

اعداد طالب العلم : احمد عمار

أساسيات علم الأدوية من المبادئ الأساسية إلى التطبيقات السريرية



الوصف:

يتناول هذا الموضوع دراسة علم الأدوية، حيث يركز على المبادئ الأساسية التي تحكم تأثير الأدوية على الجسم، بالإضافة إلى التطبيقات السريرية التي تساعد في تحسين الرعاية الصحية. يهدف إلى تزويد القارئ بفهم شامل لكيفية عمل الأدوية، وكيفية استخدامها بشكل فعال وآمن في الممارسات الطبية.

المقدمة:

يعتبر علم الأدوية من العلوم الحيوية التي تلعب دورًا حيويًا في مجال الطب والرعاية الصحية. يتداخل هذا العلم مع عدة تخصصات، مثل الكيمياء، وعلم الأحياء، وعلم وظائف الأعضاء. من خلال فهم كيفية تأثير الأدوية على العمليات البيولوجية داخل الجسم، يمكن للأطباء والصيادلة تطوير استراتيجيات علاجية فعّالة تساعد في معالجة الأمراض وتحسين جودة الحياة للمرضى. في هذا السياق، سنستعرض المبادئ الأساسية لعلم الأدوية، بالإضافة إلى كيفية تطبيقها في السياقات السريرية المختلفة.

الهداية:

ندعو القارئ إلى استكشاف عالم علم الأدوية، من خلال التركيز على كيفية تأثير الأدوية على الجسم، وفهم الآليات التي تعمل بها، وكيف يمكن استخدام هذه المعرفة لتحسين النتائج الصحية. إن العلم بالتفاصيل الدقيقة لعمل الأدوية يمكن أن يحدث فرقًا كبيرًا في علاج المرضى ورفع مستوى الرعاية الصحية

Contents

THE HISTORY OF PHARMACOLOGY	39
GENERAL PRINCIPLES OF PHARMACOLOGY.....	41
THE NATURE OF DRUGS	41
DRUG-BODY INTERACTIONS	44
DRUG GROUPS	60
DRUG DEVELOPMENT & REGULATION.....	60
NEW DRUG DEVELOPMENT	61
DRUG DISCOVERY.....	61
PRECLINICAL SAFETY & TOXICITY TESTING.....	63
EVALUATION IN HUMANS	65
SOURCES OF INFORMATION	79
REFERENCES	80
CASE STUDY.....	82
MACROMOLECULAR NATURE OF DRUG RECEPTORS.....	84
RELATION BETWEEN DRUG CONCENTRATION & RESPONSE	84
Concentration-Effect Curves & Receptor Binding of Agonists	85
Receptor-Effector Coupling & Spare Receptors	86
Competitive & Irreversible Antagonists	87
Partial Agonists.....	90
Other Mechanisms of Drug Antagonism.....	91
SIGNALING MECHANISMS & DRUG ACTION	92
Intracellular Receptors for Lipid-Soluble Agents.....	94
Ligand-Regulated Transmembrane Enzymes Including Receptor Tyrosine Kinases.....	95
Cytokine Receptors	96
Ion Channels.....	97
G Proteins & Second Messengers	100
Receptor Regulation.....	103
Well-Established Second Messengers.....	105
Interplay Among Signaling Mechanisms	109
Isolation of Signaling Mechanisms.....	109
Phosphorylation: A Common Theme	109
RECEPTOR CLASSES & DRUG DEVELOPMENT	110

RELATION BETWEEN DRUG DOSE & CLINICAL RESPONSE	111
Dose & Response in Patients.....	111
Variation in Drug Responsiveness	115
Clinical Selectivity: Beneficial Versus Toxic Effects of Drugs.....	118
REFERENCES	120
CASE STUDY.....	122
PHARMACOKINETICS.....	129
Volume of Distribution.....	131
Clearance.....	132
Half-Life	134
Drug Accumulation	135
Bioavailability	136
Rate of Absorption	138
Extraction Ratio & the First-Pass Effect	139
Alternative Routes of Administration & the First-Pass Effect.....	139
THE TIME COURSE OF DRUG EFFECT	140
Immediate Effects	140
Delayed Effects	142
Schedule-Dependent Effects	142
Cumulative Effects.....	142
THE TARGET CONCENTRATION APPROACH TO DESIGNING A RATIONAL DOSAGE REGIMEN.....	143
Maintenance Dose	143
Loading Dose.....	145
TARGET CONCENTRATION INTERVENTION: APPLICATION OF PHARMACOKINETICS & PHARMACODYNAMICS TO DOSE INDIVIDUALIZATION	146
Pharmacokinetic Variables.....	147
Pharmacodynamic Variables	148
INTERPRETATION OF DRUG CONCENTRATION MEASUREMENTS	149
Clearance.....	149
Dosing History	150
Timing of Samples for Concentration Measurement.....	150
Initial Predictions of Volume of Distribution & Clearance	151
Revising Individual Estimates of Volume of Distribution & Clearance	152
REFERENCES	153
CASE STUDY.....	154

THE ROLE OF BIOTRANSFORMATION IN DRUG DISPOSITION	155
MICROSOMAL MIXED FUNCTION OXIDASE SYSTEM & PHASE I REACTIONS	158
HUMAN LIVER P450 ENZYMES.....	165
Enzyme Induction.....	174
Enzyme Inhibition	176
PHASE II REACTIONS.....	176
METABOLISM OF DRUGS TO TOXIC PRODUCTS	180
CLINICAL RELEVANCE OF DRUG METABOLISM	182
Individual Differences	184
Genetic Factors	184
LEGAL FACTORS (USA)	187
Commensal Gut Microbiota.....	200
Diet & Environmental Factors	200
Age & Sex	201
Drug-Drug Interactions (DDIs) During Metabolism.....	201
Interactions Between Drugs & Endogenous Compounds.....	208
Diseases Affecting Drug Metabolism	208
Metabolism of Therapeutic Biologics.....	210
REFERENCES	213
CASE STUDY.....	218
GENETIC VARIATIONS IN ENZYMES	220
PHASE I ENZYMES.....	220
CYP2D6.....	224
REFERENCES	229
COMBINED TOXICITY	234
COMPLIANCE.....	239
CYP2C19	245
CYP2C9	246
CYP2B6	246
PHASE II ENZYMES.....	248
OTHER ENZYMES	250
GENETIC VARIATIONS IN TRANSPORTERS	252
ORGANIC ANION TRANSPORTER (OATP1B1)	252
BREAST CANCER RESISTANCE PROTEIN (BCRP, ABCG2)	253
ORGANIC CATION TRANSPORTER 1 (OCT1, SLC22A1).....	253
GENETIC VARIATIONS IN IMMUNE SYSTEM FUNCTION	254

DRUG-INDUCED HYPERSENSITIVITY REACTIONS	254
IFNL3 (IL-28B).....	257
POLYGENIC EFFECTS	258
CYP2C9 & VKORC1.....	258
EPIGENOMICS	259
FUTURE DIRECTIONS.....	260
REFERENCES	260
Reviews	264
CASE STUDY.....	265
ANATOMY OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM.....	266
NEUROTRANSMITTER CHEMISTRY OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM.....	270
Cholinergic Transmission.....	270
PHARMACODYNAMIC MECHANISMS.....	271
Adrenergic Transmission	276
Cotransmitters in Cholinergic & Adrenergic Nerves	279
AUTONOMIC RECEPTORS.....	282
ELECTRONIC PRESCRIBING (E-PRESCRIBING).....	283
NONADRENERGIC, NONCHOLINERGIC (NANC) NEURONS.....	285
FUNCTIONAL ORGANIZATION OF AUTONOMIC ACTIVITY	287
Central Integration	287
PHARMACOLOGIC MODIFICATION OF AUTONOMIC FUNCTION	295
INAPPROPRIATE DRUG PRESCRIPTIONS.....	297
REFERENCES	303
CASE STUDY.....	306
SPECTRUM OF ACTION OF CHOLINOMIMETIC DRUGS.....	307
MODE OF ACTION OF CHOLINOMIMETIC DRUGS	310
BASIC PHARMACOLOGY OF THE DIRECT-ACTING CHOLINOCEPTOR STIMULANTS.....	311
BASIC PHARMACOLOGY OF THE INDIRECT-ACTING CHOLINOMIMETICS	325
CLINICAL PHARMACOLOGY OF THE CHOLINOMIMETICS.....	331
REFERENCES	344
<hr/>	
CASE STUDY.....	347
BASIC PHARMACOLOGY OF THE MUSCARINIC RECEPTOR-BLOCKING DRUGS	348
CLINICAL PHARMACOLOGY OF THE MUSCARINIC RECEPTOR-BLOCKING DRUGS	358
BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY OF THE GANGLION-BLOCKING DRUGS	367
PHARMACOKINETIC MECHANISMS.....	369

REFERENCES	375
POOR PRESCRIPTION WRITING	376
Treatment of Anticholinesterase Poisoning	380
CASE STUDY	380
MOLECULAR PHARMACOLOGY UNDERLYING THE ACTIONS OF SYMPATHOMIMETIC DRUGS	382
MEDICINAL CHEMISTRY OF SYMPATHOMIMETIC DRUGS	393
ORGAN SYSTEM EFFECTS OF SYMPATHOMIMETIC DRUGS	395
SPECIFIC SYMPATHOMIMETIC DRUGS	405
INDIRECT-ACTING SYMPATHOMIMETICS	408
THERAPEUTIC USES OF SYMPATHOMIMETIC DRUGS	412
PREDICTABILITY OF DRUG INTERACTIONS	417
OMISSION OF INFORMATION	419
REFERENCES	427
CASE STUDY	429
BASIC PHARMACOLOGY OF THE ALPHA-RECEPTOR ANTAGONIST DRUGS	430
SPECIFIC AGENTS	433
OTHER ALPHA-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS	435
CLINICAL PHARMACOLOGY OF THE ALPHA-RECEPTOR-BLOCKING DRUGS	436
BASIC PHARMACOLOGY OF THE BETA-RECEPTOR ANTAGONIST DRUGS	439
SPECIFIC AGENTS	450
CLINICAL PHARMACOLOGY OF THE BETA-RECEPTOR-BLOCKING DRUGS	452
CHOICE OF A BETA-ADRENOCEPTOR ANTAGONIST DRUG	456
CLINICAL TOXICITY OF THE BETA-RECEPTOR ANTAGONIST DRUGS	457
PRESCRIBING ERRORS	460
REFERENCES	470
CASE STUDY	472
HYPERTENSION & REGULATION OF BLOOD PRESSURE	473
BASIC PHARMACOLOGY OF ANTIHYPERTENSIVE AGENTS	478
DRUGS THAT ALTER SODIUM & WATER BALANCE	480
INHIBITORS OF ANGIOTENSIN	486
VASODILATORS	490
DRUGS THAT ALTER SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM FUNCTION	496
CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIHYPERTENSIVE AGENTS	510
OUTPATIENT THERAPY OF HYPERTENSION	511
MANAGEMENT OF HYPERTENSIVE EMERGENCIES	513
REFERENCES	526

CASE STUDY.....	532
PATHOPHYSIOLOGY OF ANGINA.....	534
Determinants of Myocardial Oxygen Demand.....	534
Determinants of Coronary Blood Flow & Myocardial Oxygen Supply	535
Determinants of Vascular Tone.....	535
BASIC PHARMACOLOGY OF DRUGS USED TO TREAT ANGINA	537
NITRATES & NITRITES	537
OTHER NITRO-VASODILATORS.....	549
CALCIUM CHANNEL-BLOCKING DRUGS	549
BETA-BLOCKING DRUGS	558
NEWER ANTIANGINAL DRUGS	559
CLINICAL PHARMACOLOGY OF DRUGS USED TO TREAT ANGINA	562
TREATMENT OF PERIPHERAL ARTERY DISEASE & INTERMITTENT CLAUDICATION	565
REFERENCES.....	573
CASE STUDY.....	577
Control of Normal Cardiac Contractility.....	579
Pathophysiology of Heart Failure.....	582
Pathophysiology of Cardiac Performance	585
BASIC PHARMACOLOGY OF DRUGS USED IN HEART FAILURE	587
OTHER POSITIVE INOTROPIC DRUGS USED IN HEART FAILURE.....	592
DRUGS WITHOUT POSITIVE INOTROPIC EFFECTS USED IN HEART FAILURE	594
CLINICAL PHARMACOLOGY OF DRUGS USED IN HEART FAILURE	597
MANAGEMENT OF CHRONIC HEART FAILURE	599
MANAGEMENT OF DIASTOLIC HEART FAILURE.....	605
MANAGEMENT OF ACUTE HEART FAILURE.....	606
REFERENCES.....	618
CASE STUDY.....	625
ELECTROPHYSIOLOGY OF NORMAL CARDIAC RHYTHM.....	627
Ionic Basis of Membrane Electrical Activity	628
The Active Cell Membrane.....	631
The Effect of Membrane Potential on Excitability.....	634
MECHANISMS OF ARRHYTHMIAS	635
Disturbances of Impulse Formation.....	635
Disturbances of Impulse Conduction	643
BASIC PHARMACOLOGY OF THE ANTIARRHYTHMIC AGENTS.....	646

SPECIFIC ANTIARRHYTHMIC AGENTS.....	649
SODIUM CHANNEL-BLOCKING DRUGS (CLASS 1).....	656
BETA-ADRENOCEPTOR-BLOCKING DRUGS (CLASS 2)	664
DRUGS THAT PROLONG EFFECTIVE REFRACTORY PERIOD BY PROLONGING THE ACTION POTENTIAL (CLASS 3)	664
CALCIUM CHANNEL-BLOCKING DRUGS (CLASS 4).....	669
MISCELLANEOUS ANTIARRHYTHMIC AGENTS & OTHER DRUGS THAT ACT ON CHANNELS	671
PRINCIPLES IN THE CLINICAL USE OF ANTIARRHYTHMIC AGENTS.....	674
REFERENCES	686
CASE STUDY.....	692
PROXIMAL TUBULE.....	698
LOOP OF HENLE.....	699
DISTAL CONVOLUTED TUBULE	700
COLLECTING TUBULE SYSTEM.....	701
RENAL AUTACOIDS	704
BASIC PHARMACOLOGY OF DIURETIC AGENTS.....	706
CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS.....	706
SODIUM GLUCOSE COTRANSPORTER 2 (SGLT2) INHIBITORS.....	711
LOOP DIURETICS.....	712
THIAZIDES.....	719
POTASSIUM-SPARING DIURETICS.....	723
AGENTS THAT ALTER WATER EXCRETION (AQUARETICS).....	729
DIURETIC COMBINATIONS	734
CLINICAL PHARMACOLOGY OF DIURETIC AGENTS.....	736
EDEMATOUS STATES.....	736
NONEDEMATOUS STATES	739
REFERENCES	752
CASE STUDY.....	764
HISTAMINE	765
BASIC PHARMACOLOGY OF HISTAMINE.....	765
CLINICAL PHARMACOLOGY OF HISTAMINE.....	773
HISTAMINE ANTAGONISTS	773
HISTAMINE RECEPTOR ANTAGONISTS.....	774
H1-RECEPTOR ANTAGONISTS	774
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS.....	785
H3- & H4-RECEPTOR ANTAGONISTS.....	786

SEROTONIN (5-HYDROXYTRYPTAMINE)	786
BASIC PHARMACOLOGY OF SEROTONIN.....	787
CLINICAL PHARMACOLOGY OF SEROTONIN.....	797
SEROTONIN ANTAGONISTS	806
SEROTONIN RECEPTOR ANTAGONISTS.....	807
THE ERGOT ALKALOIDS	808
BASIC PHARMACOLOGY OF ERGOT ALKALOIDS.....	809
CLINICAL PHARMACOLOGY OF ERGOT ALKALOIDS.....	814
INTRODUCTION.....	830
REFERENCES	833
Histamine	833
Serotonin.....	834
Ergot Alkaloids: Historical	835
Migraine and Postpartum Hemorrhage: Pharmacology	836
Obesity	837
CASE STUDY.....	838
VASOCONSTRICTORS.....	840
ANGIOTENSIN.....	840
ENDOTHELINS	854
NEUROPEPTIDE Y	858
UROTENSIN	860
VASODILATORS.....	861
KININS	861
NATRIURETIC PEPTIDES.....	867
VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE	872
SUBSTANCE P.....	873
NEUROTENSIN.....	875
CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE	876
ADRENOMEDULLIN	878
RELAXIN.....	879
<hr/>	
UROCORTINS.....	882
VASOACTIVE PEPTIDES: SUMMARY AND PERSPECTIVE	883
ELEMENTS OF THE PRESCRIPTION	891
REFERENCES	897
Vasoconstrictors.....	898

Vasodilators.....	902
CASE STUDY.....	911
ARACHIDONIC ACID & OTHER POLYUNSATURATED PRECURSORS.....	911
SYNTHESIS OF EICOSANOIDS.....	914
Products of Prostaglandin Endoperoxide Synthases (Cyclooxygenases)	914
Products of Lipoxygenase.....	916
Epoxygenase Products	918
Isoeicosanoids.....	919
BASIC PHARMACOLOGY OF EICOSANOIDS.....	920
MECHANISMS & EFFECTS OF EICOSANOIDS	920
INHIBITION OF EICOSANOID SYNTHESIS	936
CLINICAL PHARMACOLOGY OF EICOSANOIDS	937
DIETARY MANIPULATION OF ARACHIDONIC ACID METABOLISM	947
REFERENCES.....	950
INTRODUCTION.....	951
DISCOVERY OF ENDOGENOUSLY GENERATED NITRIC OXIDE.....	952
NITRIC OXIDE SYNTHESIS, SIGNALING MECHANISMS, & INACTIVATION	952
PHARMACOLOGIC MANIPULATION OF NITRIC OXIDE.....	957
NITRIC OXIDE IN DISEASE.....	960
VASCULAR EFFECTS.....	960
SEPTIC SHOCK	961
INFECTION & INFLAMMATION	962
THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM.....	963
THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM.....	963
RESPIRATORY DISORDERS	964
REFERENCES.....	965
CASE STUDY.....	966
PATHOGENESIS OF ASTHMA	968
BASIC PHARMACOLOGY OF AGENTS USED IN THE TREATMENT OF ASTHMA.....	971
SYMPATHOMIMETIC AGENTS.....	971
METHYLXANTHINE DRUGS.....	976
ANTIMUSCARINIC AGENTS.....	980
CORTICOSTEROIDS	982
LEUKOTRIENE PATHWAY INHIBITORS	985
TARGETED (MONOCLONAL ANTIBODY) THERAPY.....	986
FUTURE DIRECTIONS OF ASTHMA THERAPY.....	989

CLINICAL PHARMACOLOGY OF DRUGS USED IN THE TREATMENT OF ASTHMA.....	990
BRONCHODILATORS	991
MUSCARINIC ANTAGONISTS	992
CORTICOSTEROIDS	992
LEUKOTRIENE ANTAGONISTS	994
TARGETED THERAPY.....	994
MANAGEMENT OF ACUTE ASTHMA	995
PROSPECTS FOR PREVENTION	995
TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)	995
REFERENCES	1009
Pathophysiology of Airway Disease	1009
Asthma Treatment	1009
Beta Agonists.....	1010
Methylxanthines & Roflumilast.....	1010
Corticosteroids	1011
Antimuscarinic Drugs	1012
Leukotriene Pathway Inhibitors	1012
Anti-IgE Therapy.....	1013
Targeted Monoclonal Antibody Therapy.....	1013
Future Directions of Asthma Therapy	1013
Management of Acute Asthma	1014
Prospects for Prevention.....	1014
Treatment of COPD	1015
INTRODUCTION.....	1016
ORGANIZATION OF THE CNS	1017
Neurons.....	1017
Neuroglia.....	1018
Blood-Brain Barrier	1019
ION CHANNELS & NEUROTRANSMITTER RECEPTORS.....	1019
THE SYNAPSE & SYNAPTIC POTENTIALS.....	1024
<hr/>	
SITES OF DRUG ACTION	1025
CELLULAR ORGANIZATION OF THE BRAIN.....	1027
Hierarchical Systems	1027
Nonspecific or Diffuse Neuronal Systems	1028
CENTRAL NEUROTRANSMITTERS	1029

Amino Acid Neurotransmitters	1035
Monoamine Neurotransmitters	1039
Neuropeptides	1041
Orexin	1042
Other Signaling Substances.....	1042
REFERENCES	1045
CASE STUDY.....	1046
BASIC PHARMACOLOGY OF SEDATIVE-HYPNOTICS.....	1047
CHEMICAL CLASSIFICATION.....	1048
BENZODIAZEPINE ANTAGONISTS: FLUMAZENIL	1064
CLINICAL PHARMACOLOGY OF SEDATIVE-HYPNOTICS.....	1065
TREATMENT OF ANXIETY STATES.....	1065
TREATMENT OF SLEEP PROBLEMS	1067
OTHER THERAPEUTIC USES.....	1068
CLINICAL TOXICOLOGY OF SEDATIVE-HYPNOTICS.....	1069
THE PRESCRIPTION.....	1077
REFERENCES	1078
CASE STUDY.....	1081
BASIC PHARMACOLOGY OF ETHANOL	1082
CLINICAL PHARMACOLOGY OF ETHANOL	1096
MANAGEMENT OF ACUTE ALCOHOL INTOXICATION.....	1096
MANAGEMENT OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME	1097
TREATMENT OF ALCOHOLISM.....	1098
PHARMACOLOGY OF OTHER ALCOHOLS.....	1101
METHANOL	1101
ETHYLENE GLYCOL	1103
REFERENCES	1106
CASE STUDY.....	1109
CLASSIFICATION OF SEIZURES	1111
TREATMENT OF EPILEPSY.....	1112
MECHANISMS OF ACTION.....	1113
PHARMACOKINETICS.....	1116
MEDICATIONS USED FOR FOCAL (PARTIAL ONSET) SEIZURES.....	1117
MEPHENYTOIN, ETHOTOIN, & PHENACEMIDE	1130
RETIGABINE (EZOGABINE).....	1134
MEDICATIONS EFFECTIVE FOR FOCAL SEIZURES & CERTAIN GENERALIZED ONSET SEIZURE TYPES.....	1136

MEDICATIONS EFFECTIVE FOR GENERALIZED ONSET SEIZURES	1146
VALPROATE AND DIVALPROEX SODIUM	1146
MEDICATIONS EFFECTIVE FOR GENERALIZED ABSENCE SEIZURES	1151
TRIMETHADIONE.....	1153
MEDICATIONS EFFECTIVE FOR MYOCLONIC SEIZURES SUCH AS IN THE SYNDROME OF JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY	1153
MEDICATIONS EFFECTIVE FOR ATONIC SEIZURES SUCH AS IN THE LENNOX-GASTAUT SYNDROME	1154
MEDICATIONS EFFECTIVE FOR DRAVET SYNDROME.....	1155
FENFLURAMINE.....	1158
MEDICATIONS EFFECTIVE FOR INFANTILE SPASMS (WEST SYNDROME).....	1158
EVEROLIMUS FOR FOCAL ONSET SEIZURES ASSOCIATED WITH TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX ..	1160
GANAXOLONE	1161
OTHER MEDICATIONS USED IN MANAGEMENT OF SEIZURES AND EPILEPSY.....	1162
BENZODIAZEPINES	1162
CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS.....	1163
ADDITIONAL TOPICS.....	1165
ANTISEIZURE MEDICATIONS IN DEVELOPMENT	1174
REFERENCES	1185
REFERENCES	1193
CASE STUDY.....	1197
MECHANISM OF GENERAL ANESTHETIC ACTION.....	1199
INHALED ANESTHETICS	1200
PHARMACOKINETICS.....	1201
PHARMACODYNAMICS	1209
ENVIRONMENTAL IMPACT OF INHALED ANESTHETICS.....	1216
INTRAVENOUS ANESTHETICS	1217
FOSPROPOFOL.....	1224
BARBITURATES	1224
BENZODIAZEPINES	1227
OPIOID ANALGESICS IN ANESTHESIA	1236
<hr/>	
CURRENT CLINICAL PRACTICE	1236
AWARENESS DURING ANESTHESIA	1236
REFERENCES	1238
CASE STUDY.....	1239
RECOMMENDED IMMUNIZATION OF ADULTS FOR TRAVEL	1241

RATIONAL PRESCRIBING.....	1243
BASIC PHARMACOLOGY OF LOCAL ANESTHETICS.....	1246
CLINICAL PHARMACOLOGY OF LOCAL ANESTHETICS.....	1256
COMMONLY USED LOCAL ANESTHETICS & THEIR APPLICATIONS.....	1264
ARTICAINE	1264
ETIDOCAINE	1266
LEVOBUPIVACAINE.....	1267
EMLA	1268
FUTURE DEVELOPMENTS.....	1268
REFERENCES	1272
CASE STUDY.....	1278
NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS.....	1279
History.....	1279
Normal Neuromuscular Function.....	1279
BASIC PHARMACOLOGY OF NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS	1280
CLINICAL PHARMACOLOGY OF NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS	1288
SPASMOLYTIC & ANTISPASMODIC DRUGS	1298
OTHER CENTRALLY ACTING SPASMOLYTIC DRUGS.....	1302
BOTULINUM TOXIN	1302
ANTISPASMODICS: DRUGS USED TO TREAT ACUTE LOCAL MUSCLE SPASM.....	1304
LEGAL LIABILITY FOR UNTOWARD REACTIONS	1307
INTRODUCTION.....	1310
REFERENCES.....	1311
Neuromuscular Blockers	1311
Spasmolytics.....	1315
CASE STUDY.....	1318
PARKINSONISM & PARKINSON DISEASE.....	1320
LEVODOPA.....	1322
DOPAMINE RECEPTOR AGONISTS	1329
MONOAMINE OXIDASE INHIBITORS	1334
CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE INHIBITORS.....	1335
APOMORPHINE	1337
AMANTADINE.....	1337
ISTRADEFYLLINE	1338
ACETYLCHOLINE-BLOCKING DRUGS.....	1338
SURGICAL PROCEDURES.....	1340

NEUROPROTECTIVE THERAPY	1340
GENE THERAPY	1341
THERAPY FOR NONMOTOR MANIFESTATIONS.....	1341
GENERAL COMMENTS ON DRUG MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PARKINSONISM	1342
DRUG-INDUCED PARKINSONISM	1342
ATYPICAL PARKINSONISM SYNDROMES.....	1343
OTHER MOVEMENT DISORDERS	1343
REFERENCES	1359
CASE STUDY	1363
ANTIPSYCHOTIC AGENTS.....	1364
BASIC PHARMACOLOGY OF ANTIPSYCHOTIC AGENTS	1368
CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIPSYCHOTIC AGENTS	1379
LITHIUM, MOOD-STABILIZING DRUGS, & OTHER TREATMENT FOR BIPOLAR DISORDER.....	1396
BASIC PHARMACOLOGY OF LITHIUM.....	1397
CLINICAL PHARMACOLOGY OF LITHIUM.....	1401
REFERENCES	1417
Antipsychotic Drugs	1417
Mood Stabilizers.....	1422
CASE STUDY	1423
PATHOPHYSIOLOGY OF MAJOR DEPRESSION.....	1424
Neurotrophic Hypothesis	1424
Monoamines & Other Neurotransmitters.....	1427
Neuroendocrine Factors in the Pathophysiology of Depression.....	1429
Integration of Hypotheses Regarding the Pathophysiology of Depression.....	1429
BASIC PHARMACOLOGY OF ANTIDEPRESSANTS	1430
CHEMISTRY & SUBGROUPS.....	1430
PHARMACOKINETICS.....	1438
PHARMACODYNAMICS	1445
CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIDEPRESSANTS	1452
CHOOSING AN ANTIDEPRESSANT	1456
<hr/>	
DOSING	1458
ADVERSE EFFECTS	1463
OVERDOSE.....	1467
DRUG INTERACTIONS.....	1468
REFERENCES	1477

CASE STUDY	1484
BASIC PHARMACOLOGY OF THE OPIOIDS	1484
CLINICAL PHARMACOLOGY OF THE OPIOID ANALGESICS	1506
SPECIFIC AGENTS	1517
STRONG AGONISTS	1517
MILD TO MODERATE AGONISTS	1520
OPIOIDS WITH MIXED RECEPTOR ACTIONS	1522
MISCELLANEOUS	1523
ANTITUSSIVES	1524
THE OPIOID ANTAGONISTS	1525
PASSIVE IMMUNIZATION	1532
REFERENCES	1535
CASE STUDY	1542
BASIC NEUROBIOLOGY OF DRUG ABUSE	1542
DEPENDENCE VERSUS ADDICTION	1542
ADDICTIVE DRUGS INCREASE THE LEVEL OF DOPAMINE (DA): REINFORCEMENT	1544
DEPENDENCE: TOLERANCE & WITHDRAWAL	1549
ADDICTION: A DISEASE OF MALADAPTIVE LEARNING	1551
NONADDICTIVE DRUGS OF ABUSE	1554
BASIC PHARMACOLOGY OF DRUGS OF ABUSE	1555
DRUGS THAT EXCITE DOPAMINE NEURONS	1555
DRUGS THAT INTERFERE WITH DOPAMINE REUPTAKE	1556
DRUGS THAT DISINHIBIT DOPAMINE NEURONS	1560
OPIOIDS	1560
CANNABINOIDS	1562
GAMMA-HYDROXYBUTYRIC ACID	1563
BENZODIAZEPINES	1564
DRUGS WITH MULTIPLE MECHANISMS OF ACTION	1565
NON-ADDICTIVE DRUGS OF ABUSE	1567
CLINICAL PHARMACOLOGY OF DEPENDENCE & ADDICTION	1568
REFERENCES	1571
General	1571
Pharmacology of Drugs of Abuse	1573
CASE STUDY	1574
AGENTS USED IN ANEMIAS	1576
IRON	1576

VITAMIN B12	1585
FOLIC ACID	1590
HEMATOPOIETIC GROWTH FACTORS	1594
ERYTHROPOIETIN	1595
MYELOID GROWTH FACTORS	1599
MEGAKARYOCYTE GROWTH FACTORS	1602
REFERENCES	1612
CASE STUDY	1615
MECHANISMS OF BLOOD COAGULATION	1616
BLOOD COAGULATION CASCADE	1617
Initiation of Clotting: The Tissue Factor-VIIa Complex	1622
Fibrinolysis	1623
BASIC PHARMACOLOGY OF THE ANTICOAGULANT DRUGS	1624
INDIRECT THROMBIN INHIBITORS	1624
WARFARIN & OTHER COUMARIN ANTICOAGULANTS	1629
ORAL DIRECT FACTOR Xa INHIBITORS	1636
DIRECT THROMBIN INHIBITORS	1638
BASIC PHARMACOLOGY OF THE FIBRINOLYTIC DRUGS	1640
BASIC PHARMACOLOGY OF ANTIPLATELET AGENTS	1642
BLOCKADE OF PLATELET GLYCOPROTEIN IIB/IIIa RECEPTORS	1646
ADDITIONAL ANTIPLATELET-DIRECTED DRUGS	1647
CLINICAL PHARMACOLOGY OF DRUGS USED TO PREVENT CLOTTING	1647
VENOUS THROMBOSIS	1647
ARTERIAL THROMBOSIS	1649
DRUGS USED IN BLEEDING DISORDERS	1649
VITAMIN K	1649
PLASMA FRACTIONS	1650
RECOMBINANT FACTOR VIIa	1655
ORPHAN DRUGS FOR TREATMENT OF RARE HEREDITARY COAGULATION DISORDERS	1655
FIBRINOLYTIC INHIBITORS: AMINOCAPROIC ACID	1656
<hr/>	
DRUGS REMOVED FROM MARKET FOR LACK OF EFFICACY OR SAFETY: APROTININ & ACTIVATED PROTEIN C	1657
REFERENCES	1661
Direct Oral Anticoagulants	1661
Blood Coagulation & Bleeding Disorders	1661
Drugs Used in Thrombotic Disorder	1662

CASE STUDY	1662
PATHOPHYSIOLOGY OF HYPERLIPOPROTEINEMIA	1664
NORMAL LIPOPROTEIN METABOLISM	1664
LIPOPROTEIN DISORDERS.....	1668
THE PRIMARY HYPERTRIGLYCERIDEMIAS.....	1671
THE PRIMARY HYPERCHOLESTEROLEMIAS	1673
SECONDARY HYPERLIPOPROTEINEMIA	1678
DIETARY MANAGEMENT OF HYPERLIPOPROTEINEMIA	1678
BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY OF DRUGS USED IN HYPERLIPIDEMIA.....	1679
REDUCTASE INHIBITORS: “STATINS”	1679
FIBRIC ACID DERIVATIVES (FIBRATES).....	1683
NIACIN (NICOTINIC ACID).....	1686
BILE ACID–BINDING RESINS	1687
INHIBITORS OF INTESTINAL STEROL ABSORPTION.....	1689
INHIBITION OF MICROSOMAL TRIGLYCERIDE TRANSFER PROTEIN	1690
PCSK9 INHIBITION	1690
ATP CITRATE LYASE INHIBITION	1691
ANGIOPOIETIN-LIKE-3 INHIBITOR	1691
AGENTS UNDER DEVELOPMENT	1692
TREATMENT WITH DRUG COMBINATIONS	1692
REFERENCES	1697
CASE STUDY	1700
THE IMMUNE RESPONSE	1701
THERAPEUTIC STRATEGIES	1703
NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDs).....	1703
NONACETYLATED SALICYLATES	1710
COX-2 SELECTIVE INHIBITORS.....	1710
NONSELECTIVE COX INHIBITORS.....	1712
CHOICE OF NSAID.....	1716
DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS	1717
ANIFROLUMAB.....	1718
CALCINEURIN INHIBITORS: CYCLOSPORINE, TACROLIMUS, AND VOCLOSPORIN.....	1721
INTERLEUKIN-1 INHIBITORS	1723
JANUS KINASE INHIBITORS.....	1728
TNF- α –BLOCKING AGENTS	1737
COMBINATION THERAPY WITH DMARDs.....	1742

BIOSIMILARS	1743
GLUCOCORTICOID DRUGS (LIMITED TO RHEUMATIC DISEASES)	1743
OTHER ANALGESICS	1744
DRUGS USED IN GOUT	1746
NSAIDs IN GOUT.....	1751
PROBENECID AND LESINURAD	1752
GLUCOCORTICOIDS IN GOUT	1753
INTERLEUKIN-1 INHIBITORS IN GOUT	1753
REFERENCES	1760
NSAIDs.....	1760
Disease-Modifying Antirheumatic Drugs & Glucocorticoids.....	1762
Other Analgesics	1767
Drugs Used in Gout	1767
CASE STUDY.....	1770
ANTERIOR PITUITARY HORMONES & THEIR HYPOTHALAMIC REGULATORS	1774
ANTERIOR PITUITARY & HYPOTHALAMIC HORMONE RECEPTORS	1774
POSTERIOR PITUITARY HORMONES	1801
OXYTOCIN ANTAGONIST.....	1804
VASOPRESSIN (ANTIDIURETIC HORMONE, ADH)	1804
VASOPRESSIN RECEPTOR ANTAGONISTS.....	1806
REFERENCES	1814
CASE STUDY.....	1819
THYROID PHYSIOLOGY	1819
Iodide Metabolism	1820
Biosynthesis of Thyroid Hormones	1820
Transport of Thyroid Hormones.....	1822
Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones.....	1822
Evaluation of Thyroid Function	1823
BASIC PHARMACOLOGY OF THYROID & ANTITHYROID DRUGS.....	1830
THYROID HORMONES	1830
<hr/>	
ANTITHYROID AGENTS.....	1841
THIOAMIDES.....	1841
ANION INHIBITORS.....	1844
IODIDES	1844
RADIOACTIVE IODINE.....	1845

ADRENOCEPTOR-BLOCKING AGENTS.....	1845
CLINICAL PHARMACOLOGY OF THYROID & ANTITHYROID DRUGS.....	1846
HYPOTHYROIDISM.....	1846
HYPERTHYROIDISM.....	1850
THYROID NEOPLASMS.....	1857
REFERENCES.....	1862
General.....	1862
Thyroid Hormone Action.....	1863
Management of Hypothyroidism.....	1863
Subclinical Hypothyroidism and Hyperthyroidism.....	1864
Antithyroid Agents and Management of Hyperthyroidism.....	1865
Pregnancy.....	1866
The Effects of Drugs on Thyroid Function.....	1866
CASE STUDY.....	1867
ADRENOCORTICOSTEROIDS.....	1868
THE NATURALLY OCCURRING GLUCOCORTICOID; CORTISOL (HYDROCORTISONE).....	1869
SYNTHETIC CORTICOSTEROIDS.....	1876
CLINICAL PHARMACOLOGY.....	1880
MINERALOCORTICOID (ALDOSTERONE, DEOXYCORTICOSTERONE, FLUDROCORTISONE).....	1891
ADRENAL ANDROGENS.....	1893
ANTAGONISTS OF ADRENOCORTICAL AGENTS.....	1894
AMINOGLUTETHIMIDE.....	1894
TRILOSTANE.....	1897
ABIRATERONE.....	1897
MINERALOCORTICOID ANTAGONISTS.....	1898
REFERENCES.....	1905
CASE STUDY.....	1909
THE OVARY (ESTROGENS, PROGESTINS, OTHER OVARIAN HORMONES, ORAL CONTRACEPTIVES, INHIBITORS & ANTAGONISTS, & OVULATION-INDUCING AGENTS).....	1909
THE ESTROGENS.....	1914
THE PROGESTINS.....	1928
OTHER OVARIAN HORMONES.....	1943
HORMONAL CONTRACEPTION (ORAL, PARENTERAL, & IMPLANTED CONTRACEPTIVES).....	1944
ESTROGEN & PROGESTERONE INHIBITORS & ANTAGONISTS.....	1956
TAMOXIFEN & RELATED PARTIAL AGONIST ESTROGENS.....	1956
MIFEPRISTONE (RU-486).....	1958

OTHER INHIBITORS.....	1960
OVULATION-INDUCING AGENTS	1961
OTHER DRUGS USED IN OVULATORY DISORDERS.....	1963
THE TESTIS (ANDROGENS & ANABOLIC STEROIDS, ANTIANDROGENS, & MALE CONTRACEPTION)	1963
ANDROGENS & ANABOLIC STEROIDS.....	1963
ANDROGEN SUPPRESSION & ANTIANDROGENS.....	1972
CHEMICAL CONTRACEPTION IN MEN	1974
REFERENCES.....	1979
CASE STUDY.....	1984
THE ENDOCRINE PANCREAS.....	1984
INSULIN	1986
GLUCAGON.....	1997
DIABETES MELLITUS.....	1998
MEDICATIONS FOR HYPERGLYCEMIA	2002
MEDICATIONS FOR TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES.....	2014
DRUGS THAT PRIMARILY STIMULATE INSULIN RELEASE BY BINDING TO THE SULFONYLUREA RECEPTOR SULFONYLUREAS	2015
DRUGS THAT PRIMARILY LOWER GLUCOSE LEVELS BY THEIR ACTIONS ON THE LIVER, MUSCLE, & ADIPOSE TISSUE	2019
DRUGS THAT AFFECT ABSORPTION OF GLUCOSE	2022
DRUGS THAT MIMIC INCRETIN EFFECT OR PROLONG INCRETIN ACTION.....	2023
SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 (SGLT2) INHIBITORS	2028
OTHER GLUCOSE-LOWERING DRUGS.....	2030
MANAGEMENT OF THE PATIENT WITH DIABETES.....	2031
ACTIVE IMMUNIZATION	2041
REFERENCES.....	2054
INTRODUCTION TO ANTIMICROBIAL AGENTS	2057
CASE STUDY.....	2058
BASIC PHARMACOLOGY	2059
PRINCIPAL HORMONAL REGULATORS OF BONE MINERAL HOMEOSTASIS.....	2064
SECONDARY HORMONAL REGULATORS OF BONE MINERAL HOMEOSTASIS.....	2072
NONHORMONAL AGENTS AFFECTING BONE MINERAL HOMEOSTASIS	2075
CLINICAL PHARMACOLOGY	2081
ABNORMAL SERUM CALCIUM & PHOSPHATE LEVELS	2082
SPECIFIC DISORDERS INVOLVING BONE MINERAL-REGULATING HORMONES.....	2087
OTHER DISORDERS OF BONE MINERAL HOMEOSTASIS	2097

INTRODUCTION.....	2099
REFERENCES.....	2108
CASE STUDY.....	2111
BETA-LACTAM COMPOUNDS.....	2111
PENICILLINS.....	2111
CEPHALOSPORINS & CEPHAMYCINS.....	2126
FIRST-GENERATION CEPHALOSPORINS.....	2127
SECOND-GENERATION CEPHALOSPORINS.....	2131
THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS.....	2132
FOURTH-GENERATION CEPHALOSPORINS.....	2134
ADVERSE EFFECTS OF CEPHALOSPORINS.....	2136
OTHER BETA-LACTAM DRUGS.....	2137
MONOBACTAMS.....	2137
BETA-LACTAMASE INHIBITORS (CLAVULANIC ACID, SULBACTAM, TAZOBACTAM, AVIBACTAM, & VABORBACTAM).....	2137
CARBAPENEMS.....	2138
GLYCOPEPTIDE ANTIBIOTICS.....	2140
TEICoplanin.....	2144
OTHER CELL WALL- OR MEMBRANE-ACTIVE AGENTS.....	2145
CASE STUDY.....	2160
TETRACYCLINES.....	2161
MACROLIDES.....	2167
KETOLIDES.....	2172
CLINDAMYCIN.....	2173
STREPTOGRAMINS.....	2175
MECHANISM OF ACTION & ANTIBACTERIAL ACTIVITY.....	2175
CHLORAMPHENICOL.....	2176
OXAZOLIDINONES.....	2178
MECHANISM OF ACTION & ANTIMICROBIAL ACTIVITY.....	2178
PLEUROMUTILINS.....	2179
MECHANISM OF ACTION & ANTIBACTERIAL ACTIVITY.....	2179
REFERENCES.....	2185
CASE STUDY.....	2187
AMINOGLYCOSIDES.....	2188
NETILMICIN.....	2197
SPECTINOMYCIN.....	2200

REFERENCES	2202
CASE STUDY	2204
ANTIFOLATE DRUGS	2204
SULFONAMIDES	2204
TRIMETHOPRIM & TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE MIXTURES	2207
DNA GYRASE INHIBITORS	2211
FLUOROQUINOLONES	2211
REFERENCES	2220
CASE STUDY	2222
DRUGS USED IN TUBERCULOSIS.....	2223
SECOND-LINE DRUGS FOR TUBERCULOSIS	2237
DRUGS ACTIVE AGAINST NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA.....	2243
DRUGS USED IN LEPROSY.....	2245
DAPSONE & OTHER SULFONES	2245
REFERENCES	2249
CASE STUDY	2251
SYSTEMIC ANTIFUNGAL DRUGS FOR SYSTEMIC INFECTIONS	2252
AMPHOTERICIN B.....	2252
AZOLES	2258
ECHINOCANDINS.....	2264
ORAL SYSTEMIC ANTIFUNGAL DRUGS FOR MUCOCUTANEOUS INFECTIONS.....	2267
TOPICAL ANTIFUNGAL THERAPY	2268
TOPICAL AZOLES.....	2268
TOPICAL ALLYLAMINES.....	2268
REFERENCES	2274
CASE STUDY	2277
AGENTS TO TREAT HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV) & VARICELLA-ZOSTER VIRUS (VZV) INFECTIONS	2281
TOPICAL AGENTS.....	2289
INVESTIGATIONAL AGENTS	2289
AGENTS TO TREAT CYTOMEGALOVIRUS (CMV) INFECTIONS	2289
<hr/>	
MARIBAVIR.....	2296
EXPERIMENTAL AGENTS.....	2296
ANTIRETROVIRAL AGENTS	2296
NUCLEOSIDE & NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS (NRTIs).....	2306
NONNUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS (NNRTIs)	2314

PROTEASE INHIBITORS (PIs)	2317
INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITORS (INSTIs).....	2322
FUSION INHIBITORS	2325
CCR5 CO-RECEPTOR ANTAGONISTS	2326
CD4 POST-ATTACHMENT INHIBITORS.....	2327
EXPERIMENTAL AGENTS.....	2329
ANTIHEPATITIS AGENTS.....	2329
INTERFERON ALFA.....	2329
TREATMENT OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION	2330
TREATMENT OF HEPATITIS C INFECTION	2336
AGENTS TO TREAT COVID-19.....	2344
NIRMATRELVIR	2345
MOLNUPIRAVIR.....	2346
NEUTRALIZING MONOCLONAL ANTIBODIES	2347
INVESTIGATIONAL AGENTS	2348
ANTI-INFLUENZA AGENTS	2349
BALOXAVIR MARBOXIL.....	2351
INVESTIGATIONAL AGENTS	2354
AGENTS TO TREAT MONKEYPOX.....	2354
BRINCIDOFOVIR	2355
OTHER ANTIVIRAL AGENTS	2355
INTERFERONS.....	2355
REFERENCES.....	2362
RELEVANT WEBSITES.....	2363
CASE STUDY.....	2363
METRONIDAZOLE, FIDAXOMYCIN, RIFAXIMIN, MUIPIROCIN, POLYMYXINS, & URINARY ANTISEPTICS	2364
POLYMYXINS.....	2367
URINARY ANTISEPTICS	2368
DISINFECTANTS, ANTISEPTICS, & STERILANTS	2369
ALCOHOLS	2372
CHLORHEXIDINE	2372
HALOGENS.....	2373
PHENOLICS	2374
QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS.....	2375
ALDEHYDES	2375

SUPEROXIDIZED WATER	2376
PEROXYGEN COMPOUNDS.....	2376
ULTRAVIOLET IRRADIATION.....	2377
HEAVY METALS	2378
STERILANTS	2378
PRESERVATIVES	2378
REFERENCES	2383
CASE STUDY.....	2384
EMPIRIC ANTIMICROBIAL THERAPY.....	2387
ANTIMICROBIAL THERAPY OF INFECTIONS WITH KNOWN ETIOLOGY.....	2399
INTERPRETATION OF CULTURE RESULTS	2399
GUIDING ANTIMICROBIAL THERAPY OF ESTABLISHED INFECTIONS.....	2400
MONITORING THERAPEUTIC RESPONSE: DURATION OF THERAPY	2400
ANTIMICROBIAL PHARMACODYNAMICS	2401
PHARMACOKINETIC CONSIDERATIONS.....	2406
MANAGEMENT OF ANTIMICROBIAL DRUG TOXICITY	2409
ANTIMICROBIAL DRUG COMBINATIONS.....	2409
RATIONALE FOR COMBINATION ANTIMICROBIAL THERAPY	2409
SYNERGISM & ANTAGONISM	2410
ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS	2412
REFERENCES	2422
CASE STUDY.....	2425
MALARIA	2426
PARASITE LIFE CYCLE	2426
DRUG CLASSIFICATION.....	2427
CHEMOPROPHYLAXIS & TREATMENT	2433
OTHER 4-AMINOQUINOLINES.....	2440
ARTEMISININ & ITS DERIVATIVES.....	2441
INHIBITORS OF FOLATE SYNTHESIS	2451
ANTIBIOTICS.....	2453
<hr/>	
LUMEFANTRINE & PYRONARIDINE.....	2454
AMEBIASIS.....	2455
DILOXANIDE FUROATE.....	2460
LEISHMANIASIS	2462
SODIUM STIBOGLUCONATE	2465

AMPHOTERICIN	2466
AFRICAN TRYPANOSOMIASIS	2467
FEXINIDAZOLE	2471
AMERICAN TRYPANOSOMIASIS.....	2471
TREATMENT OF GIARDIASIS AND CRYPTOSPORIDIOSIS.....	2472
REFERENCES	2473
Malaria	2474
Intestinal Protozoal Infections.....	2476
Trypanosomiasis & Leishmaniasis.....	2477
CASE STUDY.....	2480
CHEMOTHERAPY OF HELMINTHIC INFECTIONS.....	2481
BITHIONOL	2485
METRIFONATE (TRICHLORFON).....	2490
NICLOSAMIDE.....	2492
OXAMNIQUINE.....	2493
PIPERAZINE.....	2494
PYRANTEL PAMOATE	2497
THIABENDAZOLE	2498
REFERENCES	2499
CASE STUDY.....	2503
CAUSES OF CANCER	2507
CANCER TREATMENT MODALITIES	2508
ROLE OF CELL CYCLE KINETICS & ANTICANCER EFFECT	2509
The Role of Combination Chemotherapy.....	2516
Dose Intensity	2517
DRUG RESISTANCE.....	2517
BASIC PHARMACOLOGY OF CANCER CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS	2518
ALKYLATING AGENTS.....	2518
REFERENCES	2520
ANTIMETABOLITES	2526
Other Cost Factors.....	2527
NATURAL PRODUCT CANCER CHEMOTHERAPY DRUGS.....	2538
ANTITUMOR ANTIBIOTICS.....	2548
MISCELLANEOUS ANTICANCER DRUGS.....	2552
CANCER CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS AND THEIR USE IN HUMAN CANCERS	2565
THE LEUKEMIAS	2565

HODGKIN & NON-HODGKIN LYMPHOMAS	2567
BREAST CANCER	2570
PROSTATE CANCER	2573
GASTROINTESTINAL CANCERS	2574
LUNG CANCER.....	2576
OVARIAN CANCER	2578
TESTICULAR CANCER.....	2578
MALIGNANT MELANOMA.....	2579
BRAIN CANCER	2580
SECONDARY MALIGNANCIES & CANCER CHEMOTHERAPY.....	2580
REFERENCES	2582
Books & Monographs.....	2582
Articles & Reviews.....	2582
CASE STUDY.....	2583
ELEMENTS OF THE IMMUNE SYSTEM	2584
NORMAL IMMUNE RESPONSES	2584
ABNORMAL IMMUNE RESPONSES.....	2594
IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY.....	2599
GLUCOCORTICIDS	2599
CALCINEURIN INHIBITORS.....	2600
PROLIFERATION SIGNAL INHIBITORS	2601
CYTOTOXIC AGENTS	2604
IMMUNOSUPPRESSIVE ANTIBODIES.....	2609
MONOCLONAL ANTIBODIES (Mabs)	2613
CELLULAR IMMUNOTHERAPIES: CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELLS (CAR T CELLS).....	2629
CLINICAL USES OF IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS	2630
SOLID ORGAN & BONE MARROW TRANSPLANTATION.....	2630
AUTOIMMUNE DISORDERS	2631
IMMUNOMODULATION THERAPY	2631
CYTOKINES.....	2632
<hr/>	
Generic Prescribing	2636
IMMUNOLOGIC REACTIONS TO DRUGS & DRUG ALLERGY.....	2639
IMMEDIATE (TYPE I) DRUG ALLERGY.....	2641
AUTOIMMUNE (TYPE II) REACTIONS TO DRUGS.....	2642
SERUM SICKNESS & VASCULITIC (TYPE III) REACTIONS.....	2643

CELL-MEDIATED (TYPE IV) REACTIONS.....	2643
Specialty Drugs.....	2650
REFERENCES.....	2657
General Immunology.....	2658
Hypersensitivity.....	2659
Autoimmunity.....	2659
Immunodeficiency Diseases.....	2659
Immunosuppressive Agents.....	2659
Antilymphocyte Globulin & Monoclonal Antibodies.....	2660
Cytokines.....	2660
Drug Allergy.....	2660
Cellular Immunotherapy.....	2661
CASE STUDY.....	2662
Occupational Toxicology.....	2663
Environmental Toxicology.....	2664
TOXICOLOGIC TERMS & DEFINITIONS.....	2668
Hazard & Risk.....	2668
Routes of Exposure.....	2668
Quantity, Duration, & Intensity of Exposure.....	2668
ENVIRONMENTAL CONSIDERATIONS.....	2669
SPECIFIC CHEMICALS.....	2671
AIR POLLUTANTS.....	2671
SOLVENTS.....	2679
PESTICIDES.....	2682
HERBICIDES.....	2691
ENVIRONMENTAL POLLUTANTS.....	2694
METALS.....	2700
REFERENCES.....	2704
Air pollution.....	2704
Environmental Pollutants.....	2707
Metals.....	2709
Nanomaterials/Nanotoxicology.....	2709
Pesticides.....	2710
Solvents.....	2712
Others.....	2713
CASE STUDY.....	2714

TOXICOLOGY OF HEAVY METALS	2715
LEAD	2715
ARSENIC.....	2726
MERCURY	2730
PHARMACOLOGY OF CHELATORS	2733
DIMERCAPROL (2,3-DIMERCAPTOPROPANOL, BAL)	2735
SUCCIMER (DIMERCAPTOSUCCINIC ACID, DMSA)	2736
EDETATE CALCIUM DISODIUM (ETHYLENEDIAMINETETRAACETIC ACID, EDTA)	2737
UNITHIOL (DIMERCAPTOPROPANESULFONIC ACID, DMPS).....	2738
PENICILLAMINE (D-DIMETHLHCYSTEINE)	2739
PRUSSIAN BLUE (FERRIC HEXACYANOFERRATE)	2741
REFERENCES	2743
Lead.....	2743
Arsenic.....	2744
Mercury.....	2745
Chelating Agents	2746
CASE STUDY.....	2748
TOXICOKINETICS & TOXICODYNAMICS.....	2749
SPECIAL ASPECTS OF TOXICOKINETICS.....	2749
SPECIAL ASPECTS OF TOXICODYNAMICS.....	2750
APPROACH TO THE POISONED PATIENT.....	2750
INITIAL MANAGEMENT OF THE POISONED PATIENT	2751
The Cost of Prescriptions	2760
SOCIOECONOMIC FACTORS	2763
COMMON TOXIC SYNDROMES.....	2764
AMPHETAMINES & OTHER STIMULANTS.....	2765
ANTICHOLINERGIC AGENTS	2765
ANTIDEPRESSANTS.....	2766
ANTIPSYCHOTICS.....	2767
ASPIRIN (SALICYLATE).....	2767
<hr/>	
BETA BLOCKERS	2768
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	2769
CARBON MONOXIDE & OTHER TOXIC GASES.....	2769
CHOLINESTERASE INHIBITORS.....	2770
CYANIDE	2771

ETHANOL & SEDATIVE-HYPNOTIC DRUGS.....	2772
ETHYLENE GLYCOL & METHANOL.....	2773
IRON & OTHER METALS.....	2773
MARIJUANA.....	2773
OPIOIDS.....	2774
RATTLESNAKE ENVENOMATION.....	2774
REFERENCES.....	2775
INTRODUCTION.....	2776
DRUG THERAPY IN PREGNANCY	2776
Pharmacokinetics.....	2776
Pharmacodynamics.....	2782
DRUG THERAPY IN INFANTS & CHILDREN.....	2787
Drug Absorption.....	2787
Drug Distribution.....	2789
Drug Metabolism	2790
Drug Excretion.....	2792
Special Pharmacodynamic Features in the Neonate	2792
PEDIATRIC DOSAGE FORMS & ADHERENCE.....	2793
DRUG USE DURING LACTATION.....	2797
Drug Safety Surveillance	2799
PEDIATRIC DRUG DOSAGE.....	2800
Surface Area, Age, & Weight.....	2801
REFERENCES.....	2803
CASE STUDY.....	2805
PHARMACOLOGIC CHANGES ASSOCIATED WITH AGING.....	2806
Pharmacokinetic Changes.....	2807
Pharmacodynamic Changes.....	2812
Behavioral & Lifestyle Changes.....	2812
MAJOR DRUG GROUPS	2813
CENTRAL NERVOUS SYSTEM DRUGS.....	2813
CARDIOVASCULAR DRUGS	2820
ANTIMICROBIAL THERAPY	2821
ANTI-INFLAMMATORY DRUGS	2822
OPHTHALMIC DRUGS.....	2823
ADVERSE DRUG REACTIONS IN THE ELDERLY.....	2823
PRACTICAL ASPECTS OF GERIATRIC PHARMACOLOGY.....	2824

REFERENCES	2826
CASE STUDY	2832
REACTIONS TO DERMATOLOGIC MEDICATIONS	2834
DERMATOLOGIC VEHICLES	2834
ANTIBACTERIAL AGENTS	2835
TOPICAL ANTIBACTERIAL PREPARATIONS	2835
BACITRACIN & GRAMICIDIN	2835
POLYMYXIN B SULFATE	2837
TOPICAL ANTIBIOTICS IN ACNE OR ROSACEA	2838
ANTIFUNGAL AGENTS	2840
TOPICAL ANTIFUNGAL PREPARATIONS	2840
ORAL ANTIFUNGAL AGENTS	2843
TOPICAL ANTIVIRAL AGENTS	2845
IMMUNOMODULATORS	2846
JANUS KINASE (JAK) INHIBITORS	2847
ECTOPARASITICIDES	2847
LINDANE (HEXACHLOROCYCLOHEXANE)	2848
SULFUR	2849
ISOPROPYL MYRISTATE	2850
AGENTS AFFECTING PIGMENTATION	2850
HYDROQUINONE, MONOBENZONE, & MEQUINOL	2850
TRIOXSALEN & METHOXSALEN	2851
SUNSCREENS	2851
ACNE PREPARATIONS	2852
RETINOIC ACID & DERIVATIVES	2852
BENZOYL PEROXIDE	2855
AZELAIC ACID	2856
DRUGS FOR PSORIASIS	2856
TAPINAROF	2856
BIOLOGIC AGENTS	2858
<hr/>	
SELECTIVE PHOSPHODIESTERASE 4 (PDE-4) INHIBITORS: APREMILAST & CRISABOROLE	2859
FUMARIC ACID ESTERS	2860
ANTI-INFLAMMATORY AGENTS	2861
TOPICAL CORTICOSTEROIDS	2861
Labeled & Off-Label Uses of Drugs	2865

TAR COMPOUNDS	2869
KERATOLYTIC & DESTRUCTIVE AGENTS	2869
SALICYLIC ACID	2869
HYDROGEN PEROXIDE.....	2870
PROPYLENE GLYCOL.....	2870
UREA.....	2871
PODOPHYLLUM RESIN & PODOFILOX	2871
DRUGS FOR ACTINIC KERATOSES	2872
TIRBANIBULIN	2873
NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS.....	2873
AMINOLEVULINIC ACID	2873
ANTIPRURITIC AGENTS.....	2874
ANTISEBORRHEA AGENTS	2875
TRICHOGENIC & ANTITRICHOGENIC AGENTS	2876
ANTINEOPLASTIC AGENTS.....	2878
MISCELLANEOUS MEDICATIONS	2879
REFERENCES	2882
General.....	2882
Antibacterial, Antifungal, & Antiviral Drugs	2883
Ectoparasitocides	2883
Agents Affecting Pigmentation	2883
Retinoids & Other Acne Preparations	2883
Anti-Inflammatory Agents.....	2883
Drugs for Psoriasis.....	2884
CASE STUDY.....	2885
INTRODUCTION.....	2886
DRUGS USED IN ACID-PEPTIC DISEASES.....	2886
AGENTS THAT REDUCE INTRAGASTRIC ACIDITY.....	2886
MUCOSAL PROTECTIVE AGENTS	2903
DRUGS STIMULATING GASTROINTESTINAL MOTILITY	2906
CHOLINOMIMETIC AGENTS	2908
MACROLIDES	2910
LAXATIVES	2910
BULK-FORMING LAXATIVES.....	2910
STOOL SURFACTANT AGENTS (SOFTENERS).....	2910
OSMOTIC LAXATIVES	2911

STIMULANT LAXATIVES	2912
CHLORIDE SECRETION ACTIVATORS	2912
OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS	2913
SEROTONIN 5-HT4-RECEPTOR AGONISTS	2914
ANTIDIARRHEAL AGENTS	2914
OPIOID AGONISTS	2915
BILE SALT-BINDING RESINS	2916
DRUGS USED IN THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME	2918
ANTISPASMODICS (ANTICHOLINERGICS)	2918
SEROTONIN 5-HT3-RECEPTOR ANTAGONISTS	2919
CHLORIDE CHANNEL ACTIVATORS	2920
ANTIEMETIC AGENTS	2921
PATHOPHYSIOLOGY	2921
SEROTONIN 5-HT3 ANTAGONISTS	2922
CORTICOSTEROIDS	2924
NEUROKININ RECEPTOR ANTAGONISTS	2925
ANTI-PSYCHOTIC AGENTS AS ANTIEMETICS (PHENOTHIAZINES, BUTYROPHENONES, & THIENOBENZODIAZEPINES)	2926
SUBSTITUTED BENZAMIDES	2926
H1 ANTIHISTAMINES & ANTICHOLINERGIC DRUGS	2927
BENZODIAZEPINES	2927
CANNABINOIDS	2927
DRUGS USED TO TREAT INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD)	2928
AMINOSALICYLATES	2928
GLUCOCORTICOIDS	2931
PURINE ANALOGS: AZATHIOPRINE & 6-MERCAPTOPYRIMIDINE	2932
ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR THERAPY	2934
ANTI-INTEGRIN THERAPY	2939
ANTI-IL-23 THERAPY	2940
JANUS KINASE INHIBITORS	2941
<hr/>	
SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE (S1P) RECEPTOR MODULATOR	2941
PANCREATIC ENZYME SUPPLEMENTS	2942
GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 2 ANALOG FOR SHORT-BOWEL SYNDROME	2943
BILE ACID AGENTS	2943
DRUGS USED TO TREAT VARICEAL HEMORRHAGE	2944

SOMATOSTATIN & OCTREOTIDE	2945
BETA-RECEPTOR-BLOCKING DRUGS	2946
REFERENCES	2964
Acid-Peptic Diseases	2964
Motility Disorders.....	2966
Laxatives	2966
Drugs Used for Irritable Bowel Syndrome.....	2968
Antiemetic Agents.....	2969
Drugs Used for Inflammatory Bowel Disease	2970
Pancreatic Enzyme Supplements	2973
Bile Acids	2974
Drugs for Portal Hypertension	2974
Drugs for Short-Bowel Syndrome.....	2974
CASE STUDY.....	2975
CANNABINOID RECEPTORS	2976
ENDOGENOUS CANNABINOIDS	2976
CANNABINOID COMPOUNDS.....	2977
REFERENCES	2980
CASE STUDY.....	2983
REFERENCES	3018
CASE STUDY.....	3019
HISTORIC & REGULATORY FACTORS	3021
CLINICAL ASPECTS OF THE USE OF BOTANICALS.....	3022
BOTANICAL SUBSTANCES	3025
ECHINACEA (ECHINACEA PURPUREA)	3025
GARLIC (ALLIUM SATIVUM).....	3030
GINKGO (GINKGO BILOBA).....	3033
GINSENG.....	3036
MILK THISTLE (SILYBUM MARIANUM)	3039
ST. JOHN'S WORT (HYPERICUM PERFORATUM).....	3042
SAW PALMETTO (SERENOA REPENS OR SABAL SERRULATA)	3045
PURIFIED NUTRITIONAL SUPPLEMENTS	3047
COENZYME Q10	3047
GLUCOSAMINE	3049
MELATONIN.....	3050
REFERENCES	3116

THE HISTORY OF PHARMACOLOGY

لا شك أن الناس في عصور ما قبل التاريخ أدركوا التأثيرات المفيدة أو السامة للعديد من المواد النباتية والحيوانية. وتسرد السجلات المكتوبة المبكرة العديد من أنواع العلاجات، بما في ذلك القليل منها الذي لا يزال يُعترف به كأدوية مفيدة حتى يومنا هذا. ومع ذلك، كانت معظم هذه العلاجات عديمة الفائدة أو ضارة بالفعل. ومنذ حوالي 1500 عام، بُذلت محاولات متفرقة لإدخال أساليب عقلانية في الطب، لكن أياً منها لم ينجح بسبب هيمنة أنظمة الفكر ("المدارس") التي ادعت أنها تفسر كل ما يتعلق بالبيولوجيا والأمراض دون الحاجة إلى التجريب والملاحظة. ونشرت هذه المدارس مفاهيم غريبة مثل فكرة أن المرض ناجم عن زيادة الصفراء أو الدم في الجسم، وأن الجروح يمكن شفاؤها بوضع مرهم على السلاح الذي تسبب في الجرح، وما إلى ذلك.

في أواخر القرن السابع عشر، بدأت المفاهيم القائمة على الملاحظة والتجريب تحل محل النظريات في علم وظائف الأعضاء والطب السريري. ومع اتضاح قيمة هذه الأساليب في دراسة الأمراض، بدأ الأطباء في بريطانيا العظمى وفي القارة الأوروبية في تطبيقها بشكل منهجي على تأثيرات الأدوية التقليدية المستخدمة في ممارساتهم الخاصة. وعلى هذا فقد بدأ علم المواد الطبية. علم تحضير الأدوية والاستخدامات الطبية للأدوية. في التطور باعتباره مقدمة لعلم العقاقير. ولكن أي فهم حقيقي لآليات عمل الأدوية كان محروماً بسبب غياب الأساليب اللازمة لتتقنية العوامل الفعالة من المواد الخام المتاحة. بل وحتى بسبب الافتقار إلى الأساليب اللازمة لاختبار الفرضيات حول طبيعة تأثيرات الأدوية.

في أواخر القرن الثامن عشر وأوائل القرن التاسع عشر، بدأ فرانسوا ماجندي وتلميذه كلود برنارد في تطوير أساليب علم وظائف الأعضاء التجريبي وعلم الأدوية. وقد أرسى التقدم في الكيمياء والمزيد من تطوير علم وظائف الأعضاء في القرنين الثامن عشر والتاسع عشر وأوائل القرن العشرين الأساس اللازم لفهم كيفية عمل الأدوية على مستوى الأعضاء والخلايا. ومن عجيب المفارقات أن التقدم الحقيقي في علم الأدوية الأساسي خلال هذا الوقت كان مصحوباً بتفجر الادعاءات غير العلمية من قِبل الشركات المصنعة والمسوقين لأدوية براءات اختراع عديمة القيمة. ولم يصبح من الممكن تقييم الادعاءات العلاجية بشكل كاف إلا بعد إعادة إدخال مفاهيم العلاج العقلاني، وخاصة مفهوم التجارب السريرية الخاضعة للرقابة، إلى الطب. منذ حوالي ستين عاماً فقط.

في حوالي أربعينيات وخمسينيات القرن العشرين، بدأ التوسع الكبير في جهود البحث في جميع مجالات علم الأحياء. ومع تقديم مفاهيم وتقنيات جديدة، تراكمت المعلومات حول عمل الدواء والركيزة البيولوجية لهذا العمل، مستقبل الدواء. وخلال السنوات الستين الماضية، تم تقديم العديد من مجموعات الأدوية الجديدة بشكل أساسي وأعضاء جدد من مجموعات قديمة. وشهدت العقود الثلاثة الماضية نمواً أسرع للمعلومات والفهم للأساس الجزيئي لعمل الدواء. لقد تم تحديد الآليات الجزيئية لعمل العديد من الأدوية، وتم عزل العديد من المستقبلات وتوصيفها هيكلية واستنساخها. في الواقع، أدى استخدام أساليب تحديد المستقبلات (الموصوفة في الفصل الثاني) إلى اكتشاف العديد من المستقبلات اليتيمة - المستقبلات التي لم يتم اكتشاف أي ريبط لها ولا يمكن إلا تخمين وظيفتها. أظهرت الدراسات التي أجريت على البيئة الجزيئية المحلية للمستقبلات أن المستقبلات والمؤثرات لا تعمل بمعزل عن بعضها البعض؛ فهي تتأثر بشدة بمستقبلات أخرى وبروتينات تنظيمية مصاحبة. وفي الآونة الأخيرة، أصبح من الواضح أن التغير في الجاذبية والإشعاع وغير ذلك من جوانب الفضاء خارج بيئة الأرض تتطلب تطوير الطب الفضائي. وقد فتح هذا مجالاً آخر مهماً لمستقبل علم الأدوية. ومن نتائج هذه الاكتشافات التأكيد على أن علم الأدوية يمثل مجالاً تلتقي فيه التشريح والكيمياء الحيوية وعلم الوراثة وعلم وظائف الأعضاء وعلم الأمراض والطب السريري والبيئة. والآن أصبح من الممكن تصحيح العديد من المشاكل التي يواجهها ممارسو الرعاية الصحية أو التخفيف من حدتها باستخدام أدوات دوائية.

لقد أصبح علم الصيدلة الجينية. العلاقة بين التركيبة الجينية للفرد واستجابته لأدوية معينة. جزءاً مهماً من علم العلاج (انظر الفصل الخامس). فقد أدى فك شفرة جينومات العديد من الأنواع. من البكتيريا إلى البشر. إلى التعرف على علاقات غير متوقعة بين عائلات المستقبلات والطرق التي تطورت بها بروتينات المستقبلات. وعلاوة على ذلك، فإن اكتشاف الوظائف التنظيمية التي تمارسها المناطق المجاورة للكروموسومات والمناطق غير المشفرة في الحمض النووي على التعبير عن الإكسونات قد فتح مجالاً جديداً للتلاعب المحتمل بالجينات. علم الوراثة فوق الجينية. التي تتحكم في الاستجابات الدوائية.

وقد أدى اكتشاف أن أجزاء صغيرة من الحمض النووي الريبي يمكن أن تتداخل مع تخليق البروتين بانتقائية شديدة إلى التحقيق في كعوامل علاجية. وعلى نحو مماثل، يمكن RNAs (miRNAs) والميكرو (siRNAs) الحمض النووي الريبي المتداخل الصغير والتي تم تصنيعها لتكون مكملة، (ANOs) لسلاسل النوكليوتيدات القصيرة التي تسمى الأوليغونوكليوتيدات المضادة للحمض، للحمض النووي الريبي الطبيعي أو الحمض النووي، أن تتداخل مع قراءة الجينات ونسخ الحمض النووي الريبي. وفي الآونة الأخيرة إلى أدوية جديدة من خلال تنشيط الجهاز المناعي للفرد للتعرف على الفيروسات ومكافحتها. وقد mRNA أدى تطوير لقاحات جعلت الطرق الجديدة والفعالة لتحرير الحمض النووي من الممكن تعديل الجينات التي تشفر البروتينات التي تعتبر بالغة الأهمية للوظيفة البيولوجية، مما يمثل وسيلة تحويلية لتوليد الأدوية. وأخيراً، أدى التطور في إنتاج الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الانتقائية لاستهداف البروتينات الانتقائية إلى زيادة هائلة في العلاجات الجزيئية الكبيرة في السنوات العشرين الماضية (الجدول 1-1).

الجدول 1-1

تطوير العوامل العلاجية الجزيئية الكبيرة كنسبة مئوية من إجمالي الموافقات على الأدوية الجديدة، 2000-2020.

Year	Total New Drug Approvals	New Protein Drugs (~% of new drug approvals)	New MABs (~% of new drug approvals)
2000	63	3 (5%)	1 (2%)
2008	34	5 (15%)	1 (3%)
2010	49	8 (16%)	4 (8%)
2015	69	13 (19%)	9 (13%)
2017	63	10 (16%)	9 (14%)
2020	61	? (16%)	10 (16%)

(MABs) الأجسام المضادة وحيدة النسيلة.

لسوء الحظ، لا يزال الجمهور الذي يستهلك الأدوية يتعرض لكميات هائلة من المعلومات غير الدقيقة أو غير العلمية فيما يتعلق بـ إن التأثيرات الدوائية للمواد الكيميائية تؤدي إلى الاستخدام غير العقلاني لعدد لا يحصى من العلاجات الباهظة الثمن وغير الفعالة والضارة في بعض الأحيان، وإلى نمو صناعة ضخمة تسمى "الرعاية الصحية البديلة". وعلاوة على ذلك، فإن التلاعب بالعملية التشريعية في الولايات المتحدة سمح للعديد من المواد التي يتم الترويج لها من أجل الصحة. ولكن ليس الترويج لها على وجه الموصوفة في الجزء الثاني من هذا الفصل. وعلى (FDA) التحديد باعتبارها "أدوية". بتجنب تلبية معايير إدارة الغذاء والدواء العكس من ذلك، أدى الافتقار إلى فهم المبادئ العلمية الأساسية في علم الأحياء والإحصاء وغياب التفكير النقدي بشأن قضايا الصحة العامة إلى رفض العلوم الطبية، بما في ذلك اللقاحات، من قبل شريحة من الجمهور والميل إلى افتراض أن جميع الآثار الضارة للأدوية هي نتيجة للإهمال الطبي.

إن المبادئ العامة التي ينبغي للطالب أن يتذكرها هي (1) أن جميع المواد يمكن أن تكون سامة في ظل ظروف معينة؛ (2) أن المواد الكيميائية الموجودة في المستحضرات العشبية (الأعشاب ومستخلصات النباتات، "المستحضرات الغذائية") لا تختلف

عن المواد الكيميائية الموجودة في الأدوية المصنعة باستثناء النسبة الأكبر بكثير من الشوائب الموجودة في المستحضرات العشبية؛ و(3) أن جميع المكملات الغذائية وجميع العلاجات التي يتم الترويج لها باعتبارها معززة للصحة يجب أن تلي نفس معايير الفعالية والسلامة مثل الأدوية والعلاجات الطبية التقليدية. وهذا يعني أنه لا ينبغي أن يكون هناك فصل مصطنع بين الطب العلمي و"الطب البديل" أو "التكميلي". ومن الناحية المثالية، يجب اختبار جميع المواد الغذائية والنباتية بنفس أنواع مثل المركبات الاصطناعية (RCTs) التجارب العشوائية الخاضعة للرقابة.

GENERAL PRINCIPLES OF PHARMACOLOGY

THE NATURE OF DRUGS

بالمعنى الأكثر عمومية، يمكن تعريف الدواء بأنه أي مادة تؤدي إلى تغيير في الوظيفة البيولوجية من خلال أفعالها الكيميائية. في معظم الحالات، يتفاعل جزيء الدواء كمنشط أو مضاد مع جزيء مستهدف محدد يلعب دورًا تنظيميًا في النظام البيولوجي. يُطلق على هذا الجزيء المستهدف اسم المستقبل. تعمل بعض الأدوية الجزيئية الكبيرة الجديدة (البيولوجية) مثل المستقبلات نفسها وترتبط بجزيئات داخلية. تتم مناقشة طبيعة المستقبلات بشكل أكثر تفصيلاً في الفصل 2. في عدد صغير جدًا من الحالات، قد تتفاعل الأدوية المعروفة باسم الخصوم الكيميائيين بشكل مباشر مع أدوية أخرى، في حين تتفاعل بعض الأدوية (العوامل التناضحية) بشكل شبه حصري مع جزيئات الماء. قد يتم تصنيع الأدوية داخل الجسم (مثل الهرمونات) أو قد تكون مواد كيميائية غير مصنعة في جسم المريض (مثل المواد الغريبة). السموم هي أدوية لها تأثيرات ضارة بشكل شبه حصري. ومع ذلك، فقد ذكر باراسيلسوس (1493-1541) أن "الجرعة هي التي تصنع السم"، وهذا يعني أن أي مادة يمكن أن تكون ضارة إذا تم تناولها بجرعة خاطئة. وعادة ما يتم تعريف السموم بأنها سموم ذات أصل بيولوجي، أي سموم يتم تصنيعها بواسطة النباتات أو الحيوانات، على النقيض من السموم غير العضوية مثل الرصاص والزرنيخ. الطبيعة الفيزيائية للأدوية

للتفاعل كيميائيًا مع مستقبله، يجب أن يكون لجزيء الدواء الحجم المناسب، والشحنة الكهربائية، والشكل، والتركيب الذري علاوة على ذلك، غالبًا ما يتم إعطاء الدواء في مكان بعيد عن موقع تأثيره المقصود، على سبيل المثال، حبة دواء تؤخذ عن طريق الفم لتخفيف الصداع. لذلك، يجب أن يتمتع الدواء المفيد بالخصائص اللازمة للانتقال من موقع إعطائه إلى موقع تأثيره. أخيرًا، يجب أن يتم إبطال مفعول الدواء العملي أو إخرجه من الجسم بمعدل معقول حتى تكون مدة تأثيره مناسبة

قد تكون الأدوية صلبة في درجة حرارة الغرفة (مثل الأسبرين والأتروبين) أو سائلة (مثل النيكوتين والإيثانول) أو غازية (مثل أكسيد النيتروز والإيزوفلوران والزينون). غالبًا ما تحدد هذه العوامل أفضل طريق للإعطاء. تم وصف أكثر طرق الإعطاء شيوعًا في الفصل - الجدول 3-3. يتم تمثيل الفئات المختلفة من المركبات العضوية - الكربوهيدرات والبروتينات والدهون والجزيئات الأصغر، 3 الجديدة بينما حصلت mRNA في علم الأدوية. وكما هو مذكور أعلاه، تمت الموافقة على العديد من البروتينات وبعض لقاحات بعض الأوليغونوكليوتيدات أيضًا على موافقة للاستخدام اعتمادًا على وكالات التنظيم في البلد

إن عددًا من العناصر غير العضوية، مثل الفلوريد والليثيوم والحديد والمعادن الثقيلة، تعتبر عقاقير مفيدة وخطيرة في الوقت نفسه. والعديد من العقاقير العضوية عبارة عن أحماض أو قواعد ضعيفة. وهذه الحقيقة لها آثار مهمة على الطريقة التي يتعامل بها الجسم معها، لأن الاختلافات في درجة الحموضة في مختلف أقسام الجسم قد تغير درجة تأين الأحماض والقواعد الضعيفة (انظر النص التالي).

حجم الدواء

إلى كبير للغاية (على سبيل المثال 7 [MW] أيون الليثيوم، الوزن الجزيئي) إن الحجم الجزيئي للأدوية يتراوح من صغير للغاية، وهو بروتين له وزن جزيئي 59050). والعديد من الأجسام المضادة أكبر من ذلك؛ على سبيل المثال، إيرينوماب، [tPA] ألتيبلاز وهو جسم مضاد يستخدم في علاج الصداع النصفي، له وزن جزيئي يزيد عن 145000. ومع ذلك، فإن معظم الأدوية لها أوزان جزيئية تتراوح بين 100 و1000. وربما يتم تحديد الحد الأدنى لهذا النطاق الضيق من خلال متطلبات خصوصية العمل للحصول على "ملاءمة" جيدة لنوع واحد فقط من المستقبلات، يجب أن يكون جزيء الدواء فريدًا بدرجة كافية في الشكل والشحنة والخصائص الأخرى لمنع ارتباطه بمستقبلات أخرى. لتحقيق مثل هذا الارتباط الانتقائي، يبدو أنه يجب أن يكون حجم الجزيء في معظم الحالات 100 وحدة ميغاواط على الأقل. إن الحد الأعلى للوزن الجزيئي يتحدد في المقام الأول من خلال المتطلب الذي ينص على أن معظم الأدوية يجب أن تكون قادرة على التحرك داخل الجسم (على سبيل المثال، من موقع الإعطاء إلى موقع التأثير ثم إلى موقع الإخراج). الأدوية التي يزيد وزنها الجزيئي عن 1000 لا تنتشر بسهولة بين أقسام الجسم (سنناقش هذا تحت عنوان النفاذية، في النص التالي). لذلك، يجب غالبًا إعطاء الأدوية الكبيرة جدًا (عادةً البروتينات) مباشرة إلى القسم

الذي يكون له تأثيره. في حالة الألتيلاز، وهو إنزيم مذيب للجلطات، يتم إعطاؤه مباشرة إلى القسم الوعائي عن طريق التسريب الوريدي أو الشرياني.

التفاعل الدوائي وروابط مستقبلات الدواء

تتفاعل الأدوية مع المستقبلات عن طريق قوى أو روابط كيميائية. وهذه الروابط تنقسم إلى ثلاثة أنواع رئيسية: تساهمية، وكهروستاتيكية، وكارهة للماء. والروابط التساهمية قوية للغاية وفي كثير من الحالات لا يمكن عكسها في ظل الظروف البيولوجية، وبالتالي فإن الرابطة التساهمية التي تتشكل بين المجموعة الأستيل لحمض الأستيل ساليسيليك (الأسبرين) والسيكلوأوكسجيناز وهو هدف الإنزيم في الصفائح الدموية، لا تنكسر بسهولة. ويستمر تأثير الأسبرين في منع تراكم الصفائح الدموية لفترة طويلة (أيام) بعد اختفاء حمض الأستيل ساليسيليك الحر من مجرى الدم (حوالي 15 دقيقة) ولا ينعكس إلا عن طريق تخليق إنزيم جديد في الصفائح الدموية الجديدة، وهي العملية التي تستغرق عدة أيام. ومن الأمثلة الأخرى للأدوية شديدة التفاعل وتشكل الروابط التساهمية عوامل ألكلة الحمض النووي المستخدمة في العلاج الكيميائي للسرطان لتعطيل انقسام الخلايا في الورم.

الرابطة الكهروستاتيكية أكثر شيوعاً من الرابطة التساهمية في تفاعلات مستقبلات الأدوية. تتنوع الروابط الكهروستاتيكية من الروابط القوية نسبياً بين الجزيئات الأيونية المشحونة بشكل دائم إلى الروابط الهيدروجينية الأضعف والتفاعلات ثنائية القطب المستحثة الضعيفة جداً مثل قوى فان دير فالس والظواهر المماثلة. الروابط الكهروستاتيكية أضعف من الروابط التساهمية.

تكون الروابط الكارهة للماء ضعيفة للغاية في العادة وربما تكون مهمة في تفاعلات الأدوية القابلة للذوبان في الدهون بدرجة عالية مع دهون الأغشية الخلوية وربما في تفاعل الأدوية مع الجدران الداخلية لجيوب المستقبلات.

إن الطبيعة المحددة لرابطة مستقبلات الدواء المحددة أقل أهمية من الناحية العملية من حقيقة أن الأدوية التي ترتبط بروابط ضعيفة بمستقبلاتها تكون أكثر انتقائية بشكل عام من الأدوية التي ترتبط بروابط قوية للغاية. وذلك لأن الروابط الضعيفة تتطلب ملاءمة دقيقة للغاية للدواء لمستقبله إذا كان من المقرر حدوث تفاعل. ومن المرجح أن توفر أنواع قليلة فقط من المستقبلات مثل هذا الملاءمة الدقيقة لبنية دواء معين. وعلى هذا فإذا أردنا تصميم دواء شديد الانتقائية لمستقبل معين، فسوف نتجنب الجزيئات شديدة التفاعل التي تشكل روابط تساهمية ونختار بدلاً من ذلك جزيئاً يشكل روابط أضعف.

هناك بعض المواد التي تكاد تكون خاملة تماماً من الناحية الكيميائية، ولكنها مع ذلك تتمتع بتأثيرات دوائية كبيرة. على سبيل المثال، الزينون، وهو غاز "خامد"، له تأثيرات مخدرة عند ضغوط مرتفعة.

شكل الدواء

إن شكل جزيء الدواء لابد وأن يكون على النحو الذي يسمح له بالارتباط بموقعه المستهدف عبر الروابط التي وصفناها آنفاً. وفي أفضل الأحوال، يكون شكل الدواء مكماً لشكل موقع الهدف (عادة المستقبل) بنفس الطريقة التي يكون بها المفتاح مكماً للقفل. فضلاً عن ذلك فإن ظاهرة التماثل الفراغي (التمائل الفراغي) شائعة إلى حد كبير في علم الأحياء حتى أن أكثر من نصف الأدوية المفيدة هي جزيئات غير فراغية؛ أي أنها قد توجد على هيئة أزواج من المتماثلات الفراغية. والأدوية التي تحتوي على مركزين غير متماثلين تحتوي على أربعة متماثلات فراغية، على سبيل المثال، الإيفيدرين، وهو دواء مقلد للدوب الودي. وفي أغلب الأحوال، يكون أحد هذه المتماثلات الفراغية أقوى كثيراً من المتماثل الفراغي الذي يشبهه في المرأة، الأمر الذي يعكس ملاءمة أفضل لجزيء المستقبل. وإذا تصورنا موقع المستقبل وكأنه قفاز لابد وأن يتناسب جزيء الدواء معه لإحداث تأثيره، فمن الواضح لماذا يكون الدواء "المتجه إلى اليسار" أكثر فعالية في الارتباط بمستقبل أيسر من المتماثل الفراغي الذي يميل إلى اليمين.

إن المتماثل الأكثر نشاطاً في أحد أنواع مواقع المستقبلات قد لا يكون أكثر نشاطاً في نوع مستقبل آخر، على سبيل المثال، نوع قد يكون مسؤولاً عن بعض التأثيرات الأخرى. على سبيل المثال، يحتوي عقار كارفيديلول، وهو عقار يتفاعل مع مستقبلات الأدرينالية، على مركز كيرالي واحد وبالتالي يحتوي على اثنين من المتماثلات (الجدول 1-2). أحد هذه المتماثلات، وهو المتماثل أضعف بمقدار 100 مرة عند مستقبل بيتا. ومع ذلك، فإن المتماثلات (+)(R) هو مانع قوي لمستقبلات بيتا. المتماثل، (-)(S)، متساوية تقريباً في القدرة مثل حاصرات مستقبلات ألفا. تم تقديم الكيتامين، وهو جزيء كيرالي يحتوي على اثنين من المتماثلات

كمخدر. عند إعطائه كمخدر، يتم إعطاء الخليط الراسيمي عن طريق الوريد. وعلى النقيض من ذلك، تمت الموافقة مؤخراً على في شكل رذاذ أنفي كمضاد للاكتئاب سريع المفعول (S) استخدام المتماثل

الجدول 2-1

للمتماثلات البصرية والراسمات للكارفيديلول (Kd) ثوابت التفكك

Form of Carvedilol	α Receptors (Kd, nmol/L ¹)	β Receptors (Kd, nmol/L)
(R)(+) enantiomer	14	45
(S)(-) enantiomer	16	0.4
(R,S)(±) enantiomers	11	0.9

هو التركيز عند تشبع 50% من المستقبلات ويتناسب عكسياً مع تقارب الدواء للمستقبلات 1Kd.

وآخرون: علم الأدوية للكارفيديلول، Ruffolo RR Jr، Gellai M، Hieble JP، Eur J Clin Pharmacol 1990;38:52:S8288.

أخيراً، نظراً لأن الإنزيمات عادةً ما تكون انتقائية فراغياً، فإن أحد المتماثلات الضوئية للأدوية يكون غالباً أكثر تأثيراً من الآخر. بالإنزيمات التي تستقلب الأدوية. ونتيجة لذلك، قد تكون مدة عمل أحد المتماثلات الضوئية مختلفة تماماً عن مدة عمل الآخر. وعلى نحو مماثل، قد تكون ناقلات الأدوية انتقائية فراغياً.

لسوء الحظ، أجريت معظم الدراسات حول الفعالية السريرية وإزالة الأدوية لدى البشر باستخدام مخاليط راسيميه من الأدوية وليس باستخدام الإينانتيومرات المنفصلة. وفي الوقت الحاضر، يتم تسويق أقل من نصف الأدوية الكيرالية المستخدمة سريرياً على أنها الأيزومير النشط - أما الباقي فهو متاح فقط على شكل مخاليط راسيميه. ونتيجة لذلك، يتلقى غالبية المرضى جرعات من الأدوية يكون 50% منها أقل نشاطاً أو غير نشط. يتوفر عدد قليل من الأدوية حالياً في كل من الشكل الراسيمي والأيزومير النشط النقي. ومع ذلك، لم يتم إثبات أن إعطاء الإينانتيومر النشط النقي يقلل من الآثار الضارة مقارنة بتلك التي تنتجها التركيبات الراسيميه.

