيرات غير المرغوبة

تأثيرات موضعية : نمو المبيضات في الفم بحة في الصوت سعال نتيجة تخريش الطرق الهوائية العليا

التأثيرات الجهازية غير المرغوبة (نتيجة امتصاصها الجهازية الجزئي) تتعلق بالمقدار المستعمل وقدرة الغليكوكورتيكوئيد وحرائه الفارماكولوجية)

(Becotide ®) Beclomethasone dipropionate

جرعته 200-1000 µg يتعطل ببطء عندما يصل إلى الدوران

(Pulmicort ®) Budesonide

جرعته 200-800 µg يتعطل بشكل كبير بالعبور الكبدي الأول

Bronilide ® (Flunisolide) جرعته 500-2000 µg

(Flixotide ®) Fluticasone § جرعته 100-500 µg امتصاصه ضئيل من طريق الهضم يفضل استعماله بمقادير كبيرة استنشاقاً يفضل استعماله عند الأطفال إذا لزم الأمر

(Azmacort ®) Triamcinolone acetonide جرعته 400-2000 µg

Cortivent 1			
Cortivent 0.25	دياموند	Clenil 50	كسبار و شعاني للصناعات الدوائية
Cortivent 0.5	دياموند	Clenilforte	كسبار و شعاني للصناعات الدوائية
Cortivent 1	دياموند	Clenilfortejet	كسبار و شعاني للصناعات الدوائية
		Becllo 42	مختبرات ميديوتيك
		Becodelta	دلتا للصناعات الدوائية

Budesonide

Beclomethasone dipropionate

طريق العلاج : الفم بلعا الطرق الخلالية

آلية التأثير : تعمل بالآلية نفسها التي تعمل بها المستحضرات الاستنشاقية لكن الجهازية تطال بتأثيرها خلايا مختلفة

الدور العلاجي : المعالجة بال Glucocorticoids المديدة تستعمل في العلاج الوقائي للربو المستمر الخطر

موسعات القصبات الأدرنجية مديدة التأثير

Formoterol Salmeterol Sustained-released albuterol

طريق الاستعمال : إنشاقا فمويا

آلية التأثير :

آلية تأثير مشابهات β_2 قصيرة الأمد نفسها

تأثيرها يدوم ١٢ ساعة على الأقل

التأثيرات غير المرغوبة : تحدث القليل من التأثيرات (التنبيه القلبي الوعائي ، رجفان في العضلات الهيكلية، هبوط في الضغط الشرياني (بالمقارنة مع المعالجة بطريق الفم بلعاً ولاسيما إذا كانت مشتركة مع التيوفيللين

الكزانتينات Methyloxanthines

عوامل تحدث تأثيرا طبيعيا :

الكافيين (القهوة ، بذور الكولا ، أوراق الشاي)

ثيوفيلين (أوراق الشاي) Theobromine (بذور الكاكاو)

عوامل مشتقة صناعيا : Enprophylline Proxiphylline

طريق الاستعمال : فموي أو خلالي

آليات التأثير :

يمكن للتوسع القصبي أن يسند إلى تثبيط الفوسفودي استيرواز PDI (أكثر 10ملغ/ليتر)

أما الفعل المضاد للالتهاب فهو مجهول السبب و يمكن أن يحدث بتركيز منخفض (٥ - ١٠ ملغ/ليتر) وهذا يمكن أن يكون نتيجة تثبيط مستقبلات الأدينوزين فتزيل التثبيط على الأدينيل سيكلاز (↓تقبض الليف الأملس المعزول و ↓تحرر الهيستامين و البراديكينين من الخلايا البدينة)

تشير دراسات عديدة بأن لها تأثيرا خفيفا أو لا تملك أي تأثير على فرط استجابة الطرق الهوائية

الدور العلاجي : يفيد ال theophylline المديد (المعالجة بين النوبات) في ضبط علامات الربو المزمن و يحسن وظيفة الرئة

تم استبدال ال theophylline بشكل كبير بمشابهات $\beta 2$ والستيرويدات القشرية بسبب النافذة العلاجية الضيقة (التركيز الفعال ١٥-١٠ ملغ/ل والتركيز السمي ٢٠ ملغ/ل) وتأثيراتها غير المرغوبة والتداخلات الدوائية

التأثيرات غير المرغوبة (التركيز البلاسمي أكثر من ١٥ ملغ/ل)

هضمية : غثيان و إقياء

عصبية : نوبات

قلبية وعائية : تسرع قلب ، اضطرابات نظم قلبية

رئوية : تنبيه مركز التنفس

يجب مراقبة عيار ال theophylline عندما يتجاوز المقدار ١٠ ملغ/كغ أو عندما يعاني المريض من تأثيرات غير مرغوبة لدى استعمال مقدار اعتيادي

Cromolyn (Lomudal*) and Nedocromil Sodium (Tilade*)

كل من هذين الدوائين هما مضاد التهاب وقائي فعال و لكنهما غير مفيدين في تدبير النوبة الربوية الحادة لأنهما ليسا موسعين مباشرين للقصبات و يمكنها حصر ابتداء التفاعلات الربوية الآتية و المتأخرة

طريق الاستعمال Cromolyn: الاستنشاق، طريق الفم بلعاً، الارذاذ (كمسحوق دقيق جدا أو محلول ضبابي)

المعالجة الوقائية بالكرومولين تمتع التقبض القصي المحرض بالمؤرجات أو التمرين يفيد الكرومولين أيضا في إنقاص أعراض التهاب الانف الأرجي

يحتاج ظهور التأثير الفعال للدواء ٤ - ٦ أسابيع تجريبية

و باعتبار أن إعطائه مامون فإنه يوصى غالبا بتجربة أولية من المعالجة بالكرومولين خصوصا عند الأطفال و النساء الحوامل

التأثيرات السمية خفيفة و تتضمن طعما مرا و تخريشا للبلعوم و الحنجرة

Nedocromil : الاستنشاق

نظرا لقصر مدة تأثير هذين الدوائين فإن ذلك يتطلب تعدد الجرعات اليومية و لكن هذا يؤثر على الالتزام بالجرعة و بالتالي على الفعالية العلاجية

إن أيا من الكرومولين و النيدوكروميل يجب ألا يحل محل الستيروئيدات القشرية الانشاقية أو مقدرات β_2 ذات التفريغ السريع كدعامة أساسية

معدلات (مضادات) ال Leukotriene

اللوكوترينات LTB_4 و لوكوترينات السيستينيل LTC_4 ، LTD_4 ، LTE_4 هي نواتج لسبيل ٥ - ليبو أوكسيجيناز لاستقلاب حمض الأراشيدونيك كما أنها جزء من الشلال الالتهابي

يتواجد أنزيم ٥ - ليبو أوكسيجيناز في الخلايا من أصل نقوي مثل الخلايا البدينة و الاسسات و الايوزينيات و العدلات

إن LTB_4 هو عامل جذب كيميائي فعال للعدلات و الايوزينيات

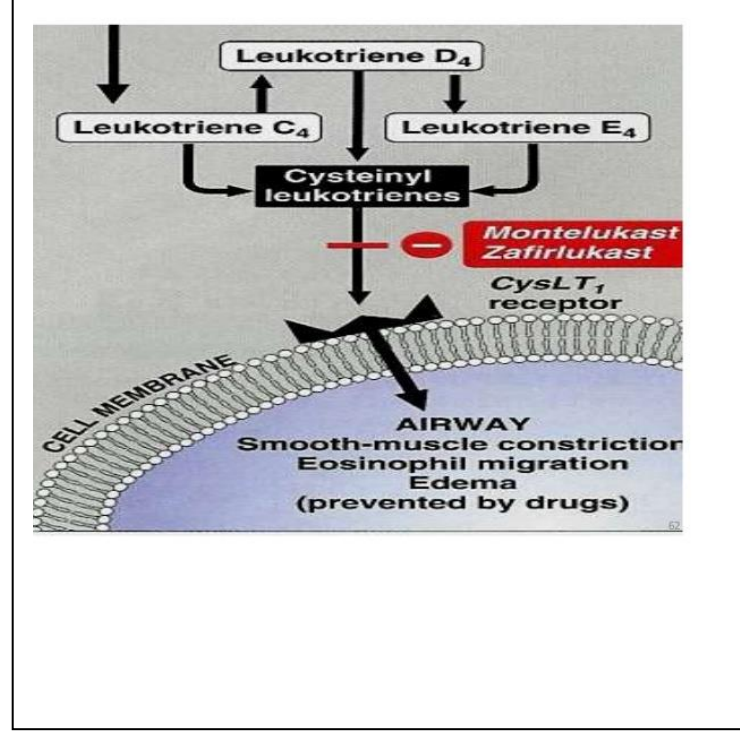
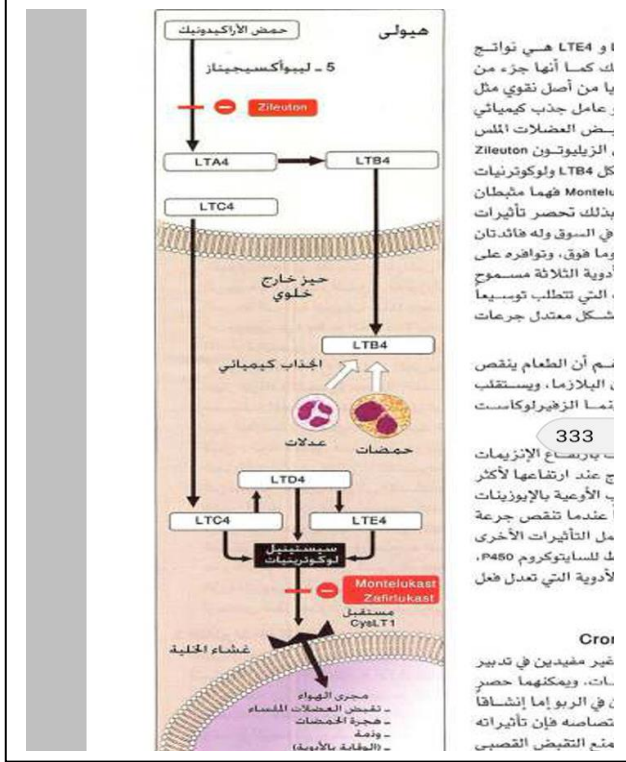
أما لوكوترينات السيستينيل فتقبض العضلات الملس القصبية و تزيد النفوذية البطانية و تعزز إفراز المخاط

إن Zileuton مثبط انتقائي و نوعي لأنزيم 5-lipoxygenase فيمنع تشكل LTB_4 و لوكوترينات السيستينيل

أما Montelukast, Zafirlukast فهما مثبطان انتقائيان و عكوسان لمستقبل لوكوترينات السيستينيل - ١ و بذلك تحصر تأثيرات ليكوترينات السيستينيل

كل من الأدوية الثلاثة مسموح باستخدامها في الوقاية من الربو و لكنها غير فعالة في الحالات التي تتطلب توسيعاً قصبياً فورياً

و تشمل منافعها العلاجية الأخرى أيضاً أنها تنقص بشكل معتدل جرعات مقلدات $\beta 2$ و الستيروئيدات القشرية و تحسن وظيفة الرئة



الحرائك الدوائية للوكوتريينات

تمتص الأدوية الثلاث فموياً

رغم أن الطعام ينقص امتصاص Zafirlukast يرتبط أكثر من ٩٠% من الدواء ببروتين البلازما

يطرح Zileuton و مستقلبته في البول بينما الزفيرلوكاست و المونتيلوكاست و مستقلبتهما تحضج للاطراح الصفراوي

التأثيرات الجانبية للوكوتريينات

يترافق استعمال هذه العوامل الثلاث بارتفاع أنزيمات الكبد في المصل مما يتطلب مراقبة دورية و إيقاف العلاج عند ارتفاعها لأكثر من ٣ - ٥ أضعاف الحد الأعلى الطبيعي

قد يحدث التهاب الأوعية بالايوزينات (متلازمة CHURG - STRAUSS) باستعمال هذه الأدوية و خصوصاً عندما تنقص جرعة الستيروئيدات القشرية السكرية المرافقة

من التأثيرات الأخرى: الصداع و عسرة البلع

إن كلا من Zafirlukast و Zileuton مثبت للسايتوكروم P450 و يثبط المستويات المصلية للوارفارين

تدبير الربو حسب الشدة

يصنف الربو القصبي حسب الشدة وتواتر الأعراض إلى:

الربو المتقطع Intermittent asthma

الربو المستمر الخفيف Mild persistent asthma

الربو المستمر معتدل الشدة Moderate persistent asthma

الربو المستمر الشديد Severe persistent asthma

تدبير الربو المتقطع Intermittent asthma

المعالجة الوقائية (بين النوبات) غير ضرورية

معالجة الأعراض حسب الحاجة:

منبهات β_2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلا بختان من ال Salbutamol)

تتعلق المعالجة بشدة النوبة :

قبل الجهد أو التعرض للمحسسات: بختان من ال Salbutamol أو ال Nedocromil)

تجنب العوامل المحرّضة أو السيطرة عليها (المحسسات، الانتانات، المخرشات كالتبغ)

تدبير الربو المستمر الخفيف

المعالجة الوقائية اليومية بمضادات الالتهاب بطريق الاستنشاق:

يمكن إعطاء ال Beclomethasone (250 µg) بخة أو بختان مرتان يوميا ، أو ال

(Nedocromil بختان 2-4 مرات يوميا)

يمكن (خاصة في حالة الربو الليلي) إضافة:

منبهات β_2 مديدة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلا ال Formoterol مرة أو مرتان يوميا)

أو ال Theophylline ذي التحرر البطيء بمقدار ١٠ ملغ/كغ/ اليوم (٣٠٠ ملغ ٢ يوميا)

أو منبهات β_2 مديدة التأثير بالطريق الفموي (مثلا ال Terbutaline 5 ملغ مرتان يوميا)

أو أحد مضادات اللوكوترين (5-10 Montelukast ملغ مرة واحدة يوميا)

معالجة الأعراض حسب الحاجة:

منبهات β_2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلًا بختان من ال Salbutamol، 4-3 مرات يومياً)

تجنب العوامل المحرّضة أو السيطرة عليها

تدبير الربو المستمر معتدل (متوسط) الشدة

المعالجة الوقائية اليومية تشمل الستيروئيدات القشرية بطريق الاستنشاق: ال

4-2 Beclomethasone (250 µg) بخات مرتان يومياً

إضافة إلى ذلك (خاصة في حالة الربو الليلي) :

أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلًا ال Formoterol مرتان يومياً)

أو ال Theophylline ذي التحرر البطيء

أو أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بالطريق الفموي

أو أحد مضادات اللوكوترين

معالجة الأعراض حسب الحاجة: منبهات β_2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلًا بختان من ال Salbutamol 4-3 مرات يومياً)

تجنب العوامل المحرّضة أو السيطرة عليها

تدبير الربو المستمر الشديد

المعالجة الوقائية اليومية تشمل الستيروئيدات القشرية بطريق الاستنشاق:

ال 4-2 Beclomethasone بخات مرتان يومياً

أو ال Fluticasone بخة أو بختان مرتان يومياً

إضافة إلى ذلك (خاصة في حالة الربو الليلي) : أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بطريق

الاستنشاق (كال Formoterol) أو ال Theophylline ذي التحرر البطيء

أو أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بالطريق الفموي :

الستيروئيدات القشرية بالطريق الفموي (مثلًا ال Prednisolone بمقدار ٥ - ٢٠ ملغ يومياً)

معالجة الأعراض حسب الحاجة: منبهات β_2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلًا ال Salbutamol، 4-3 مرات يومياً)