التصميم العقلائي للأدوية

إن التصميم العقلائي للأدوية يعني القدرة على التنبؤ بالبنية الجزيئية المناسبة للدواء على أساس المعلومات المتوفرة عن مستقبله البيولوجي. وحتى وقت قريب، لم يكن أي مستقبل معروف بالقدر الكافي من التفاصيل للسماح بتصميم مثل هذا الدواء. وبدلاً من ذلك، كان يتم تطوير الأدوية من خلال الاختبارات العشوائية للمواد الكيميائية أو تعديل الأدوية المعروفة بالفعل بأنها تحدث بعض التأثيرات. ولكن توصيف العديد من المستقبلات خلال العقود الثلاثة الماضية قد غير هذه الصورة. فقد تم تطوير عدد قليل من الأدوية المستخدمة الآن من خلال التصميم الجزيئي القائم على معرفة البنية الثلاثية الأبعاد لموقع المستقبل. والآن أصبحت البرامج الحاسوبية متاحة والتي يمكنها تحسين هياكل الأدوية بشكل متكرر لتناسب مع المستقبلات المعروفة. ومع تزايد المعرفة ببنية المستقبلات، سوف يصبح التصميم العقلائي للأدوية أكثر شيوعاً.

تسمية المستقبلات

أدى النجاح المذهل للطرق الأحدث والأكثر كفاءة لتحديد وتوصيف المستقبلات (انظر الفصل 2) إلى مجموعة متنوعة من الأنظمة المختلفة والمربكة أحياناً لتسميتها. وقد أدى هذا بدوره إلى عدد من الاقتراحات بشأن طرق أكثر عقلانية لتسمية المستقبلات. يُشار إلى القارئ المهتم للحصول على تفاصيل حول جهود لجنة تسمية المستقبلات وتصنيف الأدوية التابعة (وأماكن أخرى Pharmacological Reviews تم الإبلاغ عنها في إصدارات مختلفة من) (IUPHAR) للاتحاد الدولي لعلم الأدوية

DRUG-BODY INTERACTIONS

تنقسم التفاعلات بين الدواء والجسم بشكل ملائم إلى فئتين. تُسمى أفعال الدواء على الجسم بالعمليات الدوائية الديناميكية (انظر الشكل 1-1)؛ ويتم تقديم مبادئ الديناميكية الدوائية بمزيد من التفصيل في الفصل 2. تحدد هذه الخصائص المجموعة التي يتم تصنيف الدواء فيها، وتلعب الدور الرئيسي في تحديد ما إذا كانت هذه المجموعة علاجًا مناسبًا لأعراض أو أمراض معينة. تسمى أفعال الجسم على الدواء بالعمليات الدوائية الحركية ويتم وصفها في الفصلين 3 و4. تحكم العمليات الحركية الدوائية امتصاص الأدوية وتوزيعها وإخراجها، ولها أهمية عملية كبيرة في اختيار وإدارة دواء معين لمرضى معين، على سبيل المثال، مريض يعاني من قصور في القلب ويعاني أيضًا من ضعف وظائف الكلى. تقدم الفقرات التالية مقدمة موجزة عن الديناميكية الدوائية والحركية الدوائية.

مبادئ الديناميكية الدوائية

يتعين على أغلب الأدوية أن ترتبط بمستقبل ما لإحداث تأثير. ومع ذلك، على المستوى الخلوي، لا يشكل ارتباط الدواء سوى الخطوة الأولى في سلسلة من الخطوات المحتملة:

الدواء (د) + المستقبل المؤثر (ر) → مجمع المستقبل المؤثر للدواء → التأثير

مجمع مستقبلات الدواء → جزيء مؤثر → التأثير → D + R

تنشيط جزيء الاقتران → جزيء المؤثر → التأثير → DR مجمع → D + R

تنشيط عملية التمثيل الغذائي للمنشط الداخلي → زيادة تأثير المنشط على جزيء المؤثر → زيادة التأثير

لاحظ أن التغيير النهائي في الوظيفة يتم بواسطة آلية مؤثرة. قد يكون المؤثر جزءًا من جزيء المستقبل أو قد يكون جزيئًا منفصلًا. يتواصل عدد كبير جدًا من المستقبلات مع المؤثرين من خلال جزيئات الاقتران، كما هو موضح في الفصل 2

A. أنواع التفاعلات بين مستقبلات الأدوية

ترتبط الأدوية المحفزة بالمستقبل وتنشطه بطريقة ما، مما يؤدي بشكل مباشر أو غير مباشر إلى التأثير (الشكل 1-2أ). يتضمن تنشيط المستقبل تغييرًا في التكوين في الحالات التي تمت دراستها على مستوى البنية الجزيئية. تتضمن بعض المستقبلات آلية مؤثرة في نفس الجزيء، بحيث يؤدي ارتباط الدواء إلى التأثير بشكل مباشر، على سبيل المثال، فتح قناة أيونية أو تنشيط نشاط إنزيم. ترتبط مستقبلات أخرى من خلال جزيء اقتران وسيط واحد أو أكثر بجزيء مؤثر منفصل. تتم مناقشة الأنواع الرئيسية لأنظمة اقتران مستقبلات الأدوية المحفزة في الفصل 2. الأدوية المضادة الدوائية، عن طريق الارتباط بمستقبل، تتنافس مع جزيئات أخرى وتمنع ارتباطها بها. على سبيل المثال، تعد حاصرات مستقبلات الأستيل كولين مثل الأتروبين مضادات لأنها تمنع وصول الأستيل كولين والأدوية المحفزة المماثلة إلى موقع مستقبل الأستيل كولين وتثبت المستقبل في حالته غير النشطة (أو بعض الحالات الأخرى غير حالة تنشيط الأستيل كولين). تقلل هذه العوامل من تأثيرات الأستيل كولين والجزيئات المماثلة في الجسم (الشكل 1-2ب)، ولكن يمكن التغلب على تأثيرها عن طريق زيادة جرعة المحفز. ترتبط بعض الخصوم بقوة شديدة بموقع المستقبل بطريقة لا رجعة فيها أو شبه لا رجعة فيها ولا يمكن إزاحتها عن طريق زيادة تركيز المحفز. يقال إن الأدوية التي ترتبط بنفس جزيء المستقبل ولكنها لا تمنع ارتباط المحفز تعمل بشكل تآزري وقد تعزز (الشكل 1-2ج) أو تمنع (الشكل 1-2د) عمل جزيء المحفز. لا يتم التغلب على التنشيط التآزري عادة عن طريق زيادة جرعة المحفز

الشكل 1-2

قد تتفاعل الأدوية مع المستقبلات بعدة طرق. تم رسم التأثيرات الناتجة عن هذه التفاعلات في منحنيات الاستجابة للجرعة على اليمين. قد تعمل الأدوية التي تغير استجابة المحفز (أ) على تنشيط موقع ارتباط المحفز، أو التنافس مع المحفز (مثبطات)

تنافسية، ب)، أو العمل في مواقع منفصلة (تأزيرية)، مما يزيد (ج) أو يقلل (د) من الاستجابة للمحفز. قد تزيد المنشطات التأزيرية (ج) من فعالية المحفز أو تقارب ارتباطه. يعكس المنحنى الموضح زيادة في الفعالية؛ ستؤدي زيادة التقارب إلى تحول المنحنى إلى اليسار.

B. المواد المحفزة التي تثبط جزيئات الارتباط الخاصة بها

، تحاكي بعض العقاقير المحفزة عن طريق تثبيط الجزيئات المسؤولة عن إنهاء عمل المحفز الداخلي. على سبيل المثال، تسبب مثبطات الأستيل كولين استريز، عن طريق إبطاء تدمير الأستيل كولين الداخلي، تأثيرات مقلدة للكولين تشبه إلى حد كبير أفعال جزيئات محفزات مستقبلات الكولين على الرغم من أن مثبطات الكولين استريز لا ترتبط بمستقبلات الكولين أو ترتبط بها عرضيًا فقط (انظر الفصل 7). نظرًا لأنها تعمل على تضخيم تأثيرات ربيطات المحفزات الداخلية المفردة فسيولوجيًا، فإن تأثيراتها تكون أحيانًا أكثر انتقائية وأقل سمية من تأثيرات المحفزات الخارجية

C. المنشطات والمنشطات الجزئية والمنشطات العكسية

يوضح الشكل 1-3 نموذجًا مفيدًا للتفاعلات بين مستقبلات الأدوية. وكما هو موضح، يُفترض أن المستقبل موجود جزئيًا في تشير الاعتبارات الديناميكية الحرارية إلى أنه حتى في غياب (Ra) وجزئيًا في الشكل النشط (Ri) الشكل غير النشط وغير الوظيفي لبعض الوقت وقد ينتج نفس التأثير الفسيولوجي للنشاط Ra أي منشط، يجب أن يوجد جزء من مجموعة المستقبلات في شكل الذي يسببه المنشط. يُطلق على هذا التأثير، الذي يحدث في غياب المنشط، اسم النشاط التكويني أو الأساسي. تتمتع المنشطات وينتج تأثير كبير. قد يعتمد Ra-D وتثبته، بحيث توجد نسبة كبيرة من المجموعة الإجمالية في جزء Ra بتقارب أعلى بكثير لتكوين التعرف على النشاط التكويني على كثافة المستقبل، وتركيز جزيئات الاقتران (إذا كان النظام مقترنًا)، وعدد المؤثرين في النظام

الشكل 1-3

، يكون غير نشط ولا ينتج أي تأثير، Ri نموذج لتفاعل مستقبلات الأدوية. المستقبل الافتراضي قادر على اتخاذ شكلين. في شكل يمكن للمستقبل تنشيط آليات لاحقة تنتج تأثيرًا صغيرًا يمكن ملاحظته، حتى في Ra، حتى عند دمجها مع جزيء دواء. في شكل مفضلًا. تتمتع Ri غياب الدواء (النشاط التكويني). في غياب الأدوية، يكون الشكلان المتماثلان في حالة توازن، ويكون شكل بتأثير أكبر Ra-D وبالتالي فإن التأثير الكلي يفضل تكوين معقد Ra، الأدوية التقليدية ذات التأثير الكامل بتقارب أعلى بكثير لشكل وفقًا لهذه الفرضية، تتمتع المضادات التقليدية بتقارب Ra و Ri بكثير. تتمتع المحفزات الجزئية بتقارب متوسط لكل من شكلي متساوٍ لكلا شكلي المستقبل وتحافظ على نفس مستوى النشاط التكويني. من ناحية أخرى، تتمتع المحفزات العكسية بتقارب وتقلل من النشاط التكويني، وقد تنتج نتيجة فسيولوجية متناقضة، Ri أعلى بكثير لشكل

إن العديد من الأدوية المحفزة، عندما يتم إعطاؤها بتركيزات كافية لإشباع مجموعة المستقبلات، يمكنها تنشيط أنظمة المستقبلات المؤثرة الخاصة بها إلى الحد الأقصى الذي يستطيع النظام القيام به؛ أي أنها تتسبب في تحول كل مجموعة، وتسمى هذه الأدوية المحفزات الكاملة. ترتبط أدوية أخرى، تسمى المحفزات الجزئية Ra-D المستقبلات تقريبًا إلى مجموعة بنفس المستقبلات وتنشطها بنفس الطريقة ولكنها لا تثير استجابة كبيرة، بغض النظر عن مدى ارتفاع تركيزها. في النموذج بشكل كامل مثل المحفزات الكاملة، بحيث يوجد جزء Ra الموضح في الشكل 1-3، لا تعمل المحفزات الجزئية على تثبيت تكوين ويقال إن مثل هذه الأدوية لها فعالية جوهرية منخفضة. ولأنها تشغل نفس موقع Ri-D كبير من المستقبلات في مجموعة المستقبل، يمكن للمحفزات الجزئية أيضًا منع وصول المحفزات الكاملة. وبالتالي، فإن البيندولول، وهو منشط جزئي لمستقبلات بيتا الأدرينالية، قد يعمل إما كمنشط (إذا لم يكن هناك منشط كامل) أو كمضاد (إذا كان هناك منشط كامل مثل الأدرينالين). (انظر الفصل 2) الفعالية الجوهرية مستقلة عن الألفة (كما يتم قياسها عادة) للمستقبل

المرتبطة بالدواء بنفس الكميات النسبية كما R_i و R_a في نفس النموذج، يمكن تفسير عمل المضاد التقليدي على أنه تثبيت كسور هو الحال في غياب أي دواء. في هذه الحالة، لن يتم ملاحظة أي تغيير في النشاط، لذلك سيبدو الدواء بدون تأثير. ومع ذلك، فإن وجود المضاد في موقع المستقبل سيمنع وصول المحفزات إلى المستقبل ويمنع تأثير المحفز المعتاد. يمكن تسمية مثل هذا العمل الحاجز بالمضاد المحايد.

ولكن ماذا سيحدث إذا كان لدواء ما تقارب أقوى كثيراً لحالة ري مقارنة بحالة را، وثبت جزءاً كبيراً من مجموعة ري-دي؟ في هذا السيناريو، سوف يعمل الدواء على تقليل أي نشاط تكويني، مما يؤدي بالتالي إلى تأثيرات معاكسة للتأثيرات التي تنتجها المحفزات التقليدية عند هذا المستقبل. وتسمى هذه الأدوية بالمحفزات العكسية (انظر الشكل 1-3). ومن أفضل الأمثلة الموثقة لمثل هذا (قناة الكلوريد) في الجهاز العصبي. يتم تنشيط هذا المستقبل بواسطة (GABAA) النظام مستقبل حمض غاما أمينوبوتيريك ويسبب تثبيط الخلايا ما بعد المشبكية. كما تعمل المحفزات الخارجية التقليدية مثل البنزوديازيبينات على GABA الناقل الداخلي. تسهيل نظام المستقبل المؤثر وتعزيز دخول الكلوريد الشبيه بحمض غاما أمينوبوتيريك إلى الخلايا مع التهدة كنتيجة علاجية ويمكن عكس هذا التهدة بواسطة مضادات محايدة تقليدية مثل الفلومازينيل. تسبب المحفزات العكسية لهذا النظام المستقبل، القلق والانفعال، وهو عكس التهدة (انظر الفصل 22). وقد تم العثور على محفزات عكسية مماثلة لمستقبلات بيتا الأدرينالية والعديد من أنظمة المستقبلات الأخرى، H_1 و H_2 ومستقبلات الهيستامين.

D. مدة تأثير الدواء

إن إنهاء تأثير الدواء قد ينتج عن عدة عمليات. ففي بعض الحالات، لا يستمر التأثير إلا طالما احتل الدواء المستقبل، ويؤدي انفصال الدواء عن المستقبل إلى إنهاء التأثير تلقائياً. ولكن في كثير من الحالات، قد يستمر التأثير بعد انفصال الدواء، على سبيل المثال، لأن بعض جزيئات الاقتران لا تزال موجودة في شكل نشط. وفي حالة الأدوية التي ترتبط تساهمياً بموقع المستقبل، قد يستمر التأثير حتى يتم تدمير مجمع مستقبل الدواء وتوليف مستقبلات أو إنزيمات جديدة، كما هو موضح سابقاً للأسبرين بالإضافة إلى ذلك، تتضمن العديد من أنظمة المستقبلات المؤثرة آليات إزالة التحسس لمنع التنشيط المفرط عندما تستمر جزيئات المحفز في الوجود لفترات طويلة. (انظر الفصل 2 لمزيد من التفاصيل)

E. المستقبلات ومواقع الارتباط الخاملة

ولكي تعمل الجزيئة الذاتية كمستقبل، فلا بد أولاً أن تكون انتقائية في اختيار الجزيئات الدوائية التي ترتبط بها؛ وثانياً، لا بد وأن تغير وظيفتها عند الارتباط بطريقة تغير وظيفة النظام البيولوجي (الخلية، والأنسجة، إلخ). والواقع أن خاصية الانتقائية مطلوبة لتجنب التنشيط المستمر للمستقبل عن طريق الارتباط العشوائي للعديد من الجزيئات الدوائية المختلفة. ومن الواضح أن القدرة على تغيير الوظيفة ضرورية إذا كان الجزيء الربطة سيتسبب في إحداث تأثير دوائي. وفي بعض الحالات قد تكون وظيفة الجزيء الربطة تثبيط الأفعال الذاتية للمستقبل (المضاد والمضاد العكسي). ويحتوي الجسم على مجموعة كبيرة من الجزيئات القادرة على الارتباط بالأدوية، ولكن ليست كل هذه الجزيئات الذاتية جزيئات تنظيمية. ولن يؤدي ارتباط الدواء بجزيء غير تنظيمي مثل ألبومين البلازما إلى أي تغيير يمكن اكتشافه في وظيفة النظام البيولوجي، لذا يمكن تسمية هذا الجزيء الذاتي بموقع ارتباط خامل. ومع ذلك، فإن هذا الارتباط ليس بلا أهمية تماماً، لأنه يؤثر على توزيع الدواء داخل الجسم ويحدد كمية الدواء الحر في الدورة الدموية. وكلا هذين العاملين لهما أهمية دوائية (انظر أيضاً الفصل 3)

مبادئ الحركة الدوائية

في العلاج العملي، يجب أن يكون الدواء قادراً على الوصول إلى موقع تأثيره المقصود بعد تناوله من خلال بعض الطرق الملائمة في كثير من الحالات، يكون جزيء الدواء النشط قابلاً للذوبان في الدهون ومستقراً بدرجة كافية ليتم إعطاؤه على هذا النحو. ومع ذلك، في بعض الحالات، يجب إعطاء مادة كيميائية أولية غير نشطة يتم امتصاصها وتوزيعها بسهولة ثم تحويلها إلى الدواء النشط من خلال عمليات بيولوجية - داخل الجسم. تسمى هذه المادة الكيميائية الأولية دواءً أولياً

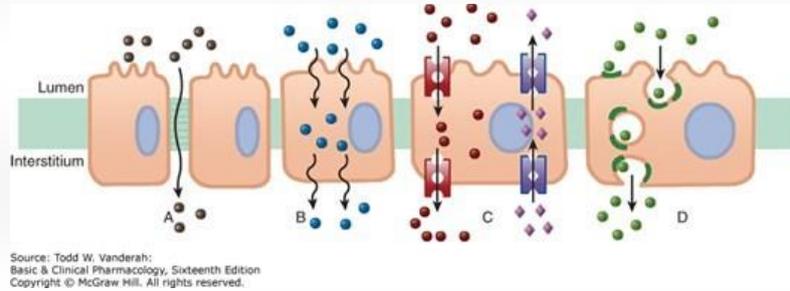
في حالات قليلة فقط من الممكن تطبيق الدواء مباشرة على الأنسجة المستهدفة، على سبيل المثال، عن طريق التطبيق الموضعي لعامل مضاد للالتهابات على الجلد الملتهب أو الغشاء المخاطي. في أغلب الأحيان، يتم إعطاء الدواء في أحد أقسام الجسم، مثل الأمعاء، ويجب أن ينتقل إلى موقع تأثيره في قسم آخر، مثل الدماغ في حالة دواء مضاد للصرع. وهذا يتطلب امتصاص الدواء في الدم من موقع إعطائه وتوزيعه إلى موقع تأثيره، والتغلغل عبر الحواجز المختلفة التي تفصل بين هذه الأقسام. لكي ينتج الدواء، الذي يتم إعطاؤه عن طريق الفم تأثيرًا في الجهاز العصبي المركزي، تشمل هذه الحواجز الأنسجة التي تشكل جدار الأمعاء وجدران الشعيرات الدموية التي تروي الأمعاء، وحاجز الدم في الدماغ، وجدران الشعيرات الدموية التي تروي الدماغ. أخيرًا، بعد إحداث تأثيره، يجب التخلص من الدواء بمعدل معقول عن طريق التعطيل الأيضي، أو عن طريق الإخراج من الجسم، أو عن طريق مزيج من هذه العمليات.

أ. النفاذية

تتم عملية نفاذية الدواء من خلال عدة آليات. الانتشار السلبي في وسط مائي أو دهني أمر شائع، ولكن العمليات النشطة تلعب دورًا في نقل العديد من الأدوية، وخاصة تلك التي تكون جزيئاتها كبيرة جدًا بحيث لا يمكن انتشارها بسهولة (الشكل 1-4). يمكن أن تكون مركبات الدواء مهمة جدًا في تسهيل النقل والنفاذية، على سبيل المثال، عن طريق تغليف العامل النشط في الليبوزومات وفي تنظيم الإطلاق، كما هو الحال في مستحضرات الإطلاق البطيء. هناك طرق أحدث لتسهيل نقل الأدوية عن طريق ربطها بالجسيمات النانوية قيد التحقيق.

الشكل 1-4

آليات نفاذية الدواء. قد تنتشر الأدوية بشكل سلبي من خلال القنوات المائية في الوصلات بين الخلايا (على سبيل المثال، الوصلات الضيقة، أ)، أو من خلال الأغشية الخلوية الدهنية (ب). قد يتم نقل الأدوية ذات الخصائص المناسبة بواسطة الناقلات إلى داخل الخلايا أو خارجها (ج). قد ترتبط الأدوية شديدة النفاذية أيضًا بمستقبلات سطح الخلية (مواقع الارتباط المظلمة)، ويتم ابتلاعها بواسطة غشاء الخلية (البلعمة الخلوية)، ثم يتم إطلاقها داخل الخلية أو طردها عبر الحويصلات المحدودة بالغشاء خارج الخلية إلى الحيز خارج الخلية (الإخراج الخلوي، د).



1. الانتشار المائي

يحدث الانتشار المائي داخل المقصورات المائية الأكبر في الجسم (الفضاء الخلوي، السيتوزول، وما إلى ذلك) وعبر الوصلات الضيقة للغشاء الظهاري والبطانة البطانية للأوعية الدموية من خلال المسام المائية التي تسمح في بعض الأنسجة بمرور جزيئات يصل حجمها إلى 20000-30000 وزن جزيئي* انظر الشكل 1-4أ

إن الانتشار المائي لجزيئات الدواء عادة ما يكون مدفوعًا بتدرج تركيز الدواء النافذ، وهو حركة تنازلية موصوفة بقانون فيك (انظر أدناه). لا تتخلل جزيئات الدواء المرتبطة بروتينات البلازما الكبيرة (مثل الألبومين) معظم المسام المائية الوعائية. إذا كان الدواء مشحونًا، فإن تدفقه يتأثر أيضًا بالمجالات الكهربائية (مثل الجهد الغشائي و- في أجزاء من النيفرون- الجهد عبر الأنبوب)

2. انتشار الدهون

انتشار الدهون هو العامل المحدد الأكثر أهمية لنفاذية الدواء بسبب العدد الكبير من الحواجز الدهنية التي تفصل بين أقسام الجسم. ولأن هذه الحواجز الدهنية تفصل بين الأقسام المائية، فإن معامل التقسيم الدهني: المائي للدواء يحدد مدى سهولة تحرك الجزيء بين الوسائط المائية والدهنية. وفي حالة الأحماض الضعيفة والقواعد الضعيفة (التي تكتسب أو تفقد بروتونات تحمل شحنة كهربائية، اعتمادًا على الرقم الهيدروجيني)، فإن القدرة على التحرك من المائي إلى الدهن أو العكس تختلف باختلاف الرقم الهيدروجيني للوسط، لأن الجزيئات المشحونة تجتذب جزيئات الماء. يتم التعبير عن نسبة الشكل القابل للذوبان في الدهون إلى الشكل القابل للذوبان في الماء للحمض الضعيف أو القاعدة الضعيفة بواسطة معادلة هندرسون هاسلباخ (الموضحة في النص التالي). انظر الشكل 1-4 ب

3. حاملات خاصة

توجد جزيئات حاملة خاصة للعديد من المواد المهمة لوظيفة الخلية والتي تكون كبيرة جدًا أو غير قابلة للذوبان في الدهون بحيث لا تنتشر بشكل سلبي عبر الأغشية، على سبيل المثال، الببتيدات والأحماض الأمينية والجلوكوز. تعمل هذه الناقلات على إحداث الحركة عن طريق النقل النشط أو الانتشار الميسر، وعلى عكس الانتشار السلبي، فهي انتقائية وقابلة للتشبع وقابلة للتثبيط. ولأن العديد من الأدوية عبارة عن ببتيدات أو أحماض أمينية أو سكريات طبيعية أو تشبهها، فيمكنها استخدام هذه الناقلات لعبور الأغشية. انظر الشكل 1-4 ج

تحتوي العديد من الخلايا أيضًا على ناقلات غشائية أقل انتقائية ومخصصة في طرد الجزيئات الغريبة. ترتبط عائلة كبيرة من هذه أو Pglycoprotein تتضمن هذه العائلة ناقل (ATP شريط ربط) ABC وتسمى عائلة (ATP) الناقلات بثلاثي فوسفات الأدينوزين الموجود في المخ والخصيتين وأنسجة أخرى وفي بعض الخلايا السرطانية (MDR1) ناقل النوع 1 المقاوم للأدوية المتعددة ناقلات البروتين المرتبط بمقاومة الأدوية المتعددة، ABC المقاومة للأدوية (الجدول 1-3). تلعب جزيئات نقل مماثلة من عائلة أدوات مهمة في إفراز بعض الأدوية أو مستقلباتها في البول والصفراء وفي مقاومة بعض الأورام للأدوية الكيميائية. يؤثر (MRP) التباين الجيني في التعبير عن هذه الناقلات بشكل عميق على الحساسية لهذه الأدوية (انظر الفصل 5). تم تحديد العديد من عائلات الناقلات الأخرى التي لا ترتبط بثلاثي فوسفات الأدينوزين ولكنها تستخدم تدرجات الأيونات لدفع النقل. بعض هذه لها أهمية خاصة في امتصاص النواقل العصبية عبر الأغشية العصبية النهائية. تتم (SLC) عائلة الناقلات المذابة الناقلات مناقشة الناقلات الأخيرة بمزيد من التفصيل في الفصل 6

الجدول 1-3

بعض جزيئات النقل المهمة في علم الأدوية

Transporter	Physiologic Function	Pharmacologic Significance
NET	Norepinephrine reuptake from synapse	Target of cocaine and some tricyclic antidepressants
SERT	Serotonin reuptake from synapse	Target of selective serotonin reuptake inhibitors and some tricyclic antidepressants
VMAT	Transport of dopamine and norepinephrine into adrenergic vesicles in nerve endings	Target of reserpine and tetrabenazine
MDR1	Transport of many xenobiotics out of cells	Increased expression confers resistance to certain anticancer drugs; inhibition increases blood levels of digoxin
MRP1	Leukotriene secretion	Confers resistance to certain anticancer and antifungal drugs
OCT	Organic cationic compound uptake	Target for uptake of organic cationic compounds (acetylcholine, dopamine, norepinephrine, metformin, etc) into many tissues including the brain, liver, heart, kidney
OATP	Organic anionic and neutral compound uptake	Target for uptake of organic anionic compounds (prostaglandins, hormones, bile salts, statins, etc) into many tissues including the brain, liver, kidney, intestine

ناقل النورإبينفرين؛ NET، بروتين مرتبط بمقاومة الأدوية المتعددة؛ MDR1، بروتين مقاوم الأدوية المتعددة؛ MRP1، ناقل النورإبينفرين؛ NET، بروتين مرتبط بمقاومة الأدوية المتعددة؛ MDR1، بروتين مقاوم الأدوية المتعددة؛ MRP1، بروتين مقاوم الأدوية المتعددة؛ OCT، بولي ببتيد ناقل أنيوني عضوي؛ OATP، ناقل VMAT، ناقل إعادة امتصاص السيروتونين؛ SERT، ناقل كاتيوني عضوي؛ OCT، بولي ببتيد ناقل أنيوني عضوي؛ OATP، أحادي الأمين الحويصلي.

4. البلعمة الخلوية والإخراج الخلوي

إن بعض المواد كبيرة الحجم أو غير منفذة لدرجة أنها لا تستطيع دخول الخلايا إلا عن طريق البلعمة الخلوية، وهي العملية التي ترتبط بها المادة بمستقبل على سطح الخلية، ثم تبتلعها غشاء الخلية، ثم تنتقل إلى الخلية عن طريق قرص الحويصلة التي تكونت حديثاً داخل الغشاء. ومن ثم يمكن إطلاق المادة إلى السيتوزول عن طريق تحلل غشاء الحويصلة (انظر الشكل 1-4د) وهذه العملية مسؤولة عن نقل فيتامين ب12، المعقد مع بروتين رابط (عامل جوهري) عبر جدار الأمعاء إلى الدم. وعلى نحو مماثل، يتم نقل الحديد إلى خلايا الدم الحمراء التي تصنع الهيموجلوبين بالاشتراك مع بروتين الترانسفيرين. ولا بد أن تكون هناك مستقبلات محددة لبروتينات الربط موجودة حتى تنجح هذه العملية.

إن العملية العكسية (الإخراج الخلوي) مسؤولة عن إفراز العديد من المواد من الخلايا. على سبيل المثال، يتم تخزين العديد من المواد الناقلة العصبية في حويصلات محاطة بالغشاء في النهايات العصبية لحمايتها من التدمير الأيضي في السيتوبلازم. يؤدي التنشيط المناسب للنهاية العصبية إلى اندماج حويصلة التخزين مع غشاء الخلية وطردها إلى الحيز خارج الخلية (انظر الفصل 6).

B. قانون فيك للانتشار

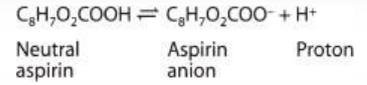
يتم تحديد التدفق السلبي للجزيئات على طول تدرج التركيز من خلال قانون فيك

Flux (moles per unit time) =

$$(C_1 - C_2) \times \frac{\text{Area} \times \text{Permeability coefficient}}{\text{Thickness}}$$

هو التركيز الأدنى، والمساحة هي مساحة المقطع العرضي لمسار الانتشار، ومعامل النفاذية هو C_2 هو التركيز الأعلى، و C_1 حيث مقياس لحركة جزيئات الدواء في وسط مسار الانتشار، والسمك هو طول مسار الانتشار. في حالة انتشار الدهون، فإن معامل تقسيم الدهون:المائي هو عامل رئيسي لحركة الدواء لأنه يحدد مدى سهولة دخول الدواء إلى الغشاء الدهني من الوسط المائي C . تأين الأحماض الضعيفة والقواعد الضعيفة؛ معادلة هندرسون هاسلبالخ

إن الشحنة الكهروستاتيكية للجزيء المؤين تجذب ثنائيات القطب المائية وتؤدي إلى مركب قطبي قابل للذوبان في الماء والدهون نسبيًا. ولأن انتشار الدهون يعتمد على قابلية ذوبان الدهون العالية نسبيًا، فإن تأين الأدوية قد يقلل بشكل ملحوظ من قدرتها على اختراق الأغشية. إن نسبة كبيرة جدًا من الأدوية المستخدمة هي أحماض ضعيفة أو قواعد ضعيفة؛ يسرد الجدول 1-4 بعض الأمثلة. بالنسبة للأدوية، يمكن تعريف الحمض الضعيف على أنه جزيء محايد يمكن أن يتفكك بشكل عكسي إلى أنيون (جزيء مشحون سلبيًا) وبروتون (أيون هيدروجين). على سبيل المثال، يتفكك الأسبرين على النحو التالي



الجدول 1-4

ثوابت التأين لبعض الأدوية الشائعة

Drug	p Ka1
Weak acids	
Acetaminophen	9.5

	Acetazolamide	7.2
	Ampicillin	2.5
	Aspirin	3.5
	Atorvastatin	4.3
	Chlorothiazide	6.8, 9.42
	Chlorpropamide	5.0
	Ciprofloxacin	6.1, 8.72
	Cromolyn	2.0
	Ethacrynic acid	2.5
	Furosemide	3.9
	Ibuprofen	4.4, 5.22
	Levodopa	2.3
	Methotrexate	4.8
	Methyldopa	2.2, 9.22
	Penicillamine	1.8

[PubMed: 24708201]. توكسيكول 2014؛ 10:859

تشمل الأمثلة الأخرى للسلطة الموسعة للصيادلة جميع اللقاحات المعتمدة من مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها، والعلاج ببدائل النيكوتين، ووسائل منع الحمل الهرمونية، وتوفير النالوكسون، وتوفير أدوية السفر. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للصيادلة توفير الوقاية بعد التعرض بناءً على إرشادات مراكز السيطرة على الأمراض (PrEP) الوقاية قبل التعرض لفيروس نقص المناعة البشرية والوقاية منها والتدريب السريري. في يوليو 2022، سمحت إدارة الغذاء والدواء للصيادلة الحاصلين على تراخيص من الولاية بوصف عقار باكسلويد (نيرماترلفير وريتونافير) للمرضى المؤهلين مع بعض القيود لضمان التقييم المناسب (احتمالات التفاعل الكلوي والكبدى والدوائى) مع وصف عقار باكسلويد. اعتُبر إجراء الاختبار والوصف في غضون 5 أيام من ظهور أعراض كوفيد أمرًا ضروريًا.

	Pentobarbital	8.1
	Phenobarbital	7.4
	Phenytoin	8.3
	Propylthiouracil	8.3
	Salicylic acid	3.0
	Sulfadiazine	6.5
	Sulfapyridine	8.4
	Theophylline	8.8
	Tolbutamide	5.3
	Warfarin	5.0
	Weak bases	
	Albuterol (salbutamol)	9.3
	Allopurinol	9.4, 12.32
	Alprenolol	9.6
	Amiloride	8.7
	Amiodarone	6.6
	Amphetamine	9.8
	Atropine	9.7
	Bupivacaine	8.1
	Chlordiazepoxide	4.6

		Chloroquine	10.8, 8.4		
		Chlorpheniramine	9.2		
		Chlorpromazine	9.3		
		Clonidine	8.3		
		Cocaine	8.5		
		Codeine	8.2		

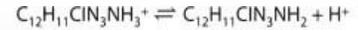
Cyclizine	8.2
Desipramine	10.2
Diazepam	3.0
Diphenhydramine	8.8
Diphenoxylate	7.1
Ephedrine	9.6
Epinephrine	8.7
Ergotamine	6.3
Fluphenazine	8.0, 3.92
Hydralazine	7.1
Imipramine	9.5
Isoproterenol	8.6
Lidocaine	7.9
Metaraminol	8.6
Methadone	8.4
Methamphetamine	10.0
Methyldopa	10.6
Metoprolol	9.8
Morphine	7.9
Nicotine	7.9, 3.12
Norepinephrine	8.6
Pentazocine	7.9
Phenylephrine	9.8
Physostigmine	7.9, 1.82
Pilocarpine	6.9, 1.42
Pindolol	8.6

هو الرقم الهيدروجيني الذي تتساوى عنده تراكيز الأشكال المؤينة وغير المؤينة 1pKa

أكثر من مجموعة قابلة للتأين 2

نقطة متساوية الكهرباء 3

يمكن تعريف القاعدة الضعيفة بأنها جزيء محايد يمكنه تكوين كاتيون (جزيء مشحون إيجابيا) عن طريق الاتحاد مع بروتون. على سبيل المثال، يخضع عقار بيريميثامين، وهو عقار مضاد للملاريا، لعملية الارتباط والتفكك التالية



Pyrimethamine cation Neutral pyrimethamine Proton

رأي Pglycoprotein ناقلات الأمعاء: تعزيز الامتصاص من خلال التفاعلات الدوائية المرتبطة بـ ZakeriMilani P, Valzadeh H: الخبراء في استقلاب الأدوية

لقد أحدث جائحة كوفيد تغييرات في نظام تقديم الرعاية الصحية. فقد تم تقليص الموارد، وتقلص الوصول إلى الرعاية، وظهر نموذج جديد للرعاية الأولية. كانت الاختبارات غير كافية، وكانت اللقاحات نادرة وتسيطر عليها إدارات الصحة العامة المحلية وغمرت العديد من المستشفيات بالمرضى المرضى. وأدار الصيدالة حوالي 70٪ من اختبارات كوفيد والتطعيمات. أدى نقص الموظفين إلى منح الصيدالة سلطة اختبار وعلاج مرضى كوفيد الإيجابيين الذين يعانون من أعراض باستخدام باكسلويد بموجب بروتوكول صارم.

Procainamide	9.2
Procaine	9.0
Promethazine	9.1
Propranolol	9.4
Pseudoephedrine	9.8
Pyrimethamine	7.0–7.33
Quinidine	8.5, 4.42
Scopolamine	8.1
Strychnine	8.0, 2.32
Terbutaline	10.1
Thioridazine	9.5

لاحظ أن الشكل المُبرتون للحمض الضعيف هو الشكل المحايد الأكثر قابلية للذوبان في الدهون، في حين أن الشكل غير المُبرتون للقاعدة الضعيفة هو الشكل المحايد. يتطلب قانون فعل الكتلة أن تتحرك هذه التفاعلات إلى اليسار في بيئة حمضية (درجة حموضة منخفضة، وفرة من البروتونات المتاحة) وإلى اليمين في بيئة قلوية. تربط معادلة هندرسون هاسلباخ نسبة الحمض الضعيف المُبرتون للجزيء ودرجة حموضة الوسط على النحو التالي pKa إلى غير المُبرتون أو القاعدة الضعيفة بـ

$$\log \frac{(\text{Protonated})}{(\text{Unprotonated})} = \text{pK}_a - \text{pH}$$

كلما pKa، تنطبق هذه المعادلة على كل من الأدوية الحمضية والقاعدية. يؤكد الفحص أنه كلما انخفض الرقم الهيدروجيني نسبة إلى زادت نسبة الدواء في الشكل البروتوني. ولأن الشكل غير المشحون هو الأكثر قابلية للذوبان في الدهون، فإن كمية أكبر من الحمض الضعيف ستكون في الشكل القابل للذوبان في الدهون عند الرقم الهيدروجيني الحمضي، بينما ستكون كمية أكبر من الدواء القاعدي في الشكل القابل للذوبان في الدهون عند الرقم الهيدروجيني القلوي.

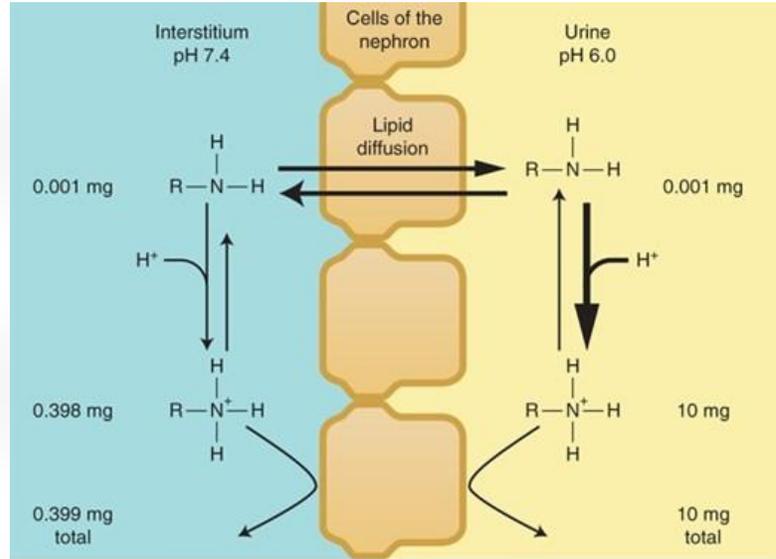
يتم تطبيق هذا المبدأ في التلاعب بإفراز الدواء عن طريق الكلى (انظر دراسة الحالة). يتم ترشيح جميع الأدوية تقريبًا عند الكبيبة. إذا كان الدواء في شكل قابل للذوبان في الدهون أثناء مروره عبر الأنبوب الكلوي، فسيتم إعادة امتصاص جزء كبير منه مرة أخرى في الأنسجة عن طريق الانتشار السلبي البسيط. إذا كان الهدف هو تسريع إخراج الدواء (على سبيل المثال، في حالة جرعة زائدة من الدواء)، فمن المهم منع إعادة امتصاصه من الأنبوب. يمكن تحقيق ذلك غالبًا عن طريق ضبط درجة حموضة البول للتأكد من أن معظم الدواء في الحالة المؤينة، كما هو موضح في الشكل 1-5. نتيجة لتأثير التقسيم هذا، يتم "احتجاز" الدواء في البول. وبالتالي، يتم إفراز الأحماض الضعيفة عادةً بشكل أسرع في البول القلوي؛ ويتم إفراز القواعد الضعيفة عادةً بشكل أسرع في البول الحمضي. ومن بين وسائل الجسم الأخرى التي قد تتسبب اختلافات الرقم الهيدروجيني فيها عن الرقم الهيدروجيني للدم في احتباسها أو إعادة امتصاصها

محتويات المعدة (الرقم الهيدروجيني الطبيعي 3-19) والأمعاء الدقيقة (الرقم الهيدروجيني 8-75)، وحبوب الثدي (الرقم الهيدروجيني
والسائل المائي (الرقم الهيدروجيني 64-75)، والسائل المهبل، (64-76).

إفرازات البروستاتا (درجة الحموضة 7-35)

الشكل 5-1

احتجاز قاعدة ضعيفة (ميثامفيتامين) في البول عندما يكون البول أكثر حمضية من الدم. في الحالة الافتراضية الموضحة، فإن الشكل غير المشحون القابل للانتشار من الدواء قد توازن عبر الغشاء، ولكن التركيز الكلي (المشحون بالإضافة إلى غير المشحون) في البول (أكثر من 10 ملغ) أعلى بمقدار 25 مرة من تركيزه في الدم (04 ملغ)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

كما هو موضح في الجدول 1-4، فإن عددًا كبيرًا من الأدوية عبارة عن قواعد ضعيفة. معظم هذه القواعد عبارة عن جزيئات تحتوي على أمين. يحتوي النيتروجين في الأمين المحايد على ثلاث ذرات مرتبطة به بالإضافة إلى زوج من الإلكترونات غير المشتركة (انظر وذرتي هيدروجين "R" المشار إليها ب) العرض الذي يليه). قد تتكون الذرات الثلاث من ذرة كربون واحدة أو سلسلة من ذرات الكربون (أمين أولي)، أو ذرتي كربون وهيدروجين واحد (أمين ثانوي)، أو ثلاث ذرات كربون (أمين ثالثي). يمكن لكل من هذه الأشكال الثلاثة أن ترتبط بشكل عكسي ببروتون مع الإلكترونات غير المشتركة. تحتوي بعض الأدوية على رابطة كربون-نيتروجين رابعة؛ وهي أمينات رباعية. ومع ذلك، فإن الأمين الرباعي مشحون بشكل دائم وليس لديه إلكترونات غير مشتركة يمكن أن ترتبط بها بشكل عكسي بالبروتون. لذلك، قد تخضع الأمينات الأولية والثانوية والثالثية لبروتونات عكسية وتختلف قابليتها للذوبان في الدهون مع درجة الحموضة، ولكن الأمينات الرباعية تكون دائمًا في شكل مشحون ضعيف الذوبان في الدهون

Primary	Secondary	Tertiary	Quaternary
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \vdots \\ \text{R}:\text{N}: \\ \vdots \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \vdots \\ \text{R}:\text{N}: \\ \vdots \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \vdots \\ \text{R}:\text{N}: \\ \vdots \\ \text{R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \vdots \\ \text{R}:\text{N}:\text{R} \\ \vdots \\ \text{R} \end{array}$

DRUG GROUPS

إن تعلم كل حقيقة ذات صلة بكل من مئات الأدوية المذكورة في هذا الكتاب سيكون هدفاً غير عملي، ولحسن الحظ، غير ضروري يمكن ترتيب كل الأدوية المتاحة حالياً والتي يبلغ عددها عدة آلاف في حوالي 70 مجموعة. العديد من الأدوية داخل كل مجموعة متشابهة جداً في التأثيرات الدوائية الديناميكية وفي خصائصها الدوائية أيضاً. بالنسبة لمعظم المجموعات، يمكن تحديد دواء أو دواءين، نموذجيين يمثلان أهم خصائص المجموعة. يسمح هذا بتصنيف الأدوية المهمة الأخرى في المجموعة كمتغيرات للنموذج الأولي، بحيث يجب تعلم النموذج الأولي فقط بالتفصيل، وبالنسبة للأدوية المتبقية، فقط الاختلافات عن النموذج الأولي.

تتميز الشعيرات الدموية في المخ والخصيتين وبعض الأنسجة الأخرى بعدم وجود مسام تسمح بالانتشار المائي. وقد تحتوي أيضاً على* تركيزات عالية من مضخات تصدير الأدوية (جزيئات المضخة المقاومة للأدوية المتعددة؛ انظر النص). وبالتالي فإن هذه الأنسجة محمية أو مواقع "ملاذ" من العديد من الأدوية المتداولة

DRUG DEVELOPMENT & REGULATION

إن أي دواء جديد حقاً (لا يحاكي ببساطة بنية وعمل الأدوية المتاحة سابقاً) يتطلب اكتشاف هدف جديد للدواء، أي العملية الفسيولوجية المرضية أو الركيزة التي يقوم عليها المرض. وعادة ما تتم مثل هذه الاكتشافات في مؤسسات القطاع العام (الجامعات ومعاهد البحوث)، وغالباً ما يتم اكتشاف الجزيئات التي لها تأثيرات مفيدة على مثل هذه الأهداف في نفس المختبرات. ومع ذلك، فإن تطوير الأدوية الجديدة يتم عادة في المختبرات الصناعية لأن تحسين فئة من الأدوية الجديدة يتطلب أبحاثاً مضيئة ومكلفة في الكيمياء والصيدلة والسموم. والواقع أن قدرًا كبيراً من التقدم الأخير في تطبيق الأدوية على مشاكل الأمراض يمكن أن يُعزى إلى صناعة الأدوية. بما في ذلك "شركات الأدوية الكبرى"، وهي الشركات التي تبلغ قيمتها مليارات الدولارات والتي تتخصص في تطوير الأدوية وتسويقها وتتمتع هذه الشركات بمهارة فريدة في ترجمة النتائج الأساسية إلى اختراقات علاجية ناجحة و"أفلام ناجحة" مربحة (انظر <https://clinicalccom/DrugStats/Top200Drugsaspx>).

ولكن مثل هذه الاختراقات تأتي بثمن باهظ، وقد أصبحت تكاليف الأدوية المتصاعدة مساهماً كبيراً في زيادة تكاليف الرعاية الصحية. إن تطوير الأدوية الجديدة مكلف للغاية، ولكن الجدول الكبير يحيط بأسعار الأدوية. فقد ارتفعت أسعار الأدوية في الولايات المتحدة عدة مرات أسرع من التضخم الإجمالي في الأسعار. ويزعم المنتقدون أن تكاليف تطوير الأدوية وتسويقها مبالغ فيها بشكل صارخ بسبب أنشطة التسويق والإعلان وغير ذلك من الجهود الترويجية، والتي قد تستهلك ما يصل إلى 25% أو أكثر من ميزانية الشركة. وعلاوة على ذلك، فإن هوامش الربح لشركات الأدوية الكبرى مرتفعة نسبياً. وقد وردت تقارير مؤخراً عن فضائح تسعير الأدوية حيث اشترت شركة أصغر حقوق دواء قديم راسخ لا يتطلب تطويراً مكلفاً، وارتفع السعر بنسبة عدة مئات أو عدة آلاف في المائة. وقد تسبب هذا

الاستغلال المفرط للأسعار" في إثارة غضب الرأي العام وجذب الانتباه التنظيمي الذي قد يؤدي إلى آليات تسعير أكثر شرعية" وعقلانية. وأخيراً، تختلف جداول تسعير العديد من الأدوية بشكل كبير من بلد إلى آخر وحتى داخل البلدان، حيث تستطيع المنظمات، الكبيرة التفاوض على أسعار مواتية بينما لا تستطيع الشركات الصغيرة ذلك. وقد قامت بعض البلدان بالفعل بمعالجة هذه التفاوتات، ويبدو من المرجح أن يتعين على جميع البلدان أن تفعل الشيء نفسه خلال العقود القليلة المقبلة.

NEW DRUG DEVELOPMENT

إن تطوير أي عقار جديد يبدأ عادة باكتشاف أو تصنيع مركب عقاري جديد محتمل أو توضيح هدف عقاري جديد. وبعد تصنيع أو استخراج جزيء عقار جديد من مصدر طبيعي، تسعى الخطوات اللاحقة إلى فهم تفاعلات العقار مع أهدافه البيولوجية. ويؤدي التطبيق المتكرر لهذا النهج إلى تصنيع مركبات ذات صلة ذات فعالية وقوة وانتقائية متزايدة (الشكل 1-6). وفي الولايات المتحدة يجب تحديد سلامة وفعالية الأدوية قبل أن يتم تسويقها قانونيًا. وبالإضافة إلى الدراسات المخبرية، يوصى بتوصيف التأثيرات البيولوجية ذات الصلة، واستقلاب العقار، وملفات الحركة الدوائية، والسلامة النسبية للعقار في الجسم الحي في الحيوانات قبل البدء في تجارب الأدوية البشرية ولكن ليس ضروريًا إذا كان من الممكن إجراء الدراسات في الخلايا أو الطرق البديلة. وبعد الحصول على الموافقة التنظيمية، يمكن بعد ذلك المضي قدمًا في الاختبار البشري (عادةً في ثلاث مراحل) قبل النظر في الموافقة على العقار للاستخدام العام. وتزداد أهمية المرحلة الرابعة لجمع البيانات ومراقبة السلامة بعد الموافقة على التسويق. بمجرد الموافقة عليها تصبح الغالبية العظمى من الأدوية متاحة للاستخدام من قبل أي ممارس حاصل على ترخيص مناسب. قد تتم الموافقة على الأدوية شديدة السمية والتي تعتبر مع ذلك ذات قيمة في الأمراض المميتة للاستخدام المقيد من قبل الممارسين الذين خضعوا لتدريب خاص في استخدامها والذين يحتفظون بسجلات مفصلة

الشكل 1-6

عملية التطوير والاختبار المطلوبة لطرح دواء ما في السوق في الولايات المتحدة. وقد تختلف بعض المتطلبات بالنسبة للأدوية المستخدمة في علاج الأمراض التي تهدد الحياة (انظر النص)

DRUG DISCOVERY

تُكتشف أو تُطوّر أغلب العقاقير أو المنتجات الدوائية الجديدة من خلال الأساليب التالية: (1) فحص النشاط البيولوجي لأعداد كبيرة من المنتجات الطبيعية، أو بنوك الكيانات الكيميائية المكتشفة سابقًا، أو مكتبات كبيرة من الببتيدات والأحماض النووية والجزئيات العضوية الأخرى؛ (2) التعديل الكيميائي لجزء نشط معروف، مما يؤدي إلى نظير "ميتو"؛ (3) تحديد أو توضيح هدف عقار جديد مما يشير إلى الجزئيات التي ستضرب هذا الهدف؛ و(4) التصميم العقلاني لجزء جديد يعتمد على فهم الآليات البيولوجية وبنية مستقبلات العقار. غالبًا ما يتم تنفيذ الخطوتين (3) و(4) في مختبرات الأبحاث الأكاديمية ومن المرجح أن تؤدي إلى عقاقير رائدة، لكن تكاليف الخطوتين (1) و(2) تضمن عادةً أن تنفذها الصناعة

بمجرد تحديد هدف دواء جديد أو جزيء واعد، تبدأ عملية الانتقال من مختبر العلوم الأساسية إلى العيادة. يتضمن هذا البحث الانتقالي الخطوات السريرية وما قبل السريرية الموضحة أدناه. في حين أن التجارب السريرية على البشر مطلوبة فقط للأدوية التي سيتم استخدامها على البشر، فإن جميع الخطوات الأخرى الموضحة تنطبق على الأدوية البيطرية وكذلك الأدوية لعلاج الأمراض البشرية.

فحص المخدرات

يتضمن فحص الأدوية مجموعة متنوعة من الاختبارات على المستويات الجزيئية والخلوية والجهازية والحيوانية بالكامل لتحديد الملف الدوائي، أي نشاط الدواء وانتقائيته. يعتمد نوع وعدد اختبارات الفحص الأولية على الهدف الدوائي والعلاجي. على سبيل المثال، يتم اختبار الأدوية المضادة للعدوى ضد مجموعة متنوعة من الكائنات المعدية، بعضها مقاوم للعوامل القياسية؛ يتم اختبار الأدوية الخافضة للسكر في الدم لمعرفة قدرتها على خفض نسبة السكر في الدم، إلخ.

إن الجزيء المرشح يتم دراسته أيضاً لمجموعة واسعة من الإجراءات الأخرى لتحديد آلية عمل الدواء وانتقائيته. ويمكن أن يكشف هذا عن التأثيرات السامة المتوقعة وغير المتوقعة. وفي بعض الأحيان، يكتشف مراقب دقيق إجراء علاجياً غير متوقع بالصدفة؛ على سبيل المثال، بدأ عصر مدرات البول الحديثة بملاحظة أن بعض السلفوناميدات المضادة للميكروبات تسبب الحمض الأيضي لدى المرضى. ويتم اختيار المركبات للتطوير بكفاءة أكبر في النماذج الحيوانية للأمراض البشرية. وحيثما توجد نماذج ما قبل السريرية جيدة للتنبؤ (على سبيل المثال، العدوى، أو ارتفاع ضغط الدم، أو مرض الخثار)، فإننا عموماً نمتلك عقاقير جيدة أو ممتازة. أما العقاقير الجيدة أو التحسينات المبتكرة فهي تفتقر بشكل واضح وبطيئة للأمراض التي تكون نماذج ما قبل السريرية لها ضعيفة أو غير متاحة بعد، مثل مرض التوحد ومرض الزهايمر.

وعلى المستوى الجزيئي، سوف يتم فحص المركب المرشح بحثاً عن نشاطه على الهدف، على سبيل المثال، مدى ارتباطه بالمستقبلات بأغشية الخلايا التي تحتوي على المستقبلات الحيوانية المتجانسة (أو إذا أمكن، على المستقبلات البشرية المستنسخة) وسوف يتم إجراء دراسات أولية للتنبؤ بالتأثيرات التي قد تسبب في وقت لاحق اختلالاً غير مرغوب فيه في عملية التمثيل الغذائي للدواء أو مضاعفات سمية. على سبيل المثال، سوف يتم إجراء دراسات على إنزيمات السيتوكروم بي 450 في الكبد لتحديد ما إذا كان الجزيء المطلوب من المرجح أن يكون ركيزة أو مثبطاً لهذه الإنزيمات أو يغير عملية التمثيل الغذائي للأدوية الأخرى.

تحدد التأثيرات على وظائف الخلايا ما إذا كان العقار منشطاً أو منشطاً جزئياً أو منشطاً عكسياً أو مضاداً للمستقبلات ذات الصلة. سيتم استخدام الأنسجة المعزولة لتوصيف النشاط الدوائي وانتقائية المركب الجديد بالمقارنة مع المركبات المرجعية. سيتم أيضاً إجراء مقارنة مع أدوية أخرى في مجموعة متنوعة من الدراسات الحية. في كل خطوة من هذه العملية، يجب أن يفي المركب بمعايير الأداء والانتقائية المحددة حتى يتم نقله إلى مرحلة أخرى.

إن الدراسات على الحيوانات الكاملة ضرورية بشكل عام لتحديد تأثير الدواء على أجهزة الأعضاء ونماذج الأمراض. وعادة ما يتم إجراء دراسات وظائف القلب والأوعية الدموية والكلية للأدوية الجديدة أولاً على الحيوانات الطبيعية. ثم يتم إجراء الدراسات على نماذج الأمراض، إذا كانت متاحة. وبالنسبة لدواء خافض لضغط الدم، يتم علاج الحيوانات المصابة بارتفاع ضغط الدم لمعرفة ما إذا كان ضغط الدم قد انخفض بطريقة مرتبطة بالجرعة وتوصيف التأثيرات الأخرى للمركب. ويتم جمع الأدلة على مدة العمل والفعالية بعد

الإعطاء عن طريق الفم والحقن. وإذا كان للعامل نشاط مفيد، فسيتم دراسته بشكل أكبر لمعرفة التأثيرات الضارة المحتملة على الأعضاء الأخرى، بما في ذلك الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي والكلى والغدد الصماء والجهاز العصبي المركزي.

قد تشير هذه الدراسات إلى الحاجة إلى مزيد من التعديل الكيميائي (تحسين المركب) لتحقيق خصائص حركية دوائية أو ديناميكية دوائية أكثر مرغوبة. على سبيل المثال، قد تظهر دراسات الإعطاء عن طريق الفم أن الدواء يمتص بشكل سيئ أو يتم استقلابه بسرعة في الكبد؛ قد يكون التعديل لتحسين التوافر البيولوجي ضروريًا. إذا كان من المقرر إعطاء الدواء لفترة طويلة، فيجب إجراء تقييم لتطور التسامح. بالنسبة للأدوية المرتبطة أو التي لها آليات عمل مماثلة لتلك المعروفة بأنها تسبب الاعتماد البدني أو النفسي لدى البشر، فيجب أيضًا دراسة القدرة على التسبب في الاعتماد لدى الحيوانات. سيتم فحص تفاعلات الأدوية

إن النتيجة المرجوة من عملية الفحص هذه (والتي قد يتعين تكرارها عدة مرات مع متجانسات الجزيء الأصلي) هي مركب رئيسي، أي مرشح رائد لدواء جديد ناجح. ويمكن تقديم طلب براءة اختراع لمركب جديد (براءة اختراع تركيبية المادة) فعال، أو لاستخدام علاجي جديد وغير واضح (براءة اختراع الاستخدام) لكيان كيميائي معروف سابقًا.

PRECLINICAL SAFETY & TOXICITY TESTING

إن جميع المواد الكيميائية سامة لبعض الأفراد عند جرعات معينة. ويجب تقييم الأدوية المرشحة التي تنجو من إجراءات الفحص الأولية بعناية بحثًا عن المخاطر المحتملة قبل وأثناء الاختبار السريري. واعتمادًا على الاستخدام المقترح للدواء، فإن اختبار السمية قبل السريرية يشمل معظم أو كل الإجراءات الموضحة في الجدول 1-5. وعلى الرغم من أنه لا يمكن اعتماد أي مادة كيميائية على أنها آمنة "تمامًا (خالية من المخاطر)، فإن الهدف هو تقدير المخاطر المرتبطة بالتعرض للدواء المرشح والنظر في هذا في سياق" الاحتياجات العلاجية والمدة المحتملة لاستخدام الدواء

الجدول 1-5

اختبارات السلامة

Type of Test	Approach and Goals
Acute toxicity	Usually two species, two routes. Determine the no-effect dose and the maximum tolerated dose. In some cases, determine the acute dose that is lethal in approximately 50% of animals.
Subacute or subchronic toxicity	Three doses, two species. Two weeks to 3 months of testing may be required before clinical trials. The longer the duration of expected clinical use, the longer the subacute test. Determine biochemical, physiologic effects.
Chronic toxicity	Rodent and at least one nonrodent species for ≥ 6 months. Required when drug is intended to be used in humans for prolonged periods. Usually run concurrently with clinical trials. Determine same end points as subacute toxicity tests.
Effect on reproductive performance	Two species, usually one rodent and rabbits. Test effects on animal mating behavior, reproduction, parturition, progeny, birth defects, postnatal development.
Carcinogenic potential	Two years, two species. Required when drug is intended to be used in humans for prolonged periods. Determine gross and histologic pathology.
Mutagenic potential	Test effects on genetic stability and mutations in bacteria (Ames test) or mammalian cells in culture; dominant lethal test and clastogenicity in mice.

تتضمن أهداف دراسات السمية قبل السريرية تحديد السمية البشرية المحتملة، وتصميم الاختبارات لتحديد آليات السمية بشكل أكبر، والتنبؤ بالسمية الأكثر أهمية التي يجب مراقبتها في التجارب السريرية. بالإضافة إلى الدراسات الموضحة في الجدول 1-5، هناك العديد من التقديرات الكمية المرغوبة. وتشمل هذه الجرعة التي لا تحدث تأثيرًا - الجرعة القصوى التي لا يُرى عندها تأثير سام محدد؛ الجرعة التي - (LD50) والجرعة القاتلة الدنيا - أصغر جرعة لوحظت لقتل أي حيوان تجريبي؛ وإذا لزم الأمر، الجرعة القاتلة المتوسطة من أصغر عدد ممكن من LD50 تقتل ما يقرب من 50٪ من الحيوانات في مجموعة الاختبار. في الوقت الحاضر، يتم تقدير الحيوانات. تُستخدم هذه الجرعات لحساب الجرعة الأولية التي سيتم تجربتها على البشر، وعادةً ما يتم أخذها على أنها جزء من مائة إلى عُشر جرعة عدم التأثير في الحيوانات.

من المهم أن ندرك حدود الاختبارات السريرية المسبقة. وتشمل هذه الحدود ما يلي

1. إن اختبار السمية يستغرق وقتًا طويلاً ويكلف الكثير من المال. وقد يستغرق جمع وتحليل البيانات المتعلقة بالسمية ما بين عامين إلى ستة أعوام قبل أن يصبح الدواء جاهزًا للاختبار على البشر.
2. قد تكون هناك حاجة إلى أعداد كبيرة من الحيوانات للحصول على بيانات ما قبل السريرية صالحة. ويشعر العلماء بالقلق إزاء هذا الوضع، وقد تم إحراز تقدم نحو تقليل الأعداد المطلوبة مع الاستمرار في الحصول على بيانات صالحة. ويتم استخدام أساليب زراعة الخلايا والأنسجة في المختبر والنمذجة الحاسوبية بشكل متزايد، لكن قيمتها التنبؤية لا تزال محدودة. ومع ذلك، تحاول بعض قطاعات الجمهور وقف جميع التجارب على الحيوانات في اعتقاد لا أساس له من الصحة بأنها أصبحت غير ضرورية.
3. إن استقراء بيانات السمية من الحيوانات إلى البشر يعد تنبؤًا معقولًا للعديد من السموم ولكن ليس لجميعها.
4. ولأسباب إحصائية، من غير المرجح أن يتم الكشف عن الآثار السلبية النادرة في الاختبارات السريرية السابقة.

EVALUATION IN HUMANS

إن نسبة ضئيلة للغاية من المركبات الرائدة تصل إلى التجارب السريرية، وأقل من ثلث الأدوية التي تمت دراستها على البشر تنجو من التجارب السريرية وتصل إلى السوق. ويتطلب القانون الفيدرالي في الولايات المتحدة والاعتبارات الأخلاقية أن تتم دراسة الأدوية الجديدة على البشر وفقًا لإرشادات صارمة. ومع ذلك، لا يمكن ضمان النتائج الصالحة علميًا بمجرد الالتزام باللوائح الحكومية، ويتطلب تصميم وتنفيذ تجربة سريرية جيدة موظفين متعددي التخصصات بما في ذلك العلماء الأساسيون وعلماء الأدوية السريرية والمتخصصون. ويوصف أدناه (RCT) السريريون والإحصائيون وغيرهم. يُعرف المعيار الحالي للتجارب السريرية بالتجربة العشوائية الخاضعة للرقابة تستند الحاجة إلى التصميم والتنفيذ الدقيقين إلى ثلاثة عوامل مربكة رئيسية متأصلة في دراسة أي دواء على البشر. عوامل الالتباس في التجارب السريرية

A. التاريخ الطبيعي المتغير لمعظم الأمراض

إن العديد من الأمراض تميل إلى التزايد والتناقص في شدتها؛ وبعضها يختفي من تلقاء نفسه، حتى السرطان في بعض الأحيان. ويأخذ التصميم التجريبي الجيد في الاعتبار التاريخ الطبيعي للمرض من خلال تقييم عدد كبير من الأشخاص على مدى فترة زمنية كافية. وفي بعض الأحيان يتم توفير المزيد من الحماية ضد أخطاء التفسير الناجمة عن تقلبات المرض من خلال استخدام تصميم التقاطع والذي يتألف من فترات متناوبة من إعطاء عقار الاختبار، وإعداد الدواء الوهمي (المجموعة الضابطة)، والعلاج القياسي السابق (المجموعة الضابطة الإيجابية)، إن وجد، لكل شخص. ويتم تغيير هذه التسلسلات بشكل منهجي بحيث تتلقى مجموعات فرعية مختلفة من المرضى كل تسلسل ممكن من العلاج.

B. وجود أمراض أخرى وعوامل الخطر

إن الأمراض المعروفة وغير المعروفة وعوامل الخطر (بما في ذلك أنماط حياة الأشخاص) قد تؤثر على نتائج الدراسة السريرية. على سبيل المثال، تعمل بعض الأمراض على تغيير الحركة الدوائية للأدوية (انظر الفصول من 3 إلى 5). كما تعمل أدوية أخرى وبعض الأطعمة على تغيير الحركة الدوائية للعديد من الأدوية. وقد تتأثر تركيزات الدم أو مكونات الأنسجة التي يتم مراقبتها كمقياس لتأثير العامل الجديد بأمراض أخرى أو أدوية أخرى. وعادة ما تتضمن محاولات تجنب هذا الخطر استخدام تقنية التقاطع (عندما يكون ذلك ممكنًا) والاختيار المناسب للمرضى وتعيينهم في كل مجموعة من مجموعات الدراسة. وهذا يتطلب الحصول على اختبارات تشخيصية دقيقة وتاريخ طبي ودوائي (بما في ذلك استخدام العقاقير الترفيهية والأدوية التي لا تحتاج إلى وصفة طبية و"المكملات الغذائية") واستخدام أساليب عشوائية صالحة إحصائيًا في تعيين الأشخاص لمجموعات دراسة معينة. وهناك اهتمام متزايد بتحليل الاختلافات الجينية كجزء من التجربة التي قد تؤثر على ما إذا كان الشخص يستجيب لدواء معين. وقد ثبت أن العمر والجنس والحمل تؤثر على الحركة الدوائية لبعض الأدوية، ولكن هذه العوامل لم تتم دراستها بشكل كافٍ بسبب القيود القانونية والإحجام عن تعريض هذه الفئات لمخاطر غير معروفة.

c. تحيز الموضوع والمراقب وعوامل أخرى

إن أغلب المرضى يميلون إلى الاستجابة بشكل إيجابي لأي تدخل علاجي من قبل أفراد طبيين مهتمين ومتعاطفين ومتحمسين. إن مظهر هذه الظاهرة في المريض هو استجابة الدواء الوهمي (باللاتينية: "سأرضي") وقد تتضمن تغيرات فسيولوجية وكيميائية حيوية موضوعية فضلاً عن تغيرات في الشكاوى الذاتية المرتبطة بالمرض. وعادة ما يتم تحديد استجابة الدواء الوهمي من خلال إعطاء مادة خاملة لها نفس المظهر المادي والرائحة والقوام وما إلى ذلك، مثل شكل الجرعة النشطة. ويختلف حجم الاستجابة بشكل كبير من مريض إلى آخر وقد يتأثر أيضًا بمدى الدراسة. في بعض الظروف، قد يُلاحظ استجابة إيجابية في ما يصل إلى 30-40% من المرضى الذين أعطوا الدواء الوهمي. تحدث أيضًا الآثار الضارة و"السمية" للدواء الوهمي ولكنها عادة ما تنطوي على تأثيرات ذاتية: اضطراب المعدة والأرق والتخدير وما إلى ذلك.

يمكن قياس تأثيرات تحيز الموضوع - وتقليلها نسبيًا إلى الاستجابة المقاسة أثناء العلاج النشط - من خلال التصميم أحادي التعمية يتضمن هذا استخدام دواء وهمي كما هو موضح أعلاه، يتم إعطاؤه لنفس الأشخاص في تصميم متقاطع، إذا كان ذلك ممكنًا، أو لمجموعة تحكم منفصلة من الأشخاص المتطابقين جيدًا. يمكن أخذ تحيز المراقب في الاعتبار من خلال إخفاء هوية الدواء المستخدم - الدواء الوهمي أو الشكل النشط - عن كل من الأشخاص والموظف الذي يقيم استجابات الأشخاص (التصميم المزدوج التعمية). في هذا التصميم، يحتفظ طرف ثالث بالرمز الذي يحدد كل عبوة دواء، ولا يتم كسر الرمز حتى يتم جمع جميع البيانات السريرية.

من الواضح أن التأثيرات الدوائية التي تظهر في التجارب السريرية تتأثر بتناول المريض للأدوية بالجرعة والوتيرة الموصوفة. وفي دراسة حديثة من المرحلة الثانية، تبين من خلال تحليل الدم أن ثلث المرضى الذين قالوا إنهم يتناولون الدواء لم يتناولوا الدواء. ويشكل تأكيد الامتثال للبروتوكولات (المعروف أيضًا بالالتزام) عنصرًا ضروريًا يجب مراعاته

يتم وصف الأنواع المختلفة من الدراسات والاستنتاجات التي يمكن استخلاصها منها في مربع النص المصاحب. (انظر المربع: دراسات - الأدوية

(أنواع الأدلة)

*دراسات المخدرات - أنواع الأدلة

كما هو موضح في هذا الفصل، تتم دراسة الأدوية بطرق متنوعة، بدءًا من التجارب التي تستغرق 30 دقيقة في أنابيب الاختبار باستخدام إنزيمات ومستقبلات معزولة إلى المراقبة التي تستمر لعقود من الزمن لمجموعات من المرضى. ويمكن تلخيص الاستنتاجات التي يمكن استخلاصها من مثل هذه الأنواع المختلفة من الدراسات على النحو التالي

إن البحث الأساسي مصمم للإجابة على أسئلة محددة، وعادة ما تكون مفردة، في ظل ظروف معملية خاضعة لرقابة مشددة، على x ؟ ومن الممكن بعد ذلك توسيع نطاق السؤال الأساسي، على سبيل المثال، إذا كان الدواء y الإنزيم x سبيل المثال، هل يثبط الدواء فما هي العلاقة بين التركيز والاستجابة؟ وعادة ما تكون مثل هذه التجارب قابلة للتكرار وكثيراً ما تؤدي إلى رؤى y ، يثبط الإنزيم. موثوقة حول آلية عمل الدواء

تجارب المرحلة 1-3. بمجرد حصول الدواء على موافقة إدارة الغذاء والدواء للاستخدام في البشر Firstinhuman تتضمن دراسات تتكون تقارير الحالة وسلسلة الحالات من ملاحظات الأطباء حول تأثيرات العلاجات الدوائية (أو غيرها) في مريض واحد أو أكثر غالباً ما تكشف هذه النتائج عن فوائد وسمية غير متوقعة ولكنها لا تختبر عمومًا فرضية محددة مسبقًا ولا يمكنها إثبات السبب والنتيجة. تتكون الدراسات الوبائية التحليلية من ملاحظات مصممة لاختبار فرضية محددة، على سبيل المثال، أن أدوية الثيازوليدينديون المضادة للسكري مرتبطة بأحداث قلبية وعائية ضارة. تستخدم الدراسات الوبائية الجماعية مجموعات من المرضى الذين تعرضوا (المجموعة المعرضة) والذين لم يتعرضوا (المجموعة الضابطة) للعوامل قيد الدراسة وتساءل عما إذا كانت المجموعات المعرضة تظهر معدل حدوث أعلى أو أقل للتأثير. تستخدم الدراسات الوبائية للحالة والشاهد مجموعات من المرضى الذين أظهروا نقطة النهاية قيد الدراسة وتساءل عما إذا كانوا قد تعرضوا أم لم يتعرضوا للأدوية المعنية. وتضيف مثل هذه الدراسات الوبائية وزناً إلى التخمينات ولكنها لا تستطيع التحكم في جميع المتغيرات المربكة وبالتالي لا تستطيع إثبات السبب والنتيجة بشكل قاطع.

تستخدم التحليلات التلوية التقييم الدقيق وتجميع الدراسات المتشابهة لزيادة عدد الموضوعات التي تمت دراستها وبالتالي القوة الإحصائية للنتائج التي تم الحصول عليها من دراسات متعددة منشورة. وفي حين قد تزيد الأعداد بشكل كبير من خلال التحليل التلوي، فإن الدراسات الفردية لا تزال تعاني من اختلاف أساليبها ونقاط النهاية، ولا يمكن للتحليل التلوي إثبات السبب والنتيجة

تُصمم التجارب السريرية العشوائية الكبيرة للإجابة على أسئلة محددة حول تأثيرات الأدوية على النقاط النهائية السريرية أو النقاط النهائية البديلة المهمة، باستخدام عينات كبيرة بما يكفي من المرضى وتخصيصها للعلاجات الضابطة والتجريبية باستخدام أساليب عشوائية صارمة. تُعد العشوائية أفضل طريقة لتوزيع جميع عوامل التشويش المتوقعة، وكذلك عوامل التشويش غير المعروفة، بالتساوي بين المجموعتين التجريبية والضابطة. وعندما يتم إجراؤها بشكل صحيح، نادراً ما يتم إبطال مثل هذه الدراسات وتعتبر المعيار الذهبي في تقييم الأدوية

إن العامل الحاسم في تقييم البيانات المتعلقة بدواء جديد هو إمكانية الوصول إلى كافة البيانات. ومن المؤسف أن العديد من الدراسات الكبيرة لا يتم نشرها أبداً لأن النتائج سلبية، أي أن الدواء الجديد ليس أفضل من العلاج القياسي. وهذه الظاهرة المتمثلة في غياب البيانات تبالغ بشكل زائف في فوائد الأدوية الجديدة لأن النتائج السلبية مخفية

نشكر الدكتور رالف جونزاليس على تعليقاته المفيدة*

إدارة الغذاء والدواء

إن إدارة الغذاء والدواء هي الهيئة الإدارية التي تشرف على عملية تقييم الأدوية في الولايات المتحدة وتمنح الموافقة على تسويق منتجات دوائية جديدة. للحصول على موافقة إدارة الغذاء والدواء على التسويق، يجب على المؤسسة أو الشركة الأصلية (في الغالب الأخيرة) تقديم دليل على السلامة والفعالية. وخارج الولايات المتحدة، تكون عملية التنظيم والموافقة على الأدوية مماثلة بشكل عام لتلك الموجودة في الولايات المتحدة

وكما يوحي اسمها، فإن إدارة الغذاء والدواء مسؤولة أيضاً عن جوانب معينة من سلامة الغذاء، وهو الدور الذي تتقاسمه مع وزارة الزراعة الأمريكية. وتؤدي المسؤولية المشتركة إلى تعقيدات عندما تثار أسئلة حول استخدام الأدوية، مثل المضادات الحيوية، في الحيوانات الغذائية. وينشأ نوع مختلف من المشاكل عندما نجد أن ما يسمى بالمكملات الغذائية تحتوي على عقاقير فعالة، مثل نظائر "السيلدنيفيل في مكملات" الأطعمة الطاقية

إن سلطة إدارة الغذاء والدواء في تنظيم الأدوية مستمدة من تشريعات محددة (الجدول 1-6). فإذا لم يثبت من خلال الاختبارات* الخاضعة للرقابة الكافية أن الدواء "آمن وفعال" لاستخدام محدد، فلا يجوز تسويقه في التجارة بين الولايات لهذا الاستخدام

الجدول 1-6

بعض التشريعات الرئيسية المتعلقة بالمخدرات في الولايات المتحدة الأمريكية

علم الأوبئة والعبء الاقتصادي للتفاعلات الضارة "الخطيرة" للأدوية: بحث في الأدلة الواقعية يستند إلى بيانات Tissot M et al: [PubMed: 35012757]. Therapie 202277:291؛. اليقظة الدوائية

، يحق للصيادلة البدء في كتابة الوصفات الطبية في 15 ولاية: كاليفورنيا، وكولورادو، وفلوريدا، وهاواي، وميريلاند، ومونتانا، ونيوهامبشاير، ونيومكسيكو، وداكوتا الشمالية، وكارولينا الشمالية، وأوريجون، وتينيسي، ويوتا واشنطن، ووست فرجينيا. تمنح ولاية نيومكسيكو سلطة كتابة الوصفات الطبية لعلماء النفس الطبيين الحاصلين على تدريب متقدم

Law	Purpose and Effect
Pure Food and Drug Act of 1906	Prohibited mislabeling and adulteration of drugs.
Opium Exclusion Act of 1909	Prohibited importation of opium.
Amendment (1912) to the Pure Food and Drug Act	Prohibited false or fraudulent advertising claims.
Harrison Narcotic Act of 1914	Established regulations for use of opium, opiates, and cocaine (marijuana added in 1937).
Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938	Required that new drugs be safe as well as pure (but did not require proof of efficacy). Enforcement by the FDA.
Durham-Humphrey Act of 1952	Vested in the FDA the power to determine which products could be sold without prescription.
Kefauver-Harris Amendments (1962) to the Food, Drug, and Cosmetic Act	Required proof of efficacy as well as safety for new drugs and for drugs released since 1938; established guidelines for reporting of information about adverse reactions, clinical testing, and advertising of new drugs.
Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act (1970)	Outlined strict controls in the manufacture, distribution, and prescribing of habit-forming drugs; established drug schedules and programs to prevent and treat drug addiction.

		<p>Orphan Drug Amendment of 1983</p>	<p>Provided incentives for development of drugs that treat diseases with fewer than 200,000 patients in the USA.</p>		
		<p>Drug Price Competition and Patent Restoration Act of 1984</p>	<p>Abbreviated new drug applications for generic drugs. Required bioequivalence data. Patent life extended by amount of time drug delayed by FDA review process. Cannot exceed 5 extra years or extend to more than 14 years post-NDA approval.</p>		
		<p>Prescription Drug User Fee Act (1992, reauthorized 2007, 2012)</p>	<p>Manufacturers pay user fees for certain new drug applications. "Breakthrough" products may receive special category approval after expanded phase 1 trials (2012).</p>		
		<p>Dietary Supplement Health and Education Act (1994)</p>	<p>Established standards with respect to dietary supplements but prohibited full FDA review of supplements and botanicals as drugs. Required the establishment of specific ingredient and nutrition information labeling that defines dietary supplements and classifies them as part of the food supply but allows unregulated advertising.</p>		
		<p>Bioterrorism Act of 2002</p>	<p>Enhanced controls on dangerous biologic agents and toxins. Seeks to protect safety of food, water, and drug supply.</p>		
		<p>Food and Drug Administration Amendments Act of 2007</p>	<p>Granted the FDA greater authority over drug marketing, labeling, and direct-to-consumer advertising; required post-approval studies, established active surveillance systems, made clinical trial operations and results more visible to the public.</p>		

ومن المؤسف أن كلمة "آمن" قد تعني أشياء مختلفة بالنسبة للمريض والطبيب والمجتمع. ومن المستحيل إثبات غياب المخاطرة تماماً، ولكن هذه الحقيقة قد لا يفهمها أفراد الجمهور، الذين يفترضون في كثير من الأحيان أن أي دواء يُباع بموافقة إدارة الغذاء والدواء لا بد وأن يكون خالياً من "الأثار الجانبية" الخطيرة. وبشكل هذا الارتباك عاملاً رئيسياً في التقاضي وعدم الرضا عن جوانب الأدوية والرعاية الطبية.

إن تاريخ تنظيم العقاقير في الولايات المتحدة (انظر الجدول 1-6) يعكس العديد من الأحداث الصحية التي أدت إلى تحولات كبرى في الرأي العام. على سبيل المثال، كان قانون الغذاء والدواء ومستحضرات التجميل الفيدرالي لعام 1938 بمثابة رد فعل إلى حد كبير على الوفيات المرتبطة باستخدام مستحضر من السلفانيلاميد تم تسويقه قبل اختباره وناقضته بشكل كافٍ. وعلى نحو مماثل، كانت تعديلات كوفوفر هاريس لعام 1962، جزئياً، نتيجة لكارثة دوائية مشوهة تتعلق بالثاليدوميد. تم تقديم هذا العامل في أوروبا في عامي 1958 و1957 وتم تسويقه باعتباره منومًا "غير سام" وتم الترويج له باعتباره مفيداً بشكل خاص كمساعد على النوم أثناء الحمل. في 1957 عام 1961، نُشرت تقارير تشير إلى أن الثاليدوميد كان مسؤولاً عن زيادة كبيرة في حالات عيب خلقي نادر يسمى خلل الأطراف، وهي حالة تنطوي على تقصير أو غياب كامل للذراعين والساقين. ولقد قدمت الدراسات الوبائية أدلة قوية على ارتباط هذا العيب باستخدام الثاليدوميد من قبل النساء أثناء الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل، وتم سحب الدواء من الأسواق في جميع أنحاء العالم. وتشير التقديرات إلى أن عشرة آلاف طفل ولدوا بعيوب خلقية بسبب تعرض الأمهات لهذا العامل. وقد أدت هذه المأساة إلى ضرورة إجراء اختبارات أكثر شمولاً للأدوية الجديدة للكشف عن التأثيرات المسببة للتشوهات الخلقية، وحفزت إقرار تعديلات كفاوفر هاريس في عام 1962، على الرغم من أن الدواء لم يكن معتمداً للاستخدام في الولايات المتحدة آنذاك. وعلى الرغم من سميته الكارثية على الجنين وتأثيراته أثناء الحمل، فإن الثاليدوميد دواء آمن نسبياً للبشر بخلاف الجنين. وحتى أخطر مخاطر السمية يمكن تجنبها أو إدارتها إذا تم فهمها، وعلى الرغم من سميته، فقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الآن على استخدام الثاليدوميد بشكل محدود كعامل قوي لتنظيم المناعة وعلاج أشكال معينة من الجذام.

Thelen K, Dressman JB: جدار الأمعاء البشرية P540 التمثيل الغذائي بوساطة السيبتوكروم J Pharm Pharmacol 200961:541: [PubMed: 19405992]

وصف الأدوية - بإشراف الطبيب أو بدونه حسب (PAS) ومساعدتي الأطباء (NPs) في كل الولايات تقريباً، يجوز لممارسي التمريض الولاية. وعلى نحو مماثل، يجوز لأطباء البصريات وصف أدوية مختارة من المستحضرات الصيدلانية لعلاج أمراض العيون.

Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009	Authorized the FDA to establish a program of abbreviated pathways for approval of "biosimilar" biologics (generic versions of monoclonal antibodies, etc).
FDA Safety and Innovation Act of 2012	Renewed FDA authorization for accelerated approval of urgently needed drugs; established new accelerated process, "breakthrough therapy," in addition to "priority review," "accelerated approval," and "fast-track" procedures.
Drug Quality and Security Act of 2013	Granted the FDA more authority to regulate and monitor the manufacturing of compounded drugs.

IND و NDA: التجارب السريرية

إلى إدارة (IND) بمجرد الحكم على جاهزية دواء جديد للدراسة على البشر، يجب تقديم إشعار بالإعفاء البحثي المطلوب لدواء جديد الغذاء والدواء (انظر الشكل 1-6). يتضمن إشعار الإعفاء البحثي المطلوب (1) معلومات عن تركيبة الدواء ومصدره، (2) معلومات عن المواد الكيميائية والتصنيع، (3) جميع البيانات من الدراسات على الحيوانات، (4) الخطط المقترحة للتجارب السريرية، (5) أسماء وبيانات اعتماد الأطباء الذين سيجرون التجارب السريرية، و(6) تجميع للبيانات السريرية الأولية ذات الصلة بدراسة الدواء على البشر والتي تم توفيرها للمحققين ولجان المراجعة المؤسسية الخاصة بهم.

إن الأمر يتطلب في كثير من الأحيان من 4 إلى 6 سنوات من الاختبارات السريرية لتجميع وتحليل جميع البيانات المطلوبة. ولا يبدأ الاختبار على البشر إلا بعد استكمال دراسات السمية الحيوانية الحادة وشبه الحادة الكافية. وعادة ما يتم إجراء اختبارات السلامة، المزمّنة على الحيوانات، بما في ذلك دراسات السرطنة، بالتزامن مع التجارب السريرية. وفي كل مرحلة من مراحل التجارب السريرية يجب إبلاغ المتطوعين أو المرضى بالحالة البحثية للدواء وكذلك المخاطر المحتملة ويجب السماح لهم بالرفض أو الموافقة على المشاركة وتلقي الدواء. وبالإضافة إلى موافقة المنظمة الراعية وإدارة الغذاء والدواء، يجب على مجلس مراجعة مؤسسي متعدد في كل منشأة حيث سيتم إجراء التجربة السريرية للدواء مراجعة الخطط العلمية والأخلاقية للاختبار على البشر (IRB) التخصصات. والموافقة عليها.

في المرحلة الأولى، يتم تحديد تأثيرات الدواء كدالة للجرعة في عدد صغير (20-100) من المتطوعين الأصحاء. إذا كان من المتوقع أن يكون للدواء سمية كبيرة، كما قد تكون الحال في علاج السرطان والإيدز، يشارك المرضى المتطوعون المصابون بالمرض في المرحلة الأولى بدلاً من المتطوعين العاديين. تُجرى تجارب المرحلة الأولى لتحديد الحدود المحتملة لنطاق الجرعة السريرية الآمنة. قد تكون "هذه التجارب غير عمياء أو "مفتوحة"؛ أي أن كل من الباحثين والموضوعات يعرفون ما يتم إعطاؤه. بدلاً من ذلك، قد تكون "عمياء ومحكومة بالدواء الوهمي. يتم الكشف عن العديد من السميات المتوقعة في هذه المرحلة. غالبًا ما يتم إجراء قياسات الحركية الدوائية للامتصاص ونصف العمر والتمثيل الغذائي. تُجرى دراسات المرحلة الأولى عادةً في مراكز الأبحاث من قبل علماء الصيدلة السريرية والمدربين خصيصًا.

في المرحلة الثانية، تتم دراسة الدواء على المرضى المصابين بالمرض المستهدف لتحديد مدى فعاليته (دراسات "إثبات المفهوم") والجرعات التي سيتم استخدامها في أي تجارب لاحقة. تتم دراسة عدد متواضع من المرضى (100-200) بالتفصيل. قد يتم استخدام تصميم أحادي التعمية، مع دواء وهمي كامل ودواء نشط مثبت (ضابط إيجابي) بالإضافة إلى العامل البحثي. تُجرى تجارب المرحلة الثانية عادةً في مراكز سريرية خاصة (مثل المستشفيات الجامعية). قد يتم الكشف عن مجموعة أوسع من السمية في هذه المرحلة. تتميز تجارب المرحلة الثانية بأعلى معدل لفشل الأدوية، ولا ينتقل سوى 25٪ من الأدوية المبتكرة إلى المرحلة الثالثة.

في المرحلة الثالثة، يتم تقييم العقار على أعداد أكبر بكثير - عادة الآلاف - من المرضى المصابين بالمرض المستهدف لتحديد وتأكيده السلامة والفعالية بشكل أكبر. باستخدام المعلومات التي تم جمعها في المرحلتين 1 و 2، يتم تصميم تجارب المرحلة الثالثة لتقليل الأخطاء الناجمة عن تأثيرات الدواء الوهمي، والمسار المتغير للمرض، وما إلى ذلك. لذلك، غالبًا ما يتم استخدام تقنيات التعمية المزدوجة والتقاطع. عادة ما يتم إجراء تجارب المرحلة الثالثة في بيئات مماثلة لتلك المتوقعة للاستخدام النهائي للعقار. قد يكون تصميم وتنفيذ دراسات المرحلة الثالثة صعبًا وعادة ما تكون باهظة الثمن بسبب الأعداد الكبيرة من المرضى المشاركين والكميات الهائلة من البيانات التي يجب جمعها وتحليلها. يتم صياغة العقار وفقًا للغرض المقصود للسوق. عادة ما يكون الباحثون متخصصين في المرض الذي يتم علاجه. قد تصبح بعض التأثيرات السامة، وخاصة تلك الناجمة عن العمليات المناعية، واضحة لأول مرة في المرحلة الثالثة.

إذا كانت نتائج المرحلة الثالثة تلي التوقعات، يتم تقديم طلب للحصول على إذن بتسويق العامل الجديد. يتطلب الموافقة على إدارة الغذاء والدواء - (BLA) أو بالنسبة للمواد البيولوجية، طلب ترخيص بيولوجي - (NDA) التسويق تقديم طلب دواء جديد يحتوي الطلب، غالبًا في مئات المجلدات، على تقارير كاملة عن جميع البيانات السريرية وما قبل السريرية المتعلقة بالدواء قيد المراجعة. لقد تزايد عدد الأشخاص الذين تمت دراستهم لدعم طلبات الأدوية الجديدة ويبلغ متوسطهم حاليًا أكثر من 5000 مريض للأدوية الجديدة ذات البنية الجديدة (الكيانات الجزيئية الجديدة). قد تختلف مدة مراجعة إدارة الغذاء والدواء المؤدية إلى الموافقة، (أو الرفض) على طلب الدواء الجديد من أشهر إلى سنوات. إذا نشأت مشاكل، على سبيل المثال، سمية غير متوقعة ولكنها خطيرة ربما فقد تكون هناك حاجة إلى دراسات إضافية وقد تمتد عملية المراجعة إلى عدة سنوات إضافية.

تحاول العديد من الدراسات التي أجريت في المرحلتين الثانية والثالثة قياس "عدم الدونية" التي يتمتع بها عقار جديد مقارنة بالعلاج الوهمي أو العلاج القياسي. وقد يكون تفسير النتائج صعبًا بسبب المتغيرات المربكة غير المتوقعة، أو فقدان المشاركين من بعض المجموعات، أو إدراك أن النتائج تختلف بشكل ملحوظ بين مجموعات فرعية معينة ضمن مجموعة العلاج النشط (العقار الجديد)، وغالبًا ما تفشل الأساليب الإحصائية القديمة لتقييم التجارب الدوائية في تقديم إجابات قاطعة عندما تنشأ هذه المشاكل. لذلك يجري حاليًا تطوير أساليب إحصائية "تكيفية" جديدة تسمح بتغييرات في تصميم الدراسة عندما يشير تقييم البيانات المؤقتة إلى الحاجة إلى ذلك. وتشير النتائج الأولية لهذه الأساليب إلى أنها قد تسمح باتخاذ قرارات بشأن التفوق وكذلك عدم الدونية، وتقصير مدة (Bhatt & Mehta, 2016) انظر التجربة، واكتشاف فوائد علاجية جديدة، واستنتاجات أكثر موثوقية فيما يتعلق بالنتائج.

في حالات الحاجة الملحة (مثل العلاج الكيميائي للسرطان)، قد يتم تسريع عملية الاختبارات السريرية وما قبل السريرية ومراجعة إدارة الغذاء والدواء. بالنسبة للأمراض الخطيرة، قد تسمح إدارة الغذاء والدواء بالتسويق الموسع ولكن الخاضع للرقابة لدواء جديد قبل اكتمال دراسات المرحلة الثالثة؛ بالنسبة للأمراض التي تهدد الحياة، قد تسمح بالتسويق الخاضع للرقابة حتى قبل اكتمال دراسات

المرحلة الثانية. "المسار السريع" و"الموافقة الأولية" و"الموافقة المعجلة" هي برامج إدارة الغذاء والدواء التي تهدف إلى تسريع دخول الأدوية الجديدة إلى السوق. في عام 2012، تمت الموافقة على فئة خاصة إضافية من المنتجات "الرائدة" (على سبيل المثال للتليف الكيسي) للتسويق المقيد بعد التجارب الموسعة للمرحلة الأولى (انظر الجدول 1-6). يدخل ما يقرب من 50٪ من الأدوية في تجارب المرحلة الثالثة التسويق المبكر الخاضع للرقابة. يتم منح مثل هذه الموافقة المعجلة عادة مع شرط إجراء مراقبة دقيقة لفعالية وسمية الدواء والإبلاغ عنها إلى إدارة الغذاء والدواء. لسوء الحظ، لم يكن إنفاذ إدارة الغذاء والدواء لهذا الشرط كافياً دائماً.

بمجرد الحصول على الموافقة على تسويق الدواء، تبدأ المرحلة الرابعة. وهذا يشمل مراقبة سلامة الدواء الجديد في ظل الظروف الفعلية لاستخدامه لدى أعداد كبيرة من المرضى. ويمكن تقدير أهمية الإبلاغ الدقيق والكامل عن السمية من قبل الأطباء بعد بدء التسويق من خلال ملاحظة أن العديد من التأثيرات المهمة الناجمة عن الدواء تحدث بنسبة 1 من كل 10000 أو أقل وأن بعض التأثيرات الضارة قد لا تظهر إلا بعد تناول جرعات مزمنة. وحجم العينة المطلوب للكشف عن الأحداث أو السمية الناجمة عن الدواء كبير للغاية لمثل هذه الأحداث النادرة. على سبيل المثال، قد يتعين على عدة مئات الآلاف من المرضى التعرض قبل ملاحظة الحالة الأولى من السمية التي تحدث بمعدل حدوث 1 من كل 10000. وبالتالي، لا يتم الكشف عن التأثيرات الدوائية المنخفضة الحدوث بشكل عام قبل المرحلة الرابعة بغض النظر عن مدى الحرص الذي يتم به تنفيذ الدراسات في المراحل 1 و2 و3. ولا توجد مدة محددة للمرحلة الرابعة. وكما هي الحال مع مراقبة الأدوية التي حصلت على موافقة سريعة، فإن مراقبة المرحلة الرابعة كانت متساهلة في كثير من الأحيان.

إن الوقت المستغرق من تقديم طلب براءة اختراع (الذي يسبق عادة التجارب السريرية) إلى الموافقة على تسويق دواء جديد قد يكون سنوات أو أطول بكثير. وبما أن عمر براءة الاختراع هو 20 عامًا في الولايات المتحدة، فإن مالك براءة الاختراع (عادةً شركة أدوية) 5 يتمتع بحقوق حصريّة لتسويق المنتج لفترة محدودة فقط بعد الموافقة على طلب الدواء الجديد. ولأن عملية مراجعة إدارة الغذاء والدواء نفسها قد تكون طويلة (300-500 يوم لتقييم طلب دواء جديد)، فإن الوقت الذي تستهلكه المراجعة يُضاف أحياناً إلى عمر براءة الاختراع. ومع ذلك، فإن التمديد (حتى 5 سنوات) لا يمكن أن يزيد من العمر الإجمالي لبراءة الاختراع إلى أكثر من 14 عامًا بعد الموافقة على طلب دواء جديد. حماية المريض والرعاية الميسرة ينص قانون 2010 على حماية براءات الاختراع لمدة 12 عامًا للأدوية الجديدة. بعد انتهاء صلاحية براءة الاختراع، يجوز لأي شركة إنتاج الدواء وتقديم طلب

إن هذه البراءة الجديدة التي تم تسجيلها في الولايات المتحدة الأمريكية لا يمكن أن تكون بديلاً عن البراءة الأصلية. بل إن هذه البراءة الجديدة لا يمكن أن تكون بديلاً عن البراءة الأصلية. بل إن هذه البراءة الجديدة لا يمكن أن تكون بديلاً عن البراءة الأصلية.

العلامة التجارية هي اسم تجاري خاص بالدواء وعادة ما يتم تسجيله؛ وقد يكون هذا الاسم المسجل محميًا قانونيًا طالما يتم استخدامه. لا يجوز بيع منتج مكافئ عام، ما لم يتم ترخيصه خصيصًا، تحت اسم العلامة التجارية وغالبًا ما يتم تحديده بالاسم العام الرسمي. يتم وصف وصف الأدوية العامة في الفصل 66

تضارب المصالح

إن العديد من العوامل التي تؤثر في تطوير وتسويق الأدوية تؤدي إلى تضارب المصالح. إن استخدام تمويل صناعة الأدوية لدعم عمليات الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء يزيد من احتمال تضارب المصالح داخل إدارة الغذاء والدواء. ويشير أنصار هذه الممارسة إلى أن نقص التمويل المزمّن من قبل الحكومة لإدارة الغذاء والدواء لا يسمح إلا ببضعة بدائل. وهناك مصدر مهم آخر لتضارب المصالح يتمثل في اعتماد إدارة الغذاء والدواء على لجان خارجية من الخبراء يتم تجنيدهم من المجتمع العلمي والسري لتقديم المشورة للوكالة الحكومية بشأن الأسئلة المتعلقة بموافقة الأدوية أو سحبها. وكثيراً ما يتلقى هؤلاء الخبراء منحاً من الشركات المنتجة للأدوية المعنية. وتؤدي الحاجة إلى بيانات موثوقة في طلب الدواء الجديد إلى إجراء تجارب في المرحلتين الثانية والثالثة حيث تتم مقارنة العامل الجديد بالدواء الوهمي فقط، وليس بالأدوية القديمة الفعالة. ونتيجة لهذا فإن البيانات المتعلقة بفعالية وسمية الدواء الجديد مقارنة بعامل فعال معروف قد لا تكون متاحة عندما يتم تسويق الدواء الجديد لأول مرة

إن الشركات المصنعة للأدوية الجديدة قد تدفع للأطباء لاستخدامها بدلاً من الأدوية القديمة التي اعتادوا عليها. كما ترعى الشركات المصنعة الدراسات السريرية الصغيرة التي غالباً ما تكون سيئة التصميم بعد الموافقة على تسويقها، وتساعد في نشر النتائج الإيجابية ولكنها قد تؤخر نشر النتائج غير الإيجابية. وتشجع الحاجة إلى تلبية الأطباء لمتطلبات التعليم الطبي المستمر من أجل الحفاظ على تراخيصهم الشركات المصنعة على رعاية المؤتمرات والدورات، والتي غالباً ما تقام في مواقع عطلات جذابة للغاية، وكثيراً ما يتم عرض الأدوية الجديدة في مثل هذه الدورات. والواقع أن الممارسة الشائعة المتمثلة في توزيع عينات مجانية من الأدوية الجديدة على الأطباء الممارسين لها آثار إيجابية وسلبية على حد سواء. فالعينات تسمح للأطباء بتجربة الأدوية الجديدة دون تكبد أي تكاليف على المريض ومن ناحية أخرى، تكون الأدوية الجديدة عادة أكثر تكلفة بكثير من الأدوية القديمة، وعندما تنفذ العينات المجانية، قد يضطر المريض (أو شركة التأمين) إلى دفع مبالغ أكبر كثيراً مقابل العلاج مقارنة باستخدام الدواء الأقدم والأرخص وربما الأكثر فعالية. وأخيراً عندما تقترب براءة اختراع دواء ما من انتهاء صلاحيتها، قد يحاول المصنع الحائز على براءة الاختراع تمديد وضعه التسويقي الحصري من خلال دفع أموال لمصنعي الأدوية الجنيسة مقابل عدم تقديم نسخة عامة منها ("الدفع مقابل التأخير")

الآثار الجانبية للأدوية

هي استجابة ضارة أو غير مقصودة. ويزعم أن الآثار الضارة (ADR) أو ردود الفعل تجاه الدواء (ADE) إن الأحداث الضارة للأدوية للأدوية هي السبب الرابع للوفاة، أعلى من أمراض الرئة والإيدز والحوادث ووفيات السيارات. وقد قدرت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية

أن 300000 حدث ضار يمكن الوقاية منه يحدث سنويًا في المستشفيات، وكثير منها نتيجة لمعلومات طبية مريكة أو نقص المعلومات (على سبيل المثال، فيما يتعلق بعدم توافق الأدوية). وتشمل الآثار الضارة التي تحدث فقط في بعض المرضى المعرضين والتجارب السريرية IND عدم تحمل الدواء، والغرابة (غالبًا ما تكون وراثية المنشأ)، والحساسية (عادةً ما تكون مناعية). أثناء دراسات قبل موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، يجب الإبلاغ عن جميع الآثار الضارة (الخطيرة، أو المهددة للحياة، أو المعوقة، أو المرتبطة بالدواء بشكل معقول، أو غير المتوقعة). بعد موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على تسويق الدواء، يجب أن تستمر المراقبة، والتقييم والإبلاغ عن أي آثار ضارة مرتبطة باستخدام الدواء، بما في ذلك الجرعة الزائدة، والحوادث، وفشل الإجراء المتوقع والأحداث التي تحدث بسبب سحب الدواء، والأحداث غير المتوقعة غير المدرجة في الملصق. إن الأحداث الخطيرة وغير المتوقعة لا بد وأن يتم الإبلاغ عنها إلى إدارة الغذاء والدواء في غضون خمسة عشر يوماً. إن القدرة على التنبؤ بالتفاعلات العكسية للأدوية وتجنبها وتحسين مؤشر العلاج للدواء تشكل محوراً متزايد الأهمية في الطب الدوائي الجيني والطب الشخصي (الذي يُطلق عليه أيضاً الطب الدقيق"). وقد اقترح البعض أن الاستخدام الأكبر للسجلات الصحية الإلكترونية من شأنه أن يقلل من بعض هذه المخاطر". (انظر الفصل 66). ولكن هذا الأمل لم يتحقق بعد

الأدوية اليتيمة وعلاج الأمراض النادرة

إن الأدوية الخاصة بالأمراض النادرة. أو ما يسمى بالأدوية اليتيمة. قد تكون صعبة البحث والتطوير والتسويق. ولابد من إثبات سلامة الدواء وفعالتيته في مجموعات سكانية صغيرة، ولكن القيام بذلك يشكل عملية معقدة. وعلاوة على ذلك، ولأن البحوث الأساسية في الفسيولوجيا المرضية وآليات الأمراض النادرة لا تحظى إلا بقدر ضئيل نسبياً من الاهتمام أو التمويل في كل من الأوساط الأكاديمية والصناعية، فإن الأهداف العقلانية المعترف بها للعمل الدوائي قد تكون قليلة. فضلاً عن ذلك فإن تكلفة تطوير الدواء قد تؤثر بشكل كبير على الأولويات عندما يكون السكان المستهدفون صغاراً نسبياً. وقد تلقى التمويل اللازم لتطوير الأدوية الخاصة بالأمراض النادرة أو الأمراض التي يتم تجاهلها والتي لا تحظى باهتمام أولوي من جانب الصناعة التقليدية دعماً متزايداً من خلال العمل الخيري أو التمويل المماثل من المؤسسات غير الربحية مثل مؤسسة التليف الكيسي، ومؤسسة مايكل جيه فوكس لأبحاث مرض باركنسون، وجمعية مرض هنتنغتون في أميركا، ومؤسسة جيتس.

يقدم تعديل الأدوية اليتيمة لعام 1983 حوافز لتطوير الأدوية لعلاج الأمراض أو الحالات النادرة التي تُعرف بأنها "أي مرض أو حالة (أ) تؤثر على أقل من 200000 شخص في الولايات المتحدة أو (ب) تؤثر على أكثر من 200000 شخص في الولايات المتحدة ولكن لا يوجد توقع معقول بأن تكلفة تطوير وتوفير دواء لمثل هذا المرض أو الحالة في الولايات المتحدة سيتم استردادها من مبيعات مثل هذا الدواء في الولايات المتحدة". منذ عام 1983، وافقت إدارة الغذاء والدواء على تسويق أكثر من 300 دواء يتيماً لعلاج أكثر من 82 مرضاً نادراً.

على الرغم من أن إدارة الغذاء والدواء لا تتحكم بشكل مباشر في تجارة الأدوية داخل الولايات، فإن مجموعة متنوعة من قوانين* الولايات والقوانين الفيدرالية تتحكم في إنتاج وتسويق الأدوية بين الولايات

SOURCES OF INFORMATION

يُشار إلى الطلاب الذين يرغبون في مراجعة مجال علم الأدوية استعدادًا للامتحان بكتاب علم الأدوية: الامتحان ومراجعة المجلس، من تأليف كاتزونغ وكرودينغ هول ولالكانداني توان وفانديرا وترفور (ماكجرو هيل، 2021). يوفر هذا الكتاب ما يقرب من 1000 سؤال، علم الأدوية، من تأليف كاتزونغ وترفور (ماكجرو هيل: USMLE دليل دراسي قصير هو خريطة طريق. USMLE وتفسير بتنسيق USMLE. تحتوي خريطة الطريق على العديد من الجداول والأشكال والوسائل التعليمية والقصص السريرية القصيرة من نوع. (2006).

لقد تم اختيار المراجع في نهاية كل فصل من فصول هذا الكتاب لتوفير المراجعات أو المنشورات الكلاسيكية للمعلومات الخاصة بتلك الفصول. ويمكن الإجابة على الأسئلة الأكثر تفصيلاً المتعلقة بالبحث الأساسي أو السريري بشكل أفضل من خلال الرجوع إلى المجالات التي تغطي علم الأدوية العام والتخصصات السريرية. وبالنسبة للطالب والطبيب، يمكن التوصية بثلاث دوريات كمصدر مفيد بشكل خاص للمعلومات الحالية حول الأدوية: مجلة نيو إنجلاند الطبية، التي تنشر الكثير من الأبحاث السريرية الأصلية المتعلقة بالأدوية بالإضافة إلى المراجعات المتكررة للمواضيع في علم الأدوية؛ ومجلة الرسالة الطبية حول الأدوية والعلاجات، التي تنشر مراجعات نقدية موجزة للعلاجات الجديدة والقديمة؛ ومجلة رسالة الطبيب، وهي مقارنة شهرية بين العلاجات الدوائية الجديدة والقديمة مع الكثير من النصائح المفيدة. وعلى شبكة الإنترنت/الشبكة العالمية، يمكن التوصية بمصدرين بشكل خاص: تعاون كوكرين وموقع إدارة الغذاء والدواء (انظر قائمة المراجع أدناه).

كما ينبغي ذكر مصادر أخرى للمعلومات ذات الصلة بالولايات المتحدة. ف "النشرة الداخلية" عبارة عن ملخص للمعلومات التي يتعين على الشركة المصنعة وضعها في عبوة بيع الوصفات الطبية؛ و"مرجع مكتب الأطباء" عبارة عن مجموعة من النشرات الداخلية التي تُنشر سنويًا مع المكملات الغذائية مرتين في السنة. وتُباع في المكتبات وتُوزع على الأطباء المرخصين. وتتكون النشرة الداخلية من وصف موجز لعلم الأدوية الخاص بالمنتج. وتحتوي هذه النشرة الداخلية على الكثير من المعلومات العملية، ولكنها تسرد أيضًا كل التأثيرات السامة التي تم الإبلاغ عنها على الإطلاق، بغض النظر عن مدى ندرتها، وبالتالي تحويل المسؤولية عن التفاعلات الدوائية الضارة من الشركة المصنعة إلى الطبيب المعالج. وإذا تم تضمين تحذير الصندوق الأسود، فإنه يشكل أهمية قانونية طبية، لأنه يشير هو موقع ويب كبير للاشتراك يحتوي على أوصاف تفصيلية لمعايير الرعاية "UpToDate.com" إلى تأثير ضار مميت محتمل. و عبارة عن مواقع "LexiComp" و "Micromedex" الحالية، بما في ذلك العلاج الدوائي، لمجموعة واسعة من الحالات السريرية. و ويب واسعة للاشتراك. وهما يوفران عمليات تنزيل لأجهزة المساعد الرقمي الشخصي، ومعلومات جرعات الأدوية والتفاعلات عبر الإنترنت، ومعلومات عن السموم. إن الدليل ربع السنوي المفيد والموضوعي الذي يقدم معلومات عن سمية الأدوية وتفاعلاتها هو تفاعلات الأدوية: التحليل والإدارة". وأخيرًا، تحتفظ إدارة الغذاء والدواء بموقع على الإنترنت يحمل أخبارًا عن الموافقات الأخيرة على إن برنامج سلامة الأدوية. <http://wwwfdagov> الأدوية وسحبها وتحذيراتها وما إلى ذلك. ويمكن الوصول إلى الموقع على. هو خدمة إشعار مجانية عبر البريد الإلكتروني تقدم أخبارًا عن تحذيرات وسحب الأدوية من قبل إدارة الغذاء والدواء MedWatch ويمكن الحصول على الاشتراكات على

<https://wwwfdagov/safety/medwatchfdasafetyinformationandadverseeventreportingprogram>.

تتسبب جرعة زائدة من الأسبرين عادة في حدوث قلاء تنفسي وحماض أيضا مختلط. ولأن الأسبرين حمض ضعيف، فإن الحمض المصلي يساعد على دخول الدواء إلى الأنسجة (مما يزيد من السمية)، كما يساعد الحمض البولي على إعادة امتصاص الدواء المفرز جرعة مرة أخرى إلى الدم (مما يطيل من آثار الجرعة الزائدة). تعد بيكربونات الصوديوم، وهي قاعدة ضعيفة، مكوناً مهماً في إدارة الأسبرين الزائدة. فهي تسبب قلاءً، مما يقلل من دخول الدواء إلى الأنسجة، وتزيد من درجة حموضة البول، مما يعزز تصفية الدواء عن طريق الكلى. راجع مناقشة تأين الأحماض الضعيفة والقواعد الضعيفة في النص

REFERENCES

S1. ألكسندر إس بي إتش وآخرون: الدليل الموجز لعلم الصيدلة 2017/2018: نظرة عامة. مجلة الصيدلة البريطانية 2017؛ 174 [PubMed: 29055037]

Avorn J: 360:1927؛2009. مجلة الطب الإنجليزي. مناقشة حول تمويل أبحاث الفعالية المقارنة. [PubMed: 19420361]

أفورن جيه: الأدوية القوية: فوائد ومخاطر وتكاليف الأدوية الموصوفة طبيًا. ألفريد أ. كنوبف، 2004

JAMA 2013309:607؛. باوتشر ه، فونتانا روزا بي بي: استعادة الثقة في صناعة الأدوية [PubMed: 23403686]

Bhatt DL, Mehta C: 375:65؛2016. مجلة نيو إنجلاند الطبية. سلسلة التجارب السريرية: التصميمات التكيفية للتجارب السريرية. [PubMed: 27406349]

Boutron I et al: JAMA 2010؛ 303:2058. [PubMed: 20501928]

h WA: The placebo effect. Sci Am 1998;1:91.

ane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com.

w JJ, Avorn J, Kesselheim AS: FDA approval and regulation of pharmaceuticals, 1983-2018. JAMA. 2020;323:164. [PubMed: 31935033]

داونينج إن إس وآخرون: مراجعة تنظيمية للعلاجات الجديدة - مقارنة بين ثلاث هيئات تنظيمية. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2012366:2284؛. [PubMed: 22591257]

التفاعلات الدوائية: التحليل والإدارة (ربيع سنوي). منشورات وولترز كلووير

إيمانويل إي جيه، مينيكوف جيه: إصلاح القواعد المنظمة للأبحاث التي تجرى على البشر. مجلة نيو إنجلاند الطبية
2011365:1145؛. [PubMed: 21787202]

موقع الموافقة السريعة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية
<https://www.fda.gov/patients/fasttrackbreakthroughtherapyacceleratedapprovalpriorityreview/acceleratedapproval>.

Website. <http://www.fda.gov>.

Core B: Bad Pharma . Faber & Faber, 2012.

Hennekens CMH, DeMets D: الارتباط الإحصائي والسببية. مساهمات أنواع مختلفة من الأدلة. JAMA 2011305:1134؛.
[PubMed:
21406653]

هوانج إس إم، تيمبل آر: هل هذا هو الدواء أو الجرعة المناسبة لك؟ تأثير العوامل العرقية واعتباراتها في تطوير الأدوية العالمية،
[PubMed: 18714314]. والمراجعة التنظيمية، والممارسة السريرية. كلين فارماكول ثير 84:287؛2008

كاتزونغ بي جي وآخرون: علم الأدوية لكاتزونغ وتريفور: الفحص والمراجعة من قبل مجلس الإدارة، الطبعة الثالثة عشر، ماكجرو هيل
2021.

كيسيلهايم إيه إس وآخرون: تجارب المبلغين عن المخالفات في دعاوى الاحتيايل ضد شركات الأدوية. مجلة نيو إنجلاند الطبية
2010362:1832؛. [PubMed:
[20463344]

Wski S et al: Developing the nation's biosimilar program. N Engl J Med 2011;365:385.[PubMed: 21812668]

y Y, Gies J-P: Drugs and their molecular targets: An updated overview. Fund & Clin Pharmacol 2008;22:1.

al Letter on Drugs and Therapeutics . The Medical Letter, Inc.

Drugs from Discovery to Approval . Wiley-Blackwell, 2008.

http://www.phrma.org. موقع أبحاث الأدوية ومصنعيها في أمريكا
Sistare FD, DeGeorge JJ: التنبؤات السريرية قبل السريرية للسلامة: فرص التحسين. Clin Pharmacol Ther
2007210:(2)82؛. [PubMed:

JAMA. الجمعية الطبية العالمية: إعلان هلسنكي للجمعية الطبية العالمية. المبادئ الأخلاقية للأبحاث الطبية التي تشمل البشر
2013310:2191؛. [PubMed: 24141714]

ClinicalTrialsgov، 2007-2010. JAMA 2012307:1838؛. زارين دي إيه وآخرون: خصائص التجارب السريرية المسجلة في
[PubMed: 22550198]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل الثاني: مستقبلات الدواء والديناميكيات الدوائية

مارك فون زاسترو

CASE STUDY

دراسة الحالة

يأتي رجل يبلغ من العمر 51 عامًا إلى قسم الطوارئ بسبب صعوبة حادة في التنفس. المريض غير مصاب بالحمى وضغط الدم طبيعي ولكنه قلق وسريع القلب وسريع التنفس بشكل ملحوظ. يكشف الاستماع إلى الصدر عن صفير منتشر. يقوم الطبيب بشكل مؤقت بتشخيص الربو القصبي ويعطي الأدرينالين عن طريق الحقن العضلي، مما يحسن تنفس المريض على مدى عدة دقائق. يتم بعد ذلك الحصول على أشعة سينية طبيعية على الصدر وتخطيط كهربية القلب، والتاريخ الطبي ملحوظ فقط لارتفاع ضغط الدم الخفيف الذي يتم علاجه بالبروبرانولول. يوجه الطبيب المريض بالتوقف عن استخدام البروبرانولول ويغير دواء المريض الخافض لضغط الدم إلى فيراباميل. لماذا يكون الطبيب على صواب في التوقف عن استخدام البروبرانولول؟ لماذا من المرجح أن يكون فيراباميل خيارًا أكثر ملاءمة لإدارة ارتفاع ضغط الدم في هذا المريض؟ هل هناك علاجات دوائية بديلة يجب على الطبيب أيضًا النظر فيها؟

إن التأثيرات العلاجية والسامة للأدوية تنشأ عن تفاعلها مع الجزيئات في جسم المريض. وتعمل أغلب الأدوية عن طريق الارتباط بجزيئات كبيرة محددة بطرق تؤدي إلى تغيير الأنشطة الكيميائية الحيوية أو الفيزيائية للجزيئات الكبيرة. وتتجسد هذه الفكرة، التي مضى عليها أكثر من قرن من الزمان، في مصطلح "المستقبل": وهو المكون من الخلية أو الكائن الحي الذي يتفاعل مع الدواء ويبدأ سلسلة الأحداث التي تؤدي إلى التأثيرات الملحوظة للدواء.

لقد أصبحت المستقبلات هي المحور الرئيسي للتحقيق في تأثيرات الأدوية وآليات عملها (الديناميكيات الدوائية). وقد أثبت مفهوم المستقبلات، الذي امتد إلى الغدد الصماء، وعلم المناعة، وعلم الأحياء الجزيئي، أهميته في تفسير العديد من جوانب التنظيم البيولوجي. وقد تم عزل العديد من مستقبلات الأدوية ووصفها بالتفصيل، مما فتح الطريق لفهم دقيق للأساس الجزيئي لعمل الدواء. إن مفهوم المستقبل له عواقب عملية مهمة فيما يتعلق بتطوير الأدوية والتوصل إلى قرارات علاجية في الممارسة السريرية. وتشكل هذه العواقب الأساس لفهم الأفعال والاستخدامات السريرية للأدوية الموصوفة في كل فصل تقريبًا من هذا الكتاب. ويمكن تلخيصها بإيجاز على النحو التالي:

1. تحدد المستقبلات إلى حد كبير العلاقات الكمية بين الجرعة أو تركيز الدواء والتأثيرات الدوائية. تحدد قدرة المستقبل على الارتباط بالدواء تركيز الدواء المطلوب لتكوين عدد كبير من مجمعات مستقبلات الدواء، وقد يحد العدد الإجمالي للمستقبلات من التأثير الأقصى الذي قد ينتجه الدواء.
2. إن المستقبلات مسؤولة عن انتقائية عمل الدواء. فالحجم الجزيئي والشكل والشحنة الكهربائية للدواء تحدد ما إذا كان الدواء سوف يرتبط بمستقبل معين من بين مجموعة واسعة من مواقع الارتباط المختلفة كيميائياً والمتاحة في الخلية أو النسيج أو المريض، وبأي درجة من التقارب. وعلى هذا فإن التغيرات في البنية الكيميائية للدواء قد تزيد أو تقلل بشكل كبير من تقارب الدواء الجديد لفئات مختلفة من المستقبلات، مع ما يترتب على ذلك من تغيرات في التأثيرات العلاجية والسامة.
3. تتوسط المستقبلات أفعال المحفزات والمضادات الدوائية. تنظم بعض الأدوية والعديد من الربيطة الطبيعية، مثل الهرمونات والناقلات العصبية، وظيفه الجزيئات الكبيرة للمستقبلات كمحفزات؛ وهذا يعني أنها تنشط المستقبل لإرسال إشارات كنتيجة مباشرة للارتباط به. تنشط بعض المحفزات نوعًا واحدًا من المستقبلات لإنتاج جميع وظائفها البيولوجية، في حين تعمل أخرى بشكل انتقائي على تعزيز وظيفة مستقبل واحد أكثر من الآخر.

وتعمل أدوية أخرى كمضادات دوائية؛ أي أنها ترتبط بالمستقبلات ولكنها لا تنشط توليد الإشارة؛ وبالتالي فإنها تتداخل مع قدرة المحفز على تنشيط المستقبل. وبعض الأدوية الأكثر فائدة في الطب السريري هي مضادات دوائية. وهناك أدوية أخرى ترتبط بموقع مختلف على المستقبل غير ذلك الذي ترتبط به ربيطات داخلية؛ ويمكن لهذه الأدوية أن تنتج تأثيرات سريرية مفيدة ومختلفة تمامًا من خلال العمل كمنظمات غير متجانسة للمستقبل.

MACROMOLECULAR NATURE OF DRUG RECEPTORS

إن أغلب مستقبلات الأدوية ذات الصلة بالمجال السريري، وتقريباً كل تلك التي نوقشت في هذا الفصل، هي عبارة عن بروتينات. وقد جرت العادة على استخدام الارتباط بالأدوية لتحديد أو تنقية بروتينات المستقبلات من مستخلصات الأنسجة؛ وبالتالي، تم اكتشاف المستقبلات بعد الأدوية التي ترتبط بها. وقد أتاح التقدم في علم الأحياء الجزيئي وتسلسل الجينوم تحديد المستقبلات من خلال التشابه البنيوي المتوقع مع مستقبلات أخرى (معروفة سابقاً). وقد كشف هذا الجهد عن أن العديد من الأدوية المعروفة ترتبط بمجموعة متنوعة أكبر من المستقبلات مما كان متوقعاً في السابق، وحفز الجهود الرامية إلى تطوير أدوية انتقائية بشكل متزايد. كما حدد مستقبلات يتيمة، والتي سميت بهذا الاسم لأن ربيطاتها الطبيعية غير معروفة حالياً؛ وقد تثبت هذه المستقبلات أنها أهداف مفيدة لتطوير الأدوية في المستقبل.

إن مستقبلات الأدوية الأكثر تميزاً هي البروتينات التنظيمية التي تتوسط أفعال الإشارات الكيميائية الداخلية مثل النواقل العصبية والهرمونات. وتتوسط هذه الفئة من المستقبلات تأثيرات العديد من العوامل العلاجية الأكثر فائدة. ويتم وصف الهياكل الجزيئية والآليات الكيميائية الحيوية لهذه المستقبلات التنظيمية في قسم لاحق بعنوان آليات الإشارة وتأثير الدواء.

وقد تم تحديد فئات أخرى من البروتينات بوضوح كمستقبلات للأدوية. ويمكن تثبيط الإنزيمات (أو تنشيطها بشكل أقل شيوعاً) عن طريق الارتباط بالدواء. وتشمل الأمثلة اختزال ثنائي هيدروفولات، وهو مستقبل عقار الميثوتريكسات المضاد للورم؛ واختزال وهو مستقبل الستاتينات؛ والعديد من بروتينات الكيناز والدهون. ويمكن أن، (HMGCoA) هيدروكسي 3 ميثيل غلوتاريل-كوازيم 3 وهو مستقبل الغشاء لجليكوسيدات الديجيتاليس، $Na^+/K^+ATPase$ تكون بروتينات النقل أهدافاً مفيدة للأدوية. وتشمل الأمثلة النشطة للقلب؛ وبروتينات نقل النورإبينفرين والسيروتونين التي تعد مستقبلات الغشاء للأدوية المضادة للاكتئاب؛ وناقلات الدوبامين التي تعد مستقبلات الغشاء للكوكايين وعدد من المنشطات النفسية الأخرى. كما تعد البروتينات البنيوية أهدافاً مهمة للأدوية، مثل التوبيولين، وهو مستقبل عامل الكولشيسين المضاد للالتهابات.

يتناول هذا الفصل ثلاثة جوانب لوظيفة مستقبلات الدواء، مقدمة بترتيب تصاعدي للتعقيد: (1) المستقبلات كمحددات للعلاقة الكمية بين تركيز الدواء والاستجابة الدوائية، (2) المستقبلات كبروتينات تنظيمية ومكونات لآليات الإشارة الكيميائية التي توفر أهدافاً للأدوية المهمة، و(3) المستقبلات كمحددات رئيسية للتأثيرات العلاجية والسامة للأدوية لدى المرضى.

RELATION BETWEEN DRUG CONCENTRATION & RESPONSE

قد تكون العلاقة بين جرعة الدواء والاستجابة التي يتم ملاحظتها سريريًا معقدة. ومع ذلك، في الأنظمة المختبرية الخاضعة للتحكم الدقيق، غالبًا ما تكون العلاقة بين تركيز الدواء وتأثيره بسيطة ويمكن وصفها بدقة رياضية. من المهم فهم هذه العلاقة المثالية ببعض التفاصيل لأنها تشكل الأساس للعلاقات الأكثر تعقيدًا بين الجرعة والتأثير التي تحدث عند إعطاء الأدوية للمرضى.

Concentration-Effect Curves & Receptor Binding of Agonists

حتى في الحيوانات السليمة أو المرضى، عادة ما تزداد الاستجابات للجرعات المنخفضة من الدواء بنسبة مباشرة مع الجرعة. ومع ذلك، مع زيادة الجرعات، تقل الزيادة في الاستجابة؛ وفي النهاية، قد يتم الوصول إلى جرعات لا يمكن عندها تحقيق أي زيادة أخرى في الاستجابة. يتم وصف هذه العلاقة بين تركيز الدواء والتأثير تقليدياً من خلال منحنى زائدي (الشكل 2-1أ) وفقاً للمعادلة التالية:

$$E = \frac{E_{max} \times C}{C + EC_{50}}$$

الشكل 2-1

العلاقات بين تركيز الدواء وتأثير الدواء (أ) أو الدواء المرتبط بالمستقبل (ب). يتم الإشارة إلى تركيزات الدواء التي يكون عندها التأثير أو على التوالي Kd و EC50 إشغال المستقبلات نصف الحد الأقصى بواسطة

هو تركيز الدواء الذي EC50 هي الاستجابة القصوى التي يمكن أن ينتجها الدواء، و Emax و C، هو التأثير الملحوظ عند التركيز E حيث ينتج 50% من التأثير الأقصى.

تشبه هذه العلاقة الزائدية قانون الفعل الكتلي الذي يصف الارتباط بين جزيئين لهما نفس التقارب. يشير هذا التشابه إلى أن منبهات العقاقير تعمل عن طريق الارتباط ("الاحتلال") بفتة مميزة من الجزيئات البيولوجية ذات التقارب المميز للعقار. تم استخدام ربيطات المستقبلات المشعة لتأكيد افتراض الإشغال هذا في العديد من أنظمة مستقبلات العقاقير. في هذه الأنظمة، يرتبط العقار المرتبط بالمستقبلات (ب) بتركيز العقار الحر (غير المرتبط) (ج) كما هو موضح في الشكل 2-1ب وكما هو موصوف بمعادلة مماثلة

$$B = \frac{B_{max} \times C}{C + K_d}$$

إلى التركيز الكلي لمواقع المستقبلات (أي المواقع المرتبطة بالعقار عند تركيزات عالية بلا حدود من العقار الحر) Bmax حيث يشير (ثابت تفكك التوازن) تركيز العقار الحر الذي يُلاحظ عنده ارتباط نصف الحد الأقصى. يميز هذا الثابت تقارب المستقبلات Kd ويمثل متطابقين ولكن Kd و EC50 منخفضاً، فإن تقارب الارتباط مرتفع، والعكس صحيح. قد يكون Kd لربط العقار بطريقة متبادلة: إذا كان ليس بالضرورة، كما هو موضح أدناه. غالباً ما يتم تقديم بيانات استجابة الجرعة كرسم بياني لتأثير العقار (الإحادي) مقابل لوغاريتم الجرعة أو التركيز (الإحادي السيني)، مما يحول المنحنى الزائدي في الشكل 2-1 إلى منحنى سيني بجزء وسطي خطي (على سبيل المثال، الشكل 2-2). يعد هذا التحويل ملائماً لأنه يوسع مقياس محور التركيز عند التركيزات المنخفضة (حيث يتغير التأثير بسرعة) ويضغطه عند التركيزات العالية (حيث يتغير التأثير ببطء)، ولكن بخلاف ذلك ليس له أهمية بيولوجية أو دوائية

الشكل 2-2

التحويل اللوغاريتمي لمحور الجرعة والإثبات التجريبي للمستقبلات الاحتياطية، باستخدام تركيزات مختلفة من مضاد غير قابل للعكس. يوضح المنحنى أ استجابة المحفز في غياب المضاد. بعد العلاج بتركيز منخفض من المضاد (المنحنى ب)، يتم إزاحة المنحنى إلى اليمين. ومع ذلك، يتم الحفاظ على الاستجابة القصوى، لأن المستقبلات المتاحة المتبقية لا تزال تزيد عن العدد المطلوب. في المنحنى ج، الناتج بعد العلاج بتركيز أكبر من المضاد، لم تعد المستقبلات المتاحة "احتياطية"؛ بدلاً من ذلك، فهي كافية فقط للتوسط في استجابة قصوى غير منقوصة. ومع ذلك، فإن التركيزات الأعلى من المضاد (المنحنى د و ه) تقلل من عدد المستقبلات التي تميز تقارب Kd الظاهرية للمحفز في المنحنيين د و ه من EC50 المتاحة إلى الحد الذي تقل فيه الاستجابة القصوى. قد تقترب الارتباط للمحفز للمستقبل.

Receptor-Effector Coupling & Spare Receptors

عندما يشغل أحد المحفزات مستقبلاً، تحدث تغيرات تكوينية في بروتين المستقبل تمثل الأساس الأساسي لتنشيط المستقبل وأولى الخطوات العديدة المطلوبة لإنتاج استجابة دوائية. تسمى عملية التحويل الشاملة التي تربط بين احتلال العقار للمستقبلات والاستجابة الدوائية بالاقتران. يتم تحديد الكفاءة النسبية لاقتران الاستجابة للاحتلال، جزئياً، عند المستقبل نفسه؛ تميل المحفزات الكاملة إلى تحويل التوازن التكويني للمستقبلات بشكل أقوى من المحفزات الجزئية (الموصوفة في النص التالي). يتم تحديد الاقتران، أيضاً من خلال الأحداث الكيميائية الحيوية "اللاحقة" التي تحول احتلال المستقبل إلى استجابة خلوية. بالنسبة لبعض المستقبلات مثل قنوات الأيونات المرتبطة، يمكن أن تكون العلاقة بين احتلال العقار والاستجابة بسيطة لأن التيار الأيوني الذي ينتجه العقار غالباً ما يكون متناسباً بشكل مباشر مع عدد المستقبلات (قنوات الأيونات) المرتبطة. بالنسبة لمستقبلات أخرى، مثل تلك المرتبطة بسلاسل نقل الإشارة الأنزيمية، فإن علاقة الإشغال بالاستجابة غالباً ما تكون أكثر تعقيداً لأن الاستجابة البيولوجية تصل إلى الحد الأقصى قبل تحقيق الإشغال الكامل للمستقبل.

هناك العديد من العوامل التي يمكن أن تساهم في اقتران الاستجابة غير الخطية للاحتلال، وكثيراً ما لا يتم فهم هذه العوامل إلا جزئياً. ومن المفاهيم المفيدة للتفكير في هذا الأمر مفهوم احتياطي المستقبلات أو المستقبلات الاحتياطية. ويقال إن المستقبلات الاحتياطية "لاستجابة دوائية معينة إذا كان من الممكن إثارة استجابة بيولوجية قصوى عند تركيز منشط لا يؤدي إلى إشغال جميع" المستقبلات المتاحة. ومن الناحية التجريبية، يمكن إثبات المستقبلات الاحتياطية باستخدام مضادات غير قابلة للعكس لمنع ارتباط المنشط بنسبة من المستقبلات المتاحة وإظهار أن التركيزات العالية من المنشط لا تزال قادرة على إنتاج استجابة قصوى غير منقوصة (انظر الشكل 2-2). على سبيل المثال، يمكن إثارة نفس الاستجابة التقلصية القصوى لعضلة القلب للكاتيكولامينات حتى عندما يكون 90٪ من مستقبلات بيتا الأدرينالية التي ترتبط بها مشغولة بمضاد شبه غير قابل للعكس. وعليه، يقال أن خلايا عضلة القلب تحتوي على نسبة كبيرة من مستقبلات بيتا الأدرينالية الاحتياطية.

ولكن ما الذي يفسر ظاهرة المستقبلات الاحتياطية؟ في بعض الحالات، قد تكون المستقبلات احتياطيات ببساطة من حيث العدد نسبة إلى العدد الإجمالي للوسطاء الإشاريين الموجودين في الخلية، بحيث تحدث الاستجابة القصوى دون احتلال جميع المستقبلات. وفي حالات أخرى، يبدو أن "الاحتياطي" من المستقبلات مؤقت. على سبيل المثال، يعمل تنشيط مستقبل بيتا

بروتين ج ثلاثي، مما ينتج عنه وسيط إشارات نشط قد (GTP) الأدرينالية بواسطة ناهض على تعزيز ارتباط ثلاثي فوسفات الغوانوزين يدوم عمره أطول بكثير من تفاعل الناهض مع المستقبل (انظر أيضًا قسم بروتينات ج والرسول الثانوية). هنا، يتم استنباط الاستجابة القصوى من خلال تنشيط عدد قليل نسبيًا من المستقبلات لأن الاستجابة التي بدأت بحدث ارتباط مستقبلي فردي تستمر لفترة أطول من حدث الارتباط نفسه. وبصرف النظر عن الأساس الكيميائي الحيوي للاحتياطي من المستقبلات، فإن حساسية الخلية أو النسيج لتركيز معين من الناهض لا تعتمد فقط على مدى تقارب المستقبل لربط الناهض ولكن أيضًا على درجة الندرة - العدد الإجمالي للمستقبلات الموجودة مقارنة بالعدد اللازم فعليًا لإحداث استجابة (Kd التي تتميز بـ) بيولوجية قصوى.

إن مفهوم المستقبلات الاحتياطية مفيد للغاية من الناحية السريرية لأنه يسمح للمرء بالتفكير بدقة في تأثيرات جرعات الدواء دون لتفاعل المستقبلات Kd الحاجة إلى النظر في التفاصيل الكيميائية الحيوية لاستجابة الإشارة (أو حتى فهمها بالكامل). تحدد قيمة من المحفز بغض النظر عن (C) من المستقبلات الإجمالية التي سيتم تشغيلها عند تركيز حر معين (B/Bmax) المحفزة ما هو الجزء تركيز المستقبل:

$$\frac{B}{B_{max}} = \frac{C}{C + K_d}$$

تخيل خلية مستجيبة بها 100 مستقبل و100 منشط. هنا لا يحد عدد المنشطات من الاستجابة القصوى، والمستقبلات ليست سوف يشغل 50% من المستقبلات، ونصف المنشطات سوف يتم Kd قليلة العدد. وبالتالي، فإن المحفز الموجود بتركيز يساوي تنشيطها، مما ينتج استجابة نصف قصوى (أي أن 50 مستقبلًا تحفز 50 منشطًا). تخيل الآن أن عدد المستقبلات زاد عشرة أضعاف إلى 1000 مستقبل ولكن العدد الإجمالي للمنشطات يظل ثابتًا. معظم المستقبلات قليلة العدد الآن. نتيجة لذلك، فإن تركيزًا أقل بكثير من المحفز يكفي لاحتلال 50 من 1000 مستقبل (5% من المستقبلات)، وهذا التركيز المنخفض نفسه من المحفز يثير استجابة نصف قصوى (50 من 100 منشطًا نشطًا). وبذلك يصبح من الممكن تغيير حساسية الأنسجة ذات المستقبلات الاحتياطية عن طريق تغيير عدد المستقبلات

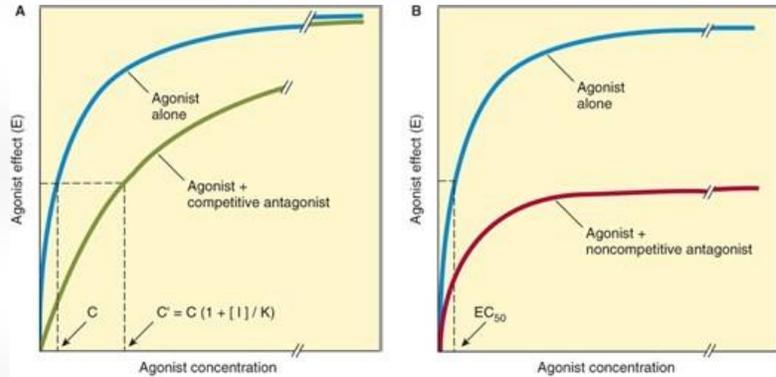
Competitive & Irreversible Antagonists

ترتبط مضادات المستقبلات بالمستقبلات ولكنها لا تنشطها؛ ويتمثل العمل الأساسي للمضادات في تقليل تأثيرات المحفزات (أدوية أخرى أو جزيئات تنظيمية داخلية) التي تنشط المستقبلات عادةً. وفي حين يُعتقد تقليديًا أن المحفزات ليس لها تأثير وظيفي في غياب المحفز، فإن بعض المحفزات تُظهر نشاطًا "محفزًا معاكسًا" (انظر الفصل 1) لأنها تقلل أيضًا من نشاط المستقبلات إلى ما دون المستويات الأساسية التي لوحظت في غياب أي محفز على الإطلاق. وتنقسم الأدوية المضادة إلى فئتين اعتمادًا على ما إذا كانت تعمل بشكل تنافسي أو غير تنافسي. غير تنافسي بالنسبة إلى المحفز الموجود في نفس الوقت

في وجود تركيز ثابت من المحفز، فإن التركيزات المتزايدة من المضاد التنافسي تمنع استجابة المحفز تدريجيًا؛ وتمنع التركيزات العالية من المضاد الاستجابة بشكل شبه كامل. وعلى العكس من ذلك، يمكن لتركيزات عالية بما فيه الكفاية من المحفز التغلب على تأثير للمحفز يظل كما هو لأي تركيز ثابت من المضاد (الشكل 2-3). ولأن المضاد تنافسي، فإن وجود E_{max} تركيز معين من المضاد؛ أي أن المضاد يزيد من تركيز المحفز المطلوب لدرجة معينة من الاستجابة، وبالتالي يتم إزاحة منحنى تأثير تركيز المحفز إلى اليمين

الشكل 2-3

التغيرات في منحنيات تأثير تركيز المحفز التي ينتجها مضاد تنافسي (أ) أو مضاد غير رجعي (ب). في وجود مضاد تنافسي، يلزم وجود من المضاد يتحول [I] المطلوب لتأثير معين في وجود تركيز (C') تركيزات أعلى من المحفز لإنتاج تأثير معين؛ وبالتالي فإن تركيز المحفز إلى اليمين، كما هو موضح. يمكن لتركيزات المحفز العالية التغلب على التثبيط بواسطة مضاد تنافسي. هذا ليس هو الحال مع المضاد الخاص EC_{50} غير الرجعي (أو غير التنافسي)، مما يقلل من التأثير الأقصى الذي يمكن أن يحققه المحفز، على الرغم من أنه قد لا يغير به.



Source: Todd W. Vanderah; Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

(C) من المضاد التنافسي أكبر من تركيز المحفز (I) من المحفز المطلوب لإنتاج تأثير معين في وجود تركيز ثابت (C') إن تركيز للمضاد (Ki) المطلوب لإنتاج نفس التأثير في غياب المضاد. ترتبط نسبة تركيزي المحفزين (تسمى نسبة الجرعة) بثابت التفكك بواسطة معادلة شيلد:

$$\frac{C'}{C} = 1 + \frac{[I]}{K_i}$$

لمضاد تنافسي. حتى بدون معرفة العلاقة بين احتلال المحفز للمستقبل K_i غالبًا ما يستخدم علماء الأدوية هذه العلاقة لتحديد ببساطة ودقة. كما هو موضح في الشكل 2-3، يتم الحصول على منحنيات استجابة التركيز في وجود وفي K_i والاستجابة، يمكن تحديد غياب تركيز ثابت من المضاد التنافسي؛ تكشف مقارنة تركيزات المحفز المطلوبة لإنتاج درجات متطابقة من التأثير الدوائي في $[I] = K_i$ على سبيل المثال، فإن C، ضعف C' للمضاد. إذا كان K_i الموقفين عن

:بالنسبة للطبيب، فإن هذه العلاقة الرياضية لها نتيجتان علاجيتان مهمتان

1. تعتمد درجة التثبيط التي ينتجها مضاد تنافسي على تركيز المضاد. يوفر مضاد مستقبلات بيتا الأدرينالية التنافسي بروبرانولول مثالاً مفيداً. يُظهر المرضى الذين يتلقون جرعة ثابتة من هذا الدواء نطاقاً واسعاً من تركيزات البلازما، بسبب الاختلافات بين الأفراد في تصفية بروبرانولول. ونتيجة لذلك، قد تختلف التأثيرات المثبطة على الاستجابات الفسيولوجية للنورإبينفرين والأدرينالين (منشطات مستقبلات الأدرينالية الذاتية) على نطاق واسع، ويجب تعديل جرعة بروبرانولول وفقاً لذلك

2. تعتمد الاستجابة السريرية للمضاد التنافسي أيضاً على تركيز المحفز الذي يتنافس على الارتباط بالمستقبلات. مرة أخرى، يوفر بروبرانولول مثالاً مفيداً: عندما يتم إعطاء هذا الدواء بجرعات معتدلة كافية لمنع تأثير المستويات الأساسية من الناقل العصبي نورإبينفرين، ينخفض معدل ضربات القلب أثناء الراحة. ومع ذلك، فإن الزيادة في إطلاق النورإبينفرين والأدرينالين التي تحدث مع التمرين، أو تغييرات الوضع، أو الإجهاد العاطفي قد تكون كافية للتغلب على هذا العداء التنافسي. وفقاً لذلك، قد يكون لنفس الجرعة من بروبرانولول تأثير ضئيل في ظل هذه الظروف، وبالتالي تغيير الاستجابة العلاجية. وعلى العكس من ذلك، فإن نفس جرعة بروبرانولول المفيدة لعلاج ارتفاع ضغط الدم لدى مريض واحد قد تكون مفرطة وسامة لمريض آخر، بناءً على الاختلافات بين المرضى في كمية النورإبينفرين والأدرينالين الداخليين التي ينتجونها

تختلف أفعال المضاد غير التنافسي لأنه بمجرد ارتباط المستقبل بمثل هذا العقار، لا تستطيع المحفزات التغلب على التأثير المثبط بغض النظر عن تركيزها. في العديد من الحالات، ترتبط المحفزات غير التنافسية بالمستقبل بطريقة لا رجعة فيها أو شبه لا رجعة فيها، وأحياناً عن طريق تكوين رابطة تساهمية مع المستقبل. بعد احتلال نسبة معينة من المستقبلات بواسطة مثل هذا المضاد، قد يكون عدد المستقبلات غير المشغولة المتبقية منخفضاً جداً بحيث لا يتمكن المحفز (حتى عند التركيزات العالية) من إثارة استجابة مماثلة للاستجابة القصوى السابقة (الشكل 2-3ب). ومع ذلك، إذا كانت هناك مستقبلات احتياطية موجودة، فقد تترك جرعة أقل من المضاد غير القابل للعكس عدداً كافياً من المستقبلات غير مشغولة للسماح بتحقيق الاستجابة القصوى للمحفز، على الرغم من أن تركيز المحفز الأعلى سيكون مطلوباً (الشكلان 2-2ب و 2-2ج؛ انظر قسم اقتران المستقبل المؤثر والمستقبلات الاحتياطية)

من الناحية العلاجية، تقدم هذه المضادات غير القابلة للعكس مزايا وعيوباً مميزة. فبمجرد احتلال المضاد غير القابل للعكس للمستقبل، لا يلزم وجوده في صورة غير مرتبطة لتثبيط استجابات المحفز. وبالتالي، فإن مدة عمل مثل هذا المضاد غير القابل للعكس مستقلة نسبياً عن معدل إزالته وتعتمد بشكل أكبر على معدل دوران جزيئات المستقبل

فينوكسي بنزامين، وهو مضاد غير قابل للعكس لمستقبلات ألفا، يستخدم للسيطرة على ارتفاع ضغط الدم الناجم عن الكاتيكولامينات التي تفرزها ورم القواتم، وهو ورم في نخاع الغدة الكظرية. إذا أدى تناول فينوكسي بنزامين إلى خفض ضغط الدم، فسوف يستمر الحصار حتى عندما يفرز الورم بشكل دوري كميات كبيرة جداً من الكاتيكولامين. في هذه الحالة، فإن القدرة على منع الاستجابات لتركيزات متفاوتة وعالية من المحفز هي ميزة علاجية. ومع ذلك، إذا حدثت جرعة زائدة، فقد تنشأ مشكلة حقيقية. إذا لم يكن من الممكن التغلب على حصار مستقبلات ألفا، فيجب مقاومة التأثيرات الزائدة للدواء "فسيولوجياً"، أي باستخدام عامل ضغط لا يعمل عبر مستقبلات ألفا

إن مضادات المستقبلات قادرة على العمل بطريقة غير تنافسية بطريقة مختلفة؛ أي من خلال الارتباط بموقع على بروتين المستقبل، منفصل عن موقع ارتباط المحفز؛ وبهذه الطريقة، يمكن للدواء تعديل نشاط المستقبل دون منع ارتباط المحفز (انظر الفصل 1 الشكين 1-2 ج و 1-2د). ورغم أن هذه الأدوية تعمل بطريقة غير تنافسية، فإن أفعالها غالباً ما تكون عكسية. وتسمى هذه الأدوية بمنظمات التآزر السلبية لأنها تعمل من خلال الارتباط بموقع مختلف (أي "تآزري") على المستقبل نسبة إلى الموقع الكلاسيكي (أي أورثوستيري) المرتبط بالمحفز الداخلي لتقليل نشاط المستقبل. أما منظمات التآزر الأخرى فلها التأثير المعاكس: فهي تزيد من نشاط المستقبل. فعلى سبيل المثال، ترتبط أدوية البنزوديازيبين مثل الديازيبام بموقع تآزري على قنوات الأيونات التي يتم تنشيطها تعتبر البنزوديازيبينات منظمات تآزرية إيجابية لمستقبلات (GABA) فيولوجياً بواسطة الناقل العصبي حمض جاما أمينوبوتيريك على زيادة توصيل القناة. ومن السمات (GABA) لأنها تعمل على تعزيز (بدلاً من تثبيط) قدرة المحفزات الأورثوستيرية GABA المفيدة لهذه الآلية التآزرية أن البنزوديازيبينات لها تأثير تنشيطي ضئيل بمفردها. وهذا يساهم في جعل البنزوديازيبينات آمنة نسبياً في حالة الجرعة الزائدة ما لم يتم دمجها مع أدوية مهدئة أخرى. ينطبق مفهوم المحفزات التآزرية أيضاً على البروتينات التي تفتقر إلى أي التي تحورت في (CFTR) موقع ارتباط أورثوستيري معروف. على سبيل المثال، يرتبط إيفاكافتور بقناة أيونات منظم الغشاء الكيسي التليف الكيسي. يمكن إنقاذ بعض الطفرات التي تسبب المرض عن طريق جعل هذه القناة غير نشطة جزئياً بواسطة إيفاكافتور، على وبالتالي لا يوجد موقع ارتباط أورثوستيري (معترف - CFTR) الرغم من عدم وجود منشط فيولوجي معروف لمنظم الغشاء الكيسي (به حالياً).

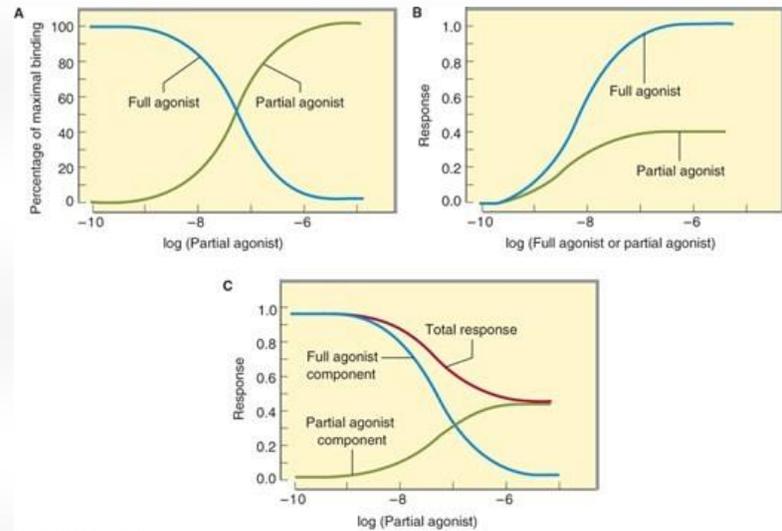
Partial Agonists

وبناءً على الاستجابة الدوائية القصوى التي تحدث عندما تكون جميع المستقبلات مشغولة، يمكن تقسيم المحفزات إلى فئتين: المحفزات الجزئية تنتج استجابة أقل، عند شغل المستقبل بالكامل، من المحفزات الكاملة. تنتج المحفزات الجزئية منحنيات تأثير التركيز التي تشبه تلك التي لوحظت مع المحفزات الكاملة في وجود مضاد يحجب بشكل لا رجعة فيه بعض مواقع المستقبلات (قارن الشكين 2-2 [المنحنى د] و 2-4ب). من المهم التأكيد على أن فشل المحفزات الجزئية في إنتاج استجابة قصوى لا يرجع إلى انخفاض القدرة على الارتباط بالمستقبلات. في الواقع، فإن عدم قدرة المحفز الجزئي على التسبب في استجابة دوائية قصوى، حتى عند وجودها بتركيزات عالية تشبع الارتباط بجميع المستقبلات بشكل فعال، يشير إلى حقيقة أن المحفزات الجزئية تمنع بشكل تنافسي الاستجابات التي تنتجها المحفزات الكاملة (الشكل 2-4). إن هذه الخاصية المختلطة "المضادة للمستقبلات" للمضادات الجزئية يمكن أن يكون لها تأثيرات مفيدة وضارة في العيادة. على سبيل المثال، البوبرينورفين، وهو ناهض جزئي لمستقبلات الأفيون، هو عقار مسكن أكثر أمناً بشكل عام من المورفين، وهو ناهض جزئي أكثر فعالية، وأكثر أمناً بكثير من الفنتانيل وهو ناهض كامل. وذلك لأن البوبرينورفين يثبط التنفس عند ارتباطه بمستقبلات الأفيون (في الخلايا العصبية لمنظم ضربات القلب في جذع الدماغ) بشكل أقل قوة من المورفين، وأقل قوة بكثير من الفنتانيل؛ يتوقف التنفس إذا تم تنشيط هذه المستقبلات بقوة شديدة. من ناحية أخرى، فإن البوبرينورفين مضاد فعال للتسكين عند إعطائه بالاشتراك مع أدوية أفيونية أكثر فعالية، بسبب تأثير الناهض المختلط. بالإضافة إلى ذلك، قد يسبب البوبرينورفين رد فعل انسحاب شديد من الدواء لدى الأفراد المعتمدين على المواد الأفيونية، بسبب التكييفات

الفسيولوجية للجهاز العصبي التي تحدث بعد التعرض المتكرر أو لفترات طويلة للدواء وتغير بشكل فعال "نقطة الضبط" للحساسية للمواد الأفيونية.

الشكل 4-2

أ: النسبة المئوية لإشغال المستقبلات الناتجة عن ارتباط المحفز الكامل (الموجود بتركيز واحد) بالمستقبلات في وجود تراكيز متزايدة من المحفز الجزئي. ولأن المحفز الكامل (الخط الأزرق) والمحفز الجزئي (الخط الأخضر) يتنافسان على الارتباط بنفس مواقع المستقبلات، فعندما يزداد الإشغال بواسطة المحفز الجزئي، ينخفض ارتباط المحفز الكامل. ب: عندما يُستخدم كل من العقارين بمفرده ويتم قياس الاستجابة، فإن إشغال جميع المستقبلات بواسطة المحفز الجزئي ينتج استجابة قصوى أقل من الإشغال المماثل بواسطة المحفز الكامل. ج: يؤدي العلاج المتزامن بتركيز واحد من المحفز الكامل وتراكيز متزايدة من المحفز الجزئي إلى أنماط الاستجابة الموضحة في اللوحة السفلية. تقل الاستجابة الجزئية الناجمة عن تركيز عالٍ واحد من المحفز الكامل مع تنافس التراكيز المتزايدة من المحفز الجزئي على الارتباط بالمستقبل بنجاح متزايد؛ في الوقت نفسه، يزداد جزء الاستجابة الناتج عن المحفز الجزئي، بينما تنخفض الاستجابة الكلية - أي مجموع الاستجابات للعقارين (الخط الأحمر) - تدريجيًا، لتصل في النهاية إلى القيمة التي ينتجها المحفز الجزئي وحده (مقارنة ب ب).



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

Other Mechanisms of Drug Antagonism

لا تتضمن كل آليات التضاد تفاعلات بين الأدوية أو الرابطة الذاتية عند نوع واحد من المستقبلات، وبعض أنواع التضاد لا تتضمن بروتين المستقبلات على الإطلاق. على سبيل المثال، يمكن استخدام البروتامين، وهو بروتين مشحون إيجابياً عند درجة الحموضة

الفسولوجية، سريريا كدواء لمقاومة تأثيرات الهيبارين، وهو دواء مضاد للتخثر غير بروتيني (جليكوزامينوجليكان) مشحون سلبيا. في هذه الحالة، يعمل أحد الدواءين كمضاد كيميائي للآخر ببساطة عن طريق الارتباط الأيوني الذي يجعل الدواء الآخر غير متاح للتفاعل مع البروتينات المشاركة في تخثر الدم.

وهناك نوع آخر من العداء وهو العداء الفسيولوجي بين المسارات التنظيمية الذاتية التي تتوسطها مستقبلات مختلفة. على سبيل المثال، تؤدي العديد من الأفعال الهدمية للهرمونات الجلوكوكورتيكويدية إلى زيادة مستويات الجلوكوز في الدم، وهو التأثير الذي يعارضه الأنسولين فسيولوجيًا. ورغم أن الجلوكوكورتيكويدات والأنسولين يعملان على أنظمة مستقبلات مؤثرة مختلفة تمامًا، فإن الطبيب السريري يجب أن يعطي الأنسولين أحيانًا لمقاومة التأثيرات المفرطة لسكر الدم لهرمون الجلوكوكورتيكويد، سواء كان الأخير مرتفعًا عن طريق التخليق الذاتي (على سبيل المثال، ورم في قشرة الغدة الكظرية) أو نتيجة للعلاج بالجلوكوكورتيكويد.

وبشكل عام، فإن استخدام عقار ما كمضاد فسيولوجي يؤدي إلى تأثيرات أقل تحديدًا وأقل سهولة في التحكم من تأثيرات مضاد مستقبلات محددة. وعلى سبيل المثال، لعلاج ببطء القلب الناجم عن زيادة إطلاق الأستيل كولين من نهايات العصب المبهم، يمكن للطبيب استخدام إيزوبروتيرينول، وهو منشط لمستقبلات بيتا الأدرينالية يزيد من معدل ضربات القلب عن طريق محاكاة التحفيز الودي للقلب. ومع ذلك، فإن استخدام هذا المضاد الفسيولوجي سيكون أقل عقلانية - وربما أكثر خطورة - من مضاد مستقبلات محددة مثل الأتروبين.

SIGNALING MECHANISMS & DRUG ACTION

حتى الآن، كنا ندرس تفاعلات المستقبلات وتأثيرات الأدوية من حيث المعادلات ومنحنيات تأثير التركيز. ويتعين علينا أيضًا أن نفهم الآليات الجزيئية التي تعمل بها الأدوية. ويتعين علينا أيضًا أن نأخذ في الاعتبار العائلات البنوية المختلفة لبروتينات المستقبلات: وهذا يسمح لنا بطرح أسئلة أساسية ذات آثار سريرية مهمة

لماذا بعض الأدوية تسبب تأثيرات تستمر لدقائق أو ساعات أو حتى أيام بعد اختفاء الدواء؟

لماذا تقل الاستجابة للأدوية الأخرى بسرعة عند تناولها لفترات طويلة أو بشكل متكرر؟

كيف تفسر الآليات الخلوية لتضخيم الإشارات الكيميائية الخارجية ظاهرة المستقبلات الاحتياطية؟

لماذا تظهر الأدوية المتشابهة كيميائيًا في كثير من الأحيان انتقائية غير عادية في أفعالها؟

هل توفر هذه الآليات أهدافًا لتطوير أدوية جديدة؟

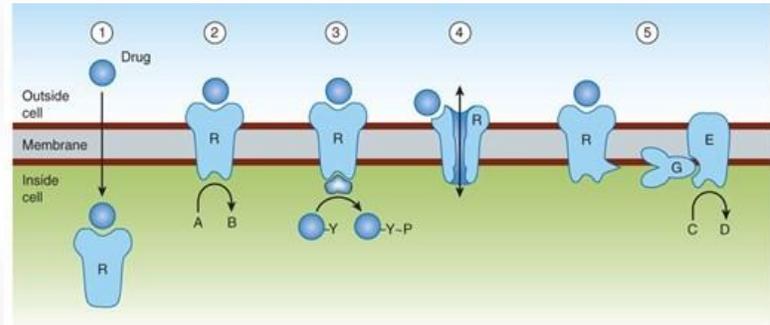
تتم معظم الإشارات عبر الغشاء بواسطة عدد صغير من الآليات الجزيئية المختلفة. وقد تم تكييف كل نوع من الآليات، من خلال تطور عائلات بروتينية مميزة، لنقل العديد من الإشارات المختلفة. وتشمل هذه العائلات البروتينية مستقبلات على سطح الخلية

وداخل الخلية، بالإضافة إلى الإنزيمات والمكونات الأخرى التي تولد وتضخم وتنسق وتنتهي إشارات ما بعد المستقبلات بواسطة وسطاء كيميائيين غير بروتينيين في الخلية يطلق عليهم مجتمعين الرسل الثانوية. يناقش هذا القسم أولاً آليات نقل المعلومات الكيميائية عبر الغشاء البلازمي ثم يناقش بعض الأمثلة على المواد الكيميائية للرسل الثانوية.

هناك خمس آليات أساسية للإشارات عبر الغشاء مفهومة جيداً (الشكل 2-5). يمثل كل منها عائلة مختلفة من بروتينات المستقبلات ويستخدم استراتيجية مختلفة للالتفاف على الحاجز الذي تفرضه الطبقة الدهنية الثنائية للغشاء البلازمي. تستخدم هذه الاستراتيجيات (1) ربيطة قابلة للذوبان في الدهون تعبر الغشاء وتعمل على مستقبل داخل الخلايا؛ (2) بروتين مستقبل عبر الغشاء يتم تنظيم نشاطه الأنزيمي داخل الخلايا بشكل غير متآزر بواسطة ربيطة ترتبط بموقع على المجال خارج الخلية للبروتين؛ (3) مستقبل عبر الغشاء يرتبط ويحفز بروتين تيروزين كيناز داخل الخلايا؛ (4) قناة أيونية عبر الغشاء مرتبطة بربيطة يمكن تحريضها على والذي، (G بروتين) GTP الفتح أو الإغلاق عن طريق ربط ربيطة؛ و(5) بروتين مستقبل عبر الغشاء يحفز بروتين محول إشارة مرتبط به يعمل بدوره على تعديل إنتاج رسول ثانوي داخل الخلايا.

الشكل 2-5

آليات الإشارة عبر الغشاء المعروفة: 1: تعبر إشارة كيميائية قابلة للذوبان في الدهون الغشاء البلازمي وتعمل على مستقبل داخل الخلايا (قد يكون إنزيمًا أو منظمًا لنسخ الجينات)؛ 2: ترتبط الإشارة بالمجال خارج الخلية لبروتين عبر الغشاء، وبالتالي تنشط النشاط الأنزيمي لمجاله السيتوبلازمي؛ 3: ترتبط الإشارة بالمجال خارج الخلية لمستقبل عبر الغشاء مرتبط بروتين تيروزين كيناز منفصل والذي تقوم بتنشيطه؛ 4: ترتبط الإشارة وتنظم فتح قناة أيونية بشكل مباشر؛ 5: ترتبط الإشارة بمستقبل على سطح الخلية مرتبط بإنزيم مؤثر بواسطة بروتين ج. (أ، ج، ركائز؛ ب، د، منتجات؛ ر، مستقبل؛ ج، بروتين ج؛ هـ، مؤثر [إنزيم أو قناة أيونية]؛ ي، تيروزين؛ ف، فوسفات).



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

على الرغم من أن الآليات الخمس الثابتة لا تأخذ في الاعتبار جميع الإشارات الكيميائية التي تنتقل عبر الأغشية الخلوية، إلا أنها تنقل العديد من الإشارات الأكثر أهمية المستغلة في العلاج الدوائي.

Intracellular Receptors for Lipid-Soluble Agents

تتمتع العديد من الربائط البيولوجية بالقدر الكافي من القدرة على الذوبان في الدهون لتتمكن من عبور الغشاء البلازمي والتأثير على المستقبلات داخل الخلايا. وتشمل إحدى فئات هذه الربائط الستيرويدات (الكورتيكوستيرويدات، والكورتيكوستيرويدات المعدنية والستيرويدات الجنسية، وفيتامين د) وهرمون الغدة الدرقية، حيث تعمل مستقبلاتها على تحفيز نسخ الجينات من خلال الارتباط بتسلسلات محددة من الحمض النووي (غالبًا ما تسمى عناصر الاستجابة) بالقرب من الجين الذي يجب تنظيم التعبير عنه.

تتتمي هذه المستقبلات "النشطة جينياً" إلى عائلة بروتينية تطورت من سلف مشترك. وقد قدم تشريح المستقبلات باستخدام تقنيات الحمض النووي المؤتلف نظرة ثاقبة إلى آليتها الجزيئية. على سبيل المثال، يؤدي ارتباط هرمون الجلوكوكورتيكويد بروتين المستقبل الطبيعي إلى تخفيف القيد المثبط على النشاط المحفز للنسخ للبروتين. يوضح الشكل 2-6 بشكل تخطيطي الآلية الجزيئية وهو بروتين يمنع الطي الطبيعي للعديد من المجالات البنيوية، hsp90 لعمل الجلوكوكورتيكويد: في غياب الهرمون، يرتبط المستقبل بهذا يسمح لمجالات ربط الحمض النووي وتنشيط النسخ. hsp90 للمستقبل. يؤدي ارتباط الهرمون بمجال ربط الربطة إلى إطلاق للمستقبل بالطي في تكويناتها النشطة وظيفياً، بحيث يمكن للمستقبل المنشط أن يبدأ نسخ الجينات المستهدفة.

الشكل 2-6

آلية عمل الجلوكوكورتيكويد. يتم تصوير بولي ببتيد مستقبل الجلوكوكورتيكويد تخطيطياً على أنه بروتين بثلاثة مجالات مميزة. يرتبط بالمستقبل في غياب الهرمون ويمنعه من الطي إلى التكوين النشط للمستقبل. يؤدي ارتباط ربيطة، hsp90، بروتين الصدمة الحرارية. ويسمح بالتحويل إلى التكوين النشط hsp90 هرمون (ستيرويد) إلى تفكك مثبت

إن الآلية التي تستخدمها الهرمونات التي تعمل على تنظيم التعبير الجيني لها نتيجتان علاجيتان مهمتان

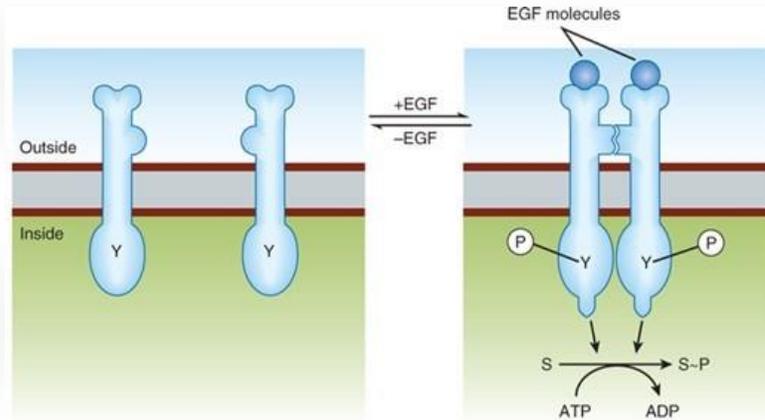
1. تنتج هذه الهرمونات تأثيراتها بعد فترة تأخير مميزة تتراوح بين 30 دقيقة إلى عدة ساعات. وهي الفترة اللازمة لتخليق بروتينات جديدة. وهذا يعني أنه لا يمكن توقع أن تعمل الهرمونات النشطة جينياً على تغيير الحالة المرضية في غضون دقائق (على سبيل المثال، لن تعمل الجلوكوكورتيكويدات على تخفيف أعراض الربو القصبي على الفور).
2. يمكن أن تستمر تأثيرات هذه العوامل لعدة ساعات أو أيام بعد خفض تركيزها إلى الصفر. ويرجع استمرار التأثير في المقام الأول إلى الدوران البطيء نسبياً لمعظم الإنزيمات والبروتينات، والتي يمكن أن تظل نشطة في الخلايا لعدة ساعات أو أيام بعد تصنيعها وبالتالي، فهذا يعني أن التأثيرات المفيدة (أو السامة) للهرمون المنشط للجينات عادة ما تقل ببطء عند إيقاف إعطاء الهرمون.

Ligand-Regulated Transmembrane Enzymes Including Receptor Tyrosine Kinases

وعامل (EGF) تتوسط هذه الفئة من جزيئات المستقبلات الخطوات الأولى في الإشارات بواسطة الأنسولين وعامل النمو البشري والعديد من (TGF β) β وعامل النمو المحول (ANP) وبيتيد الأذين المدر للصوديوم (PDGF) النمو المشتق من الصفائح الدموية الهرمونات الغذائية الأخرى. هذه المستقبلات عبارة عن بولي ببتيدات تتكون من مجال ربط هرموني خارج الخلية ومجال إنزيم سيتوبلازمي، والذي قد يكون بروتين تيروزين كيناز أو سيرين كيناز أو غوانيليل سيكليز (الشكل 7-2). في كل هذه المستقبلات، يتم ربط المجالين بواسطة جزء كاره للماء من البولي ببتيد الذي يوجد في الطبقة الدهنية المزدوجة للغشاء البلازمي.

الشكل 7-2

وهو مستقبل ممثل لتيروزين كيناز. يحتوي بولي ببتيد المستقبل على مجالات خارج (EGF) آلية تنشيط مستقبل عامل نمو البشرة الخلية وسيتوبلازمية، موضحة أعلى وأسفل الغشاء البلازمي. عند ارتباط عامل نمو البشرة (الدائرة)، يتحول المستقبل من حالته الأحادية غير النشطة (على اليسار) إلى حالة ثنائية نشطة (على اليمين)، حيث يرتبط بولي ببتيدان مستقبليان بشكل غير تساهمي. تصبح المجالات (S) ويتم تنشيط أنشطتها الأنزيمية، مما يحفز فسفرة بروتينات الركيزة (Y) على بقايا تيروزين محددة (P) السيتوبلازمية مفسفرة.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

تبدأ وظيفة إشارات مستقبلات التيروزين كيناز بربط الربطة، وهي في العادة عبارة عن هرمون بولي ببتيدي أو عامل نمو، بالمجال خارج الخلوي للمستقبل. ويؤدي التغيير الناتج في تكوين المستقبل إلى ارتباط جزيئين من المستقبلات ببعضهما البعض (تكوين ثنائيات). ويؤدي هذا إلى تنشيط نشاط إنزيم التيروزين كيناز الموجود في المجال السيتوبلازمي للثنائي، مما يؤدي إلى فسفرة المستقبل بالإضافة إلى بروتينات إشارات إضافية في اتجاه مجرى النهر. وتحفز المستقبلات المنشطة فسفرة بقايا التيروزين على بروتينات إشارات مستهدفة مختلفة، مما يسمح لمجمع مستقبل منشط واحد بتعديل عدد كبير من العمليات الكيميائية الحيوية.

على سبيل المثال، يستخدم الأنسولين فئة واحدة من مستقبلات التيروسين كيناز لتحفيز زيادة امتصاص الجلوكوز والأحماض الأمينية وتنظيم عملية التمثيل الغذائي للجليكوجين والدهون الثلاثية في الخلية. ويؤدي تنشيط المستقبل في خلايا مستهدفة محددة إلى برنامج معقد من الأحداث الخلوية التي تتراوح بين النقل المتغير للأيونات والنواتج الأيضية عبر الغشاء إلى التغيرات في التعبير عن العديد من الجينات.

تُستخدم مثبطات مستقبلات التيروسين كيناز المحددة في علاج الاضطرابات السرطانية التي غالبًا ما تتضمن إشارات مفرطة لعامل النمو. بعض هذه المثبطات عبارة عن أجسام مضادة وحيدة النسيلة (على سبيل المثال، تراستوزوماب، سيتوكسيماب)، والتي ترتبط بالمجال خارج الخلية لمستقبل معين وتتداخل مع ارتباط عامل النمو. مثبطات أخرى عبارة عن مواد كيميائية جزيئية صغيرة تنفذ عبر الغشاء (على سبيل المثال، جيفيتينيب، إيرلوتينيب)، والتي تمنع نشاط كيناز المستقبل في السيتوبلازم.

وغيرها من العوامل التي تعمل عن طريق مستقبلات التيروسين كيناز غالبًا ما تكون محدودة بـ EGF و PDGF إن شدة ومدة عمل عوامل بعملية تسمى تقليل تنظيم المستقبلات. يحدث هذا عادةً عن طريق البلعمة الذاتية للمستقبلات من سطح الخلية تليها تحليل المستقبلات الداخلية (والربيطات المرتبطة بها). عندما تحدث هذه العملية بمعدل أسرع من التخليق الجديد للمستقبلات، يتم تقليل العدد الإجمالي لمستقبلات سطح الخلية (تقليل التنظيم)، وتقل استجابة الخلية للربيط تبعًا لذلك. ومن الأمثلة المفهومة جيدًا؛ يتم بعد EGF حيث يتم تسريع معدل دخوله من الغشاء البلازمي بشكل كبير بعد تنشيطه بواسطة EGF كيناز التيروسين لمستقبل ذلك توصيل المستقبلات الداخلية إلى الليزوزومات وتحللها. إن عملية التنظيم السلبي هذه ضرورية من الناحية الفسيولوجية للحد من قوة ومدة إشارة عامل النمو الداخلي، والطفرات الجينية التي تتداخل مع عملية التنظيم السلبي تسبب استجابات مفرطة ومطولة تكمن وراء أو تساهم في العديد من أشكال السرطان. يمكن أن يخدم إدخال مستقبلات كينازات التيروسين الأخرى، وخاصة مستقبلات عامل نمو الأعصاب، وظيفة مختلفة تمامًا. لا تتحلل مستقبلات عامل نمو الأعصاب الداخلية بسرعة ولكنها تظل نشطة في الحويصلات الداخلية التي تنتقل من المحور البعيد، حيث يتم تنشيط المستقبلات في البداية بواسطة عامل نمو الأعصاب (الذي يتم إطلاقه من الأنسجة العصبية)، إلى جسم خلية العصبون. في جسم الخلية، تنتقل إشارة عامل النمو إلى عوامل النسخ التي تنظم التعبير عن الجينات التي تتحكم في بقاء الخلية. هذه العملية، التي تتعارض فعليًا مع التنظيم السلبي، تنقل إشارة بقاء حاسمة من موقع بدايتها إلى موقع تأثير إشارة حاسم في اتجاه مجرى النهر، ويمكن أن تفعل ذلك على مسافة طويلة بشكل ملحوظ - تصل إلى متر واحد في بعض الخلايا العصبية.

على فئة أخرى من إنزيمات مستقبلات الغشاء التي تعمل على فسفرة بقاءيا، $TGF\beta$ تعمل منظمات أخرى للنمو والتمايز، بما في ذلك وهو منظم مهم لحجم الدم وتوتر الأوعية الدموية، على مستقبل (ANP) السيرين والثريونين. يعمل الببتيد الأذيني المدر للصوديوم (انظر أدناه) cGMP غشاء يقوم مجاله داخل الخلايا، وهو غوانيليل سيكليز، بتوليد

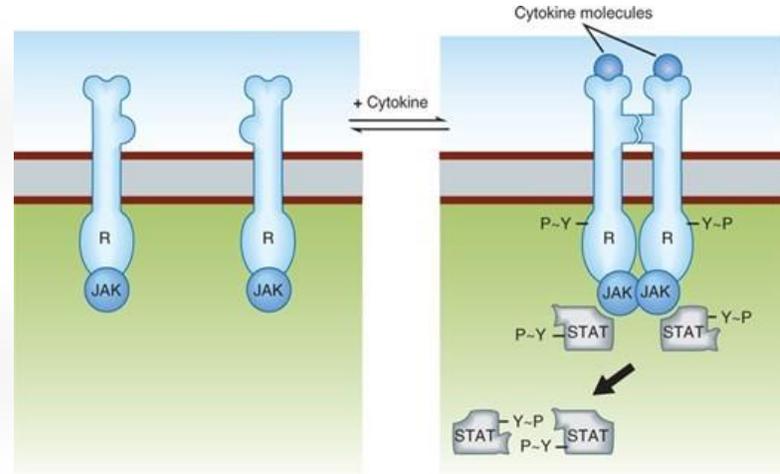
Cytokine Receptors

تستجيب مستقبلات السيتوكين لمجموعة غير متجانسة من ربيطات الببتيد، والتي تشمل هرمون النمو، والإريثروبويتين، والعديد من أنواع الإنترفيرون، ومنظمات أخرى للنمو والتمايز. تستخدم هذه المستقبلات آلية (الشكل 2-8) تشبه إلى حد كبير آلية كينازات

مستقبلات التيروسين، إلا أنه في هذه الحالة، لا يكون نشاط كيناز بروتين التيروسين جوهريًا لجزء المستقبل. بدلاً من ذلك، يرتبط بالمستقبل بشكل غير تساهمي. وكما هو الحال في مستقبل عامل نمو (JAK) كيناز بروتين التيروسين منفصل، من عائلة جانوسكيناز المرتبطة بأن تصبح نشطة وتفسر بقايا JAKs البشرة، تتثنى مستقبلات السيتوكين بعد ارتباطها بالربطة المنشطة، مما يسمح لـ التيروسين على المستقبل. ثم تبدأ بقايا التيروسين الفسفورية على السطح السيتوبلازمي للمستقبل في تحريك رقصة إشارات معقدة من المرتبطة نفسها STAT (محولات الإشارة ومنشطات النسخ). يتم فسفرة STAT خلال ربط مجموعة أخرى من البروتينات، تسمى عن STAT/STAT (الارتباط بفوسفات التيروسين الخاصة بكل منهما)، وأخيرًا ينفصل ثنائي STAT ويتم دمج جزئيين، JAKs بواسطة المستقبل ويسافر إلى النواة، حيث ينظم نسخ جينات معينة.

الشكل 8-2

تمتلك مستقبلات السيتوكين، مثل مستقبلات التيروسين كيناز، مجالات خارج الخلية وداخلها وتشكل ثنائيات. ومع ذلك، بعد مما يؤدي إلى فسفرة محولات (JAK) التنشيط بواسطة ربيطة مناسبة، يتم تنشيط جزئيات منفصلة من بروتين التيروسين كيناز. بعد ذلك إلى النواة، حيث تنظم نسخ STAT تنتقل ثنائيات (STAT) الإشارة وتنشيط جزئيات النسخ.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

Ion Channels

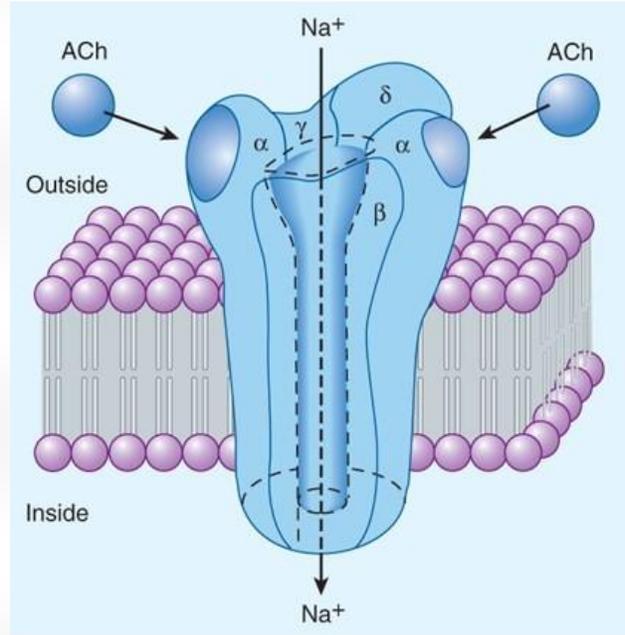
تعمل العديد من الأدوية الأكثر فائدة في الطب السريري على القنوات الأيونية. بالنسبة للقنوات الأيونية المرتبطة، غالبًا ما تحاكي الأدوية أو تمنع أفعال المستقبلات الطبيعية. تشمل المستقبلات الطبيعية لهذه المستقبلات الأستيل كولين والسيروتونين وحمض جاما أمينوبوتيريك والغلوتامات؛ وكلها ناقلات مشبكية.

ينقل كل من مستقبلاتها إشارته عبر الغشاء البلازمي عن طريق زيادة التوصيل عبر الغشاء للأيون المعني وبالتالي تغيير الجهد الكهربائي مما، (nAChR) عبر الغشاء. على سبيل المثال، يتسبب الأستيل كولين في فتح قناة الأيونات في مستقبل الأستيل كولين النيكوتيني. بالتدفق إلى أسفل تدرج تركيزه إلى الخلايا، مما ينتج عنه جهد ما بعد المشبك المثير الموضعي - الاستقطاب Na^+ يسمح ل

إن مستقبل الأستيل كولين هو أحد أفضل مستقبلات سطح الخلية للهرمونات أو النواقل العصبية من حيث الخصائص (الشكل 2-9). أحد أشكال هذا المستقبل هو خماسي الببتيدات يتكون من أربع وحدات فرعية مختلفة من البولي ببتيد (على سبيل المثال، سلسلتان ألفا بالإضافة إلى سلسلة بيتا وسلسلة غاما وسلسلة دلتا). تشكل هذه البولي ببتيدات، التي يعبر كل منها الطبقة الدهنية الثنائية أربع مرات، بنية أسطوانية يبلغ قطرها حوالي 10 نانومتر ولكنها غير منفذة للأيونات. عندما يرتبط الأستيل كولين بمواقع على الوحدات الفرعية ألفا، يحدث تغيير في التكوين ينتج عنه فتح مؤقت لقناة مائية مركزية، يبلغ قطرها حوالي 05 نانومتر، والتي تخترقها أيونات الصوديوم من السائل خارج الخلية لتسبب استقطابًا كهربائيًا للخلية. وقد تم تحديد الأساس البنيوي لتنشيط قنوات أيونية أخرى مرتبطة بالرابطات مؤخرًا، وتنطبق مبادئ عامة مماثلة، ولكن هناك اختلافات في التفاصيل الرئيسية التي قد تفتح فرضًا جديدة لتصميم الأدوية والعمل عليها. على سبيل المثال، ترتبط المستقبلات التي تتوسط النقل العصبي المثير في مشابك الجهاز العصبي المركزي بالغلوتامات، وهو ناقل عصبي مثير رئيسي، من خلال مجال ملحق كبير يبرز من المستقبل ويُطلق عليه "فخ الذباب" لأنه يغلِق فعليًا حول جزيء الغلوتامات؛ ثم يتحرك مجال فخ الذباب المحمل بالغلوتامات كوحدة للتحكم في فتح المسام. يمكن للأدوية تنظيم نشاط مستقبلات الغلوتامات هذه عن طريق الارتباط بمجال فخ الذباب، أو بالأسطح الموجودة على الجزء المغطى بالغشاء. حول المسام، أو داخل المسام نفسها.