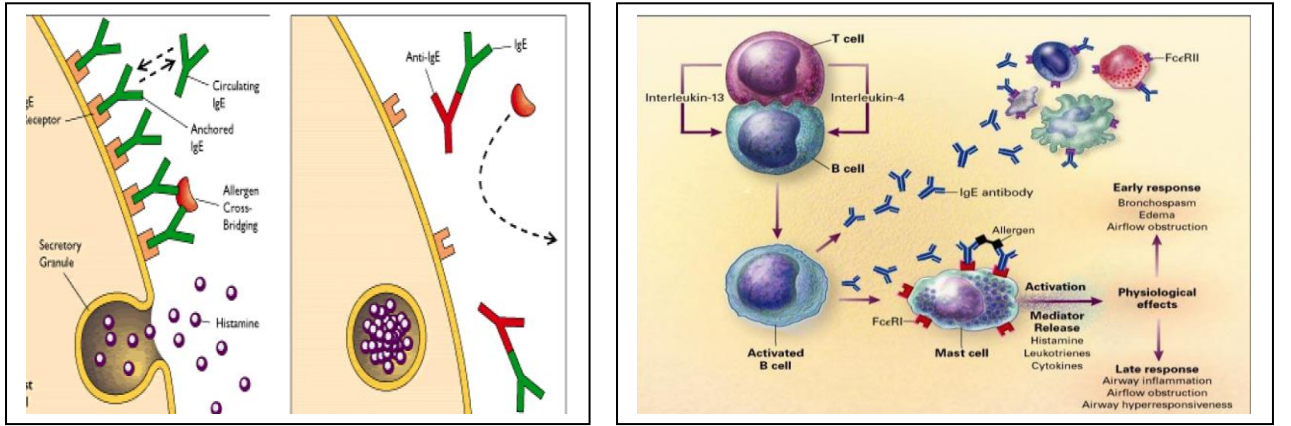
تجنب العوامل المحرضة أو السيطرة عليها

IgE Antibodies

الأجسام الضدية Anti-IgE هي عوامل موجهة لإنقاص إنتاج IgE بتأثيرها على ال interleukin 4 أو على ال IgE نفسه

الأجسام الضدية المحضونة وحيدة النسيلة تشكل معقداً مع ال IgE الحرة (rhuMAb أو omalizumab) فتمنع تداخلها مع الخلايا البدينة والأسسة

تخفف الطور الباكر والمتأخر لانسداد الطرق الهوائية كجواب للمحسسات وتنقص تراكم الحمضات في الطرق الهوائية



مع خالص مودتي و احترامي و تمنياتي
الدكتور أحمد بكور

مداواة سريرية

الدكتور أحمد بكور

كلية الطب البشري

جامعة حماة

السنة الخامسة

الأدوية المؤثرة في الدم

مقدمة

تشمل الأدوية التي تستعمل في معالجة الاضطرابات الدموية المجموعات التالية :

الخثار الدموي Thrombosis

النزف Bleeding

فقر الدم Anemia

اضطرابات تخثر الدم

تتضمن الأمراض الناجمة عن اضطرابات تخثر الدم كلا من :

احتشاء العضلة القلبية الحاد myocardial infarction

الخثار الوريدي العميق deep-vein thrombosis

الصمة الرئوية pulmonary embolism

النوبة الإقفارية الحادة acute ischemic stroke

تشمل الأدوية المستعملة في اضطرابات تخثر الدم كلا من :

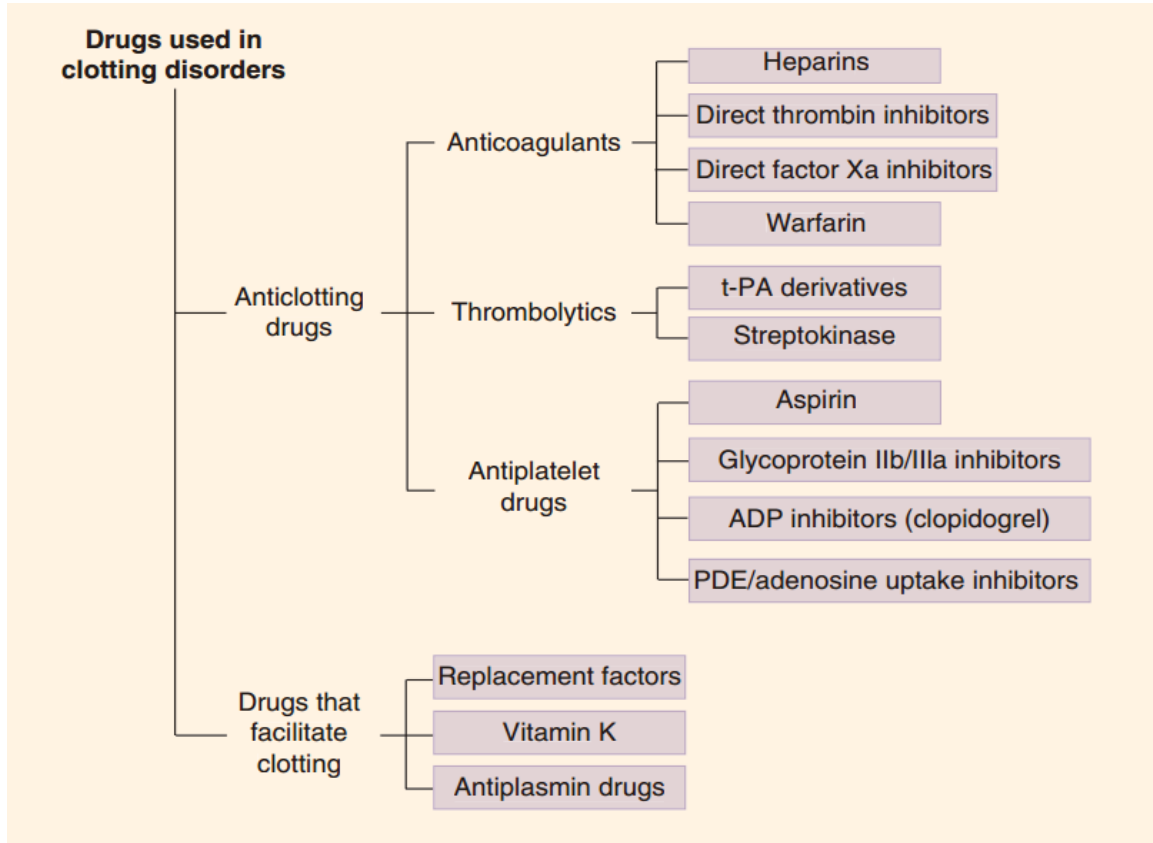
مضادات تجمع الصفائح

مضادات تخثر الدم

الأدوية الحالة للخثرات

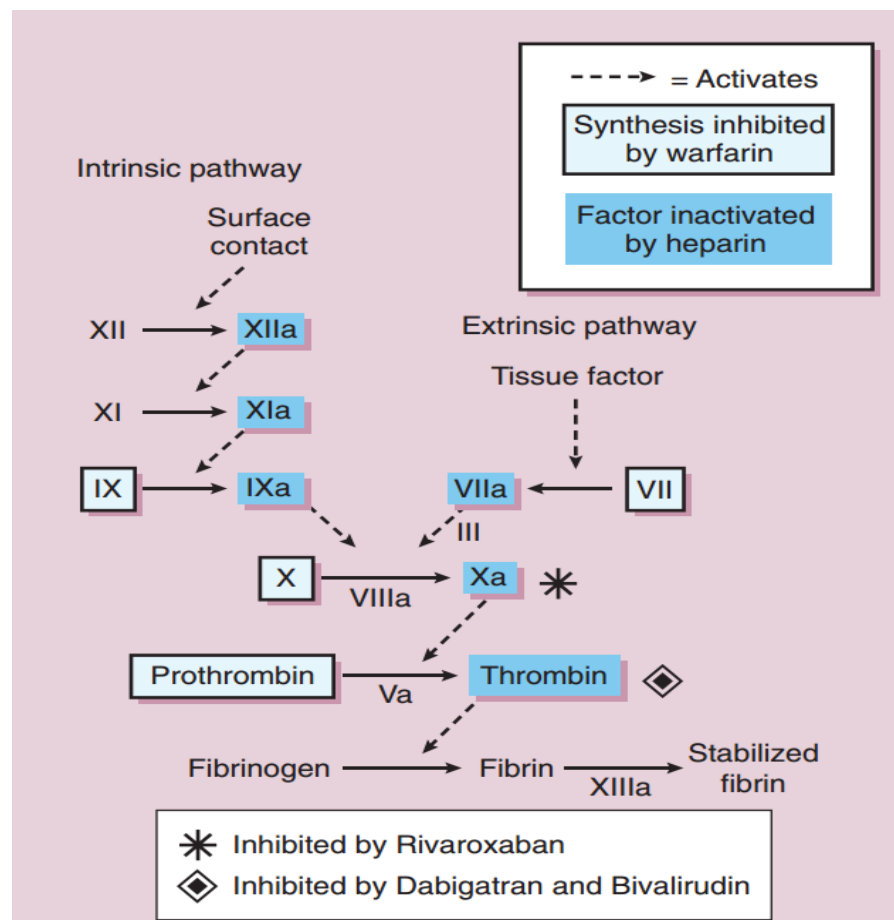
الأدوية المستعملة في معالجة الانصمام الخثري

الزمرة الدوائية	الدواء	آلية العمل	التأثير
مضاد تخثر بالطريق الخلالي	الهيبارين Heparin	إبطال عوامل التخثر	يمنع الخثار الوريدي
مضاد تخثر فموي	وارفارين Warfarin	ينقص إصطناع عوامل التخثر	يمنع الخثار الوريدي
أدوية مضادة للصفائح Antiplatelet Drugs	أسبيرين Aspirin	ينقص تكس الصفائح	يمنع الخثار الشرياني
الأدوية الحالة للخثرات Thrombolytic drugs	ستريبتوكيناز Streptokinase	انحلال الفيبرين	انحلال الخثرة



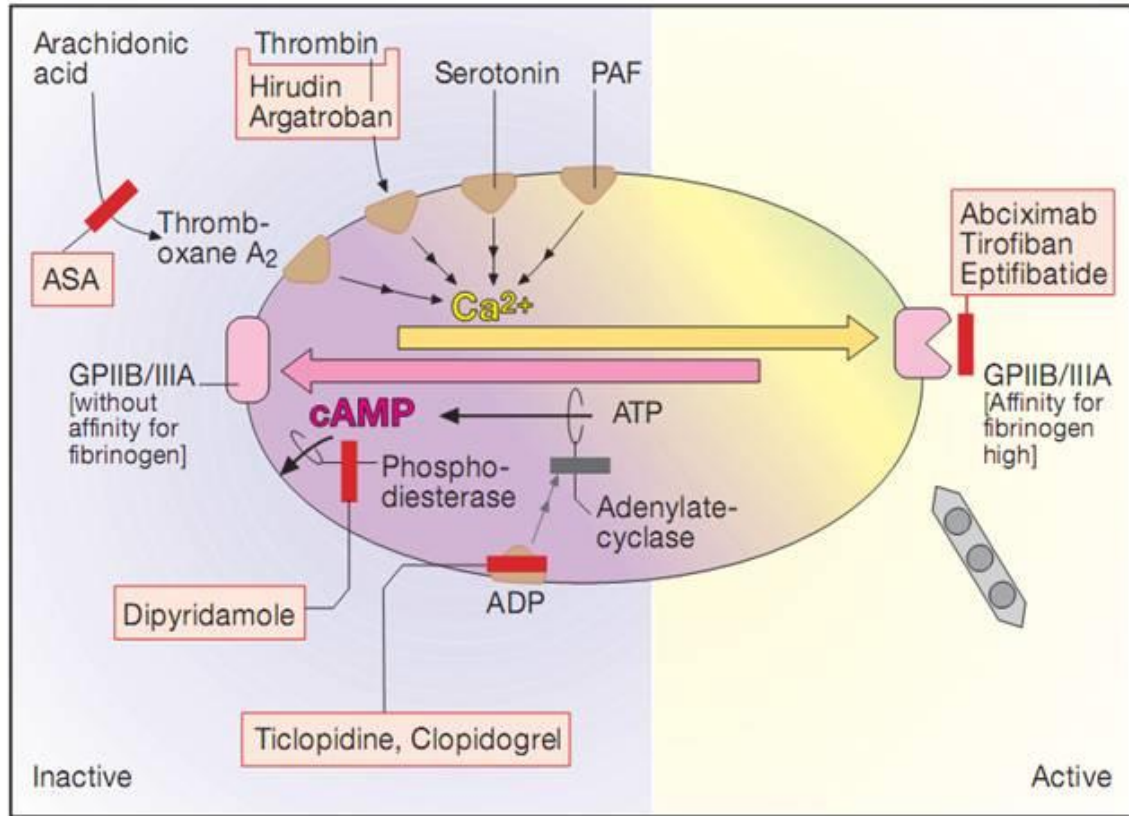
عوامل التخثر

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



الأدوية المضادة لتكدس الصفائح (مضادات الصفائح) (Platelet aggregation inhibitors)

ينقص تكدس الصفائح بأدوية مختلفة منها : Aspirin
 Dipyridamole Prasugrel Ticlopidine Clopidogrel
 Abciximab Eptifibatide Tirofiban



A. Inhibitors of platelet aggregation

الصفائح في حالة الراحة

تعمل الصفائح كحرس و مراقب لسلامة البطانة الوعائية

في غياب الإصابة تدور الصفائح بحرية لأن توازن الاشارات الكيميائية يشير إلى أن الجملة الوعائية غير متأذية

الوسائط الكيميائية التي تتركب في الخلايا البطانية : تقوم الخلايا البطانية السليمة بتركيب الوسائط الكيميائية مثل البروستاسيكلين و أوكسيد النايترك و هذه الوسائط تعمل كمثبطات لتكدس الصفائح

الآلية عمل الصفائح في التوازن الدموي : تلعب الصفائح عدة أدوار في التوازن الدموي

يحمل سطح الصفائح العديد من المستقبلات الضرورية لالتصاق العديد من البروتينات بما فيها عامل فون ويلبراند والفيبرينوجين كما توجد مستقبلات للمقلدات المحرصة على تكس الصفائح كالثرومبين والكولاجين

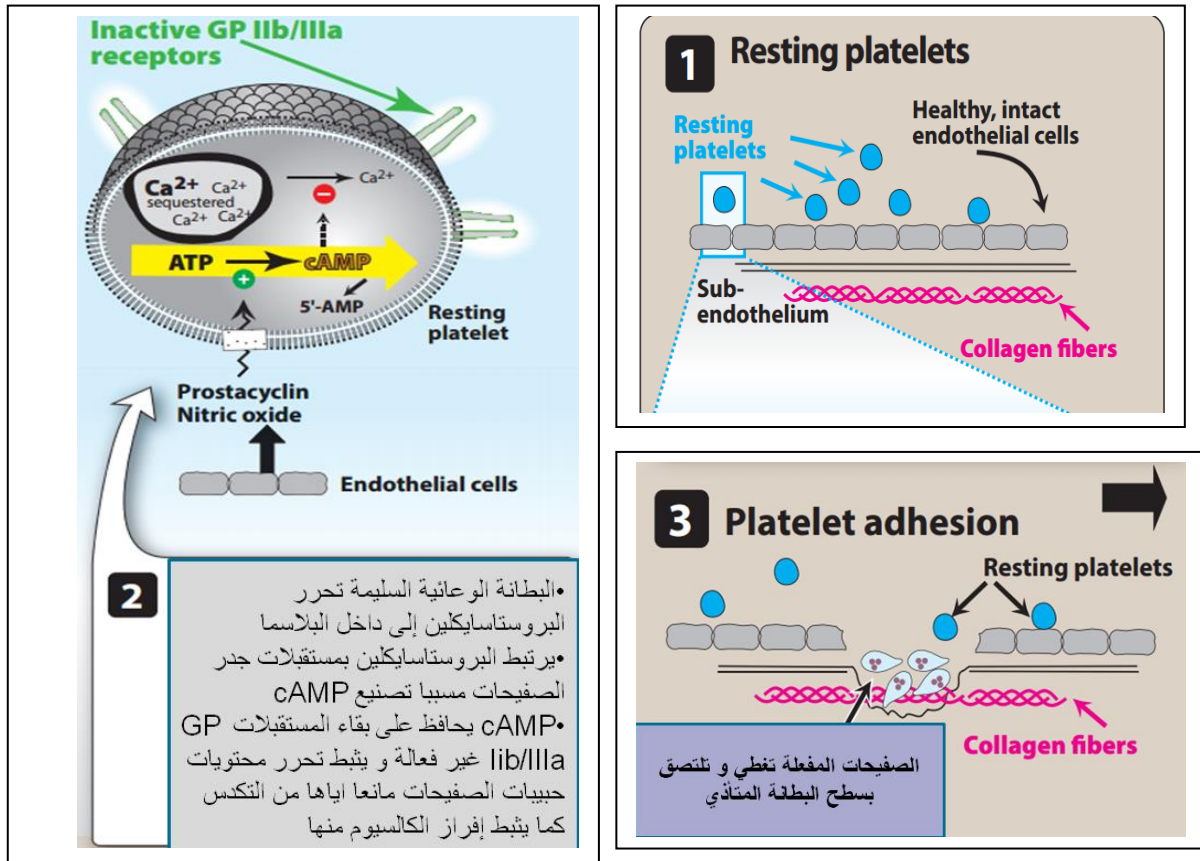
بعد أذية البطانة الوعائية يربط الكولاجين الموجود تحت البطانة عامل فون ويلبراند الذي يتغير شكله مما يسمح بالارتباط مع الغليكوبروتين الصفيحي Ib (مستقبل عامل فون ويلبراند) تدعى هذه العملية الالتصاق الصفيحي

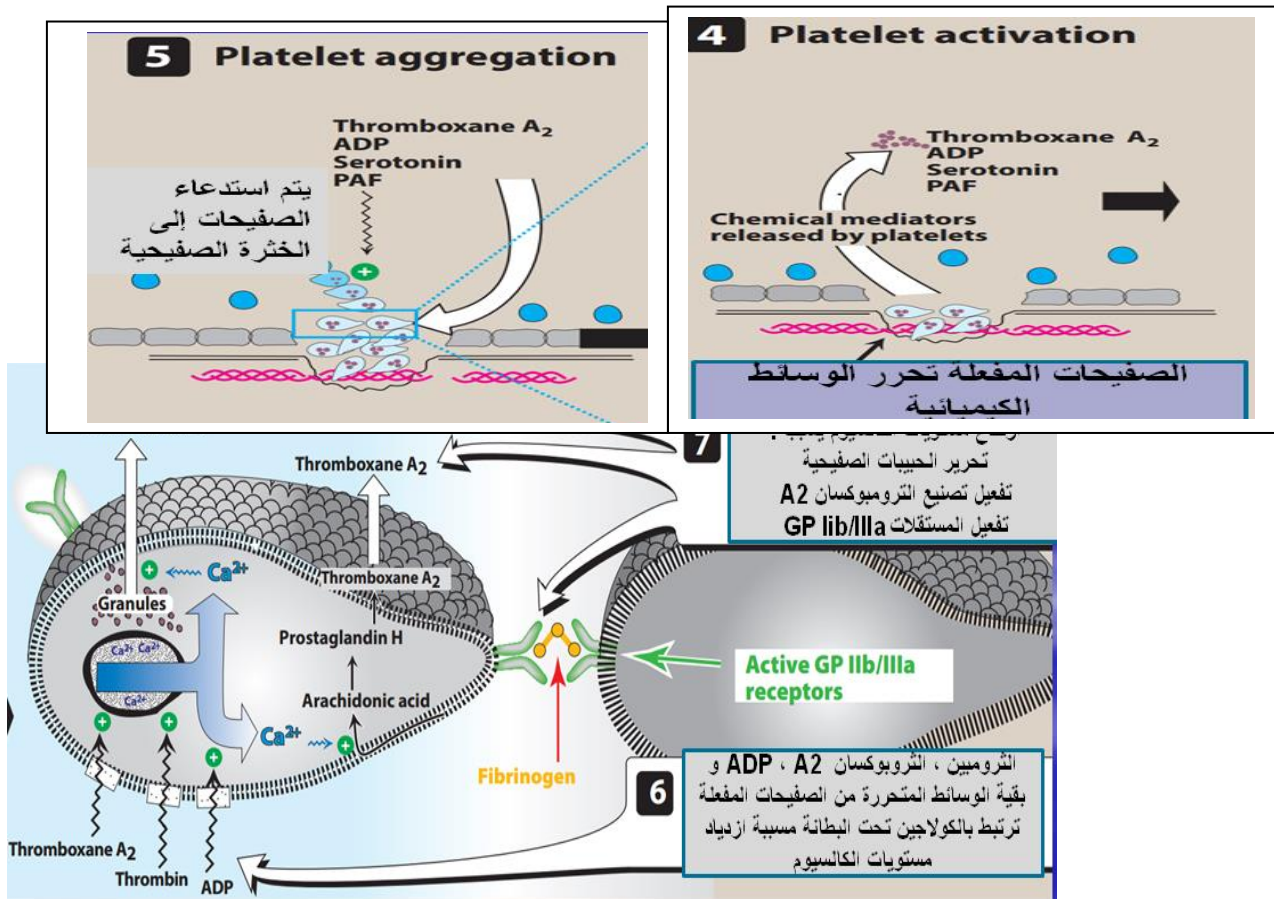
ثم تتفعل الصفائح وخلال طور التفعيل تولد الصفائح الترومبوكسان A2 عبر أنزيم السيكلوأكسجيناز وبعد تفعيلها فإنها تحرر ضمن الوسط المجاور العديد من المقلدات مثل ATP ، ADP ، Ca^{2+} ، السيروتونين وعامل التخثر

يرتبط الفيبرينوجين الجائل على مستقبلة الموجود على الصفائح المفعلة ثم يربط المعقد GPIIb-IIIa الصفائح مع بعضها في عملية تدعى بالتراص (التكدس)

تولد هذه السلسلة المتعاقبة من الحوادث سدادة ثابتة في موقع الأذية الوعائية يزيد السيروتونين والهيستامين المتحررين خلال طور التفعيل من التقبض الوعائي الموضع

كذلك تشكل الصفائح السطح المحفز الذي تجتمع عليه عوامل التخثر وتشكل الترومبين بسلسلة متعاقبة من التفاعلات الأنزيمية

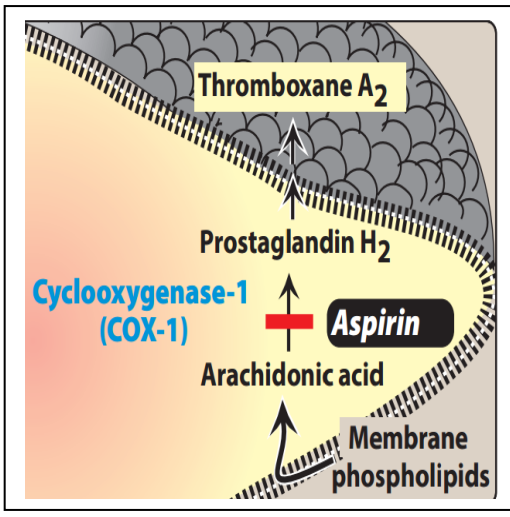




الأسبيرين Aspirin

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

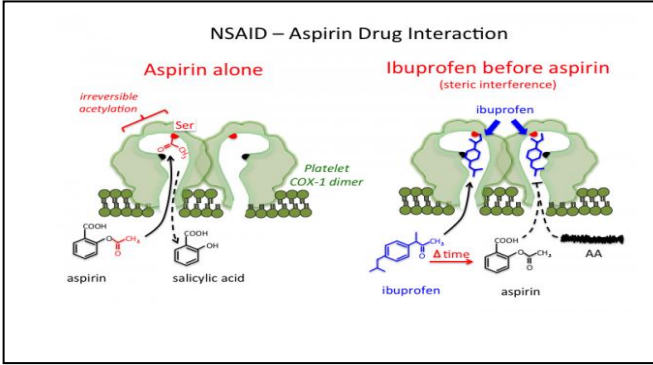
آلية التأثير : يثبط اصطناع الثرومبوكتسان A₂ من



حمض الأراشيدونيك في الصفائح الدموية بتثبيط غير عكوس للسيكلوأكسيجيناز COX-1 حيث يستمر هذا التثبيط طيلة حياة الصفيحة الدموية (٧ - ١٠ أيام) تثبيط COX-1 يؤدي إلى إزاحة توازن الوسائط الكيميائية

لصالح التأثير المضاد لتجمع الصفائح بواسطة البروستاسايكلين

إن مضادات الالتهاب كالايبوبروفين تثبط COX-1 من خلال تنافسها العابر على الموقع التحفيزي لذلك إذا أخذ الايبوبروفين بالتزامن مع الاسبرين أو قبل ساعتين من أخذه يمكنه أن يمنع الاسبرين من الوصول إلى ثمالة السيرين و بذلك يثبط فعل الاسبرين المضاد



لالتصاق الصفائح لذلك يجب أن يؤخذ الاسبرين قبل ٣٠ دقيقة من البروفين او على الاقل بعد ٨ ساعات من أخذه

إعطاء الاسبيرين بجرعة ٣٢٥ مغ يوميا ينقص خطر حدوث النوبات القلبية بعد سن الخمسين يعطى الأسبيرين عادة بالمشاركة مع الأدوية الأخرى المضادة للتخثر كالهيبارين و الـ clopidogrel

يتميز التأثير المضاد لتكدس الصفائح بأنه سريع و الجرعة الموصى بها تتراوح بين ٨١ و ٣٢٥ مغ / اليوم

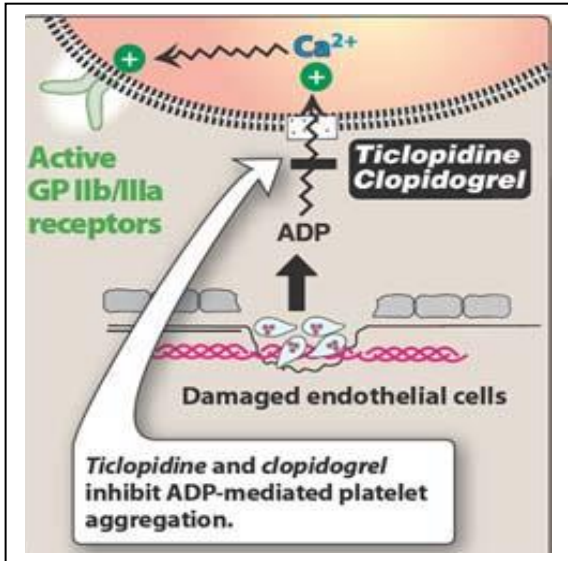
يتناول زمن النزف نتيجة المعالجة بالأسبرين حتى بالجرعات الصغيرة (زيادة فقد الدم خلال العمل الجراحي ، مضاعفة خطر النزف المعدي المعوي ، زيادة خطر حدوث النزوف الدماغية)

يعدل الـ aspirin تخثر الدم بالجرعات العالية فقط (يمكن لزمن البروثرومبين PT أن يتناول بالجرعات العالية

التأثيرات الجانبية : النزوف ، تهيج المعدة و الأمعاء ، نقص الصفائح الدموية ، التحسس مضادات الاستطباب : الاضطرابات النزفية ، التحسس للمركب ، تناذر راي

على الرغم من أن الأدوية الاصطنائية لـ COX-2 (مثل celecoxib و refecoxib) لا تتداخل مع تأثير الاسبرين المضاد لتكدس الصفائح إلا أن هناك بعض الدلائل على إمكانية مشاركتها في زيادة الحوادث القلبية الوعائية من خلال إزاحة التوازن لصالح الترومبوكسان A2

مضادات تكس الصفائح الحديثة Thienopyridines



تشمل Ticlopidinerel و Clopidogrel

تعتمد آلية عملها على التنشيط غير العكوس لارتباط ADP بمستقبلاته على الصفائح الأمر الذي يمنع تفعيل المستقبلات الغليكوبروتينية GP IIb/IIIa الضرورية لارتباط الصفائح مع الفيبرينوجين و مع بعضها البعض

Ticlopidinere و Clopidogrel عبارة عن طلائع

دوائية تكون غير فعالة في الزجاج

تم استبدال Ticlopidinerel بـ Clopidogrel بسبب تأثيراته الجانبية الدموية و أهمها :

نقص العدلات في حوالي ١ % من الحالات

حالات نادرة من فرقرية نقص الصفائح الخثرية (TTP) بمعدل أقل من ٠,٢ % لكنها تترافق مع نسبة وفيات عالية أكثر من ٥٠ %)

Clopidogrel أكثر أمانا من Ticlopidinerel لكن سجلت حالات من فرقرية نقص الصفائح

Ticlopidinerel

استعمالاته السريرية :

المرضى الذين لا يتحملون الأسبرين

الوقاية من نقص التروية العابرة و السكتات عند الذين لديهم سوابق حوادث وعائية دماغية

يستخدم أيضا كعلاج مساعد مع الاسبرين بعد وضع مجازة اكليلية بهدف تقليل الخثار في المجازة

يسبب تطاول زمن النزف بشكل ملحوظ

مضادات استطباه :

الاضطرابات النزفية الفعالة

قلة العدلات

نقص الصفائح

اضطراب الوظيفة الكبدية الشديد

حرائكه الدوائية :

يبدأ تأثيره بعد ٦ ساعات من تناوله و يصل للذروة خلال ٣ - ٥ أيام

يعطى عن طريق الفم بجرعة ٢٥٠ مغ مرتين يوميا و يستقلب في الكبد و يطرح في البول أو البراز

بما أنه يثبط السيوكروم P450 فإنه يتداخل مع أدوية مثل فينيتوين (ذكرت حالات من الانسمام بالفينيتوين عند مشاركته معه) ، تولبوتاميد ، وارفارين ، تاموكسيفين

Clopidogrel

الاستعمالات السريرية :

الوقاية من حوادث التصلب العصيدي عند المصابين باحتشاء عضلة قلبية حديث من الحوادث الدماغية ، الخثار الدموي ، و السكتة و الداء الشرياني المحيطي ، كذلك للوقاية من الحوادث الخثرية في المتلازمة الاكليلية الحادة (خناق الصدر غير المستقر أو احتشاء العضلة القلبية بغياب موجة Q)

كما يستعمل للوقاية من الحوادث الخثرية المرافقة للتدخلات الاكليلية سواء تم وضع شبكات أم لا

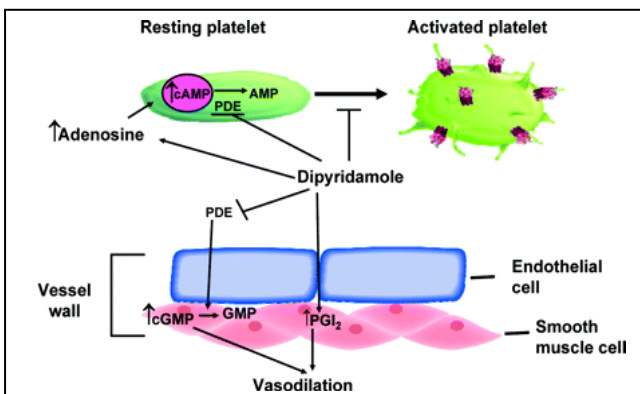
تشير بعض الدراسات السريرية إلى أن Clopidogrel أكثر فعالية من الأسبرين و لكن المشاركة بينهما تعطي نتائج أفضل

يؤثر الطعام على امتصاص Ticlopidinerel فيما لا يؤثر على Clopidogrel و يرتبط كلا الدوائين ببروتينات البلازما و يستقلبان كيديا بجملة السايوكروم P450 إلى مستقلبات فعالة لم تحدد بعد

يعطى عن طريق الفم ٧٥ مغ يوميا

Prasugrel

هو أحدث دواء من مجموعة Thienopyridines له نفس الاستعمالات السريرية و آلية التأثير و التأثيرات الجانبية



Dipyridamole

آلية تأثيره :

يثبط فعالية أنزيم أدينوزين دي أميناز و أنزيم

فوسفو دي استيراز مما يؤدي لتراكم الأدينوزين
و نيوكليوتيدات الأدينين و CAMP و هذه الوسائط
تنشط تكدس الصفائح و قد تسبب توسعا وعائيا
كذلك يمكن لهذا المحضر أن ينبه تحرر بروتاسيكلين أو PGD2 مما يؤدي لتوسع وعائي
اكليبي

الاستعمالات السريرية :

يستعمل في المعالجة الوقائية في خناق الصدر
الوقاية من تشكل الخثرات على البدائل الدسامية
لا يستعمل لوحده بل يشرك مع الاسبرين (يساهم في الفعل المضاد للخثار للأسبرين) أو
الوارفارين (يعطي فعالية في تثبيط اطلاق الصمات من الصمامات القلبية البديلة)
يعطى عن طريق الفم بجرعة ٧٥ - ١٥٠ مغ مرتين باليوم
قد يحدث بطء قلب عند مشاركته مع حاصرات β