الشكل 2-9

قناة أيونية مرتبطة برابط. يظهر جزيء المستقبل على أنه مُضمّن في قطعة مستطيلة من (ACh) مستقبل الأستيل كولين النيكوتيني، الغشاء البلازمي، مع سائل خارج الخلية أعلاه وسيتوبلازم أسفله. يتكون المستقبل من خمس وحدات فرعية (اثنان ألفا، وواحدة بيتا وواحدة غاما، وواحدة دلتا)، ويفتح قناة أيونية عبر الغشاء المركزي عندما يرتبط الأستيل كولين بالمواقع الموجودة على المجال خارج الخلية لوحداته الفرعية ألفا.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

إن الوقت المنقضي بين ارتباط المحفز بقناة مرتبطة بربيطة والاستجابة الخلوية يمكن قياسه غالبًا بالمللي ثانية. إن سرعة آلية الإشارة هذه مهمة للغاية لنقل المعلومات لحظة بلحظة عبر المشابك. يمكن تنظيم قنوات الأيونات المرتبطة بربيطة من خلال آليات متعددة، بما في ذلك الفسفرة والبلعمة الخلوية. في بعض الحالات، مثل المشبك النيكوتيني الذي يتحكم في عضلات الحجاب الحاجز التي تتوسط التهوية، تحافظ هذه الآليات على استجابة موحدة (أي أنها متوازنة). في حالات أخرى، مثل العديد من المشابك في الجهاز العصبي المركزي، يمكن لهذه الآليات أن تنتج تغييرات طويلة الأمد في حجم الاستجابة وتساهم في اللدونة المشبكية المشاركة في التعلم والذاكرة.

لا ترتبط القنوات الأيونية ذات البوابات الفولتية بالناقلات العصبية بشكل مباشر، بل يتم التحكم فيها بواسطة جهد الغشاء؛ مثل هذه القنوات هي أيضًا أهداف مهمة للأدوية. ترتبط الأدوية التي تنظم القنوات ذات البوابات الفولتية عادةً بموقع المستقبل يختلف عن الأحماض الأمينية المشحونة التي تشكل مجال "مستشعر الجهد" للبروتين المستخدم لفتح القناة بواسطة جهد الغشاء. على سبيل المثال، يرتبط الفيراباميل بمنطقة في مسام قنوات الكالسيوم ذات البوابات الفولتية الموجودة في القلب وفي العضلات الملساء الوعائية، مما يثبط توصيل الأيونات بشكل منفصل عن مستشعر الجهد، مما ينتج عنه تأثيرات مضادة لاضطراب النظم، ويخفض ضغط الدم دون محاكاة أو معارضة أي ناقل داخلي معروف. تعمل التخدير الموضعي مثل البروكايين عن طريق تثبيط قنوات الصوديوم الحساسة للجهد والتي يتم التعبير عنها في الخلايا العصبية الحسية، ربما عن طريق الارتباط بمواقع متعددة على القناة ليست حساسة بشدة لأي ربيطة طبيعية معروفة أو جهد ولكنها لا تزال أهدافًا مهمة للأدوية. يرتبط عقار CFTR، قنوات أخرى، مثل

ويعزز توصيله إلى الغشاء البلازمي بعد عملية التخليق الحيوي. يرتبط عقار إيفاكافتور بموقع مختلف ويعزز CFTR لوماكافتور بـ. ويُستخدمان في علاج التليف الكيسي، لكن لكل منهما تأثير مختلف CFTR توصيل القناة. يعمل كلا العقارين كمنظمين متأخرين لـ

G Proteins & Second Messengers

تعمل العديد من الربائط خارج الخلية عن طريق زيادة تركيزات الرسل الثانوية داخل الخلية مثل الأدينوزين الحلقي 3'، 5' أحادي أو أيون الكالسيوم، أو الفوسفواينوزيتيدات (الموصوفة أدناه). في معظم الحالات، تستخدم هذه الربائط نظام (cAMP) الفوسفات. إشارات عبر الغشاء بثلاثة مكونات منفصلة. أولاً، يتم الكشف عن الربائط خارج الخلية بشكل انتقائي بواسطة مستقبل سطح الخلية G الموجود على السطح السيتوبلازمي للغشاء البلازمي. ثم يغير بروتين (G بروتين) GTP يقوم المستقبل بدوره بتنشيط بروتين رابط يكون cAMP المنشط نشاط عنصر مؤثر، عادةً إنزيم أو قناة أيونية. ثم يغير هذا العنصر تركيز الرسول الثاني داخل الخلية. بالنسبة لـ يحفز البروتين cAMP إلى (ATP) الإنزيم المؤثر هو أدينيلات سيكليز، وهو بروتين غشائي يحول أدينوزين ثلاثي الفوسفات داخل الخلية المقترنة المحددة G أدينيلات سيكليز بعد تنشيطه بواسطة الهرمونات والناقلات العصبية التي تعمل عبر مستقبلات Gs، المقابل G هناك العديد من الأمثلة على مثل هذه المستقبلات، بما في ذلك مستقبلات بيتا الأدرينالية، ومستقبلات الجلوكاجون، ومستقبلات الثيروتروبين، وبعض الأنواع الفرعية من مستقبلات الدوبامين والسيروتونين.

GTP ولكنها تمتلك أيضًا القدرة على تحلل GTP تنشط بسرعة مؤثراتها اللاحقة عندما ترتبط بـ G وغيرها من بروتينات G إن بروتينات هو عامل رئيسي يحدد كل من مدة وكمية GTP ومعدل تحلل G (الشكل 2-10)؛ يعمل تفاعل التحلل المائي هذا على تعطيل بروتين الاستجابات اللاحقة. على سبيل المثال، قد يواجه الناقل العصبي مثل النورإبينفرين مستقبله الغشائي لبضع عشرات من الملي ثانية بـ GTP فإن مدة تنشيط أدينيلات سيكليز تعتمد على طول عمر ارتباط GTP مرتبط بـ Gs فقط. ومع ذلك، عندما يولد اللقاء جزئيء نشطة لعشرات الثواني قبل أن يتم تعطيلها GTP المرتبطة بـ Gs بدلاً من مدة ارتباط النورإبينفرين بالمستقبل. في الواقع، قد تظل Gs مما يؤدي إلى إطالة وتضخيم الإشارة الأصلية بشكل هائل. تحتوي عائلة بروتينات ج على GDP المرتبط بـ GTP عن طريق تحلل عدة عائلات فرعية متنوعة وظيفيًا (الجدول 2-1)، حيث يتوسط كل منها تأثيرات مجموعة معينة من المستقبلات على مجموعة مميزة من المؤثرات. لاحظ أن الربيطة الذاتية (على سبيل المثال، النورإبينفرين، والأستيل كولين، والسيروتونين، والعديد من البروتينات الأخرى غير المدرجة في الجدول 2-1) قد ترتبط وتحفز مستقبلات ترتبط بمجموعات فرعية مختلفة من بروتينات ج. إن التعدد الظاهري لمثل هذا الربيطة يسمح له باستحضار استجابات مختلفة تعتمد على بروتين ج في خلايا مختلفة. على سبيل المثال يستجيب الجسم للخطر باستخدام الكاتيكولامينات (النورإبينفرين والأدرينالين) لزيادة معدل ضربات القلب ولتحريض تضيق الأوعية الدموية في الجلد، من خلال العمل على مستقبلات بيتا الأدرينالية المقترنة بـ ج ومستقبلات ألفا 1 الأدرينالية المقترنة بـ ج على التوالي. كما يوفر تعدد الربيطة فرضًا في تطوير الأدوية (انظر فئات المستقبلات وتطوير الأدوية في النص التالي)

الذي يعزز إطلاق، ($R \rightarrow R^*$) المعتمدة على النوكليوتيدات الغوانينية. ينشط المحفز المستقبل G دورة تنشيط وتعطيل البروتينات G ينظم البروتين، ($G-GTP$) إلى موقع ربط النوكليوتيد. في حالته المرتبطة بـ GTP مما يسمح بدخول، (G) من البروتين GDP. يليه عودة النظام إلى الحالة الأساسية غير المحفزة، GTP تنتهي الإشارة بالتحلل المائي لـ ($E \rightarrow E^*$) نشاط إنزيم مؤثر أو قناة أيونية (الفوسفات غير العضوي، P_i). تشير الأسهم المفتوحة إلى التأثيرات التنظيمية

الجدول 1-2

ومستقبلاتها ومؤثراتها G البروتينات

G Protein	Receptors for	Effector/Signaling Pathway
Gs	β -Adrenergic amines, histamine, serotonin, glucagon, and many other hormones	\uparrow Adenylyl cyclase \rightarrow \uparrow cAMP
Gi1, Gi2, Gi3	α 2-Adrenergic amines, acetylcholine (muscarinic), opioids, serotonin, and many others	Several, including: \downarrow Adenylyl cyclase \rightarrow \downarrow cAMP Open cardiac K^+ channels \rightarrow \downarrow heart rate
Golf	Odorants (olfactory epithelium)	\uparrow Adenylyl cyclase \rightarrow \uparrow cAMP
Go	Neurotransmitters in brain (not yet specifically identified)	Not yet clear
Gq	Acetylcholine (muscarinic), bombesin, serotonin (5-HT ₂), and many others	\uparrow Phospholipase C \rightarrow \uparrow IP ₃ , diacylglycerol, cytoplasmic Ca ²⁺
Gt1, Gt2	Photons (rhodopsin and color opsins in retinal rod and cone cells)	\uparrow cGMP phosphodiesterase \rightarrow \downarrow cGMP (phototransduction)

إينوزيتول 1،4،5 ثلاثي الفوسفات، IP₃ أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي؛ cGMP أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي؛ cAMP

تشكل مستقبلات ج أكبر (GPCRs) "غالبًا ما تسمى المستقبلات التي ترسل إشارات عبر بروتينات ج" مستقبلات مقترنة بروتين ج أو "المستقبلات السرينية" لأن سلسلة البولي بيتيد (7TM) "عائلة من المستقبلات وتسمى أيضًا مستقبلات السبعة غشاء

المستقبلية "تتعرج" عبر الغشاء البلازمي سبع مرات (الشكل 2-11). تنتمي مستقبلات الأمينات الأدرينالية والسيروتونين والأستيل كولين (المسكارينية ولكن ليست النيكوتينية) والعديد من هرمونات الببتيد والروائح ومستقبلات الضوء (في الخلايا القصبية والمخروطية الشبكية) إلى عائلة مستقبلات ج. تتطلب بعض مستقبلات ج (على سبيل المثال، مستقبلات جاباب ومستقبلات الغلوتامات الأيضية) تجميعًا مستقرًا في ثنائيات متماثلة (مجمعات من بولي ببتيدات مستقبلات متطابقة) أو ثنائيات غير متماثلة (مجمعات من أشكال متماثلة مختلفة) للنشاط الوظيفي. ومع ذلك، وعلى النقيض من مستقبلات كيناز التيروسين والسيروتونين، فإن تعمل كوحدات أحادية G ويُعتقد أن العديد من مستقبلات البروتين، G، الترابط ليس مطلوبًا عالميًا لتنشيط مستقبلات البروتين.

الشكل 2-11

، للمستقبل يقع خارج الخلية (فوق مستوى الغشاء) (N) طوبولوجيا الغشاء لمستقبل بروتيني ج "سرينتيني" نموذجي. الطرف الأميني يقع داخل الخلية، مع "تلتف" سلسلة البولي ببتيد عبر الغشاء سبع مرات. يتم تحديد أجزاء الغشاء الكارهة (C) والطرف الكربوكسيلي من المستقبل من السائل خارج الخلية ويرتبط بموقع محاط (Ag) يقترب المحفز (I-VII) للماء (اللون الفاتح) بالأرقام الرومانية بالمناطق عبر الغشاء لبروتين المستقبل. يتفاعل بروتين ج مع المناطق السيتوبلازمية للمستقبل، وخاصة حول الحلقة السيتوبلازمية تكشف الحركة الجانبية لهذه الحلزونات أثناء التنشيط عن سطح سيتوبلازمي. VI و V الثالثة التي تربط بين المنطقتين عبر الغشاء مدفون للمستقبل والذي يعزز تبادل نوكلويدات الجوانين على بروتين ج وبالتالي ينشط بروتين ج، كما تمت مناقشته في النص يحتوي الذيل الطرفي السيتوبلازمي للمستقبل على العديد من بقايا السيرين والثريونين التي يمكن فسفرة مجموعات الهيدروكسيل الخاصة بها. ترتبط هذه الفسفرة بانخفاض اقتران المستقبل بالبروتين ج ويمكن أن تعزز عملية البلعمة الذاتية للمستقبل (OH).

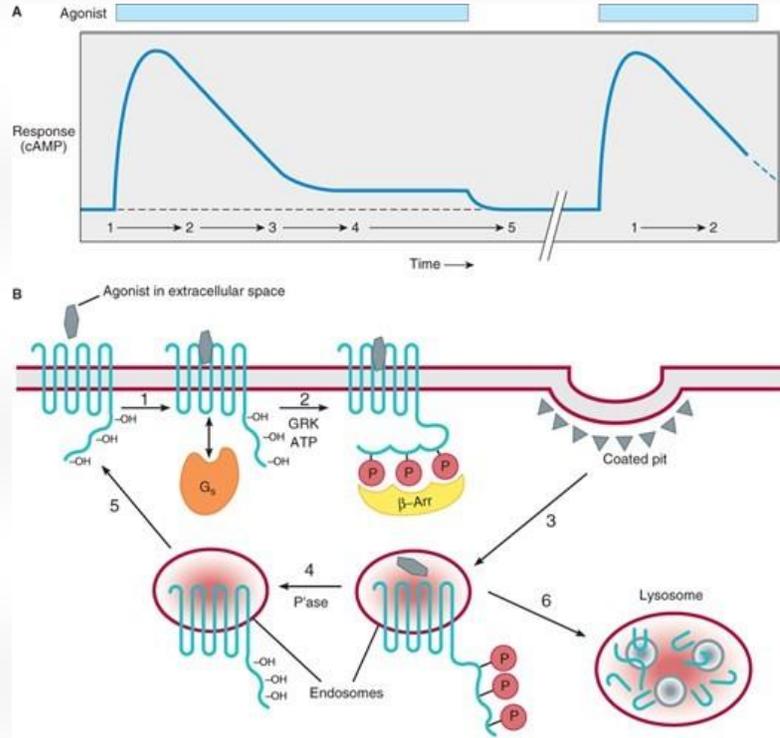
يمكن لمستقبلات البروتين ج أن ترتبط بالمحفزات بطرق متنوعة، ولكن يبدو أن جميعها تنقل الإشارات عبر الغشاء البلازمي بطريقة مماثلة. يعمل ارتباط المحفزات (مثل الكاتيكولامين أو الأستيل كولين) على تثبيت الحالة التكوينية للمستقبل حيث تتباعد الأطراف السيتوبلازمية للحلقات الغشائية عن بعضها البعض بمقدار حوالي 1 نانومتر، مما يفتح تجويفًا في السطح السيتوبلازمي للمستقبل بالانفصال واستبدال GDP والذي يرتبط بسطح تنظيمي مهم لبروتين ج. يقلل هذا من تقارب النوكلويدات لبروتين ج، مما يسمح لـ GTP ثم انفصل الشكل المرتبط بـ (GDP موجود بشكل طبيعي في السيتوبلازم بتركيز أعلى بكثير من GTP يحدث هذا لأن) به GTP من بروتين ج عن المستقبل ويمكنه الاشتباك مع الوطاء المصّب. وبالتالي فإن اقتران مستقبلات البروتين ج مع مستقبلات البروتين ج ينطوي على تغيير تكويني منسق في كلا البروتينين، مما يسمح لارتباط المحفز بالمستقبل بـ "قيادة" تفاعل تبادل النوكلويدات يوضح الشكل 2-). (GTP المرتبط بـ) إلى شكله النشط (GDP المرتبط بـ) بشكل فعال والذي "يحول" البروتين ج من شكله غير النشط المكونات الرئيسية تخطيطيًا. تتوفر العديد من الهياكل عالية الدقة لمستقبلات البروتين ج، والعديد من مستقبلات البروتين ج 11 توفر مثل هذه المعلومات نظرة ثاقبة. (www.wrcsborg) ذات التكوين النشط في مجمع مع البروتين ج، من بنك بيانات البروتين عميقة حول أفعال وأساس خصوصية الأدوية الموجهة بمستقبلات البروتين ج الموجودة، وقد بدأ استخدامها لاكتشاف أدوية جديدة من خلال مناهج الكيمياء الحاسوبية

Receptor Regulation

غالبًا ما تتضاءل الاستجابات التي يسببها البروتين ج للأدوية والمنشطات الهرمونية بمرور الوقت (الشكل 2-12أ). بعد الوصول إلى على مدار ثوانٍ أو (الخلوي، تدفق الصوديوم، الانقباض، إلخ cAMP على سبيل المثال، تراكم) مستوى مرتفع أولي، تتضاءل الاستجابة دقائق، حتى في وجود المنشط المستمر. في بعض الحالات، تكون ظاهرة إزالة التحسس هذه قابلة للعكس بسرعة؛ يمكن أن يؤدي التعرض الثاني للمنشط، إذا تم توفيره بعد بضع دقائق من انتهاء التعرض الأول، إلى استجابة مماثلة لتلك التي تم إنتاجها في البداية. في حالات أخرى، تكون حالة إزالة التحسس أكثر استمرارية، مما يؤدي إلى قمع أطول أمداً لاستجابة الخلية أو الأنسجة.

الشكل 2-12

إزالة التحسس السريع وإعادة التحسس وخفض تنظيم مستقبلات بيتا الأدرينالية. أ: الاستجابة لمحفز مستقبلات بيتا الأدرينالية (الترتيب) مقابل الوقت (المحور السيني). (تشير الأرقام إلى مراحل وظيفة المستقبل في ب) يؤدي تعرض الخلايا لمحفز (يُشار إليه بالشريط ذي اللون الفاتح) في وجود المحفز المستمر؛ وعادةً ما cAMP ويُلاحظ انخفاض استجابة (cAMP) إلى استجابة لأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي يحدث هذا "التحسس" في غضون بضع دقائق. وإذا تمت إزالة المحفز بعد فترة قصيرة (عادةً ما تكون عدة إلى عشرات الدقائق، كما هو موضح بخط متقطع على المحور السيني)، تستعيد الخلايا استجابتها الكاملة لإضافة لاحقة لمحفز (الشريط ذي اللون الفاتح الثاني). ويفشل حدوث "التحسس الجديد" هذا، أو يحدث بشكل غير كامل، إذا تعرضت الخلايا للمحفز بشكل متكرر أو لفترة زمنية الموجودة في (Gs) أطول. ب: يبدأ ارتباط المحفز بالمستقبلات في إرسال الإشارات عن طريق تعزيز تفاعل المستقبل مع البروتينات ج، (GRK) السيتوبلازم (الخطوة 1 في الرسم التخطيطي). يتم فسفرة المستقبلات المنشطة بواسطة مستقبلات كيناز مقترنة بالبروتين ج بالمستقبل، (βArr) مما يمنع تفاعل المستقبلات مع بروتين ج ويعزز ارتباط بروتين مختلف، وهو بيتا أريستين (الخطوة 2). يرتبط مركب المستقبل أريستين بالحفر المغلفة، مما يعزز من استيعاب المستقبل (الخطوة 3). يؤدي انفصال المحفز (P'ase، مما يسمح بإزالة الفسفرة من المستقبلات بواسطة الفوسفاتاز βArr، عن المستقبلات المستبطنة إلى تقليل تقارب ارتباط الخطوة 4). اعتمادًا على المستقبل، وعلى تركيز المحفز الذي تم تحقيقه في الجسيم الداخلي، يمكن أن تحدث مرحلة ثانية من تنشيط البروتين ج داخليًا قبل إعادة تدوير المستقبلات إلى الغشاء البلازمي (الخطوة 5). تعمل إعادة تدوير المستقبلات على "إعادة تحسيس" الاستجابة الخلوية عن طريق استعادة المستقبلات الوظيفية على سطح الخلية، حيث يمكنها بدء الإشارات مرة أخرى، استجابة للمحفز. تعتمد كفاءة ومعدل عملية إعادة التدوير هذه على مستقبلات البروتين ج، والحالة الفسيولوجية للخلية والمتغيرات الدوائية بما في ذلك تركيز المحفز ومدة التعرض. بشكل عام، يؤدي التعرض المتكرر أو المطول للمضادات الحيوية إلى تسهيل توصيل المستقبلات الداخلية إلى الليزوزومات بدلاً من إعادة تدويرها إلى سطح الخلية (الخطوة 6)، مما يتسبب في انخفاض تنظيم المستقبلات وتقليل استجابة الإشارات الخلوية للمضادات الحيوية بدلاً من استعادتها.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

هناك آليات متعددة تساهم في إزالة حساسية مستقبلات البروتين ج. وتتضمن إحدى الآليات المفهومة جيداً فسفرة المستقبل فالتغيير الذي يحدثه المحفز في تكوين مستقبل بيتا الأدرينالية لا يؤدي إلى تنشيط البروتين ج فحسب، بل يؤدي أيضاً إلى تجنيد تعمل كينازات المستقبلات المقترنة (GRKs) وتنشيط عائلة من كينازات البروتين تسمى كينازات المستقبلات المقترنة بالبروتين ج بالبروتين ج على فسفرة بقايا السيرين والثريونين في الذيل السيتوبلازمي للمستقبل (الشكل 2-12 ب)، مما يقلل من قدرة مستقبلات بيتا الأدرينالية المنشطة على تنشيط مستقبلات البروتين ج ويزيد من قدرة المستقبل على الارتباط ببروتين ثالث، الأريستين أو بيتا أريستين. كما يعمل ارتباط بيتا أريستين بالمستقبل على تقليل قدرة المستقبل على التفاعل مع مستقبلات البروتين ج، مما يضعف ويمكن GRK، الاستجابة الخلوية (أي تحفيز أدينيلات سيكليز كما هو موضح أدناه). عند إزالة المحفز، تنتهي عملية الفسفرة بواسطة وتقوم الفوسفاتاز الخلوية بعكس الحالة غير الحساسة وتسمح بحدوث التنشيط مرة أخرى عند مواجهة β arrestin أن يفصل أخرى مع المحفز.

بالنسبة لمستقبلات بيتا الأدرينالية، والعديد من مستقبلات البروتين ج الأخرى، يمكن أن ينتج بيتا أريستين تأثيرات إضافية. أحد التأثيرات هو تسريع عملية البلعمة الذاتية لمستقبلات بيتا الأدرينالية من الغشاء البلازمي. يمكن أن يؤدي هذا إلى تقليل تنظيم مستقبلات بيتا الأدرينالية إذا انتقلت المستقبلات لاحقاً إلى الليزوزومات، من خلال عملية مماثلة لتقليل تنظيم مستقبلات عامل نمو

البشرة. ومع ذلك، يمكن لعملية البلعمة الذاتية لمستقبلات بيتا الأدرينالية أيضًا تسريع إزالة الفسفرة من المستقبلات عن طريق تعريضها لإنزيمات الفوسفاتاز في الحويصلات (انظر الشكل 2-12 ب). يتيح هذا للمستقبلات العودة إلى الغشاء البلازمي عن طريق إعادة التدوير للإشارة مرة أخرى، وفي بعض الحالات، يسمح أيضًا للمستقبلات ببدء جولة ثانية من تنشيط البروتين ج من الحويصلات. بالإضافة إلى ذلك، قد يعزز بيتا أريستين نفسه الإشارات من خلال العمل كسقالة جزيئية ترتبط ببروتينات إشارات أخرى. وعليه، يمكن أن يمنح بيتا أريستين مستقبلات البروتين ج قدرًا كبيرًا من المرونة في الإشارات والتنظيم العام. وقد يوفر هذا فرصة لتحقيق انتقائية إضافية في عمل الدواء من خلال مستقبلات البروتين ج، وهو مفهوم يسمى الانتقائية الوظيفية أو تحيز المحفز، والذي لا تزال فائدته السريرية قيد البحث حاليًا.

Well-Established Second Messengers

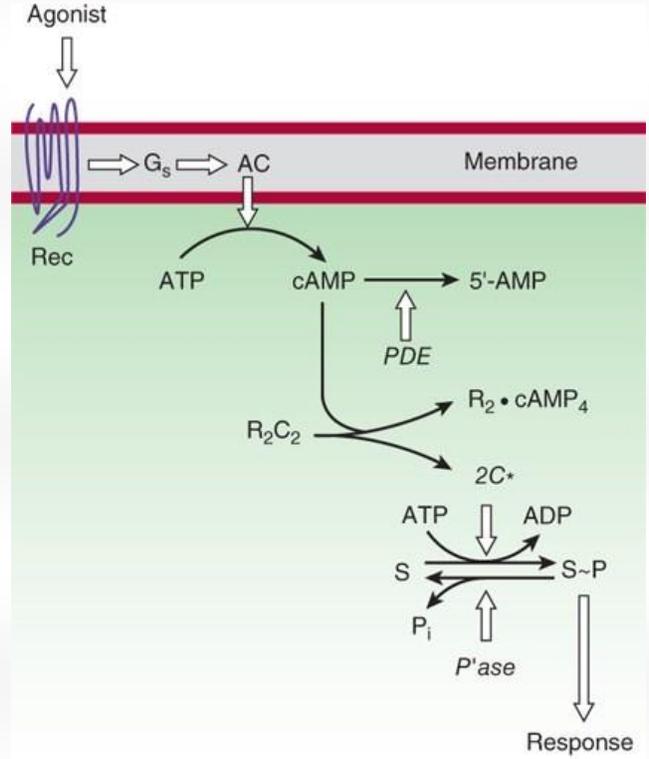
(cAMP) أ. أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي

كرسول ثانٍ داخل الخلايا، ويتوسط الاستجابات الهرمونية مثل تعبئة الطاقة المخزنة (تحلل الكربوهيدرات في الكبد أو cAMP يعمل الدهون الثلاثية في الخلايا الدهنية التي تحفزها الكاتيكولامينات بيتا درينوميكية)، والحفاظ على الماء بواسطة الكلى (بوساطة الفازوبريسين)، وتوازن الكالسيوم (الذي ينظمه هرمون الغدة الجار درقية)، وزيادة معدل وقوة انقباض عضلة القلب (الكاتيكولامينات بيتا درينوميكية). كما ينظم إنتاج الستيرويدات الكظرية والجنسية (استجابة لهرمون الكورتيكوتروبين أو هرمون تحفيز الجريبات) واسترخاء العضلات الملساء، والعديد من العمليات الغدد الصماء والعصبية الأخرى.

(الشكل 2-13). تتكون هذه الكينازات من ثنائي cAMP معظم تأثيراتها عن طريق تحفيز بروتينات الكيناز المعتمدة على cAMP تمارس النشطة للانتشار C يتم إطلاق سلاسل R بثنائي تنظيم cAMP عندما يرتبط (C) وسلسلتين محفزتين cAMP مرتبط بـ (R) تنظيمي إلى بروتينات الركيزة المناسبة، غالبًا الإنزيمات. تكمن خصوصية التأثيرات ATP عبر السيتوبلازم والنواة، حيث تنقل الفوسفات من في الركائز البروتينية المميزة للكينازات التي يتم التعبير عنها في خلايا مختلفة. على سبيل المثال، الكبد غني بـ cAMP التنظيمية لـ في تخزين cAMP فوسفوريلاز كيناز وجليكوجين سينثيز، وهي إنزيمات يتحكم تنظيمها المتبادل عن طريق الفسفرة المعتمدة على الكربوهيدرات وإطلاقها.

الشكل 2-13

وأدينيل سيكليز، (Gs) المحفز G وبروتين، (Rec) تشمل البروتينات الرئيسية مستقبلات الهرمونات. cAMP مسار الرسول الثاني لـ مع الوحدات الفرعية التنظيمية، cAMP والكينازات المعتمدة على cAMP التي تحلل (PDE) والفوسفوديسترازات، (AC) المحفز التي تزيل الفوسفات من بروتينات الركيزة. تشير الأسهم، (P'ase) للكينازات، والفوسفاتازات (S) والركائز البروتينية، (C) والمحفزة (R) المفتوحة إلى التأثيرات التنظيمية.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

بواسطة سلسلة معقدة من الإنزيمات. يتم عكس الفسفرة cAMP عندما يتوقف التحفيز الهرموني، تنتهي الأفعال داخل الخلايا بواسطة cAMP لركائز الإنزيم بسرعة بواسطة مجموعة متنوعة من الفوسفاتازات المحددة وغير المحددة. يتحلل cAMP المحفزة بواسطة، تم استخدام ميلبرينون. (؛ انظر الشكل 2-13 PDEs) بواسطة العديد من فوسفوديستيرازات النوكليوتيدات الحلقية AMP نفسه إلى 5 وهو مثبط انتقائي لفوسفوديستيرازات النوع 3 التي يتم التعبير عنها في خلايا عضلة القلب، كعامل مساعد في علاج قصور القلب أحد الطرق التي تنتج بها الكافيين والثيوفيلين والميثيل زانثينات الأخرى تأثيراتها (انظر cAMP الحاد. يعد التثبيط التنافسي لتحلل (الفصل 20).

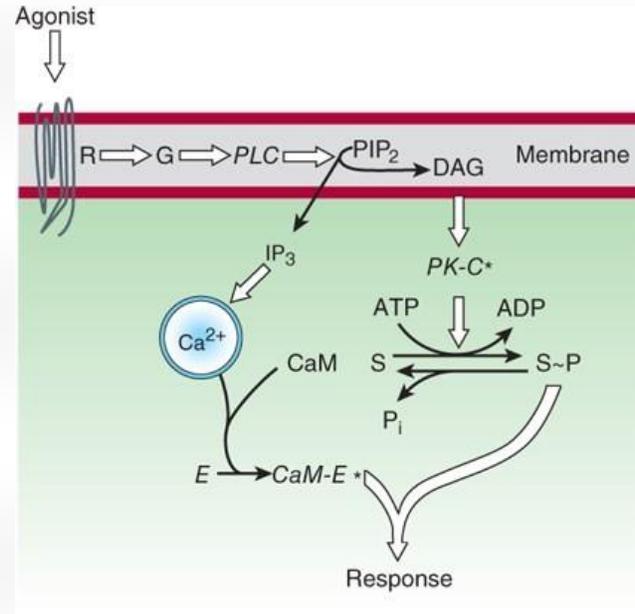
ب. الفوسفواينوزيتيدات والكالسيوم

وهناك نظام آخر من أنظمة الرسل الثانوية التي تمت دراستها بشكل جيد، وهو التحفيز الهرموني لتحلل الفوسفواينوزيتيد (الشكل 2-14) وترتبط بعض الهرمونات والناقلات العصبية وعوامل النمو التي تحفز هذا المسار بمستقبلات مرتبطة بروتينات ج، في حين (14) ترتبط أخرى بمستقبلات كينازات التيروسين. وفي جميع الحالات، تتمثل الخطوة الحاسمة في تحفيز إنزيم الغشاء، الفوسفوليبياز سي

إلى (PIP₂) الذي يقسم مكونًا ثانويًا من الفوسفوليبيد في الغشاء البلازمي، وهو فوسفاتيديلينوسيتول 4،5 ثنائي الفوسفات (PLC) يقتصر ثنائي أسيل الجلسرين على (IP₃ أو InsP₃) وإينوزيتول 1،4،5،3 ثلاثي الفوسفات (DAG) رسولين ثانويين، دياسيل جلسرول في الماء وينتشر عبر IP₃ الغشاء، حيث ينشط بروتين كيناز حساس للفوسفوليبيد والكالسيوم يسمى بروتين كيناز سي. يذوب عن طريق الارتباط بقنوات الكالسيوم المرتبطة في الأغشية المحددة للحويصلات التخزينية Ca²⁺ السيتوبلازم لتحفيز إطلاق بروتين Ca²⁺ على تعزيز ارتباط IP₃ السيتوبلازمي المرتفع الناتج عن فتح هذه القنوات بواسطة Ca²⁺ الداخلية. يعمل تركيز الكالموديولين الرابط للكالسيوم، والذي ينظم أنشطة الإنزيمات الأخرى، بما في ذلك بروتين كيناز المعتمد على الكالسيوم

الشكل 14-2

C وفوسفوليبيز (G) وبروتين (G) وتشمل البروتينات الرئيسية مستقبلات الهرمونات Ca²⁺+phosphoinositide مسار إشارات والإنزيمات المرتبطة (CaM) والكالمودولين (S) للكيناز C وركائز بروتين كيناز (PLC) الخاص بالفوسفوليبيز إينوزيتيد فوسفاتيديلينوسيتول 4،5 ثنائي الفوسفات؛ (PIP₂) بما في ذلك الكينازات، والفوسفوديستيرازات، وما إلى ذلك (E) بالكالمودولين ثلاثي فوسفات إينوزيتول. تشير العلامة النجمية إلى الحالة النشطة. تشير الأسهم المفتوحة إلى IP₃ ثنائي أسيل جلسرول؛ DAG، (التأثيرات التنظيمية)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

على سبيل cAMP. فضل تعدد الرسل الثانوية والبروتينات الكينازية، فإن مسار إشارات الفوسفواينوزيتيد أكثر تعقيدًا من مسار المثال، قد تحتوي أنواع الخلايا المختلفة على واحدة أو أكثر من الكينازات المتخصصة المستقلة عن الكالسيوم والكالمودولين مع

خصوصية محدودة للركيزة (على سبيل المثال، كيناز سلسلة الميوسين الخفيفة) بالإضافة إلى كيناز عام مستقل عن الكالسيوم والكالمودولين يمكنه فسفرة مجموعة كبيرة ومتنوعة من الركائز البروتينية. وعلاوة على ذلك، تم تحديد ما لا يقل عن تسعة أنواع متميزة بنيويًا من بروتين كيناز سي.

عن طريق إزالة IP3 تعمل آليات متعددة على إخماد أو إنهاء الإشارات بواسطة هذا المسار. يتم تعطيل cAMP كما هو الحال في نظام الفسفرة؛ يتم فسفرة ثنائي أسيل الجلسرين لإنتاج حمض الفوسفاتيديك، والذي يتم تحويله بعد ذلك مرة أخرى إلى فسفوليبيدات، أو Ca²⁺ بنشاط من السيتوبلازم بواسطة مضخات Ca²⁺ يتم إزالة أسيليته لإنتاج حمض الأراكيدونيك؛ تتم إزالة

إن هذه العناصر وغيرها من العناصر غير المستقبلية لمسار إشارات فوسفواينوزيتيد الكالسيوم لها أهمية كبيرة في العلاج الدوائي. على سبيل المثال، يؤثر أيون الليثيوم، المستخدم في علاج الاضطراب ثنائي القطب (الهوس الاكتيبي)، على التمثيل الغذائي الخلوي للفوسفواينوزيتيدات (انظر الفصل 29)

(cGMP) ج. أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي

أدواره الإشارية في عدد قليل من أنواع cGMP الناقل الشامل والمتعدد الاستخدامات للرسائل المتنوعة، أثبت cAMP على عكس الرؤية ويتم تدميره عن طريق التحلل المائي استجابة للضوء، بواسطة فوسفوديستراز cGMP الخلايا فقط. في الشبكية، يتوسط المنشط بالضوء. في الغشاء المخاطي المعوي والعضلات الملساء الوعائية، تتوازي آلية GPCR مقترن برودوبسين G يحفز بروتين تحفز الربائط التي يتم اكتشافها بواسطة cAMP بشكل وثيق مع آلية الإشارة التي يتوسطها cGMP نقل الإشارة القائمة على عن طريق تحفيز بروتين كيناز معتمد على cGMP ويعمل cGMP، مستقبلات سطح الخلية غوانيليل سيكليز المرتبط بالغشاء لإنتاج في هذه الخلايا عن طريق التحلل الأنزيمي للنوكليوتيد الحلقي وعن طريق إزالة الفسفرة من ركائز الكيناز cGMP تنتهي أفعال cGMP.

إلى استرخاء العضلات الملساء الوعائية من خلال آلية بوساطة الكيناز تؤدي إلى إزالة الفسفرة من سلاسل cGMP يؤدي زيادة تركيز من خلال آليتين للإشارة عبر cGMP الميوسين الخفيفة (انظر الشكل 12-2). في خلايا العضلات الملساء هذه، يمكن رفع تخليق الغشاء باستخدام نوعين مختلفين من غوانيليل سيكليز. يحفز بيتيد الأذين المدر للصوديوم، وهو هرمون بيتيدي منقول بالدم مستقبلاً عبر الغشاء من خلال الارتباط بمجاله خارج الخلية، وبالتالي تنشيط نشاط غوانيليل سيكليز الموجود في المجال داخل والذي يتم توليده في الخلايا البطانية،؛ (انظر الفصل 19 NO) الخلايا للمستقبل. تتوسط الآلية الأخرى الاستجابات لأكسيد النيتريك الوعائية استجابة لعوامل توسيع الأوعية الدموية الطبيعية مثل الأستيل كولين والهستامين. بعد دخول الخلية المستهدفة، يرتبط أكسيد النيتريك بغوانيليل سيكليز السيتوبلازمي وينشطه (انظر الشكل 19-2). هناك عدد من الأدوية المفيدة لتوسيع الأوعية الدموية مثل النيتروجليسرين ونيتروبروسيد الصوديوم المستخدمة في علاج نقص تروية القلب وارتفاع ضغط الدم الحاد، تعمل عن طريق توليد أو محاكاة أكسيد النيتريك. وهناك أدوية أخرى تنتج توسع الأوعية الدموية عن طريق تثبيط إنزيمات فوسفوديستراز معينة ومن بين هذه الأدوية السيلدينافيل، المستخدم في علاج ضعف الانتصاب وارتفاع cGMP وبالتالي تتداخل مع التحلل الأيضي ل ضغط الدم الرئوي (انظر الفصل 12)

Interplay Among Signaling Mechanisms

في بعض الخلايا وتكون متكاملة في خلايا أخرى. على سبيل المثال، تعمل cAMP تتعارض مسارات إشارات كالسيوم فوسفواينوزيتيد و في حين تعمل العوامل التي تسترخي، IP3 بواسطة Ca²⁺ عوامل الضغط الوعائي التي تتقلص العضلات الملساء عن طريق تعبئة وناقلات الفوسفواينوزيتيد الثانوية معًا لتحفيز cAMP على النقيض من ذلك، تعمل cAMP العضلات الملساء غالبًا عن طريق رفع إطلاق الجلوكوز من الكبد.

Isolation of Signaling Mechanisms

إن العكس من التفاعل الإشاري يظهر في بعض المواقف. عزل فعال للإشارات وفقاً لموقعها في الخلية. على سبيل المثال، تكون إشارات الكالسيوم في القلب موضعية إلى حد كبير لأن الكالسيوم المنطلق إلى السيتوبلازم يتم عزله بسرعة بواسطة بروتينات ربط يمكن أن يكون له تأثيرات cAMP الكالسيوم القريبة ويتم ضخه محلياً من السيتوبلازم إلى الشبكة الساركوبلازمية. وحتى الرسول الثاني محلية بشكل مدهش، حيث يتم عزل الإشارات التي يتوسطها نفس الرسول بشكل فعال وفقاً لموقعه. وهنا، يبدو أن عزل الإشارة يحدث عن طريق التحلل المائي المحلي للرسول الثاني بواسطة إنزيمات الفوسفوديستيراز وعن طريق السقالة المادية لمكونات مسار بنقل تأثيراتها المحلية قبل التحلل المائي. وقد تكون إحدى الآليات التي تنتج بها أدوية cAMP الإشارة في مجتمعات منظمة تسمح ل المحلية داخل الخلية cAMP مثبطات الفوسفوديستيراز تأثيرات سامة من خلال "خلط" إشارات

Phosphorylation: A Common Theme

تتضمن إشارات الرسل الثانية كلها تقريباً فسفرة عكسية، تؤدي وظيفتين رئيسيتين في الإشارات: التضخيم والتنظيم المرن. في فإن ارتباط مجموعة فسفورييل بقايا سيرين أو ثريونين أو تيروزين يعمل على تضخيم الإشارة، G المرتبط بروتين GTP التضخيم، مثل التنظيمية الأولية بقوة من خلال تسجيل ذاكرة جزيئية تفيد بأن المسار قد تم تنشيطه؛ تمحو إزالة الذاكرة، وتستغرق وقتاً أطول للقيام بذلك مما هو مطلوب لتفكك ربيطة متأمرة. في التنظيم المرن، توفر خصوصيات الركيزة المختلفة للكينازات البروتينية المتعددة التي ينظمها الرسل الثانية نقاطاً فرعية في مسارات الإشارات التي يمكن تنظيمها بشكل مستقل. بهذه الطريقة، يمكن ل أو الرسل الثانية الأخرى استخدام وجود أو غياب كينازات معينة أو ركائز كيناز لإنتاج تأثيرات مختلفة تماماً في أنواع Ca²⁺ أو cAMP مختلفة من الخلايا. تتمتع مثبطات كينازات البروتين بإمكانات كبيرة كعوامل علاجية، وخاصة في الأمراض السرطانية. يستخدم عقار الذي تمت مناقشته) HER2 تراستوزوماب، وهو جسم مضاد يعمل على مقاومة إشارات عامل النمو بواسطة مستقبل كيناز التيروسين لعلاج سرطان (Abl سابقاً)، لعلاج سرطان الثدي. ويستخدم عقار إيماتينيب، وهو مثبط جزيئي صغير للكيناز التيروسين السيتوبلازمي مع نشاط كيناز غير منظم Bcr/Abl الدم النقوي المزمن الناجم عن حدث انتقال كروموسومي ينتج بروتين اندماج غير مناسب بين

RECEPTOR CLASSES & DRUG DEVELOPMENT

إن وجود مستقبلات دوائية محددة عادة ما يتم استنتاجه من دراسة العلاقة بين البنية والنشاط لمجموعة من المواد المتجانسة المتشابهة بنيوياً للدواء والتي تحاكي أو تعاكس تأثيراته. وبالتالي، إذا أظهرت سلسلة من المواد المحفزة ذات الصلة قدرات نسبية متطابقة في إنتاج تأثيرين متميزين، فمن المحتمل أن يكون التأثيران ناتجين عن جزيئات مستقبلات متشابهة أو متطابقة. بالإضافة إلى ذلك، إذا كانت المستقبلات المتطابقة تتوسط كلا التأثيرين، فإن أحد المواد المناهضة التنافسية سوف يثبط كلتا الاستجابتين بنفس الخاص به. وبالتالي، فإن دراسات العلاقة بين البنية K_i ؛ وسوف يثبط أحد المواد المناهضة التنافسية الثانية كلتا الاستجابتين K_i والنشاط لسلسلة من المواد المحفزة والمناهضة يمكن أن تحدد نوع المستقبل الذي يتوسط مجموعة من الاستجابات الدوائية. يمكن أن يُظهر نفس الإجراء التجريبي أن التأثيرات المرصودة لدواء ما تتوسطها مستقبلات مختلفة. في هذه الحالة، قد تظهر التأثيرات مختلفة لكل خصم تنافسي K_i التي تتوسطها مستقبلات مختلفة مستويات مختلفة من الفعالية بين المحفزات وقيم

أينما نظرنا، فقد خلق التطور العديد من المستقبلات المختلفة التي تعمل على التوسط في الاستجابات لأي إشارة كيميائية فردية. وفي بعض الحالات، تعمل المادة الكيميائية نفسها على فئات مختلفة تماماً من المستقبلات البنيوية. على سبيل المثال، يستخدم الأستيل في الخلايا (EPSP) كولين قنوات أيونية مرتبطة (مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية) لبدء جهد ما بعد المشبك المثير السريع العصبية بعد العقدية. كما ينشط الأستيل كولين فئة منفصلة من المستقبلات المقترنة بالبروتين ج (مستقبلات الأستيل كولين المسكارينية)، والتي تتوسط تأثيرات تعديلية أبطأ (ثوانٍ إلى دقائق) على نفس الخلايا العصبية. بالإضافة إلى ذلك، تشتمل كل فئة بنيوية عادةً على أنواع فرعية متعددة من المستقبلات، غالباً بخصائص إشارية أو تنظيمية مختلفة بشكل كبير. على سبيل المثال تعمل العديد من الأمينات الحيوية (مثل النورإبينفرين والأستيل كولين والهيستامين والسيروتونين) على تنشيط أكثر من مستقبل، وقد ينشط كل منها بروتين ج مختلفاً، كما هو موضح سابقاً (انظر أيضاً الجدول 1-2). أدى وجود العديد من فئات المستقبلات والأنواع الفرعية لنفس الرابطة الذاتية إلى خلق فرص مهمة لتطوير الأدوية. على سبيل المثال، يمكن للبروبرانولول، وهو مضاد انتقائي لمستقبلات بيتا الأدرينالية، أن يقلل من معدل ضربات القلب المتسارع دون منع الجهاز العصبي الودي من التسبب في تضيق الأوعية الدموية، وهو تأثير توسطه مستقبلات ألفا 1 الأدرينالية

، إن مبدأ انتقائية الدواء قد ينطبق حتى على المستقبلات المتطابقة بنيوياً والتي يتم التعبير عنها في خلايا مختلفة، على سبيل المثال مستقبلات الستيرويدات (انظر الشكل 2-6). حيث تعبر أنواع الخلايا المختلفة عن بروتينات إضافية مختلفة، والتي تتفاعل مع مستقبلات الستيرويد وتغير التأثيرات الوظيفية لتفاعل مستقبلات الدواء. على سبيل المثال، عقار تاموكسيفين هو عقار يرتبط بمستقبلات الستيرويد التي يتم تنشيطها بشكل طبيعي بواسطة الإستروجين. يعمل عقار تاموكسيفين كمضاد لمستقبلات الإستروجين المعبر عنها في أنسجة الثدي ولكن كمضاد لمستقبلات الإستروجين في العظام. وبالتالي، قد يكون عقار تاموكسيفين مفيداً ليس فقط في علاج سرطان الثدي ولكن أيضاً في الوقاية من هشاشة العظام عن طريق زيادة كثافة العظام (انظر الفصلين 40 و42). ومع ذلك قد يسبب عقار تاموكسيفين مضاعفات لدى النساء بعد انقطاع الطمث، وذلك من خلال ممارسة تأثير ناهض في الرحم، مما يحفز تكاثر خلايا بطانة الرحم.

لا يقتصر تطوير العقاقير الجديدة على العوامل التي تعمل على مستقبلات الإشارات الكيميائية خارج الخلية. وبشكل متزايد، يحدد الكيميائيون الصيدلانيون ما إذا كانت عناصر مسارات الإشارات البعيدة عن المستقبلات قد تعمل أيضًا كأهداف لعقاقير انتقائية ومفيدة. لقد ناقشنا بالفعل العقاقير التي تعمل على الفسفوديستيراز وبعض الكينازات داخل الخلايا. هناك العديد من مثبطات الكينازات الجديدة ومنظماتها في الوقت الحاضر في التجارب العلاجية، وكان هناك تقدم حديث في تطوير مثبطات بروتينات المحول KRas والتي تعمل في اتجاه مجرى مستقبلات عامل نمو التيروزين كيناز. وهذا يشمل مثبطات انتقائية لشكل نشط من GTP الرابطة ل التي يتم إنتاجها (بسبب طفرة جسدية) في العديد من الأورام والتي تسبب تحفيزًا مرضيًا لمسارات إشارات عامل النمو (G12C طفرة) في غياب تنشيط المستقبلات السابقة. تُستخدم هذه العقاقير الآن في علاج سرطان الرئة

RELATION BETWEEN DRUG DOSE & CLINICAL RESPONSE

في هذا الفصل، تناولنا المستقبلات باعتبارها جزيئات، وأظهرنا كيف يمكن للمستقبلات أن تفسر كمياً العلاقة بين الجرعة أو تركيز الدواء والاستجابات الدوائية، على الأقل في نظام مثالي. عندما يواجه المريض الذي يحتاج إلى العلاج، يجب على الطبيب أن يختار بين مجموعة متنوعة من الأدوية المحتملة وأن يصمم نظام جرعات من المرجح أن ينتج أقصى فائدة وأقل سمية. لاتخاذ قرارات علاجية، عقلانية، يجب على الطبيب أن يفهم كيف أن تفاعلات مستقبلات الدواء تكمن وراء العلاقات بين الجرعة والاستجابة لدى المرضى وطبيعة وأسباب التباين في الاستجابة الدوائية، والآثار السريرية لانتقاء عمل الدواء

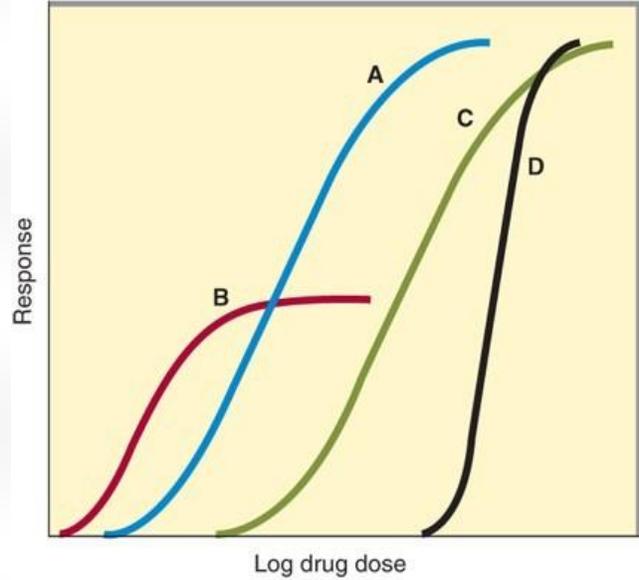
Dose & Response in Patients

أ. العلاقات المتدرجة بين الجرعة والاستجابة

ولكي يختار الطبيب بين الأدوية ويحدد الجرعات المناسبة من الدواء، يتعين عليه أن يعرف القوة الدوائية النسبية والفعالية القصوى للأدوية فيما يتصل بالتأثير العلاجي المطلوب. ويمكن تفسير هذين المصطلحين المهمين، اللذين كثيراً ما يربكان الطلاب والأطباء بالرجوع إلى الشكل 2-15، الذي يصور منحنيات الاستجابة للجرعة المتدرجة التي تربط بين جرعة أربعة أدوية مختلفة وحجم التأثير العلاجي المحدد.

الشكل 2-15

منحنيات الاستجابة للجرعة المتدرجة لأربعة أدوية، توضح الفاعلية الدوائية المختلفة والفعالية القصوى المختلفة. (انظر النص)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

1. قوة التأثير

بسبب المواضع النسبية لمنحنيات الاستجابة للجرعة على طول محور الجرعة و D أكثر فعالية من العقارين A و B يُقال إن العقارين للعقار المطلوب لإنتاج 50٪ من التأثير الأقصى لذلك العقار (ED50) أو الجرعة (EC50) في الشكل 2-15. تشير الفعالية إلى التركيز أكبر من A للعقار EC50 وهو ناهض جزئي لأن B، في الشكل 2-15 أقل من فعالية العقار A وبالتالي، فإن الفعالية الدوائية للعقار المستقبلات لربط العقار وجزئيًا على الكفاءة التي يقترن بها تفاعل (Kd) تعتمد فعالية العقار جزئيًا على تقارب B للعقار EC50 على الرغم من B، يمكن أن تنتج تأثيرات أكبر من أي جرعة من العقار A مستقبلات العقار بالاستجابة. لاحظ أن بعض جرعات العقار يتمتع بفعالية قصوى أكبر (كما هو A بأنه أكثر فعالية من الناحية الدوائية. والسبب في ذلك هو أن العقار B حقيقة أننا نصف العقار). (موضح أدناه).

لأغراض علاجية، يجب تحديد قوة الدواء بوحدات الجرعة، وعادةً من حيث نقطة نهاية علاجية معينة (على سبيل المثال، 50 مجم للتخدير الخفيف، 1 ميكروجرام/كجم/دقيقة لزيادة معدل ضربات القلب بمقدار 25 نبضة في الدقيقة). يمكن استخدام القوة النسبية، وهي نسبة الجرعات المتساوية الفعالية (02، 10، إلخ)، في مقارنة دواء بآخر.

2. أقصى قدر من الفعالية

في الشكل 2-15 بفعالية D و C و A تعكس هذه المعلمة حد العلاقة بين الجرعة والاستجابة على محور الاستجابة. تتمتع الأدوية من الواضح أن الفعالية القصوى (يشار إليها أحياناً ببساطة باسم B. قصوى متساوية، وكلها تتمتع بفعالية قصوى أكبر من الدواء الفعالية) للدواء أمر بالغ الأهمية لاتخاذ القرارات السريرية عندما تكون هناك حاجة إلى استجابة كبيرة. يمكن تحديدها من خلال طريقة تفاعل الدواء مع المستقبلات (كما هو الحال مع المنشطات الجزئية)* أو من خلال خصائص نظام المستقبلات المؤثرة المعني.

وعلى هذا فإن مدرات البول التي تعمل على جزء واحد من النيفرون قد تنتج إفرازاً أكبر كثيراً للسوائل والشوارد مقارنة بمدرات البول التي تعمل في مكان آخر. فضلاً عن ذلك فإن الفعالية العملية لدواء ما في تحقيق هدف علاجي (مثل زيادة انقباض القلب) قد تكون محدودة بسبب ميل الدواء إلى التسبب في تأثير سام (مثل عدم انتظام ضربات القلب المميت) حتى ولو كان الدواء قادراً على إحداث تأثير علاجي أكبر.

B. شكل منحنيات الاستجابة للجرعة

في الشكل 2-15 تقترب من شكل علاقة ميكائيليس-مينتن البسيطة و C و B و A على الرغم من أن الاستجابات الموضحة في المنحنيات (المحولة إلى رسم بياني لوغاريتمي)، إلا أن بعض الاستجابات السريرية لا تفعل ذلك. قد يكون لمنحنيات الاستجابة للجرعة شديدة عواقب سريرية مهمة إذا كان الجزء العلوي من المنحنى يمثل مدى غير مرغوب فيه من (D على سبيل المثال، المنحنى) الانحدار الاستجابة (على سبيل المثال، الغيبوبة الناجمة عن المهدئات المنومة). يمكن أن تنشأ منحنيات الاستجابة للجرعة شديدة الانحدار، لدى المرضى من التفاعلات التعاونية لعدة تأثيرات مختلفة لدواء (على سبيل المثال، التأثيرات على الدماغ والقلب والأوعية الطرفية). وكلها تساهم في خفض ضغط الدم.

C. منحنيات تأثير الجرعة الكمية

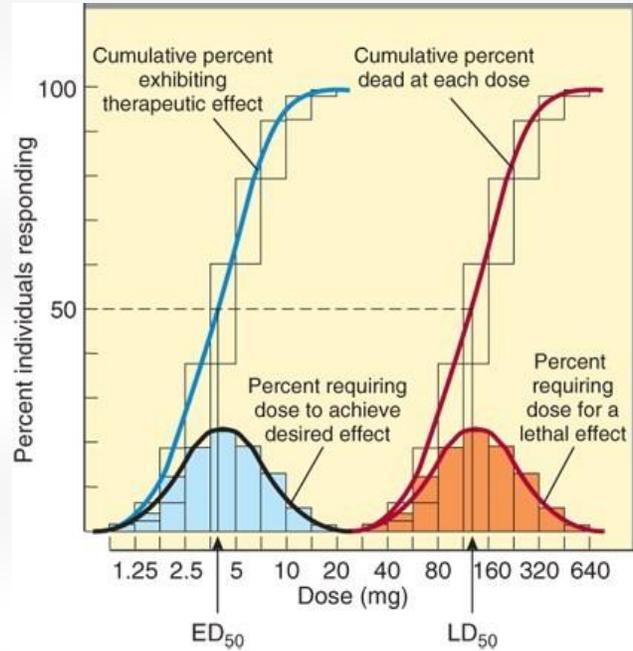
إن منحنيات الاستجابة للجرعة المتدرجة من النوع الموصوف أعلاه لها بعض القيود في تطبيقها على اتخاذ القرارات السريرية. على سبيل المثال، قد يكون من المستحيل إنشاء مثل هذه المنحنيات إذا كانت الاستجابة الدوائية عبارة عن حدث إما أو (كمي)، مثل منع التشنجات، أو عدم انتظام ضربات القلب، أو الوفاة. وعلاوة على ذلك، فإن الأهمية السريرية لعلاقة الاستجابة للجرعة الكمية في مريض واحد، بغض النظر عن مدى دقة تعريفها، قد تكون محدودة في التطبيق على مرضى آخرين، بسبب التباين المحتمل الكبير بين المرضى في شدة المرض والاستجابة للأدوية.

يمكن تجنب بعض هذه الصعوبات من خلال تحديد جرعة الدواء المطلوبة لإنتاج مقدار محدد من التأثير في عدد كبير من المرضى الأفراد أو الحيوانات التجريبية ورسم توزيع التردد التراكمي للمستجيبين مقابل الجرعة اللوغاريتمية (الشكل 2-16). يمكن اختيار التأثير الكمي المحدد على أساس الأهمية السريرية (على سبيل المثال، تخفيف الصداع) أو للحفاظ على سلامة الأشخاص الخاضعين للتجربة على سبيل المثال، استخدام جرعات منخفضة من منشط القلب وتحديد زيادة في معدل ضربات القلب بمقدار 20 نبضة في الدقيقة) كتأثير كمي، أو قد يكون حدثاً كمياً متأسلاً (على سبيل المثال، وفاة حيوان تجريبي). بالنسبة لمعظم الأدوية، يتم توزيع الجرعات

المطلوبة لإنتاج تأثير كمي محدد في الأفراد بشكل لوغاريتمي طبيعي؛ أي أن توزيع التردد لهذه الاستجابات المرسوم مقابل لوغاريتم الجرعة ينتج منحنى طبيعي غاوسي للتباين (المناطق الملونة؛ انظر الشكل 2-16). عندما يتم جمع هذه الاستجابات، فإن توزيع التردد التراكمي الناتج يشكل منحنى تأثير الجرعة الكمي (أو منحنى نسبة الجرعة) أو نسبة أو النسبة المئوية للأفراد الذين يظهرون التأثير المرسوم كدالة للجرعة اللوغاريتمية.

الشكل 2-16

مخططات الجرعة والتأثير الكمي. تشير المربعات المظللة (والمناحن الجرسية المصاحبة) إلى توزيع الترددات لجرعات الدواء المطلوبة لإنتاج تأثير محدد؛ أي النسبة المئوية للحيوانات التي احتاجت إلى جرعة معينة لإظهار التأثير. تشير المربعات المفتوحة (والمناحن الملونة المقابلة) إلى توزيع التردد التراكمي للاستجابات، والتي يتم توزيعها بشكل طبيعي.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

وهي الجرعة التي يُظهر عندها 50% من الأفراد (ED₅₀) غالبًا ما يتميز منحنى الجرعة والتأثير الكمي بذكر الجرعة الفعالة المتوسطة له معنى مختلف في هذا السياق عن معناه فيما يتعلق بمنحنيات الجرعة والتأثير ED₅₀ التأثير الكمي المحدد. (لاحظ أن الاختصار المتدرجة، الموصوفة في النص السابق). وبالمثل، تسمى الجرعة المطلوبة لإنتاج تأثير سام معين في 50% من الحيوانات بالجرعة تجريبياً. توفر (LD₅₀) إذا كان التأثير السام هو موت الحيوان، فيمكن تعريف الجرعة المميته المتوسطة (TD₅₀) السامة المتوسطة

لعقارين لإنتاج تأثير ED50s مثل هذه القيم طريقة ملائمة لمقارنة فاعلية الأدوية في الإعدادات التجريبية والسريية: وبالتالي، إذا كانت كمي محدد 5 و 500 مجم، على التوالي، فيمكن القول إن الدواء الأول أقوى بمقدار 100 مرة من الدواء الثاني لهذا التأثير المعين. وعلى الخاصة به لتأثيرين كميين مختلفين ED50s نحو مماثل، يمكن للمرء الحصول على مؤشر قيم لانتقائية عمل الدواء من خلال مقارنة في مجموعة سكانية (على سبيل المثال، قمع السعال مقابل التهدة للأدوية الأفيونية)

إن منحنيات الجرعة والتأثير الكمي يمكن استخدامها أيضاً لتوليد معلومات حول هامش الأمان المتوقع من دواء معين يستخدم لإنتاج تأثير محدد. أحد المقاييس التي تربط بين جرعة الدواء المطلوبة لإنتاج تأثير مرغوب وتلك التي تنتج تأثيراً غير مرغوب هو المؤشر لبعض التأثيرات ذات الصلة ED50 إلى TD50 العلاجي. في الدراسات على الحيوانات، يتم تعريف المؤشر العلاجي عادةً على أنه نسبة العلاجية. قد تجعل الدقة الممكنة في التجارب على الحيوانات من المفيد استخدام مثل هذا المؤشر العلاجي لتقدير الفائدة المحتملة لدواء ما في البشر. بطبيعة الحال، لا يُعرف المؤشر العلاجي لدواء ما في البشر بدقة حقيقية تقريباً؛ بدلاً من ذلك، غالباً ما تكشف التجارب الدوائية والخبرة السريرية المتراكمة عن مجموعة من الجرعات الفعالة عادةً ومجموعة مختلفة (ولكن متداخلة أحياناً) من الجرعات السامة المحتملة. يُطلق على النطاق بين الجرعة السامة الدنيا والجرعة العلاجية الدنيا اسم النافذة العلاجية وهو ذو قيمة عملية أكبر في اختيار الجرعة للمريض. يعتمد خطر السمية المقبول سريريًا بشكل حاسم على شدة المرض الذي يتم علاجه. على سبيل المثال، ينبغي أن يكون نطاق الجرعة الذي يوفر الراحة من الصداع العادي لدى غالبية المرضى أقل كثيراً من نطاق الجرعة الذي يسبب سمية خطيرة، حتى لو حدثت السمية لدى أقلية صغيرة من المرضى. ومع ذلك، في علاج مرض مميت مثل ليمفوما هودجكين، قد يكون الفارق المقبول بين الجرعات العلاجية والسامة أصغر.

أخيراً، لاحظ أن منحني الجرعة والتأثير الكمي ومنحنى الاستجابة للجرعة المتدرجة يلخصان مجموعات مختلفة إلى حد ما من المعلومات، على الرغم من أن كليهما يظهران على شكل سيجما في رسم بياني شبه لوغاريتمي (قارن بين الشكلين 2-15 و 2-16). يمكن الحصول على المعلومات الحاسمة المطلوبة لاتخاذ قرارات علاجية عقلانية من كل نوع من المنحنيات. يوفر كلا المنحنيين معلومات حول قوة وانتقائية الأدوية؛ يشير منحنى الاستجابة للجرعة المتدرجة إلى أقصى فاعلية للدواء، ويشير منحنى الاستجابة للجرعة الكمي إلى التباين المحتمل في الاستجابة بين الأفراد.

Variation in Drug Responsiveness

قد يختلف الأفراد بشكل كبير في استجابتهم لدواء ما؛ بل إن فرداً واحداً قد يستجيب بشكل مختلف لنفس الدواء في أوقات مختلفة أثناء مسار العلاج. وفي بعض الأحيان، يُظهر الأفراد استجابة غير عادية أو فردية للدواء، وهي استجابة لا تُلاحظ إلا نادراً لدى معظم المرضى. وعادةً ما تنجم الاستجابات الفردية عن اختلافات وراثية في استقلاب الدواء أو عن آليات مناعية، بما في ذلك ردود الفعل التحسسية.

إن الاختلافات الكمية في الاستجابة للدواء أكثر شيوعًا بشكل عام وأكثر أهمية سريريًا. يكون المريض الفرد قليل التفاعل أو مفرط التفاعل تجاه الدواء بحيث تقل شدة تأثير جرعة معينة من الدواء أو تزيد مقارنة بالتأثير الذي يُرى لدى معظم الأفراد. (ملاحظة: يشير مصطلح فرط الحساسية عادةً إلى الاستجابات التحسسية أو المناعية الأخرى للأدوية). مع بعض الأدوية، قد تتغير شدة الاستجابة لجرعة معينة أثناء مسار العلاج؛ في هذه الحالات، تقل الاستجابة عادةً نتيجة لاستمرار تناول الدواء، مما ينتج حالة من التسامح النسبي لتأثيرات الدواء. عندما تقل الاستجابة بسرعة بعد تناول الدواء، يقال إن الاستجابة تخضع لسرعة الاستجابة

حتى قبل إعطاء الجرعة الأولى من الدواء، يجب على الطبيب أن يأخذ في الاعتبار العوامل التي قد تساعد في التنبؤ باتجاه ومدى التغيرات المحتملة في الاستجابة. وتشمل هذه العوامل ميل دواء معين إلى إحداث التسامح أو الاستجابة السريعة، فضلاً عن تأثيرات العمر والجنس وحجم الجسم وحالة المرض والعوامل الوراثية والإعطاء المتزامن لأدوية أخرى

هناك أربع آليات عامة قد تساهم في اختلاف استجابة المرضى للأدوية أو داخل المريض نفسه في أوقات مختلفة

A. تغيير في تركيز الدواء الذي يصل إلى المستقبل

وكما هو موضح في الفصل الثالث، قد يختلف المرضى في معدل امتصاص الدواء، أو في توزيعه عبر حجرات الجسم، أو في تطهير الدواء من الدم. ومن خلال تغيير تركيز الدواء الذي يصل إلى المستقبلات ذات الصلة، قد تؤدي مثل هذه الاختلافات الدوائية إلى تغيير الاستجابة السريرية. ويمكن التنبؤ ببعض الاختلافات على أساس العمر والوزن والجنس وحالة المرض ووظائف الكبد والكلى، ومن خلال الاختبار على وجه التحديد للاختلافات الجينية التي قد تنتج عن وراثة مكمل وظيفي مميز من الإنزيمات التي تستقلب الدواء (انظر الفصلين الرابع والخامس). وهناك آلية مهمة أخرى تؤثر على توافر الدواء وهي النقل النشط للدواء من السيتوبلازم، بواسطة على سبيل المثال، يعد زيادة تنظيم (MDR) عائلة من ناقلات الغشاء المشفرة بواسطة ما يسمى بجينات مقاومة الأدوية المتعددة آلية رئيسية من خلالها تطور الخلايا السرطانية مقاومة للأدوية المضادة للسرطان MDR التعبير عن الناقل المشفر بواسطة جين

B. التباين في تركيز ربيطة المستقبل الداخلي

تساهم هذه الآلية بشكل كبير في تباين الاستجابات للمضادات الدوائية. وبالتالي، فإن عقار بروبرانولول، وهو مضاد لمستقبلات بيتا الأدرينالية، يبطل بشكل ملحوظ معدل ضربات قلب المريض الذي ترتفع مستويات الكاتيكولامينات الذاتية لديه (كما في حالة ورم القواتم)، ولكنه لا يؤثر على معدل ضربات قلب عداء الماراثون المدرب جيدًا. وقد يُظهر المحفز الجزئي استجابات مختلفة بشكل أكثر دراماتيكية: فالسارالاسين، وهو محفز جزئي ضعيف لمستقبلات الأنجيوتنسين الثاني، يخفف ضغط الدم لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الناجم عن زيادة إنتاج الأنجيوتنسين الثاني ويرفع ضغط الدم لدى المرضى الذين ينتجون كميات طبيعية من الأنجيوتنسين

C. التغيرات في عدد أو وظيفة المستقبلات

وقد وثقت الدراسات التجريبية تغيرات في استجابة الدواء ناجمة عن زيادة أو نقصان في عدد مواقع المستقبلات أو عن تغيرات في كفاءة اقتران المستقبلات بآليات التأثير البعيدة. وفي بعض الحالات، يكون التغير في عدد المستقبلات ناجماً عن هرمونات أخرى؛ على سبيل المثال، تعمل هرمونات الغدة الدرقية على زيادة كل من عدد مستقبلات بيتا الأدرينالية في عضلة قلب الفئران وحساسية القلب للكاتيكولامينات. ومن المحتمل أن تساهم تغيرات مماثلة في تسرع القلب الناتج عن فرط نشاط الغدة الدرقية لدى المرضى وقد تفسر فائدة عقار بروبرانولول، وهو مضاد لمستقبلات بيتا الأدرينالية، في تخفيف أعراض هذا المرض.

في حالات أخرى، يحفز ربيطة المحفز نفسها انخفاضاً في عدد (على سبيل المثال، التنظيم السليبي) أو كفاءة الاقتران (على سبيل المثال، إزالة التحسس) لمستقبلاتها. قد تساهم هذه الآليات (التي تمت مناقشتها سابقاً تحت آليات الإشارة وعمل الدواء) في، ظاهرتين مهمتين سريريًا: أولاً، تسارع الاستجابة أو تحمل تأثيرات بعض الأدوية (على سبيل المثال، الأمينات الحيوية ومشابهاتها) وثانيًا، ظاهرة "التجاوز" التي تتبع سحب بعض الأدوية. يمكن أن تحدث هذه الظواهر مع المحفزات أو المناهضات. قد يزيد المناهض من عدد المستقبلات في خلية أو نسيج حرج عن طريق منع التنظيم السليبي الناجم عن محفز داخلي. عندما يتم سحب المناهض، يمكن أن يؤدي العدد المرتفع من المستقبلات إلى استجابة مبالغ فيها للتركيزات الفسيولوجية للمحفز. يمكن أن تحدث أعراض انسحاب كارثية محتملة للسبب المعاكس عند التوقف عن إعطاء دواء محفز. في هذه الحالة، يكون عدد المستقبلات، الذي انخفض بسبب التنظيم السليبي للدواء، منخفضاً جداً بحيث لا يتمكن المحفز الداخلي من إنتاج تحفيز فعال. على سبيل المثال، يمكن أن يؤدي إيقاف الكلونيدين (دواء يعمل نشاطه كمحفز لمستقبلات ألفا 2 الأدرينالية على خفض ضغط الدم) إلى حدوث أزمة ارتفاع ضغط الدم، ربما لأن الدواء يعمل على تنظيم مستقبلات ألفا 2 الأدرينالية (انظر الفصل 11)

إن دراسة العوامل الوراثية التي تحدد استجابة المريض للأدوية تسمى علم الصيدلة الجينية، واستخدام بيانات تسلسل الجينات أو ملف التعبير الجيني لتصميم علاجات خاصة بكل مريض على حدة يسمى الطب الشخصي أو الدقيق. على سبيل المثال، يمكن للطفرات الجسدية التي تؤثر على مجال كيناز التيروسين لمستقبل عامل النمو البشري في سرطانات الرئة أن تمنح حساسية متزايدة لمثبطات الكيناز مثل جيفيتينيب. يعزز هذا التأثير التأثير المضاد للأورام للدواء، ولأن الطفرة الجسدية خاصة بالورم وليست موجودة في المضيف، يمكن تعزيز المؤشر العلاجي لهذه الأدوية بشكل كبير في المرضى الذين تحتوي أورامهم على مثل هذه الطفرات. يمكن للتحليل الجيني أيضاً التنبؤ بمقاومة الأدوية أثناء العلاج أو تحديد أهداف جديدة للعلاج بناءً على الطفرة السريعة للورم في المريض.

D. التغيرات في مكونات الاستجابة البعيدة عن المستقبل

على الرغم من أن الدواء يبدأ تأثيره بالارتباط بالمستقبلات، فإن الاستجابة التي نلاحظها لدى المريض تعتمد على سلامة العمليات الكيميائية الحيوية في الخلية المستجيبة والتنظيم الفسيولوجي من خلال أنظمة الأعضاء المتفاعلة. من الناحية السريرية، تمثل التغيرات في هذه العمليات اللاحقة للمستقبلات الفئة الأكبر والأهم من الآليات التي تسبب التباين في الاستجابة للعلاج الدوائي.

قبل البدء في العلاج باستخدام أي عقار، يجب على الطبيب أن يكون على دراية بخصائص المريض التي قد تحد من الاستجابة السريرية. وتشمل هذه الخصائص عمر المريض وصحته العامة، والأهم من ذلك شدة المرض وآلية المرض الفسيولوجية. والسبب

المحتمل الأكثر أهمية للفشل في تحقيق استجابة مرضية هو أن التشخيص خاطئ أو غير مكتمل فسيولوجيًا. ويكون العلاج الدوائي أكثر نجاحًا عندما يتم توجيهه بدقة إلى الآلية المرضية الفسيولوجية المسؤولة عن المرض.

عندما يكون التشخيص صحيحًا والدواء مناسبًا، يمكن غالبًا إرجاع الاستجابة العلاجية غير المرضية إلى آليات تعويضية لدى المريض تستجيب للتأثيرات المفيدة للدواء وتعارضها. على سبيل المثال، يمكن أن تساهم الزيادات التعويضية في توتر الجهاز العصبي الودي واحتباس السوائل بواسطة الكلى في تحمل التأثيرات الخافضة لضغط الدم لدواء موسّع للأوعية الدموية. في مثل هذه الحالات، قد تكون هناك حاجة إلى أدوية إضافية لتحقيق نتيجة علاجية مفيدة.

Clinical Selectivity: Beneficial Versus Toxic Effects of Drugs

وعلى الرغم من أننا نصنف العقاقير وفقاً لتأثيراتها الرئيسية، فمن الواضح أن أي عقار لا يسبب تأثيراً محدداً واحداً فقط. ولكن لماذا يحدث هذا؟ فمن غير المرجح إلى حد كبير أن يرتبط أي نوع من جزيئات العقاقير بنوع واحد فقط من جزيئات المستقبلات، وذلك لأن عدد المستقبلات المحتملة لدى كل مريض كبير إلى حد كبير. وحتى لو كان التركيب الكيميائي للعقار يسمح له بالارتباط بنوع واحد فقط من المستقبلات، فإن العمليات الكيميائية الحيوية التي تتحكم فيها هذه المستقبلات سوف تحدث في العديد من أنواع الخلايا. وسوف ترتبط بالعديد من الوظائف الكيميائية الحيوية الأخرى؛ ونتيجة لهذا فإن المريض والطبيب ربما يدركان أكثر من تأثير للعقار وعلى هذا فإن العقاقير انتقائية. وليس محددة. في تأثيراتها، لأنها ترتبط بنوع واحد أو عدد قليل من المستقبلات بشكل أكثر إحكاماً من ارتباطها بأنواع أخرى، ولأن هذه المستقبلات تتحكم في عمليات منفصلة تؤدي إلى تأثيرات مميزة.

إن الأدوية مفيدة في الطب السريري فقط بسبب انتقائيتها. ويمكن قياس الانتقائية من خلال مقارنة تقارب ارتباط الدواء بمستقبلات للتأثيرات المختلفة للدواء في الجسم الحي. وفي تطوير الأدوية وفي الطب السريري، عادة ما يتم ED50s مختلفة أو من خلال مقارنة النظر في الانتقائية من خلال فصل التأثيرات إلى فئتين: التأثيرات المفيدة أو العلاجية مقابل التأثيرات السامة أو الضارة. وتستخدم الإعلانات الدوائية والأطباء أحياناً مصطلح الآثار الجانبية، مما يعني أن التأثير المعني غير مهم أو يحدث عبر مسار يقع على جانب واحد من التأثير الرئيسي للدواء؛ وغالبًا ما تكون مثل هذه الدلالات خاطئة.

A. التأثيرات المفيدة والسامة التي تحدث بواسطة نفس آلية المستقبل/المؤثر

إن الكثير من حالات السمية الخطيرة للأدوية في الممارسة السريرية تمثل امتداداً دوائياً مباشراً للتأثيرات العلاجية للدواء. وفي بعض هذه الحالات (على سبيل المثال، النزيف الناجم عن العلاج بمضادات التخثر؛ والغيبوبة الناتجة عن نقص سكر الدم بسبب الأنسولين) يمكن تجنب السمية من خلال الإدارة الحكيمة لجرعة الدواء المُعطاة، مع الاسترشاد بالمراقبة الدقيقة للتأثير (قياس تخثر الدم أو الجلوكوز في المصل) وبمساعدة التدابير الإضافية (تجنب صدمات الأنسجة التي قد تؤدي إلى النزيف؛ وتنظيم تناول الكربوهيدرات) وفي حالات أخرى، يمكن تجنب السمية من خلال عدم إعطاء الدواء على الإطلاق، إذا كانت الإشارة العلاجية ضعيفة أو إذا كان العلاج الآخر متاحاً.

في بعض الحالات، يكون من الواضح أن الدواء ضروري ومفيد ولكنه يسبب سمية غير مقبولة عندما يتم إعطاؤه بجرعات تنتج فائدة، مثالية. في مثل هذه الحالات، قد يكون من الضروري إضافة دواء آخر إلى نظام العلاج. في علاج ارتفاع ضغط الدم، على سبيل المثال، غالبًا ما يسمح إعطاء دواء ثانٍ للطبيب بتقليل جرعة الدواء الأول وسميته (انظر الفصل 11)

B. التأثيرات المفيدة والسامة التي تحدث بواسطة مستقبلات متطابقة ولكن في أنسجة مختلفة أو بواسطة مسارات مؤثرة مختلفة تنتج العديد من الأدوية تأثيراتها المرغوبة وآثارها الضارة من خلال العمل على نوع واحد من المستقبلات في أنسجة مختلفة. وتشمل الأمثلة التي تمت مناقشتها في هذا الكتاب جليكوسيدات الديجيتاليس، والتي تعمل عن طريق تثبيط إنزيم الصوديوم والبوتاسيوم في الأغشية الخلوية؛ والميثوثريكسات، الذي يثبط إنزيم اختزال ثنائي هيدروفولات؛ والهرمونات الجلوكوكورتيكويدية. هناك ثلاث استراتيجيات علاجية تستخدم لتجنب أو تخفيف هذا النوع من السمية. أولاً، يجب إعطاء الدواء دائمًا بأقل جرعة تنتج فائدة مقبولة. ثانيًا، قد تسمح الأدوية المساعدة التي تعمل من خلال آليات مستقبلات مختلفة وتنتج سمية مختلفة بخفض جرعة الدواء الأول، وبالتالي الحد من سميتها (على سبيل المثال، استخدام عوامل مثبطة للمناعة أخرى تضاف إلى الجلوكوكورتيكويدات في علاج الاضطرابات الالتهابية). ثالثًا، يمكن زيادة انتقائية أفعال الدواء من خلال التلاعب بتركيزات الدواء المتاحة للمستقبلات في أجزاء مختلفة من الجسم، على سبيل المثال، عن طريق إعطاء الجلوكوكورتيكويد عن طريق الهباء الجوي إلى القصبات الهوائية في الربو.

C. التأثيرات المفيدة والسامة التي تحدثها أنواع مختلفة من المستقبلات

وقد ذُكر في وقت سابق من هذا الفصل المزايا العلاجية الناتجة عن الكيانات الكيميائية الجديدة ذات الانتقائية المحسنة للمستقبلات، كما تم وصفها بالتفصيل في الفصول اللاحقة. وقد تم اكتشاف العديد من المستقبلات، مثل مستقبلات الكاتيكولامينات والهيستامين والأستيل كولين والكورتيكوستيرويدات، واستخداماتها العلاجية المرتبطة بها من خلال تحليل تأثيرات RNAs وهي، (miRNAs) microRNAs الإشارات الكيميائية الفسيولوجية. ولا يزال هذا النهج مثيرًا. على سبيل المثال، تم ربط مؤخرًا بضمور العضلات دوشين، (messenger) المشفرة للبروتين RNAs صغيرة تنظم التعبير البروتيني عن طريق الارتباط بـ لهذا المرض وغيره من الأمراض RNA وتشمل التحقيقات السريرية الحالية الفائدة المحتملة للعلاج القائم على

وقد تم اكتشاف أدوية أخرى من خلال استغلال التأثيرات العلاجية أو السامة لعوامل كيميائية متشابهة لوحظت في سياق سريري، وتشمل الأمثلة الكينيدين، والسلفونيل يوريا، ومدرات البول الثيازيدية، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، والأدوية الأفيونية ومضادات الدهون الفينوثيازينية. وكثيراً ما يتبين أن مثل هذه العوامل تتفاعل مع مستقبلات المواد الذاتية (على سبيل المثال، المواد الأفيونية والفينوثيازينات لمستقبلات الأفيون والدوبامين الذاتية، على التوالي). ويتطور هذا النهج نحو فهم التفاصيل البنوية لكيفية اختلاف العوامل الكيميائية المتشابهة في الارتباط بالمستقبلات. على سبيل المثال، تُظهر بلورات الأشعة السينية لمستقبلات أن مواقع ارتباطها الأورثوستيرية متطابقة؛ وتميز الأدوية بين الأنواع الفرعية على أساس الاختلافات في عبور $\beta 1$ و $\beta 2$ الأدرينالية على مثل هذه المقاطع، مما يكشف عن G دهليز" متباعد للوصول إلى الموقع الأورثوستيري. تحتوي العديد من مستقبلات البروتين" G. أساس جديد لتحسين انتقائية الأدوية المستهدفة لمستقبلات البروتين

،وهكذا فإن ميل الأدوية إلى الارتباط بفئات مختلفة من مواقع المستقبلات لا يمثل مشكلة مزعجة محتملة في علاج المرضى فحسب بل إنه يمثل أيضاً تحدياً مستمراً لعلم الأدوية وفرصة لتطوير أدوية جديدة وأكثر فائدة

إجابة دراسة الحالة

إن عقار بروبرانولول، وهو مضاد لمستقبلات بيتا الأدرينالية، يعد عاملاً مفيداً لخفض ضغط الدم المرتفع لأنه يقلل من الناتج القلبي وربما يقلل من مقاومة الأوعية الدموية أيضاً. ومع ذلك، فإنه يمنع أيضاً توسع القصبات الهوائية الناجم عن مستقبلات بيتا الأدرينالية وبالتالي قد يتسبب في تضيق القصبات الهوائية لدى الأفراد المعرضين لذلك. كما تعمل حاصرات قنوات الكالسيوم مثل فيراباميل على خفض ضغط الدم، ولكن لأنها تعمل على هدف مختلف، فإنها نادراً ما تسبب تضيق القصبات الهوائية أو تمنع توسع القصبات الهوائية. ويتمثل النهج البديل في هذا المريض في استخدام عقار مضاد لمستقبلات بيتا الأدرينالية أكثر انتقائية (مثل ميتوبرولول) يرتبط بشكل تفضيلي بالنوع الفرعي بيتا 1، وهو مستقبل بيتا الأدرينالي الرئيسي في القلب، وله قدرة أقل (أي أعلى من حيث معامل الارتباط) للارتباط بالنوع الفرعي بيتا 2 الذي يتوسط توسع القصبات الهوائية. يتطلب اختيار الدواء أو مجموعة الأدوية الأكثر ملاءمة لحالة واحدة الوعي بالأمراض الأخرى التي قد يعاني منها المريض وانتقائية مستقبلات مجموعات الأدوية المتاحة.

لاحظ أن "الفعالية القصوى"، المستخدمة في سياق علاجي، لا تحمل نفس المعنى تمامًا الذي يشير إليه المصطلح في السياق الأكثر * تخصصًا للتفاعلات بين مستقبلات الأدوية الموصوفة سابقًا في هذا الفصل. في نظام مثالي في المختبر، تشير الفعالية إلى الفعالية القصوى النسبية للمضادات الحيوية والمضادات الحيوية الجزئية التي تعمل من خلال نفس المستقبل. في علم العلاج، تشير الفعالية إلى مدى أو درجة التأثير الذي يمكن تحقيقه في المريض السليم. وبالتالي، قد تتأثر الفعالية العلاجية بخصائص تفاعل مستقبلات الأدوية المعنية، لكنها تعتمد أيضًا على مجموعة من العوامل الأخرى كما هو موضح في النص

REFERENCES

Brodie M et al: وظيفة وتحسين وظيفته لعلاج CFTR الكيسي. Genome Med 2015;7:101. [PubMed: 26403534]

Catterall WA, Lenaeus MJ, Gamal EIDin TM: بنية وعلم الأدوية لقنوات الصوديوم والكالسيوم ذات الجهد الكهربائي. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2020;60:133.

Chen Q, Tesmer JJG: القضية: البروتين ج مع الأريستينات وكينازات مستقبلات البروتين ج: القضية [PubMed: 35863432]
J Biol Chem 2022;298:102279-102298. غير المحلولة للتحيز الإشاري

[PubMed: 28643779]
دانج سي في وآخرون: علاج أهداف السرطان "غير القابلة للعلاج". مجلة نات ريف للسرطان 2017؛ 17:502

Gouaux E, MacKinnon R: مبادئ النقل الأيوني الانتقائي في القنوات والمضخات. Science 2005;310:1461-1468. [PubMed: 16322449]

Hilger D et al: بنية وديناميكيات مجمعات إشارات مستقبلات البروتين ج. Nat Struct Mol Biol 2018;25:4-12. [PubMed: 29323277]

Irwin JJ, Shoichet BK: شاشات الإرساء للربيطات الجديدة التي تمنح بيولوجيا جديدة. J Med Chem 2016;59:4103-4112. [PubMed: 26913380]

[PubMed: 30914442]
كيناكين تي: إشارات المستقبلات المتحيزة في اكتشاف الأدوية. فارماكول ريف 2019؛ 71:267-284

Kovacs E et al: منظور هيكل لتنظيم مستقبل عامل نمو البشرية. Annu Rev Biochem 2015;84:739-770. [PubMed: 25621509]

Sprang SR: المحفز بواسطة GTP وآلية تحلل GTP بواسطة G تنشيط بروتينات G. Biopolymers 2016;105:449-464. [PubMed: 26996924]

DA: Calcium signaling in the heart. Adv Exp Med Biol 2020;1131:395. [PubMed: 31646519]

Annu Rev Biochem 2021;90:709-739. [PubMed: 33606955]
فون زاستروم، سوركين أ: آليات تنظيم وتنظيم إشارات المستقبلات عن طريق البلعمة الذاتية

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسري، الطبعة السادسة عشر

الفصل الثالث: الحركية الدوائية والديناميكا الدوائية: الجرعات العقلانية والمسار الزمني

لتأثير الدواء

نيكولاس ه. ج. هولفورد

CASE STUDY

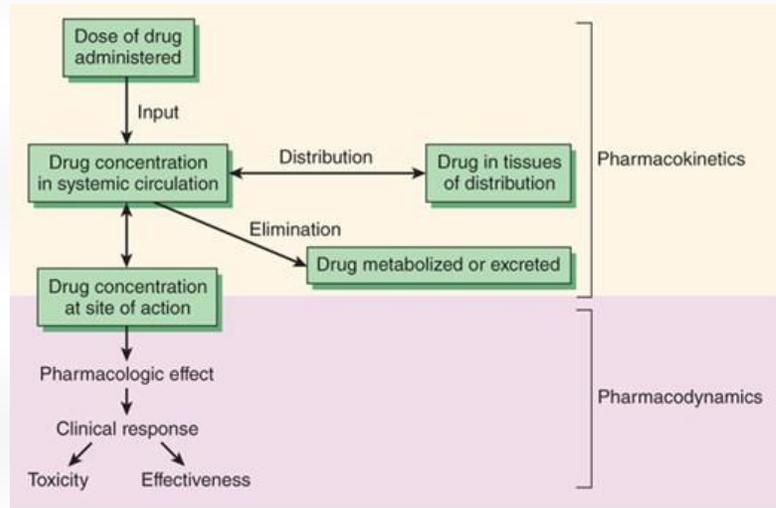
دراسة الحالة

امرأة تبلغ من العمر 85 عامًا ووزنها 60 كجم ومستوى الكرياتينين في المصل 18 مجم/ديسيلتر تعاني من الرجفان الأذيني. وقد تم اتخاذ قرار باستخدام الديجوكسين للتحكم في معدل ضربات القلب السريع. وتركيز الديجوكسين المستهدف لعلاج الرجفان الأذيني هو 1 مجم/مل. وتتوفر أقراص الديجوكسين التي تحتوي على 625 ميكروجرام (ميكروجرام) و250 ميكروجرام. ما هي جرعة الصيانة التي توصي بها؟

الهدف من العلاج هو تحقيق التأثير المفيد المطلوب مع الحد الأدنى من الآثار الضارة. عندما يتم اختيار دواء لمريض، يجب على الطبيب تحديد الجرعة التي تحقق هذا الهدف بشكل وثيق. يجمع النهج العقلاني لهذا الهدف بين مبادئ إن الحركية الدوائية مع الديناميكية الدوائية لفهم العلاقة بين الجرعة والتأثير (الشكل 3-1). تحكم الديناميكية الدوائية جزء التأثير بالتركيز من العلاقة، في حين تتعامل الحركية الدوائية مع جزء تركيز الجرعة (هولفورد وشينر، 1981). تحدد مفاهيم الديناميكية أيضًا باسم C50 الفصل 2؛ يُعرف، C50 و Emax الدوائية للاستجابة القصوى والحساسية حجم التأثير عند تركيز معين (انظر EC50). تحدد عمليات الحركية الدوائية للإدخال والتوزيع والإخراج مدى سرعة ومدة تعرض العضو المستهدف للدواء.