مضادات المستقبلات الغليكوبروتينية GP IIb/IIIa Antagonists

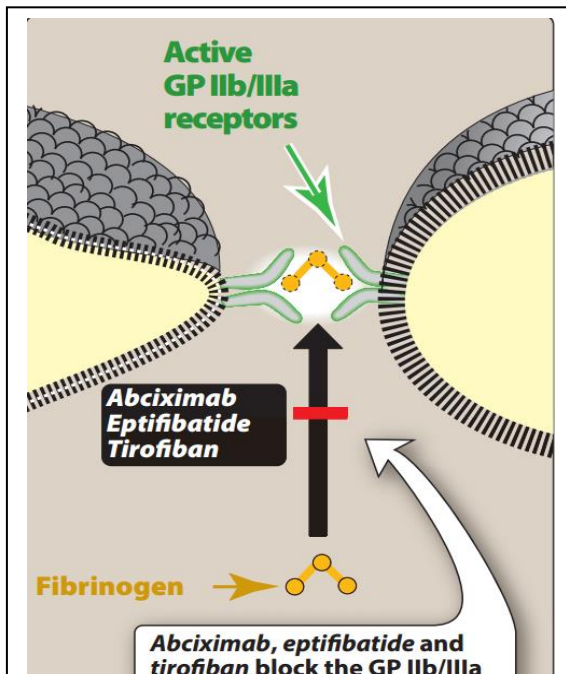
تشمل ٣ مجموعات مختلفة من الناحية الكيميائية :

الأضداد وحيدة النسيلة **Abciximab**

المعاكسات البيبتيدية **Eptifibatide**

المعاكسات غير البيبتيدية **Tirofiban**

Abciximab



أدى إدراك الدور الرئيسي لمستقبل GPIIb/IIIa
الصفحي في تكدس الصفائح إلى توجيه
المحاولات إلى حصار هذا المستقبل في الصفائح
المفعلة و أدى ذلك إلى تطوير ضد وحيد النسيلة
خميري هو Abciximab الذي يرتبطه مع هذا
المستقبل يحصر ارتباطه مع الفيبرونوجين و عامل
فون ويلبراند و بالتالي لا يحدث التكدس الصفحي

يعطى Abciximab وريديا مع الأسبرين و
الهيبارين كمساعد أثناء التداخل الاكليبي عبر الجلد
من أجل الوقاية من المضاعفات الاكليلية الاقارية

بعد إيقاف التسريب يدوم التأثير المضاد للصفائح
٢٤ - ٤٨ ساعة بينما تعود الصفائح إلى وظيفتها

Tirofiban و Eptifibatide

هما مضادان للصفائح يعملان على نحو مشابه للـ Abciximab أي يحصران المستقبل GP IIb/IIIa هو Eptifibatide هو بيتيد حلقي يرتبط مع GP IIb/IIIa في الموقع الذي يتداخل مع متواليات الأحماض الأمينية أرجنين – غلايسين – أسبارتيك في الفيبرينوجين

أما Tirofiban فليس بيتيدا و لكنه يحصر نفس الموقع الذي يحصره Eptifibatide

و كما يفعل Abciximab فإن بإمكان هذين المحضرين إنقاص وقوع المضاعفات الخثرية المرافقة للمتلازمة الكلوية الحادة

عند إيقاف التسريب الوريدي تتم تصفية هذين المحضرين من البلازما بسرعة و ربما يستمر التأثير حتى أربع ساعات

توجد فقط مستحضرات للتسريب الوريدي من حاصرات GP IIb/IIIa أما الأشكال الفموية فهي شديدة السمية

يطرح Eptifibatide و مستقبلاته عبر الكلية و أيضا يطرح Tirofiban عبر الكلية دون تبدل

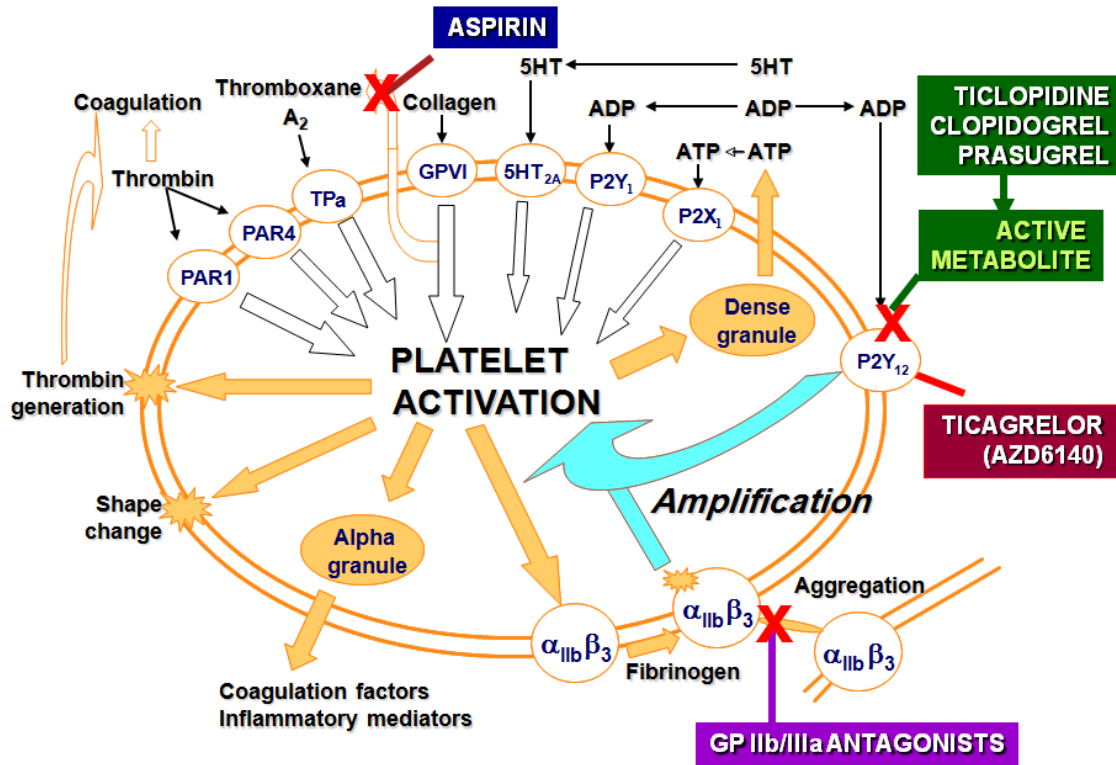
Platelet Receptor Mediated Pathways: Drugs

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

Anti Platelet Drugs مضادات تجمع الصفائح

Drug	Mechanism	Uses
Aspirin	Permanently inhibits COX-1 ^{تثبيط دائم} and COX-2	CAD ^{مرض الشريان التاجي} Stroke-TIAs ^{هجمة نقص تروية عابرة الشبية}
NSAIDs	Reversibly inhibits COX-1 ^{تثبيط عكوس}	Limited
Dipyridamole	Inhibits PDE; increases cAMP	TIAs
Ticlopidine Clopidogrel	Inhibits ADP PlatAg; active metabolite	TIAs, Stroke CAD; PVD ^{مرض الأوردة المحيطية}

Platelet Activation Mechanisms



Storey RF. *Curr Pharm Des.* 2006;12:1255-59.

الأدوية المضادة للتخثر anti-coagulants Drugs

تخثر الدم

إن عملية التخثر التي تولد الثرومبين تتألف من سبيلين متداخلين : السبيل الداخلي و السبيل الخارجي

ربما يكون السبيل الخارجي أكثر أهمية في الجسم الحي و يبدأ بتفعيل عامل التخثر السابع VII بواسطة العامل النسيجي الثرومبوبلاستين (و هو بروتين شحمي تبرزه الخلايا البطانية المفعلة و الكريات البيضاء المفعلة و طلائع الفيبرين تحت البطانية و الخلايا العضلية الملساء تحت البطانية في موضع الأذية الوعائية)

يحرز إطلاق السبيل الداخلي من خلال تفعيل عامل التخثر XII بعد تماسه في المختبر مع الزجاج أو السطوح المشحونة بشدة أما في الجسم فقد يبدأ هذا السبيل بتماس العامل XII مع السطوح الخلوية المشحونة الحاوية على الفوسفوليبيدات

تشكل الفايبرين

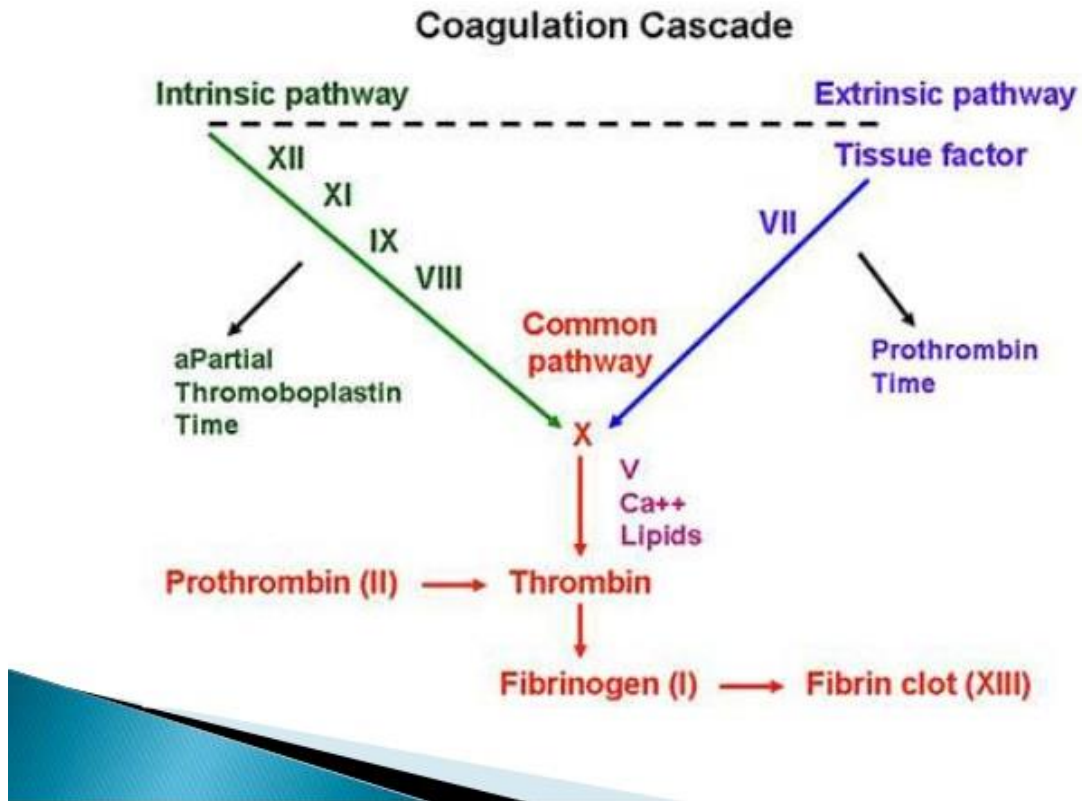
يتضمن كل من السيلين شلالا من التفاعلات الانزيمية تحول مختلف العوامل البلازمية (طلائع أنزيمية) بشكل متتال إلى أشكالها الفعالة (الانزيمية)

و في النهاية يتشكل العامل الفعال Xa الذي يحول البروثرومبين (العامل II) إلى ثرومبين (العامل IIa)

يلعب الثرومبين دورا رئيسيا في التخثر إذ أنه المسؤول عن توليد الفايبرين و هو بروتين سكري يشكل هيكل شبكيا من الخثرة الدموية

إذا لم يتشكل الثرومبين أو تمت إعاقة وظيفته (مثلا بواسطة مضاد الثرومبين) فإن التخثر سوف يثبط

كل خطوة في عملية التخثر هي حفازية مثلا يمكن لوحدة من العامل العاشر المفعل Xa أن تولد ٤٠ وحدة من الثرومبين الأمر الذي يولد كمية كبيرة من الفايبرين في موضع الأذية



دور السطوح الخلوية

كل تفاعل في شلال التخثر يحدث عند سطح خلية مفعلة حيث يكون قد تم تشكيل معقد بروتين - بروتين ذي اساس فوسفوليبيدي

و يتألف هذا المعقد من السطوح الغشائية التي يقدمها فوسفوليبيد (و بشكل أساسي فوسفاتيديل سيرين) لصفائح مفعلة و خلايا بطانية مفعلة و انزيم (عامل تخثر مفعل) و ركيزة (طليعة انزيمية لعامل التخثر التالي) بالاضافة إلى عامل مساعد

إن شوارد Ca^{++} أساسية في هذه العملية حيث تقوم بتشكيل جسور بين الفوسفوليبيدات الشاردية و ثمالات حمض غاما كاربوكسي غلوتاميك من عوامل التخثر

ملاحظة : تستخدم خالبات الكالسيوم كحمض ايثيلين داي أميد رباعي الأسيتيك EDTA و السيترات لإزالة Ca^{++} من أجل منع التخثر في الأنبوب المخبري (

مثبطات التخثر

من الضروري أن يتم حصر التخثر محليا في موضع الأذية الوعائية

هنالك العديد من المثبطات داخلية المنشأ لعوامل التخثر تتضمن البروتين C و البروتين S و مضاد الثرومبين و مثبط سييل العامل النسيجي

إن آلية عمل العديد من مضادات التخثر (المميعات) كالهيبارين و المركبات المتعلقة به تتضمن تفعيل المثبطات داخلية المنشأ و بشكل خاص مضاد الثرومبين

مضادات التخثر

تعمل مضادات التخثر إما على تثبيط فعل عوامل التخثر (مثبطات الثرومبين كالهيبارين و مشتقاته) أو التأثير على تركيب عوامل التخثر (معاكسات الفيتامين K كالوارفارين)

يمكن تصنيف مضادات التخثر إلى :

أولا – الأدوية المضادة لاصطناع عوامل التخثر : مضادات الفيتامين K

ثانيا – الأدوية المثبطة لفعل العوامل الطبيعية للتخثر :

١ – المثبطات غير المباشرة للثرومبين :

أ- الهيبارين

ب- الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH (Enoxaparin, Dalteparin,)
(Tinzaparin)

ت- مشتقات الهيبارين الصناعية (Fondaparinux)

٢ – المثبطات المباشرة للعامل العاشر Xa : Rivaroxaban, Apixaban

٣ – المثبطات المباشرة للثرومبين

خلالية : Hirudin, Lepirudin, Argatroban, Bivalirudin

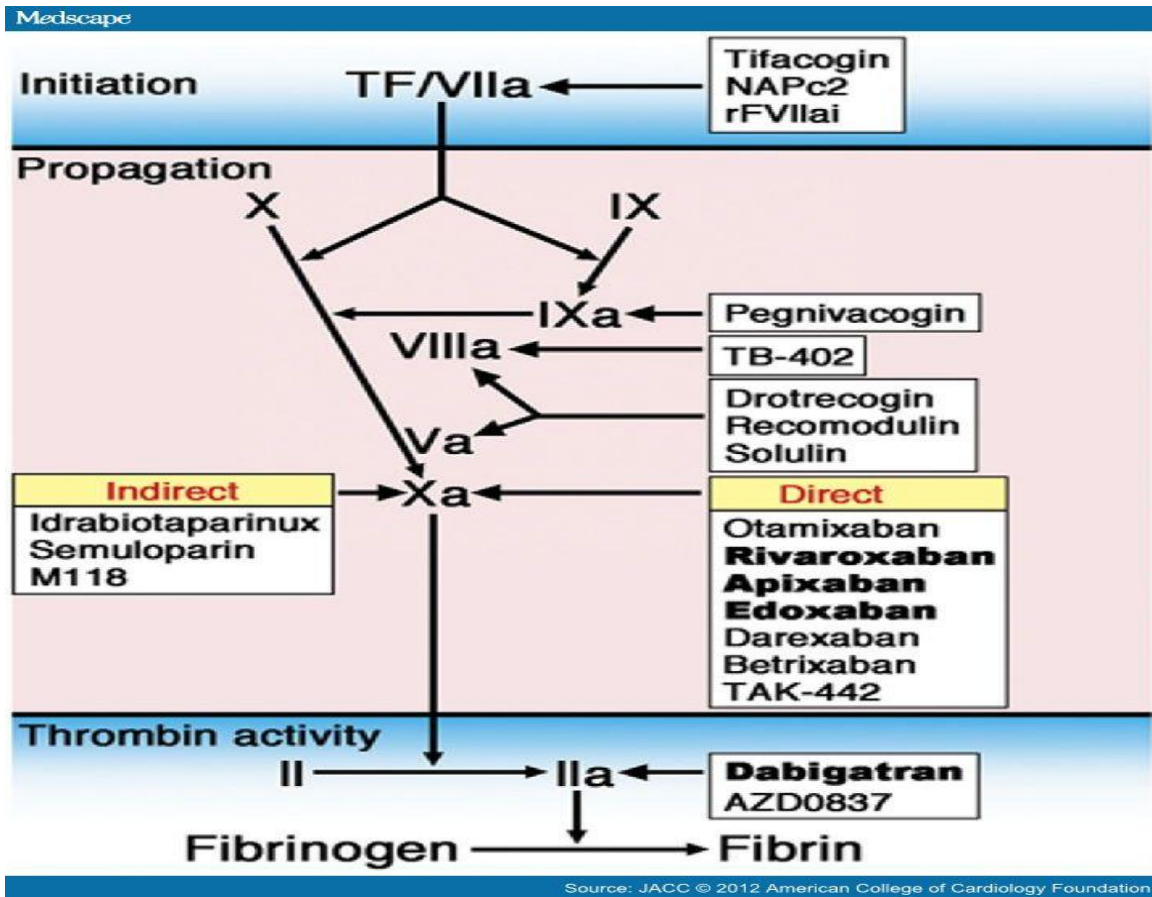
فموية : Dabigatran

أولا - مضادات الفيتامين K

يطلق عليها أيضا مضادات التخثر الفموية و تضم مجموعتين :

١ - المشتقات الكومارينية : Acenocoumarol
Ticloamarol
Warfarine

٢ - مشتقات indonedione : Phenindione
Fluindione



التأثيرات الحركية لمضادات الفيتامين K

تملك مضادات التخثر الفموية تأثيرا مضادا للفيتامين K

يعتبر الفيتامين K عاملا مساعدا و ضروريا لاصطناع الكبد للمركب الطبيعي التخثري PPSB)
عامل ستيورات و العامل المضاد للناعور B (Prothrombine ،Proconvertine ،

يتناقض أو يندعم اصطناع هذه العوامل الأربعة إذا كان الفيتامين K غير جاهز للاصطناع

تحصر مضادات الفيتامين K تنافسيا تأثير أنزيم Vitamine K epoxide Reductase الضروري لاصطناع أنزيم Carboxylase المعتمد على فيتامين K لتصنيع العوامل PPSB الفعالة

تتصف تأثيرات مضادات فيتامين K بأنها متأخرة الظهور و ذلك بسبب اعتمادها على :

سرعة تخريب العامل PPSB المصطنعة و الموجودة في الدوران

نصف العمر الحيوي للعوامل PPSB

عوامل شخصية (وظيفة الكبد و الأمعاء و التغذية)

لا تظهر تأثيرات مضادات الفيتامين K إلا في الحياة لأن إضافة مضادات الفيتامين K إلى الدم في الزجاج لا تبدل من عملية التخثر

تستمر تأثيرات مضادات الفيتامين K عدة أيام بعد وقف استعمالها لذا يجب إيقاف الوارفارين قبل ٣ أيام من العمل الجراحي و مراقبة PT و INR

تستعمل مضادات الفيتامين K حصرا عن طريق الفم و تتطلب في البدء استعمال مقدار كبير (بسبب أهمية ارتباطها ببروتينات البلازما)

تمتص مضادات الفيتامين K بشكل جيد و يبلغ التوافر الحيوي للوارفارين ١٠٠ % على الرغم من أن الطعام يبطئ امتصاصه

ترتبط بشكل كبير ببروتينات البلازما (الوارفارين يرتبط بنسبة ٩٩ % بالألبومين الأمر الذي يمنع انتشاره إلى السائل الدماغي الشوكي و البول و الحليب)

الأدوية ذات الألفة الأعلى للارتباط بالألبومين مثل السلفاميدات تزيح الوارفارين و بالتالي تسبب ارتفاع عابر في فعاليته

وسطي العمر النصفى للوارفارين هو ٤٠ ساعة و لكن هذه المدة تتغير بشكل كبير بين الأشخاص

يعبر الوارفارين الحاجز المشيمي بسهولة و قد يسبب تشوهات للجنين لذا لا يعطى خلال الحمل

مضادات الفيتامين ك

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

الاستعمالات السريرية لمضادات الفيتامين K

منع تطور أو عودة الخثار الوريدي العميق الحاد أو الصمة الرئوية بعد المعالجة البدئية بالهيبارين

الوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي اثناء الجراحة العظمية أو النسائية
يستعمل بشكل وقائي في الحالات التالية :

احتشاء العضلة القلبية الحاد

البدائل الدسامية

الرجفان الأذيني المزمن

مراقبة المعالجة مخبريا

تتم مراقبة العلاج بمضادات الفيتامين K حيويا بمقياس المعدل المعياري العالمي
International Normalized Ratio (INR) الذي يقاس بالمعادلة التالية :

$$INR = (PT Patient / PT Control) \times ISI$$

حيث ISI هي ثابتة التحسس العالمية و هي خاصة بالترومبوبلاستين المستعمل (المقدم من المعمل لكل مجموعة من الترومبوبلاستين)

فإذا كان زمن المريض ٢٤ ثانية و زمن الشاهد ١٢ ثانية و ISI هو ٢ فيكون INR هو ٤

تنحصر الفعالية العلاجية الكافية ل INR بين ٢ و ٣,٥ و يزداد خطر النزف إذا كانت أكبر من ٣,٥

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

التأثيرات غير المرغوبة لمضادات الفيتامين K

التأثير غير المرغوب و الهام هو النزف الذي ينتج غالباً عن زيادة المقدار

تعالج النزوف الصغيرة بوقف الدواء و إعطاء مركبات فيتامين K1 عن طريق الفم

تتطلب النزوف الشديدة إعطاء فيتامين K1 بجرعات أكبر عبر الوريد

يمكن استعمال الدم الكامل أو البلازما الطازجة المجمدة أو البلازما المركزة لوقف النزف

مضادات استطباب مضادات الفيتامين K

المتلازمة النزفية القرحات المعدية العفجية سوابق حوادث و عائية دماغية

التدخلات الجراحية قبل مرور ثلاثة أيام ارتفاع الضغط الشرياني غير المضبوط

المسنين الحوامل

التدخلات الدوائية لمضادات الفيتامين K

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

١. إنقاص اصطناع الفيتامين K في الفلورا المعوية (tetracycline ، neomycine) ، (chloramphenicol ،
 ٢. زيادة الجزء الحر من مضادات الفيتامين K في البلازما لدى إزاحتها من مواقع ارتباطها بالالبومين (phenylbutazone ، fenofibrate)
 ٣. التأثير على الإرقاء (الاسبرين ، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية)
 ٤. تثبيط أنزيمات الكبد المسؤولة عن استقلاب مضادات الفيتامين K (ketoconazole ، miconazole ، fluconazole ، flucytosine ، cimetidine ، allopurinol)
- يتناقض التأثير المضاد للتخثر لمضادات الفيتامين K حيث يتسرع استقلاب مضادات الفيتامين K (rifampicine ، phenobarbital ، griseofulvine)

يمكن معاكسة تأثيرات مضادات الفيتامين K

بالتسريب الوريدي البطيء للمجموعة PPSB و هو تأثير آني

الفيتامين K تسريب وريدي ببطء و هو تأثير متأخر (بعد ٦ ساعات)

يمنع منعاً باتاً إعطاء الحقن العضلية لأي كان خلال فترة المعالجة بمضادات الفيتامين K

ثانياً – الأدوية المثبطة لفعالية العوامل الطبيعية للتخثر

لا تبدل هذه المجموعة الدوائية من اصطناع عوامل التخثر إنما تبدل من تأثيراتها و لا سيما الثرومبين بشكل مباشر أو غير مباشر :

الأدوية المثبطة لفعل العوامل الطبيعية للتخثر :

١ – المثبطات غير المباشرة للثرومبين :

أ- الهيبارين

ب- الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH (Enoxaparin, Dalteparin,) (Tinzaparin)

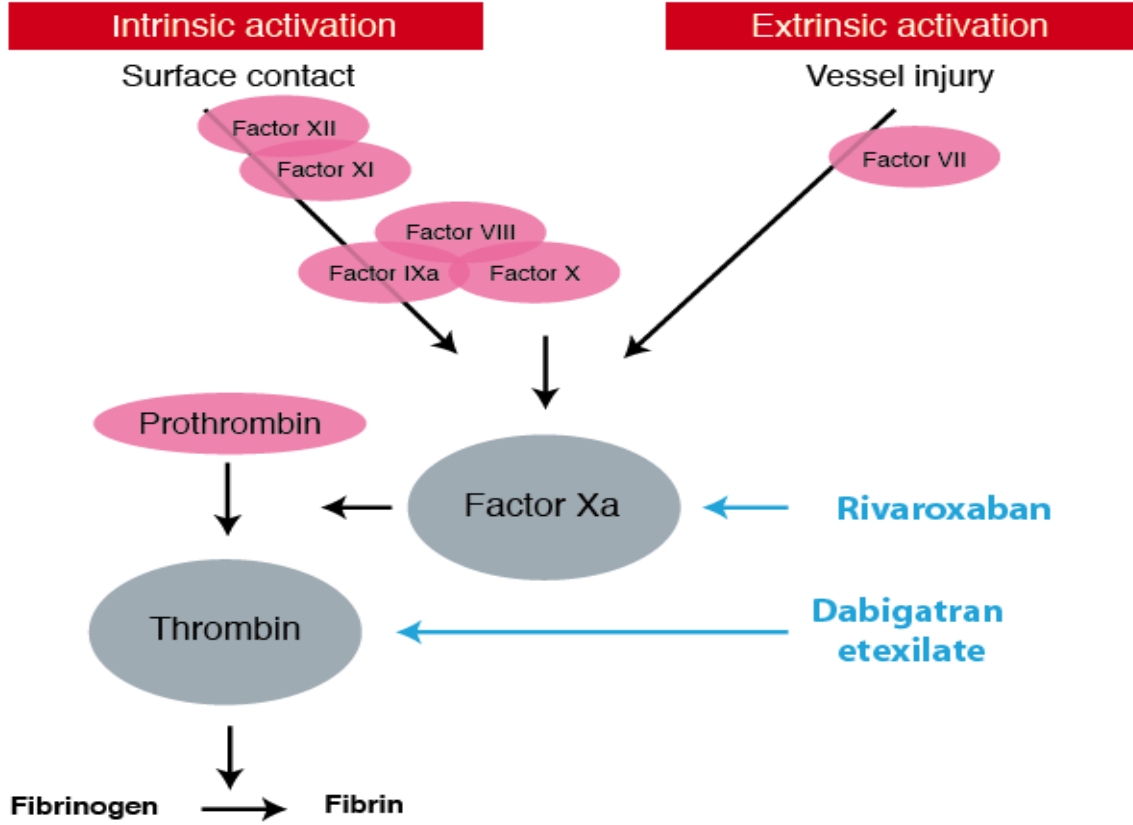
ت- مشتقات الهيبارين الصناعية (Fondaparinux)

٢ – المثبطات المباشرة للعامل العاشر Xa : Rivaroxaban, Apixaban

٣ – المثبطات المباشرة للثرومبين

خلالية : Hirudin, Lepirudin, Argatroban, Bivalirudin

فموية : Dabigatran



المتبطات غير المباشرة للثرومبين

الهيبارين :

هو مضاد تخثر سريع المفعول قابل للحقن يستعمل غالبا على نحو حاد ليؤثر على تشكيل الخثرات

يوجد الهيبارين في الطبيعة على شكل جزيئة كبيرة تشكل معقدا مع الهيستامين في الخلايا البدينة و يكون دوره الفيزيولوجي مجهولا

تم استخلاص الهيبارين المستعمل للاستخدام التجاري من أمعاء الخنزير

الهيبارين غير المجزأ (UH) هو مزيج من سلسلة مستقيمة و جزيئات شاردية من غليكوز أمينو غليكان ذات أوزان جزيئية متفاوتة بشكل واسع

الهيبارين حامضي بقوة بسبب وجود السلفات و مجموعات حمض الغلوتاميك

يمتلك جزيء الهيبارين أعلى كثافة شحنية سالبة ، بين كل الجزيئات الحيوية المعروفة

يعمل الهيبارين كمضاد للتخثر فيمنع تكوّن او امتداد الجلطة الدموية . و لكنه لا يحلل خثرة أو جلطة دموية تم تكوينها بخلاف منشط البلاسمينوجين

من ناحية اخرى يسمح الهيبارين لآليات تحليل الخثرة الدموية الذاتي للعمل طبيعيا و ذلك ليتم التخلص من الخثرات الدموية التي تم تكوينها .

تعتمد آلية تأثير الهيبارين على تثبيط عوامل التخثر الثلاثة الرئيسية : الترومبين ، الترومبولاستين ، البروترومبين

يستخدم الهيبارين بشكل عام مضادا للتخثر بالحالات التالية :



يمكن تمييز نوعين من الهيبارينات :

الهيبارين القياسي غير المجزأ (UH) و هو مكون من جزيئة عديدة السكاريد مكبرثة توجد بشكل طبيعي في الخلايا البدنية في الجسم يتراوح وزنه الجزيئي بين ٥٠٠٠ و ٣٠٠٠٠ دالتون

الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMWH) تشتق من الهيبارين القياسي غير المجزأ يستحصل عليها من تجزئة السلاسل عديدة السكاريد للـ UH كيميائيا أو أنزيميا وزنها الجزيئي ٢٠٠٠ – ١٢٠٠٠ دالتون (وسطيا ٤٠٠٠ – ٥٠٠٠ دالتون)

آلية تأثير الهيبارين

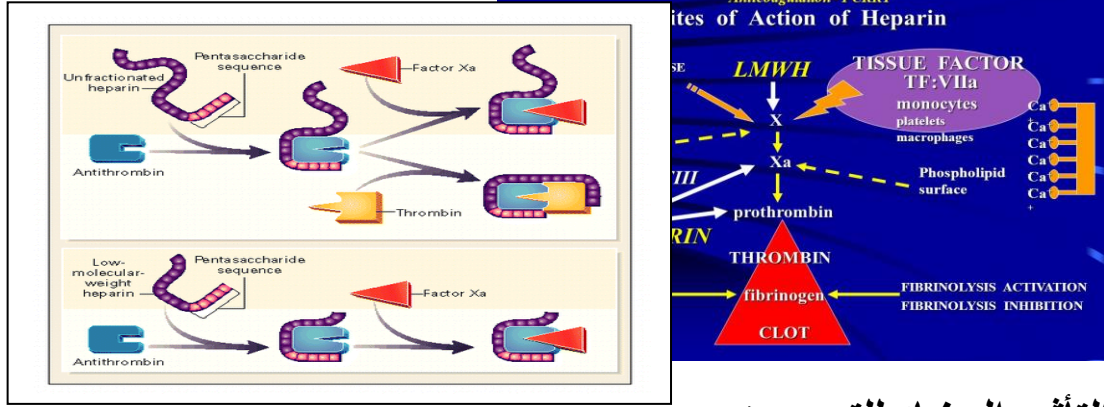
تقوم الهيبارينات بتأثير مضاد للتخثر نتيجة آليتين هما :

آلية مضادة للترومبين

آلية مضادة للعامل العاشر الفعال Xa

تعتمد التأثيرات المضادة للتخثر على وجود بنية خماسية السكاريد Pentasaccharide موزعة بشكل عشوائي على سلاسل الهيبارين

تثبط السلاسل الطويلة للهيبارين العامل العاشر الفعال و الترومبين بينما السلاسل القصيرة للهيبارين ذات الوزن الجزيئي المنخفض لا تثبط سوى العامل العاشر الفعال (السلاسل القصيرة لا تتمكن من التثبيت على الترومبين)



التأثير المضاد للثرومبين

يعمل الهيبارين عند عدد من الأهداف الجزيئية لكن تأثيره المضاد للتخثر يكون تاليا لارتباطه مع مضاد الثرومبين III (Anti thrombin III) الذي يسبب تعطيلها سريعا لعوامل التخثر