الشكل 3-1

يمكن تقسيم العلاقة بين الجرعة والتأثير إلى مكونين حركيين دوائيين (تركيز الجرعة) وديناميكيين دوائيين (تركيز التأثير). يوفر التركيز الرابط بين حركية الدواء وديناميكيات الدواء وهو محور نهج التركيز المستهدف للجرعة العقلانية. العمليات الأساسية الثلاث لحركية الدواء هي الإدخال والتوزيع والإزالة.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

يوضح الشكل 1-3 فرضية أساسية في علم الأدوية، وهي أن هناك علاقة بين التأثير المفيد أو السام لدواء ما وتركيز الدواء. وقد تم توثيق هذه الفرضية بالنسبة للعديد من الأدوية، كما هو موضح في عمود التركيز المستهدف في الجدول 1-3. والتركيز المستهدف هو التركيز الذي يعكس التوازن بين التأثيرات المفيدة والضارة. والافتقار الواضح إلى مثل هذه العلاقة بالنسبة لبعض الأدوية لا يضعف الفرضية الأساسية ولكنه يشير إلى الحاجة إلى النظر في المسار الزمني للتركيز في الموقع الفعلي للتأثير الدوائي (انظر أدناه).

الجدول 1-3

المعايير الحركية الدوائية والديناميكية الدوائية لبعض الأدوية المختارة للبالغين. (انظر هولفورد وآخرون، 2013، للمعايير الخاصة بالأطفال حديثي الولادة والأطفال).
شاه إس إن وآخرون: مقارنة بين تنبيهات الأدوية من تطبيقين تجاريين في الولايات المتحدة الأمريكية. سلامة الأدوية 2021؛ 44:661-666 [PubMed: 33616888]

الجدول 2-66

Drug	Oral Availability (F) (%)	Urinary Excretion (%) ¹	Bound in Plasma (%)	Clearance (L/h/70 kg) ²	Volume of Distribution (L/70 kg)	Half-Life (h)	Target Concentration	Toxic Concentration
Acetaminophen	88	3	0	21	67	2	15 mg/L	>300 mg/L

[PubMed: 23150213]. روبرتس جيه إيه وآخرون: الأهمية السريرية لتغيرات ارتباط بروتين البلازما. كلين فارماكوكينيت 2013؛1:52

تحكم القواعد التالية وصف الأدوية من قبل غير الأطباء في الولايات المختلفة

Ciprofloxacin	60	65	40	25.2	130	4.1
Clonidine	95	62	20	12.6	150	12	1 ng/mL	...
Cyclosporine	30	1	98	23.9	244	15	200 ng/mL	>400 ng/mL
Diazepam	100	1	99	1.62	77	43	300 ng/mL	...
Digoxin	70	67	25	9	500	39	1 ng/mL	>2 ng/mL
Diltiazem	44	4	78	50.4	220	3.7
Disopyramide	83	55	2	5.04	41	6	3 mg/mL	>8 mg/mL
Enalapril	95	90	55	9	40	3	>0.5 ng/mL	...
Erythromycin	35	12	84	38.4	55	1.6
Ethambutol	77	79	5	36	110	3.1	...	>10 mg/L
Fluoxetine	60	3	94	40.2	2500	53
Furosemide	61	66	99	8.4	7.7	1.5	...	>25 mg/L
Gentamicin	...	76	10	4.7	20	3	3 mg/L3	...
Hydralazine	40	10	87	234	105	1	100 ng/mL	...
Imipramine	40	2	90	63	1600	18	200 ng/mL	>1 mg/L
Indomethacin	98	15	90	8.4	18	2.4	1 mg/L	>5 mg/L
Labetalol	18	5	50	105	660	4.9	0.1 mg/L	...
Lidocaine	35	2	70	38.4	77	1.8	3 mg/L	>6 mg/L
Lithium	100	95	0	1.5	55	22	0.7 mEq/L	>2 mEq/L
Meperidine	52	12	58	72	310	3.2	0.5 mg/L	...

	Methotrexate	70	48	34	9	39	7.2	750 µM-h _{4,5}	>950 µM-h
	Metoprolol	38	10	11	63	290	3.2	25 ng/mL	...
	Metronidazole	99	10	10	5.4	52	8.5	4 mg/L	...
	Midazolam	44	56	95	27.6	77	1.9
	Morphine	24	8	35	60	230	1.9	15 ng/mL	...
	Nifedipine	50	0	96	29.4	55	1.8	50 ng/mL	...

Nortriptyline	51	2	92	30	1300	31	100 ng/mL	>500 ng/mL
Phenobarbital	100	24	51	0.258	38	98	15 mg/L	>30 mg/L
Phenytoin	90	2	89	Conc dependent ⁵	45	Conc dependent ⁶	10 mg/L	>20 mg/L
Prazosin	68	1	95	12.6	42	2.9
Procainamide	83	67	16	36	130	3	5 mg/L	>14 mg/L
Propranolol	26	1	87	50.4	270	3.9	20 ng/mL	...
Pyridostigmine	14	85	...	36	77	1.9	75 ng/mL	...
Quinidine	80	18	87	19.8	190	6.2	3 mg/L	>8 mg/L
Ranitidine	52	69	15	43.8	91	2.1	100 ng/mL	...
Rifampin	?	7	89	14.4	68	3.5
Salicylic acid	100	15	85	0.84	12	13	200 mg/L	>200 mg/L
Sulfamethoxazole	100	14	62	1.32	15	10
Tacrolimus	20	...	98 ⁷	38	133 ⁸	28	10 mcg/L	...
Terbutaline	14	56	20	14.4	125	14	2 ng/mL	...
Tetracycline	77	58	65	7.2	105	11
Theophylline	96	18	56	2.8	35	8.1	10 mg/L	>20 mg/L
Tobramycin	...	90	10	4.62	18	2.2
Tocainide	89	38	10	10.8	210	14	10 mg/L	...
Tolbutamide	93	0	96	1.02	7	5.9	100 mg/L	...
Trimethoprim	100	69	44	9	130	11
Tubocurarine	...	63	50	8.1	27	2	0.6 mg/L	...
Valproic acid	100	2	93	0.462	9.1	14	75 mg/L	>150 mg/L
Vancomycin	...	79	30	5.88	27	5.6	20 mg/L ³	...
Verapamil	22	3	90	63	350	4
Warfarin	93	3	99	0.192	9.8	37
Zidovudine	63	18	25	61.8	98	1.1

على افتراض أن تصفية الكرياتينين 100 مل/دقيقة/70 كجم1

قم بالتحويل إلى مل/دقيقة عن طريق ضرب الرقم المعطى في 2166

.متوسط تركيز الحالة الثابتة3

.منطقة الهدف تحت منحنى زمن التركيز بعد جرعة واحدة4

.راجع النص. $V_{max} = 415 \text{ mg/d}$ ، $K_m = 5 \text{ mg/L}$ ، $CL = V_{max}/(K_m + C)$ ؛ المقاس باستخدام C يمكن تقديرها من5

.يختلف بسبب التصفية المعتمدة على التركيز6

(%) مرتبط بالدم الكامل7

%على أساس الدم الكامل الموحد للهِماتوكريت بنسبة 845

إن معرفة العلاقة بين الجرعة وتركيز الدواء والتأثيرات تسمح للطبيب بأخذ السمات المرضية والفسيولوجية المختلفة لمرضى معين في الاعتبار والتي تجعله مختلفاً عن الفرد العادي في الاستجابة للدواء. وبالتالي فإن أهمية الحركة الدوائية والديناميكيات الدوائية في رعاية المرضى تعتمد على تحسين الفائدة العلاجية والحد من السمية التي يمكن تحقيقها من خلال تطبيق هذه المبادئ

PHARMACOKINETICS

تعتمد الجرعة "القياسية" للدواء على التجارب التي تجرى على أشخاص أصحاء ومرضى لديهم قدرة متوسطة على امتصاص الدواء لن تكون هذه الجرعة مناسبة لكل مريض. يمكن. (في الفصل 1 IND & NDA: انظر قسم التجارب السريرية) وتوزيعه والتخلص منه استخدام العديد من العمليات الفسيولوجية (مثل حجم الجسم، ونضج وظيفة الأعضاء عند الأطفال حديثي الولادة والرضع) والعمليات المرضية (مثل فشل القلب، وفشل الكلى) لتعديل الجرعة لدى المرضى الأفراد. ترتبط الاختلافات الفردية في هذه العمليات الفسيولوجية والمرضية بخصائص حركية دوائية وديناميكية دوائية محددة (يشار إليها عادةً باسم المعلمات) للدواء، المعلمتان الحرائكيتان الدوائيتان الأساسيتان هما حجم التوزيع، وهو مقياس المساحة الظاهرة في الجسم المتاحة لاحتواء الدواء والتصفية، وهو مقياس قدرة الجسم على التخلص من الدواء. تم توضيح هذه المعلمات تخطيطيًا في الشكل 2-3، حيث يمثل حجم الأكواب التي تنتشر فيها الأدوية حجم التوزيع، ويمثل حجم "الصرف" الخارجي في الشكلين 2-3 ب و 2-3د التصفية

الشكل 2-3

نماذج توزيع الدواء والتخلص منه. يتم تمثيل تأثير إضافة الدواء إلى الدم عن طريق الحقن الوريدي السريع عن طريق حقن كمية معروفة من العامل في كأس. يظهر المسار الزمني لكمية الدواء في الكأس في الرسوم البيانية على اليمين. في المثال الأول (أ)، لا توجد حركة للدواء خارج الكأس، لذلك يُظهر الرسم البياني ارتفاعًا حادًا فقط إلى الحد الأقصى يتبعه هضبة. في المثال الثاني (ب)، يوجد مسار للتخلص، ويُظهر الرسم البياني تحللًا بطيئًا بعد ارتفاع حاد إلى الحد الأقصى. نظرًا لأن كمية العامل في الكأس تنخفض، فإن الضغط الذي يحرك عملية الإزالة ينخفض أيضًا، وينخفض ميل المنحنى. هذا هو منحنى التحلل الأسي. في النموذج الثالث (ج) يتوازن الدواء الموجود في الحجرة الأولى ("الدم") بسرعة مع الحجرة الثانية ("الحجم خارج الأوعية الدموية") وتنخفض كمية الدواء في "الدم" بشكل كبير إلى حالة مستقرة جديدة. يوضح النموذج الرابع (د) تركيبة أكثر واقعية لآلية الإخراج والتوازن خارج الأوعية الدموية. يوضح الرسم البياني الناتج مرحلة توزيع مبكرة تليها مرحلة إخراج أبطأ. لاحظ أن حجم السائل يظل ثابتًا بسبب إدخال السائل بنفس معدل الإخراج في (ب) و(د).

Volume of Distribution

في الدم أو البلازما (C) يربط كمية الدواء في الجسم بتركيز الدواء (V) حجم التوزيع

(1)

$$V = \frac{\text{Amount of drug in body}}{C}$$

(C = Cb يمكن تعريف حجم التوزيع بالنسبة للدم أو البلازما أو الماء (دواء غير مرتبط)، اعتمادًا على التركيز المستخدم في المعادلة (1) أو Cp أو Cu).

المحسوب من المعادلة (1) هو حجم ظاهري من خلال مقارنة أحجام توزيع الأدوية مثل الديجوكسين أو الكلوروكين V يمكن تقدير أن (انظر الجدول 1-3) مع بعض الأحجام الفيزيائية للجسم (الجدول 2-3). غالبًا ما يتجاوز حجم التوزيع أي حجم فيزيائي في الجسم لأنه الحجم الضروري على ما يبدو لاحتواء كمية الدواء بشكل متجانس عند التركيز الموجود في الدم أو البلازما أو الماء. الأدوية ذات أحجام التوزيع العالية جدًا لها تراكيزات أعلى بكثير في الأنسجة خارج الأوعية الدموية منها في الحيز الوعائي، أي أنها غير موزعة بشكل متجانس. من ناحية أخرى، سيكون للأدوية المحتجزة تمامًا داخل الحيز الوعائي الحد الأدنى الممكن لحجم التوزيع مساوٍ لمكون البلازما الذي يتم توزيعها فيه، على سبيل المثال، 004 لتر / كجم من وزن الجسم أو 28 لتر / 70 كجم (انظر الجدول 2-3) للدواء المقيد بحيز البلازما.

الجدول 2-3

الأحجام الفيزيائية (لتر/كجم من وزن الجسم) لبعض أجزاء الجسم التي قد يتم توزيع الأدوية فيها

Compartment and Volume	Examples of Drugs
Water	
Total body water (0.6 L/kg)	Small water-soluble molecules: eg, ethanol
Extracellular water (0.2 L/kg)	Larger water-soluble molecules: eg, gentamicin
Plasma (0.04 L/kg)	Large protein molecules: eg, antibodies
Fat (0.2–0.35 L/kg)	Highly lipid-soluble molecules: eg, diazepam
Bone (0.07 L/kg)	Certain ions: eg, lead, fluoride

رقم متوسط. قد يكون إجمالي كمية الماء في الجسم لدى الشخص النحيف الشاب 07 لتر/كجم؛ وفي الشخص البدن 105 لتر/كجم.

Clearance

إن مفاهيم تصفية الدواء تشبه مفاهيم تصفية وظائف الكلى. إن تصفية الدواء هي العامل الذي يتنبأ بمعدل الإخراج فيما يتعلق بتركيز الدواء (C):

(2)

$$CL = \frac{\text{Rate of elimination}}{C}$$

اعتمادًا على (CL_u) أو غير المرتبط بالماء، (CL_p) أو البلازما، (CL_b) يمكن تعريف التصفية، مثل حجم التوزيع، فيما يتعلق بالدم مكان وكيفية قياس التركيز

من المهم ملاحظة الطبيعة الإضافية للتصفية. قد تتضمن إزالة الدواء من الجسم عمليات تحدث في الكلى والرئة والكبد وأعضاء أخرى. قسمة معدل الإزالة في كل عضو على تركيز الدواء يعطي التصفية الخاصة بذلك العضو. عند جمع هذه التصفية المنفصلة معًا: تساوي التصفية الجهازية الكلية

(3أ)

$$CL_{\text{kidney}} = \frac{\text{Rate of elimination}_{\text{kidney}}}{C}$$

(3ب)

$$CL_{\text{liver}} = \frac{\text{Rate of elimination}_{\text{liver}}}{C}$$

(3ج)

(3د)

$$CL_{\text{systemic}} = CL_{\text{kidney}} + CL_{\text{liver}} + CL_{\text{other}}$$

يمكن أن تشمل الأنسجة "الأخرى" للإزالة الرئتين ومواقع إضافية للتمثيل الغذائي، مثل الدم أو العضلات

إن الموقعين الرئيسيين لإزالة الدواء هما الكلى والكبد. ويمكن استخدام قياس الدواء غير المتغير في البول لتحديد التصفية الكلوية داخل الكبد، يحدث إزالة الدواء عن طريق التحول الحيوي للدواء الأصلي إلى واحد أو أكثر من المستقلبات، أو إفراز الدواء غير المتغير في الصفراء، أو كليهما. من الصعب قياس إزالة الدواء عن طريق الكبد بشكل مباشر، على عكس الإزالة الكلوية، لذلك غالبًا ما يُفترض أن التصفية الكلوية هي الفرق بين التصفية الجهازية الكلية والتصفية الكلوية. تتم مناقشة مسارات التحول الحيوي في الفصل 4. بالنسبة

لمعظم الأدوية، تكون التصفية ثابتة على مدى نطاق التركيز الموجود في الإعدادات السريرية، أي أن الإزالة غير قابلة للتشبع، ومعدل إزالة الدواء يتناسب بشكل مباشر مع التركيز (إعادة ترتيب المعادلة [2])

(4)

$$\text{Rate of elimination} = CL \times C$$

فإن هذا يسمى إزالة من الدرجة الأولى. عندما تكون التصفية من الدرجة الأولى، يمكن C، عندما يكون الإزالة متناسبة بشكل مباشر مع لملف تركيز الوقت بعد الجرعة. يتم حساب التصفية من الجرعة مقسومة (AUC) تقديرها عن طريق حساب المساحة تحت المنحنى. لاحظ أن هذا شكل ملائم للحساب - وليس تعريف التصفية. AUC على

أ. الإلغاء المحدود للقدرة

بالنسبة للأدوية التي تظهر إزالة محدودة السعة (على سبيل المثال، الفينيتوين، الإيثانول)، لا تظل التصفية ثابتة ولكنها ستختلف اعتماداً على تركيز الدواء الذي تم تحقيقه (انظر الجدول 3-1). يُعرف الإزالة المحدودة السعة أيضًا باسم الإزالة المختلطة، والقابلة للتشبع، وغير الخطية، وميكائيليس مينتن. وهي مرتبطة بالتصفية المعتمدة على الجرعة أو التركيز

تصبح معظم مسارات التخلص من الدواء عن طريق التمثيل الغذائي مشبعة إذا كانت الجرعة وبالتالي التركيز مرتفعين بدرجة كافية رياضياً في (C) عندما لا يحد تدفق الدم إلى العضو من عملية التخلص (انظر أدناه)، يتم التعبير عن العلاقة بين معدل التخلص والتركيز بالمعادلة (5)

$$\text{Rate of elimination} = \frac{V_{\max} \times C}{K_m + C} \quad (5)$$

وعند التركيزات Vmax هو تركيز الدواء الذي يكون عنده معدل الإخراج 50% من Km، و Vmax إن الحد الأقصى لسعة الإخراج هو يكون معدل الإخراج مستقلاً تقريباً عن التركيز - وهي حالة إخراج "من الدرجة الزائفة". وإذا Km، التي تكون عالية نسبياً بالنسبة ل تجاوز معدل الجرعة سعة الإخراج، فلا يمكن تحقيق حالة مستقرة. وسيستمر التركيز في الارتفاع طالما استمرت الجرعة. هذا النمط من الإخراج المحدود بالسعة مهم لثلاثة أدوية شائعة الاستخدام: الإيثانول والفينيتوين والأسبرين. لا يوجد معنى حقيقي للتصفية للأدوية ذات السعة المحدودة بالإخراج لأنها تختلف باختلاف التركيز، ولا ينبغي استخدام المساحة تحت المنحنى لحساب تصفية مثل هذه الأدوية

B. إزالة تعتمد على التدفق

وعلى النقيض من التخلص من الأدوية المحدودة السعة، فإن بعض الأدوية يتم التخلص منها بسهولة شديدة بواسطة عضو الإزالة بحيث يتم التخلص من معظم الدواء الموجود في الدم الذي يروي العضو عند أي تركيز واقعي سريريًا للدواء عند المرور الأول للدواء عبر العضو. وبالتالي فإن التخلص من هذه الأدوية يعتمد في المقام الأول على معدل توصيل الدواء إلى عضو الإزالة. يمكن تسمية مثل

هذه الأدوية (انظر الجدول 4-7) بالأدوية "عالية الاستخلاص" حيث يتم استخراجها بالكامل تقريبًا من الدم بواسطة العضو. يعد تدفق الدم إلى العضو هو المحدد الرئيسي لتوصيل الدواء، ولكن قد يكون ارتباط بروتين البلازما وتقسيم خلايا الدم مهمًا أيضًا للأدوية المرتبطة على نطاق واسع والتي يتم استخراجها بدرجة عالية.

C. الجزيئات الكبيرة

هناك جانبان للدوائية الحركية للبروتينات، والتي يشار إليها غالبًا بالجزيئات الكبيرة، عند استخدامها كعوامل علاجية. الأول هو أن جميعها لها نفس الحركية الدوائية إلى حد كبير مع عمر نصف يبلغ بضعة أسابيع. والثاني هو أنه بالنسبة لبعضها، ولكن ليس كلها، فإن تأثير الجزيء ينتج عن الارتباط بموقع الهدف. يتم تحديد إزالة الجزيء إلى حد ما من خلال إزالة الهدف (على سبيل المثال، الخلايا التائية). وهذا ما يسمى التخلص من الدواء بواسطة الهدف. عندما يحدث التخلص من الدواء بواسطة الهدف، تزداد تصفية الجزيء. ويصبح عمر النصف أقصر. غالبًا ما يتبع المسار الزمني لتأثير الجزيء التغيرات الناتجة في المسار الزمني لتركيز الدواء.

Half-Life

هو الوقت المطلوب لتغيير كمية الدواء في الجسم بمقدار النصف أثناء الإخراج (أو أثناء التسريب المستمر). في $(t_{1/2})$ نصف العمر أبسط الحالات - والأكثر فائدة في تصميم أنظمة جرعات الدواء - يمكن اعتبار الجسم حجرة واحدة (كما هو موضح في الشكل 3-2ب) سيتماد المسار الزمني للدواء في الجسم على كل من حجم التوزيع والتصفية (V) بحجم يساوي حجم التوزيع

$$(6) \quad t_{1/2} = \frac{0.7 \times V}{CL}$$

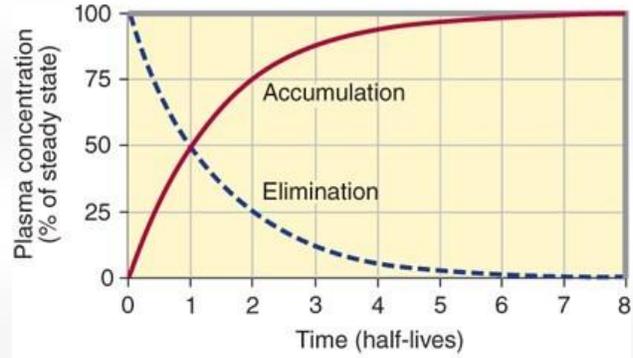
نظرًا لأنه يمكن وصف إزالة الدواء بعملية أسية، فيمكن إظهار أن الوقت المستغرق لانخفاض مضاعف يتناسب مع اللوغاريتم الطبيعي لـ 2. الثابت 0.7 في المعادلة (6) هو تقريب للوغاريتم الطبيعي لـ 2.

إن عمر النصف للإزالة مفيد لأنه يشير إلى الوقت المطلوب للوصول إلى 50% من الحالة المستقرة - أو التحلل بنسبة 50% من ظروف الحالة المستقرة - بعد تغيير في معدل إدخال الدواء. يوضح الشكل 3-3 المسار الزمني لتراكم الدواء أثناء تسريب الدواء بمعدل ثابت والمسار الزمني لإزالة الدواء بعد إيقاف التسريب الذي وصل إلى الحالة المستقرة.

الشكل 3-3

المسار الزمني لتراكم العقار وإخراجه. الخط المتصل: تركيزات البلازما التي تعكس تراكم العقار أثناء التسريب بمعدل ثابت للعقار. يتم الوصول إلى خمسين بالمائة من تركيز الحالة الثابتة بعد نصف عمر واحد، و75% بعد نصف عمرين، وأكثر من 90% بعد أربعة أنصاف عمر. الخط المنقط: تركيزات البلازما التي تعكس إخراج العقار بعد التسريب بمعدل ثابت للعقار الذي وصل إلى حالة ثابتة يتم فقدان خمسين بالمائة من العقار بعد نصف عمر واحد، و75% بعد نصف عمرين، وهكذا. "القاعدة العامة" التي تنص على أنه

% يجب انقضاء أربعة أنصاف عمر بعد بدء نظام جرعات العقار قبل رؤية التأثيرات الكاملة تعتمد على نهج منحني التراكم لأكثر من 90 من تركيز الحالة الثابتة النهائي.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

يمكن أن تؤثر حالات المرض على كل من المعايير الحركية الدوائية الأولية ذات الصلة فسيولوجيًا: حجم التوزيع والتصفية. لن يعكس التغيير في نصف عمر الإخراج بالضرورة تغييرًا في إخراج الدواء. على سبيل المثال، يعاني المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي المزمن من انخفاض في تصفية الديجوكسين الكلوية وانخفاض حجم التوزيع؛ لا تكون الزيادة في نصف عمر إخراج الديجوكسين كبيرة كما قد يتوقع المرء بناءً على التغيير في وظائف الكلى. يرجع الانخفاض في حجم التوزيع إلى انخفاض كتلة العضلات الكلوية والهيكلية $Na^+/K^+ATPase$ وبالتالي انخفاض ارتباط الديجوكسين بالأنسجة مع

،سُظهر العديد من الأدوية حركية دوائية متعددة المقصورات (كما هو موضح في الشكلين 2-3 ج و 2-3 د). وفي ظل هذه الظروف سيكون "نصف العمر" الذي يصف تراكم الدواء، كما هو موضح في الجدول 1-3، أكبر من ذلك المحسوب من المعادلة (6)

Drug Accumulation

كلما تكررت جرعات الدواء، يتراكم الدواء في الجسم حتى يتوقف تناوله. وذلك لأن الأمر يستغرق وقتًا غير محدود (نظريًا) للتخلص من الجرعة المعطاة بالكامل. ومن الناحية العملية، يعني هذا أنه إذا كانت فترة تناول الجرعة أقصر من أربعة أنصاف عمر، فسيكون من الممكن اكتشاف التراكم

يتناسب التراكم عكسيًا مع جزء الجرعة المفقودة في كل فترة جرعات. الجزء المفقود يساوي 1 ناقص الجزء المتبقي قبل الجرعة التالية. يمكن التنبؤ بالجزء المتبقي من فترة الجرعات ونصف العمر. يعد عامل التراكم مؤشرًا ملائمًا للتراكم

(7)

$$\text{Accumulation factor} = \frac{1}{\text{Fraction lost in one dosing interval}}$$

$$\text{Accumulation factor} = \frac{1}{1 - \text{Fraction remaining}}$$

$$\text{Accumulation factor} = \frac{1}{1 - e^{-0.7 \times \text{Dosing interval}/\text{Half-life}}}$$

بالنسبة للدواء الذي يتم إعطاؤه مرة واحدة كل نصف عمر، يكون عامل التراكم $1/05$ ، أو 2 . يتنبأ عامل التراكم بنسبة تركيز الحالة الثابتة إلى التركيز الذي يتم رؤيته في نفس الوقت بعد الجرعة الأولى. وبالتالي، فإن تركيزات الذروة بعد جرعات متقطعة في الحالة الثابتة ستكون مساوية لتركيز الذروة بعد الجرعة الأولى مضروبًا في عامل التراكم.

Bioavailability

يتم تعريف التوافر البيولوجي على أنه جزء الدواء غير المتغير الذي يصل إلى الدورة الدموية الجهازية بعد الإعطاء بأي طريق (الجدول مع الجرعة ومدى التوافر البيولوجي للدواء إذا كان التخلص منه من (AUC) تتناسب المساحة الواقعة تحت منحنى تركيز الدم. (3-3) الدرجة الأولى (الشكل 3-4). بالنسبة للجرعة الوريدية، يُفترض أن التوافر البيولوجي يساوي واحدًا. بالنسبة للدواء الذي يتم إعطاؤه عن طريق الفم، قد يكون التوافر البيولوجي أقل من 100٪ لسببين رئيسيين - مدى غير كامل للامتصاص عبر جدار الأمعاء والتخلص من المرور الأول بواسطة الكبد (انظر أدناه).

الجدول 3-3

طرق الإدارة، التوافر البيولوجي، والخصائص العامة

Route	Bioavailability (%)	Characteristics
Intravenous (IV)	100 (by definition)	Most rapid onset
Intramuscular (IM)	75 to ≤100	Large volumes often feasible; may be painful
Subcutaneous (SC)	75 to ≤100	Smaller volumes than IM; may be painful
Oral (PO)	5 to <100	Most convenient; first-pass effect may be important
Rectal (PR)	30 to <100	Less first-pass effect than oral
Inhalation	5 to <100	Often very rapid onset
Transdermal	80 to ≤100	Usually very slow absorption; used for lack of first-pass effect; prolonged duration of action

الشكل 4-3

منحنيات تركيز الدم الزمنية التي توضح كيف يمكن للتغيرات في معدل الامتصاص ومدى التوافر البيولوجي أن تؤثر على كل من مدة العمل وفعالية نفس الجرعة الإجمالية من الدواء الذي يتم إعطاؤه في ثلاث تركيبات مختلفة. يشير الخط المنقط إلى التركيز للدواء في الدم (TC) المستهدف.

A. مدى الامتصاص

بعد تناول الدواء عن طريق الفم، قد يمتص الدواء بشكل غير كامل، على سبيل المثال، يصل 70% فقط من جرعة الديجوكسين إلى الدورة الدموية الجهازية. ويرجع هذا بشكل أساسي إلى نقص الامتصاص من الأمعاء. والأدوية الأخرى إما أن تكون شديدة المحبة للماء (مثل الأئينولول) أو شديدة المحبة للدهون (مثل الأسيكلوفير) بحيث لا يمكن امتصاصها بسهولة، كما أن انخفاض توافرها البيولوجي يرجع أيضًا إلى الامتصاص غير الكامل. فإذا كانت شديدة المحبة للماء، لا يمكن للدواء عبور غشاء الخلية الدهنية؛ وإذا كانت شديدة المحبة للدهون، لا يذوب الدواء بما يكفي لعبور طبقة الماء المجاورة للخلية. وقد لا يتم امتصاص الأدوية بسبب ناقل عكسي مرتبط بعمل هذه العملية على ضخ الدواء بنشاط من خلايا جدار الأمعاء إلى تجويف الأمعاء. وقد يرتبط تثبيط Pglycoprotein. واستقلاب جدار الأمعاء، على سبيل المثال، عن طريق عصير الجريب فروت، بزيادة امتصاص الدواء بشكل كبير Pglycoprotein.

B. FirstPass إزالة

بعد الامتصاص عبر جدار الأمعاء، يقوم الدم البابي بتوصيل الدواء إلى الكبد قبل دخوله إلى الدورة الدموية الجهازية. يمكن استقلاب أو حتى في الدم البابي، ولكن في أغلب الأحيان يكون الكبد هو (CYP3A4 على سبيل المثال، بواسطة نظام إنزيم) الدواء في جدار الأمعاء المسؤول عن عملية التمثيل الغذائي قبل وصول الدواء إلى الدورة الدموية الجهازية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للكبد إفراز الدواء في الصفراء. يمكن لأي من هذه المواقع أن تساهم في هذا الانخفاض في التوافر البيولوجي، وتعرف العملية الإجمالية باسم الإزالة الأولية (ER) يتم التعبير عن تأثير الإزالة الأولية للكبد على التوافر البيولوجي بنسبة الاستخلاص

(8أ)

$$ER = \frac{CL_{liver}}{Q}$$

هو تدفق الدم الكبدي، والذي يبلغ عادة حوالي 90 لتر/ساعة في شخص يزن 70 كجم Q هو تصفية الدم الكبدي و CLiver حيث

(ER) ونسبة الاستخلاص (f) من مدى الامتصاص (F) يمكن التنبؤ بالتوافر الحيوي للجهاز للدواء

(8ب)

$$F = f \times (1 - ER)$$

وبالتالي فإن الفقد في الأمعاء لا يُذكر. ومع ذلك، فإن نسبة الاستخلاص، (f = 1) يتم امتصاص عقار مثل المورفين بالكامل تقريبًا الكبدي للمورفين هي تصفية المورفين في الدم (60 لتر/ساعة/70 كجم) مقسومة على تدفق الدم الكبدي (90 لتر/ساعة/70 كجم) أو حوالي 33%، وهو ما يقترن من القيمة المرصودة (انظر الجدول 3- (1 - ER) ومن المتوقع أن يكون التوافر البيولوجي الفموي 067. 1).

Rate of Absorption

إن التمييز بين معدل الامتصاص ومدى الامتصاص مبين في الشكل 3-4. إن معدل الامتصاص يتحدد من خلال موقع الإعطاء وتركيبية الدواء. إن معدل الامتصاص ومدى المدخلات يمكن أن يؤثر على الفعالية السريرية للدواء. بالنسبة لأشكال الجرعات الثلاثة المختلفة ضعف الجرعة للوصول إلى B الموضحة في الشكل 3-4، من المتوقع وجود اختلافات في شدة التأثير السريري. يتطلب شكل الجرعة قد تصبح الاختلافات في معدل الامتصاص مهمة للأدوية المعطاة كجرعة واحدة، مثل A. تركيزات دم تعادل تركيزات شكل الجرعة C؛ إلى تركيزه المستهدف قبل الدواء من شكل الجرعة A المنوم المستخدم لتحفيز النوم. في هذه الحالة، يصل الدواء من شكل الجرعة إلى قيمة أعلى وتظل أعلى من التركيز المستهدف لفترة أطول. في نظام الجرعات المتعددة، فإن أشكال A كما تصل التركيزات من يظهر تركيزات قصوى أعلى وتركيزات دنيا أقل A تعطي نفس متوسط تركيزات الدم، على الرغم من أن شكل الجرعة C و A الجرعات إلى حد ما

يقال إن آلية امتصاص الدواء تكون من الدرجة صفر عندما يكون المعدل مستقلاً عن كمية الدواء المتبقية في الأمعاء، على سبيل المثال، عندما يتم تحديده من خلال معدل إفراغ المعدة أو من خلال تركيبة دواء يتم التحكم في إطلاقها. على النقيض من ذلك، عندما

يتم إذابة الجرعة في سوائل الجهاز الهضمي، فإن معدل الامتصاص يكون عادةً متناسبًا مع تركيز سوائل الجهاز الهضمي وبالتالي يكون من الدرجة الأولى. يمكن وصف معدل الامتصاص من الدرجة الأولى بنصف عمر الامتصاص. بعد أربعة أنصاف عمر امتصاص، سيتم امتصاص كل الجرعة تقريبًا.

Extraction Ratio & the First-Pass Effect

لا يتأثر التصفية الجهازية بالتوافر البيولوجي. ومع ذلك، يمكن أن تؤثر التصفية بشكل ملحوظ على مدى التوافر لأنها تحدد نسبة الاستخلاص (المعادلة [8]). بالطبع، لا يزال من الممكن الوصول إلى تركيزات الدم العلاجية عن طريق الإعطاء عن طريق الفم إذا تم إعطاء جرعات كبيرة بما يكفي. ومع ذلك، في هذه الحالة، قد تزيد تركيزات مستقلبات الدواء مقارنة بتلك التي قد تحدث بعد الإعطاء، عن طريق الوريد. يستخدم كل من الليدوكائين والفرايباميل لعلاج عدم انتظام ضربات القلب ويكون التوافر البيولوجي أقل من 40٪، ولكن الليدوكائين لا يُعطى عن طريق الفم أبدًا لأن مستقلباته يُعتقد أنها تساهم في سمية الجهاز العصبي المركزي. تشمل الأدوية الأخرى التي يتم استخلاصها بشكل كبير عن طريق الكبد المورفين (انظر أعلاه)، والإيزونيازيد، والبروبرانولول، والعديد من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (انظر الجدول 1-3).

تظهر الأدوية ذات نسب الاستخلاص العالية اختلافات ملحوظة في التوافر البيولوجي بين الأشخاص بسبب الاختلافات في وظائف الكبد وتدفق الدم. يمكن لهذه الاختلافات أن تفسر بعض التباين في تركيزات الأدوية التي تحدث بين الأفراد الذين يتناولون جرعات مماثلة. بالنسبة للأدوية التي يتم استخلاصها بشكل كبير بواسطة الكبد، فإن تجاوز مواقع الإخراج الكبدية (على سبيل المثال، في تليف الكبد مع التحويلة البوابية) سيؤدي إلى زيادات كبيرة في توافر الدواء، بينما بالنسبة للأدوية التي يتم استخلاصها بشكل سيئ بواسطة الكبد (حيث يكون الفرق بين تركيز الدواء الداخل والخارج صغيرًا)، فإن تحويل الدم بعد الكبد لن يسبب سوى تغيير بسيط في التوافر. الأدوية في الجدول 1-3 التي يتم استخلاصها بشكل سيئ بواسطة الكبد تشمل الوارفارين والديازيبام والفينيتوين والثيوفيلين والتولوبوتاميد والكوربروباميد.

Alternative Routes of Administration & the First-Pass Effect

، هناك العديد من الأسباب وراء طرق الإدارة المختلفة المستخدمة في الطب السريري (انظر الجدول 3-3) - للراحة (على سبيل المثال عن طريق الفم)، أو لزيادة التركيز في موقع التأثير وتقليله في مكان آخر (على سبيل المثال، موضعي)، أو لإطالة مدة امتصاص الدواء (على سبيل المثال، عبر الجلد)، أو لتجنب تأثير المرور الأول (تحت اللسان أو المستقيم).

يمكن تجنب تأثير المرور الكبدي الأولي إلى حد كبير باستخدام أقراص تحت اللسان ومستحضرات عبر الجلد وبدرجة أقل باستخدام التحاميل الشرجية. يوفر الامتصاص تحت اللسان وصولاً مباشرًا إلى الأوردة الجهازية - وليس الوريد الباطني. يوفر الطريق عبر الجلد نفس الميزة. تدخل الأدوية الممتصة من التحاميل في المستقيم السفلي إلى الأوعية التي تصب في الوريد الأجوف السفلي، وبالتالي

تتجاوز الكبد. ومع ذلك، تميل التحاميل إلى التحرك لأعلى في المستقيم إلى منطقة تسود فيها الأوردة المؤدية إلى الكبد. وبالتالي، يمكن افتراض أن حوالي 50٪ فقط من الجرعة المستقيمية تتجاوز الكبد.

على الرغم من أن الأدوية التي يتم إعطاؤها عن طريق الاستنشاق تتجاوز تأثير المرور الأول الكبدي، فإن الرئة قد تعمل أيضًا كموقع لفقدان المرور الأول عن طريق الإخراج وربما التمثيل الغذائي للأدوية التي يتم إعطاؤها عن طريق طرق غير معدية معوية ("حقنية").

THE TIME COURSE OF DRUG EFFECT

توفر مبادئ الحركة الدوائية (التي تمت مناقشتها في هذا الفصل) ومبادئ الديناميكية الدوائية (التي تمت مناقشتها في الفصل الثاني وهولفورد وشينر، 1981) إطارًا لفهم المسار الزمني لتأثير الدواء.

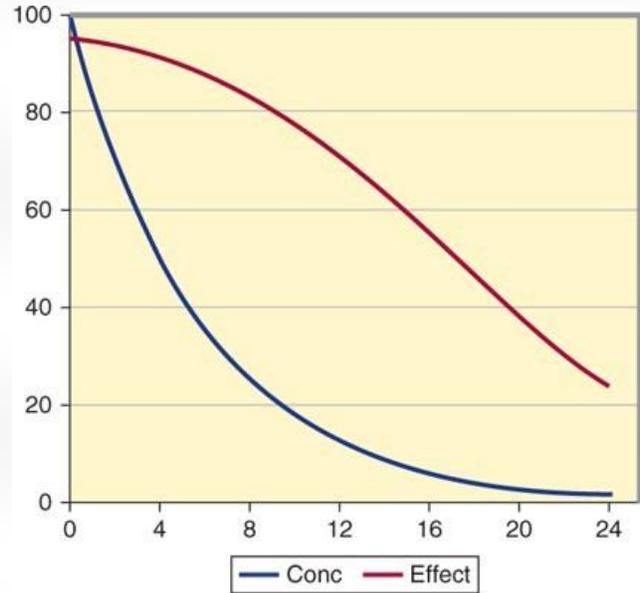
Immediate Effects

في أبسط الحالات، ترتبط تأثيرات الدواء بشكل مباشر بتركيزات البلازما، ولكن هذا لا يعني بالضرورة أن التأثيرات تتوازي ببساطة مع فإن التأثير، (الموصوف في الفصل 2 Emax تذكر نموذج) مسار التركيزات الزمني. ولأن العلاقة بين تركيز الدواء والتأثير ليست خطية. لن يكون متناسبًا خطيًا مع التركيز.

مثل إينالابريل، على الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. إن عمر النصف، (ACE) ولنتأمل هنا تأثير مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين للإزالة الذي يفسر مسار تثبيط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين هو حوالي 4 ساعات. وعادة ما يُعطى إينالابريل مرة واحدة في اليوم وبالتالي فإن أكثر من أربعة من هذه الأعمار النصفية سوف تنقضي من وقت ذروة التركيز إلى نهاية فترة الجرعات. ويوضح الشكل 3-5 تركيز إينالابريل الذي يفسر التأثير والمدى المقابل لتثبيط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين مع تركيز ذروة أولي يبلغ 100 نانوجرام/مل %أقصى مدى للتثبيط، هو 100 Emax، حيث Emax، ويتم حساب مدى تثبيط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين باستخدام نموذج تركيز إينالابريل المرتبط بنسبة 50% من التأثير الأقصى، هو 5 نانوجرام/مل، C50 و

الشكل 3-5

يوضح الخط الأزرق تركيزات إينالابريل في (ACE) المسار الزمني (بالساعات) لتركيزات وتأثيرات مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين البلازما بالنانوجرام لكل مليلتر بعد جرعة فموية واحدة. يشير الخط الأحمر إلى النسبة المئوية لتثبيط هدفه، وهو الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. لاحظ الأشكال المختلفة لمسار التركيز الزمني (يتناقص بشكل كبير) ومسار التأثير الزمني (يتناقص بشكل خطي في جزئه المركزي).



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

لاحظ أن تركيزات البلازما من إينالابريل تتغير بعامل ثمانية على مدار أول 12 ساعة (ثلاثة أنصاف عمر)، ولكن تثبيط الإنزيم المحول فإن التأثير على الإنزيم، C50 للأنجيوتنسين انخفض بنحو 30% فقط. ولأن التركيزات خلال هذا الوقت مرتفعة للغاية بالنسبة إلى المحول للأنجيوتنسين ثابت تقريبًا. بعد 24 ساعة (ستة أنصاف عمر)، يكون التركيز حوالي 2% من الذروة الأولية التي تقل قليلاً عن وبالتالي فإن الإنزيم المحول للأنجيوتنسين لا يزال مثيرًا بنحو 25%. وهذا يفسر لماذا يمكن إعطاء دواء بنصف عمر، C50 نصف الجرعة مرة. C50 قصير مرة واحدة في اليوم مع الحفاظ على تأثيره طوال اليوم. والعامل الرئيسي هو التركيز الأولي المرتفع بالنسبة إلى واحدة يوميًا شائعة للأدوية ذات الآثار الضارة البسيطة المتعلقة بتركيزات الذروة التي تعمل على الإنزيمات (مثل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين) أو تتنافس على المستقبلات (مثل بروبرانولول).

فإن المسار الزمني للتأثير يكون في الأساس دالة خطية للزمن. يستغرق C50 عندما تكون التركيزات في النطاق بين أربعة أمثال وربع من التأثير يضيع كل نصف عمر على مدى 15% - Emax الأمر أربعة أنصاف عمر للتركيزات لتتخفض من تأثير 80% إلى 20% من يصبح التأثير متناسبًا بشكل مباشر تقريبًا مع التركيز، وسيستوعب المسار الزمني لتأثير C50 نطاق التركيز هذا. عند تركيزات أقل من ربع يكون لمفهوم "نصف عمر تأثير الدواء" أي معنى C50 الدواء الانخفاض الأسي للتركيز. فقط عندما يكون التركيز منخفضًا بالنسبة إلى

Delayed Effects

غالبًا ما تتأخر التغيرات في تأثيرات الدواء فيما يتعلق بالتغيرات في تركيز البلازما. قد يعكس هذا التأخير الوقت اللازم لانتشار الدواء من البلازما إلى موقع التأثير. ستكون هذه هي الحال بالنسبة لجميع الأدوية تقريبًا. التأخير بسبب التوزيع هو ظاهرة حركية دوائية يمكن أن تفسر تأخيرات لبضع دقائق. يمكن أن تفسر عملية التوزيع هذه التأخير القصير للتأثيرات بعد الحقن الوريدي السريع للعوامل النشطة مثل ثيوبنتال (CNS) في الجهاز العصبي المركزي.

ترتبط بعض الأدوية ارتباطًا وثيقًا بالمستقبلات، ويحدد نصف عمر التفكك التأخير في التأثير، على سبيل المثال، بالنسبة للديجوكسين لاحظ أن عملية التفكك هي التي تتحكم في الوقت اللازم لتحقيق التوازن بين المستقبلات. وهذا هو نفس المبدأ تمامًا مثل عملية الإزالة التي تتحكم في الوقت اللازم للتراكم إلى حالة مستقرة مع التسريب بمعدل ثابت (انظر الشكل 3-3)

إن أحد الأسباب الشائعة لتأخر ظهور التأثيرات الدوائية. وخاصة تلك التي تستغرق ساعات أو حتى أياماً عديدة. هو بقاء دورة المادة الفسيولوجية التي تشارك في التعبير عن تأثير الدواء. على سبيل المثال، يعمل الوارفارين كمضاد للتخثر عن طريق تثبيط إنزيم اختزال في الكبد. ويحدث هذا التأثير للوارفارين بسرعة، ويرتبط تثبيط الإنزيم ارتباطاً وثيقاً بتركيزات الوارفارين في البلازما (VKOR) فيتامين ك انخفاضاً في تركيز مركب البروثرومبين، (INR) ويعكس التأثير السريري للوارفارين، على سبيل المثال، على النسبة الدولية الطبيعية لعوامل التخثر. ويؤدي تثبيط إنزيم اختزال فيتامين ك إلى تقليل تخليق عوامل التخثر هذه، ولكن المركب له عمر نصف طويل للتخلص منه (حوالي 14 ساعة)، وهذا العمر النصف هو الذي يحدد المدة التي يستغرقها تركيز عوامل التخثر للوصول إلى حالة مستقرة جديدة وحتى يعكس تأثير الدواء متوسط تركيز الوارفارين في البلازما

Schedule-Dependent Effects

إن السمية الكلوية للمضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية (مثل الجنتاميسين) تكون أعظم عند إعطائها بالتسريب المستمر مقارنة بالجرعات المتقطعة. وعلى الرغم من أن كلا نظامي الجرعات قد ينتجان نفس متوسط تركيز الحالة الثابتة، فإن نظام الجرعات المتقطع ينتج تركيزات ذروة أعلى بكثير، مما يؤدي إلى تشبع آلية الامتصاص في القشرة الكلوية؛ وبالتالي، يكون تراكم الأمينوغليكوزيد الكلي أقل. والفرق في السمية هو نتيجة متوقعة لأنماط التركيز المختلفة وآلية الامتصاص القابلة للتشبع. وهذا مثال على اعتماد تأثير الدواء على الجدول الزمني. وهو مرتبط بعمل الدواء القابل للعكس والعلاقة غير الخطية بين التركيز الجهازى والاستجابة النهائية

Cumulative Effects

إن بعض التأثيرات الدوائية ترتبط بشكل أكثر وضوحاً بتأثير تراكمي وليس بتأثير سريع الانعكاس. كما أن تأثير العديد من الأدوية المستخدمة لعلاج السرطان يعكس أيضاً تأثيراً تراكمياً. على سبيل المثال، فإن مدى ارتباط الدواء بالحمض النووي يتناسب طردياً مع

تركيز الدواء وعادة ما يكون غير قابل للانعكاس. وبالتالي فإن التأثير على نمو الورم هو نتيجة للتعرض التراكمي للدواء. وتوفر مقاييس التعرض التراكمي، مثل المساحة تحت المنحنى، وسيلة لتخصيص العلاج.

THE TARGET CONCENTRATION APPROACH TO DESIGNING A RATIONAL DOSAGE REGIMEN

يعتمد نظام الجرعات العقلاني على افتراض وجود تركيز مستهدف من شأنه أن ينتج التأثير العلاجي المطلوب. ومن خلال النظر في العوامل الحركية الدوائية التي تحدد العلاقة بين الجرعة والتركيز، فمن الممكن تخصيص نظام الجرعات لتحقيق التركيز المستهدف وتمثل التركيزات المستهدفة الموضحة في الجدول 1-3 دليلاً على التركيزات المقاسة عندما يتلقى المرضى العلاج بشكل فعال. وفي بعض الحالات، يعتمد التركيز المستهدف أيضًا على الهدف العلاجي المحدد - على سبيل المثال، قد يتطلب التحكم في الرجفان الأذيني بواسطة الديجوكسين تركيزًا مستهدفًا يبلغ 2 نانوجرام/مل، في حين يتم التعامل مع قصور القلب عادةً بشكل كافٍ بتركيز مستهدف يبلغ 1 نانوجرام/مل.

Maintenance Dose

في أغلب الحالات السريرية، يتم إعطاء الأدوية بطريقة تحافظ على حالة ثابتة للدواء في الجسم، أي أن الكمية المعطاة مع كل جرعة تحل محل الدواء الذي تم التخلص منه منذ الجرعة السابقة. وبالتالي، فإن حساب جرعة الصيانة المناسبة هو الهدف الأساسي، التصفية هي أهم معلمة حركية دوائية يجب مراعاتها عند تحديد نظام جرعات الدواء في حالة مستقرة عقلانية. في حالة الاستقرار بالتركيز (TC) يجب أن يساوي معدل الجرعة ("معدل الدخول") معدل الإخراج ("معدل الخروج"). يتنبأ استبدال التركيز المستهدف في المعادلة (4) بمعدل جرعة الصيانة (C)

(9)

وبالتالي، إذا كان التركيز المستهدف المطلوب معروفًا، فإن التصفية لدى هذا المريض ستحدد معدل الجرعة. إذا تم إعطاء الدواء عن طريق مسار يكون فيه التوافر البيولوجي أقل من 100%، فيجب تعديل معدل الجرعة المتوقع بالمعادلة (9). للجرعات عن طريق الفم:

(10)

$$\text{Dosing rate}_{\text{oral}} = \frac{\text{Dosing rate}}{F_{\text{oral}}}$$

إذا تم إعطاء جرعات متقطعة، يتم حساب جرعة الصيانة من

(11)

Maintenance dose = Dosing rate × Dosing interval

(انظر المربع: مثال: حسابات جرعة الصيانة)

Example: Maintenance Dose Calculations

A target plasma **theophylline** concentration of 10 mg/L is desired to relieve acute bronchial asthma in a patient. If the patient is a nonsmoker and otherwise normal except for asthma, we may use the mean clearance given in **Table 3–1**, ie, 2.8 L/h/70 kg. Since the drug will be given as an intravenous infusion, F = 1.

$$\begin{aligned}\text{Dosing rate} &= \text{CL} \times \text{TC} \\ &= 2.8 \text{ L/h/70 kg} \times 10 \text{ mg/L} \\ &= 28 \text{ mg/h/70 kg}\end{aligned}$$

Therefore, in this patient, the infusion rate would be 28 mg/h/70 kg.

If the asthma attack is relieved, the clinician might want to maintain this plasma concentration using oral **theophylline**, which might be given every 12 hours using an extended-release formulation to approximate a continuous intravenous infusion. According to **Table 3–1**, F_{oral} is 0.96. When the dosing interval is 12 hours, the size of each maintenance dose would be:

$$\begin{aligned}\text{Maintenance dose} &= \text{Dosing Rate}/F \times \text{Dosing interval} \\ &= 28 \text{ mg/h}/0.96 \times 12 \text{ h} \\ &= 350 \text{ mg}\end{aligned}$$

A tablet or capsule size close to the ideal dose of 350 mg would then be prescribed at 12-hour intervals. If an 8-hour dosing interval was used, the ideal dose would be 233 mg; and if the drug was given once a day, the dose would be 700 mg. In practice, F could be omitted from the calculation since it is so close to 1.

لاحظ أن تركيز الحالة المستقرة الذي تم تحقيقه عن طريق التسريب المستمر أو التركيز المتوسط بعد الجرعات المتقطعة يعتمد فقط على التصفية. لا يلزم معرفة حجم التوزيع ونصف العمر لتحديد متوسط تركيز البلازما المتوقع من معدل جرعة معين أو للتنبؤ بمعدل الجرعة لتركيز مستهدف مرغوب. يوضح الشكل 3-6 أنه عند فترات جرعات مختلفة، سيكون لمنحنيات زمن التركيز قيم قصوى وحد أدنى مختلفة على الرغم من أن التركيز المتوسط سيكون دائمًا 10 مجم / لتر.

الشكل 3-6

العلاقة بين تكرار الجرعة والحد الأقصى والحد الأدنى لتركيزات البلازما عندما يكون تركيز الثيوفيلين في البلازما في حالة ثابتة 10 مجم/لتر مطلوبًا. يوضح الخط الأسود المتصاعد بسلاسة تركيز البلازما الذي تم تحقيقه من خلال التسريب الوريدي بجرعة 28 مجم/ساعة. الجرعة للإعطاء لمدة 8 ساعات (الخط البرتقالي) هي 224 مجم وللإعطاء لمدة 24 ساعة (الخط الأزرق) 672 مجم. في كل من الحالات الثلاث، يكون متوسط تركيز البلازما في حالة ثابتة 10 مجم/لتر.

إن تقديرات معدل الجرعة ومتوسط تركيزات الحالة الثابتة، والتي يمكن حسابها باستخدام التصفية، مستقلة عن أي نموذج حركي دوائي محدد. وعلى النقيض من ذلك، فإن تحديد تركيزات الحالة الثابتة القصوى والدنيا يتطلب افتراضات أخرى حول نموذج الحركة الدوائية. يفترض عامل التراكم (المعادلة [7]) أن توزيع الدواء هو نموذج مقصورة واحدة (انظر الشكل 3-2ب)، ويفترض توقع تركيز الذروة أن معدل الامتصاص أسرع بكثير من معدل الإخراج. لحساب التركيزات القصوى والدنيا المقدر في حالة سريرية، تكون هذه الافتراضات معقولة عادةً.

Loading Dose

عندما يكون الوقت اللازم للوصول إلى الحالة المستقرة ملحوظًا، كما هو الحال بالنسبة للأدوية ذات أعمار النصف الطويلة، فقد يكون من المرغوب فيه إعطاء جرعة تحميل ترفع على الفور تركيز الدواء في البلازما إلى التركيز المستهدف. من الناحية النظرية، لا يلزم حساب سوى مقدار جرعة التحميل - وليس معدل إعطائها - وهذا هو الحال، وفقًا لتقريب أولي. حجم التوزيع هو عامل التناسب الذي يربط الكمية الإجمالية للدواء في الجسم بالتركيز؛ إذا كان من المقرر أن تحقق جرعة التحميل التركيز المستهدف، فيمكن حسابها من المعادلة (12):

(12)

$$\begin{aligned} \text{Amount in the body} \\ \text{Loading dose} &= \text{immediately following} \\ &\text{the loading dose} \\ &= V \times TC \end{aligned}$$

بالنسبة لمثال الثيوفيللين الموضح في المربع، مثال: حسابات الجرعة الصيانة، ستكون الجرعة التحميلية 350 مجم (35 لتر \times 10 مجم/لتر) لشخص وزنه 70 كجم. بالنسبة لمعظم الأدوية، يمكن إعطاء الجرعة التحميلية كجرعة واحدة عن طريق طريقة الإعطاء المختارة.

،حتى هذه النقطة، تجاهلنا حقيقة مفادها أن بعض الأدوية تتبع حركية دوائية أكثر تعقيداً ومتعددة المقصورات، على سبيل المثال عملية التوزيع التي توضحها نموذج المقصورتين في الشكل 3-2. وهذا معقول في الغالبية العظمى من الحالات. ومع ذلك، في بعض الحالات قد لا يتم تجاهل مرحلة التوزيع، وخاصة فيما يتصل بحساب جرعات التحميل. إذا كان معدل الإدخال سريعًا بالنسبة للتوزيع (هذا صحيح دائمًا للإعطاء الوريدي السريع)، فإن تركيز الدواء في البلازما الناتج عن جرعة تحميل مناسبة - محسوبة باستخدام الحجم الظاهري للتوزيع - سيكون في البداية أعلى بكثير من المرغوب فيه. قد تحدث سمية شديدة، وإن كانت عابرة. قد يكون هذا مهمًا بشكل خاص، على سبيل المثال، في إعطاء دواء مضاد للاختلاج مثل الفينيتوين، حيث قد تحدث استجابة سامة فورية تقريبًا. وهكذا، في حين أن تقدير كمية جرعة التحميل قد يكون صحيحًا تمامًا، فإن معدل الإعطاء يمكن أن يكون في بعض الأحيان حاسمًا في منع تركيزات الدواء المفرطة، والإعطاء البطيء للدواء عن طريق الوريد (على سبيل المثال، على مدى ساعة بدلا من ثوان) هو دائما تقريبا ممارسة حكيمة.

عند إعطاء جرعات متقطعة، فإن جرعة التحميل المحسوبة من المعادلة (12) ستصل فقط إلى متوسط تركيز الحالة الثابتة ولن تتطابق مع تركيز الحالة الثابتة الأقصى (انظر الشكل 6-3). لمطابقة تركيز الحالة الثابتة الأقصى، يمكن حساب جرعة التحميل من المعادلة (13):

(13)

$$\text{Loading dose} = \text{Maintenance dose} \times \text{Accumulation factor}$$

TARGET CONCENTRATION INTERVENTION: APPLICATION OF PHARMACOKINETICS & PHARMACODYNAMICS TO DOSE INDIVIDUALIZATION

يمكن تطبيق المبادئ الأساسية الموضحة أعلاه على تفسير قياسات تركيز الدواء السريري على أساس ثلاثة متغيرات رئيسية للدوائية الحركية: معدل ومدى الإدخال، والتصفية، وحجم التوزيع (والمتغير المشتق، نصف العمر). بالإضافة إلى ذلك، قد يكون من وحساسية الأنسجة للدواء (Emax) الضروري النظر في متغيرين دوائيين ديناميكين: أقصى تأثير يمكن تحقيقه في الأنسجة المستهدفة قد تعدل الأمراض كل هذه المعلمات، والقدرة على التنبؤ بتأثير حالات المرض على هذه المعلمات مهمة في ضبط الجرعة (C50). بشكل صحيح في مثل هذه الحالات. (انظر المربع: استراتيجية التركيز المستهدف)

استراتيجية التركيز على الهدف

إن إدراك الدور الأساسي للتركيز في ربط الحرائك الدوائية والديناميكيات الدوائية يؤدي بطبيعة الحال إلى استراتيجية التركيز المستهدفة. ويمكن استخدام مبادئ الديناميكية الدوائية للتنبؤ بالتركيز المطلوب لتحقيق درجة معينة من التأثير العلاجي. ومن ثم يمكن تحقيق هذا التركيز المستهدف باستخدام مبادئ الحركة الدوائية للوصول إلى نظام جرعات مناسب (هولفورد، 1999): واستراتيجية التركيز المستهدفة هي عملية لتحسين الجرعة لدى الفرد على أساس استجابة بديلة مقاسة مثل تركيز الدواء

1. TC، اختر التركيز المستهدف

2. استنادًا إلى قيم السكان القياسية (على سبيل المثال، الجدول 1-3) مع التعديلات (CL) والتصفية (V) التنبؤ بحجم التوزيع لعوامل مثل الوزن ووظائف الكلى

3. CL و V و TC إعطاء جرعة التحميل أو جرعة الصيانة المحسوبة من

4. قياس استجابة المريض (بما في ذلك، عادةً، تركيز الدواء)

5. بناءً على الاستجابة المقاسة CL و V أو V قم بمراجعة

6. كرر الخطوات من 3 إلى 5، مع ضبط الجرعة المتوقعة لتحقيق التحكم في الجرعة

Pharmacokinetic Variables

A. مدخل

تعتمد كمية الدواء التي تدخل الجسم على مدى التزام المريض بالنظام الموصوف وعلى معدل ومدى انتقاله من موقع الإعطاء إلى الدم. يمكن اكتشاف الجرعة الزائدة أو الجرعة المنخفضة بالنسبة للجرعة الموصوفة - وهما جانبان من جوانب فشل الالتزام - في كثير من الأحيان من خلال قياسات التركيز عندما يتم الحصول على انحرافات جسيمة عن القيم المتوقعة. إذا وجد أن الالتزام كافٍ، فقد تكون اضطرابات الامتصاص في الأمعاء الدقيقة سببًا لتركيزات منخفضة بشكل غير طبيعي. نادرًا ما تكون الاختلافات في مدى التوافر البيولوجي ناتجة عن مخالفات في تصنيع تركيبة الدواء المعينة. والأكثر شيوعًا، أن الاختلافات في التوافر البيولوجي ترجع إلى التمثيل الغذائي أثناء الامتصاص.

B. التخليص

قد يكون من المتوقع حدوث تصفية غير طبيعية عندما يكون هناك ضعف كبير في وظيفة الكلى أو الكبد أو القلب. يعتبر تصفية الكرياتينين مؤشرًا كمياً مفيداً لوظيفة الكلى. وعلى العكس من ذلك، قد يكون تصفية الدواء مؤشرًا مفيداً للعواقب الوظيفية لفشل القلب أو الكلى أو الكبد، وغالبًا بدقة أكبر من النتائج السريرية أو الاختبارات المعملية الأخرى. على سبيل المثال، عندما تتغير وظيفة الكلى بسرعة، قد يكون تقدير تصفية المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية مؤشرًا أكثر دقة للترشيح الكبيبي من الكرياتينين في المصل. لقد ثبت أن أمراض الكبد تعمل على تقليل تصفية العديد من الأدوية وإطالة عمر النصف لها. ومع ذلك، بالنسبة للعديد من الأدوية الأخرى المعروفة بأنها تتخلص منها العمليات الكبدية، لم يتم ملاحظة أي تغيرات في التصفية أو عمر النصف مع أمراض الكبد المماثلة. وهذا يعكس حقيقة مفادها أن أمراض الكبد لا تؤثر دائمًا على التصفية الجوهرية للكبد. في الوقت الحاضر، لا يوجد مؤشر موثوق به لوظيفة استقلاب الأدوية في الكبد يمكن استخدامه للتنبؤ بالتغيرات في تصفية الكبد بطريقة مماثلة لاستخدام تصفية الكرياتينين كمؤشر لتصفية الأدوية الكلوية.

C. حجم التوزيع

يعكس الحجم الظاهري للتوزيع توازنًا بين الارتباط بالأنسجة، مما يقلل من تركيز البلازما ويجعل الحجم الظاهري أكبر، والارتباط ببروتينات البلازما، مما يزيد من تركيز البلازما ويجعل الحجم الظاهري أصغر. يمكن للتغيرات في الأنسجة أو ارتباط البلازما أن تغير الحجم الظاهري للتوزيع المحدد من قياسات تركيز البلازما. يعاني كبار السن من انخفاض نسبي في كتلة العضلات الهيكلية ويميلون إلى أن يكون لديهم حجم ظاهري أصغر لتوزيع الديجوكسين (الذي يرتبط ببروتينات العضلات). قد يكون حجم التوزيع مبالغًا فيه في

المرضى المصابين بالسمنة إذا كان يعتمد على وزن الجسم ولا يدخل الدواء الأنسجة الدهنية جيدًا، كما هو الحال مع الديدجوكسين على النقيض من ذلك، يتمتع الثيوفيلين بحجم توزيع مماثل لإجمالي مياه الجسم. تحتوي الأنسجة الدهنية على كمية من الماء تقريبًا مثل الأنسجة الأخرى، بحيث يكون الحجم الكلي الظاهري لتوزيع الثيوفيلين متناسبًا مع وزن الجسم حتى في المرضى المصابين بالسمنة.

يمكن أن يؤدي التراكم غير الطبيعي للسوائل - الوذمة، والاستسقاء، والانصباب الجنبي - إلى زيادة ملحوظة في حجم توزيع الأدوية مثل الجنتاميسين التي تكون محبة للماء ولها أحجام توزيع صغيرة.

D. HalfLife إزالة

إن الاختلافات بين نصف عمر التصفية ونصف عمر الإزالة مهمة في تحديد الآليات الأساسية لتأثير حالة المرض على التخلص من الدواء. على سبيل المثال، يزيد نصف عمر الإزالة للديازيبام مع تقدم عمر المريض. ومع ذلك، وجد في نفس المرضى أن تصفية الديازيبام لا تتغير مع تقدم العمر. إن زيادة نصف عمر الإزالة للديازيبام تنجم في الواقع عن تغيرات في حجم التوزيع مع تقدم العمر؛ والعمليات الأيضية المسؤولة عن التخلص من الديازيبام لا تتغير مع تقدم العمر.

Pharmacodynamic Variables

A. التأثير الأقصى

بغض النظر عن مدى ارتفاع تركيز الدواء، سيتم الوصول إلى نقطة لا (Emax) يجب أن يكون لجميع الاستجابات الدوائية أقصى تأثير يمكن بعدها تحقيق أي زيادة أخرى في الاستجابة.

إذا لم تؤد زيادة الجرعة لدى مريض معين إلى استجابة سريرية أخرى، فمن الممكن أن يكون التأثير الأقصى قد تم الوصول إليه. إن التعرف على التأثير الأقصى مفيد في تجنب الزيادات غير الفعالة في الجرعة مع خطر السمية المصاحبة لذلك.

B. حساسية

C50 تنعكس حساسية العضو المستهدف لتركيز الدواء من خلال التركيز المطلوب لإنتاج 50% من التأثير الأقصى، وهو يمكن الكشف عن انخفاض الحساسية للدواء عن طريق قياس تركيزات الدواء التي عادة ما ترتبط بالاستجابة العلاجية لدى المريض الذي لم يستجيب. وقد يكون هذا نتيجة لخلل في وظائف الجسم. على سبيل المثال، يؤدي ارتفاع البوتاسيوم في الدم إلى تقليل الاستجابة للديدجوكسين. أو نتيجة لتأثير الدواء المضاد. على سبيل المثال، تعمل حاصرات قنوات الكالسيوم على إضعاف الاستجابة التقلصية للديدجوكسين.

عادة ما يتم الإشارة إلى زيادة الحساسية تجاه الدواء من خلال الاستجابات المبالغ فيها للجرعات الصغيرة أو المتوسطة. ويمكن تأكيد الطبيعة الدوائية لهذه الحساسية من خلال قياس تركيزات الدواء المنخفضة نسبة إلى التأثير الملحوظ.

INTERPRETATION OF DRUG CONCENTRATION MEASUREMENTS

Clearance

إن التصفية هي العامل الأكثر أهمية في تحديد تركيزات الدواء. ويعتمد تفسير قياسات تركيزات الدواء على فهم واضح لثلاثة عوامل قد تؤثر على التركيزات التي تعكس التصفية: الجرعة، وتدفق الدم في الأعضاء، والوظيفة الجوهريّة للكبد أو الكلى. ويجب أخذ كل من هذه العوامل في الاعتبار عند تفسير التصفية المقدرة من قياس تركيز الدواء.

يجب أيضًا أن ندرك أن التغييرات في ارتباط البروتين قد تؤدي إلى اعتقاد غير حذر بوجود تغيير في التصفية بينما في الواقع لا يتغير إخراج الدواء (انظر المربع: ارتباط البروتين في البلازما: هل هو مهم؟). تشمل العوامل التي تؤثر على ارتباط البروتين ما يلي:

1. تركيز الألبومين: ترتبط الأدوية مثل الفينيتوين والساليسيلات والديسوبراميد بشكل مكثف بألبومين البلازما. تكون تركيزات الألبومين منخفضة في العديد من حالات المرض، مما يؤدي إلى انخفاض تركيزات الدواء الإجمالية.
2. تركيز جليكوبروتين ألفا 1 أسيد: جليكوبروتين ألفا 1 أسيد هو بروتين رابط مهم مع مواقع ربط للأدوية مثل الكينيدين الليدوكاين، والبروبرانولول. يزداد في الاضطرابات الالتهابية الحادة ويسبب تغيرات كبيرة في التركيز الكلي لهذه الأدوية في البلازما على الرغم من أن إزالة الدواء لا تتغير.
3. الارتباط بالبروتينات محدود السعة: يرتبط ارتباط الأدوية ببروتينات البلازما بقدر محدود. وتُظهر التركيزات العلاجية للساليسيلات والبريدنيزولون ارتباطًا بالبروتين يعتمد على التركيز. ولأن تركيز الدواء غير المرتبط يتحدد بمعدل الجرعة والتصفية غير المرتبطة - والتي لا تتغير بالارتباط بالبروتين، في حالة هذه الأدوية ذات نسبة الاستخلاص المنخفضة - فإن الزيادة في معدل الجرعة ستؤدي إلى تغييرات مقابلة في التركيز غير المرتبط المهم ديناميكيًا دوائيًا. وعلى النقيض من ذلك، سيزداد تركيز الدواء الإجمالي بسرعة أقل مما يوحي به معدل الجرعة حيث يقترب ارتباط البروتين من التشبع عند تركيزات أعلى.
4. الارتباط بخلايا الدم الحمراء: ترتبط الأدوية مثل السيكلوسبورين والتاكروليموس بشكل مكثف داخل خلايا الدم الحمراء. وعادة ما يتم قياس تركيزات الدم الكامل، وهي أعلى بحوالي 50 مرة من تركيز البلازما. سيؤدي انخفاض تركيز خلايا الدم الحمراء (الذي ينعكس في الهيماتوكريت) إلى انخفاض تركيز الدم الكامل دون تغيير في التركيزات النشطة دوائيًا. يساعد توحيد التركيزات إلى الهيماتوكريت القياسي في تفسير العلاقة بين التركيز والتأثير.

الارتباط ببروتينات البلازما: هل هو مهم؟

غالبًا ما يُشار إلى ارتباط بروتين البلازما كعامل يلعب دورًا في الحرائك الدوائية والديناميكا الدوائية وتفاعلات الأدوية. ومع ذلك، لا توجد أمثلة ذات صلة سريرية بالتغيرات في تصرف الدواء أو التأثيرات التي يمكن أن تُعزى بوضوح إلى التغيرات في ارتباط بروتين البلازما (بينيت وهونر، 2002). تبدو فكرة أن إزاحة دواء من بروتينات البلازما من شأنه أن يزيد من تركيز الدواء غير المرتبط ويزيد من تأثير الدواء، وربما ينتج سمية، آلية بسيطة وواضحة. لسوء الحظ، هذه النظرية البسيطة، المناسبة لأنبوب الاختبار، لا تعمل في الجسم، وهو نظام مفتوح قادر على التخلص من الدواء غير المرتبط

إن التغيير الذي يبدو دراماتيكيًا في الكسر غير المرتبط من 1% إلى 10% يؤدي إلى إطلاق أقل من 5% من إجمالي كمية الدواء في الجسم إلى المجمع غير المرتبط لأن أقل من ثلث الدواء في الجسم يرتبط ببروتينات البلازما حتى في الحالات الأكثر تطرفًا، على سبيل المثال، الوارفارين. بالطبع، سوف ينتشر الدواء المنزاح من بروتينات البلازما في جميع أنحاء حجم التوزيع، بحيث تؤدي زيادة بنسبة 5% في كمية الدواء غير المرتبط في الجسم إلى زيادة بنسبة 5% على الأكثر في الدواء غير المرتبط النشاط دوائيًا في موقع التأثير.

إذا زادت كمية الدواء غير المرتبط في البلازما بسبب الإزاحة من بروتينات البلازما، فإن معدل الإزالة سيزداد، وبعد أربعة أنصاف عمر، سيعود تركيز الدواء غير المرتبط إلى قيمته الثابتة السابقة (إذا لم يتغير التصفية غير المرتبطة). عندما تمت دراسة تفاعلات الأدوية المرتبطة بإزاحة ارتباط البروتين والتأثيرات المهمة سريريًا، وجد أن الدواء المُزاح هو أيضًا مثبط للتصفية، وأن التغيير في تصفية الدواء غير المرتبط هو الآلية ذات الصلة التي تفسر التفاعل

تكمُن الأهمية السريرية لارتباط بروتينات البلازما في المساعدة على تفسير تركيزات الأدوية المقاسة فقط. فعندما تكون بروتينات البلازما أقل من المعدل الطبيعي، فإن تركيزات الأدوية الكلية ستكون أقل ولكن التركيزات غير المرتبطة لن تتأثر.

Dosing History

إن سجل الجرعات الدقيق ضروري للحصول على أقصى قيمة من قياس تركيز الدواء. في الواقع، إذا كان سجل الجرعات غير معروف أو غير مكتمل، فإن قياس تركيز الدواء يفقد كل قيمته التنبؤية.

Timing of Samples for Concentration Measurement

نادرًا ما تكون المعلومات المتعلقة بمعدل ومدى امتصاص الدواء لدى مريض معين ذات أهمية سريرية كبيرة. يحدث الامتصاص عادةً خلال أول ساعتين بعد تناول جرعة الدواء ويختلف وفقًا لتناول الطعام والوضعية والنشاط. لذلك، من المهم تجنب سحب الدم حتى اكتمال الامتصاص (بعد حوالي ساعتين من تناول الجرعة عن طريق الفم). عادةً ما تكون محاولات قياس تركيزات الذروة في وقت مبكر بعد تناول الجرعة عن طريق الفم غير ناجحة وتؤثر على صحة القياس، لأنه لا يمكن للمرء أن يكون متأكدًا من اكتمال الامتصاص.

تستغرق بعض الأدوية، مثل الديجوكسين والليثيوم، عدة ساعات حتى تنتشر في الأنسجة. يجب أخذ عينات الديجوكسين بعد 6 ساعات على الأقل من آخر جرعة والليثيوم قبل الجرعة التالية (عادة بعد 24 ساعة من آخر جرعة). تنتشر الأمينوغلوكوزيدات بسرعة كبيرة، ولكن من الحكمة الانتظار لمدة ساعة بعد إعطاء الجرعة قبل أخذ العينة.

يمكن تقدير التصفية بسهولة من معدل الجرعة ومتوسط تركيز الحالة الثابتة. يجب ضبط توقيت عينات الدم بشكل مناسب لتقدير تركيز الحالة الثابتة. بشرط الاقتراب من الحالة الثابتة (ثلاثة أنصاف عمر على الأقل من الجرعة الثابتة)، فإن العينة التي يتم الحصول عليها بالقرب من نقطة منتصف فترة الجرعة ستكون عادةً قريبة من متوسط تركيز الحالة الثابتة وهي خيار أفضل من تركيز منخفض قبل الجرعة التالية مباشرةً.

Initial Predictions of Volume of Distribution & Clearance

A. حجم التوزيع

يتم حساب حجم التوزيع عادةً لمريض معين باستخدام وزن الجسم (يُفترض أن وزن الجسم 70 كجم للقيم الموضحة في الجدول 3-1)، إذا كان المريض يعاني من السمنة، فيجب حساب أحجام الأدوية التي لا تخترق الدهون بسهولة (على سبيل المثال، جنتاميسين، 1) (WT) كما هو موضح أدناه. الوزن الإجمالي للجسم (FFM) ديغوكسين، تاكروليموس، جيمسيتابين) من الكتلة الخالية من الدهون بالأمطار (HTM) بالكيلوجرام والطول

(أ14)

$$\text{For women: FFM (kg)} = \frac{37.99 \times \text{HTM}^2 \times \text{WT}}{35.98 \times \text{HTM}^2 + \text{WT}}$$

(14b)

$$\text{For men: FFM (kg)} = \frac{42.92 \times \text{HTM}^2 \times \text{WT}}{30.93 \times \text{HTM}^2 + \text{WT}}$$

يُظهر المرضى الذين يعانون من الوذمة أو الاستسقاء أو الانصباب الجنبي حجم توزيع أكبر للمضادات الحيوية الأمينوغلوكوزيدية (على سبيل المثال، جنتاميسين) مما هو متوقع من وزن الجسم. في مثل هؤلاء المرضى، يجب تصحيح الوزن على النحو التالي: اطرح تقديرًا لوزن تراكم السوائل الزائدة من الوزن المقاس. استخدم وزن الجسم "الطبيعي" الناتج لحساب حجم التوزيع الطبيعي. أخيرًا، يجب زيادة هذا الحجم الطبيعي بمقدار 1 لتر لكل كيلوغرام مقدر من السوائل الزائدة. هذا التصحيح مهم بسبب أحجام التوزيع الصغيرة نسبيًا لهذه الأدوية القابلة للذوبان في الماء.

B. التخلص

تتطلب الأدوية التي يتم تصفيتها عن طريق الكلى غالبًا تعديل التصفية بما يتناسب مع وظائف الكلى. ويمكن تقدير ذلك بسهولة من خلال تصفية الكرياتينين، والتي يتم حسابها من خلال قياس واحد للكرياتينين في المصل ومعدل إنتاج الكرياتينين المتوقع.

إن معدل إنتاج الكرياتينين المتوقع لدى النساء هو 85% من القيمة المحسوبة لأن لديهن كتلة عضلية أصغر لكل كيلوغرام، وكتلة العضلات هي التي تحدد إنتاج الكرياتينين. تنخفض كتلة العضلات كجزء من وزن الجسم مع التقدم في السن، وهذا هو سبب ظهور العمر في معادلة كوكروفوت-جولت لتقدير تصفية الكرياتينين* إن انخفاض وظائف الكلى مع التقدم في السن لا يحدث بسبب انخفاض إنتاج الكرياتينين ولكن بسبب فقدان التدريجي للنيفرونات. سيؤدي فقدان النيفرونات إلى تقليل تصفية الكرياتينين وزيادة الكرياتينين في المصل. سينعكس هذا الارتفاع في الكرياتينين في المصل في تقدير تصفية الكرياتينين

نظرًا لصعوبة الحصول على عينات بول كاملة، فإن تصفية الكرياتينين المحسوبة من الكرياتينين في المصل تكون عادةً أكثر موثوقية من التقديرات القائمة على عينات البول. يمكن اعتبار الكتلة الخالية من الدهون (المعادلة [14]) بدلاً من الوزن الكلي للجسم بالنسبة للمرضى المصابين بالسمنة، ويجب إجراء تصحيح لهزال العضلات لدى المرضى المصابين بأمراض خطيرة

Revising Individual Estimates of Volume of Distribution & Clearance

إن النهج السليم لتفسير تراكيز الأدوية يقوم على مقارنة تنبؤات المعلمات الحركية الدوائية والتراكيز المتوقعة بالقيم المقاسة. وإذا لهذا المريض باستخدام CL أو V اختلفت التراكيز المقاسة عن القيم المتوقعة بأكثر من 20%، فيجب حساب التقديرات المعدلة لـ CL، أو V المعادلة (1) أو المعادلة (2). وإذا كان التغيير المحسوب أكثر من زيادة بنسبة 100% أو انخفاض بنسبة 50% في فحص الافتراضات التي تم إجراؤها حول توقيت العينة وتاريخ الجرعات بشكل نقدي

على سبيل المثال، إذا كان المريض يتناول 025 ملغ من الديجوكسين يوميًا، فقد يتوقع الطبيب أن يكون تركيز الديجوكسين حوالي 1 CLrenal 4 نانوغرام/مل. ويستند هذا إلى القيم النموذجية للتوافر البيولوجي بنسبة 70% والتصفية الكلية بحوالي 7 لتر/ساعة لتر/ساعة). إذا كان المريض يعاني من قصور في القلب، فإن تركيز الديجوكسين غير الكلوي CLnonrenal 3، لتر/ساعة. قد ينخفض التصفية (الكبدية) إلى النصف بسبب احتقان الكبد ونقص الأكسجين، وبالتالي يصبح التصفية المتوقعة 55 لتر/ساعة ومن المتوقع بعد ذلك أن يكون التركيز حوالي 13 نانوجرام/مل. لنفترض أن التركيز المقاس فعليًا هو 2 نانوجرام/مل. يقترح المنطق السليم تقسيم الجرعة اليومية إلى النصف لتحقيق تركيز مستهدف يبلغ 1 نانوجرام/مل. هذا النهج يعني تصفية منقحة تبلغ 35 لتر/ساعة. قد تعكس التصفية الأصغر مقارنة بالقيمة المتوقعة 55 لتر/ساعة ضعفًا إضافيًا في وظائف الكلى بسبب قصور القلب

غالبًا ما تكون هذه التقنية مضللة إذا لم يتم الوصول إلى حالة مستقرة. يجب أن تمر أسبوع واحد على الأقل من الجرعات المنتظمة (أربعة أنصاف عمر) قبل أن تصبح الطريقة الضمنية موثوقة. يجب النظر في أدوات الجرعات التي تستخدم نماذج الحركية الدوائية المطورة من مجموعات المرضى التمثيلية للتنبؤ بشكل أكثر موثوقية بالجرعات الفردية بناءً على استجابة المريض المقاسة (على سبيل المثال، www.nextdose.org، المثال

تبلغ نسبة التصفية الكلوية الكلوية القياسية للديجوكسين سبعة وستون بالمائة، لذا فإن التصفية الكلوية القياسية هي 9×067 لتر/ساعة = 6 لتر/ساعة/كجم مع تصفية الكرياتينين 100 مل/دقيقة والتصفية غير الكلوية هي $(1 - 067) \times 9$ لتر/ساعة = 3 لتر/ساعة/كجم (انظر الجدول 1-3 لمعايير الحركة الدوائية القياسية). تبلغ تصفية الكرياتينين المتوقعة لديها 22 مل/دقيقة (كوكروفت وجولت)، لذا بالنسبة للديجوكسين، تبلغ تصفية الكلى لديها $6 \times 22/100 \times 60/70 = 11$ لتر/ساعة، والتصفية غير الكلوية $27 \times 60/70 = 26$ لتر/ساعة، والتصفية الكلوية 37 لتر/ساعة. معدل جرعة الصيانة الوريدية هو 1 ميكروجرام/لتر $\times 37 = 37$ = لتر/ساعة = 37 ميكروجرام/ساعة. تتطلب الجرعة الفموية اليومية ذات التوافر البيولوجي 07 جرعة صيانة يومية $24 \times 37/07 = 127$ ميكروجرام/يوم. الجرعة العملية هي قرصان بجرعة 625 ميكروجرام يوميًا 127 .

معادلة كوكروفت-جولت موجودة في الفصل 60*

REFERENCES

Benet LZ, Hoener B: أهمية سريرية كبيرة: ليس لها ارتباط بروتين البلازما ليس لها أهمية سريرية كبيرة. Clin Pharmacol Ther 200271:115؛ [PubMed: 11907485]

Holford NHG: 2020 علم الأدوية السريرية، <http://holfordfmhsauklandacnz/teaching/pharmacometrics/advancedphp>.

Holford NHG: 2000 ما بعد عام 2000. Br J Clin Pharmacol 199948:9؛ [PubMed: 10383553]

هولفورد ن، هيويا، أندرسون ب: معيار حركة الدواء للأطفال والبالغين. مجلة علوم الصيدلة 2013؛ 102: 2941 [PubMed: 23650116]

Clin Pharmacokinetics 19816:429؛ [PubMed: 7032803]. فهم العلاقة بين الجرعة والتأثير: LB شينر، NHG هولفورد

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل الرابع: التحول الحيوي للأدوية

ماريا الميرا كوريا

CASE STUDY

دراسة الحالة

حضرت امرأة تبلغ من العمر 40 عامًا إلى قسم الطوارئ في المستشفى المحلي الخاص بها وهي مشوشة بعض الشيء، وتشكو من ألم في منتصف الصدر وآلام في البطن وارتعاش وفيء لمدة يومين. واعترفت بتناول "حفنة" من عقار لورسيت (هيدروكودون/أسيتامينوفين، وهو مزيج من المسكنات الأفيونية وغير الأفيونية)، وسوما (كاريسوبودول، وهو مخ للعضلات يعمل على مركز الجسم)، وسيمبالتا (دولوكستين هيدروكلوريد، وهو مضاد للاكتئاب/مضاد للألم العضلي الليفي) قبل يومين. وعند الفحص البدني، أظهرت صلابة عينيها تغيرًا في اللون الأصفر. تكشف التحاليل المخبرية للدم المسحوب خلال ساعة من دخولها إلى *المستشفى عن وظائف الكبد غير الطبيعية كما هو موضح من خلال المؤشرات المتزايدة: الفوسفاتيز القلوي 302 (41-133) البيليريونين 333 مجم/ديسيلتر *، (0-35) 1045 (AST) أسبارتات أمينوترانسفيراز *، (56-7) 351 (ALT) ألانين أمينوترانسفيراز وزمن البروثرومبين 198 ثانية (11-15) * بالإضافة إلى ذلك، يتم تقليل بيكربونات البلازما، ولديها معدل ترشيح كبيبي * (12-01) منخفض بنسبة 45% عن القيمة الطبيعية في عمرها، وارتفاع الكرياتينين في المصل، ونيروجين اليوريا في الدم، وانخفاض ملحوظ في نسبة الجلوكوز في الدم بمقدار 35 مجم/ديسيلتر، وتركيز الأسيتامينوفين في البلازما بمقدار 75 ميكروجرام/مل (10-20) * إن في ضوء هذه المعطيات، كيف ستصرفون في إدارة هذه (HCV) عيار مصلها إيجابي بشكل ملحوظ لفيروس التهاب الكبد سي القضية؟

القيم الطبيعية موجودة بين قوسين *

، يتعرض البشر يوميًا لمجموعة واسعة من المركبات الغريبة التي تسمى المواد الغريبة - وهي مواد يتم امتصاصها عبر الرئتين أو الجلد أو في أغلب الأحيان، يتم تناولها إما عن غير قصد كمركبات موجودة في الطعام والشراب أو عمدًا كأدوية لأغراض علاجية أو "ترفيهية". قد يكون التعرض للمواد الغريبة البيئية غير مقصود وعرضي أو - عندما تكون موجودة كمكونات للهواء والماء والطعام - لا مفر منه. بعض المواد الغريبة غير ضارة، ولكن العديد منها يمكن أن تثير استجابات بيولوجية. غالبًا ما تعتمد مثل هذه الاستجابات البيولوجية على تحويل المادة الممتصة إلى مستقلب نشط. المناقشة التالية تنطبق على المواد الغريبة بشكل عام (بما في ذلك الأدوية) وإلى حد ما على المركبات الذاتية.