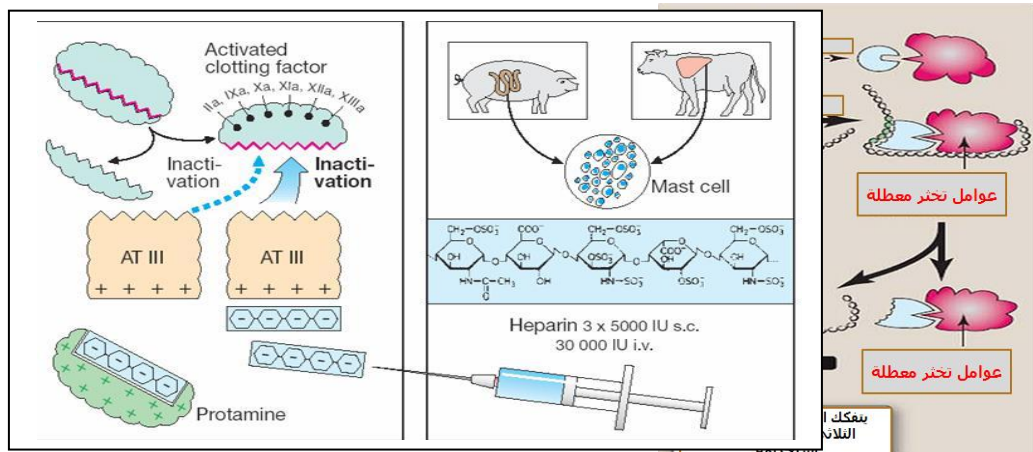
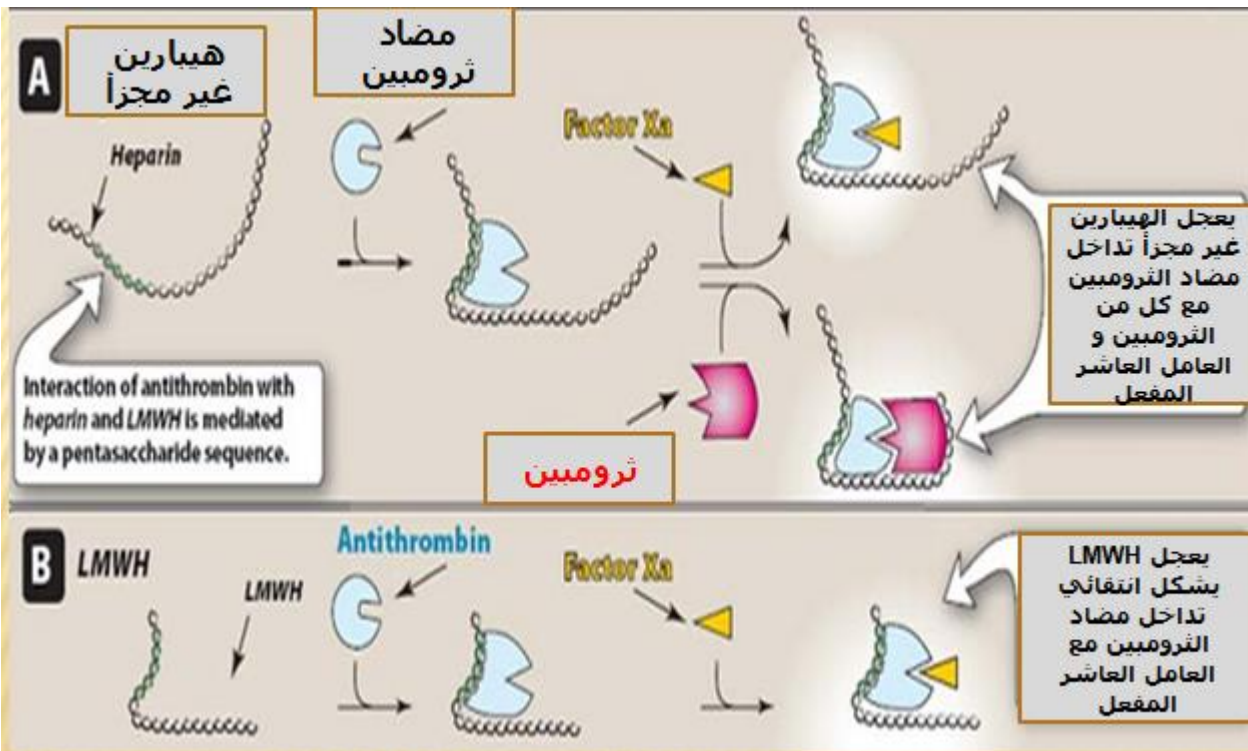
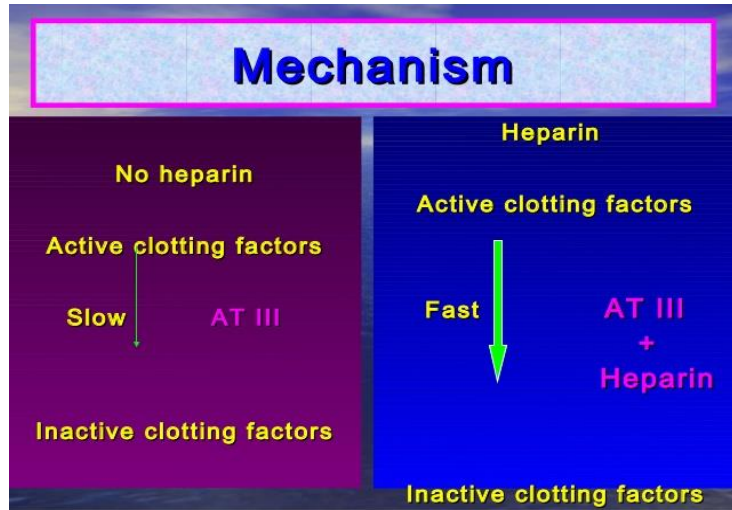
مضاد الثرومبين III (Anti thrombin III) هو ألفا غلوبولين و هو يثبط أنزيمات بروتياز السيرين بما فيها العديد من عوامل التخثر و أهمها الثرومبين (العامل IIa) و العامل العاشر المفعول Xa

في غياب الهيبارين يتداخل مضاد الثرومبين ببطء كبير مع الثرومبين و العامل العاشر المفعول ترتبط جزيئات الهيبارين بمضاد الثرومبين III مسببا تغيرا شكليا فيه يضاعف عمله ألف مرة يفيد الهيبارين أيضا كقالب حفازي من أجل التداخل مع مضاد الثرومبين III و عوامل التخثر المفعلة

كما يعمل كحفاز حقيقي يسمح لمضاد الثرومبين III بالارتباط بشكل سريع مع الثرومبين و العامل العاشر المفعول الجائلين في الدوران و تثبيطهما

و خلافا لذلك فإن الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH تشكل معقدا مع مضاد الثرومبين و تعطل العامل العاشر المفعول بمافيه المتوضع على سطح الصفائح و لكنها لا ترتبط بشدة مع الثرومبين

إن LMWH أقل قدرة من الهيبارين على تفعيل الصفائح الخاملة



التأثير المضاد للعامل العاشر المفعل (Anti Xa)

ترتبط الهيبارينات مع مضاد الثرومبين III مسببة تثبيط تفعيل العامل العاشر المفعول دون الحاجة إلى سلاسل طويلة من الهيبارين

من الناحية العملية كلما كانت الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض تحوي سلاسل قصيرة كلما كان تأثيرها المثبط للعامل العاشر المفعول مسيطرا نسبة للتأثير المثبط للثرومبين

مثلا enoxaparine وزنه الجزيئي بين 3500 و 5500 دالتون فإن النسبة بين التأثير المثبط للعامل العاشر المفعول و التأثير المثبط للثرومبين $\approx 3,5$ بينما tinzaparine الذي يتراوح وزنه الجزيئي بين 3600 و 7500 فإن النسبة ≈ 2

الاستعمالات العلاجية للهيبارين

إن كلا من الهيبارين و LMWH يحدان من امتداد الخثرات و بذلك تمنع تشكل الفايبرين

كان الهيبارين الدواء الرئيسي المضاد للخثار المستعمل لعلاج الخثار الوريدي العميق الحاد و الانصمام الرئوي كما ينقص أيضا من وقوع النوب الخثرية الصمية الناكسة

يستعمل الهيبارين سريريا للوقاية من الخثار الوريدي بعد العمليات الجراحية عند المرضى الخاضعين للجراحة الانتقائية (كتبديل مفصل الورك) و في الطور الحاد من احتشاء العضلة القلبية

كما تنقص المعالجة الحالة للخثار بالهيبارين من عود تخثر الشريان التاجي

يستعمل هذا الدواء أيضا في الأجهزة خارج الجسم مثل آلات التحال و ECMO لمنع الخثار

يعتبر الهيبارين و LMWH من مضادات التخثر المختارة لمعالجة الحوامل اللواتي لديهن بدائل صمامية صناعية قلبية أو المصابات بالخثاري الصمي الوريدي لأن هذه العوامل لا تعبر المشيمة (بسبب كبر حجمها و شحنتها السالبة)

من ميزات الهيبارين أنه ذو بدء فعل سريع و ينتهي مفعوله بسرعة بمجرد إيقاف العلاج لكن استعويض عنه بـ LMWH مثل (Enoxaparin و Dalteparin) نظرا لامكانية حقنها بشكل ملائم تحت الجلد مع الضبط حسب وزن المريض و امتلاكها تأثيرات علاجية متوقعة كما أنها لا تتطلب نفس المراقبة المخبرية التي يتطلبها الهيبارين و بالتالي كلفة مخبرية أقل

كل هذه الميزات جعلت من LMWH العلاج المختار في معالجة المرضى المقيمين في المشفى و في العيادات الخارجية

الحرائك الدوائية للهيبارين

يحدث التأثير المضاد للتخثر للهيبارين خلال دقائق من حقنه الوريدي (Na heparinate) أو بعد 1 - 2 ساعة من حقنه تحت الجلد (Ca heparinate Calciparine*)

بينما تحدث الفعالية الأعظمية ل **LMWH** المضادة للعامل Xa بعد حوالي أربع ساعات من حقنها تحت الجلد (أما الوارفارين فتحتاج فعاليته ٨ - ١٢ ساعة)

يجب أن يعطى الهيبارين حقنا إما عميقا تحت الجلد أو وريديا لأنه لا يستطيع عبور الأغشية بسهولة

تعطى مركبات **LMWH** حقنا تحت الجلد

لاحظ أن إعطاء كلا من الهيبارين و **LMWH** عضليا مضاد استطباب بسبب تشكل ورم دموي

يعطى الهيبارين غالبا بشكل بلعة وريديا لإحداث تأثير فوري مضاد للتخثر و يليها جرعات أخفض أو تسريب وريدي مستمر لمدة ٧ - ١٠ أيام مع معايرة الجرعة بحيث يكون زمن الثروموبلاستين الجزئي المفعل (aPTT) معادلا ١,٥ - ٢,٥ ضعف زمن الشاهد

من غير الضروري الحصول على منسب كهذا في **LMWH** لأن مستوياتها البلازمية و حرائكها الدوائية متوقعة إلا أنه في القصور الكلوي يجب خفض الجرعة

الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض **LMWH**

ازداد استعماله على حساب الهيبارين غير المجزأ في معالجة الانصمام الخثري الوريدي و التناذر الاكليلي الحاد للأسباب التالية :

- ١ . يمكن حقنه تحت الجلد بجرعة مناسبة حسب وزن المريض
- ٢ . يعطي نتائج مشابهة
- ٣ . لا يحتاج إلى نفس المراقبة الحيوية الدقيقة
- ٤ . تكلفة أقل
- ٥ . نصف عمر أطول
- ٦ . أقل إحداثا للنزف و نقص الصفائح المحدث بالهيبارين
- ٧ . لا يمكن معاكسة التأثير بالبروتامين سلفات

مميزات **LMWH** بالمقارنة مع الهيبارين غير المجزأ **UH** :

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

تنشيط أقل لوظيفة الصفائح : أقل إحداثا للنزف

معدل أقل لحدوث نقص الصفائح و التخثر : نقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT ،
تداخل أقل مع العامل الصفحي الرابع PF 4 ، تشكل أقل للأجسام الضدية IgG المرتبطة بالهيبارين

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

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

مراقبة المعالجة بالهيبارينات

تتم مراقبة العلاج بالهيبارين غير المجزأ بواسطة زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (aPTT) الذي يسبر بشكل رئيسي التأثير المضاد للثرومبين anti-IIa بينما تتم مراقبة المعالجة بالهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض باختبار الفعالية المضادة للعامل العاشر الفعال anti-Xa (لا يفيد هنا PTT)

يجب إجراء PTT بعد مرور ٣,٥ - ٤ ساعات على إعطاء آخر جرعة في حال استخدام الهيبارين بشكل حقن وريدي متقطع أما عند استخدامه بتسريب وريدي مستمر نعاير PTT بعد مرور ٦ - ٨ ساعات على إعطاء البلعة الأولية منه و بعد ٦ - ٨ ساعات على تغيير معدل التسريب

يجب في جميع الحالات مراقبة التعداد الصفيحي قبل بدء العلاج بالهيبارين ثم مرة كل اسبوع طوال فترة المعالجة به و ذلك خشية حدوث نقص في الصفيحات و إيقاف العلاج في حال انخفاضها بمعدل ٣٠ - ٥٠ % من المقدار الأولي و استبدالها بمضادات التخثر الفموية

مراقبة المعالجة بالهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي :

لا حاجة لمراقبة المعالجة بالهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي إلا في حال :

١. وجود قصور كلوي

٢. عند البدينين

٣. وجود عوامل خطورة للنزوف

و تتم مراقبة المعالجة بالهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي بمعايرة تعداد الصفائح و تحري الدم الخفي في البراز و الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل إن أمكن ذلك التأثيرات الجانبية للهيبارينات :

على الرغم من الآمال المبكرة بقلّة التأثيرات الجانبية لـ LMWHs فقد تبين أنه يسبب مضاعفات مشابهة لتلك التي للهيبارين و يستثنى من ذلك المشاكل الصمية الخثرية التي تعد أقل شيوعاً مع LMWHs

و أهم هذه التأثيرات الجانبية :

(١) المضاعفات النزفية

(٢) تفاعلات فرط الحساسية

(٣) الخثار

(٤) قلة الصفائح

(٥) اضطراب وظائف الكبد

(٦) تخلخل العظام عند المرضى الموضوعين على معالجة طويلة الأمد بالهيبارين

المضاعفات النزفية :

يعتبر النزف المضاعفة الرئيسية للمعالجة بالهيبارين و للإقلال من هذه المشكلة فمن الضروري مراقبة زمن النزف (BT) بعناية

يمكن تدبير النزف المفرط بإيقاف تسريب الهيبارين أو بالمعالجة بسلفات البروتامين Protamine Sulfate الذي يسرب ببطء و يرتبط شاردياً مع الهيبارين و يشكل معقداً عاطلاً و ثابتاً

من الضروري جداً معايرة جرعة سلفات البروتامين بدقة (تتحدد جرعة هذا المحضر وفقاً لجرعة الهيبارين حيث أن كل ١ مغ من هذا المحضر تعادل ٩٠ وحدة من الهيبارين الرئوي أو ١١٥ وحدة من الهيبارين المعوي و جرعته القصوى ٥٠ مغ) لأن سلفات البروتامين مضاد تخثر ضعيف و الجرعات الزائدة منه قد تحرض نوباً من النزف أو تزيد الاستعداد للنزف

في حالة فرط جرعة الهيبارين نجد أن تركيز الهيبارين المصلي ينقص بسرعة بعد حقنه لذلك يجب تعديل جرعة البروتامين سلفات وفقاً للمدة الزمنية التي مضت على حقن الهيبارين على الشكل التالي :

الزمن الذي مر على إعطاء الهيبارين	جرعة البروتامين (مغ) اللازمة لتعديل ١٠٠ وحدة من الهيبارين
فورا	١ - ١,٥
٣٠ - ٦٠ دقيقة	٠,٥ - ٠,٧٥
أكثر من ساعتين	٠,٢٥ - ٠,٣٧٥

تفاعلات فرط الحساسية:

يتم الحصول على الهيبارين من أمعاء الخنازير لذلك قد تكون مكونة للمستضد تشمل التأثيرات الضارة المحتملة : قشعريرة ، حمى ، شري ، صدمة تأقانية

الختار :

قد يؤدي الإعطاء المزمن أو المتقطع للهيبارين إلى إنفاص فعالية مضاد الترومبين III فيقلل تعطيل عوامل التخثر و بالتالي يزيد من خطر حدوث الخثار للتلليل من هذا الخطر تستخدم جرعات منخفضة من الهيبارين

قلة الصفائح :

يعد ذلك مشكلة شائعة و فيها ينقص عدد الصفائح في الدوران عند مرضى المشافي و تنتج عن عوامل مختلفة أحدها ناجم عن استعمال الهيبارين و يدعى نقص الصفائح المحرض بالهيبارين HIT و قد تم تحديد نمطين من هذا الشذوذ :