لماذا يعد التحول الحيوي للأدوية ضروريًا؟

يُعتقد أن أنظمة التحول الحيوي للأدوية الثديية قد تطورت أولاً من الحاجة إلى إزالة السموم والتخلص من المنتجات البيولوجية والسموم النباتية والبكتيرية، والتي امتدت لاحقًا إلى الأدوية وغيرها من المواد الغريبة البيئية. يلعب الإخراج الكلوي دورًا محوريًا في إنهاء

النشاط البيولوجي لبعض الأدوية، وخاصة تلك التي لها أحجام جزيئية صغيرة أو تمتلك خصائص قطبية، مثل المجموعات الوظيفية التي يتم تأينها بالكامل عند درجة الحموضة الفسيولوجية. ومع ذلك، لا تمتلك العديد من الأدوية مثل هذه الخصائص الفيزيائية والكيميائية. تميل الجزيئات العضوية النشطة دوائيًا إلى أن تكون محبة للدهون وتظل غير متأينة أو متأينة جزئيًا فقط عند درجة الحموضة الفسيولوجية؛ يتم إعادة امتصاصها بسهولة من الترشيح الكببي في النيفرون. غالبًا ما ترتبط بعض المركبات المحبة للدهون بقوة بروتينات البلازما وقد لا يتم ترشيحها بسهولة في الكبيبة. وبالتالي، فإن معظم الأدوية سيكون لها مدة عمل طويلة إذا كان إنهاء عملها يعتمد فقط على الإخراج الكلوي.

إن عملية بديلة يمكن أن تؤدي إلى إنهاء أو تغيير النشاط البيولوجي هي عملية التمثيل الغذائي. وبشكل عام، تتحول المواد الغريبة المحبة للدهون إلى منتجات أكثر قطبية وبالتالي يتم إفرازها بسهولة أكبر. إن الدور الذي تلعبه عملية التمثيل الغذائي في تعطيل الأدوية القابلة للذوبان في الدهون يمكن أن يكون دراماتيكيًا للغاية. على سبيل المثال، فإن الباربيتورات المحبة للدهون مثل الثيوبنتال والبنثوباربيتال قد يكون لها عمر نصف طويل للغاية إذا لم يتم تحويلها الأيضي إلى مركبات أكثر قابلية للذوبان في الماء.

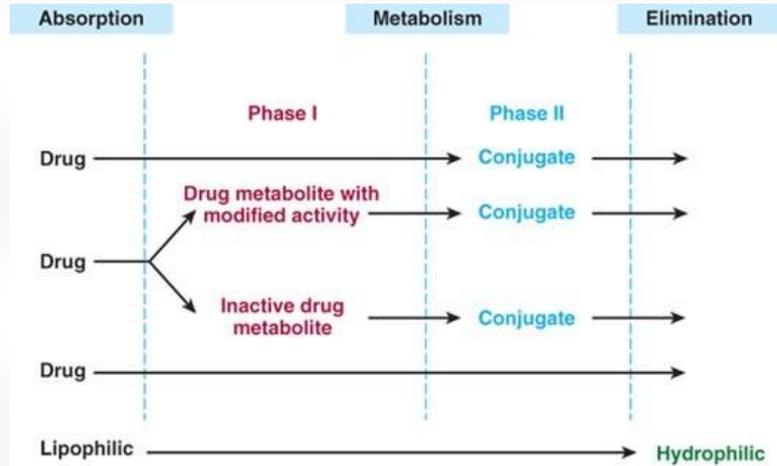
غالبًا ما تكون المنتجات الأيضية أقل نشاطًا دوائيًا من الدواء الأصلي وقد تكون غير نشطة. ومع ذلك، فإن بعض منتجات التحول الحيوي لها نشاط معزز أو خصائص سامة. ومن الجدير بالذكر أن تخليق الركائز الذاتية مثل الهرمونات الستيرويدية والكوليسترول ومجانسات فيتامين د والنشطة والأحماض الصفراوية ينطوي على العديد من المسارات التي تحفزها الإنزيمات المرتبطة باستقلاب المواد الغريبة. أخيرًا، تم استغلال إنزيمات استقلاب الأدوية في تصميم الأدوية الأولية غير النشطة دوائيًا والتي يتم تحويلها إلى جزيئات نشطة في الجسم.

THE ROLE OF BIOTRANSFORMATION IN DRUG DISPOSITION

تحدث أغلب التحولات الحيوية الأيضية في مرحلة ما بين امتصاص الدواء في الدورة الدموية وإخراجه عن طريق الكلى. تحدث بعض التحولات في تجويف الأمعاء أو جدار الأمعاء. بشكل عام، يمكن تصنيف كل هذه التفاعلات ضمن فئتين رئيسيتين تسمى تفاعلات المرحلة الأولى والمرحلة الثانية (الشكل 1-4).

الشكل 1-4

تفاعلات المرحلة الأولى والمرحلة الثانية والإزالة المباشرة في التوزيع البيولوجي للدواء. قد تسبق تفاعلات المرحلة الثانية أيضًا تفاعلات المرحلة الأولى.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

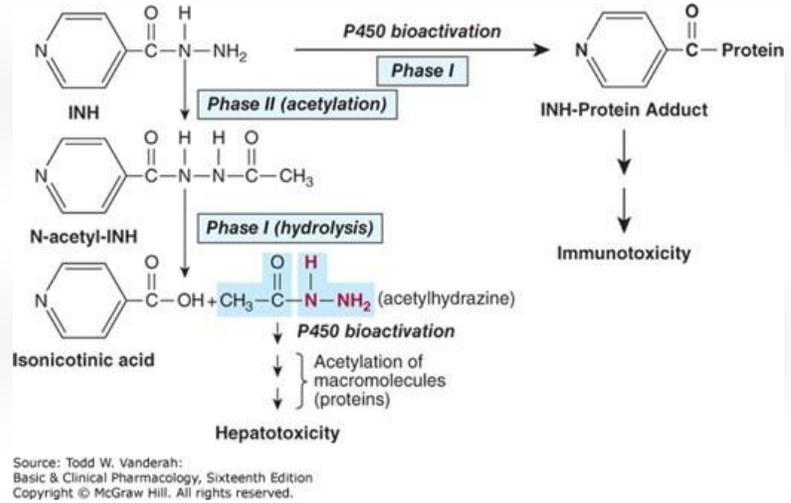
عادةً ما تعمل تفاعلات المرحلة الأولى على تحويل الدواء الأصلي إلى مستقلب أكثر استقطابًا عن طريق إدخال أو إزالة مجموعة غالبًا ما تكون هذه المستقبلات غير نشطة، على الرغم من أنه في بعض الحالات، يتم تعديل النشاط. (-OH، -NH₂، -SH) وظيفية فقط أو حتى تعزيره.

إذا كانت المستقبلات من المرحلة الأولى قطبية بدرجة كافية، فقد يتم إفرازها بسهولة. ومع ذلك، لا يتم التخلص من العديد من منتجات المرحلة الأولى بسرعة وتخضع لتفاعل لاحق حيث تتحد ركيزة داخلية مثل حمض الجلوكورونيك أو حمض الكبريتيك أو حمض الأسيتيك أو حمض أميني مع المجموعة الوظيفية المدمجة حديثًا لتشكيل مركب قطبي للغاية. مثل هذا الاقتران أو التفاعلات التركيبية هي السمات المميزة لعملية التمثيل الغذائي للمرحلة الثانية. تخضع مجموعة كبيرة ومتنوعة من الأدوية لتفاعلات التحول الحيوي المتتالية هذه، على الرغم من أنه في بعض الحالات، قد يمتلك الدواء الأصلي بالفعل مجموعة وظيفية قد تشكل مركبًا بشكل مباشر. على سبيل المثال، من المعروف أن مجموعة الهيدرازيد في الإيزونيازيد تشكل مركب ناسيتيل في تفاعل المرحلة الثانية. هذا المركب هو ركيزة لتفاعل من النوع الأول، أي التحلل المائي إلى حمض إيزونيكوتينيك (الشكل 2-4). وبالتالي، قد تسبق تفاعلات المرحلة الثانية تفاعلات المرحلة الأولى بالفعل.

الشكل 2-4

إلى مستقلب سام للكبد. لاحظ أن الإيزونيازيد يمكن أن يخضع أيضًا للتنشيط الحيوي (INH) التنشيط في المرحلة الثانية للإيزونيازيد التي تستقلبه. في بعض P450s إلى الجذر الأسيل الإيزونيكوتيني الذي يمكنه مهاجمة البروتينات الكبدية بما في ذلك P450 بواسطة الأفراد، يؤدي هذا إلى سمية مناعية غير طبيعية حيث تتحلل البروتينات التي تم استخلاصها من الإيزونيازيد بشكل بروتيني إلى بيتيدات مؤكسدة إيزونيكوتينية تعمل كمستضدات ذاتية تولد أجسامًا مضادة ذاتية مناعية مسببة للأمراض. يمكن أن تتفاعل أجسام

داخل الخلايا والتي يتم دمجها في غشاء الخلية ولكنها معرضة خارج الخلية، مما P450s مع جزء صغير من INHP450 مضادة ذاتية يؤدي إلى إصابة خلايا الكبد.



أين تحدث التحولات الحيوية للأدوية؟

على الرغم من أن كل نسيج لديه بعض القدرة على استقلاب الأدوية، فإن الكبد هو العضو الرئيسي لاستقلاب الأدوية. وتشمل الأنسجة الأخرى التي تظهر نشاطًا كبيرًا الجهاز الهضمي والرئتين والجلد والكلى والدماغ. بعد الإعطاء عن طريق الفم، يتم امتصاص العديد من الأدوية (على سبيل المثال، إيزوبروتيرينول، ميبيريدين، بنتازوسين، مورفين) سليمة من الأمعاء الدقيقة ونقلها أولاً عبر نظام البوابة إلى الكبد، حيث تخضع لاستقلاب مكثف. تسمى هذه العملية تأثير المرور الأول (انظر الفصل 3). يتم استقلاب بعض الأدوية، التي يتم تناولها عن طريق الفم (على سبيل المثال، كلونازيام، كلوربرومازين، سيكلوسبورين) على نطاق أوسع في الأمعاء مقارنة بالكبد في حين تخضع أدوية أخرى (على سبيل المثال، ميدازولام) لاستقلاب معوي كبير (~50%). وبالتالي، يمكن أن يساهم التمثيل الغذائي المعوي في التأثير الإجمالي للمرور الأول، وقد يعتمد الأفراد الذين يعانون من ضعف وظائف الكبد بشكل متزايد على هذا التمثيل الغذائي المعوي للتخلص من الدواء. قد يؤدي اختلال التمثيل الغذائي المعوي لبعض الأدوية (مثل فيلوديبين وسيكلوسبورين أ) أيضًا من Firstpass قد تحدث تأثيرات (انظر أدناه، DDIs) إلى ارتفاع كبير في مستويات البلازما والتفاعلات الدوائية ذات الصلة السريعة التوافر البيولوجي للأدوية التي يتم تناولها عن طريق الفم (مثل الليدوكاين) بشكل كبير لدرجة أنه يجب استخدام طرق بديلة للإعطاء لتحقيق مستويات دم فعالة علاجيًا. علاوة على ذلك، تؤدي الأمعاء السفلية كائنات دقيقة معوية قادرة على العديد من تفاعلات التحول الحيوي. بالإضافة إلى ذلك، يمكن استقلاب الأدوية عن طريق حمض المعدة (مثل البنسلين)، أو عن طريق الإنزيمات الهضمية (مثل البوليبيبتيدات مثل الأنسولين)، أو عن طريق الإنزيمات الموجودة في جدار الأمعاء (مثل الكاتيكولامينات المحاكية للودي).

على الرغم من أن التحول الحيوي للأدوية في الجسم الحي يمكن أن يحدث عن طريق تفاعلات كيميائية تلقائية غير محفزة، فإن معظم التحولات يتم تحفيزها بواسطة إنزيمات خلوية محددة. على المستوى دون الخلوي، قد توجد هذه الإنزيمات في الشبكة الإندوبلازمية، أو الميتوكوندريا، أو السيتوبلازم، أو الليزوزومات، أو حتى الغلاف النووي أو الغشاء البلازمي.

MICROSOMAL MIXED FUNCTION OXIDASE SYSTEM & PHASE I REACTIONS

توجد العديد من إنزيمات استقلاب الأدوية في أغشية الشبكة الإندوبلازمية المحبة للدهون في الكبد والأنسجة الأخرى. عندما يتم عزل هذه الأغشية الصفائحية عن طريق التجانس وتجزئة الخلية، فإنها تتجدد إلى حويصلات تسمى الميكروسومات. تحتفظ الميكروسومات بمعظم الخصائص المورفولوجية والوظيفية للأغشية السليمة، بما في ذلك السمات السطحية الخشنة والناعمة للشبكة الإندوبلازمية الخشنة (المرصعة بالريبوسومات) والناعمة (بدون ريبوسومات). في حين تميل الميكروسومات الخشنة إلى أن تكون مخصصة لتخليق البروتين، فإن الميكروسومات الملساء غنية نسبيًا بالإنزيمات المسؤولة عن استقلاب الأدوية المؤكسدة. على أو أحادي، (MFOs) وجه الخصوص، تحتوي على فئة مهمة من الإنزيمات المعروفة باسم أكسيدازات الوظائف المختلفة (NADPH) فوسفات ثنائي نيوكليوتيد الأدينين نيكوتيناميد) الأكسجيناز. يتطلب نشاط هذه الإنزيمات كلاً من عامل الاختزال والأكسجين الجزيئي؛ في التفاعل النموذجي، يتم استهلاك (اختزال) جزيء واحد من الأكسجين لكل جزيء ركيزة، مع ظهور ذرة أكسجين واحدة في المنتج والأخرى في شكل ماء.

في عملية الأكسدة والاختزال هذه، يلعب إنزيمان ميكروسوميان دورًا رئيسيًا. الأول هو فلافوبروتين، وهو أكسيدريدوكتاز السيتوكروم بي وثنائي (FMN) (سي بي آر، أو بي آر). يحتوي مول واحد من هذا الإنزيم على مول واحد من كل من أحادي نيوكليوتيد الفلافين 450 أما الإنزيم الميكروسومي الثاني فهو بروتين هيموبروتين يسمى السيتوكروم بي 450، والذي يعمل (FAD) نيوكليوتيد الفلافين الأدينين بمثابة أكسيداز طرفي. في الواقع، يحتوي الغشاء الميكروسومي على أشكال متعددة من هذا البروتين الهيموبروتين، ويزداد هذا التعدد بالإعطاء المتكرر أو التعرض لمواد كيميائية خارجية (انظر النص التالي). يشتق اسم السيتوكروم بي 450 (المختصر باسم بي 450 أو سي واي بي) من الخصائص الطيفية لهذا البروتين الهيموبروتين. في اختزاله، يتم إنتاجه في بلازما الدم.

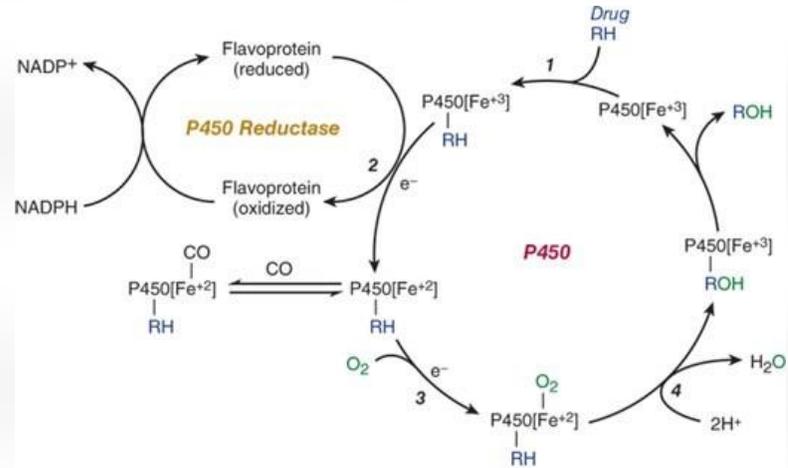
(شكل الحديدوز)، فهو يرتبط بأول أكسيد الكربون ليعطي مركبًا يمتص الضوء إلى أقصى حد عند 450 نانومتر. تساهم الوفرة النسبية لخطوة تحد من معدل أكسدة الأدوية الكبدية P450 مقارنة بوفرة الاختزال في الكبد، في جعل اختزال الهيم، P450s

والأكسجين الجزيئي. يتم تقديم مخطط مبسط، NADPH، و P450، واختزال P450، تتطلب أكسدة الأدوية الميكروسومية وجود مع ركيزة الدواء لتكوين مركب ثنائي (الخطوة 1). يتبرع (Fe+3) المؤكسد P450 لدورة الأكسدة في الشكل 3-4. باختصار، يتحد بالكترون إلى NADPH

والذي يعمل على اختزال، (b5 أو حتى السيتوكروم الميكروسومي) P450 عبر نفس إنزيم اختزال NADPH يتم إدخال إلكترون ثانٍ من الركيزة (الخطوة 3). ينقل هذا المعقد بدوره الأكسجين المنشط إلى - P450 - "الأكسجين الجزيئي وتكوين معقد "الأكسجين المنشط ركيزة الدواء لتكوين المنتج المؤكسد (الخطوة 4)

الشكل 3-4

المستقلب المؤكسد، ROH، الدواء الأصلي؛ RH، الإلكترون؛ e-، دورة السيتوكروم بي 450 في أكسدة الأدوية.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

تسمح خصائص الأكسدة القوية لهذا الأكسجين المنشط بأكسدة عدد كبير من الركائز. خصوصية الركيزة منخفضة جدًا لهذا المركب الإنزيمي. الذوبان العالي في الدهون هو السمة البنوية المشتركة الوحيدة لمجموعة واسعة من الأدوية والمواد الكيميائية غير ذات الصلة بنيويًا والتي تعمل كركائز في هذا النظام (الجدول 1-4). ومع ذلك، بالمقارنة مع العديد من الإنزيمات الأخرى بما في ذلك إنزيمات هي محفزات بطيئة بشكل ملحوظ، وتفاعلات التحول الحيوي للدواء بطيئة P450s المرحلة الثانية، فإن

الجدول 1-4

تفاعلات المرحلة الأولى

Pelkonen O et al: تثبيط وتحفيز إنزيمات السيتوكروم بي 450 البشرية: الحالة الحالية. Arch Toxicol 2008;82:667-674. [PubMed: 18618097]

إن المنظمات الأساسية التي تتحكم في امتياز وصف الأدوية في الولايات المتحدة هي مجالس الولايات، وذلك بموجب الصلاحيات المفوضة لها من قبل الهيئات التشريعية للولايات. وقد حاولت العديد من مجالس الولايات تخصيص قدر من المسؤولية الأساسية عن وصف الأدوية للأطباء من خلال اشتراط أن يعمل المهني المساعد مع الطبيب أو تحت إشرافه وفقاً لبروتوكول محدد. وفي ولاية كاليفورنيا، يجب أن يتضمن هذا البروتوكول بياناً بمتطلبات التدريب والإشراف والتوثيق للترتيب ويجب أن يحدد متطلبات الإحالة والقيود المفروضة على قائمة الأدوية التي يجوز وصفها (أي قائمة الأدوية) وطريقة التقييم من قبل الطبيب المشرف. ويجب أن يكون البروتوكول مكتوباً ويجب تحديثه بشكل دوري

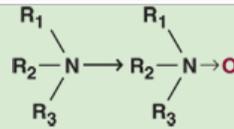
Reaction Class	Structural Change	Drug Substrate
		Oxidations
		Cytochrome P450-dependent oxidations:

Curr Drug Metab 2014;15:791-794. [PubMed: 25705905]

كان الحق في وصف الأدوية تقليدياً مسؤولية الطبيب أو المعالج بالعظام أو طبيب الأسنان أو أخصائي طب الأقدام أو الطبيب البيطري. وتشمل عملية وصف الأدوية الآن - في عدد من الولايات وبدرجات متفاوتة - الصيدلة والممرضات الممارسات والممرضات القابلات ومساعدي الأطباء وأطباء العيون (انظر أدناه؛ الجدول 66-2). وقد حدثت تغييرات أخرى في أعقاب جائحة كوفيد-19 (انظر أدناه). قد يتم ترخيص أخصائي العلاج الطبيعي لوصف الأدوية ذات الصلة بممارساتهم في بعض الولايات. وقد عزز تطوير منظمات صيانة الصحة الكبيرة هذا التوسع في حقوق وصف الأدوية بشكل كبير لأنه يوفر لهذه الهيئات الاقتصادية القوية للغاية طريقة لتقليل نفقاتها

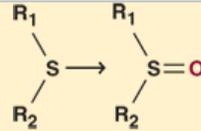
Aromatic hydroxylations		Acetanilide, propranolol, phenobarbital, phenytoin, phenylbutazone, amphetamine, warfarin, 17 α -ethinyl estradiol, naphthalene, benzpyrene
Aliphatic hydroxylations	$\begin{aligned} \text{RCH}_2\text{CH}_3 &\longrightarrow \text{RCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{RCH}_2\text{CH}_3 &\longrightarrow \begin{array}{c} \text{RCHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array} \end{aligned}$	Amobarbital, pentobarbital, secobarbital, chlorpropamide, ibuprofen, meprobamate, glutethimide, phenylbutazone, digitoxin
Epoxidation	$\text{RCH}=\text{CHR} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad / \quad \diagup \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{R} \end{array}$	Aldrin
Oxidative dealkylation		
N-Dealkylation	$\text{RNHCH}_3 \longrightarrow \text{RNH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$	Morphine, ethylmorphine, benzphetamine, aminopyrine, caffeine, theophylline
O-Dealkylation	$\text{ROCH}_3 \longrightarrow \text{ROH} + \text{CH}_2\text{O}$	Codeine, p-nitroanisole
S-Dealkylation	$\text{RSCH}_3 \longrightarrow \text{RSH} + \text{CH}_2\text{O}$	6-Methylthiopurine, methitural
N-Oxidation		
Primary amines	$\text{RNH}_2 \longrightarrow \text{RNHOH}$	Aniline, chlorphentermine
Secondary amines		2-Acetylaminofluorene, acetaminophen

Tertiary amines



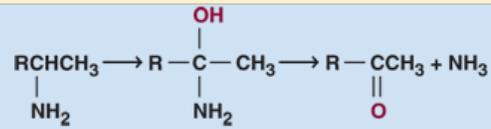
Necotine, methaqualone

S-Oxidation



Thioridazine, cimetidine,
chlorpromazine

Deamination



Amphetamine, diazepam

.منغ كيو، لين كيه: التفاعلات الدوائية بين الأدوية العشبية والأدوية الموصوفة: التركيز على إنزيمات وناقلات التمثيل الغذائي للأدوية

من يحق له وصف الدواء؟

Desulfuration	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ C=S \\ \\ R_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} R_1 \\ \\ C=O \\ \\ R_2 \end{array}$	Thiopental
	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ P=S \\ \\ R_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} R_1 \\ \\ P=O \\ \\ R_2 \end{array}$	Parathion
Dechlorination	$CCl_4 \longrightarrow [CCl_3\cdot] \longrightarrow CHCl_3$	Carbon tetrachloride
Cytochrome P450-independent oxidations:		
Flavin monooxygenase (Ziegler's enzyme)	$R_3N \longrightarrow R_3N^+ \rightarrow O^- \xrightarrow{H^+} R_3N^+OH$	Chlorpromazine, amitriptyline, benzphetamine
	$\begin{array}{c} RCH_2N-CH_2R \\ \qquad \qquad \\ H \qquad \qquad \qquad OH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} RCH=N-CH_2R \\ \\ O^- \end{array}$	Desipramine, nortriptyline
	$\begin{array}{c} -N \\ // \\ C-SH \\ // \\ -N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} -N \\ // \\ C-SOH \\ // \\ -N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} -N \\ // \\ C-SO_2H \\ // \\ -N \end{array}$	Methimazole, propylthiouracil
Amine oxidases	$RCH_2NH_2 \longrightarrow RCHO + NH_3$	Phenylethylamine, epinephrine
Dehydrogenations	$RCH_2OH \longrightarrow RCHO$	Ethanol
Reductions		
Azo reductions	$RN=NR_1 \longrightarrow RNH-NHR_1 \longrightarrow RNH_2 + R_1NH_2$	Prontosil, tartrazine
Nitro reductions	$RNO_2 \longrightarrow RNO \longrightarrow RNHOH \longrightarrow RNH_2$	Nitrobenzene, chloramphenicol, clonazepam, dantrolene
Carbonyl reductions	$\begin{array}{c} RCR' \\ \\ O \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} RCHR' \\ \\ OH \end{array}$	Metyrapone, methadone, naloxone

		Hydrolyses	
Esters	$R_1COOR_2 \rightarrow R_1COOH + R_2OH$	Procaine, succinylcholine, aspirin, clofibrate, methylphenidate	
Amides	$RCONHR_1 \rightarrow RCOOH + R_1NH^1$	Procainamide, lidocaine, indomethacin	

تصنف التفاعلات التحليلية المائية عمومًا على أنها تفاعلات المرحلة الأولى، وذلك لأنه على الرغم من استخدام الماء داخل 1 حيث يتم دمج كل منهما على حدة في أحد المنتجات الناتجة. ومع ذلك، عندما يتم دمج -OH الخلايا، فإنه ينقسم إلى مكونه و جزئي الماء "الداخلي" السليم في منتج واحد، أي "أرينيديهايدروديول" المضاف إليه الماء والمتولد من أرينيديوكسيد، فإنها تعتبر تفاعلات المرحلة الثانية (الجدول 3-4)

HUMAN LIVER P450 ENZYMES

وقد تم التعرف من خلال تحليلات المصفوفات الجينية باستخدام التحليل المناعي الغربي للمستحضرات الميكروسومية، فضلاً عن P450 (CYPs: 1A2، 2A6، 2B6، الانتقائية، على العديد من أشكال P450 استخدام العلامات الوظيفية الانتقائية نسبياً ومثبطات CYP1A2، و7) في الكبد البشري، من بين هذه الأشكال، يبدو أن 4A11، 3A5، 3A4، 2E1، 2D6، 2C19، 2C18، 2C9، 2C8، % هي الأشكال الأكثر أهمية، حيث تمثل ما يقرب من 15%، و CYP3A4، CYP2E1، CYP2D6، CYP2C9، CYP2B6، CYP2A6، في الكبد البشري. وهما معًا مسؤولان عن تحفيز الجزء الأكبر P450 و30% على التوالي من إجمالي محتوى 10%، 5%، 20%، 1% من استقلاب الأدوية الكبدية والمواد الغريبة (الجدول 2-4، الشكل 4-4)

الجدول 2-4

وبعض الأدوية التي يتم استقلابها (الركائز)، والمحفزات، والمثبطات الانتقائية. ملاحظة، (CYPs) في الكبد البشري P450 إنزيم مثبطات تنافسية قوية و/أو مثبطات تعتمد على الآلية P450 يمكن أن تكون بعض ركائز

CYP	Substrates	Inducers	Inhibitors	
1A2	Acetaminophen, alosetron, antipyrine, caffeine, clomipramine, clozapine, duloxetine, flutamide, frovatriptan, melatonin, mexiletine, mirtazapine, olanzapine, phenacetin, ramelteon, rasagiline, ropinirole, tacrine, tamoxifen, theophylline, tizanidine, triamterene, warfarin, zolmitriptan	Charcoal-broiled foods, cruciferous vegetables, grilled meat, lansoprazole, omeprazole, primidone, rifampin, smoking	Artemisinin, atazanavir, cimetidine, ciprofloxacin, enoxacin, ethinyl estradiol, fluvoxamine, furafylline, galangin, mexiletene, tacrine, thiabendazole, zileuton	
2A6	Coumarin, dexmedetomidine, tobacco nitrosamines, nicotine (to cotinine and 2'hydroxynicotine)	Efavirenz, rifampin, phenobarbital	Clotrimazole, isoniazid, ketoconazole, letrozole, menthofuran, methimazole, methoxsalen, miconazole, tranlycypromine	

	2B6	Artemisinin, bupropion, clopidogrel, cyclophosphamide, efavirenz, ifosfamide, irinotecan, ketamine, S-mephobarbital, S-mephenytoin (N-demethylation to nirvanol), methadone, nevirapine, promethazine, propofol, selegiline, sertraline, ticlopidine	Carbamazepine, cyclophosphamide, fosphenytoin, nevirapine, phenobarbital, primidone, rifampin	Amiodarone, amlodipine, clopidogrel, clotrimazole, desipramine, disulfiram, doxorubicin, ethinyl estradiol, fluoxetine, fluvoxamine, isoflurane, ketoconazole, mestranol, methimazole, nefazodone,	
--	-----	---	---	--	--

			nelfinavir, orphenadrine, paroxetine, phencyclidine, sertraline, thiotepa, ticlopidine
2C8	Amiodarone, cabazitaxel, carbamazepine, chloroquine, diclofenac, ibuprofen, paclitaxel, all- <i>trans</i> -retinoic acid, repaglinide, rosiglitazone, treprostinil	Rifampin, barbiturates	Deferasirox, gemfibrozil, lapatinib, montelukast, pioglitazone, quercetin, rosiglitazone, trimethoprim
2C9	Alosetron, bosentan, celecoxib, chlorpropamide, diclofenac, dronabinol, flurbiprofen, fluvastatin, glimepiride, glipizide, glyburide, hexobarbital, ibuprofen, indomethacin, irbesartan, losartan, meloxicam, montelukast, naproxen, nateglinide, phenobarbital, phenytoin, piroxicam, rosiglitazone, rosuvastatin, sulfamethoxazole, sulfaphenazole, ticrynafen, tolbutamide, torsemide, trimethadione, valsartan, <i>S</i> -warfarin	Aminoglutethimide, barbiturates, bosentan, carbamazepine, phenytoin, primidone, rifabutin, rifampin, rifapentine, St. John's wort	Amiodarone, clopidogrel, delavirdine, disulfiram, doxifluridine, efavirenz, fluconazole, fluvoxamine, fluorouracil, imatinib, leflunomide, metronidazole, miconazole, phenytoin, sulfamethoxazole, sulfaphenazole, sulfinyprazole, tienilic acid, valproic acid, voriconazole
2C18	Tolbutamide, phenytoin	Phenobarbital	
2C19	Aripiprazole, carisoprodol, citalopram, clomipramine, clopidogrel, clozapine, desipramine, diazepam, diphenhydramine, doxepin, escitalopram, fluoxetine, imipramine, lansoprazole, <i>S</i> -mephenytoin, methadone, moclobemide, naproxen, nelfinavir, nirvanol, olanzapine, omeprazole, pantoprazole, phenobarbital, phenytoin, proguanil, propranolol, rabeprazole, sertraline, thalidomide, voriconazole, <i>R</i> -warfarin	Aminoglutethimide, artemisinin, barbiturates, carbamazepine, phenytoin, primidone, rifampin, rifapentine, St. John's wort	<i>N</i> 3-Benzylrivanol, <i>N</i> 3- benzylphenobarbital, chloramphenicol, cimetidine, clopidogrel, delavirdine, efavirenz, esomeprazole, felbamate, fluconazole, fluoxetine, fluvoxamine, isoniazid, moclobemide, modafinil,

[PubMed: 23686349]

2D6

Amitriptyline, atomoxetine, bufuralol, bupranolol, carvedilol, chlorpheniramine, chlorpromazine, clomipramine, clozapine, codeine, debrisoquine, desipramine, dextromethorphan, dihydrocodeine, encainide, flecainide, fluoxetine, fluvoxamine, guanoxan, haloperidol, hydrocodone, imipramine, maprotiline, 4-methoxyamphetamine, metoclopramide, metoprolol, mexiletine, nebivolol, nortriptyline, oxycodone, palonosetron, paroxetine, perhexiline, perphenazine, phenformin, propafenone, propoxyphene, propranolol, risperidone, selegiline (deprenyl), sparteine, tamoxifen, thioridazine, timolol, tolterodine, tricyclic antidepressants, tramadol, trazodone, venlafaxine

Unknown

Bupropion, cinacalcet, chloroquine, diphenhydramine, fluoxetine, haloperidol, imatinib, paroxetine, propafenone, propoxyphene, quinidine, terbinafine, thioridazine

nootkatone, omeprazole, ticlopidine, voriconazole

		2E1	Acetaminophen, chlorzoxazone, dacarbazine, enflurane, ethanol (a minor pathway), halothane, isoflurane, isoniazid, sevoflurane, theophylline, trimethadione	Ethanol, isoniazid	Amitriptyline, chlorpromazine, cimetidine, clomethiazole, clotrimazole, clozapine, disulfiram, diethylthiocarbamate, diallyl sulfide, econazole, methimazole, methoxsalen, 4methylpyrazole, miconazole, modafinil, ritonavir, selegiline, sildenafil, sulconazole, ticlopidine, tioconazole		
		3A4 ¹	Acetaminophen, alfentanil, alfuzosin, almotriptan, alprazolam, amiodarone, amlodipine, aprepitant, astemizole, atazanavir, atorvastatin, bepridil, bexarotene, bosentan, bromocriptine, budesonide, buspirone, carbamazepine, cisapride, clarithromycin, clonazepam, clopidogrel, cocaine, colchicine, conivaptan, cortisol, cyclosporine, dapsone, darunavir, dasatinib, delavirdine, dexamethasone, diazepam, dihydroergotamine, dihydropyridines, diltiazem, disopyramide, doxorubicin, droperidol, dutasteride, ebastine, efavirenz, eletriptan, eplerenone, ergotamine, erlotinib, erythromycin, estazolam, eszopiclone, ethinyl estradiol, ethosuximide, etoposide,	Aminoglutethimide, avasimibe, barbiturates, carbamazepine, efavirenz, glucocorticoids, nevirapine, pioglitazone, phenytoin, primidone, rifampin, rifapentine, St. John's wort	Amprenavir, azamulin, boceprevir, clarithromycin, conivaptan, diltiazem, erythromycin, fluconazole, grapefruit juice (furanocoumarins), indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir,		

everolimus, exemestane,
felodipine, fentanyl, finasteride,
flurazepam, fluticasone,
fosamprenavir, galantamine,
gefitinib, gestodene, granisetron,
halofantrine, ifosfamide,
imatinib, indinavir, irinotecan,
isradipine, itraconazole,
ixabepilone, lapatinib, lidocaine,
loperamide, lopinavir, loratadine,
lovastatin, macrolides,
maraviroc, mefloquine,
methadone, methylprednisolone,
miconazole, midazolam,
mifepristone, modafinil,
nefazodone, nevirapine,
nicardipine, nifedipine,
nimodipine, nisoldipine,
paclitaxel, paricalcitol, pimozone,
pioglitazone, praziquantel,
prednisolone, prednisone,
progesterone, quetiapine,
quinacrine, quinidine,

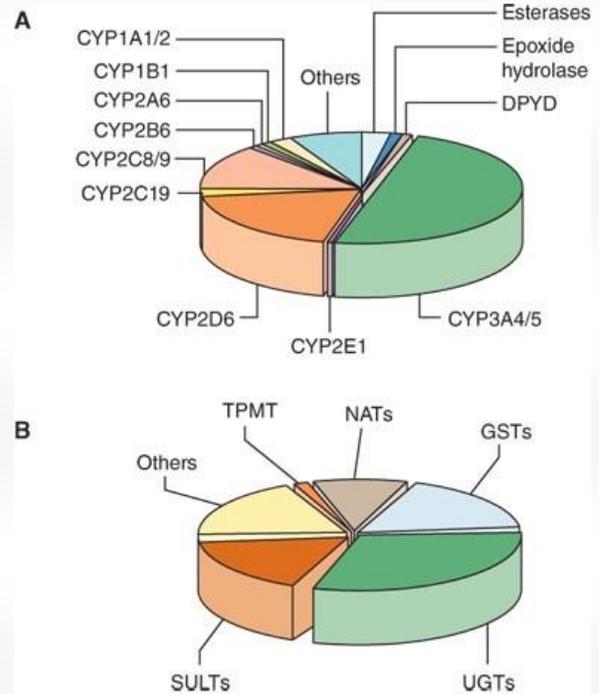
quinine, ranolazine, rapamycin, repaglinide, rifabutin, ritonavir, saquinavir, sibutramine, sildenafil, simvastatin, sirolimus, solifenacin, spironolactone, sufentanil, sulfamethoxazole, sunitinib, tacrolimus, tadalafil, tamoxifen, tamsulosin, teniposide, terfenadine, testosterone, tetrahydrocannabinol, tiagabine, tinidazole, tipranavir, tolvaptan, topiramate, triazolam, troleandomycin, vardenafil, verapamil, vinblastine, vincristine, ziprasidone, zolpidem, zonisamide, zopiclone

posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, troleandomycin, verapamil, voriconazole

بملفات ركيزة ومثبطات مماثلة، ولكن باستثناء عدد قليل من الأدوية، يكون أقل نشاطًا بشكل عام من CYP3A5 يتمتع 1 CYP3A4.

الشكل 4-4

المساهمات النسبية لمختلف أشكال السيتوكروم بي 450 (أ) ومسارات المرحلة الثانية المختلفة (ب) في استقلاب الأدوية في CYP3A4/5، الاستخدام السريري. يتم استقلاب العديد من الأدوية من خلال مسارين أو أكثر من هذه المسارات. لاحظ أن مسارين غلوتاثيون، GST، ديهيدروبيريميدين ديهيدروجينيز؛ DPYD. يشاركان في استقلاب أكثر من 75% من الأدوية المستخدمة، UGT و غلوكورونوزيل UDP، UGT ثيوبورين ميثيل ترانسفيراز؛ TPMT سلفوترانسفيراز؛ SULT ناسيتيل ترانسفيراز؛ NAT ترانسفيراز؛ Brunton LL، Chabner BA، Knollman BC: (أعيد إنتاجها بإذن من كونيغ جيه وآخرون: الناقلات وتفاعلات الأدوية: العوامل المهمة التي تحدد تصرف الأدوية وتأثيراتها. فارماكول ريف 2013؛ 65:944-945).
يُمنح الأطباء وأطباء العظام وأطباء الأسنان وأطباء الأقدام والأطباء البيطريين - وفي العديد من الولايات ولأسباب معينة، الصيدالة على ("Rx Only" تلك التي تحمل عبارة) المتخصصون والمرضات ومساعدو الأطباء وأطباء العيون - سلطة وصف أدوية معينة أساس تدريبهم في التشخيص والعلاج (انظر المربع: من يحق له وصف الأدوية؟). اعتمادًا على الولاية، يجوز للممارسين من المستوى المتوسط وصف/تقديم الوصفات الطبية. يُسمح للصيدالة بصرف الوصفات الطبية وفقًا لأمر الطبيب بشرط أن يكون أمر الدواء مناسبًا وعقلانيًا للمريض. يُسمح للممرضات بإعطاء الأدوية للمرضى وفقًا لأمر الطبيب (كتاب جودمان وجيلمان الأساس الدوائي للعلاج، الطبعة الثانية عشرة، نيويورك: ماكجرو هيل؛ 2011).



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

وحده مسؤول عن استقلاب أكثر من 50% من الأدوية الموصوفة التي يتم استقلابها بواسطة الكبد CYP3A4 من الجدير بالذكر أن P450 الفردية في استقلاب دواء معين في المختبر عن طريق علامات وظيفية انتقائية ومثبطات P450s يمكن فحص مشاركة في الجسم الحي، يمكن إنجاز هذا الفحص عن طريق علامات غير جراحية انتقائية. P450 الكيمائية الانتقائية والأجسام المضادة ل P450. نسبياً، والتي تشمل اختبارات التنفس أو تحليل البول لمنتجات أيضية محددة بعد إعطاء مسبار ركيزة انتقائية ل

Enzyme Induction

عن طريق تعزيز معدل تخليقها أو P450 المختلفة كيميائياً، عند تناولها بشكل متكرر، تحفز التعبير عن P450 بعض أدوية الركيزة تقليل معدل تحللها (انظر الجدول 2-4). يؤدي التحريض إلى تسريع عملية التمثيل الغذائي للركيزة وعادةً إلى انخفاض في الفعالية الدوائية.

إن تأثير المحفز وكذلك تأثير الأدوية التي يتم تناولها معاً، ومع ذلك، في حالة الأدوية التي يتم تحويلها أيضاً إلى مستقبلات تفاعلية، فإن تحفيز الإنزيم قد يؤدي إلى تفاقم السمية الناجمة عن المستقبلات.

لها كتل جزيئية مختلفة وتظهر خصائص ركيزة مختلفة وخصائص مناعية P450 تحفز الركائز المختلفة أشكالاً متماثلة من بروتين كيميائية والطيفية.

ومن المعروف أن التعرض لمادة البنزول[أ]بيرين وغيرها P450 إن المواد الكيميائية والملوثات البيئية قادرة أيضاً على تحفيز إنزيمات من الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات، الموجودة في دخان التبغ، واللحوم المشوية على الفحم، وغيرها من منتجات التحلل ويغير معدلات استقلاب الأدوية. ومن بين المواد الكيميائية البيئية الأخرى المعروفة بتحفيز CYP1A الحراري العضوية، يحفز إنزيمات التي كانت تستخدم على نطاق واسع في الصناعة كمواد عازلة، (PCBs) المحددة مركبات ثنائي الفينيل متعدد الكلور P450 إنزيمات وهي ناتج ثانوي ضئيل للتخليق الكيميائي لمادة، (TCDD، الديوكسين) tetrachlorodibenzopdioxin وملدنات، ومادة 2,3,7,8, المزيلة للأوراق (انظر الفصل 56) 2,4,5T.

تعزير النسخ والترجمة جنباً إلى جنب مع زيادة تخليق الهيم، وهو العامل المساعد الاصطناعي له. تم P450 تتطلب زيادة تخليق للهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات (على سبيل المثال، بنزويبرين، ديوكسين) (Ahr يُطلق عليه) تحديد مستقبل سيتوبلازمي يؤدي انتقال مجمع المستقبل المحفز إلى النواة، متبوعاً بثنائية الترابط المستحثة بواسطة أرنت، وهو بروتين نووي وثيق الصلة، إلى بواسطة الخضروات CYP1A مما يؤدي إلى تحريضها. هذه هي أيضاً آلية تحريض، CYP1A تنشيط لاحق للعناصر التنظيمية لجينات، (PXR) الصليبية، ومثبط مضخة البروتون، أوميبرازول. وقد تبين مؤخراً أن مستقبلات هرمون الغدة الدرقية من نوع بريجنان إكس بواسطة مواد كيميائية CYP3A وهو أحد أفراد عائلة مستقبلات هرمون الغدة الدرقية الستيرويدية الريبينويدية، تتوسط تحريض مختلفة (ديكساميثازون، ريفامبين، ميفبريستون، فينوباريتال، أنورفاساتين، وهايبرفورين، أحد مكونات عشبة سانت جون) في الكبد لفئة الفينوباريتال الكبيرة، (CAR) والغشاء المخاطي المعوي. كما تم التعرف على مستقبل مماثل، وهو مستقبل أندروستين التكويني هو مستقبل نووي (PPAR α) ومستقبل تكاثر البيروكسيسوم ألفا. CYP3A4 وCYP2C9 وCYP2B6 والمتنوعة بنيوياً من محفزات. آخر يتم التعبير عنه بشكل كبير في الكبد والكلى، والذي يستخدم أدوية خفض الدهون (مثل الفينوفايبرات والجمفيروزيل) كربيطة المسؤولة، CYP4A تحفيز إنزيمات PPAR α بما يتفق مع دوره الرئيسي في تنظيم عملية التمثيل الغذائي للأحماض الدهنية، يتوسط عن عملية التمثيل الغذائي للأحماض الدهنية مثل حمض الأراكيدونيك ومشتقاته ذات الصلة من الناحية الفسيولوجية. ومن الجدير يشكل كل منها ثنائيات غير متجانسة مع مستقبل نووي آخر، وهو PPAR α وCAR وPXR بالذكر أنه عند ارتباط ربيطة معينة به، فإن P450 يرتبط هذا الثنائي غير المتجانس بدوره بعناصر الاستجابة داخل مناطق المحفز لجينات. (RXR) X مستقبل الريبينويد المحددة لتحفيز التعبير الجيني.

عن طريق تثبيت الركيزة، على سبيل المثال، انخفاض التحلل، كما هو الحال مع تحريض إنزيمات P450 يمكن أيضاً تحفيز إنزيمات بواسطة إيزوسافول CYP1A2 بواسطة الإيثانول، وتحريض CYP2E1 بواسطة ترولياندوميسين أو كلوتريمازول، وتحريض CYP3A.

Enzyme Inhibition

إن بعض ركائز الأدوية تعمل على تثبيط نشاط إنزيم السيتوكروم بي 450 (انظر الجدول 4-2). إن الأدوية المحتوية على إيميدازول مثل السيميتيدين والكتيكونازول ترتبط بإحكام بالحديد الهيمي في السيتوكروم بي 450 وتقلل بشكل فعال من استقلاب الركائز الذاتية (مثل التستوستيرون) أو الأدوية الأخرى التي يتم تناولها معاً من خلال التثبيط التنافسي. إن المضادات الحيوية من مجموعة الماكروليد إلى مستقلبات تعقد، CYP3A مثل الترولياندوميسين والإريثروميسين ومشتقات الإريثروميسين يتم استقلابها، على ما يبدو بواسطة الحديد الهيمي في السيتوكروم بي 450 وتجعله غير نشط تحفيزياً. إن مركباً آخر يعمل من خلال هذه الآلية هو مثبط البرواديفين والذي يرتبط بإحكام بالحديد الهيمي ويعطل الإنزيم بشكل شبه لا رجعة فيه، وبالتالي يثبط، (المستخدم في الأبحاث، SKF525A) استقلاب الركائز المحتملة.

عن طريق التفاعل التساهمي لوسيط تفاعلي يتم توليده أيضاً والذي قد يتفاعل مع P450 بعض الركائز تمنع بشكل لا رجعة فيه إنزيم أو جزء الهيم أو حتى يتسبب في تفتيت الهيم وتعديله بشكل لا رجعة فيه. يتم استقلاب المضاد الحيوي P450 بروتين وبالتالي يعطل الإنزيم أيضاً. تتضمن قائمة متزايدة من مثبطات P450 إلى نوع يعدل بروتين CYP2B1 الكورامفينيكول بواسطة الانتحار هذه - المثبطات التي تهاجم الهيم أو جزء البروتين - بعض الستيرويدات (إيثينيل إستراديول ونورثينندرون وسيرونولاكسون) ؛ فلوروكسين ؛ ألوباريتال ؛ المهدئات المسكنة للألم ألزوبروبيل أسيتيلور يوريا وداي إيثيل بنتيناميد وإينكلورفينول ؛ ثاني كبريتيد الكريون ؛ فورانوكومارين الجريب فروت ؛ سيليجيلين ؛ فينسيكلدين ؛ من ناحية أخرى، وجد أن الباربيتورات سيكوباريتال تعمل على عن طريق تعديل كل من الهيم ومجموعات البروتين. ومن الأدوية الأخرى التي يتم تنشيطها أيضاً والتي لم يتم CYP2B1 تعطيل فيها بشكل كامل الميفيريستون، والتروجليتازون، والرالوكسيفين، والتاموكسيفين P450 توضيح آلية تعطيل.

PHASE II REACTIONS

غالبًا ما تخضع الأدوية الأصلية أو مستقلباتها من المرحلة الأولى التي تحتوي على مجموعات كيميائية مناسبة لتفاعلات اقتران أو اقتران مع مادة داخلية لإنتاج مركبات دوائية مقترنة (الجدول 4-3). بشكل عام، المركبات المقترنة هي جزيئات قطبية يتم إفرازها بسهولة وغالبًا ما تكون غير نشطة. يتضمن تكوين المركبات المقترنة وسطاء عالي الطاقة وإنزيمات نقل محددة. قد توجد مثل هذه الإنزيمات (الترانسفيرازات) في الميكروسومات أو في السيتوبلازم. من بين هذه الإنزيمات، تعد إنزيمات يوريدين 5' ثنائي الفوسفات هي الإنزيمات الأكثر هيمنة (انظر الشكل 4-4). تحفز هذه الإنزيمات الميكروسومية اقتران (UGTs) جلوكورونوزيل ترانسفيراز (UDP) مع عقار (أو مركب داخلي مثل البيليروبين، المنتج النهائي لعملية (لحمض الجلوكورونيك UDP مثل مشتق) مادة داخلية نشطة المشاركة في عملية التمثيل UGT بروتينات (UGT2 و UGT1A1) UGT التمثيل الغذائي للهيم). تشفر تسعة عشر جينًا من جينات عملية كبريتة المواد (SULTs) الغذائي للأدوية والمواد الغريبة. وعلى نحو مماثل، تحفز 11 من إنزيمات السلفوترانسفيراز البشرية (GSH) كمصدر داخلي للكبريتات. كما تشارك إنزيمات نقل الجلوتاثيون (PAPS) باستخدام 3' فوسفوآدينوزين 5' فوسفوكبريتات في استقلاب الأدوية والمواد الغريبة، وفي استقلاب الليكوتريينات والبروستاجلاندينات على (GSTs) السيتوبلازمية والميكروسومية

التوالي. والمواد الكيميائية التي تحتوي على أمين عطري أو مجموعة هيدرازين (مثل الإيزونيازيد) هي ركائز لإنزيمات الناسيتايل .
كعامل مساعد داخلي COA والتي تستخدم الأستيل، NAT2 و NAT1 المشفرة بواسطة جينات، (NATs) ترانسفيراز السيتوبلازمية

الجدول 3-4

تفاعلات المرحلة الثانية

Type of Conjugation	Endogenous Reactant	Transferase (Location)	Types of Substrates	Examples
Glucuronidation	UDP glucuronic acid (UDPGA)	UDP glucuronosyltransferase (microsomes)	Phenols, alcohols, carboxylic acids, hydroxylamines, sulfonamides	Nitrophenol, morphine , acetaminophen , diazepam , N-hydroxydapsone, sulfathiazole, meprobamate , digitoxin, digoxin
Acetylation	Acetyl-CoA	N-Acetyltransferase (cytoplasm)	Amines	Sulfonamides, isoniazid , clonazepam , dapson e, mescaline
Glutathione conjugation	Glutathione (GSH)	GSH-S-transferase (cytoplasm, microsomes)	Epoxides, arene oxides, nitro groups, hydroxylamines	Acetaminophen , ethacrynic acid, bromobenzene
Glycine conjugation	Glycine	Acyl-CoA glycintransferase (mitochondria)	Acyl-CoA derivatives of carboxylic acids	Salicylic acid, benzoic acid, nicotinic acid, cinnamic acid, cholic acid, deoxycholic acid
Sulfation	Phosphoadenosyl phosphosulfate (PAPS)	Sulfotransferase (cytoplasm)	Phenols, alcohols, aromatic amines	Estrone , aniline, phenol , 3-hydroxycoumarin, acetaminophen , methyldopa
Methylation	S-Adenosylmethionine (SAM)	Transmethylases (cytoplasm)	Catecholamines, phenols, amines	Dopamine , epinephrine , pyridine, histamine, thiouracil
Water conjugation	Water	Epoxide hydrolase (microsomes)	Arene oxides, cisdisubstituted and monosubstituted oxiranes	Benzopyrene 7,8-epoxide, styrene 1,2-oxide, carbamazepine epoxide

		(cytoplasm)	Alkene oxides, fatty acid epoxides	Leukotriene A4
--	--	-------------	---------------------------------------	----------------

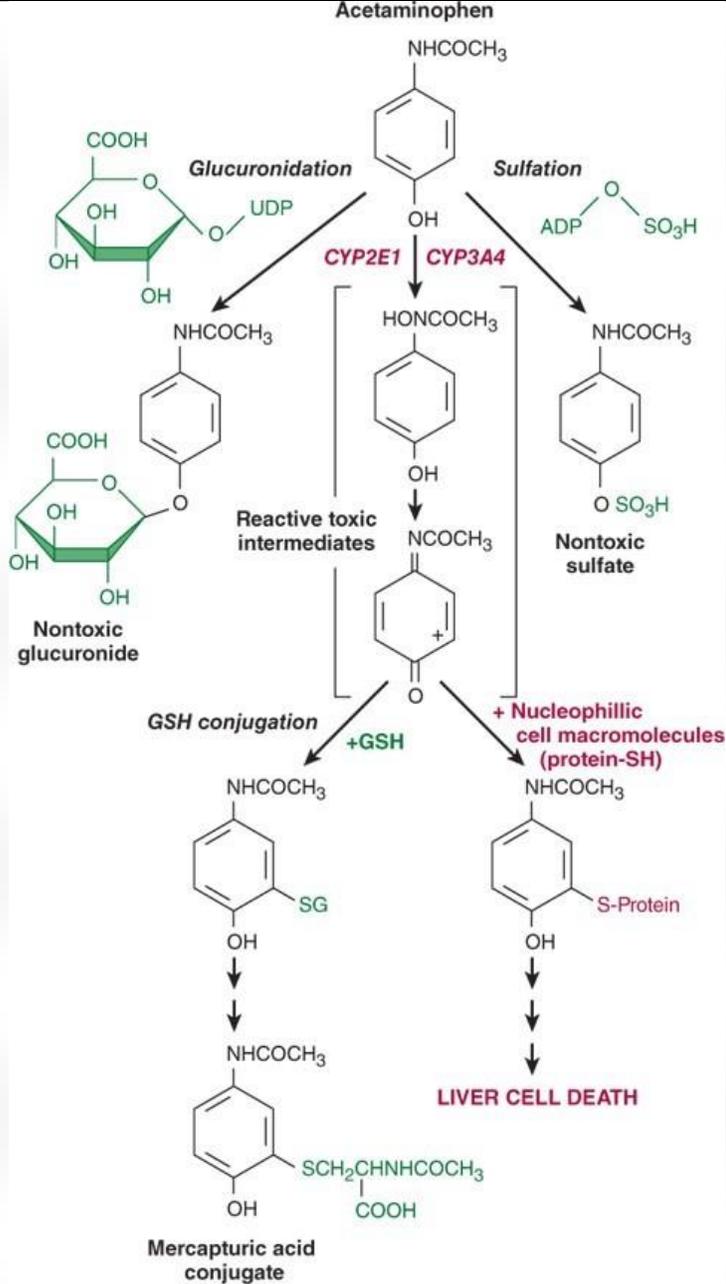
يحدث أيضًا تفاعل
 SAdenosylLmethionine (SAMe؛ AdoMet).
 مع الأدوية والمواد الغريبة بواسطة (MTs) مع الأدوية والمواد الغريبة بواسطة
 ميثيل ترانسفيراز S و N و O يحدث أيضًا تفاعل

بواسطة هيدروليزات P450 أخيراً، يمكن أيضاً تحليل الإيبوكسيدات الداخلية والأدوية والزيئوبوتيكية الناتجة عن الأكسدة المحفزة بـ لحمض البنزويك مع ركيزة SCOA يحدث أيضاً اقتران عقار نشط مثل مشتق (EHS) الإيبوكسيد الميكروسومية أو السيتوبلازمية داخلية، مثل الجللايسين. ولأن الركائز الداخلية تنشأ في النظام الغذائي، فإن التغذية تلعب دوراً حاسماً في تنظيم اقترانات الأدوية المحفزة، وبالتالي تسريع التحول البيولوجي للدواء بشكل فعال P450 تعتبر تفاعلات المرحلة الثانية أسرع نسبياً من تفاعلات المرحلة الأولى. "كان يُعتقد ذات يوم أن اقتران الأدوية يمثل أحداث إبطل نهائية، وبالتالي فقد تم النظر إليه باعتباره تفاعلات "إزالة سموم حقيقية ومع ذلك، يجب تعديل هذا المفهوم، لأنه من المعروف الآن أن بعض تفاعلات الاقتران (إضافة أسيل جلوكوروبند إلى الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية، وسلفات نهيدروكسي أسيتيل أمينوفلورين، وناسيتلة إيزونيازيد) قد تؤدي إلى تكوين أنواع تفاعلية مسؤولة عن سمية الأدوية. علاوة على ذلك، من المعروف أن السلفات تعمل على تنشيط الدواء الفموي النشط مينوكسيديل وتحويله إلى موسع للأوعية الدموية فعال للغاية، والمورفين جلوكوروبند أقوى من المورفين نفسه

METABOLISM OF DRUGS TO TOXIC PRODUCTS

إن عملية التمثيل الغذائي للأدوية والمواد الكيميائية الغريبة الأخرى قد لا تكون دائماً حدثاً كيميائياً غير ضار يؤدي إلى إزالة السموم والتخلص من المركب. والواقع أنه كما أشرنا سابقاً، فقد ثبت أن العديد من المركبات تتحول أيضاً إلى وسطاء تفاعليين سامين لأعضاء مختلفة. وقد لا تكون مثل هذه التفاعلات السامة واضحة عند مستويات منخفضة من التعرض للمركبات الأصلية عندما لا تكون (GSH) آليات إزالة السموم البديلة قد طغت عليها أو تعرضت للخطر وعندما لا يكون توافر المواد المساعدة لإزالة السموم الذاتية وحمض جلوكوروبند، والكبريتات) محدوداً. ومع ذلك، عندما يتم استنفاد هذه الموارد، فقد يسود المسار السام، مما يؤدي إلى تسمم الأعضاء الواضح أو التسبب في السرطان. ويزيد عدد الأمثلة المحددة لمثل هذه السمية الناجمة عن العقاقير بسرعة. ومن (الشكل 4-5). الأسيتامينوفين، وهو عقار مسكن (؛ الباراسيتامول APAP) الأمثلة على ذلك سمية الكبد الناجمة عن الأسيتامينوفين وخافض للحرارة، آمن تماماً في الجرعات العلاجية (12 جرام/يوم للبالغين). يخضع عادة لعملية جلوكوروبند والكبريتات إلى المركبات النسبة المتبقية P450 البديل المعتمد على GSH المقابلة، والتي تشكل معاً 95% من إجمالي المستقلبات المفترزة. ويمثل مسار اقتران، البالغة 5%. وعندما يتجاوز تناول الأسيتامينوفين الجرعات العلاجية بكثير، فإن مسارات جلوكوروبند والكبريتات تصبح مشبعة، الكبد متاح للاقتران. ومع ذلك GSH مهمًا بشكل متزايد. ولا تحدث أي سمية كبدية طالما أن P450 ويصبح المسار المعتمد على الكبد بشكل أسرع مما يمكن تجديده، ويتراكم مستقلب سام تفاعلي. في غياب النواة المحبة GSH مع مرور الوقت، يتم استنفاد مع المجموعات المحبة (Nacetylbenzoiminoquinone) لا يتفاعل هذا المستقلب التفاعلي، GSH للبروتينات الخلوية مثل للبروتينات الخلوية فقط مما يؤدي إلى تلف مباشر في الخلايا الكبدية، بل يشارك أيضاً في دورة الأكسدة والاختزال، وبالتالي توليد أنواع والإجهاد التأكسدي الناتج الذي يعزز بشكل كبير السمية الكبدية الناجمة عن الأسيتامينوفين (ROS) التفاعلية O2

مجموعة الجلوتاثيون، SG الجلوتاثيون؛، GSH. استقلاب الأسيتامينوفين (أعلى الوسط) إلى نواتج أفضية سامة للكبد - لقد أدى التوصيف الكيميائي والسمي للطبيعة المحبة للإلكترونات لمستقلب الأسيتامينوفين التفاعلي إلى تطوير ترياقات فعّالة وقد ثبت أن إعطاء الناستيل سيستين (الأكثر أماناً من الاثنين). (NAC؛ Acetadote؛ Mucomyst). السيستيمين والناستيل سيستين في غضون 8 إلى 16 ساعة بعد تناول جرعة زائدة من الأسيتامينوفين يحمي الضحايا من السمية الكبدية الشديدة والوفاة (انظر الفصل 58). إن إعطاء الجلوتاثيون ليس فعّالاً لأنه لا يعبر الأغشية الخلوية بسهولة.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

CLINICAL RELEVANCE OF DRUG METABOLISM

تختلف الجرعة وتكرار الإعطاء المطلوبين لتحقيق مستويات علاجية فعالة في الدم والأنسجة لدى مرضى مختلفين بسبب الاختلافات الفردية في توزيع الدواء ومعدلات استقلاب الدواء والتخلص منه. يتم تحديد هذه الاختلافات من خلال العوامل الوراثية وكذلك المتغيرات غير الوراثية، مثل ميكروبات الأمعاء المتعايشة، والعمر، والجنس، وحجم الكبد، ووظائف الكبد، والإيقاع اليومي، ودرجة

حرارة الجسم، والعوامل الغذائية والبيئية مثل التعرض المصاحب لمحفزات أو مشبطات استقلاب الدواء. يلخص النقاش التالي أكثر ما توصل إليه الباحثون.

أهم هذه المتغيرات

Individual Differences

تعتمد الاختلافات الفردية في معدل الأيض على طبيعة الدواء نفسه. وبالتالي، داخل نفس المجموعة السكانية، قد تعكس مستويات البلازما الثابتة تبايناً قدره 30 ضعفاً في استقلاب دواء واحد وتبايناً قدره ضعفين فقط في استقلاب دواء آخر

Genetic Factors

Expert Rev. تحريض إنزيمات السييتوكروم بي 450: نظرة على النتائج التي تم الحصول عليها من التجارب على البشر: Hukkanen J Clin Pharmacol 20125:569. [PubMed: 23121279]

و(2) تلك التي تتطلب وصفة (OTC) تعترف حكومة الولايات المتحدة بفئتين من الأدوية: (1) الأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية الأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية هي تلك التي يمكن أن يتناولها عامة الناس بأمان لعلاج. (Rx Only) طبية من طبيب مرخص الحالات المحدودة ذاتياً والتي يمكن كتابة ملصقات مناسبة لها لفهم عامة الناس (انظر الفصل 64). نصف جميع جرعات الأدوية التي يستهلكها الجمهور الأمريكي هي أدوية لا تستلزم وصفة طبية. في عام 2021، تم إنفاق 603 مليار دولار في الولايات المتحدة على الأدوية الموصوفة و151 مليار دولار على الأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية، أكثر من أي دولة أخرى. بلغ متوسط تكلفة الأدوية التخصصية "270 دولاراً لكل وصفة طبية، وهذه الأدوية (على سبيل المثال، الأجسام المضادة) تعمل على زيادة التكاليف الإجمالية" ومع ذلك، تواصل شركات الأدوية دفع تكلفة الأدوية العامة إلى الارتفاع

Enzyme Involved	Defect	Genotype	Drug and Therapeutic Use	Clinical Consequences ¹
CYP1A2	N-Demethylation	EM	Caffeine (CNS stimulant)	Reduced CNS stimulation due to increased gene inducibility and thus increased metabolism/clearance in cigarette smokers and frequent ingesters of omeprazole.
	N-Demethylation	PM	Caffeine (CNS stimulant)	Enhanced CNS stimulation.
CYP2A6	Oxidation	PM	Nicotine (cholinoceptorstimulant)	Nicotine toxicity. Lesser craving for frequent cigarette smoking.
	Oxidation	EM	Nicotine (cholinoceptorstimulant)	Increased nicotine metabolism. Greater craving for frequent cigarette smoking.
	Oxidation	PM	Coumarin (anticoagulant)	Increased risk of bleeding.
	Oxidation	EM	Coumarin (anticoagulant)	Increased clearance. Greater risk of thrombosis.

		CYP2B6	Oxidation, N-Dechloroethylation	PM	Cyclophosphamide, ifosfamide (anti-cancer)	Reduced clearance. Increased risk of ADRs.
			Oxidation	PM	Efavirenz, nevirapine (anti-HIV)	Reduced clearance. Increased risk of ADRs.
		CYP2C8	Hydroxylation	PM	Repaglinide, rosiglitazone, pioglitazone (antidiabetic)	Reduced clearance. Increased risk of ADRs.

إن العوامل الوراثية التي تؤثر على مستويات الإنزيمات مسؤولة عن بعض هذه الاختلافات، مما يؤدي إلى ظهور "تعدد الأشكال الجينية" في عملية التمثيل الغذائي للأدوية (انظر أيضًا الفصل 5). كانت الأمثلة الأولى للأدوية التي وجد أنها تخضع لتعدد الأشكال الجينية هي مرخيات العضلات السكسينيل كولين، وعقار السل أيزونيازيد، ومضاد التخثر الوارفارين. يتم تعريف تعدد الأشكال الجيني الحقيقي على أنه حدوث أليل متغير لجين بتردد سكاني $\leq 1\%$ ، مما يؤدي إلى تغيير التعبير أو النشاط الوظيفي لمنتج الجين، أو كليهما. توجد تعددات أشكال جينية محددة جيدًا وذات صلة سريرية في كل من إنزيمات التمثيل الغذائي للأدوية في المرحلة الأولى والمرحلة غالبًا ما تتطلب الأخيرة تعديل الجرعة (الجدول 4-4). (ADRs) الثانية والتي تؤدي إلى تغيير فعالية العلاج الدوائي أو الآثار الجانبية للأدوية. وهو اعتبار بالغ الأهمية بشكل خاص للأدوية ذات المؤثرات العلاجية المنخفضة، (4)

الجدول 4-4

بعض الأمثلة على تعدد الأشكال الجينية في عملية التمثيل الغذائي للأدوية في المرحلتين الأولى والثانية.

Horn JR et al: [PubMed: 200741:674]. اقترح لأداة جديدة لتقييم حالات تفاعل الأدوية: Ann Pharmacother 2007;17:674-681. [17389673]

LEGAL FACTORS (USA)

		Hydroxylation	PM	Paclitaxel (anti-cancer)	Reduced clearance. Increased risk of ADRs (myelosuppression).
		N-Deethylation/N-Dealkylation	PM	Amodiaquine, chloroquine (antimalarial)	Reduced clearance. Increased risk of ADRs.
		N-Deethylation	PM	Amiodarone (antiarrhythmic)	Reduced clearance. Increased risk of ADRs.
CYP2C9		Hydroxylation	PM	Celecoxib, diclofenac, flurbiprofen, S-ibuprofen (NSAIDs)	Reduced clearance. Increased risk of ADRs.
		Hydroxylation	PM	S-Warfarin, S-acenocoumarol (anticoagulants)	Enhanced bleeding risk. Clinically highly relevant. Dose adjustment required.
		Hydroxylation	PM	Tolbutamide (antidiabetic)	Cardiotoxicity.
		Hydroxylation	PM	Phenytoin (antiepileptic)	Nystagmus, diplopia, and ataxia.
CYP2C19		N-Demethylation	PM	Amitriptyline, clomipramine (antidepressants)	Reduced clearance. Increased risk of ADRs. Dose adjustment required.
		Oxidation	PM	Moclobemide (MAOI)	
		N-Demethylation	PM	Citalopram (SSRI)	Increased risk of gastrointestinal side effects. Increased risk of QTprolongation and

						Torsades de Pointes arrhythmias.
		O-Demethylation	PM	Omeprazole (PPI)		Increased therapeutic efficacy.
		Hydroxylation	PM	Mephenytoin (antiepileptic)		Overdose toxicity.
		N-Demethylation	EM	Escitalopram (antidepressants)		Increased gene transcription resulting in increased activity and thus reduced therapeutic efficacy.
		O-Demethylation	EM	Omeprazole (PPI)		Reduced therapeutic efficacy.
		Hydroxylation	EM	Tamoxifen (anti-cancer)		Increased metabolic activation, increased therapeutic efficacy; reduced risk of relapse. Dose adjustment required.
		Oxidative cyclization	EM	Chlorproguanil (antimalarial)		Increased metabolic activation, increased therapeutic efficacy. Dose adjustment required.
		Oxidation	EM	Clopidogrel (antiplatelet)		Increased metabolic activation, increased therapeutic efficacy. Dose adjustment required.

Hillgren KM et al: Emerging transporters of clinical Important: An update from the international transporters consortium. Clin Pharmacol Ther 2013;94:52-60. [PubMed: 23588305]

وتتضمن الاستراتيجيات الرامية إلى تحسين الالتزام بالعلاج تعزيز التواصل بين المريض وأعضاء فريق الرعاية الصحية؛ وتقييم الظروف الشخصية والاجتماعية والاقتصادية (التي تنعكس غالباً في نمط حياة المريض)؛ وتطوير روتين لتناول الأدوية (على سبيل المثال، في أوقات الوجبات إذا كان المريض يتناول وجبات منتظمة)؛ وتوفير أنظمة للمساعدة في تناول الأدوية (على سبيل المثال، حاويات تفصل جرعات الأدوية حسب أيام الأسبوع، أو ساعات تنبيه الأدوية التي تذكر المرضى بتناول أدويتهم)؛ وإرسال رسائل تذكيرية بإعادة التعبئة من قبل الصيدلي للمرضى الذين يتناولون الأدوية بشكل مزمن. وينبغي للمريض الذي من المرجح أن يتوقف عن تناول الدواء بسبب مشكلة مرتبطة بالدواء أن يتلقى تعليمات حول كيفية مراقبة وفهم آثار الدواء. وكثيراً ما يمكن تحسين الالتزام بالعلاج من خلال إشراك المريض في المشاركة النشطة في العلاج.

CYP2D6	Oxidation	PM	Bufuralol (β adrenoceptor blocker)	Exacerbation of β blockade, nausea.
	O-Demethylation	PM	Codeine (analgesic)	Reduced metabolic activation to morphine and thus reduced analgesia.
	Oxidation	PM	Debrisoquin (antihypertensive)	Orthostatic hypotension.
	N-Demethylation	PM	Nortriptyline (antidepressant)	Reduced clearance. Increased risk of ADRs.
	Oxidation	PM	Sparteine	Oxytocic symptoms.
	O-Demethylation	PM	Dextromethorphan (antitussive)	Reduced clearance. Increased risk of ADRs.
	O-Demethylation	PM	Tramadol (analgesic)	Increased risk of seizures.
	Hydroxylation	PM	Tamoxifen (anti-cancer)	Reduced metabolic activation to the therapeutically active endoxifen and thus reduced therapeutic efficacy.
	O-Demethylation	UM	Codeine (analgesic)	Increased metabolic activation to morphine and thus increased risk of respiratory depression.
	N-Demethylation	UM	Nortriptyline (antidepressant)	Reduced therapeutic efficacy due to increased clearance.
	O-Demethylation	UM	Tramadol (analgesic)	Reduced therapeutic efficacy due to increased clearance.
CYP3A4		PM?	All drugs metabolized by this enzyme would be potentially affected	Reduced clearance. Dose adjustment may be required to avoid drugdrug interactions.

	CYP3A5		PM?	Saquinavir, and other CYP3A substrates	Usually less catalytically active than CYP3A4. A higher frequency of a functional CYP3A5*1 allele is seen in Africans than in Caucasians; the latter most often carry the defective CYP3A5*3 allele. This may significantly affect therapeutics of CYP3A substrates in CYP3A5*1 or CYP3A5*3 homozygous individuals.
	ALDH	Aldehyde dehydrogenation	PM	Ethanol (recreational drug)	Facial flushing, hypotension, tachycardia, nausea, vomiting.
	BCHE	Ester hydrolysis	PM	Succinylcholine (muscle relaxant)	Prolonged apnea.
				Mivacurium (neuromuscular blocker)	Prolonged muscle paralysis.
				Cocaine (CNS stimulant)	Increased blood pressure, tachycardia, ventricular arrhythmias.
	GST	GSH-conjugation	PM	Acetaminophen	Impaired GSH conjugation due to gene deletion.

مُلاحظة أو متوقعة 1

استقلاب فائق السرعة، UM استقلاب ضعيف؛ PM استقلاب مكثف؛ EM تفاعلات دوائية ضارة؛ ADR،

أ. تعدد أشكال الإنزيم في المرحلة الأولى

وقد تم الإبلاغ عن عيوب محددة وراثيًا في عملية التمثيل الغذائي التأكسدي في المرحلة الأولى للعديد من الأدوية (انظر الجدول 4-4؛ انظر أيضًا الفصل 5). غالبًا ما تنتقل هذه العيوب كصفات جسمية متنحية وقد يتم التعبير عنها في أي من التحولات الأيضية مسؤولة عن A2 وB6 وC19 وD6 وC9 وA4 وP450s المتعددة التي قد تخضع لها مادة كيميائية. إن بروتينات الكبد البشرية حوالي 75٪ من جميع عمليات التمثيل الغذائي للأدوية ذات الصلة السريرية في المرحلة الأولى (انظر الشكل 4-4)، وبالتالي فهي مسؤولة عن حوالي 60٪ من جميع التحولات الحيوية والتخلص الفسيولوجي للأدوية. وبالتالي، فإن تعدد الأشكال الجينية لهذه الإنزيمات، من خلال التأثير بشكل كبير على عملية التمثيل الغذائي للأدوية في المرحلة الأولى، يمكن أن يغير حركيتها الدوائية وحجم أو مدة استجابة الدواء والأحداث المرتبطة بها.

هانستن بي دي، هورن جيه آر: أفضل 100 تفاعل دوائي. دليل لإدارة المرضى. منشورات إتش آند إتش، 2021

www.hanstenandhorn.com.

هناك العديد من العوامل التي تشجع على عدم الالتزام. فبعض الأمراض لا تسبب أي أعراض (مثل ارتفاع ضغط الدم)؛ وبالتالي فإن المرضى المصابين بهذه الأمراض لا تظهر عليهم أي أعراض تذكرهم بتناول أدويتهم. وقد يغير المرضى الذين يعانون من حالات مؤلمة مثل التهاب المفاصل أدويتهم باستمرار على أمل العثور على دواء أفضل. ويمكن لخصائص العلاج نفسه أن تحد من درجة الالتزام؛ فالمرضى الذين يتناولون الدواء مرة واحدة في اليوم هم أكثر عرضة للالتزام من أولئك الذين يتناولون الدواء أربع مرات في اليوم. كما تلعب عوامل مختلفة تتعلق بالمريض دورًا في الالتزام. فالمرضى الذين يعيشون بمفردهم أقل عرضة للالتزام من المرضى المتزوجين من نفس العمر. وقد تكون التعبئة والتغليف أيضًا رادعًا للالتزام - غالبًا ما يواجه مرضى التهاب المفاصل المسنين صعوبة في فتح عبوات أدويتهم. من ناحية أخرى، يمكن للصيادلة توفير عبوات الامتثال للمساعدة في التزام المريض، على سبيل المثال "بطاقات البنغو" أو عبوات الشرائط المنظمة حسب التاريخ والوقت. كما أن نقص وسائل النقل وكذلك المعتقدات الثقافية أو الشخصية المختلفة حول الأدوية تشكل أيضًا حواجز أمام الالتزام. على سبيل المثال، يرفض بعض الآباء السماح لأطفالهم بالتطعيم بسبب الخوف المضلل من التوحد أو غيره من الآثار السامة. لقد أدت المعلومات المضللة ذات الدوافع السياسية حول سلامة اللقاحات إلى إعادة ظهور أمراض تم إلغاؤها سابقًا مثل شلل الأطفال

				(analgesic), Busulfan (anticancer)	
NAT2	N-Acetylation	PM		Hydralazine (antihypertensive)	Lupus erythematosus-like syndrome.
	N-Acetylation	PM		Isoniazid (antitubercular)	Peripheral neuropathy.
TPMT	S-Methylation	PM		6-Thiopurines (anticancer)	Myelotoxicity.
UGT1A1	Glucuronidation	PM		Bilirubin (heme metabolite)	Hyperbilirubinemia.
				Irinotecan (anti-cancer)	Reduced clearance. Dose adjustment may be required to avoid toxicity (GI dysfunction, immunosuppression).

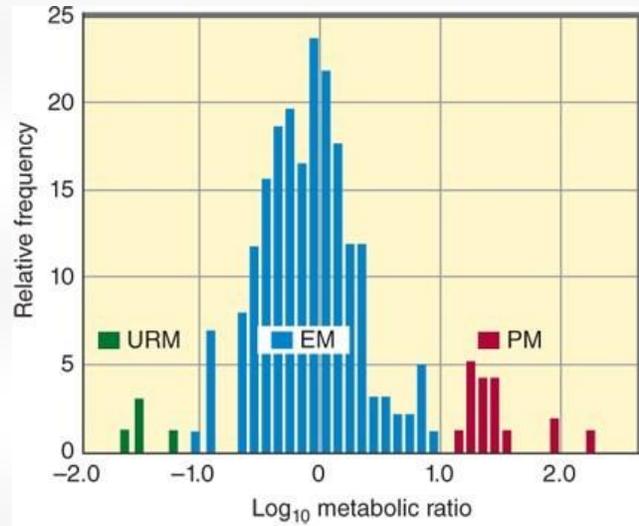
بشكل جيد بشكل خاص، مما يوفر بعض الرؤى حول الآليات الجزيئية P450 وقد تم تحديد ثلاثة تعددات شكلية جينية لبروتين الكامنة المحتملة، وهي جديرة بالملاحظة سريريًا، لأنها تتطلب تعديل الجرعة العلاجية. الأول هو تعدد أشكال أكسدة ديبيريوكوينيسبارتين، والذي يحدث على ما يبدو في 3-10٪ من القوقازيين ويتم توريثه كسمة متنحية جسمية. في الأفراد المصابين لـ ديبيريوكوين والأدوية الأخرى (انظر الجدول 4-2؛ الشكل 4-6) معطلة. من المحتمل أن CYP2D6 تكون الأكسدة المعتمدة على تكون هذه العيوب في التمثيل الغذائي المؤكسد للأدوية موروثًا معًا. يبدو أن الأساس الجزيئي الدقيق للخلل هو التعبير الخاطئ عن أو طي البروتين، مما يؤدي إلى قلة أو عدم وجود أي استقلاب للدواء المحفز بالصيغ mRNA بسبب إما خلل في ربط P450 بروتين يرتبط بارتفاع خطر الانتكاس لدى PM إن هذا النمط الظاهري لـ (PM) المتماثلة وبالتالي منح نمط ظاهري ضعيف للمستقلب المرضى المصابين بسرطان الثدي الذين يعالجون بتاموكسيفين، وهو عقار مضاد للسرطان يعتمد على تنشيطه الأيضي المعتمد على للإنندوكسيفين لتحقيق فعاليته. ومع ذلك، فقد تم الإبلاغ مؤخرًا عن نمط وراثي متعدد الأشكال آخر يؤدي إلى استقلاب CYP2D6 مع ما يصل إلى 13 نسخة جينية مترادفة. هذا النمط الجيني CYP2D6 فائق السرعة للأدوية ذات الصلة بسبب وجود متغيرات أليلية. هو الأكثر شيوعًا بين الإثيوبيين والسعوديين، وهي مجموعات سكانية تظهرها في ما يصل إلى ثلث الأفراد (UM) للأبيض فائق السرعة ونتيجة لذلك، يحتاج هؤلاء الأشخاص إلى جرعات يومية أعلى بمقدار ضعفين إلى ثلاثة أضعاف من نورترينيتلين (مضاد للاكتئاب UM لتحقيق مستويات البلازما العلاجية. كما يرتبط ضعف الاستجابة للعلاج المضاد للاكتئاب للنمط الظاهري (CYP2D6) ركيزة سريريًا بارتفاع معدل الانتحار مقارنة بمعدل الوفيات بسبب الأسباب الطبيعية في هذه المجموعة من المرضى. وعلى العكس إلى المورفين بشكل أسرع (CYP2D6 ركيزة أخرى لـ) من ذلك، في هذه المجتمعات التي تعاني من فرط الأيض، يتم استقلاب الكوداين كثيرًا، مما يؤدي غالبًا إلى آثار جانبية غير مرغوبة للمورفين، مثل آلام البطن. والواقع أن تناول جرعات عالية من الكوداين من قِبَل أم من النوع الذي يعاني من فرط الأيض السريع كان مسؤولاً عن وفاة طفلها الرضيع بسبب المورفين.

الشكل 4-6

في مجموعة سكانية قوقازية. الرسم البياني لتوزيع التردد CYP2D6 تعدد الأشكال الجينية في هيدروكسيل ديرييسوكوين 4 بواسطة شبه اللوغاريتمي ل

؛ تُعرف بأنها النسبة المئوية للجرعة التي تُفرز على شكل ديرييسوكوين غير متغير مقسومًا على النسبة المئوية (MR) نسبة الأيض للجرعة التي تُفرز على شكل مستقلب 4هيدروكسي ديرييسوكوين) في البول لمدة 8 ساعات الذي تم جمعه بعد تناول 128 مجم من MR كبريتات ديرييسوكوين عن طريق الفم (ما يعادل 10 مجم من قاعدة ديرييسوكوين الحرة). تم تصنيف الأفراد الذين لديهم قيم ولكن $MR < 0.2$ تم تصنيفهم على أنهم $MR < 0.2$ وأولئك الذين لديهم قيم، (أشرطة حمراء، PM) على أنهم أصحاب أيض ضعيف $MR > 126$ تم تصنيفهم على أنهم أصحاب أيض فائق السرعة $MR < 0.2$ أولئك الذين لديهم قيم. (أشرطة زرقاء، EM) أصحاب أيض مكثف CYP2D6 للأفراد الذين لديهم نسخ متعددة موثقة من المتغيرات الأليلية (01–001) MR بناءً على قيم (أشرطة خضراء، URM) وآخرون: تعدد أشكال Mahgoub A، Andoh B، Woolhouse NM الناتجة عن تضخيم هذا الجين وراثيًا. (معدل بإذن من هيدروكسيل ديرييسوكوين بين الغانيين والقوقازيين. كلين

نوفمبر؛ 26(5):584-591 Pharmacol Ther 1979



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

تتضمن تعدد الأشكال الجينية الثانية المدروسة جيدًا للأدوية الهيدروكسيلية العطرية (4) الانتقائية الفراغية لميفينيتوين المضاد يحدث هذا التعدد الشكلي، والذي يتم توريثه أيضًا كسمة متنحية جسمية، في 3-5% من القوقازيين. CYP2C19 للصرع، والتي تحفزها (EMs) و18-23% من السكان اليابانيين. إنه مستقل وراثيًا عن تعدد أشكال ديرييسوكوينسبارتين. في المستقلبين الشاملين الطبيعيين في الموضوع 4 من حلقة الفينيل قبل الجلوكورونيد وإفرازه CYP2C19 ميفينيتوين على نطاق واسع بواسطة (S) يتم هيدروكسيل تفتقر تمامًا PMS ميفينيتوين ببطء إلى نيرفانول، وهو مستقلب نشط. ومع ذلك، يبدو أن (R) السريع في البول، بينما يتم نزع ميثيل إلى نيرفانول، والذي mephenytoin (R) و (S) الفراغي، لذلك يتم إزالة ميثيل كل من mephenytoin (S) إلى نشاط هيدروكسيلاز علامات التخدير العميق والترنج بعد جرعات من الدواء التي mephenytoin من PMs يتراكم في تركيزات أعلى بكثير. وبالتالي، تظهر والأخير هو، (3 * CYP2C19 و 2 * CYP2C19) يتحملها الأيض الطبيعي جيدًا. إن اثنين من الأليلات المتغيرة المعيبة

تشمل القواعد الجزيئية عيوب الوصل التي تؤدي إلى بروتين مقطوع. PM السائد في الآسيويين، مسؤولة إلى حد كبير عن النمط الجيني مسؤول عن استقلاب العديد من الأدوية ذات الصلة السريرية (انظر الجدول 4-4). وبالتالي، من المهم سريريًا CYP2C19. وغير وظيفي من ناحية أخرى، يمكن PM. إدراك أن سلامة كل من هذه الأدوية قد تنخفض بشدة في الأشخاص الذين يعانون من النمط الظاهري أن يزيد بشكل ملحوظ من الفعالية العلاجية للأوميرازول، وهو مثبط مضخة البروتون، في قرحة المعدة وأمراض الارتجاع PM لنمط (CYP2C19) انظر الفصل 5 لمناقشة إضافية حول تعدد أشكال) المعدي المريئي

وحتى زيادة CYP2C19 يرتبط بزيادة النسخ وبالتالي زيادة التعبير عن (CYP2C19*17) يوجد أليل آخر من متغيرات نشاطًا CYP2C19*17 يُظهر الأفراد الحاملون لهذا الأليل. CYP2C19 الحاملة للنوع البري من EM النشاط الوظيفي مقارنة بخلايا أيضًا أعلى للأدوية الأولية مثل عقار سرطان الثدي تاموكسيفين، وكوربوجوانيل المضاد للملاريا، وعقار كلوبيدوجريل المضاد للصفائح. يرتبط الحدث الأول بانخفاض خطر الانتكاس من سرطان الثدي، بينما يرتبط الحدث الأخير بزيادة خطر النزيف. ومن يعززون عملية التمثيل الغذائي وبالتالي التخلص من الأدوية مثل مضادات الاكتئاب CYP2C19*17 المعروف أيضًا أن حاملي الأليل إسيتالوبرام وإيميبرامين، وكذلك مضاد الفطريات فوريكونازول. وبالتالي يضعف هذا من الفعالية العلاجية لهذه الأدوية، وبالتالي يتطلب تعديلات الجرعة السريرية

وهناك نوعان من هذا الإنزيم تم CYP2C9 إن التعدد الشكلي الجيني الثالث الذي تم تحديده بشكل جيد نسبيًا هو التعدد الشكلي ل CYP2C9*2 تحديدهما بشكل جيد، ولكل منهما طفرات في الأحماض الأمينية تؤدي إلى تغيير في عملية التمثيل الغذائي. ويشفر الأليل فيشفر، CYP2C9*3، أما التعدد الشكلي الآخر. CPR. مما يؤدي إلى ضعف التفاعلات الوظيفية مع Arg144Cys طفرة في الجين والتي أدت إلى انخفاض التقارب مع العديد من الركائز. على سبيل المثال، فإن الأفراد الذين Ile359Leu إنزيمًا يحمل طفرة في الجين لديهم قدرة تحمل منخفضة للغاية لمضاد التخثر الوارفارين. إن تصفية الوارفارين لدى الأفراد CYP2C9*3 يظهر النمط الظاهري ل تبلغ حوالي 10% من القيم الطبيعية، وهؤلاء الأشخاص لديهم قدرة تحمل أقل بكثير للدواء مقارنة بأولئك CYP2C9*3 المتماثلين في المتماثلين في النمط البري الطبيعي. كما أن هؤلاء الأفراد معرضون لخطر أكبر بكثير من الآثار الضارة مع الوارفارين (على سبيل المثال الأخرى مثل الفينيتوين، واللوسارتان، والتولبوتاميد، وبعض الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية CYP2C9 النزيف) ومع ركائز في تصفية الوارفارين (وخاصة دور السيزومير الأكثر CYP2C9) (انظر الجدول 4-4). ومع ذلك، لاحظ أنه على الرغم من الدور السائد ل VKORC1 فعالية من الناحية الدوائية)، فإن جرعات صيانة الوارفارين يتم تحديدها إلى حد كبير من خلال تعدد الأشكال في جين المسؤول عن التعبير عن إنزيم اختزال إيبوكسيد فيتامين ك، وهو الهدف الخلوي المحدد للوارفارين، وليس من خلال تعدد أشكال وحدها (انظر الفصل 5) CYP2C9*2/*3

ولكن مساهمتها في التباين بين الأفراد المعروف في استقلاب الدواء محدودة على ما CYP3A4 وقد تم الإبلاغ عن متغيرات أليلية من وهو شكل آخر من أشكال الكبد البشري، متعدد الأشكال بشكل ملحوظ، ويتراوح CYP3A5 يبدو. ومن ناحية أخرى، فإن التعبير عن موصول CYP3A5*1 على الأقل أليل CYP3A5 الكبدي. ويتطلب التعبير القوي عن CYP3A من 0% إلى 50% من إجمالي محتوى داخل (SNP) هذا ينتج عن تعدد أشكال النوكليوتيد المفرد CYP3A5 بشكل طبيعي. ومن المعروف الآن أن تعدد أشكال بروتين الموصولة بشكل CYP3A5 الإنترون 3 أو 6، مما يؤدي إلى الوصل البديل، فضلاً عن قطع البروتين وفقدانه، وبالتالي تمكن نسخ طبيعي في 5% فقط من الفوقازيين، و29% من اليابانيين، و27% من الصينيين، و30% من الكوريين، ولكن 73% من الأمريكيين من

المفضلة مثل الميدازولام CYP3A5 أصل أفريقي. وبالتالي، يمكن أن يساهم بشكل كبير في الاختلافات بين الأفراد في استقلاب ركائز PM. ينتج عنهما نمط ظاهري CYP3A5 ومن المعروف أيضًا وجود نوعين آخرين من المتغيرات الأليلية ل

مسؤول عن أكسدة CYP2A6 ويبدو أن انتشاره مرتبط بالعرق. إن جين، CYP2A6 وقد تم مؤخراً تحديد تعدد الأشكال في جين كميات أقل من النيكوتين ويقل لديهم معدل CYP2A6 النيكوتين، ويستهلك مدخنو التبغ الذين لديهم نشاط منخفض في جين. مرتبطة بمعدلات أسرع لاستقلاب النيكوتين CYP2A6 1B الإصابة بسرطان الرئة. وقد تم مؤخراً اكتشاف متغيرات أليلية من جين ويبقى أن نحدد ما إذا كان المرضى الذين لديهم هذه المتغيرات الأسرع سوف يقعون في النمط المعاكس من زيادة سلوك التدخين ومعدل الإصابة بسرطان الرئة

جديراً بالملاحظة CYP2B6 يتم اكتشاف تعددات أشكال جينية إضافية في استقلاب الأدوية. ومن بين هذه التعددات، أصبح جين بين الأفراد CYP2B6 تعددًا في الأشكال، مع اختلاف يتراوح بين 20 إلى 250 ضعفًا في التعبير عن P450 باعتباره أحد أكثر جينات تأثير CYP2B6 الكبدي الإجمالي، فقد يكون لهذه التعددات الشكلية P450 وعلى الرغم من مساهمته المنخفضة (1-5%) في محتوى، للعديد من الأدوية ذات الصلة السريرية مثل سيكلوفوسفاميد، وسميثادون CYP2B6 المعتمد على CYP2B6 كبير على استقلاب وإيفافيرينز، ونيفيرابين، وبوبروبيون، وسيليجيلين، وبريوفول. ومن الأهمية السريرية، أن النساء (خاصة النساء الأمريكيات من أصل مقارنة بالرجال CYP2B6 إسباني) يعبرن عن مستويات كبدية أعلى بكثير من بروتين

كشفت دراسات استقلاب الثيوفيلين في التوائم أحادية الزيجوت وثنائية الزيجوت التي شملت تحليل شجرة العائلة لعائلات مختلفة عن وجود تعدد أشكال مميز لهذا الدواء وقد يكون موروثًا كسمة وراثية متنحية. ويبدو أن تعدد أشكال استقلاب الدواء الجيني يحدث البشرية على P450 أيضًا لأكسدة الأمينوبيرين والكاربوسيسيتين. تتوفر معلومات محدثة بانتظام حول تعدد أشكال <https://www.pharmvar.org/>.