النمط الأول : شائع و يتضمن نقصا خفيفا في عدد الصفائح ناجما عن اليات غير مناعية و يحدث في الأيام الخمسة الأولى من المعالجة و لا يعد خطيرا

أما النمط الثاني : فتنفعل الصفائح خلال تفاعل مع المعقد هيبارين - صفائح - عامل رابع و يتوسطه IgG مسببا بذلك تكس الصفائح و إطلاق محتوياتها قد ينتج عن ذلك قلة الصفائح و الخثار و هاتان مضاعفتان خطيرتان للمعالجة بالهيبارين تحدثان بين اليوم الخامس و الرابع عشر من المعالجة و تتراوح شدتهما بين الخفيفة و المهددة للحياة

قد ينقص تعداد الصفائح بمعدل ٥٠ % أو أكثر و قد تحدث مضاعفات خثارية صمية

مع أن النمط الثاني نادر نسبيا إلا أن الاستعمال الواسع للهيبارين قد أدى إلى إبراز دوره في نقص الصفائح بشكل أكبر

من المحتم إيقاف المعالجة بالهيبارين عند هؤلاء المرضى و استخدام مضاد تخثر آخر مثل Argatroban أو Lepirudin

الجرعات الشافية و الوقائية من الهيبارين :

الهيبارين القياسي UH :

الجرعة الشافية : ٤٠٠٠ – ٦٠٠٠ وحدة دولية / كغ / اليوم بالتسريب الوريدي

٥٠٠ وحدة دولية / كغ / اليوم حقنا تحت الجلد

الجرعة الوقائية : تم استبدال UH بالهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض مثلاً

: enoxaparine

الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض :

الجرعة الشافية : ٨٠ مغ مرتان يومياً حقنا تحت الجلد (الاطفال ١ مغ / كغ مرتين يومياً)

الجرعة الوقائية :

الوقاية من الخثار الوريدي العميق : يعطى حقنا تحت الجلد بجرعة ٣٠ مغ / مرتان يومياً بحيث

تعطى الجرعة الأولى بعد ١٢ ساعة من العمل الجراحي العظمي و من ثم كل ١٢ ساعة لمدة ٣

أيام (بما فيها يوم العمل الجراحي) و من ثم يتحول المريض إلى الهيبارين النظامي

وجد أن إعطائه بجرعة ٤٠ مغ مرة واحدة يومياً فعال (بشكل مشابه للبروتوكول السابق) عند

المرضى المقبلين على عمل جراحي نسائي أو عظمي

الوقاية من الخثار الوريدي العميق التالي للعمل الجراحي البطني : يعطى حقنا تحت الجلد

بجرعة ٤٠ مغ مرة واحدة يومياً بحيث تعطى الجرعة الأولى قبل ساعتين من موعد العملية و

نستمر به لمدة ١٠ أيام

نقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT

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

موانع استعمال الهيبارين :

سوابق تحسس أو نقص صفائح بعد المعالجة بالهيبارين

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

التدخلات الجراحية الحديثة على الدماغ أو النخاع الشوكي

تستعمل بحذر في حال وجود قصور كبد او كلية او ارتفاع ضغط شديد عند المسنين

ينصح بعدم مشاركتها مع الأسبرين أو NSAIDs أو Ticlopidine

تشارك بحذر مع مضادات الفيتامين K و الستيرويديات و حالات الخثرات

يمنع الحقن العضلي خلال المعالجة به

دراسة مقارنة بين الهيبارين والـ warfarine

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

Fondaparinux

هو أول دواء صناعي صرف في مجموعة مضادات التخثر خماسية السكريد و هو مشتق بدون فعالية حيوية متغيرة

مؤخرا تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء و الدواء الأمريكية على استخدامه للوقاية من الخثار الوريدي العميق الذي يؤدي إلى الصمة الرئوية عند الذين خضعوا لجراحة كسر الورك أو عملية تبديل الورك أو جراحة تبديل الركبة

هذا الدواء يثبط فقط العامل العاشر المفعّل بشكل انتقائي و يارتباطه الانتقائي بمضاد الثرومبين III فإن هذا الدواء يقوي ٣٠٠ - ١٠٠٠ مرة التفعيل الفطري للعامل العاشر المفعّل بواسطة مضاد الثرومبين

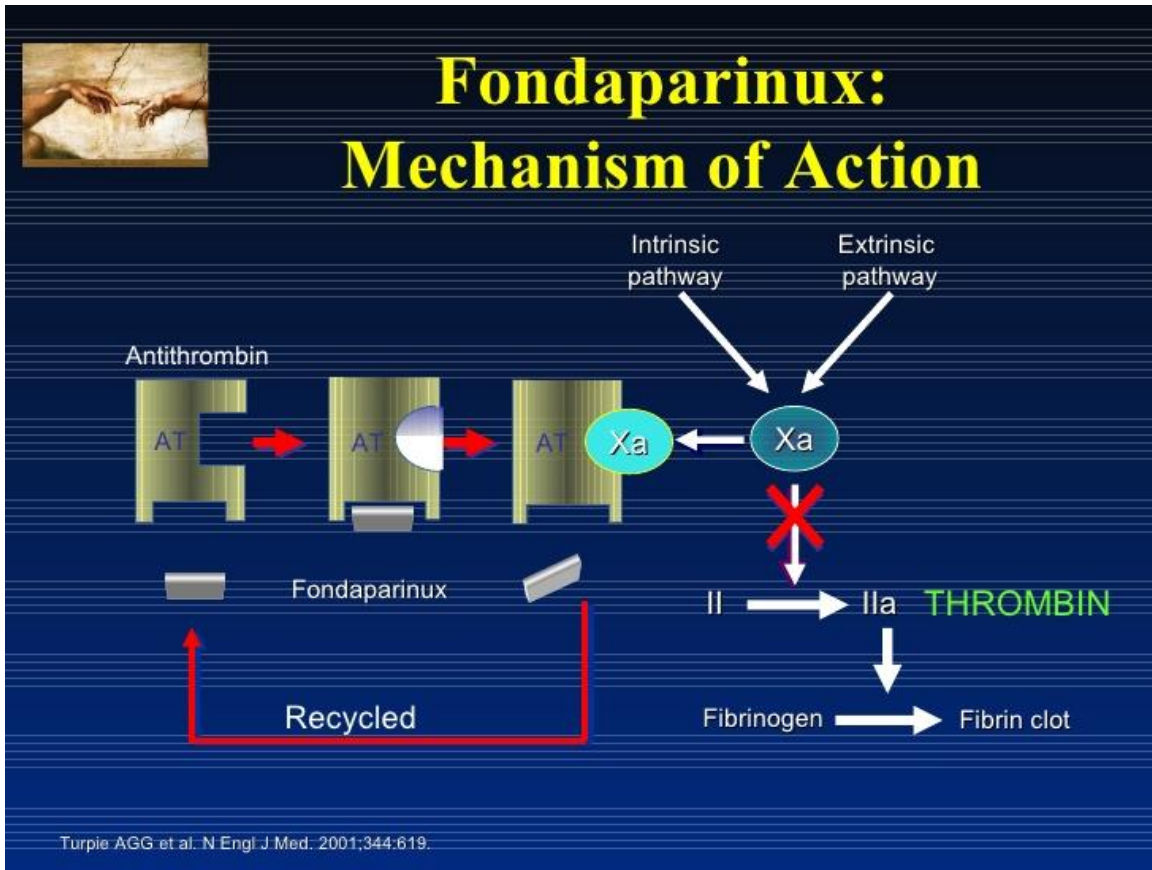
امتصاصه جيد بالحقن تحت الجلد

يتطلب هذا الدواء مراقبة أقل من الهيبارين

يُطرح عن طريق البول بشكل أساسي بدون تبدل و يبلغ العمر النصفى للإطراح ١٧ - ٢١ ساعة

من مضادات استطبابه : القصور الكلوي الشديد

النوب النزفيه هي التأثير الجانبي الرئيسي له أما نقص الصفيحات و خاصة النمط II فهو ليس مشكلة و يستعمل في حال وجود HIT



Rivaroxaban

مركب صغير الحجم يثبط بشكل مباشر الموقع الفعال في العامل X

يعطى عن طريق الفم مع وجبات الطعام

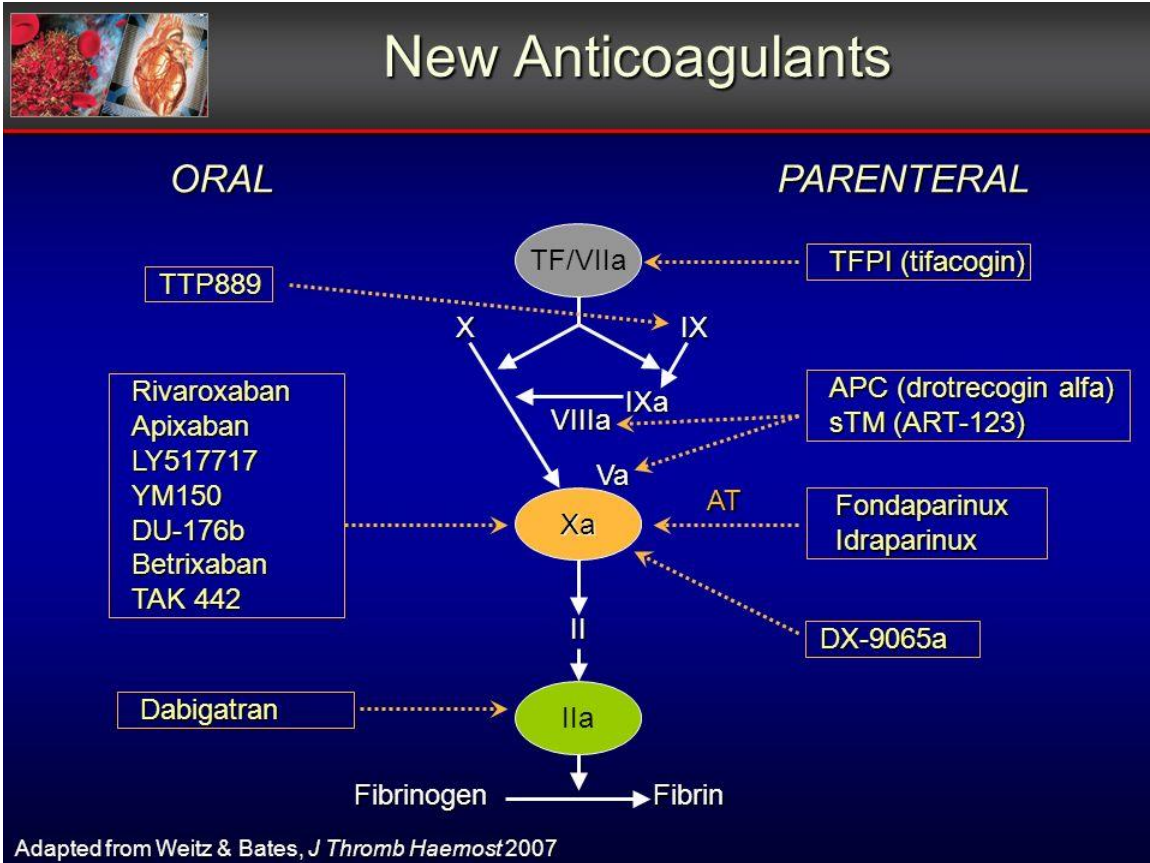
الاستعمالات السريرية :

الوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية عند مرضى الرجفان الأذيني : ٢٠ مغ مرة واحد يوميا

الوقاية من الخثار الوريدي العميق و الصمة الرئوية : ٢٠ مغ مرة واحد يوميا

معالجة الخثار الوريدي العميق و الصمة الرئوية : ١٥ مغ مرتين يوميا لمدة ٢١ يوم ثم ٢٠ مغ مرة واحد يوميا

يستقلب في الكبد و يطرح في البول و البراز



Lepirudin

معاكس مباشر عالي النوعية للثرومبين و هو عديد بيتيد له علاقة وثيقة بالهيرودين الذي هو مثبت للثرومبين مشتق من لعاب العلق الطبي medical leech

يتم إنتاج Lepirudin في خلايا الخميرة بتقنية DNA المأشوب ترتبط جزيئة واحدة منه مع جزيئة واحدة من الثرومبين فتمنع بذلك الفعالية المضادة للخثار للثرومبين

يمتلك تأثيرا ضئيلا على تكس الصفائح

إعطاءه الوريدي فعال في معالجة قلة الصفائح المحرصة بالهيبارين و الاضطرابات الخثرية الصمية الأخرى و يمكنه أن يقي من المضاعفات الصمية الإضافية

نصف عمره الحيوي حوالي الساعة

النزف هو التأثير الضار الرئيسي للمعالجة به و قد يتفاقم إذا تم إشراكه مع أدوية حالة للخطر كالستريبتوكيناز

نصف المعالجين به يطورون أضدادا له و لكن يبقى المعقد دواء – ضد يحتفظ بالفعالية المضادة للخطر

من الضروري مراقبة aPTT عند المرضى المعالجين به

Argatroban

هو مضاد تخثر ذو حجم جزيئي صغير يثبط الثرومبين بشكل مباشر

يستعمل بشكل وقائي لمعالجة الخثار عند المصابين بـ HIT

كما تمت الموافقة على استخدامه خلال التداخلات الاكليلية عبر الجلد عند المرضى المؤهين لـ HIT

يستقلب في الكبد و يمتلك عمرا نصفيا حوالي ٥٠ دقيقة

تتم مراقبته بواسطة Aptt كما يجب مراقبة الخضاب و الهيماتوكريت

و لأنه يستقلب في الكبد يمكن استخدامه عند مرضى القصور الكلوي بينما يجب أن يستخدم بحذر عند مرضى القصور الكبدي

و كما بالنسبة لأدوية الأخرى في هذا الصنف فإن النزف هو التأثير الجانبي الرئيسي فيه

الأدوية الحالة للخرات Thrombolytic Drugs

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

يمارس البلاسمين تأثيره الحال للبروتين على :

الفيبرين الموجود في الخثرات (حل الخثرات)

الفيبرينوجين الجائل في الدوران

تكون الفعالية أكبر عندما تكون الخثرة حديثة التشكل

تفشل المعالجة في ٢٠ % من الحالات كما أن ١٥ % من الشرايين التي تم فتحها بهذه الأدوية تغلق من جديد

في حال احتشاء العضلة القلبية الحاد يحتفظ بالأدوية الحالة للخرثرة لهؤلاء الذين لا يكون التوسيع الاكليلي ممكنا لديهم أو حتى يؤخذ المريض لمركز يقوم بإجراء التداخلات الاكليلية عبر الجلد

يمكن للأدوية الحالة للفيبرين أن تحل كلا من الخثرات الطبيعية و المرضية

الخصائص المشتركة للأدوية الحالة للخرثرات :

آلية الفعل :

تتشترك حالات الخثرات ببعض الملامح المشتركة

تعمل جميعها إما مباشرة أو غير مباشرة على تحويل مولد البلاسمين إلى بلاسمين الذي بدوره يشطر الفايرين فيحل الخثرة

يحدث نوبان الخثرة و عود الإرواء بشكل متكرر جدا عندما تبدأ المعالجة باكراً بعد تشكل الجلطة و ذلك لأن الجلطة تصبح أكثر مقاومة للانحلال مع مرور الوقت

إلا أنه قد تزداد الخثرات الموضعية عند انحلال الجلطة مما يؤدي إلى تعزيز تكس الصفائح و الخثار و يمكن الوقاية من ذلك باستعمال أدوية مضادة للصفائح كالاسبرين أو مانعات التخثر كالهيبارين

الاستعمالات العلاجية :

لقد استعملت الأدوية الحالة للخرثرات أصلاً في معالجة الخثار الوريدي العميق و الانصمام الرئوي الخطير لكن هذه الاستعمالات أصبحت أقل تواتراً الآن

إن قدرتها على إحداث النزف قلل من استعمالها في معالجة احتشاء العضلة القلبية الحاد و الخثار الشرياني المحيطي

تساعد العوامل الحالة للخرثرة على استعادة وظيفة القناطر و التحويلات من خلال حل الجلطات التي تسبب الانسداد

تستعمل الأدوية الحالة للخرثرات أيضاً لحل الخثرات التي تسبب السكتة

الحرانك الدوائية :

في احتشاء العضلة القلبية يعتبر إعطاء الدواء في الأوعية التاجية هو السبيل الأكثر موثوقية لإعادة فتح الشرايين المسدودة و لكن القنطرة القلبية قد لا تكون ممكنة في الفترة العلاجية من ٢ - ٦ ساعات التي يقل بعدها احتمال إنقاذ العضلة القلبية

لذلك تعطى الأدوية الحالة للخرثرة وريدياً لأنه طريق سريع و غير مكلف و ليست له مخاطر القنطرة

التأثيرات غير المرغوبة :

الأدوية الحالة للخرثرات لا تميز بين الفايبرين الموجود في الخرثرة غير المرغوبة و بين الفايبرين في السدادة الإرقائية المفيدة و لذلك يعد النزف تأثيرا جانبيا رئيسيا مثلا بعد حقن حال للخرثرة قد تنزف أفة سابقة غير متوقعة كالقرحة الهضمية

يمنع استعمال هذه الأدوية عند وجود جروح في طور الشفاء و في الحمل و عند وجود قصة حادث و عائي دماغي و في السرطان الانتقالي

باستمرار وجود منبهات مكونة للخرثر قد يعود الخرثر ليتشكل من جديد بعد حل الجلطة البدئي أهم الأدوية الحالة للخرثرات :

(منشأ جرثومي) Streptokinase (Streptase*)

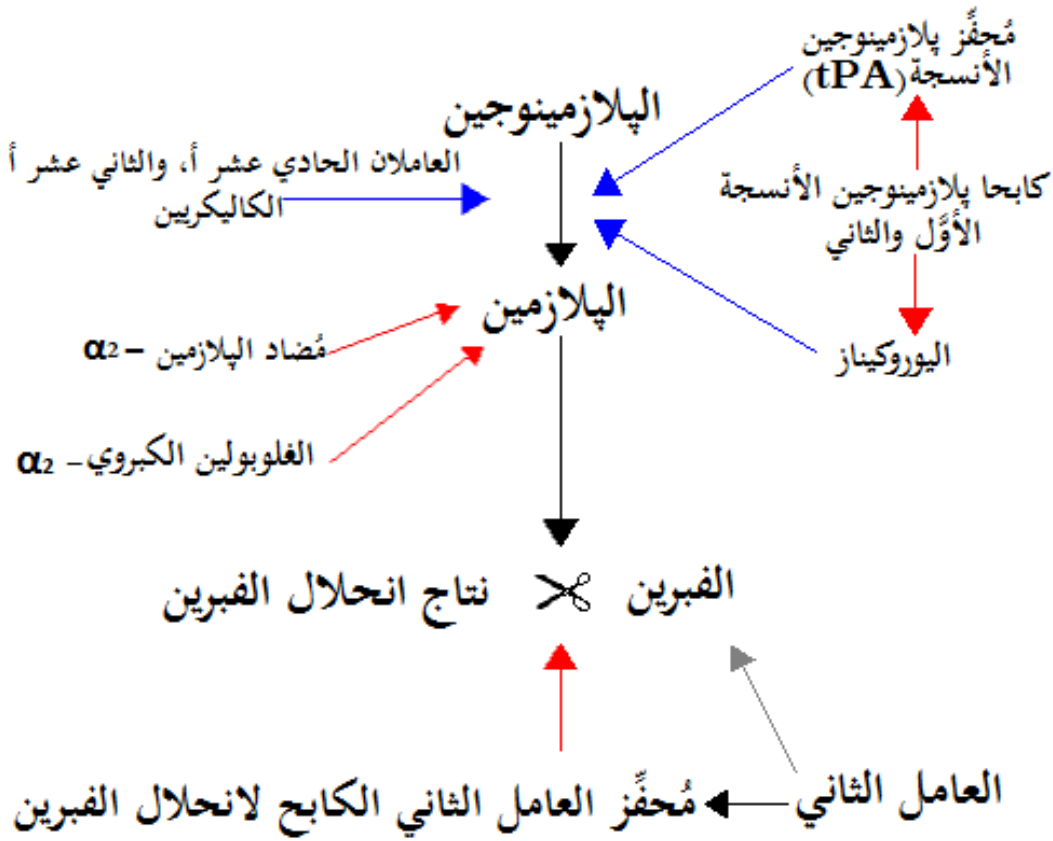
Anistreplase (مركب مكون من Streptokinase و plasminogen) يؤديان إلى جواب مناعي

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

Urokinase (Urokinase*) : أنزيم معزول من بول الإنسان يفعل البلاسمينوجين بشكل مباشر
Alteplase (Activase*) يدعى أيضا البلاسمينوجين النسيجي المفعّل tPA)
Retavase* (Retavase*) Reteplase

Tenecteplase (TNKase*)

نحصل على هذه الأدوية بالهندسة الوراثية و هي باهظة الثمن



Alteplase

عرف سابقا باسم البلازمينوجين النسيجي المفعّل tPA و هو بروتياز سيرين مشتق أصلا من خلايا الميلانوما البشرية و يتم الحصول عليه الآن بتقنية DNA الماشوب

آلية تأثيره :

يمتلك ألفة منخفضة نحو مولد البلاسمين الحر الموجود في البلاسما و لكنه يفعل مولد البلاسمين الموجود في الخثرة أو في السدادة الإرقائية بسرعة لذا يوصف بأنه انتقائي للفايبرين

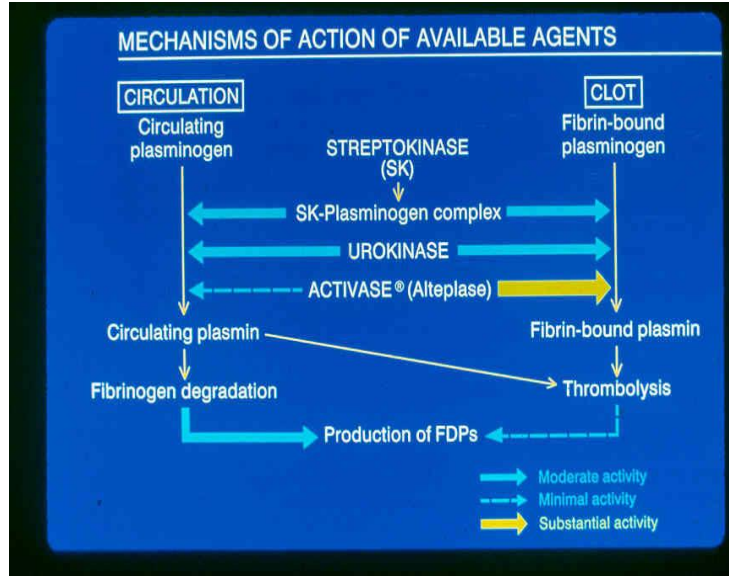
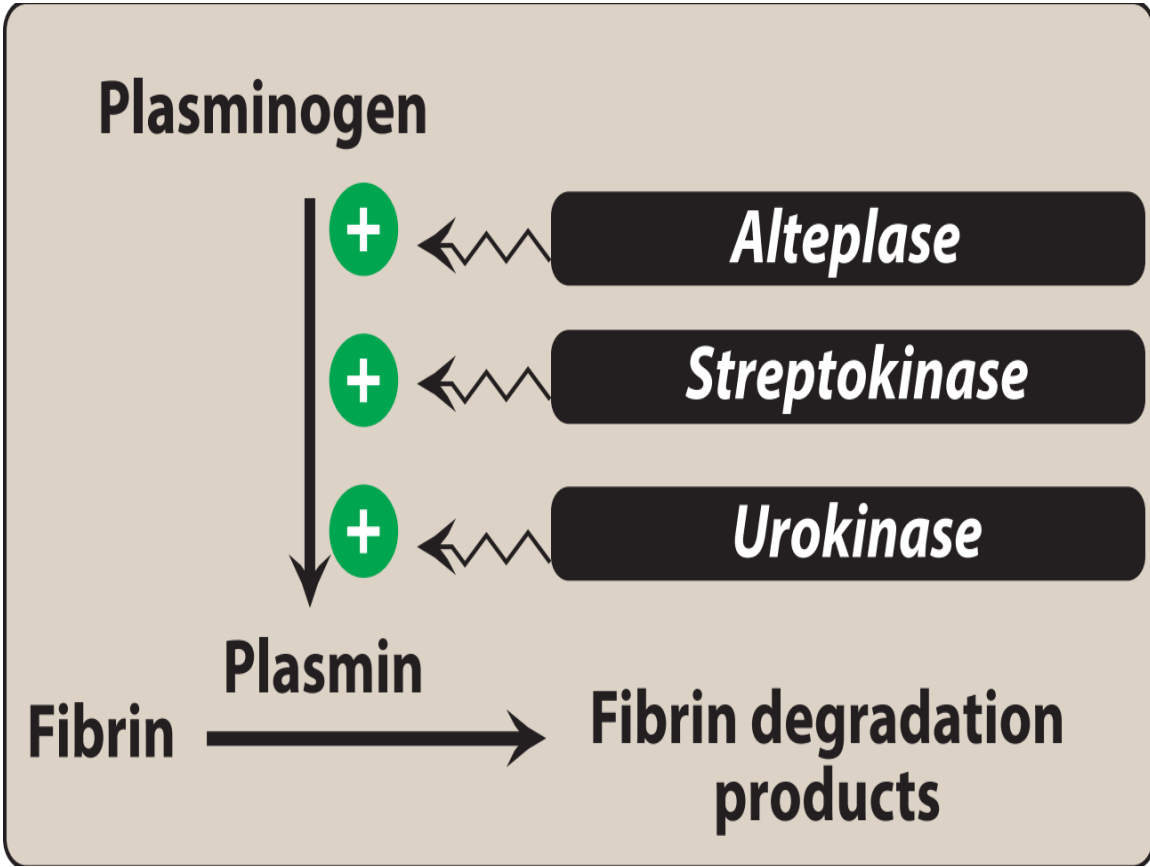
و بجرعاته المنخفضة يملك ميزة حل الفايبرين فقط بدون تقويض غير مرغوب للبروتينات الأخرى و خاصة الفايبرونوجين و بذلك يختلف عن الستربتوكيناز الذي يؤثر على مولد البلاسمين الحر و يحرض حالة عامة من انحلال الفايبرين

استعمالاته العلاجية :

يستعمل لمعالجة احتشاء العضلة القلبية و الانصمام الرئوي الضخم و السكتة الاقفارية الحادة يبدو أنه يتفوق على الستربتوكيناز في إذابته للجلطات القديمة كما أنه قد يرخص لاستعمالات أخرى

يعطى خلال ثلاث ساعات من بدء السكتة الاقفارية فيحسن النتيجة السريرية بشكل كبير

Reteplase هو مشابه للألتيبلاز و يمكن استعماله كبديل



الحرانك الدوائية :

يمتلك عمرا نصفيا قصيرا جدا (حوالي ٥ دقائق) لذلك يعطى بجرعة إجمالية ٠,٩ مغ / كغ يعطى منها ١٠ % على شكل جرعة وريدية و يعطى الباقي خلال ستين دقيقة

قد تحدث مضاعفات نزفية نزوفا دماغية و هضمية

مضادات استطبابه :

يجب عدم فتح وريد مركزي أو خط شرياني غير قابل للنزف
الضغط الشرياني أكثر أو يساوي ١٨٠ مم ز أو الانبساطي أكثر أو يساوي ١١٠ مم ز و هو
معند على النترات و / أو حاصرات قنوات الكالسيوم
الحمل ، النزف الهضمي ، الرض أو الجراحة منذ شهر
الحادث الوعائي الدماغي أو هجمة نقص التروية العابر الحديثين (خلال شهر)
التمسيد القلبي الخارجي المديد ، التنشؤ داخل القحف ، تسلخ الأبهر المحتمل
المرض الكبدى او الكلوي الشديد

Streptokinase ستريبتوكيناز

هو بروتين خارج خلوي منقى مستخرج من مرق مزرعة المجموعة C من العقديات الحالة للدم
بيتا

آلية التأثير :

ليس له فعالية أنزيمية إنما يشكل معقدا مع مولد البلاسمين هذا المعقد الفعال انزيميا يحول مولد
البلاسمين إلى أنزيم البلاسمين الفعال
و بالإضافة إلى حلمة سدادات الفايبرين يحفز هذا المعقد أيضا تقويض الفايبرونوجين و عوامل
التخثر V و VII

الاستعمالات العلاجية :

يستخدم في الانصمام الرئوي الحاد و الخثار الوريدي العميق و احتشاء العضلة القلبية الحاد و
الخثار الشرياني و التحويلات ذات المدخل المسدود

الحرائك الدوائية :

يستخدم خلال أربع ساعات من احتشاء العضلة القلبية و يسرب لمدة ساعة واحدة عمره النصفى
أقل من نصف ساعة

يراقب زمن الثرومبوبلاستين و يضبط على ٢ - ٥ أضعاف قيمة الشاهد و عند إيقاف المعالجة
قد يعطى الهيبارين أو مضادات التخثر الفموية

التأثيرات الجانبية :

الاضطرابات النزفية : يؤدي توليد مولد البلاسمين الدوراني إلى ارتفاع مستويات البلاسمين
الذي قد يؤهب للنزف بأذابته للسدادات الارقائية

في بعض الحالات النزفية المهددة للحياة قد يعطى حمض أمينوكابروئيك

فرط الحساسية :

إن ستريبتوكيناز هو بروتين غريب و مولد للضد يحدث طفح و حمى و نادرا تأق

و حيث أن معظم الأشخاص لديهم إصابة سابقة بالمكورات العقدية خلال حياتهم فمن المحتمل أن تتواجد أضداد دورانية ضد الستريبتوكيناز عند معظم المرضى قد تتحد هذه الأضداد مع الستريبتوكيناز و تعدل من خصائصه الحالة للخرثرة لذلك يجب وصف كميات كافية من الستريبتوكيناز للتغلب على الأضداد و تقديم تركيز علاجي من البلاسمين

إن الحمى و التفاعلات الارجية و فشل المعالجة قد يترافق مع وجود الاضداد

يعدلا وقوع التفاعلات التحسسية حوالي ٣ %

الأدوية المستعملة لمعالجة النزف

قد تكون المشاكل النزفية ناجمة عن حالات مرضية طبيعية مثل الناعور أو ناجمة عن حالات انحلال الفايبرين بعد الجراحة أو استئصال البروستات

قد يحدث النزف بعد استعمال مضادات التخثر

بعض البروتينات الطبيعية و الفيتامين K و المعاكسات التركيبية فعالة في التحكم بهذا النزف فمثلا ينتج الناعور عن عوز عامل التخثر الثامن أو التاسع حاليا تتوفر ركازات لهذه العوامل تفيد في وقف النزف

كما توجد ركازات عامل سابع

النزف في داء فون ويلبيراند تتم السيطرة عليه بنقل الراسب القوي للمريض

تفيد البلازما الطازجة المجمدة في علاج النزوف الناجمة عن عوز عوامل التخثر التي ليست لها ركازات أو في حال عدم توفر هذه الركازات

أيضا يفيد نقل الدم في حالات النزوف الشديدة

الأدوية المضادة لحالات الخثرات

في حال تجاوز الجرعة من حالات الخثرات تفيد الأدوية التالية :

Aminocaproic acid (*Amicar):يثبط تحلل الفيبرين عن طريق الحصر التنافسي

لتفعيل البلاسمينوجين

يعطى وريديا و فمويا

لا يستخدم مالم يوجد إثبات مخبري على وجود فرط انحلال الفيبرين

لا يستخدم عند الحامل و المرضع

لا يستخدم في حال وجود تخثر منشئ داخل الأوعية و البيلة الدموية الناجمة عن النزف من السبيل البولي العلوي

تزداد شدة تأثيراته السمية عند إشراكه مع مانعات الحمل الفموية و الاستروجينات

يعطى فمويا أو وريديا بجرعة ١٠٠ مغ / كغ أو ٣ غ / م ٢ خلال الساعة الأولى و من ثم يتبع بتسريبه المستمر بمعد ٣٣,٣ مغ / كغ / الساعة أما إذا استخدم لتدبير النزف في البيت فهو يعطى فمويا بجرعة ١٠٠ مغ / كغ كل ٦ - ٨ ساعات

Tranexamic acid (Cyclokapron*): مشابه للـ lysine يتنافس على مواقع ارتباط lysine على البلاسمينوجين و البلاسمين و بالتالي منع الارتباط بالفيرين

Aprotinin: مثبط لخميرة سيرين بروتياز فهو يلجم تفعل البلاسمين و الكاليكيرين و الصفحات مما يؤدي لتأثير مضاد لانحلال الفيرين