محددة، إلا أن مثل هذه الاختلافات P450 على الرغم من أن تعدد الأشكال الجينية في أكسدة الأدوية غالبًا ما ينطوي على إنزيمات المتبرع الأساسي، CPR/POR، الجينية يمكن أن تحدث أيضًا في إنزيمات أخرى. مؤخرًا، تم الإبلاغ عن تعدد الأشكال الجينية في POR، على سبيل المثال) CPR A503V على وجه الخصوص، تم الإبلاغ عن متغير أليلي (بتردد 28%) يشفر طفرة P450 بالإلكترونات CYP2D6 و CYP3A4 وضعف استقلاب الدواء المعتمد على CYP17 يؤدي إلى ضعف تخليق الستيرويد الجنسي المعتمد على (10 * في المختبر. ومع ذلك، لم يتم العثور على ضعف مرتبط في استقلاب الدواء دائمًا سريريًا. على النقيض من ذلك، تم الآن تحديد العديد مع انخفاض استقلاب الدواء المرتبط بها (POR * 5، POR * 16، على سبيل المثال) الأخرى CPR/POR من المتغيرات الأليلية كنمط ظاهري سريري معقول. تؤدي أوصاف تعدد الأشكال في أكسدة ثلاثي ميثيل أمين، والذي يُعتقد أنه يتم استقلابه إلى حد كبير بواسطة أحادي أوكسجيناز الفلافين (إنزيم زيجلر)، إلى "متلازمة رائحة السمك" في المستقلبين البطينيين، مما يشير إلى أن المتغيرات قد تساهم أيضًا في مثل هذه التعددات الشكلية P450 الجينية للإنزيمات المؤكسدة الأخرى غير المعتمدة على

توجد أيضًا تعددات الأشكال الجينية في إنزيمات الطور الأول الأخرى، أي الإستريزات. وبالتالي، يتم استقلاب السكسينيل كولين بسرعة نصف سرعة استقلاب الأشخاص الذين يعانون من نقص وراثي في شبه الكولينستريز (يُشار إليه الآن عمومًا باسم بوتيريل كولينستريز

كما هو الحال في الأشخاص الذين لديهم إنزيم يعمل بشكل طبيعي. ترجع أسباب نقص الإنزيم إلى طفرات مختلفة، موروثه [BCHE] كصفات جسمية متنحية. قد يصبح الأفراد الذين يعانون من نقص السكسينيل كولين الذين يعالجون بالسكسينيل كولين كمرخ للعضلات عرضة لشلل الجهاز التنفسي لفترات طويلة (انقطاع النفس السكسينيل كولين)؛ انظر الفصل 27.

ب. تعدد أشكال الإنزيم في المرحلة الثانية

تظهر الاختلافات الدوائية الجينية في أستلة الإيزونيازيد. ويبدو أن الخلل في الأستيلات البطيئة (للإيزونيازيد والأمينات المشابهة) بدلاً من شكل غير طبيعي منه. ويحدث النمط الظاهري للأستيلة البطيئة، والذي يرث NAT2 ناجم عن تخليق كمية أقل من إنزيم كصفة متنحية جسمية، في حوالي 50% من السود والبيض في الولايات المتحدة، وبشكل أكثر تكرارًا بين الأوروبيين الذين يعيشون في خطوط العرض الشمالية المرتفعة، وأقل شيوعًا بكثير بين الآسيويين والإسكيمو. ويرتبط النمط الظاهري للأستيلة البطيئة أيضًا بارتفاع معدل الإصابة بالتهاب الأعصاب الطرفية الناجم عن الإيزونيازيد، والاضطرابات المناعية الذاتية الناجمة عن الأدوية، وسرطان المثانة الناجم عن الأمينات العطرية ثنائية الدورة.

في الأوروبيين (تردد 1:300)، مما (TPMT (thiopurine Smethyltransferase) تم العثور على تعدد أشكال سريري مهم لجين يؤدي إلى تحلل سريع للإنزيم المتحور وبالتالي نقص مثيلة المركبات العطرية والسلفيدريلية الحلقية غير المتجانسة بما في ذلك أدوية المطلوبة لإزالة سمومها. المرضى الذين، mercaptopurine و thioguanine و azathioprine، المضاد للسرطان 6 يرثون هذا التعدد الأشكال كصفة متنحية جسمية معرضون لخطر كبير من التسمم الدموي المميت الناجم عن عقار الثيوبورين.

وبالتالي، ترتبط تعددات الأشكال (UGTs و GSTs) تحدث أيضًا تعددات الأشكال الجينية في التعبير عن إنزيمات الطور الثاني الأخرى بأمراض فرط بيليروبين الدم (متلازمة جيلبرت) بالإضافة إلى التأثيرات السامة بسبب ضعف اقتران الأدوية و/أو UGT (UGT1A1*28) في التعبير (GSTM1) إزالتها (على سبيل المثال، عقار إيرينوتيكان المضاد للسرطان). وبالمثل، يمكن أن تؤدي تعددات الأشكال الجينية للإزالة GSH إلى آثار جانبية وسمية كبيرة للأدوية التي تعتمد على اقترانها ب (mu1 الشكل المتماثل) GST عن

ج. دور الاختبارات الجينومية الدوائية في العلاج الدوائي الآمن والفعال سريريًا

وعلى الرغم من تحسن فهمنا للأساس الجزيئي للعيوب الجينية الدوائية في الإنزيمات التي تستقلب الأدوية، وتأثيرها على العلاج الدوائي والآثار الجانبية للأدوية، وتوافر المؤشرات الحيوية الجينية الدوائية المعتمدة لتحديد المرضى المعرضين للخطر، فإن هذه المعلومات ذات الصلة السريرية لم تترجم بفعالية إلى رعاية المرضى. وعلى هذا فإن الإمكانيات التي طالما تم الإشادة بها في مجال الطب الشخصي باستثناء حالات قليلة من الأدوية ذات المؤشر العلاجي المنخفض نسبيًا (مثل الوارفارين)، ظلت غير محققة إلى حد كبير. وهذا صحيح على الرغم من أن 98% من الأطباء في الولايات المتحدة يدركون على ما يبدو أن مثل هذه المعلومات الجينية قد تؤثر بشكل كبير على العلاج. ويرجع هذا جزئيًا إلى الافتقار إلى التدريب الكافي لترجمة هذه المعرفة إلى الممارسة الطبية، وجزئيًا إلى اللوجستيات الخاصة بالاختبارات الجينية وقضية الفعالية من حيث التكلفة. ومن المعروف أن الآثار الجانبية الشديدة للأدوية تساهم في وفاة 100 ألف شخص سنويًا في الولايات المتحدة، ونحو 7% من جميع حالات الدخول إلى المستشفيات، وزيادة متوسط مدة الإقامة في المستشفى إن المعلومات المتعلقة بالنمط الجيني قد تعمل على تعزيز العلاج السريري الآمن والفعال بشكل كبير من خلال تعديل الجرعة أو

العلاج الدوائي البديل، وبالتالي الحد من ارتفاع معدل حدوث الآثار الجانبية للدواء والتكاليف المرتبطة بها. (انظر الفصل الخامس (لمزيد من المناقشة).

Commensal Gut Microbiota

من المعروف بشكل متزايد أن ميكروبيوم الأمعاء البشرية يمكن أن يؤثر بشكل كبير أيضًا على استجابات الأدوية. وبالتالي فهو بمثابة مصدر آخر مهم للمغامرات العلاجية والتفاعلات الدوائية الضارة. تم تحديد أكثر من 1000 نوع من الكائنات الحية الدقيقة المعوية بما في ذلك البكتيريا اللاهوائية الإلزامية وخمائر مختلفة تعيش في توازن بيئي ديناميكي، وغالبًا ما يكون تكافليًا. إن ذخيرة التحول الحيوي الخاصة بها غير مؤكدة، وإن كانت متعددة الاستخدامات للغاية، وتمتد من التفاعلات الاختزالية والتحلل المائي في الغالب إلى إزالة الكربوكسيل، وإزالة الهيدروكسيل، وإزالة الألكيل، وإزالة الهالوجين، وإزالة الأمين. والجدير بالذكر أن هذا التخفيض البكتيري لعقار القلب ديجوكسين يساهم بشكل كبير في عملية التمثيل الغذائي له وإزالته. يزيد العلاج المشترك بالمضادات الحيوية مثل الإريثروميسين أو التتراسيكلين من مستويات الديجوكسين في المصل إلى الضعف، مما يزيد من خطر السمية القلبية. وعلى نحو مماثل تفرز الأدوية التي يتم تحويلها إلى غلوكورونيدات في الكبد في المقام الأول إلى الأمعاء عن طريق الصفراء، حيث تخضع بعد ذلك إلى إزالة الغلوكورونيدات بواسطة بيتا غلوكورونيداز الميكروبية المعوية (هيدرولازات). ثم يتم إعادة امتصاص أجلايكون الأهل النشط. دوائيًا في الدورة الدموية البابية مع امتداد تأثيره الدوائي وإعادة اقتران المرحلة الثانية الكبدية وإعادة التدوير المعوي الكبدي اللاحق وبالتالي، إذا كانت جرعة الدواء الأصلي محدودة أو كان مؤثره العلاجي منخفضًا، فقد يعني هذا زيادة السمية. على سبيل المثال، في ظل الجرعة العادية، يتم استقلاب الأسيامينوفين المسكن للألم إلى حد كبير عن طريق تحويل الغلوكورونيدات إلى كبريتات، كما نوقش سابقًا، ويتم التخلص منه في البلازما الجيبية الكبدية. ومع ذلك، عند تناول جرعة زائدة، من المرجح جدًا أن يؤدي زيادة إنتاج هذه المستقلبات إلى تشبع عملية النقل الإخراجي الطبيعية. إن إفرازها الصفراوي المعزز نتيجة لذلك من شأنه أن يعرض نسبة أكبر من الأسيامينوفين لجلوكورونيد إلى إزالة الجلوكورونيد بواسطة بيتا جلوكورونيداز الميكروبية المعوية، وهو ما قد يساهم بشكل أكبر في العبء السام للأسيامينوفين. وهذا الاحتمال أكثر صلة بالجلوكورونيدات من الأدوية الأصلية ذات السمية المعوية المعروفة. وعليه، فقد تم توثيق التثبيط الانتقائي لبيتا جلوكورونيداز الميكروبية لتخفيف السمية المعوية للأدوية المضادة للسرطان مثل إيرينوتيكان مثل إندوميثاسين أو كيتوبروفين أو (NSAIDs) وكذلك الاعتلالات المعوية الناجمة عن الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية ديكلوفيناك، والتي تسبب دوران معوي كبدي كبير. وقد أدى هذا الاحتمال إلى تغذية التصميم الصيدلاني وتطوير مثبطات أكثر انتقائية تستهدف بيتا جلوكورونيداز الميكروبية.

Diet & Environmental Factors

تساهم العوامل الغذائية والبيئية في الاختلافات الفردية في استقلاب الأدوية. ومن المعروف أن الأطعمة المشوية على الفحم للركائز الدوائية CYP3A في حين من المعروف أن عصير الجريب فروت يثبط استقلاب CYP1A، والخضروات الصليبية تحفز إنزيمات التي يتم إعطاؤها معاً (انظر الجدول 2-4؛ انظر أيضاً أدناه). يستقلب المدخنون بعض الأدوية بسرعة أكبر من غير المدخنين بسبب تحفيز الإنزيمات (انظر القسم السابق). يستقلب العمال الصناعيون المعرضون لبعض المبيدات الحشرية بعض الأدوية بسرعة أكبر

من الأفراد غير المعرضين. وتجعل مثل هذه الاختلافات من الصعب تحديد الجرعات الفعالة والآمنة للأدوية ذات المؤشرات العلاجية الضيقة.

Age & Sex²⁰¹

وقد تم الإبلاغ عن زيادة قابلية التعرض للنشاط الدوائي أو السام للأدوية لدى المرضى الصغار جدًا والمسنين جدًا مقارنة بالبالغين الشباب (انظر الفصلين 59 و 60). وعلى الرغم من أن هذا قد يعكس اختلافات في الامتصاص والتوزيع والإخراج، فإن الاختلافات في استقلاب الدواء تلعب دورًا أيضًا. وقد يكون تباطؤ التمثيل الغذائي بسبب انخفاض نشاط الإنزيمات الأيضية أو انخفاض توفر العوامل المساعدة الذاتية الأساسية.

لقد تم توثيق الاختلافات المرتبطة بالجنس في عملية التمثيل الغذائي للأدوية بشكل جيد لدى الفئران ولكن ليس لدى القوارض الأخرى. حيث تقوم الفئران الذكور في سن الشباب باستقلاب الأدوية بشكل أسرع بكثير من الفئران الإناث الناضجة أو الفئران الذكور قبل سن البلوغ. وقد ارتبطت هذه الاختلافات في عملية التمثيل الغذائي للأدوية بشكل واضح بالهرمونات الأندروجينية. وتشير التقارير، السريرية إلى وجود اختلافات مماثلة مرتبطة بالجنس في عملية التمثيل الغذائي للأدوية لدى البشر أيضًا بالنسبة للإيثانول وبروبرانولول، وبعض البنزوديازيبينات، والإستروجينات، والساليسيلات.

Drug-Drug Interactions (DDIs) During Metabolism

إن العديد من الركائز، بحكم قدرتها العالية على حب الدهون، لا يتم الاحتفاظ بها في الموقع النشط للإنزيم فحسب، بل تظل مرتبطة بشكل غير محدد بغشاء الشبكة الإندوبلازمية الدهنية. وفي هذه الحالة، قد تحفز الإنزيمات الميكروسومية، وخاصة بعد الاستخدام المتكرر. وبشكل حاد، اعتمادًا على مستويات الدواء المتبقية في الموقع النشط، قد تمنع أيضًا بشكل تنافسي عملية التمثيل الغذائي للدواء الذي يتم إعطاؤه في نفس الوقت.

وتشمل الأدوية المحفزة للإنزيمات أنواعاً مختلفة من المهدئات المنومة، ومضادات الذهان، ومضادات الاختلاج، وعقار ريفامبين المضاد للسُّل، والمبيدات الحشرية (الجدول 4-5). وقد يحتاج المرضى الذين يتناولون الباربيتورات أو غيرها من المهدئات المنومة، أو بعض الأدوية المضادة للذهان، إلى جرعات أعلى كثيراً من الوارفارين للحفاظ على التأثير العلاجي. ومن ناحية أخرى، قد يؤدي التوقف عن تناول المحفز المهدئ إلى انخفاض عملية التمثيل الغذائي لمضاد التخثر والزيث. وهو التأثير السام لمستويات البلازما المرتفعة، لمضاد التخثر. وقد لوحظت تفاعلات مماثلة لدى الأفراد الذين يتلقون تركيبات مختلفة من الأنظمة الدوائية مثل ريفامبين ومضادات الذهان، أو المهدئات مع عوامل منع الحمل، والمهدئات مع الأدوية المضادة للاختلاج، وحتى الكحول مع الأدوية الخافضة للسكر (تولبوتاميد). ومن بين المحفزات الجديرة بالملاحظة عشبة سانت جون، وهي عشبة عشبية شائعة تُباع دون وصفة طبية CYP2C9 الكبدي، وبدرجة أقل، إنزيمي CYP3A4 وتُستخدم كعلاج للاكتئاب الخفيف إلى الشديد. وبسبب تحفيزها الملحوظ لإنزيم P450 فقد ارتبطت عشبة سانت جون بعدد كبير من مثبطات الدي إنزيم. وتنشأ معظم هذه المثبطات من تحفيز إنزيم، CYP2C19 و P450 الذي يتم تناوله معاً (على سبيل P450 بواسطة عشبة سانت جون، وتستلزم تسريع عملية التمثيل الغذائي المعتمد على إنزيم

المثال، ألبرازولام، وإستروجينات منع الحمل، والوارفارين، والوفاستاتين، والديلافيردين، والريتونافير). وعلى النقيض من ذلك، قد على تعزيز تنشيط عقار كلوبيدوجريل المضاد للصفائح عن طريق تسريع تحويله CYP2C19 تعمل عشبة سانت جون بتحفيز إنزيم المستحثة بواسطة نبتة سانت جونز إلى انخفاض التمثيل الغذائي المعتمد DDI إلى المستقلب النشط. أخيراً، قد تؤدي بعض مثبطات، بسبب التثبيط التنافسي وبالتالي زيادة مستويات البلازما والتأثير السريري (على سبيل المثال، الميبيريدين، والهيدروكودون P450 على الأخرى إلى زيادة تآزرية في مستويات السيروتونين (بسبب تثبيط أوكسيداز أحادي DDI والمورفين، والأوكسيكودون). وتؤدي مثبطات (الأمين) وبالتالي زيادة النغمة السيروتونينية والآثار الضارة (على سبيل المثال، الباروكستين، والسيرترالين، والفلوكستين، والفينفلورامين)

الجدول 4-5

قائمة جزئية للأدوية التي تعمل على تعزيز عملية التمثيل الغذائي للأدوية لدى البشر

Inducer	Drugs Whose Metabolism Is Enhanced
Benzo[a]pyrene	Theophylline
Carbamazepine	Carbamazepine, clonazepam, itraconazole
Chlorcyclizine	Steroid hormones
Ethchlorvynol	Warfarin
Glutethimide	Antipyrine, glutethimide, warfarin
Griseofulvin	Warfarin
Phenobarbital and other barbiturates ¹	Barbiturates, chloramphenicol, chlorpromazine, cortisol, coumarin anticoagulants, desmethyl imipramine, digitoxin, doxorubicin, estradiol, itraconazole, phenylbutazone, phenytoin, quinine, testosterone
Phenylbutazone	Aminopyrine, cortisol, digitoxin
Phenytoin	Cortisol, dexamethasone, digitoxin, itraconazole, theophylline
Rifampin	Coumarin anticoagulants, digitoxin, glucocorticoids, itraconazole, methadone, metoprolol, oral contraceptives, prednisone, propranolol, quinidine, saquinavir
Ritonavir ¹	Midazolam

¹ With chronic (repeated) administration; acutely, ritonavir is a potent CYP3A4 inhibitor/inactivator.

St. John's wort²

Alprazolam, cyclosporine, digoxin, indinavir, oral contraceptives, ritonavir, simvastatin, tacrolimus, warfarin

² For a more comprehensive list of drugs whose metabolism is enhanced by St. John's wort, see Rahimi and Abdollahi, 2012; Russo et al, 2014; and Tsai et al, 2012.

It must also be noted that an inducer may enhance not only the metabolism of other drugs but also its own metabolism. Thus, continued use of some drugs may result in a pharmacokinetic type of tolerance—progressively reduced therapeutic effectiveness due to enhancement of their own metabolism.

يعد سيكوبارييتال استثناءً. انظر الجدول 4-6 والنص 1.

أوكسيديز. وبالتالي، لتجنب سمية نخاع العظم، يجب تقليل جرعة ميركابتوبورين في المرضى الذين يتلقون ألوبيورينول. وقد ثبت أن السيمييتدين، وهو دواء يستخدم في علاج قرحة المعدة، يعزز التأثيرات الدوائية لمضادات التخثر والمهدئات. وقد ثبت أن عملية التمثيل الغذائي للكورديازيبوكسيد المهدئ يتم تثبيطها بنسبة 63% بعد جرعة واحدة من السيمييتدين؛ وتنعكس هذه التأثيرات في غضون 48 ساعة بعد إيقاف السيمييتدين.

الجدول 4-6

قائمة جزئية للأدوية التي تمنع استقلاب الدواء لدى البشر.

Conversely, simultaneous administration of two or more drugs may result in impaired elimination of the more slowly metabolized drug and prolongation or potentiation of its pharmacologic effects (Table 4–6). Both competitive substrate inhibition and irreversible substrate-mediated enzyme inactivation may augment plasma drug levels and lead to toxic effects from drugs with narrow therapeutic indices. Indeed, such acute interactions of terfenadine (a second-generation antihistamine) with a CYP3A4 substrate-inhibitor ([ketoconazole](#), [erythromycin](#), or grapefruit juice) resulted in fatal cardiac arrhythmias (torsades de pointes) requiring its withdrawal from the market. Similar DDIs with CYP3A4 substrate-inhibitors (such as the antibiotics [erythromycin](#) and [clarithromycin](#), the antidepressant [nefazodone](#), the antifungals [itraconazole](#) and [ketoconazole](#), and the HIV protease inhibitors [indinavir](#) and [ritonavir](#)) and consequent cardiotoxicity led to withdrawal or restricted use of the 5-HT₄ agonist [cisapride](#). Similarly, [allopurinol](#) both prolongs the duration and enhances the chemotherapeutic and toxic actions of [mercaptopurine](#) by competitive inhibition of xanthine

Inhibitor ¹	Drug Whose Metabolism Is Inhibited
Allopurinol, chloramphenicol, isoniazid	Antipyrine, dicumarol, probenecid, tolbutamide
Chlorpromazine	Propranolol
Cimetidine	Chlordiazepoxide, diazepam, warfarin, others
Dicumarol	Phenytoin
Diethylpentenamide	Diethylpentenamide
Disulfiram	Antipyrine, ethanol, phenytoin, warfarin
Ethanol	Chlordiazepoxide (?), diazepam (?), methanol
Grapefruit juice ²	Alprazolam, atorvastatin, cisapride, cyclosporine, midazolam, triazolam
Itraconazole	Alfentanil, alprazolam, astemizole, atorvastatin, buspirone, cisapride, cyclosporine, delavirdine, diazepam, digoxin, felodipine, indinavir, loratadine, lovastatin, midazolam, nisoldipine, phenytoin, quinidine, ritonavir, saquinavir, sildenafil, simvastatin, sirolimus, tacrolimus, triazolam, verapamil, warfarin
Ketoconazole	Astemizole, cyclosporine, terfenadine
Nortriptyline	Antipyrine
Oral contraceptives	Antipyrine

Phenylbutazone	Phenytoin, tolbutamide
Ritonavir	Amiodarone, cisapride, itraconazole, midazolam, triazolam
Saquinavir	Cisapride, ergot derivatives, midazolam, triazolam
Secobarbital	Secobarbital
Spironolactone	Digoxin
Troleandomycin	Theophylline, methylprednisolone

في P450 معين، فإن البعض الآخر أكثر عمومية ويمكنه تثبيط العديد من إنزيم P450 في حين أن بعض المثبطات انتقائية لإنزيم 1 وقت واحد.

التي تعمل (dihydroxybergamottin) تتضمن المكونات النشطة في عصير الجريب فروت مركبات الفورانونوكومارين مثل 6, 27 المعوي والكبدية) بالإضافة إلى مكونات أخرى غير معروفة تعمل على تثبيط تدفق الدواء المعوي بواسطة CYP3A4 على تعطيل وبالتالي تعمل على تعزيز التوافر البيولوجي لبعض الأدوية مثل السيكلوسبورين. للحصول على قائمة أكثر شمولاً Pglycoprotein للأدوية التي يتم تثبيط عملية التمثيل الغذائي لها بواسطة مركبات الفورانونوكومارين الموجودة في عصير الجريب فروت، انظر Bailey et al, 2013.

قد يحدث اختلال في التمثيل الغذائي أيضًا إذا قام عقار يتم تناوله في نفس الوقت بتعطيل إنزيم استقلابي مشترك بشكل لا رجعة فيه تعمل هذه المثبطات، أثناء استقلابها بواسطة السيتوكروم بي 450، على تعطيل الإنزيم وتؤدي إلى اختلال في استقلابها واستقلاب الركائز الأخرى. هذه هي الحال مع الفورانونوكومارينات الموجودة في عصير الجريب فروت، على سبيل المثال، 6, 7'ديهيدروكسي في الغشاء المخاطي المعوي وبالتالي تعزز تحلله البروتيني. يعزز هذا CYP3A4 بيرجاموتين والبيرجاموتين، والتي تعمل على تعطيل، بشكل كبير التوافر البيولوجي للأدوية مثل الإرغوتامين، وفيلوديبيين CYP3A4 الاختلال في التمثيل الغذائي المعوي المعتمد على ذات DDIs ونيفيديبين، وتيرفينادين، وفيراباميل، وإيثينيل إستراديول، ولوفاستاتين، وساكوينافير، وسيكلوسبورين أ، ويرتبط بتفاعلات التي تشمل عصير الجريب فروت طويلة وتشمل العديد DDIs الصلة السريرية والأدوية الغذائية. إن قائمة الأدوية الخاضعة لتأثيرات من الأدوية ذات المؤشر العلاجي الضيق للغاية واحتمالية عالية لحدوث تفاعلات ضارة مميتة. ومع ذلك، يجب أن نضع في الاعتبار أن بشكل كامل على كمية CYP3A4 عصائر الجريب فروت المتوفرة تجاريًا ليست كلها قوية بنفس القدر، حيث تعتمد قوة تعطيل الفورانونوكومارين المستخرجة في العصير من قشر الجريب فروت (الأعلى) ولب الجريب فروت. وعلاوة على ذلك، فإن التعافي من هذه وبالتالي قد يكون بطيئاً CYP3A4 التفاعلات يعتمد على إعادة تخليق

Interactions Between Drugs & Endogenous Compounds

أو حمض الجلوكورونيك أو الكبريتات لتعطيلها. وبالتالي، قد تتنافس أدوية GSH تتطلب بعض الأدوية الاقتران بمواد ركيزة داخلية مثل مختلفة على نفس المواد الركيزة الداخلية، وقد يؤدي الدواء الأسرع تفاعلاً إلى استنزاف مستويات المواد الركيزة الداخلية وإضعاف عملية التمثيل الغذائي للدواء الأبطأ تفاعلاً. وإذا كان للدواء الأخير منحنى استجابة للجرعة حاد أو هامش أمان ضيق، فقد يؤدي ذلك إلى تعزيز تأثيراته العلاجية والسمية

Diseases Affecting Drug Metabolism

تؤثر الأمراض الحادة أو المزمنة التي تؤثر على بنية الكبد أو وظيفته بشكل ملحوظ على عملية التمثيل الغذائي للكبد لبعض الأدوية وتشمل هذه الحالات التهاب الكبد الكحولي، وتليف الكبد الكحولي النشط أو غير النشط، وداء ترسب الأصبغة الدموية، والتهاب

الكبد النشط المزمن، وتليف الكبد الصفراوي، والتهاب الكبد الحاد الناجم عن الفيروسات أو العقاقير. واعتمادًا على شدتها، قد تؤثر هذه الحالات بشكل كبير على إنزيمات التمثيل الغذائي للأدوية في الكبد، وخاصة أكسيدازات الميكروسومات، وبالتالي تؤثر بشكل ملحوظ على إزالة الدواء. على سبيل المثال، تزداد أعمار النصف لكورديازيبوكسيد والديازيبام بشكل كبير في المرضى الذين يعانون من تليف الكبد أو التهاب الكبد الفيروسي الحاد، مع زيادة مقابلة في تأثيراتهما. وبالتالي، قد تسبب هذه الأدوية غيبوبة في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد عند إعطائها بجرعات عادية.

إن بعض الأدوية يتم استقلابها بسهولة بحيث أن حتى الانخفاض الملحوظ في وظائف الكبد لا يؤدي إلى إطالة تأثيرها بشكل كبير. ومع ذلك، فإن أمراض القلب، من خلال الحد من تدفق الدم إلى الكبد، قد تضعف التخلص من تلك الأدوية التي يكون استقلابها محدود التدفق (الجدول 4-7). يتم استقلاب هذه الأدوية بسهولة بواسطة الكبد بحيث يكون التصفية الكبدية مساوية بشكل أساسي لتدفق الدم في الكبد. كما يؤدي ضعف نشاط الإنزيم أو التكوين المعيب للإنزيمات المرتبطة بالتسمم بالمعادن الثقيلة أو البورفيريا إلى انخفاض استقلاب الدواء في الكبد. قد تؤثر أمراض الرئة أيضًا على استقلاب الدواء، كما يتضح من ضعف تحليل البروكايناميد في المرضى (P450 مسبار وظيفي) والبروكاين في المرضى الذين يعانون من قصور تنفسي مزمن وزيادة عمر النصف للأنتيبيرين. المصابين بسرطان الرئة.

الجدول 4-7

الأدوية التي يتم استقلابها بسرعة والتي يكون تصفيتها الكبدية محدودة بتدفق الدم

Alprenolol	Lidocaine
Amitriptyline	Meperidine
Clomethiazole	Morphine
Desipramine	Pentazocine
Imipramine	Propoxyphene
Isoniazid	Propranolol
Labetalol	Verapamil

على الرغم من أن تأثيرات الخلل الهرموني على استقلاب الأدوية قد تم استكشافها جيدًا في نماذج الحيوانات التجريبية، إلا أن البيانات المقابلة للبشر الذين يعانون من اضطرابات الغدد الصماء نادرة. وقد ارتبط الخلل الهرموني بالغدة الدرقية بتغير استقلاب بعض الأدوية وبعض المركبات الذاتية أيضًا. يزيد قصور الغدة الدرقية من عمر النصف للمضادات الحيوية والديجوكسين والميثيمازول وبعض حاصرات بيتا، في حين أن فرط نشاط الغدة الدرقية له التأثير المعاكس. تشير بعض الدراسات السريرية التي أجريت على مرضى

السكري إلى عدم وجود ضعف واضح في استقلاب الأدوية، على الرغم من ملاحظة ضعف في الفئران المصابة بالسكري. يؤدي خلل الغدة النخامية وقشرة الغدة الكظرية والغدد التناسلية إلى تقليل استقلاب الأدوية في الكبد بشكل ملحوظ في الفئران. بناءً على هذه النتائج، قد نفترض أن مثل هذه الاضطرابات يمكن أن تؤثر بشكل كبير على استقلاب الأدوية لدى البشر. ومع ذلك، إلى أن يتم الحصول على أدلة كافية من الدراسات السريرية على المرضى، يجب اعتبار مثل هذه الاستقرارات مؤقتة.

وأخيرًا، من المعروف أن إطلاق الوسائط الالتهابية والسيتوكينات وأكسيد النيتريك المرتبط بالعدوى البكتيرية أو الفيروسية أو السرطان وتعزيز تحللها P450s أو الالتهاب يضعف عملية التمثيل الغذائي للأدوية عن طريق تعطيل

Metabolism of Therapeutic Biologics

قامت الجزيئات البيولوجية الكبيرة بإثراء (SMS، MW <1000 Da) في العقود الأخيرة، بالإضافة إلى الجزيئات الكيميائية الصغيرة الترسانة العلاجية التي تستهدف أمراضًا مختلفة مثل السرطان والتهاب المفاصل الروماتويدي وأمراض المناعة الذاتية والالتهابات والأمراض الوراثية والأمراض اليتيمة (انظر الفصول 36 و 55 للحصول على أمثلة مختلفة ذات صلة). وتشمل هذه الأجسام المضادة، والبروتينات المؤتلفة، وبروتينات الاندماج، وعوامل النمو، و(TNFα، [IFN] الإنترفيرون) والسيتوكينات، (mAbs) وحيدة النسيلة التي تمنح الخصوصية (Fabs) والهرمونات (الأنسولين، هرمون النمو المؤتلف)، والإنزيمات، واللقاحات، وشظايا الأجسام المضادة وما إلى ذلك. إن عملية التمثيل الغذائي وتصفية هذه العوامل العلاجية، المصممة (ADCs) والتنوع، ومقترنات الأدوية المضادة لإظهار انتقائية عالية/ألفة لأهدافها الخلوية، ولكنها تمتلك خصائص حركية دوائية معقدة مختلفة تمامًا عن تلك الموجودة في لا تنطوي على أي من مسارات استقلاب الدواء/الإخراج التي ناقشناها حتى الآن للأدوية الصغيرة. نظرًا (SM) الجزيئات الصغيرة لطبيعتها البروتينية بالكامل (على سبيل المثال، الأجسام المضادة وحيدة النسيلة) أو جزئيًا (على سبيل المثال، الأجسام المضادة فإن هذه المواد البيولوجية، مثل البروتينات الذاتية الأصلية، تتعرض لتحلل البروتين (ADCs)، المشتقة من بولي إيثيلين جليكول داخل الخلايا إلى الأحماض الأمينية المكونة لها، عادةً عن طريق الليزوزومات أو البروتيازات الخلوية للخلايا البالعة المنتشرة (الخلايا البلعمية والوحيدات) أو الخلايا الحاملة للمستضد المستهدف أو خلايا الأنسجة المختلفة. ومع ذلك، بغض النظر عن نوع الخلية المشاركة في التحلل الأيضي للمواد البيولوجية، يتم إعادة تدوير بقايا الأحماض الأمينية المكونة في مجموعتها داخل الخلايا المشتركة وإعادة استخدامها لتخليق البروتين من جديد.

يتطلب تحلل البروتينات البيولوجية امتصاصها داخل الخلايا لتوصيلها إلى الهدف، ولكن بسبب قابليتها العالية نسبيًا لذوبان الماء فإن نفاذيتها الخلوية ضعيفة وتشكل تحديًا كبيرًا. لا يمكن (G [IgGs] 150 كيلو دالتون للغلوبولينات المناعية) وحجمها الأكبر كثيرًا توصيلها عن طريق الفم لأنها ستتحلل في تجويف المعدة الحمضي أو تتحلل بواسطة البروتياز المعوي. لذلك يتم توصيلها عادةً عن طريق الحقن الوريدي أو العضلي أو تحت الجلد. يقتصر توزيعها عمومًا على البلازما والسوائل خارج الخلايا مثل السائل الخلالي واللمف. في حين أن الطريق الوريدي للبيولوجيا مناسب بشكل مثالي لعلاج اضطرابات خلايا الدم، فإن عائقها الرئيسي هو الانتشار الضعيف لمثل هذه الجزيئات الكبيرة المحبة للماء من خلال جدران الخلايا البطانية الشعرية إلى مواقع الأهداف الخلوية و/أو تحلل لتمكينها من الوصول SC أو IM البروتين. ولهذه الأسباب، غالبًا ما يتم إعطاء المواد البيولوجية الكبيرة (<19 كيلو دالتون) عبر طرق

إلى الفراغات بين الأنسجة، حيث يمكنها الوصول إلى الشعيرات اللمفاوية الأكثر نفاذية وتوصيلها، وإن كان ذلك بطيء شديد (120 مل/كجم/ساعة)، عبر النقل الحراري اللمفي إلى الدورة الدموية العامة. وبالتالي، فليس من المستغرب أنه اعتماداً على حجم المواد البيولوجية المعنية، فإن هذا الامتصاص البطيء نسبياً يعني أنها تتطلب عادةً من 2 إلى 8 أيام للوصول إلى تراكيزات البلازما القصوى كما أن توزيع المواد البيولوجية من الدورة الدموية الجهازية إلى الأنسجة الطرفية بطيء للغاية، حيث ينطوي على النقل الحراري عبر المسام الشعرية وكذلك النقل عبر الخلايا من الفراغات بين الخلايا/خارج الخلايا. ويشمل هذا النقل عبر الخلايا البلعمة بواسطة المستقبلات، والبلعمة، والبلعمة الخلوية في الطور السائل (قدرة الخلايا على امتصاص البروتينات والجزيئات الكبيرة الأخرى من الفراغات السائلة المحيطة من خلال البلعمة الخلوية).

يمكن أن يحدث تحلل البروتين البيولوجي (الهدم) قبل الجهازية عند الحقن العضلي والحقن تحت الجلد بواسطة البروتيازات خارج الخلايا في الفراغات الخلالية أو أثناء الدورة الدموية أو اللمفاوية. من الفراغات الوعائية أو الخلالية، يتم امتصاص المواد البيولوجية بشكل أساسي في الخلايا أو الأنسجة البطانية عن طريق البلعمة الخلوية في الطور السائل. يمكن للمواد البيولوجية ذات شظايا ربط لأهدافها الدوائية، على سبيل المثال، الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الموجهة إلى المستقبلات (Fabs) المستضد عالية الألفة المرتبطة بالغشاء، أن تخضع أيضاً لامتصاص بواسطة الهدف (الداخلية الداخلية) والهدم اللاحق للليزوزوم داخل الخلية المستهدفة.

الذاتية المتداولة، فإن عملية تحلل البروتين مفهومه بشكل أفضل بالنسبة للمواد IgGs بسبب المصير الهدام الموصوف جيداً لبروتينات اندماج الأجسام المضادة، والتي، Fabs و ADCs، و IgGs البيولوجية العلاجية مثل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة و مع مستقبلات IgGFC عند الإعطاء عن طريق الحقن، يتفاعل (؛ الفصل IgGFC55) IgGs (الجدعي) من Fc يتضمن معظمها مجال المعبر عنه في كل مكان على السطح خارج الخلية لأنواع مختلفة من (FcRn) الوليدي Fc أو مستقبل (FcγR) مثل مستقبل Fc هذا، يتم إدخال سطح الخلية إلى الخلية، ويتم IgGFC/FcRn الخلايا المناعية وغير المناعية، والخلايا البطانية، والظهارية. عند تفاعل المتاحة، وينخفض الرقم الهيدروجيني إلى ما دون IgGFC المتكاملة المعزولة داخل الجسيم المبكر بجزيئات FcRn تشبع مستقبلات الزائد غير المرتبط IgGFC. هذا. يتم تحليل جزء IgGFC/FcRn الرقم الهيدروجيني الفسيولوجي (60-65)، مما يعزز تقارب ارتباط المرتبطة من التحلل الليزوزومي. ثم يتم إعادة تدوير الجسيم الذي يحتوي على IgGFC بواسطة الليزوزوم، بينما يتم حماية جزيئات المرتبطة بقوة إلى سطح الخلية. عند إعادة التعرض للرقم الهيدروجيني الفسيولوجي للسائل خارج الخلية IgGFC/FcRn معقدات هذه FcRn العلاجية السليمة غير المتحللة. يُعتقد أن إعادة تدوير IgGs مما يتيح الإنقاذ العلاجي لـ IgGFC/FcRn، تتفكك معقدات هذا FcRn الداخلية والعلاجية مسؤولة عن إطالة عمر النصف لها إلى حوالي 21 يوماً. وقد أدى إعادة تدوير IgG للأجسام المضادة العلاجية (على سبيل المثال، إنترفيرون ألفا أو بيتا Fcfusion في تصميم بروتينات Fc والإنقاذ اللاحق إلى التضمين البنيوي لهذه السمة للمستحضرات البيولوجية (على سبيل المثال، الأجسام Fc يمكن أن تتفاعل مجالات (IXFc) إف سي، أو بروتينات اندماج العامل الموجود على سطح الخلية والذي FcγR المضادة وحيدة النسيلة، والأجسام المضادة الذاتية، وبروتينات الاندماج) أيضاً مع مستقبل يتم التعبير عنه في كل مكان على نحو مماثل، حيث يتم استيعابها داخلياً وتحللها بواسطة الليزوزومات. يفضل مسار التحلل هذا الذي القابلة للذوبان mAbantigen يتم بواسطة الهدف بشكل عام مجمعات

كما أن الإخراج الصفراوي والكلبي للمواد البيولوجية لا يُذكر بسبب نفس المشكلات التي تعيق امتصاصها. وعلى النقيض من دورها تلعب الكلبي دوراً أيضاً إلى حد كبير وليس إخراجياً في تصفية المواد البيولوجية الأصغر (>60 كيلو، SM) المهم في التخلص من ال

دالتون) التي يمكن أن تتسبب بشكل كافٍ في الترشيح الكببي، والهدم داخل التجويف اللاحق، وإعادة الامتصاص الأنوبي متوَعًا بالتحلل الليوزومي داخل الخلايا، أو حتى البلعمة حول الأنابيب مع التحلل البروتيني الليوزومي اللاحق. للالتفاف على هذا التصفية الكببية وإطالة مدتها العلاجية، غالبًا ما يتم إضافة بولي إيثيلين غليكول إلى المواد البيولوجية الصغيرة الحجم لزيادة حجمها الجزيئي ورغم أنه من غير الممكن تصور SM، في كثير من الأحيان، للحصول على أقصى فائدة علاجية، يتم إعطاء المواد البيولوجية مع أدوية وبالتالي، فإن بعض المواد البيولوجية التي SM ذلك من حيث المبدأ نظرًا لاستقلالهما التفاضلي، تحدث تفاعلات دوائية حقيقية مع من الخلايا متعددة الأشكال الطرفية (TNF α وIFN γ وIL6 وIL1 β) لديها القدرة على تحفيز إطلاق السيتوكينات المؤيدة للالتهابات التي يتم إعطاؤها في نفس الوقت. ومن المعروف أن مثل هذه السيتوكينات SM المنتشرة يمكن أن تؤثر على نقل واستقلاب أدوية المؤيدة للالتهابات تؤثر على العديد من العمليات الفسيولوجية عن طريق زيادة أو تقليل التعبير عن ناقلات الأدوية وعوامل النسخ التي تستقلب الأدوية، وبالتالي التأثير على استقلاب P450 والمستقبلات والعديد من إنزيمات (FXR وPXR وCAR) والعوامل النووية أيضًا عندما يتم توجيه البروتينات DI التي يتم تناولها معًا وتحفيز تفاعلات الأدوية. وبدلاً من ذلك، يمكن أن تحدث مضاعفات SMS العلاجية إلى أهداف متورطة في حالات مرضية تغير مستويات السيتوكين أو حتى عندما يتم استهداف هذه المواد البيولوجية معين. وبالتالي، يمكن أن يؤثر عقار SM ونقل دواء P450 للسيتوكينات نفسها التي تؤثر بدورها على التمثيل الغذائي المعتمد على على الحركة الدوائية لسيمفاستاتين المصاحب عن طريق عكس مستويات (RA) علاج التهاب المفاصل الروماتويدي) توسيليزوماب (مثبط للمناعة) من CD3 يزيد عقار باسيليكسيماب (علاج لمفوما الخلايا البائية) وموروموناب. RA السيتوكين المعززة المرتبطة بـ وهو السيكلوسبورين السائد الذي يستقلب، IL2 بوساطة CYP3A4 مستويات السيكلوسبورين في البلازما، من خلال التنظيم السلي ل مثل الميثوتركسيت يقلل من تصفية أدايموماب (هوميرا؛ علاج التهاب SM وعلى العكس من ذلك، من المعروف أن عقار P450 المفاصل الروماتويدي)، وفي الواقع يتم استخدامه سريريًا لإطالة مدة أدايموماب بنسبة تصل إلى 19% بعد جرعة واحدة وبنسبة بعد جرعات متعددة. وعلى نحو مماثل، يمكن للميكوفينولات أن تبطئ استجابة باسيليكسيماب عن طريق تقليل تصفيته 44% DIS بنسبة 50%. وهناك العديد من الأمثلة الأخرى لـ

إجابة دراسة الحالة

عقارًا آمنًا نسبيًا، بشرط تناوله بالجرعات العلاجية الموصى بها. وكما تمت مناقشته في النص، عند (APAP) يعتبر الأسيتامينوفين أقل APAP وكبريتات APAP بواسطة إنزيمات المرحلة الثانية إلى جلوكورونيد APAP تناول الجرعات المعتادة، يتم تحويل 95% من APAP سمية وأكثر قابلية للذوبان في الماء، وكلاهما يتم التخلص منهما في البول (انظر الشكل 4-5). يتم تحويل خمسة بالمائة من ويفرز في البول، وبالتالي يتم إزالة سمومه. ومع GSH، إلى منتج سام تفاعلي يقترن بـ P450 الأصلي بواسطة إنزيمات المرحلة الأولى للخطر بشكل كبير في جرعات زائدة من الأدوية المختلطة، على سبيل المثال، عند تناولها مع أدوية APAP ذلك، قد تتعرض سلامة على التخلص المعتمد على المرحلة الثانية أو APAP أخرى مثل الهيدروكودون والدولوكستين والكاريسوبودول، والتي تتنافس مع المشاركة في هذه العمليات. وبناءً على ذلك، يتم تحويل المزيد من (GSH وUDPGA وPAPS) على العوامل المساعدة الخلوية إلى مسار الأيض التفاعلي السام للكبد، مما يؤدي إلى تلف خلايا الكبد. وعلاوة على ذلك، يمكن أن يكون لعدوى فيروس APAP ساعتين، ومستويات APAP بالفعل تأثير أكبر على وظائف الكبد بما في ذلك استقلاب الدواء. يبلغ عمر النصف لـ C التهاب الكبد

الدم العلاجية والسامة 15 ميكروجرام/مل و < 300 ميكروجرام/مل، على التوالي (الفصل 3). ونظرًا لأنه بعد 48 ساعة من الابتلاع الأولية كانت APAP في دم المريضة 75 ميكروجرام/مل، فمن الواضح أن مستويات APAP (أي بعد 24 نصف عمر)، يبلغ مستوى أعلى بشكل خطير من النطاق السام، وبالتالي عند دخولها قسم الطوارئ، فإن اختبارات وظائف الكبد لديها تتفق مع فشل الكبد المحدد (أسيتادوت، ميكوميست؛ انظر الفصل 58) والتسريب الوريدي APAP المستمر. يجب إعطاؤها ناسيتيل سيستين، تريك بالإضافة إلى APAP، المطلوب لغلوكونيد UDPGA المستمر للجلوكوز لتوفير المادة الأولية (الجلوكوز) لتوليد عامل مساعد APAP. السائل لتحفيز إخراج البول وتسريع إزالة مستقلب

REFERENCES

Bailey DG, Dresser G, Arnold JMA: مجلة الجمعية؟ عواقب يمكن تجنبها؟ 309:185؛ 2013. الطبية الأمريكية.

Benowitz NL: علم الأدوية للنيكوتين: الإدمان، والأمراض الناجمة عن التدخين، والعلاجات. Annu Rev Pharmacol Toxicol 200949:57؛ [PubMed: 18834313]

.كلايتون تي إيه وآخرون: التعرف الدوائي الأبيض على تفاعل أيضا مهم في الميكروبيوم المضيف يؤثر على استقلال الأدوية البشرية. Proc Natl Acad Sci USA 2009106:14728؛ [PubMed: 19667173]

Correia MA: في كبد الإنسان والجرذان: العلامات الوظيفية، ومجسات المثبطات التشخيصية والمعايير P450 السيتوكروم: Ortiz de Montellano P (المحرر): P450: البنية (المحرر): السيتوكروم P450 المستخدمة بشكل متكرر في دراسات السيتوكروم البنية: P450 (المحرر): السيتوكروم P450. Kluwer Academic/Plenum Press، 2005. والآلية والكيمياء الحيوية، الطبعة الثالثة

Correia MA, Hollenberg PF: في (المحرر): السيتوكروم P450: تثبيط إنزيمات السيتوكروم P450. Ortiz de Montellano P (المحرر): السيتوكروم P450. Springer International، 2015. البنية والآلية والكيمياء الحيوية، الطبعة الرابعة: 450.

Correia MA, Ortiz de Montellano P (المحرر): Ortiz de Montellano P: تثبيط إنزيمات السيتوكروم P450. في: Ortiz de Montellano P (المحرر): السيتوكروم P450. Kluwer Academic/Plenum Press، 2005. البنية والآلية والكيمياء الحيوية، الطبعة الثالثة

429:435؛2010 مجلة الكيمياء الحيوية البشري. [PubMed: 20626352]

49:633؛2010 كلين فارماكوكينيت المضادة وحيدة النسيلة العلاجية. كلين فارماكوكينيت 2010؛633:49. [PubMed: 20818831]

Dostalek M et al: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and pharmacokinetic modelling assologically based on pharmacokinetics of monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2013؛52:83. [PubMed: 23299465]

Guengerich FP: (المحرر): السيتوكروم بي 450: البنية Ortiz de Montellano P: إنزيمات السيتوكروم بي 450 البشرية. في: Guengerich FP: وآلية والكيمياء الحيوية، الطبعة الرابعة. Springer International، 2015.

Guengerich FP: دور إنزيمات السيتوكروم بي 450 في التفاعلات الدوائية. Adv Pharmacol 1997؛43:7. [PubMed: 9342171]

Hustert E et al: العوامل الوراثية المحددة لتعدد أشكال CYP3A5. Pharmacogenetics 2001؛11:773. [PubMed: 11740341]

IngelmanSundberg M: 250: علم الصيدلة الجينية: فرصة لعلاج دوائي أكثر أمانًا وكفاءة. J Intern Med 2001؛186:250. [PubMed: 11555122]

IngelmanSundberg M et al: على العلاجات الدوائية: الجوانب الدوائية الجينية والدوائية P450 تأثير تعدد أشكال السيتوكروم على السريرية الجينية. Pharmacol Ther 2007؛496:116. [PubMed: 18001838]

IngelmanSundberg M, Sim SC: المؤشرات الحيوية الدوائية الجينية كأدوات لتحسين العلاج الدوائي؛ التركيز على نظام Biochem Biophys Res Commun 2010؛396:90. [PubMed: 20494117]

1295: 9؛2013 مجلة السموم 2013؛9:1295. رأي الخبراء في استقلاب الأدوية، مجلة السموم 2013؛9:1295. [PubMed: 24033282]

كرومر إتش كيه، كلوتز يو: إضافة الجلوكورونيد إلى الأدوية: إعادة تقييم الأهمية الدوائية للمركبات المقترنة والعوامل المنظمة. كلين فارماكوكينيت 1992؛ 23: 292 [PubMed: 1395362]

Kuehl P et al: توصيف الأساس الجيني للتعبير المتعدد الأشكال عن CYP3A تنوع التسلسل في محفزات CYP3A5. Nat Genet 200127:383. [PubMed: 11279519]

Lindenbaum J et al: تعطيل الديجوكسين بواسطة البكتيريا المعوية: عكس العلاج بالمضادات الحيوية. مجلة نيو إنجلاند الطبية 1981305:789. [PubMed: 7266632]

Lown KS et al: عصير الجريب فروت يزيد من توافر عقار فيلوديبين عن طريق الفم لدى البشر عن طريق تقليل التعبير عن بروتين CYP3A المعوي. J Clin Invest 199799:2545. [PubMed: 9153299]

Metushi I، Uetrecht J، Phillips E: آلية السمية الكبدية الناجمة عن الإيزونيازيد: آنذاك والآن. Br J Clin Pharmacol 201681:1030. [PubMed: 26773235]

ماير يويه: علم الصيدلة الجينية - خمسة عقود من الدروس العلاجية المستفادة من التنوع الجيني. مجلة نات ريف جينيت 20045:669. [PubMed: 15372089]

مورجان وآخرون: تنظيم إنزيمات وناقلات استقلاب الأدوية في العدوى والالتهاب والسرطان. تخلص من الأدوية 2008؛ 205: 36. [PubMed: 18218849]

تحديث بشأن التسلسلات الجديدة، ورسم الخرائط الجينية، وأرقام الوصول، والتسمية. علم: P450 نيلسون دي آر وآخرون: عائلة الصيدلة الجينية 1996؛ 1: 6. [PubMed: 8845856]

البشرية P450 نيلسون دي آر وآخرون: تحديث تسلسلات. <http://drnelsonuthsc.edu/cytochromeP450.html>.

بيرموهاميد م: تفاعلات عصير الجريب فروت مع الأدوية: آليتان واضحتان ولكن الاستجابات الفردية تختلف. مجلة الطب البريطانية 2013346 :: f1.

Posadzki P, Watson L, Ernst E: تفاعلات الأعشاب والأدوية: نظرة عامة على المراجعات المنهجية. Br J Clin Pharmacol 201375:603. [PubMed: 22670731]

رحيمي ر، عبد الله م: تحديث حول قدرة عشبة سانت جون على التأثير على استقلاب الأدوية الأخرى. رأي الخبراء في استقلاب الأدوية، مجلة السموم 2012؛8:691. [PubMed: 22606944]

Rieder MJ et al: على التنظيم النسخي وجرعة الوارفارين. مجلة نيو إنجلاند الطبية VKORC1 تأثير النمط الوراثي ل. 2005352:2285. [PubMed: 15930419]

Russo E et al: Hypericum perforatum: الحركية الدوائية، وآلية العمل، والتحمل، والتفاعلات الدوائية السريرية. Phytother Res 201428:643. [PubMed: 23897801]

Saitta KS et al: تثبيط بيتا جلوكوروبونيداز البكتيري يحمي الفئران من اعتلال الأمعاء الناجم عن الإندوميتاسين أو الكيتوبروفين أو: Xenobiotica 201444:28. [PubMed: 23829165]

Curr Drug Metab 2014271 :15 :. [PubMed: 24745789] شي إس: المواد البيولوجية: تحديث وتحدي لحركتها الدوائية

Sueyoshi T, Negishi M: عناصر استجابة الفينوباريبتال لجينات السيتوكروم P450 والمستقبلات النووية. Annu Rev Pharmacol Toxicol 200141:123؛ [ببميد: 11264453]

Ternant D et al: الحركية الدوائية السريرية والديناميكيات الدوائية للأجسام المضادة وحيدة النسيلة المعتمدة لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي. Clin Pharmacokinet 201554:1107؛ [PubMed: 26123705]

Thummel KE, Wilkinson GR: البشري CYP3A التفاعلات الدوائية في المختبر وفي الجسم الحي التي تنطوي على. Annu Rev Pharmacol Toxicol 199838:389؛ [PubMed: 9597161]

تساي إتش وإتش وآخرون: تقييم التفاعلات الدوائية الموثقة وموانع الاستعمال المرتبطة بالأعشاب والمكملات الغذائية: مراجعة منهجية للأدبيات. مجلة الممارسة السريرية الدولية 2012؛ 66: 1056 [PubMed: 23067030]

والاس بي دي وآخرون: بنية وتثبيط بيتا جلوكورونيداز الميكروبيوم ضروري لتخفيف سمية أدوية السرطان. كيم بيول 2015؛ 22 1238. [PubMed: 26364932]

وانج إل، ماكليود إتش إل، وينشيلبوم آر إم: علم الجينوم والاستجابة للأدوية. مجلة الطب الإنجليزي الجديد 2011؛ 1144:364 [PubMed: 21428770]

وانج دلبو، وانج إي كيو، وبالتازار جيه بي: الحركية الدوائية والديناميكيات الدوائية للأجسام المضادة وحيدة النسيلة. كلين فارماكول 2008؛ 548:84 [PubMed: 18784655]

Williams SN et al: Induction of cytochrome P450 chemicals. In: Ortiz de Montellano P (editor): Cytochrome P450. Structure, Mechanism, and Biochemistry. Kluwer Academic/Plenum Press, 2005؛ والمراجع الواردة فيه.

واستقلاب الأدوية PXR، CAR: ويلسون تي إم، كليوير إس إيه. Nat Rev Drug Discov 20021:259؛ [PubMed: 12120277]

؛1519:200915 Curr Pharm Des. ويلسون آي دي، نيكلسون جيه كيه: دور ميكروبات الأمعاء في الاستجابة للأدوية
[PubMed: 19442168]

؛1245:200254 Adv Drug Delivery Rev. والعواقب المحتملة CYP2A6 التنوع الجيني ل: Xu C et al

التحديات والفرص في دراسات الامتصاص والتوزيع والاستقلاب والإخراج للمواد البيولوجية العلاجية. مجلة: Xu X, Vugmeyster Y
[PubMed: 22864668] ؛ 14: AAPS 2012781

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسري، الطبعة السادسة عشر

الفصل الخامس: علم الصيدلة الجيني

جينيفر إي هيبما؛ كاثلين م. جياكوميني

CASE STUDY

دراسة الحالة

(HIV) تم وصف نظام علاجي مضاد للفيروسات القهقرية لرجل يبلغ من العمر 35 عامًا مصاب بعدوى فيروس نقص المناعة البشرية، الذي يتم تناوله عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا 300 mg atazanavir التي تم تشخيصها حديثًا، والذي يتضمن مثبط البروتياز وهو معزز للدوائية الحركية، واثنين من العوامل المضادة للفيروسات القهقرية التناظرية، ritonavir جنبًا إلى جنب مع النوكليوسيدية. كانت وظائف الكبد والكلية طبيعية. بعد عام واحد من العلاج، عانى المريض من تغير واضح في لون الجلد والعينين. تم تعديل النظام العلاجي المضاد atazanavir سحب عينات الدم، وتم توثيق فرط بيليروبين الدم من الدرجة 4. عندما تم إيقاف. عادت مستويات البيليروبين في البلازما إلى النطاق الطبيعي، وتم تطهير لون الجلد والعين، lopinavir للفيروسات القهقرية ليشمل إلى الآثار الضارة؟ * 28 UGT1A1 هل يمكن أن يؤدي تعدد أشكال

علم الصيدلة الجيني، دراسة العوامل الوراثية التي تكمن وراء التباين في استجابة الدواء، هو مصطلح حديث لعلم الصيدلة الجيني. إن علم الصيدلة الجينومي يعني الاعتراف بأن أكثر من متغير جيني واحد قد يساهم في التباين في الاستجابة للأدوية. تاريخياً، بدأ هذا المجال بملاحظة ردود الفعل العكسية الشديدة للأدوية لدى أفراد معينين، والذين وجد أنهم يحملون متغيرات جينية في إنزيمات، استقلاب الأدوية. وباعتباره مجالاً علمياً، فقد تقدم علم الصيدلة الجينومي بسرعة منذ تسلسل الجينوم البشري. وفي العقد الماضي والتي يتم فيها اختبار مئات الآلاف من المتغيرات الجينية عبر الجينوم لارتباطها، (GWA) أدت دراسات الارتباط الجيني القوية

باستجابة الأدوية، إلى اكتشاف العديد من تعدد الأشكال المهمة الأخرى التي تكمن وراء التباين في كل من الاستجابات العلاجية والضارة للأدوية. بالإضافة إلى تعدد الأشكال في الجينات التي تشفر إنزيمات استقلاب الأدوية، فمن المعروف الآن أن تعدد الأشكال في الجينات والسيستوكينات، والعديد من البروتينات الأخرى تنبئ أيضًا، (HLA) التي تشفر الناقلات، ومواقع مستضد الكريات البيضاء البشرية بالتباين في الاستجابات العلاجية والضارة للأدوية. بالإضافة إلى الاكتشافات الجديدة التي تم التوصل إليها، شهد العقد الماضي ظهور الطب الدقيق، المعروف أيضًا باسم الطب الطبقي أو الشخصي، حيث تُستخدم المعلومات الجينية لتوجيه اختيار الأدوية والجرعات لسلسلة (CPIC) لمجموعات فرعية من المرضى أو المرضى الأفراد في الممارسة الطبية. نشر اتحاد تنفيذ علم الوراثة الدوائية السريرية يستخدم الممارسون (<https://wwwpharmgkb.org/>) من الإرشادات لاستخدام المعلومات الجينية في اختيار الأدوية والجرعات هذه الإرشادات الغنية بالمعلومات في وصف الأدوية لعلاج المرضى بشكل أكثر فعالية. في هذا الفصل، نبدأ بدراسة حالة ثم نصف لتوفير معلومات حول كيفية استخدام بيانات CPIC المتغيرات الجينية التي تحدد استجابة الدواء. عند الاقتضاء، يتم تضمين توصيات المتغيرات الجينية بشكل مناسب في الطب العلاجي. تتوفر أيضًا توصيات خبراء أخرى مثل تلك الصادرة عن مجموعة عمل علم الوراثة (<https://wwwknmpnl/dossiers/farmacogenetica>) انظر (DPWG) الدوائية الهولندية

يتضمن الوصف الوارد في هذا الفصل لاختلافات تسلسل الحمض النووي في الحمض النووي للخلايا الجرثومية عددًا من المصطلحات التي تصف طبيعة الاختلافات ومواقعها داخل الجينوم. ويرد في جدول المصطلحات قائمة بالمصطلحات المستخدمة بشكل شائع. ويتم وصف بعض الاختلافات الأكثر شيوعًا وأهمية في النص التالي

المصطلحات

GENETIC VARIATIONS IN ENZYMES

PHASE I ENZYMES

Term	Definition
Allele	One of two or more alternative forms of a gene that arise by mutation and are found at the same genetic locus. Example: CYP2D6*3 is an important variant allele for a drug-metabolizing enzyme, CYP2D6.
Allele frequency	The fraction or percentage that a specific allele is observed in proportion to the total of all possible alleles in a population.
Coding single nucleotide polymorphisms (cSNPs)	A single base-pair substitution that occurs in the coding region.
Copy number variations (CNVs)	A segment of DNA in which a variable number of that segment has been found.
Haplotype	A series of alleles found in a linked locus on a chromosome.
Hardy-Weinberg equilibrium	The principle that allele frequencies will remain constant from generation to generation in the absence of evolutionary influences.
Insertion/deletion (indel)	Insertion or deletion of base pairs, which may occur in coding and noncoding regions.
Linkage disequilibrium	The nonrandom association of alleles at two or more loci that descend from a single ancestral chromosome.
Noncoding region polymorphism	Polymorphisms that occur in the 3' and 5' untranslated regions, intronic regions, or intergenic regions.
Nonsynonymous SNPs (nsSNPs)	A single base-pair substitution in the coding region that results in an amino acid change.

Polymorphism or variant	Any genetic variation in the DNA sequence; the terms can be used interchangeably.
PM, IM, EM, or UM	Poor, intermediate, extensive, or ultrarapid metabolizer phenotype.
SNPs	Single nucleotide polymorphisms: base-pair substitutions that occur in the genome.
Synonymous SNPs	Base-pair substitutions in the coding region that do not result in an amino acid change.

تعديل عادةً المجموعات P450 كما هو موضح في الفصل الرابع، فإن تفاعلات التحول الحيوي التي تتم بواسطة إنزيمات الطور الأول للمركبات الذاتية والغريبة، مما يؤدي إلى تغيير النشاط البيولوجي للمركب. تشارك إنزيمات (OH-، SH-، NH₂، OCH₃-) الوظيفية الطور الأول في التحول الحيوي لأكثر من 75% من الأدوية الموصوفة؛ وبالتالي، فإن تعدد الأشكال في هذه الإنزيمات قد يؤثر بشكل كبير على مستويات الدم، مما قد يغير بدوره الاستجابة للعديد من الأدوية. سيطرت تعدد الأشكال في إنزيمات استقلاب الأدوية على (EM) مجال علم الصيدلة الجيني لسنوات عديدة، ولعدة سنوات، تم استخدام النمط الظاهري الأيضي مثل المستقلب الشامل الذي يعكس معدل التمثيل الغذائي للفرد لدواء معين هو ركيزة معروفة لإنزيم معين، لوصف التأثيرات الجينية على استقلاب الدواء، بعد أن أصبحت المعلومات الجينية متاحة، تم استخدام تسمية جديدة لوصف معدل التمثيل الغذائي للفرد. على وجه الخصوص، الأنماط الجينية المكونة من أليل واحد من الأم وأليل واحد من الأب

	*1	Reference	—	Normal	1.0	0.39	0.34	0.54
	*1 × N	Gene duplication or multiplication	Increased expression	Increased	1.0 × N	0.015	0.0028	0.0080
	*2	rs16947, rs1135840	R296C, S486T	Normal	1.0	0.20	0.13	0.27
	*2 × N	Duplication or multiplication	Increased expression	Increased	1.0 × N	0.016	0.0038	0.013

متعدد الأشكال بدرجة كبيرة، مع أكثر من 100 أليل محدد CYP2D6 الجين الذي يشفر ؛ ومع ذلك، يمكن تفسير أكثر من 95% من النمط الظاهري بتسعة أليلات (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>) و*4 و*5 و*6 غير وظيفية؛ والأليلات *10 و*17 و*41 لها وظيفة منخفضة؛ والأليلات *1 و*3 CYP2D6 فقط، أي أن أليلات و*2 وظيفية بالكامل. وكما هو الحال مع العديد من تعدد الأشكال، فإن ترددات الأليل تختلف عبر السكان (الجدول 1-5). تشترك بعض المتغيرات الجينية بين السكان بترددات أليلية مماثلة، في حين تختلف أخرى بشكل كبير. على سبيل المثال، يُلاحظ أليل غير بتردد يبلغ حوالي 20% لدى الأوروبيين ويكاد يكون غائبًا (>1%) لدى الآسيويين (انظر الجدول 1-5)، و*4 CYP2D6، وظيفي شائع أي الذين يحملون *4 CYP2D6 استنادًا إلى مبادئ هاردي وينبرج (انظر القاموس)، فإن النسبة المئوية للأوروبيين المتماثلين للجين الأليل *4 على كل من الكروموسومات الأمومية والأبوية، ستكون 4%، في حين أن النسبة المئوية لأولئك المتغايرين الزوجات ستكون 32%، متماثلين للجين *3، *4 PMS، المحدد بأنه يحمل أليلين غير وظيفيين، على سبيل المثال PMS وهذا يوازي العدد الأقل من 32% أو أي مجموعة من الأليلات غير الوظيفية مثل *4/*5، التي لوحظت في السكان الآسيويين (حوالي 1%) مقارنة بالسكان *6، *5، الأوروبيين (حوالي 5-10%) (انظر الجدول 1-5). وعلى النقيض من ذلك، تم العثور على حذف الجين *5 بترددات مماثلة (حوالي 3-5% عبر السكان الأوروبيين والأفارقة والآسيويين، مما يشير إلى أن هذه الطفرة حدثت على الأرجح قبل انفصال هذه السكان الثلاثة (5% الذي يتألف من ثلاثة أشكال أحادية النوكليوتيدات في نمط وراثي واحد، يشكل نمطًا *17 CYP2D6 منذ أكثر من 100000 عام. إن وراثيًا منخفض الوظيفة شائعًا في السكان من أصل أفريقي. ومن الناحية السريرية، نظرًا لأن بعض منصات تحديد النمط الجيني خاصة بعرق واحد، فمن المهم التأكد من اختبار الأليلات التي تنطبق على مجموعة المرضى الذين يتم علاجهم. ومن الجدير بالذكر أن المتغيرات النادرة أو التي لم يتم اكتشافها سابقًا لا يتم تضمينها عادةً في الاختبارات التجارية، وبالتالي سيتم تجاهل تعدد الأشكال الجديد أو النادر، والذي قد يُظهر وظيفة متغيرة

الجدول 1-5

الأليلات الرئيسية والترددات في السكان الأفارقة والآسيويين والأوروبيين

Boobis A et al: Drug Metab Rev 2009;41:486-500. [PubMed: 19601724]

2. يتوقف المريض عن تناول الدواء قبل الأوان. وقد يحدث هذا، على سبيل المثال، إذا افترض المريض خطأً أن الدواء لم يعد ضروريًا.
لأن الزجاجة فارغة أو حدث تحسن في الأعراض

	*3	rs35742686	Frameshift	None	0.0	0.00030	0.00	0.013
	*4	rs1065852, rs3892097	P34S, Splicing defect	None	0.0	0.034	0.0042	0.19
	*5	—	No enzyme	None	0.0	0.061	0.056	0.027
	*6	rs5030655	Frameshift	None	0.0	0.031	0.0002	0.0095
	*10	rs1065852, rs1135840	P34S, S486T	Decreased	0.25	0.068	0.42	0.032
	*17	rs28371706, rs16947, rs1135840	T107I, R296C, S486T	Decreased	0.5	0.20	0.0001	0.0032
	*41	rs16947, rs1135840, rs28371725	R296C, S486T, Splicing defect	Decreased	0.5	0.11	0.020	0.086
	CYP2C19							
	*1	Reference	—	Normal	—	0.68	0.60	0.63
	*2	rs4244285	Splicing defect	None	—	0.15	0.29	0.15
	*3	rs4986893	W212X	None	—	0.0052	0.089	0.0042
	*17	rs12248560	Increased expression	Increased	—	0.16	0.027	0.21
	CYP2C9							

	*1	Reference	—	Normal	—				
	*2	rs1799853	R144C	Decreased	—	0.03	0.00	0.13	
	*3	rs1057910	I359L	Decreased	—	0.02	0.04	0.07	
CYP2B6									
	*1			Normal		0.36	0.58	0.53	
	*4	rs2279343	K262R	Increased		0.0093	0.090	0.040	
	*6	rs2279343, rs3745274	K262R, Q172H	Decreased		0.34	0.20	0.20	
	*9	rs3745274	Q172H	Decreased		0.084	0.060	0.015	
	*18	rs28399499	I328T	None		0.052	0.00	0.00	

REFERENCES

3. يفشل المريض في تناول الدواء كما هو موصوف. تشمل الأمثلة الجرعة الخاطئة، أو التردد الخاطئ للإعطاء، أو التوقيت غير المناسب أو التسلسل غير المناسب للإعطاء، أو الطريق الخاطئ أو تقنية الإعطاء، أو التكرار، أو تناول الدواء للغرض الخطأ. ينتج هذا عادةً عن عدم التواصل الكافي بين المريض والطبيب والصيدلاني. في الولايات المتحدة، يجب أن تتم عملية التوفيق بين الأدوية كلما غيّر المريض مستويات الرعاية (خروجه من المستشفى) وفي كل زيارة للمكتب. في ذلك الوقت، تتم مراجعة قائمة الأدوية من أجل تحديد تكرار العلاج، وللتواصل بوضوح حول ما يجب تناوله، تتم مراجعة تاريخ الدواء الحالي.

		DPYD						
	*1	Reference	—	Normal	1.0			
	*2A	rs3918290	Splicing defect	None	0.0	0.0006	0.0037	0.0080
	*13	rs55886062	I560S	None	0.0	0.00	0.00	0.0006
	—	rs67376798	D949V	Decreased	0.5	0.0006	0.0005	0.00370
	HapB3	rs56038477	E412E	Decreased	0.5	0.0018	0.0094	0.0204
		UGT1A1						
	*1	Reference	TA6	Normal	—	0.50	0.85	0.68
	*28	rs8175347	TA7	Decreased	—	0.39	0.15	0.32
	*36	rs8175347	TA5	Increased	—	0.066	0.00	0.00
	*37	rs8175347	TA8	Decreased	—	0.036	0.00	0.0010
		TPMT						
	*1	Reference	—	Normal	—	0.94	0.98	0.96
	*2	rs1800462	A80P	None	—	0.00079	0.00	0.0019
	*3A	rs1800460, rs1142345	A154T, Y240C	None	—	0.0020	0.00012	0.036
	*3B	rs1800460	A154T	None	—	0.00	0.00	0.00046
	*3C	rs1142345	Y240C	None	—	0.050	0.016	0.0042
		G6PD						
	B	Reference	—	Normal	IV	—	—	—

		A	rs1050829	N126D	Normal	III-IV	0.31-0.35	0.00	0.00-0.060
		A- (rs1050829, rs1050828) A- (rs1050829, rs137852328) A- (rs1050829, rs76723693)		(N126D, V68M) (N126D, R227L) (N126D, L323P)	Decreased (5-10%)	III	0.117	n/a	0.00
		Mediterranean (rs5030868)		S188P	Decreased (<1%)	II	0.00-0.052	0.00	0.00-0.074
		Canton (rs72554665), Kaiping		R459L/R463H	Decreased	II	0.00	0.017	0.00
		Mahidol (rs137852314)		G163S	Decreased	III			

إن الاستخدام المشترك لعقارين أو أكثر، ولكل منهما تأثيرات سامة على نفس العضو، يمكن أن يزيد بشكل كبير من احتمال تلف العضو على سبيل المثال، يمكن أن يؤدي تناول عقارين سامين للكلى في نفس الوقت إلى تلف الكلى، حتى لو كانت جرعة أي عقار بمفرده غير كافية لإنتاج السمية. وعلاوة على ذلك، يمكن لبعض الأدوية أن تزيد من سمية العضو بسبب عقار آخر، حتى لو لم يكن للعقار المعزز أي تأثير سام جوهري على ذلك العضو.

4. يفشل المريض في الحصول على الدواء. تشير بعض الدراسات إلى أن ثلث المرضى لا يحصلون على وصفاتهم الطبية مطلقاً. يغادر المرضى المستشفى عادةً دون الحصول على أدويتهم عند الخروج لأن المستشفى لا يعرضهم عنها شركة التأمين؛ ويغادر آخرون المستشفى دون استئناف أدويتهم قبل دخولهم المستشفى. في كثير من الحالات، لا يستطيع المرضى تحمل تكاليف الأدوية الموصوفة إذا لم يكن الدواء مشمولاً بخطة التأمين الخاصة بالمريض.

				(5–32%)				
		Chinese-5 (rs137852342), Gaohe (rs72554664)	L342F H32R	Decreased	III			
		SLCO1B1						
	*1a	Reference	—	Normal	—	0.17	0.27	0.50
	*1b	rs2306283	N130D	Normal	—	0.78	0.60	0.22
	*5	rs4149056	V174A	Decreased	—	0.00	0.00	0.01
	*15, *17	rs4149056, others	V174A others	Decreased	—	0.03	0.13	0.14
		ABCG2						
		rs2231142	Q141K	Decreased	—	0.01	0.29	0.09
		SLC22A1						
	—	rs12208357	R61C	Decreased	—	0.004	0.00	0.063
	—	rs202220802	Mdel	Decreased	—	0.045	0.005	0.184
	—	rs34130495	G401S	Decreased	—	0.003	0.001	0.02
	—	rs34059508	G465R	Decreased	—	0.00	0.00	0.02
		HLA-B						
	*57:01	—	—	positive	—	0.010	0.016	0.068
		IFNL3						
	TT/CT	Reference	—	Unfavorable	—	—	—	—
	CC	rs12979860	—	Favorable	—	0.39	0.87	0.63

		VKORC1						
	-1639G	Reference	—	Normal	—			
	-1639A	rs9923231	Reduced expression	Decreased	—	0.11	0.91	0.39

بالنسبة للتسمية الرسمية للأليلات الخاصة بإنزيمات استقلاب الأدوية، راجع اتحاد تنوع الجينات الدوائية 1
(<https://www.pharmvar.org/genes>).

عبارة عن مستودع عام عبر الإنترنت للاختلافات الجينومية أنشأه (dbSNP) قاعدة بيانات تعدد أشكال النوكليوتيدات الفردية 2
(NCBI) المركز الوطني لمعلومات التكنولوجيا الحيوية.

COMBINED TOXICITY

الامتثال (ويُطلق عليه أيضًا الالتزام) هو مدى التزام المرضى بتعليمات العلاج. وهناك أربعة أنواع من الامتثال تؤدي إلى أخطاء في تناول الأدوية وزيادة تكاليف الرعاية الصحية كما هو موضح أدناه:

Gene	Drug	Diplotype ¹	Likely Phenotype (Activity Score)	Dosing Recommendation	Source of Recommendation	
CYP2D6						
	Codeine	*1/*1 × N, *1/*2 × N	UM (>2.0)	Alternative analgesic, eg, morphine or nonopioid; increased formation of morphine following codeine administration leads to higher risk of toxicity.	CPIC2, DPWG3	
		*1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*41, *2/*5	EM (1.0–2.0)	Standard starting dose.		
		*4/*10, *5/*41	IM (0.5)	Standard starting dose; monitor closely for lack of analgesic response due to reduced morphine formation. Consider alternate analgesic, eg, morphine or nonopioid.		

			*3/*4, *4/*4, *4/*5, *5/*5, *4/*6	PM (0.0)	Alternative analgesic, eg, morphine or nonopioid analgesic; greatly reduced morphine formation following codeine administration, leading to insufficient pain relief. Avoid higher doses, as central side effects do not differ in PMs.	
		CYP2C19				
	Clopidogrel	*1/*17, *17/*17 (UM), and *1/*1 (EM)		UM, EM	Standard dose.	CPIC, DPWG
		*1/*2, *1/*3, *2/*17		IM	Alternative antiplatelet agent, eg, prasugrel or ticagrelor.	

مثال: الكودايين هو مشتق من الفيانثرين وهو مسكن أفيوني يستخدم لعلاج الآلام الخفيفة إلى المتوسطة الشدة (الفصل 31). الكودايين، مثل مستقلبه النشط المورفين، يرتبط بمستقبلات الأفيونيات في الجهاز العصبي المركزي. المورفين أقوى بمقدار 200 مرة من الكودايين كمنشط، وتحويل الكودايين إلى مورفين ضروري لنشاط الكودايين المسكن. الإنزيم المسؤول عن تحويل الكودايين إلى كمية كافية من (أي EMS) طبيعي CYP2D6 يحول المرضى الذين لديهم نشاط CYP2D6. مورفين عن طريق إزالة الميثيل هو الكودايين إلى مورفين (حوالي 5-10٪ من الجرعة المأخوذة) لإنتاج التأثير المسكن المطلوب. من المرجح أن يعاني مرضى الربو والربو القصبي من عدم كفاية تسكين الآلام، بينما يتعرض مرضى الربو القصبي لخطر متزايد من الآثار الجانبية، مثل النعاس واكتئاب الجهاز التنفسي، بسبب التركيزات الجهازية الأعلى من المورفين. ومن المثير للاهتمام أن الآثار الجانبية المعوية، مثل الإمساك، تقل في مرضى الربو القصبي، في حين أن الآثار الجانبية المركزية، مثل التخدير والدوار، لا تختلف بين مرضى الربو القصبي وروبو القصبي. لا تتأثر يوصى بجرعات البدء القياسية في مرضى CPIC وفقاً لإرشادات CYP2D6 الخصائص المضادة للسعال المرتبطة بالكودايين بنشاط باستخدام عامل بديل في مرضى الربو CPIC الربو القصبي وروبو القصبي مع المراقبة الدقيقة، وخاصة في مرضى الربو القصبي، وتوصي القصبي وروبو القصبي (الجدول 2-5)

الجدول 2-5

توصيات الجرعات المستندة إلى الجينات للأدوية المختارة.

		*2/*2, *2/*3, *3/*3	PM	<ul style="list-style-type: none"> Alternative antiplatelet agent, eg, prasugrel or ticagrelor. 	
CYP2B6					
	Efavirenz	*4/*4, *22/*22, *4/*22	UM	<ul style="list-style-type: none"> Initiate efavirenz with standard dose (600 mg/day) 	CPIC, DPWG
		*1/*4, *1/*22	RM	<ul style="list-style-type: none"> Initiate efavirenz with standard dose (600 mg/day) 	
		*1/*1	EM	<ul style="list-style-type: none"> Initiate efavirenz with standard dose (600 mg/day) 	
		*1/*6, *1/*18, *4/*6, *4/*18, *6/*22, *18/*22	IM	<ul style="list-style-type: none"> Consider initiating efavirenz with decreased dose (400 mg/day) 	
		*6/*6, *18/*18, *6/*18	PM	<ul style="list-style-type: none"> Consider initiating efavirenz with decreased dose (400 or 200 mg/day) 	
DPYD					
	Fluoropyrimidines	*1/*1	Normal	<ul style="list-style-type: none"> Standard dose. 	CPIC
		*1/*2A, *1/*13, *1/rs67376798A	Reduced activity	<ul style="list-style-type: none"> Reduce initial dose 50% and titrate based on toxicity or on pharmacokinetic test results (if available). 	
		*2A/*2A, *2A/*13, *13/*13, rs67376798A/rs67376798A	Complete deficiency	<ul style="list-style-type: none"> Different non-fluoropyrimidine anticancer agent. 	
UGT1A1					
	Irinotecan	*1/*1, *1/*28	Normal	<ul style="list-style-type: none"> Standard starting dose. 	
		*28/*28	Reduced	<ul style="list-style-type: none"> Reduce starting dose by at least one dose level. Or, 	Drug label
				<ul style="list-style-type: none"> Start with 70% of the standard dose. If the patient tolerates this initial dose, the dose can be increased, guided by the neutrophil count. 	DPWG

إن التفاعلات الدوائية الديناميكية شائعة نسبيًا في الممارسة السريرية، ولكن يمكن عادةً تقليل الآثار الضارة إلى أدنى حد إذا فهم المرء علم الأدوية المعني. وبهذه الطريقة، يمكن توقع التفاعلات واتخاذ التدابير المضادة المناسبة.

COMPLIANCE

	Atazanavir	*1/*1, *36/*36, rs887829 C/C	*1/*36, rs887829 C/C	Normal	No reason to avoid prescribing atazanavir . Inform patient of risks. Based on this genotype, there is a less than 1 in 20 chance of stopping atazanavir for jaundice.	CPIC
			*1/*28, *1/*37, *36/*28, *36/*37, rs887829 C/T, *1/*6	Intermediate	No reason to avoid prescribing atazanavir . Inform patient of risks. Based on this genotype, there is a less than 1 in 20 chance of stopping atazanavir for jaundice.	
			*28/*28, *28/*37, *37/*37, rs887829 T/T (*80/*80), *6/*6	Reduced	Consider alternative agent. Based on this genotype, there is a high (20–60%) likelihood of developing jaundice that will result in discontinuation of atazanavir .	
TPMT						
	Thiopurines		*1/*1	Normal, high activity	Standard starting dose. ●	CPIC, DPWG
			*1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4	Intermediate activity	Start at 30–70% of target dose and titrate every 2–4 weeks with close clinical monitoring of tolerability, eg, white blood cell counts and liver function tests. ●	
			3A/*3A, *2/*3A, *3C/*3A, *3C/*4, *3C/*2, *3A/*4	Low activity	Malignant disease: ● Drastic reduction of thiopurine doses, eg, tenfold given thrice weekly instead of daily. Nonmalignant conditions: ● Alternative nonthiopurine immunosuppressive agent.	
G6PDXlinked trait	Genotype-to-phenotype predictions limited to males and homozygous females.					

		Rasburicase	B, A	Normal	Standard dose. ●	Drug label/CPIC	
			A-, Mediterranean, Canton	Deficient	Alternative agent, eg, ● allopurinol: Rasburicase is contraindicated in patients with G6PD deficiency.		
			Variable	Unknown risk of hemolytic anemia	Enzyme activity must be measured to determine G6PD status. An alternative is allopurinol. ●		
	SLCO1B1						

عندما يتم إعطاء أدوية ذات تأثيرات دوائية مماثلة في نفس الوقت، عادة ما يُرى استجابة مضافة أو تآزرية. قد يعمل العقاران أو لا يعملان على نفس المستقبل لإنتاج مثل هذه التأثيرات. من الناحية النظرية، تكون الأدوية التي تعمل على نفس المستقبل أو العملية مضافة عادةً، على سبيل المثال، البنزوديازيبينات بالإضافة إلى الباربيتورات، حتى يتم تشبع المستقبل، أو يصل التأثير إلى الحد الأقصى. ومع ذلك، قد يؤدي تنافس عقارين على نفس موقع الارتباط إلى تأثير أقل من التأثير المضاف. سيعمل العقار ذو الفعالية الأقل كمنشط جزئي، والذي يبدو أنه يعمل كخصم تنافسي للعقار ذو الفعالية الأكبر. قد تكون الأدوية التي تعمل على مستقبلات مختلفة أو عمليات متسلسلة تآزرية، على سبيل المثال، النترات بالإضافة إلى السيلدينافيل أو السلفوناميدات بالإضافة إلى تريميثوبريم. وعلى العكس من ذلك، قد تقلل الأدوية ذات التأثيرات الدوائية المتعارضة من الاستجابة لأحد العقارين أو كليهما. أصدرت إدارة مكافحة المخدرات قواعد خاصة بالوصف الإلكتروني للمواد الخاضعة للرقابة. وفي الوقت الحالي، لا يجوز سوى للأطباء المسجلين وصف الأدوية إلكترونياً، وسوف تكون هناك حاجة إلى عدة مصادر مستقلة لإثبات الهوية: رقم سري فريد، أو مسح شبكية العين، أو بصمة الإصبع. والهدف من ذلك هو منع تحويل الأدوية. ويمكن للمسجلين في إدارة مكافحة المخدرات، بما في ذلك الصيدليات والأطباء، طلب مخزون الأدوية الخاضعة للرقابة عبر الكمبيوتر باستخدام نموذج محدد بمجرد اعتمادهم (نظام طلب CSOS)، المواد الخاضعة للرقابة

	Simvastatin 40 mg	*1a/*1a, *1a/*1b, *1b/*1b	Normal activity	Standard dose. ●	CPIC
		*1a/*5, *1a/*15, *1a/*17, *1b/*5, *1b/*15, *1b/*17	Intermediate activity	Prescribe a lower dose or consider an alternative statin, eg, pravastatin or rosuvastatin; consider routine CK monitoring. ●	
		*5/*5, *5/*15, *5/*17, *15/*15, *15/*17, *17/*17	Low activity	Prescribe a lower dose or consider an alternative statin, eg, pravastatin or rosuvastatin; consider routine CK monitoring. ●	
	HLA				
	Abacavir	*Other/*Other	Negative	Standard dose. ●	CPIC, DPWG
		*Other/*57:01, *57:01/*57:01	Positive	Alternative agent: abacavir ● is contraindicated in HLA-B*57:01-positive patients.	
	IFNL3				
	PEG-IFN-α/RBV	rs12979860/rs12979860	Favorable	<p>PEG-IFN-α/RBV: Consider ● cure rates before initiating regimen; ~70% chance for SVR⁴ after 48 weeks of therapy.</p> <p>PEG-IFN-α/RBV + protease inhibitor combinations: ● Regimen recommended; ~90% chance for SVR after 24–48 weeks of therapy, with 80–90% chance for shortened duration of therapy.</p>	CPIC

			Reference/reference or reference/rs12979860	Unfavorable	<ul style="list-style-type: none"> PEG-IFN-α/RBV: Consider cure rates before initiating regimen; ~30% chance for SVR after 48 weeks of therapy. PEG-IFN-α/RBV + protease inhibitor combinations: Consider cure rates before initiating regimen; ~60% chance for SVR after 24–48 weeks of therapy, with 50% chance for shortened duration of therapy. 	
	CYP2C9, VKORC1					
	Warfarin	*1/*1, *1/*2, *2/*2, *2/*3, *1/*3, *3/*3, 1639GG, 1639GA, 1639AA	Various	<ul style="list-style-type: none"> Apply validated dosing algorithm, eg, www.warfarindosing.org (or IWPC⁵) for international normalized ratio target 2–3) or FDA-approved dosing table per manufacturer’s labeling. 	CPIC	

يتم عرض النمط الثنائي على أنه العضوان في زوج الكروموسومات، على سبيل المثال، يشير *1*/1* إلى أن كلا الكروموسومين 1 يحتويان على الأليل *1 لهذا الجين، بينما يشير *17*/1* إلى متغاير الزيجوت مع أليل واحد *1 وأليل واحد *17.

اتحاد تنفيذ علم الأدوية الجينية السريرية: التوصيات الكاملة الخاصة بالأدوية متاحة عبر الإنترنت على: 2CPIC:

<http://www.pharmgkb.org/page/cpic>، <https://cpicpgx.org/genesdrugs/>.

مجموعة عمل علم الوراثة الدوائي الهولندية: التوصيات الكاملة الخاصة بالأدوية متاحة عبر الإنترنت على الرابط: 3DPWG:

<https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/farmacogenetica/pharmacogenetics1/pharmacogenetics>.

4SVR: استجابة فيروسية مستدامة

5IWPG: الكونسورتيوم الدولي لعلم الأدوية الجينية للوارفارين

CYP2C19

يستقلب بشكل تفضيلي الأدوية الحمضية بما في ذلك مثبطات مضخة (CYP2C19) من المعروف أن السيتوكروم بي 450 البروتون ومضادات الاكتئاب ومضادات الصرع ومضادات الصفائح الدموية (الفصل 4). ترتبط أربعة أنماط ظاهرية سريرية مرتبطة ارتباطًا وثيقًا بالعلامات الحيوية الجينية التي قد تساعد في توجيه استراتيجيات الجرعات (UM و EM و IM و PM) CYP2C19 بنشاط متعدد الأشكال للغاية، مع أكثر من 35 أليلًا محددًا CYP2C19 العلاجية الفردية. الجين الذي يشفر - ومع ذلك فإن أربعة أليلات فقط يمكن أن تفسر غالبية التباين الظاهري، (https://www.pharmvar.org/genes/CYP2C19) لديه وظيفة متزايدة *17 CYP2C19 وظيفي بالكامل، وأليل *1 CYP2C19 و *3 غير وظيفية، وأليل *2 CYP2C19 أي أن أليلات تتراوح النمط الظاهري من

من مرضى السكري الذين لديهم أليلين ناقصين، على سبيل المثال، *2*/2*، أو *2*/2*، أو *3*/3*، إلى مرضى السكري الذين لديهم بسبب الأليل *17*/1* أو *17*/17* (انظر الجدول 2-5). ومن الجدير بالذكر أن CYP2C19 مستويات تعبير كبدية متزايدة لبروتين الأليل الوظيفي المتزايد *17 غير قادر على التعويض بشكل كامل عن الأليلات غير الوظيفية، وبالتالي فإن وجود الأليل *17 مع الأليل أكثر شيوعًا في الآسيويين (حوالي 16%) مقارنة PM (انظر الجدول 2-5). النمط الظاهري IM غير الوظيفي يعتبر نمطًا ظاهريًا لـ، بالأوروبيين والأفارقة (حوالي 2-5%)، ويمكن توقع ذلك بناءً على أنماط وراثية الأليلات المتغيرة عبر السكان - على سبيل المثال مرتين تقريبًا في الآسيويين (حوالي 30%) مقارنة بالأفارقة والأوروبيين، *2 CYP2C19، يُلاحظ الأليل غير الوظيفي الأكثر شيوعًا (حوالي 15%)، في حين يُلاحظ أليل اكتساب الوظيفة *17 الظاهر نادرًا في الآسيويين (>3%) ولكن بشكل أكثر تكرارًا في الأوروبيين والأفارقة (16-21%) (انظر الجدول 1-5).

مثال: كلوبيدوجريل هو دواء مضاد للصفائح من مجموعة ثينوبيريدين يستخدم للوقاية من الأحداث الخثارية. تعمل المستقبلات النشطة على تثبيط تراكم الصفائح الدموية الناتج عن ثنائي فوسفات الأدينوزين بشكل انتقائي ولا رجعة فيه (الفصل 34). يتم استقلاب كلوبيدوجريل في الجسم من خلال إحدى آليتين رئيسيتين؛ يتم تحلل حوالي 85% من الجرعة المُعطاة بسرعة بواسطة استيرازات الكبد إلى مشتق حمض الكربوكسيل غير النشط، بينما يتم تحويل النسبة المتبقية البالغة 15% من خلال تفاعلين متتاليين للأوكسدة إلى المستقبل النشط للثيول المسؤول عن النشاط المضاد للصفائح (بشكل أساسي CYP2C19) بواسطة CYP.

التي تقلل من تكوين المستقبلات النشطة وبالتالي تقلل من نشاط الدواء المضاد CYP2C19 ترتبط تعددات الأشكال الجينية في جين الذين يتناولون كلوبيدوجريل معرضون CYP2C19*2 للصفائح بالتباين في الاستجابة لكلوبيدوجريل. حاملو الأليلات غير الوظيفية لخطر متزايد للإصابة بأحداث قلبية وعائية ضارة خطيرة، وخاصة في متلازمة الشريان التاجي الحادة التي يتم علاجها بالتدخل التاجي. للنمط الجيني *2/2* 155 و 2*2* للمطين المتغايرين مقارنة بغير الحاملين 176 (HRs) ؛ تبلغ نسب الخطر (PCI) عن طريق الجلد للنمط الجيني *2*2* 267 و 2*2* مقارنة بالنمط المتماثل (HR 397) وتكون المخاطر المرتبطة بتخثر الدعامة أكبر. أقل دراماتيكية CYP2C19*2 ومع ذلك، بالنسبة لمؤشرات أخرى، مثل الرجفان الأذيني والسكتة الدماغية، فإن تأثيرات أليل (1)* يوصى بجرعات البدء القياسية في: PCI خاصة بمتلازمة الشريان التاجي الحادة مع CPIC وبالتالي، فإن التوصيات السريرية الحالية من انظر) IMs و PMs في، ticagrelor أو prasugrel باستخدام عامل مضاد للصفائح بديل، مثل CPIC وتوصي، UMs و EMS المعتمدة لدواء كلوبيدوجريل بأدوية مضادة للصفائح البديلة للمرضى (FDA) (الجدول 5-2). توصي إدارة الغذاء والدواء الأمريكية الذين يعانون من ضعف التمثيل الغذائي للكلوبيدوجريل.

CYP2C9

وهو إنزيم آخر متعدد الأشكال للغاية في CYP2C19 مثل q24 في نفس المجموعة الموجودة على الكروموسوم 10 CYP2C9 يوجد VKORC1 لاحقاً في هذا الفصل في سياق التأثيرات المتعددة الجينات جنباً إلى جنب مع CYP2C9 استقلاب الأدوية. سيتم مناقشة

CYP2B6

متعدد الأشكال بدرجة كبيرة، حيث تم التعرف على 38 من الأليلات المتغيرة المعروفة والعديد من الأليلات الفرعية CYP2B6 إن جين وتختلف ترددات الأليلات بشكل كبير عبر المجموعات المتنوعة من حيث السلالة. (www.pharmvar.org/gene/CYP2B6) (انظر الجدول 5-1)، ويتم تصنيف الأليلات إلى مجموعات وظيفية على النحو التالي: وظيفة طبيعية (على سبيل المثال) ووظيفة (CYP2B6*18، على سبيل المثال) وعدم وظيفة (و*6*9 CYP2B6، على سبيل المثال) ووظيفة منخفضة (CYP2B6*1) ويتم تحديد النمط الظاهري على أساس النمط الثنائي الفردي، كما هو موضح في الجدول 5-4، (CYP2B6*4، على سبيل المثال) متزايدة ومن المثير للاهتمام أن الأليل *6، وهو الأكثر شيوعاً (من 15% في أصول شرق آسيا إلى 62% في أصول أوقيانوسيا) والأليل الأكثر 1. دراسة، قد أظهر ارتباطات بين النمط الظاهري والنمط الثنائي الخاص بالركيزة

مثال: إيفافيرينز هو مثبط عكسي للنسخ من النوع 1 لفيروس نقص المناعة البشرية غير النوكليوسيدي. إيفافيرينز هو مثبط قوي لتكاثر فيروس نقص المناعة البشرية 1 وهو مخصص للعلاج في الأفراد المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية والذين لم يخضعوا للعلاج من قبل، بالاشتراك مع فومارات تينوفوفير ديسوبروكسيل وإمتريسيتابين. كان إيفافيرينز جزءاً من أول علاج "حبة واحدة، مرة واحدة في اليوم"، وكانت أنظمة العلاج القائمة على إيفافيرينز "موصى بها" من قبل وزارة الصحة والخدمات الإنسانية الأمريكية حتى عام 2015 في عام 2015، تم تصنيف إيفافيرينز في فئة العلاج "البديل" بسبب ملف التحمل الأكثر ملاءمة وإمكانية التفاعل الدوائي الأقل للأنظمة القائمة على مثبطات الإنتيجرين. لا يزال إيفافيرينز موصوفاً على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم، وخاصة في البيئات ذات الموارد المحدودة، والمرضى الحوامل، والمرضى الراغبين في الحمل، والمرضى المصابين بالسل

يتمتع إيفافيرينز بمؤشر علاجي ضيق نسبياً (نطاق تركيز البلازما المقترح من 1 إلى 4 ميكروجرام/مل) وتباين كبير في الحركية الدوائية بين مسؤول عن توليد المستقلب الرئيسي غير النشط لإيفافيرينز CYP2B6. CYP2B6 الأفراد، ويرجع ذلك جزئياً إلى المتغيرات في (CYP1A2 و CYP3A4 و CYP2A6) CYP هيدروكسي إيفافيرينز. تشمل المسارات الأيضية الثانوية الهيدروكسيل بوساطة 8 تؤدي الجرعات المزمدة من إيفافيرينز. CYP2B6 والتي قد تلعب دوراً أكبر في المستقلبين السيئين لـ UGT (UGT2B7) وغلوكورونيد. مما يعزز عملية التمثيل الغذائي الخاصة به في معظم المرضى، أي النمط الجيني *1/1 أو *6/1، CYP2B6 إلى زيادة التعبير عن CYP2B6. ومع ذلك، فإن المرضى الذين لديهم النمط الجيني *6/6 لا يتأثرون إلى حد كبير بالحث الذاتي لـ

وتركيز إيفافيرينز في البلازما والآثار الجانبية لإيفافيرينز. ترتبط الآثار السامة لإيفافيرينز CYP2B6 هناك أدلة قوية تربط بين النمط الجيني بشكل أساسي بالجهاز العصبي المركزي - مثل اضطرابات النوم وضعف التركيز والذهان والأفكار الانتحارية والاكتئاب - وعادة ما تختفي بعد الأيام القليلة الأولى من العلاج. ومع ذلك، قد تستمر الآثار الجانبية لدى بعض المرضى، مما يؤدي إلى تدهور جودة الحياة ووقف في الجدول 5-2 CPIC العلاج. يتم تقديم توصيات

(DPD) ديهيدروبيريميدين ديهيدروجينيز

هو الخطوة الأولى والمحددة للسرعة في استقلاب (DPYD) المشفر بواسطة جين (DPD) إن ديهيدروبيريميدين ديهيدروجينيز البيريميدين، فضلاً عن كونه طريقاً رئيسياً للإزالة لعوامل العلاج الكيميائي بالفلوروبريميدين (الفصل 54). يوجد اختلاف كبير بين إما نادرة جداً DPYD في حين أن العديد من الأليلات التي تم تحديدها في جين DPD. المجموعات وداخل المجموعة في نشاط إنزيم DPYD فقد تم التعرف على أربعة أليلات سريريًا، وهي DPD، بحيث لا يمكن وصفها بشكل كافٍ أو أظهرت ارتباطات متضاربة بنشاط

و*13 غير وظيفي (درجة النشاط = 0) بينما A من بين هذه المتغيرات، فإن الأليل *HapB3. 2 و*rs67376798 و*13 و*2A لديهما وظيفة منخفضة (درجة النشاط = 0.05). تعتبر جميع الأليلات الأربعة نادرة، بتكرارات أقل من 1% في HapB3 و*rs67376798 والتي تتراوح حتى 2% في السكان HapB3، معظم السكان الأوروبيين والأفارقة والآسيويين، مع كون الأليلات الأكثر شيوعًا هي والتي تتراوح حتى 35% في السكان السويديين (انظر الجدول 5-1)، A، الآسيويين والأوروبيين، و*2.

وكابيسيتابين، وتيجافور (معتمدة)، (5FU) مثال: تُستخدم ثلاثة أدوية من مجموعة الفلورويبريميدين سريريًا، وهي 5فلورويوراسيل هو المركب النشط دوائيًا لكل دواء، وجميعها معتمدة لعلاج الأورام الصلبة بما في ذلك سرطان القولون FU فقط في أوروبا). 5 والمستقيم وسرطان الثدي (الفصل 54). 5.

عن طريق الوريد، في حين أن كل من الكابيسيتابين والتيجافور عبارة عن أدوية أولية يتم تناولها عن طريق الفم والتي FU يجب إعطاء في الجسم. يتم تحويل 1-3% فقط من الجرعة المقدمة من الدواء الأولي إلى المستقلبات السامة FU يتم تحويلها بسرعة إلى 5 fluorouridine 5' monophosphate (5FUMP) و 2' deoxyuridine 5' monophosphate (5FdUMP) والتي تستهدف بشكل فعال الخلايا السرطانية سريعة الانقسام وتمنع تخليق الحمض النووي. يتعرض الجزء الأكبر من (5FdUMP) DPD ويتم إفرازه في البول. يمكن أن يؤدي النقص الكامل أو الجزئي لـ DPD الجرعة المقدمة (حوالي 80%) لاستقلاب البيريميدين عبر وبالتالي زيادة خطر حدوث سمية، 5FU و 5FdUMP وزيادة مستويات المستقلبات السامة 5FU، إلى انخفاض كبير في تصفية 5 شديدة تعتمد على الجرعة من الفلورويبريميدين، على سبيل المثال، تثبيط نخاع العظم، والتهاب الغشاء المخاطي، والسمية العصبية، ومتلازمة اليد والقدم، والإسهال. في دراسة جرعات حديثة مدفوعة بالنمط الجيني، تم علاج أكثر من 1100 مريض بالعلاج الذين تلقوا تخفيفًا أوليًا DPYD الكيمائي القائم على الفلورويبريميدين، بما في ذلك 85 (8%) حاملين لأليل متغاير الزيجوت من تم. DPYD مقارنة بمرضى النمط البري (DPYD*2A و c1679T>G) أو 50 (c2846A>T و c1236G>A) % للجرعة بنسبة 25، تقليل الخطر النسبي للسمية الشديدة المرتبطة بالفلورويبريميدين مع الجرعات الموجهة حسب النمط الجيني، على سبيل المثال 131 (95% CI).

للأنظمة العلاجية في CPIC تظهر توصيات DPYD*2A مقارنة بـ 287 (214-386) في المجموعة التاريخية لحاملي (273-063) الجدول 5-2.

PHASE II ENZYMES

كما هو موضح في الفصل الرابع، فإن تفاعلات التحول الحيوي للإنزيم في المرحلة الثانية عادة ما تربط الجزيئات الذاتية، مثل حمض الكبريتيك وحمض الجلوكورونيك وحمض الأسيتيك، بمجموعة متنوعة من الركائز من أجل تعزيز إزالتها من الجسم. وبالتالي، فإن إنزيمات المرحلة الثانية متعددة الأشكال قد تقلل من إزالة الدواء وتزيد من مخاطر السمية. في هذا القسم، نصف أمثلة رئيسية لإنزيمات المرحلة الثانية متعددة الأشكال والعواقب الدوائية للأدوية الموصوفة المحددة.

1 (UGT1A1) يوريدين 5'ديفوسفوغلوكونوزيل ترانسفيراز

يربط، UGT1A1 الذي يتم ترميزه بواسطة جين، (UGT1A1) A1 جلوكورونوزيل ترانسفيراز 1 (UDP) إن إنزيم يوردين 5' داي فوسفو حمض الجلوكورونيك بجزيئات صغيرة محبة للدهون، مثل البيليروين، ومجموعة كبيرة ومتنوعة من ركائز الأدوية العلاجية بحيث على أكثر من 30 أليلاً محددًا، بعضها يؤدي إلى UGT1A1 يمكن إفرازها بسهولة أكبر في الصفراء (الفصل 4). يحتوي موضع جين نادرة جدًا؛ ومع UGT1A1 أو إلغاؤها تمامًا. معظم تعدد أشكال الوظيفة المنخفضة داخل موضع جين UGT1A1 انخفاض وظيفة ذلك، فإن الأليل *28 شائع عبر ثلاث مجموعات عرقية رئيسية (انظر الجدول 5-1). حوالي 10% من السكان الأوروبيين هم حاملون ومن المعروف سريريًا أنهم مصابون بمتلازمة جيلبرت. يتميز الأليل، *28/UGT1A1 متماثلون للجين *28، أي النمط الجيني سريريًا، متلازمة جيلبرت. UGT1A1 إضافي متكرر في منطقة المحفز القريبة ويرتبط بانخفاض التعبير عن إنزيم TA بوجود *28 حميدة بشكل عام؛ ومع ذلك، قد يعاني الأفراد المصابون من زيادة بنسبة 60-70% في مستويات البيليروين غير المقترن الدائر بسبب معرضون لخطر *28/UGT1A1 وبالتالي فإن الأفراد الذين يحملون النمط الجيني. UGT1A1 انخفاض بنسبة 30% في نشاط بسبب انخفاض الإخراج الصفراوي UGT1A1 متزايد من ردود الفعل الدوائية الضارة مع ركائز دواء

FU مثال: إيرينوتيكان هو دواء أولي مثبط لإنزيم توبوايزوميراز الأول ويشار إليه كعلاج كيميائي من الخط الأول بالاشتراك مع 5 وليوكوفورين لعلاج سرطان القولون أو المستقيم النقيلي (الفصل 54). يتم تحلل إيرينوتيكان بواسطة إنزيمات الكربوكسيل إستيراز والذي يثبط توبوايزوميراز الأول ويؤدي في النهاية إلى إنهاء تكاثر الحمض النووي وموت، SN38، الكبد إلى مستقبله السام للخلايا مسؤول عن غالبية التأثير العلاجي بالإضافة إلى السمية التي تحد من الجرعة في نخاع العظام SN38 الخلايا. المستقلب النشط *6 UGT1A1 متعدد الأشكال، وبالتالي فإن حاملي تعدد أشكال UGT1A1 من خلال إنزيم SN38 والجهاز الهضمي. يحدث تعطيل معرضون لخطر متزايد من السمية الشديدة المهدة للحياة، مثل نقص العدلات والإسهال، بسبب انخفاض تصفية *28/UGT1A1 و SN38 مستقلب

(TPMT) ثيوبورين سمثيل ترانسفيراز

تساهمياً بمجموعة مثيل على المركبات العطرية والهيدروهيديريالية الحلقية وهي (TPMT) ترتبط سمثيل ترانسفيراز الثيوبورين إلى ثلاثة TPMT مسؤولة عن إبطال فعالية أدوية الثيوبورين دوائياً (الفصل 4). قد تؤدي تعدد الأشكال الجينية في الجين الذي يشفر السريري، أي النشاط العالي والمتوسط والمنخفض، والتي ترتبط بمعدلات مختلفة من إبطال فعالية TPMT أنماط ظاهرية لنشاط TPMT ولديهم نشاط أدوية الثيوبورين وتغير مخاطر السمية. في حين أن غالبية السكان (86-97%) يرثون أليلين وظيفيين لمرتفع، فإن حوالي 10% من الأوروبيين والأفارقة يرثون أليلاً وظيفياً واحداً فقط ويعتبرون من ذوي النشاط المتوسط. علاوة على منخفض جداً أو لا يوجد لديهم (انظر الجدول 5-1) TPMT ذلك، يرث حوالي 3% من الأوروبيين أليلين معيبتين ولديهم نشاط عبر السكان بثلاث طفرات نقطية فقط يتم تحديدها بواسطة أربعة أليلات TPMT يمكن تفسير أكثر من 90% من التباين الظاهري ل (انظر الجدول 5-2). تختبر معظم منصات تحديد النمط الجيني التجارية هذه C*3 و B*3 و A*3 و TPMT*2 غير وظيفية، وهي TPMT. المؤشرات الحيوية الجينية الأربعة الشائعة وبالتالي تكون قادرة على تحديد الأفراد الذين يعانون من انخفاض نشاط

وتتشارك جميعها في (6TG) و6ثيوجوانين (6MP) مثال: تُستخدم ثلاثة عقاقير ثيوبورين سريريًا، وهي الآزاثيوبرين، و6مركبوتوبورين MP لعلاج الاضطرابات المناعية، في حين يُعد 6MP و6 (MP) دواء أولي ل6 مسارات أيضية ودوائية متشابهة. ويُستخدم الآزاثيوبرين

بواسطة إنزيم مسار الإنقاذ TG وMP من العوامل المهمة المضادة للسرطان (الفصل 54). وقد يتم تنشيط TG و6 هيبوكسانثينجوانين

والتي تعد مسؤولة عن غالبية الفعالية، (TGNS) لتكوين نوكلويدات 6ثيوجوانين (HGPRTase) إن الفوسفوريبوزيل ترانسفيراز متعدد الأشكال TPMT بواسطة إنزيمات مثل TG و6IMP العلاجية وكذلك سمية نخاع العظم. وبدلاً من ذلك، يمكن تعطيل 6 عاملاً رئيسياً في استقلاب الثيوبورين TPMT يعد جين HGPRTase وأوكسيداز الزانثين، مما يترك ركيزة أقل متاحة لتنشيطها بواسطة السامة للخلايا والسموم المرتبطة بالثيوبورين. انظر الجدول 5-2 لاستراتيجيات الجرعات الموصى بها TGN والتعرض لمستقلبات 6 الذي يحفز تحلل ثنائي فوسفات النوكليوتيدات، في عدم، NUDT15 الحديثة إلى تورط متغيرات في إنزيم GWA كما أشارت دراسات. تحمل الثيوبورين لدى الأطفال من اليابان وسنغافورة وغواتيمالا

OTHER ENZYMES

ج6 فسفات

هو الخطوة الأولى والمحددة للسرعة في مسار فوسفات البنتوز، وهو يزود (G6PD) إن إنزيم الجلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجينيز المختزل. وفي خلايا الدم الحمراء، حيث لا توجد الميتوكوندريا، فإن إنزيم الجلوكوز 6 فوسفات NADPH الجسم بكمية كبيرة من والجلوتاثيون المختزل، اللذين يلعبان دورًا حاسمًا في منع الضرر التأكسدي. وفي ظل NADPH ديهيدروجينيز هو المصدر الوحيد ل الظروف العادية، يكون إنزيم الجلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجينيز في خلايا الدم الحمراء قادرًا على إزالة سموم أنواع الأكسجين غير المستقرة بينما يعمل بنسبة 2% فقط من قدرته النظرية. وبعد التعرض لعوامل الإجهاد التأكسدي الخارجية، مثل العدوى، وفول الفول، وبعض الأدوية العلاجية، يزداد نشاط إنزيم الجلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجينيز في خلايا الدم الحمراء بشكل متناسب لتلبية والذي يتم تعريفه على أنه G6PD، وفي النهاية لحماية الهيموجلوبين من الأكسدة. الأفراد الذين يعانون من نقص NADPH متطلبات نشاط إنزيمي أقل من 60%، وفقًا لتصنيف منظمة الصحة العالمية (الجدول 5-3)، معرضون لخطر متزايد للتدمير غير الطبيعي لخلايا الدم الحمراء، أي انحلال الدم، بسبب انخفاض قدرة مضادات الأكسدة تحت الضغوط التأكسدية

الجدول 5-3

(مجموعة عمل منظمة الصحة العالمية، 1989) G6PD تصنيف نقص

World Health Organization Class	Level of Deficiency	Enzyme Activity	Clinical phenotype
I	Severe	<10%	Chronic (non-spherocytic) hemolytic anemia
II	Severe	<10%	Risk of acute hemolytic anemia; intermittent hemolysis
III	Moderate	10–60%	Risk of acute hemolytic anemia; hemolysis with stressors
IV	None	60–150%	Normal
V	None	>150%	Enhanced activity

وهو متعدد الأشكال بدرجة كبيرة، حيث تم تحديد أكثر من 180 متغيرًا X على الكروموسوم G6PD يقع الجين الذي يشفر إنزيم وراثيًا يؤدي إلى نقص الإنزيم. أكثر من 90% من المتغيرات عبارة عن استبدالات قاعدة واحدة في منطقة الترميز التي تنتج تغيرات في X، الأحماض الأمينية، مما يؤدي إلى بروتينات غير مستقرة مع انخفاض نشاط الإنزيم. كما هو الحال مع معظم السمات المرتبطة بـ "طبيعي" G6PD سيكون لديهم نشاط X مرجعي واحد والإناث مع كروموسومين مرجعيين X فإن الذكور الذين لديهم كروموسوم (الوحيد لديهم X على كروموسوم G6PD مع نسخة ناقصة من جين) مكافئ. وبالمثل، فإن الذكور الذين يعانون من نقص الزيغوت، والإناث المصابات بنقص متماثل (مع نسختين ناقصتين) يعبرون عن أنماط ظاهرية لنشاط منخفض (انظر الجدول 1-5). ومع ذلك بالنسبة للإناث المتغيرات الزيغوت (مع أليل ناقص وأليل طبيعي)، فإن تنبؤات النمط الجيني والنمط الظاهري أقل موثوقية بسبب G6PD واحد في كل خلية أنثوية بشكل عشوائي، مما يؤدي إلى نشاط X أي حيث يتم تعطيل كروموسوم X، فسيفساء الكروموسوم للإناث G6PD الذي قد يتراوح من وظيفي بالكامل إلى نقص شديد. وبالتالي، يمكن تحسين تقديرات النمط الظاهري لنشاط إنزيم التكميلي G6PD المتغيرات الزيغوت من خلال اختبار نشاط

G6PD على أكثر من 400 مليون شخص في جميع أنحاء العالم، وقد صنفت منظمة الصحة العالمية نشاط G6PD يؤثر نقص إنزيم بالفئة الثانية للنقص الشديد G6PD إلى خمس فئات (انظر الجدول 3-5). ترتبط غالبية الأنماط الجينية المتعددة الأشكال لنقص والفئة الثالثة للنقص المعتدل (10-60% من نشاط الإنزيم). معظم الأفراد الذين لديهم أليلات وظيفية (من نشاط الإنزيم <10%) لديهم أصول في مناطق جغرافية من العالم تتوافق مع المناطق ذات معدل انتشار مرتفع للملاريا. اكتسبت G6PD منخفضة لبحوالي G6PD الأليلات المتعددة الأشكال تواترًا بمرور الوقت لأنها قدمت بعض الفوائد ضد الموت بسبب الملاريا. يقدر تواتر نقص G6PD Mediterranean في إفريقيا، والأليل الأكثر شدة (-)G6PD في البلدان الموبوءة بالملاريا، مع انتشار الأليل الأخف 8% منتشر في جميع أنحاء غرب آسيا (المملكة العربية السعودية وتركيا إلى الهند). هناك توزيع أكثر تنوعًا بكثير للأليلات المتغيرة في شرق آسيا؛ ومع ذلك، فإن الأشكال الأكثر شيوعًا في آسيا تشمل الأليلات G6PD آسيا ومنطقة آسيا والمحيط الهادئ، مما يعقد التنبؤ بمخاطر الأكثر شدة من الفئة الثانية، على سبيل المثال، البحر الأبيض المتوسط، وكابوينغ، وكانتون، بالإضافة إلى بعض الأليلات من الفئة الثالثة، على سبيل المثال، ماهيدول، والصيني، و جاويهي (انظر الجدول 1-5)

مثال: راسبوريكاس، وهو إنزيم يوراتوكسيديز معاد التركيب، مخصص لإدارة مستويات حمض البوليك المرتفعة في المرضى المصابين بالسرطان الذين يتلقون العلاج الكيميائي. يخفف راسبوريكاس من عبء حمض البوليك الذي يصاحب غالبًا علاجات تحلل الورم عن طريق تحويل حمض البوليك إلى ألاتونين، وهو جزيء أكثر قابلية للذوبان وأسهل إفرارًا. أثناء التحويل الأنزيمي لحمض البوليك إلى ألاتونين، يتكون بيروكسيد الهيدروجين، وهو مؤكسد شديد التفاعل. يجب تقليل بيروكسيد الهيدروجين بواسطة الجلوتاثيون لمنع ويتلقون علاج راسبوريكاس معرضون بشكل كبير لخطر G6PD تكوين الجذور الحرة والتلف التأكسدي. الأفراد الذين يعانون من نقص الإصابة بفقر الدم الانحلالي الشديد وميتهيموغلوبين الدم. توصي الشركة المصنعة بفحص المرضى المعرضين لخطر كبير (الأفراد من (انظر الجدول 2-5) G6PD أصل أفريقي أو متوسطي) قبل بدء العلاج وعدم استخدام راسبوريكاس في المرضى الذين يعانون من نقص

GENETIC VARIATIONS IN TRANSPORTERS

،توسط ناقلات الغشاء البلازمي، الموجودة على الخلايا الظهارية للعديد من الأنسجة، مثل الأغشية المعوية والكلى والكبدية، الامتصاص والتدفق الانتقائي للمركبات الذاتية والمواد الغريبة بما في ذلك العديد من المنتجات الدوائية. تلعب الناقلات، التي تعمل غالبًا بالتنسيق مع إنزيمات استقلاب الأدوية، أدوارًا مهمة في تحديد تراكيز الأدوية ومستقلباتها في البلازما والأنسجة. يمكن للاختلافات الجينية في جينات الناقل أن تغير بشكل كبير من تصرف الدواء واستجابته وبالتالي قد تزيد من خطر السمية. في هذا القسم، يتم وصف مثال رئيسي لناقل الامتصاص متعدد الأشكال وتأثيره الدوائي على سمية الستاتين

ORGANIC ANION TRANSPORTER (OATP1B1)

على الغشاء الجيني (المواجه للدم) للخلايا الكبدية وهو مسؤول عن (SLCO1B1 المشفر بواسطة جين) OATP1B1 يقع ناقل امتصاص الكبد للأدوية الحمضية الضعيفة بشكل أساسي والمركبات الذاتية، مثل الستاتينات والميثوتريكسات والبيليرويين. أكثر من

40

في هذا الناقل، بعضها يؤدي إلى انخفاض وظيفة النقل. وقد ثبت أن تعدد الأشكال (nsSNPs) تم التعرف على متغيرات غير مترادفة في المختبر وكذلك يغير النتائج الدوائية والسريية في OATP1B1 يقلل من نقل ركائز rs4149056، الوظيفة المخفضة الشائع ويرتبط بانخفاض التعبير الغشائي، على الأرجح نتيجة Val174Ala، الجسم الحي. يؤدي المتغير إلى تغيير في الأحماض الأمينية ولكن العديد من الأليلات الوظيفية المخفضة الأخرى، (% وحده؛ rs4149056 1~) لضعف القدرة على النقل. الأليل *5 نادر نسبيًا شائعة في معظم السكان الأوروبيين والآسيويين (بين 5% و 15%) (انظر rs4149056 و*17؛ النمط الوراثي الذي يحتوي على *15) (الجدول 1-5).

(الستاتينات) هي أدوية فعالة للغاية يتم وصفها على نطاق واسع لتقليل HMGcoenzyme A (CoA) مثال: مثبطات اختزال إنزيم الدهون في المصل للوقاية من الأحداث القلبية الوعائية (الفصل 35). هناك سبعة ستاتينات مستخدمة حاليًا آمنة بشكل عام وجيدة التحمل، لكن سمية العضلات الهيكلية يمكن أن تحد من استخدامها. تشمل عوامل الخطر المعروفة جرعة ستاتين عالية، والأدوية يزيد، SLCO1B1 في rs4149056، المتفاعلة، والتقدم في السن، والأمراض الأيضية المصاحبة. علاوة على ذلك، فإن المتغير الشائع rs4149056، من التعرض الجهازى لسيمفاستاتين (زيادة بنسبة 221% في مساحة البلازما تحت المنحنى للمرضى المتماثلين للجين

؛ $5^* / [17^* \text{ أو } 15^*] / [17^* \text{ أو } 15^*]$ وقد تم تحديده ليكون له أقوى ارتباط $5^* / 5^* / \text{SLCO1B1}$ ، على سبيل المثال بالنسبة للأفراد الذين يتلقون سيمفاستاتين مع انخفاض وظيفة GWA. مع اعتلال عضلي ناتج عن سيمفاستاتين في تحليل بجرعة أقل من سيمفاستاتين أو ستاتين بديل (انظر الجدول 2-5) CPIC (على الأقل أليل غير وظيفي)، توصي OATP1B1.

BREAST CANCER RESISTANCE PROTEIN (BCRP, ABCG2)

يقع على الخلايا الظهارية للكلية، الرابطة ATP (ABC) وهو ناقل تدفق في عائلة، (ABCG2 المشفر بواسطة جين) BCRP إن جين والكبد والأمعاء وكذلك على الخلايا البطانية للحاجز الدموي الدماغي. وقد أشارت الدراسات الحديثة إلى وجود متغير منخفض والذي يشفر تغير الأحماض الأمينية من الجلوتامين إلى اللايسين في الموضع 141 من البروتين، ABCG2 الوظيفة في جين كمحدد للحرائك الدوائية والاستجابة وسمية العديد من الأدوية. إن هذا المتغير منخفض التردد لدى الأفراد من أصل، (rs2231142) أفريقي ولكنه موجود بتردد أليل يبلغ حوالي 30% لدى سكان شرق آسيا بما في ذلك الصينيين واليابانيين (انظر الجدول 1-5). والجدير بالذكر أن هذا المتغير يرتبط بتغيرات في الاستجابة لمثبط أكسيداز الزانثين، والألوبيورينول، وستاتين روزوفاستاتين. في الواقع، تشير إلى أنه يجب إعطاء جرعة أقل (نصف) لشرق آسيا، الذين لديهم، BCRP العلامة التجارية المعتمدة للروزوفاستاتين، وهو ركيزة لمستويات أعلى من الدواء. وعلى الرغم من أن هذا لا يزال مثيرًا للجدل، فإن العديد من الدراسات تتكهن بأن سبب المستويات الأعلى في هذا السكان مما يؤدي إلى زيادة التوافر البيولوجي للدواء. بالإضافة إلى rs2231142 من الروزوفاستاتين هو ارتفاع تواتر الأليل، ذلك، ارتبط هذا المتغير بالسمية لمختلف الأدوية المضادة للسرطان. ونظرًا لارتفاع تواتر الأليل، وخاصة في السكان الآسيويين وحقيقة أن الناقل هو عامل حاسم في الحركية الدوائية للعديد من الأدوية، فمن المرجح أن يصبح هذا المتغير مهمًا بشكل متزايد في الطب الدقيق.

ORGANIC CATION TRANSPORTER 1 (OCT1, SLC22A1)

عبارة عن ناقل يتم التعبير عنه بشكل كبير في الكبد ويلعب دورًا في التخلص من الأدوية. تشمل OCT1 فإن OATP1B1، على غرار ركائزه العديد من الأدوية الأساسية من فئات دوائية مختلفة مثل المورفين والترامادول والسوماتريبتان والأوندانسيبترون. يحتوي الناقل على العديد من تعددات الأشكال الوظيفية المخفضة الشائعة التي توجد بتكرارات أليلية أكبر من 5%، وخاصة في السكان من أصل إسباني وأوروبي. بالنسبة للأدوية التي يتم استقلالها في الكبد، تشير الدراسات إلى أن الأفراد الذين هم متغاير الزيجوت المركب لهذه الأليلات الوظيفية المخفضة (أي يحملون أليلين وظيفيين مخفضة) لديهم مستويات دوائية أعلى بنحو الضعف من الأفراد المتغايرين الزيجوت لأليل وظيفي مخفضة أو أولئك الذين لا يحملون أليل وظيفي مخفضة (انظر الجدول 1-5).

GENETIC VARIATIONS IN IMMUNE SYSTEM FUNCTION

لا تقتصر الاستعدادات الجينية للاستجابة للأدوية والتسممات على الجينات المرتبطة بالعمليات الدوائية الحركية، مثل إنزيمات استقلاب الأدوية وناقلات الأدوية. قد تشمل المصادر الجينية الإضافية للتباين الجينات المشاركة في العمليات الدوائية الديناميكية بالاستعداد للتسمم بالأدوية HLA مثل مستقبلات الأدوية وأهداف الأدوية. على سبيل المثال، يرتبط تعدد الأشكال في مواضع

DRUG-INDUCED HYPERSENSITIVITY REACTIONS

يمكن أن تتراوح تفاعلات فرط الحساسية للأدوية المختلفة من الطفح الجلدي الخفيف إلى التسمم الجلدي الشديد. وأكثر تفاعلات حيث تشكل الأدوية أو (SJS) ومتلازمة ستيفنز جونسون (TEN) فرط الحساسية شدة هي إصابة الكبد، ونخر البشرة السام مستقبلاتها مستضدات. تشمل فئات الأدوية المرتبطة بتفاعلات فرط الحساسية السلفوناميدات، والأدوية المضادة للالتهابات غير المضادات الحيوية، والستيرويدات، والعوامل المضادة للصرع، والميثوتريكسات (NSAIDs) الستيرويدية.

تختلف معدلات انتشار تفاعلات فرط الحساسية في مختلف المجموعات العرقية والإثنية. على سبيل المثال، تزداد معدلات انتشار التسمم الجلدي الناجم عن الكاربامازيبين في مجموعات شرق آسيا. وقد عُزيت تفاعلات فرط الحساسية القائمة على السكان إلى تعدد (انظر أيضًا الفصل 55). من (MHC) والتي تعد جزءًا من عائلة جينات معقد التوافق النسيجي الرئيسي، HLA الأشكال الجينية في نظام بالعدد من تفاعلات فرط الحساسية الناجمة عن HLADR وHLADQ وHLAB العديدة، ارتبطت تعدد أشكال HLA بين أشكال الأدوية، بما في ذلك تفاعلات الوبورينول والكاربامازيبين والأباكفير والفلوكلوكساسيلين (الجدول 4-5)

الجدول 4-5

المرتبطة بمتلازمة ستيفنز جونسون، أو نخر البشرة السام، أو إصابة الكبد الناجمة عن الأدوية HLA تعدد الأشكال في جينات

Variant of HLA Gene	Drug and Adverse Effect
HLA-B*57:01	Abacavir-induced skin toxicity
HLA-B*58:01	Allopurinol-induced skin toxicity
HLA-DRB1 *15:01, DRB5 *01:01, DQB1 *06:02 haplotype	Amoxicillin-clavulanate-induced liver injury
HLA-B*15:02	Carbamazepine-induced skin toxicity
HLA-B *57:01	Flucloxacillin-induced liver injury
HLA-DQB1 *06, *02, HLA-DRB1 *15, *07	Various drugs, subgroup analysis for cholestatic or other types of liver injury
HLA-DRB1 *07, HLA-DQA1 *02	Ximelagatran, increased ALT

ألانين ترانساميناز، ALT.

ولها ترددات أليلية متفاوتة حسب السكان العرقيين والإثنيين. قد يؤدي تعدد الأشكال في HLAB تم تحديد العديد من تعددات أشكال والذي قد يتعرف بدوره على ببتيدات مختلفة. يؤدي التعرف الانتقائي على HLA، إلى تغيير مواقع ربط المستضد في جزيء HLAB إلى تفاعلات فرط الحساسية للعقار الانتقائية للسكان HLAB بببتيدات مرتبطة بعقار معين بواسطة بعض منتجات تعدد أشكال

المثال 1: يرتبط عقار أباكافير، وهو مثبت للنسخ العكسي للنوكليوسيد يستخدم في علاج فيروس نقص المناعة البشرية، بتفاعلات فرط الحساسية في الجلد، وخاصة متلازمة ستيفن جونسون، والتي بدت لسنوات عديدة أنها فردية، أي ذات آلية غير معروفة. وعلى الرغم من عدم عزل أو تحديد الببتيد المرتبط بالعقار والمتورط في فرط الحساسية لأبأكافير، إلا أنه يبدو أنه يتفاعل بشكل محدد إلى حد ما الذي يوجد بشكل أكثر شيوعاً في المجتمعات الأوروبية (انظر الجدول 5-1). لا HLAB وهو تعدد أشكال HLAB*57:01 مع ناتج HLAB*57:01 الأخرى بتفاعلات فرط الحساسية الناجمة عن أبأكافير. ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أن HLAB ترتبط تعددات أشكال المرتبطة بأبأكافير، إلا أنه غير كافٍ. وهذا يعني أن العديد من الأفراد الذين TEN على الرغم من ضرورته لمتلازمة ستيفن جونسون أو يعانون من تعدد الأشكال لا يصابون بتفاعل فرط الحساسية. ولا يفهم هذا الافتقار إلى التحديد ويستحق بوضوح مزيداً من الدراسة

من المعروف أن تفاعلات فرط الحساسية تجاه أبأكافير تختلف في تواترها بين المجموعات العرقية، بما يتفق مع تواتر الأليل بين السكان. وكدواء أولي، يتم تنشيط أبأكافير إلى ثلاثي فوسفات الكاربوفير، وهو جزيء تفاعلي قد يكون له دور في HLAB*57:01. مناعة أبأكافير

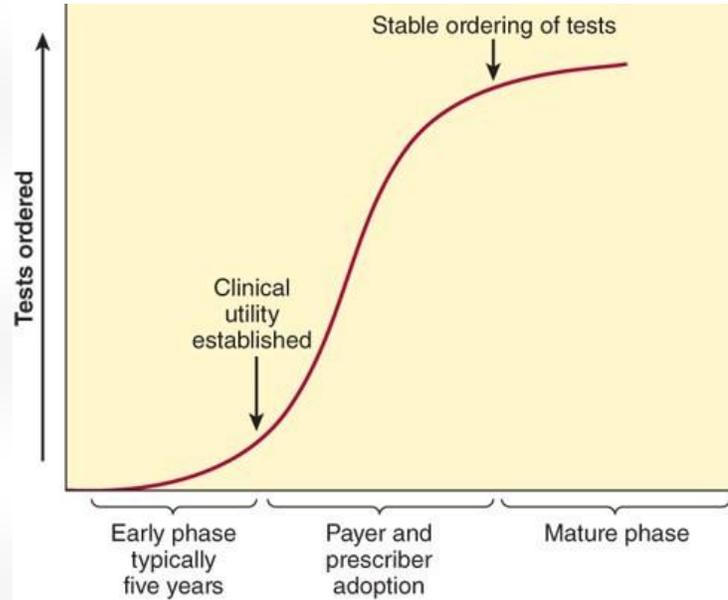
في الواقع، هناك CD8 من المحتمل أن تكون تفاعلات فرط الحساسية التي يسببها أبأكافير ناتجة عن تنشيط الخلايا التائية السامة في جلد المرضى الذين يعانون من تفاعلات فرط الحساسية لأبأكافير. تشير التجارب التي توضح أن CD8 وفرة متزايدة من الخلايا التائية

ولكن ليس HLAB*57:01 يمكن تحفيزها بواسطة سلالات الخلايا الليمفاوية التي تعبر عن CD8 الخلايا التائية الإيجابية ل قد يتعرف على الببتيد المرتبط بأبأكفير ويرتبط به، وهو ما لا HLAB*57:01 إلى أن بروتين HLAB*58:01 أو HLAB*57:02 الببتيد المرتبط بالربيط على سطح HLAB*57:01 تتعرف عليه تعددات الأشكال الأخرى. بدلاً من ذلك، قد يعرض مركب منتج جين الخلية في تكوين مختلف هيكلياً، والذي تتعرف عليه الخلايا التائية السامة

المرتبطة بفرط حساسية الأبأكفير HLAB*57:01 نظرًا لأهمية الأبأكفير في العلاج، فقد تم دمج الاختبارات الجينية للعلامة الحيوية المستندة CPIC بسرعة في الممارسة السريرية، بشكل أسرع كثيرًا من الاختبارات الجينية النموذجية (انظر الشكل 1-5). تظهر توصيات إلى نتائج تحديد النمط الجيني في الجدول 2-5

الشكل 1-5

الاستخدام المتزايد لاختبار المتغيرات الجينية لاستقلاب الأدوية بمرور الوقت. يمر تبني الاختبار في الطب السريري عادة بثلاث مراحل نظام Abacavir فرط الحساسية ل: LaiGoldman M، Faruki H، بسرعة. (أعيد إنتاجه بإذن من HLAB*5701 تم تبني اختبار Genet Med 2008 Dec878-874:(12)10؛ نموذجي لتبني الاختبار الدوائي الجيني



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

المثال 2: قد تؤدي تفاعلات فرط الحساسية للفلوكوكساسيللين إلى سمية الكبد الناجمة عن الدواء. وعلى وجه الخصوص، في 51 HLAB*57:01 حالة من حالات سمية الكبد للفلوكوكساسيللين، تم تحديد ارتباط شديد الأهمية مع تعدد الأشكال المرتبط ب أيضًا في إصابة الكبد من الأدوية الأخرى (انظر الجدول 4-5). على سبيل المثال، يرتبط رد HLA (الشكل 2-5). تساهم تعدد أشكال

تتسبب أيضًا العديد من الأدوية المستخدمة في علاج مرض HLADRB1*07:01 بأليل ximelagatran الفعل تجاه مضاد التخثر HLA، بما في ذلك الإيزونيازيد والريفامبين والإيثامبوتول، في إصابة الكبد، والتي يبدو أنها مرتبطة بتعدد أشكال

الشكل 2-5

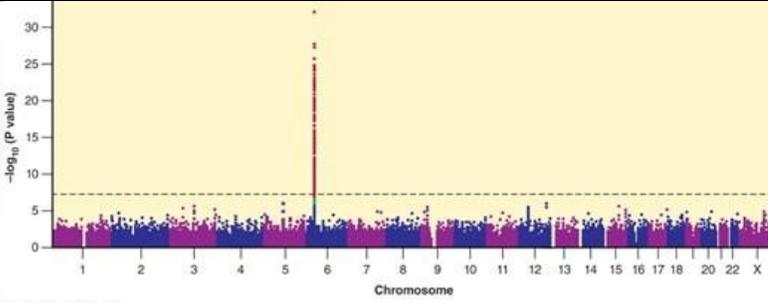
في اختبار على مستوى الجينوم. يمثل المحور SNP النتائج من دراسة إصابة الكبد الناجمة عن عقار فلوكوكساسيللين. تمثل كل نقطة في (CochranArmitage لاجاه P قيمة) بتلف الكبد SNP حجم ارتباط كل γ على الكروموسومات. يمثل المحور SNP موضع x دراسة حالة وشاهد شملت 51 حالة إصابة بالكبد و282 حالة من ضوابط السكان. تقع ذروة الإشارة العالية في الكروموسوم 6 في يمثل الخط الأفقي المتقطع المستوى الأدنى المقبول بشكل عام للأهمية. SNP وتشير إلى ارتباط قوي جدًا للإصابة بهذا MHC منطقة هو أحد العوامل الرئيسية التي تحدد HLAB*5701 النمط الجيني Daly AK et al: في هذا النوع من الدراسات. (أعيد إنتاجه بإذن من Nat Genet 2009 Jul;41(7):816819). إصابة الكبد الناجمة عن العقار بسبب فلوكوكساسيللين

IFNL3 (IL-28B)

إلى عائلة، (IL28B أو) IFNL3 المشفر بواسطة جين، (B؛ المعروف أيضًا باسم إنترلوكين IFNL328) ينتمي إنترفرون لامدا 3 من النوع الثالث IFNL3 السيتوكينات

تشارك إنترفرونات النوع الثالث مع إنترفرونات النوع الأول في العديد من التأثيرات العلاجية، على سبيل المثال، إنترفرون ألفا (الفصل عبر مجتمعات إشارات مستقبلات) JAKSTAT مثل تحفيزها مباشرة بواسطة الفيروسات والعمل من خلال مسارات نقل الإشارة، (55) غير متجانسة مميزة) لإنتاج نشاط مضاد للفيروسات في الخلايا. تلعب إنترفرونات النوع الثالث دورًا في عدوى فيروس التهاب الكبد سي مرتبطة بشكل كبير باستجابة علاج فيروس التهاب الكبد سي لإنترفرون IFNL3 ووجد أن المتغيرات الجينية القريبة من جين (HCV) لوحظت معدلات شفاء أكبر بنحو الضعف في (RBV) بالاشتراك مع الريفافيرين، (PEGIFN α) ألفا المدعم بالبولي إيثيلين جلايكول المرضى الذين لديهم نمط وراثي موافق. وفي حين لم يتم توضيح الآلية الكامنة وراء هذا الارتباط بشكل كامل بعد، فإن المتغير القريب من إنترفرون 3 يُعتبر أقوى مؤشر أساسي للشفاء لمرضى التهاب الكبد سي 1 الذين يتلقون rs12979860 يُورث بشكل متكرر في الآسيويين (حوالي 90%)، وأقل تواترًا في rs12979860 إن الأليل الملائم، وهو المتغير PEGIFN α /RBV. بين HCV PEGIFN α /RBV الأفرقة (انظر الجدول 1-5). ويتشابه توزيع التردد هذا بشكل ملحوظ مع معدلات الاستجابة لعلاج المجموعات العرقية الثلاث

إن الإنترفرون المدعم بالبولي إيثيلين جلايكول مع الريفافيرين: يؤثر فيروس التهاب الكبد الوبائي المزمن على 160 مليون شخص في جميع أنحاء العالم وهو السبب الرئيسي لتليف الكبد وسرطان الكبد. إن الهدف من العلاج المضاد للفيروسات هو القضاء على أي عدم الكشف عن الحمض النووي الريبوزي، (SVR) العدوى، والتي يتم تعريفها سريريًا على أنها تحقيق استجابة فيروسية مستدامة والتي، PEGIFN α /RBV، لفيروس التهاب الكبد الوبائي سي بعد 6 أشهر من الانتهاء من العلاج. بالنسبة للمرضى الذين يتلقون أنظمة ترتبط بالعديد من الآثار الجانبية وضعف الاستجابة، فإن القرارات السريرية بشأن بدء العلاج تعتمد إلى حد كبير على احتمالية حدوث استجابة فيروسية مستدامة. تشمل عوامل التنبؤ بالاستجابة الفيروسية المستدامة العوامل الفيروسية بالإضافة إلى عوامل المريض



Source: Todd W. Vanderah,
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill, All rights reserved.

هم أكثر احتمالية (IFNL3 rs12979860/rs12979860؛ SVR: 69%) بالإضافة إلى ذلك، فإن الأوروبيين المتماثلين للجين الملائم و33% 27% (IFNL3 reference/reference or reference/rs12979860؛ SVR: 33%) مقارنة بالجين غير الملائم SVR لتحقيق في الجدول CPIC 2-5 على التوالي)، كما لوحظت معدلات مماثلة لدى المرضى الأفارقة. تظهر المبادئ التوجيهية وفقًا لـ

POLYGENIC EFFECTS

في الأمثلة المذكورة أعلاه، تم وصف الاختلافات داخل مواضع جينية واحدة والتي ترتبط بشكل كبير باستجابة الدواء المتغيرة أو السمية. ومع ذلك، فمن المتوقع أن التأثيرات المتعددة الجينات، أي التأثير التوليقي لجينات متعددة على استجابة الدواء، قد تصف بشكل أكثر دقة الاختلافات الفردية فيما يتعلق بالنتائج السريرية. ومع تزايد الأدلة التي تربط بين المؤشرات الحيوية الدوائية المكتشفة حديثاً والاستجابة العلاجية أو النتائج السلبية، فإن الدراسات السريرية القوية التي تأخذ في الاعتبار تأثير الجينات المكتشفة حديثاً في سياق المؤشرات الحيوية الجينية التي تم إنشاؤها مسبقاً ضرورية لتقديم توصيات سريرية قوية. وأفضل مثال على ذلك هو الوارفارين، على متطلبات الجرعة بوضوح، VKORC1 و CYP2C9، حيث تم تحديد تأثيرات جينين

CYP2C9 & VKORC1

هو إنزيم استقلابي للأدوية في المرحلة الأولى يعمل بشكل أساسي على الأدوية الحمضية بما في ذلك السوارفارين والفينيتوين CYP2C9 متعدد الأشكال بدرجة كبيرة، مع أكثر من 50 أليلاً CYP2C9 ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (الفصل 4). الجين الذي يشفر ومع ذلك، يمكن تفسير قدر كبير من التباين في التصفية الأيضية لركائز (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C9>) محددًا (Arg144Cys) تغيرًا في الأحماض الأمينية CYP2C9*2 و CYP2C9*3. يشفر الأليل CYP2C9*2، بأليلين فقط تمت دراستهما جيدًا CYP2C9 الميكروسومي ويؤدي إلى انخفاض P450 مما يضعف التفاعل مع أوكسيديريدوكتاز CYP2C9 يقع على السطح الخارجي لإنزيم تغيرًا في CYP2C9*3 بما في ذلك انخفاض بنسبة 30-40% في استقلاب السوارفارين. يشفر الأليل CYP2C9 استقلاب ركائز وانخفاض CYP2C9 على الجزء الداخلي من الإنزيم، مما يؤدي إلى انخفاض التقارب للعديد من ركائز (Ile359Leu) الأحماض الأمينية أكثر وضوحًا (80-90%) في استقلاب السوارفارين. كلا الأليلين 2* و 3* أكثر شيوعًا في السكان الأوروبيين مقارنة بالسكان الأفارقة في الأوروبيين (انظر الجدول 1-5) CYP2C9 والآسيويين (7-13% مقابل >5% على التوالي) وبالتالي فهي مفيدة للغاية لتفسير تباين و6* و8* و11*، بشكل أكثر تكرارًا في السكان CYP2C9*5، تحدث الأليلات الإضافية ذات الوظيفة المخفضة، على سبيل المثال الأفارقة، ومع تراكم الأدلة، قد يؤدي إدراجها في الاختبارات الجينية إلى تحسين قدرتنا على تفسير تباين الوارفارين في الأفارقة

هي هدف الوارفارين المضاد للتخثر، VKORC1 التي يتم ترميزها بواسطة جين، (VKORC1) إن وحدة اختزال الإيبوكسيد فيتامين ك 1 وإنزيم رئيسي في عملية إعادة تدوير فيتامين ك (الفصل 34، الشكل 34-6). يعد فيتامين ك المنشط عاملاً مساعدًا أساسيًا لتنشيط

قد تؤدي المتغيرات الجينية النادرة في منطقة S و C بالإضافة إلى بروتينات مضادات التخثر الذاتية، X و IX و VII و II عوامل تخثر الدم أو مقاومة الوارفارين. يوجد A، إلى اضطرابات النزيف، على سبيل المثال، نقص عوامل التخثر المتعددة من النوع 2 VKORC1 ترميز مما يؤدي إلى انخفاض التعبير عن A>G>1639 VKORC1، تعدد أشكال شائع بين جميع الأعراق الرئيسية في موقع ربط عامل النسخ هي زيادة الحساسية للوارفارين (مناقشتها أدناه). يحدث تعدد أشكال VKORC1 في الكبد. أهم عواقب تعدد أشكال VKORC1، بشكل متكرر في السكان الآسيويين (حوالي 90%) وأقل في الأفارقة (حوالي 10%)، وهو ما يفسر، جزئياً A>G>1639 VKORC1 الاختلاف في متطلبات الجرعات بين المجموعات العرقية الرئيسية (انظر الجدول 1-5).

مثال: الوارفارين، وهو مضاد لفيتامين ك، هو أقدم مضاد للتخثر عن طريق الفم وأكثرها انتشاراً في جميع أنحاء العالم. وفي نطاق علاجي ضيق، يعد الوارفارين فعالاً للغاية للوقاية من اضطرابات الانصمام الخثاري وعلاجها (الفصل 34). ومع ذلك، غالباً ما تؤدي الاختلافات بين المرضى في متطلبات الجرعات (حتى 20 ضعفاً) إلى مضاعفات ناجمة عن مضادات التخثر دون العلاجية والتخثر أو مضادات التخثر فوق العلاجية والنزيف، والتي تعد من بين الأسباب الأكثر شيوعاً لزيارة غرف الطوارئ في الولايات المتحدة. قد يؤدي فهم العوامل التي تساهم في التباين في جرعات الوارفارين العلاجية الفردية إلى تحسين النتائج العلاجية.

إن خوارزميات تحديد جرعات الوارفارين التي تتضمن التأثيرات السريرية والجينية المعروفة على جرعة الوارفارين، أي تعدد الأشكال في تتفوق بشكل واضح على مناهج تحديد الجرعات التجريبية القائمة على متوسطات السكان، وكذلك الجرعات، VKORC1 و CYP2C9 ومنذ VKORC1 القائمة على العوامل السريرية وحدها (انظر الجدول 2-5). يتم التوسط في التأثير الدوائي للوارفارين من خلال تعطيل VKORC1، أشارت العديد من الدراسات إلى أن الأفراد الذين يعانون من انخفاض التعبير عن VKORC1 اكتشاف جين معرضون لخطر متزايد لمضادات التخثر المفرطة بعد جرعات الوارفارين، A>G> على سبيل المثال، حاملي تعدد الأشكال 1639 والمرضى الذين يعانون من النمط الجيني، Swarfarin و R القياسية. وعلاوة على ذلك، يتم إعطاء الوارفارين كمزيج راسمي من الأكثر قوة. ومن Swarfarin منخفض الوظيفة معرضون لخطر متزايد للنزيف بسبب انخفاض التصفية الأيضية لمتماثل CYP2C9 المتوقع أن تساعد الجرعات القائمة على الجينات في تحسين إدارة علاج الوارفارين وتقليل مخاطر التفاعلات الدوائية الضارة.

EPIGENOMICS

في الآونة الأخيرة، أصبح علم الوراثة الجينية، الذي يشير إلى الأنماط الوراثية للتعبير الجيني التي لا يمكن عزوها إلى تغييرات في تسلسل الحمض النووي الأساسي، مجالاً نشطاً للبحث قد يوفر رؤى إضافية حول أسباب التباين في استجابة الأدوية. وتشمل الآليات التي يمكن أن تنظم الجينات المشاركة في الحركية الدوائية أو أهداف الأدوية مثلثة الحمض النووي وتعديلات الهيستون. ورغم أنه لا يزال هناك الكثير مما يتعين فهمه، فإن علم الوراثة الجينية قد يساهم في معرفتنا بالأمراض فضلاً عن فهمنا للأنماط الظاهرية الفردية مثل مقاومة الأدوية المكتسبة.

FUTURE DIRECTIONS

تزايد الاكتشافات في مجال الصيدلة الجينومية مع تطوير تقنيات جديدة لتحديد النمط الجيني ومع تسارع الوصول إلى عينات الحمض النووي للمرضى إلى جانب معلومات استجابة الدواء. وعلى نحو متزايد، ستتجاوز اكتشافات الصيدلة الجينومية تعدد الأشكال النوكليوتيدية الفردية إلى تعدد الأشكال النوكليوتيدية المتعددة التي تبلغ عن الاستجابات الضارة والعلاجية. ومن المأمول أن يتم تطوير نماذج تنبؤية صديقة للطبيب تتضمن تعدد الأشكال النوكليوتيدية والعلامات الحيوية الأخرى بالإضافة إلى المعلومات حول التركيبة السكانية والأمراض المصاحبة والتوقعات الجينية والأدوية المصاحبة للمساعدة في اختيار الدواء والجرعات. وستساهم إرشادات والتغييرات التي تحفزها إدارة الغذاء والدواء في تسريع ترجمة الاكتشافات إلى الممارسة السريرية CPIC.

إجابة دراسة الحالة

المتعدد الأشكال، والذي يتوسط اقتران حمض الجلوكورونيك بالبيلويين. ويؤدي UGT1A1 يعمل عقار أتازانافير على تثبيط إنزيم إلى تراكم البيلويين غير المقترن (غير المباشر) في الدم والأنسجة. وعندما تكون المستويات مرتفعة UGT1A1 انخفاض نشاط بدرجة كافية، فإن ذلك يؤدي إلى اصفرار العينين والجلد، أي اليرقان. ومن المتوقع أن تزيد مستويات تركيزات البيلويين غير المباشر في البلازما إلى أكثر من 25 ضعف الحد الأعلى الطبيعي (ارتفاعات الدرجة 3 أو أعلى) في حوالي 40% من المرضى الذين يتناولون عقار %أتازانافير مرة واحدة يوميًا معززًا بالريتونافير، وما لا يقل عن خمسة أضعاف الحد الأعلى الطبيعي (ارتفاعات الدرجة 4) في حوالي 48 لديهم نشاط إنزيمي منخفض ولديهم (أو *28/*28 37*/28* UGT1A1 من المرضى. حاملو الأليلات ذات الوظيفة المنخفضة *28. UGT1A1 خطر متزايد للتوقف عن تناول أتازانافير. أظهر النمط الجيني أن المريض كان متماثل الزيجوت لتعدد أشكال الأليل. ربما أدى هذا إلى ارتفاع مستويات البيلويين والتوقف اللاحق عن تناول أتازانافير ثانويًا للتفاعل الضار للدواء وهو اليرقان.

REFERENCES

أتمان آر بي، وويرل كاريلو إم، وكلاين تي إي: التحديات في التعليق الدوائي الجيني للجينومات الكاملة. كلين فارماكول ثير 201394:211؛.

[PubMed: 23708745]

Bertilsson DL: الاختلافات الجغرافية/الأعرافية في أكسدة الأدوية المتعددة الأشكال: Clin Pharmacokinet 199529:192؛.

[PubMed: 8521680]

Browning LA, Kruse JA: انحلال الدم والميتهيموغلوبينية الثانوية لتناول راسبوريكاس: Ann Pharmacother 200539:1932؛.

[PubMed: 200539:1932؛]

16204390]

tosar [irinotecan product label]. New York, NY: Pfizer Inc.; 2012.

ellini MD, Fiorelli G: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 2008;371:64. [PubMed: 18177777]

Caudle KE et al: إرشادات اتحاد تنفيذ علم الصيدلة الجينية السريرية لنمط جين ديهيدروبيريميدين ديهيدروجينيز وجرعات الفلوروبريميدين. Clin Pharmacol Ther 201394:640. [PubMed: 23988873]

Chasman DI et al: العوامل الوراثية التي تحدد خفض الكوليسترول في البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة باستخدام الستاتين: العوازل الوراثية التي تحدد خفض الكوليسترول في البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة باستخدام الستاتين (JUPITER). Circ Cardiovasc Genet 20125:257. [PubMed: 22331829]

Crews KR et al: لعلاج الكودايين في سياق النمط الجيني للسيتوكروم (CPIC) إرشادات اتحاد تنفيذ علم الأدوية الجينية السريرية P450 2D6 (CYP2D6). Clin Pharmacol Ther 200991:321.

Daly AK et al: HLAB*5701 genotype is a major definer of druginduced liver injury due to flucloxacillin. Nat Genet 2009;41:816. [PubMed: 19483685]

[rasburicase product label]. Bridgewater, NJ: Sanofi U.S. Inc.; 2009.

Gammal RS et al: دليل تنفيذ علم الأدوية الجينية السريرية (CPIC) لوصف UGT1A1 و gatazanavir. Clin Pharmacol Ther 201699:363. [PubMed: 26417955]

جياكوميني كيه إم وآخرون: تعليق اتحاد الناقلين الدوليين على تعدد أشكال الناقلات المهمة سريريًا. Clin Pharmacol Ther 201394:23. [PubMed: 23778707]

وتقديرات السكان المتضررين في البلدان الموبوءة بالمalaria: خريطة تعتمد على نموذج G6PD هاوز آر إي وآخرون: انتشار نقص إنزيم إحصائي جغرافي. PLoS Med 20129:e1001339. [PubMed: 23152723]

عبر المناطق الموبوءة بالمalaria. مجلة المalaria 12:418؛2013 G6PD التوزيع المكاني لمتغيرات نقص Howes RE et al: جونسون جيه ايه، كلاين تي اي، ريلينج ام في: التنفيذ السريري لعلم الوراثة الدوائي: أكثر من جين واحد في وقت واحد. كلين فارماكول 93:384؛2013
[ببميد: 23598455]

وجرعات CYP2C9 وVKORC1 جونسون جيه ايه وآخرون: إرشادات اتحاد تنفيذ علم الأدوية الجينية السريرية للأنماط الجينية Clin Pharmacol Ther 200990:625؛. الوارفارين

مرتبط بالإسهال الناجم عن العلاج الكيميائي لدى المرضى المصابين بسرطان ABCG2 Q141K كيم إس وآخرون: تعدد أشكال جين الغدد الليمفاوية المنتشر من الخلايا البائية الكبيرة الذين تلقوا العلاج الكيميائي الأولي باستخدام عقار ريتوكسيماب بالإضافة إلى Cancer Sci 200899:2496؛. [PubMed: 19032367] سيكلوفوسفاميد/دوكسوروبيسين/فينكريستين/بريدنيزون

Genet Med. فرط الحساسية لدواء أباكافير: نظام نموذجي لتبني الاختبارات الجينية الدوائية. LaiGoldman M, Faruki H: 200810:874؛. [PubMed: 19092439]

C. Clin Microbiol Infect 2011107 :17 ؛. [PubMed: 21091831] Lavanchy D: علم الأوبئة المتطور لفيروس التهاب الكبد

في علاج التهاب الكبد الوبائي سي المزمن نحو الطب الشخصي. مجلة أمراض الجهاز IL28B ماتسوراكيه، واتانابي تي، تاناكا واي: دور الهضمي والكبد 201429:241؛. [PubMed: 24325405]

Pharmacogenet Genomics 201222:219؛. [PubMed: 22237549] McDonagh EM et al: PharmGKB summary: جـ: G6PD. معلومات مهمة جدًا عن الجين الدوائي

مراجعة للطفرات "القديمة" وتحديث (G6PD) مينوتشي أ وآخرون: قاعدة بيانات طفرات إنزيم جلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجينيز Blood Cell Mol Dis 201248:154؛. للطفرات الجديدة

Nat Genet 201648:367؛. يغير من استقلال الثيوبورين والسمية المكونة للدم NUDT15 تعدد أشكال MoriYama T et al: [PubMed: 26878724]

Muir AJ et al: وأنظمة العلاج القائمة على IFNL3 (IL28B) لجينوم (CPIC) إرشادات اتحاد تنفيذ علم الصيدلة الجينية السريرية: Clin Pharmacol Ther 2014;95:141. [PubMed: 24096968]

Relling MV et al: إرشادات اتحاد تنفيذ علم الأدوية الجينية السريرية لنمط جين ميثيل ترانسفيراز الثيوبورين وجرعات الثيوبورين: Clin Pharmacol Ther 2009;89:387.

Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA: علم الصيدلة الجينية لإصابة الكبد الناجمة عن الأدوية: Hepatology 2010;52:748. [PubMed: 20607838]

Scott SA et al: وعلاج كلوبيدوجريل: تحديث CYP2C19 2013 إرشادات اتحاد تنفيذ علم الصيدلة الجينية السريرية للجين: Clin Pharmacol Ther 2013;94:317. [PubMed: 23698643]

شين جيه: الصيدلة الجينية السريرية للوارفارين والكلوبيدوجريل. مجلة الصيدلة العملية 2012؛ 25:428.

سوين جيه وآخرون: علم الصيدلة الجينية: من المختبر إلى البيت - تحديث للمبادئ التوجيهية. كلين فارماكول ثير 2009;89:662.

Tukey RH, Strassburg CP: UDPglucuronosyltransferases البشرية: التمثيل الغذائي والتعبير والمرض. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2000;40:581. [بميد: 10836148]

Tukey RH, Strassburg CP, Mackenzie PI: البشرية UDPglucuronosyltransferases علم الصيدلة الجينية لإنزيمات: Mol Pharmacol 2002;62:446. [PubMed: 12181419]

Wen CC et al: باعتباره ناقلاً للألوبيورينول ومحددًا لاستجابة الدواء ABCG2 (BCRP) دراسة ارتباط على مستوى الجينوم تحدد: Clin Pharmacol Ther 2015;92:97. [PubMed: 25676789]

مجموعة عمل منظمة الصحة العالمية: نقص إنزيم جلوكونوز 6 فوسفات ديهيدروجينيز. مجلة منظمة الصحة العالمية 1989;67:601. [PubMed: 2633878]

Wilke RA et al: The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium: CPIC Guidelines for SLC10B1 and simvastatin-induced myopathy. Clin Pharmacol Ther 2009;92:112.

Xu JM: UGT1A1*28 وUGT1A1*6 سمية شديدة ناتجة عن إيرينوتيكان في مريض يعاني من تعدد أشكال: World J Gastroenterol 2013;19(38):3899-3904. [PubMed: 23840132]

على خطر حدوث مضاعفات نزيفية لدى المرضى الذين عولجوا بالوارفارين VKORC1 وCYP2C9 بانغ جيه وآخرون: تأثير جينات [PubMed: 2393-2037]. مراجعة منهجية وتحليل تلوي. مجلة أمراض القلب الدولية 2013؛ 168: 4234

Reviews

كامبل جيه إم وآخرون: علم الصيدلة الجينية للسمية الناجمة عن الإرينوتيكان: مراجعة شاملة للمراجعات المنهجية والتحليلات التلوية. مجلة علم الصيدلة الجينية 2017;17(21):21-30. [PubMed: 27503581]

(المحررون): مبادئ علم الصيدلة السريرية Atkinson AJ et al: علم الصيدلة الجينية السريرية. في: Flockhart DA, Huang SM: Elsevier، 2012. الطبعة الثالثة.

هوانغ إس إم، تشين إل، جياكوميني كيه إم: الآليات الدوائية الجينية لسمية الأدوية. في: أتكينسون إيه جيه وآخرون (المحررون): مبادئ علم الأدوية السريرية، الطبعة الثالثة. إلسيفير، 2012.

تحسين سلامة العلاج الكيميائي بالفلورويبيريميدين من خلال تخصيص العلاج بناءً على نشاط Meulendijks D et al: Cancer Treat Rev 2016;50(23):23-30. [PubMed: 27589829]

(المحررون): كتاب Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: علم الصيدلة الجيني. في: Relling MV, Giacomini KM: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics، الطبعة الثانية عشرة، McGraw Hill، 2011.

لعلاج الراسبوريكاس في سياق النمط الجيني لنقص (CPIC) إرشادات اتحاد تنفيذ علم الصيدلة الجينية السريرية: Relling MV et al: Clin Pharmacol Ther 2014;96(169):169-174. [PubMed: 24787449]

زانجر يوايم، شواب إم: إنزيمات السيتوكروم بي 450 في استقلاب الأدوية: تنظيم التعبير الجيني، وأنشطة الإنزيمات، وتأثير التنوع
[PubMed: 23333322]. الجيني. فارماكول ثير 2013؛ 138: 103

كتاب كاتزونج لعلم الأدوية الأساسي والسرييري، الطبعة السادسة عشر

الفصل السادس: مقدمة في علم الأدوية اللاإرادي

تود دبليو فانديرا؛ بيرترام جي كاتزونج

CASE STUDY

دراسة الحالة

تم إحضار امرأة تبلغ من العمر 56 عامًا إلى مركز العيون الجامعي بشكوى من "فقدان البصر". وبسبب ضعف البصر، فقدت رخصة قيادتها وسقطت عدة مرات في منزلها. يكشف الفحص أن جفونها تغلق بشكل لا إرادي بمعدل ومدة كافية لمنعها من رؤية محيطها لأكثر من لحظات وجيزة في المرة الواحدة. عندما تمسك جفونها مفتوحة بأصابعها، يمكنها الرؤية بشكل طبيعي. ليس لديها أي خلل عضلي آخر. تم تشخيص تشنج الجفن. باستخدام إبرة دقيقة، يتم إجراء عدة حقن من سم البوتولينوم من النوع أ في عضلة العين الدائرية لكل جفن. بعد الملاحظة في منطقة الانتظار، تم إرسالها إلى المنزل. بعد يومين، أبلغت عبر الهاتف أن بصرها تحسن بشكل كبير. كيف حسن سم البوتولينوم بصرها؟ إلى متى يمكن توقع بقاء بصرها طبيعيًا بعد هذا العلاج الوحيد؟

؛ الأنسجة (PNS) والجهاز العصبي المحيطي (؛ الدماغ والحبل الشوكي CNS) ينقسم الجهاز العصبي تشريحيًا إلى الجهاز العصبي المركزي العصبية خارج الجهاز العصبي المركزي). من الناحية الوظيفية، يمكن تقسيم الجهاز العصبي إلى قسمين رئيسيين: الجهاز العصبي اللاإرادي والجسماني. الجهاز العصبي اللاإرادي مستقل إلى حد كبير (مستقل) حيث أن أنشطته لا تخضع لسيطرة واعية مباشرة. وهو معني في المقام الأول بالتحكم في الوظائف الحشوية وتكاملها الضرورية للحياة مثل الناتج القلبي وتوزيع تدفق الدم والهضم. تتراكم الأدلة على أن الجهاز العصبي اللاإرادي، وخاصة العصب المبهم، يؤثر أيضًا على الوظيفة المناعية وبعض وظائف الجهاز العصبي المركزي مثل إفراز النوبات.

ومن المثير للدهشة أن بعض الأدلة تشير إلى أن الأعصاب اللاإرادية يمكن أن تؤثر أيضًا على تطور السرطان وتطوره. ويهتم الجزء الصادر (الحركي) من القسم الجسدي إلى حد كبير بالوظائف التي يتم التحكم فيها بوعي مثل الحركة والتنفس والوضعية. ويحتوي كل

من النظامين اللاإرادي والجسدي على مدخلات واردة (حسية) مهمة توفر معلومات حول البيئات الداخلية والخارجية وتعديل الناتج الحركي من خلال أقواس منعكسة متفاوتة التعقيد.

، يتمتع الجهاز العصبي بالعديد من الخصائص المشتركة مع الجهاز الصماء. وتشمل هذه الخصائص التكامل عالي المستوى في الدماغ والقدرة على التأثير على العمليات في مناطق بعيدة من الجسم، والاستخدام المكثف للتغذية الراجعة السلبية. يستخدم كلا النظامين مواد كيميائية لنقل المعلومات؛ يستخدم الجهاز العصبي أيضًا الإشارات الكهربائية. في الجهاز العصبي، يحدث النقل الكيميائي بين الخلايا العصبية وبين الخلايا العصبية وخلاياها المؤثرة. يحدث النقل الكيميائي من خلال إطلاق كميات صغيرة من المواد الناقلة من النهايات العصبية إلى الشق المشبكي. يعبر الناقل الشق بالانتشار وينشط أو يثبط الخلية ما بعد المشبكية عن طريق الارتباط بجزيء مستقبل متخصص. في حالات قليلة، قد يحدث النقل الرجعي من الخلية ما بعد المشبكية إلى الطرف العصبي قبل المشبكي ويعدل نشاطه اللاحق.

من خلال استخدام العقاقير التي تحاكي أو تمنع تصرفات الناقلات الكيميائية، يمكننا تعديل العديد من الوظائف اللاإرادية بشكل انتقائي، وتشمل هذه الوظائف مجموعة متنوعة من الأنسجة المؤثرة، بما في ذلك عضلة القلب، والعضلات الملساء، والبطانة الوعائية والغدد الصماء، والنهايات العصبية قبل المشبكية. والعقاقير اللاإرادية مفيدة في العديد من الحالات السريرية. ومن المؤسف أن عددًا كبيرًا جدًا من العقاقير المستخدمة لأغراض أخرى (مثل الحساسية، والأمراض العقلية) لها تأثيرات غير مرغوب فيها على الوظيفة اللاإرادية.

ANATOMY OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

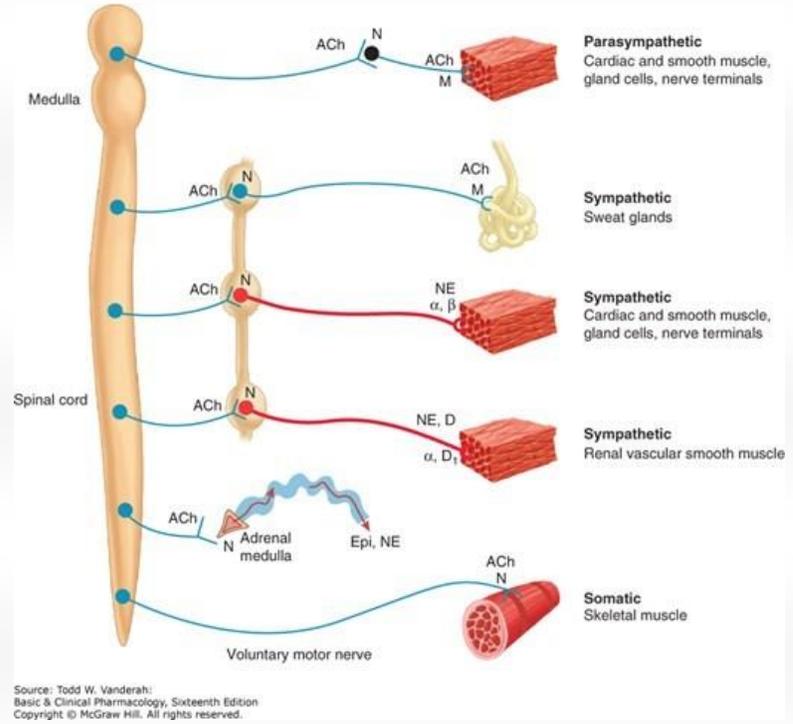
يُعد الجهاز العصبي اللاإرادي قابلاً للتقسيم على أسس تشريحية إلى قسمين رئيسيين: القسم الودي (الصدر القطني) والقسم العصبي الودي (العصب الوجهي).

ينقسم الجهاز العصبي اللاودي إلى قسمين: الأول هو القسم العصبي السمبتاوي (يُعرف تقليديًا بالقسم القحفي العجزي، ولكن انظر المربع: التدفق الخارجي الودي العجزي) (الشكل 1-6). تنشأ الخلايا العصبية في كلا القسمين في نوى داخل الجهاز العصبي المركزي وتؤدي إلى ظهور ألياف صادرة قبل العقدة تخرج من جذع الدماغ أو الحبل الشوكي وتنتهي في العقد الموجودة في المحيط. تغادر الألياف قبل العقدية الودية الجهاز العصبي المركزي من خلال الأعصاب الشوكية الصدرية والقطنية والعجزية (وفقًا لمعلومات جديدة). تغادر الألياف قبل العقدية نظيرة الودية الجهاز العصبي المركزي من خلال الأعصاب القحفية في جذع الدماغ (الأعصاب القحفية الثالثة والسابعة والتاسعة والعاشر) وكذلك من الحبل الشوكي العجزي.

الشكل 1-6

مخطط تخطيطي يقارن بين بعض السمات التشريحية والناقلات العصبية للأعصاب الحركية اللاإرادية والجسدية. يتم عرض المواد الناقلة الأولية فقط. لا يتم عرض العقد نظيرة الودية لأن معظمها في جدار العضو أو بالقرب منه. تظهر الأعصاب الكولينية باللون

الأزرق، والنورأدرينالينية باللون الأحمر. لاحظ أن بعض الألياف ما بعد العقدية الودية تطلق الأستيل كولين بدلاً من النورأدرينالين. قد تطلق الأعصاب الودية للأوعية الدموية الكلوية والكلية الدوبامين بالإضافة إلى النورأدرينالين أثناء الإجهاد. يستقبل النخاع الكظري وهو عقدة متعاطفة معدلة، ألياف ما قبل العقدة الودية ويطلق الأدرينالين والنورأدرينالين في الدم. لا يتم عرض الألياف ما قبل العقدة العجزية التي تعصب المستقيم والمثانة والأعضاء التناسلية. من المحتمل أن تكون هذه الألياف أعصاباً متعاطفة قبل العقدة مع M، الأدرينالين؛ Epi، الدوبامين؛ D، الأستيل كولين؛ ACh، ألياف ما بعد العقدة كولينية (انظر المربع: التدفق العجزى الودي) النورأدرينالين، NE، المستقبلات النيكوتينية؛ N، المستقبلات المسكارينية؛



تترك معظم الألياف العصبية الودية السابقة للعقدة الصدرية والقطنية المنطقة الرمادية المتوسطة للحبل الشوكي، وهي قصيرة وتنتهي في العقد (مجموعة من أجسام الخلايا العصبية) الموجودة في السلاسل الفقرية التي تقع على جانبي العمود الفقري. أما الألياف العصبية السابقة للعقدة الودية المتبقية فهي أطول إلى حد ما وتنتهي في العقد الفقرية، والتي تقع أمام الفقرات، وعادة ما تكون على السطح البطني للشريان الأورطي. ومن العقد، تتجه الألياف العصبية الودية بعد العقدة إلى الأنسجة التي تعصبها وتنتهي عليها. وتنتهي بعض الألياف العصبية قبل العقدية الباراسمبثاوية في العقد الباراسمبثاوية الموجودة خارج الأعضاء التي تعصبها، بما في ذلك العقد الهدبية، والجناحية الحنكية، وتحت الفك السفلي، والأذنية. ومع ذلك، فإن غالبية الألياف العصبية السابقة للعقدة الباراسمبثاوية تنتهي على الخلايا العقدية المنتشرة بشكل منتشر أو في شبكات في جدران الأعضاء المعصبة. يتم تغذية العديد من العقد الحوضية بالأعصاب العجزية السابقة للعقد والتي تشبه من الناحية الجينية الألياف الودية السابقة للعقد (انظر المربع: التدفق العجزى

الودي). لاحظ أن المصطلحين "الودي" و"اللاودي" هما تسميات تشريحية ولا تعتمدان على نوع المادة الكيميائية الناقلة التي يتم إطلاقها من النهايات العصبية ولا على نوع التأثير - المثبر أو المثبط - الذي يثيره نشاط العصب.

التدفق العجزي الودي

كما هو مذكور في الطبقات السابقة من هذا الكتاب والنصوص القياسية الأخرى، كان من المعتقد منذ فترة طويلة أن الأعصاب الكولينية التي تعصب أعضاء الحوض (المستقيم والمثانة والأعضاء التناسلية) هي جزء من الجهاز العصبي الباراسمبثاوي، مثل في نهاية هذا EspinozaMedina الجهاز العصبي القحفي الكولييني الموصوف سابقًا. ومع ذلك، تشير الأدلة الحديثة (انظر مرجع الفصل) إلى أن الألياف العجزية قبل العقدية الكولينية مشتقة في الواقع من الخلايا السلفية الودية الجينية وأن الألياف بعد العقدية التي تعصبها هي بالتالي أعضاء في فئة الكولينية الودية. يستند هذا الادعاء إلى عدة خطوط من الأدلة، على النحو التالي: (1) تعبر لاTbx2 وTbx20 وعوامل النسخ Phox2b الخلايا العصبية قبل العقدية الباراسمبثاوية القحفية عن المورثة المتجانسة تفعل الخلايا العصبية قبل العقدية الودية والعجزية الصدرية ذلك. تعبر الخلايا العصبية ما قبل العقدية العجزية عن عامل النسخ والذي لا تعبر عنه الخلايا العصبية القحفية. (2) تخرج الألياف ما قبل العقدية القحفية نظيرة الودية من الجهاز العصبي، Foxp1 المركزي عبر نقاط الخروج الظهرية الجانبية؛ تخرج الأعصاب ما قبل العقدية الودية والعجزية من الحبل الشوكي عبر مخارج الجذر البطني. (3) في مرحلة مبكرة من التطور، تعبر الخلايا العصبية ما قبل العقدية القحفية عن ناقل الأسيتيل كولين الحويصلي؛ تعبر الأعصاب الودية والعجزية في نفس المرحلة عن (NOS) ولكن ليس أكسيد النيتريك سينثيز (في الشكل 3-6 VACHT: VACHT) تتطلب هذه الملاحظات تأكيدًا مستقلًا. (في وقت لاحق من تطورها VACHT على الرغم من أنها تعبر عن) VACHT ولكن ليس NOS ولكنها تشكل دليلاً قوياً لصالح تغيير المرادف التقليدي "القحفي العجزي" للجهاز العصبي نظير الودي إلى الجهاز العصبي "القحفي اللإرادي".

بالإضافة إلى هذه الأجزاء الحركية الطرفية المحددة بوضوح من الجهاز العصبي اللإرادي، فإن أعدادًا كبيرة من الألياف الواردة تمتد من المحيط إلى مراكز التكامل، بما في ذلك الصفائف المعوية في الأمعاء، والعقد اللإرادية، والجهاز العصبي المركزي. تنتهي العديد من المسارات الحسية التي تنتهي في الجهاز العصبي المركزي في منطقة تحت المهاد والنخاع وتثير نشاطًا حركيًا منعكسًا يتم نقله إلى الخلايا المؤثرة بواسطة الألياف الصادرة الموصوفة سابقًا. هناك أدلة متزايدة على أن بعض هذه الألياف الحسية لها أيضًا وظائف حركية طرفية.

الجهاز العصبي المعوي عبارة عن مجموعة كبيرة ومنظمة للغاية من الخلايا العصبية الموجودة في جدران الجهاز الهضمي (الشكل 6-2) مع أكثر من 150 مليون خلية عصبية، يُعتبر أحيانًا القسم الثالث من الجهاز العصبي اللإرادي. يوجد في جدار الجهاز الهضمي من (2) المريء إلى القولون البعيد ويشارك في كل من الأنشطة الحركية والإفرازية للأمعاء. وهو مهم بشكل خاص في التحكم في النشاط الحركي للقولون. يتضمن الجهاز العصبي المعوي الضفيرة المعوية (ضفيرة أورباخ) والضفيرة تحت المخاطية (ضفيرة مايسنر). تتلقى هذه الشبكات العصبية أليافًا قبل العقدة من الجهاز السمبثاوي والمحاور الودية بعد العقدة. كما تتلقى أيضًا مدخلات حسية من داخل

جدار الأمعاء. تنتقل الألياف من أجسام الخلايا العصبية في هذه الضفائر إلى الأمام والخلف وفي اتجاه دائري إلى العضلات الملساء في الأمعاء للتحكم في الحركة وإلى الخلايا الإفرازية في الغشاء المخاطي. تنقل الألياف الحسية المعلومات الكيميائية والميكانيكية من الغشاء المخاطي ومن مستقبلات التمدد إلى الخلايا العصبية الحركية في الضفائر وإلى الخلايا العصبية بعد العقدية في العقد الودية على سبيل المثال، تتشابك الخلايا الظهارية المعوية الصماء في الطبقة المخاطية مع الألياف الحسية المبهمة وغيرها من الألياف لإرسال المعلومات المتعلقة بالمواد الكيميائية الموجودة في الأمعاء إلى الجهاز العصبي المركزي. يبدو أن هذه الإشارات تستخدم الجلوتامات للانتقال السريع والبيبتيدات مثل الكوليستوستوكينين للانتقال الأبطأ والأطول أمداً. يبدو أن الألياف اللاودية والودية التي تتشابك مع الخلايا العصبية في الضفيرة المعوية تلعب دوراً تعديلياً، كما تشير الملاحظة إلى أن الحرمان من المدخلات من كل من أقسام الجهاز العصبي اللاإرادي لا يلغي نشاط الجهاز الهضمي. في الواقع، قد يؤدي إزالة العصب الانتقائي إلى تعزيز النشاط الحركي بشكل كبير.

الشكل 6-2

يتلقى الجهاز العصبي المعوي مدخلات من كل من (ENS) مخطط مبسط للغاية لجدار الأمعاء وبعض دوائر الجهاز العصبي المعوي الجهازين الودي واللاودي ويرسل نبضات واردة إلى العقد الودية وإلى الجهاز العصبي المركزي. تم التعرف على العديد من المواد الناقلة بيتيد مرتبط، CGRP، الخلية الماصة؛ AC، الأستيل كولين؛ ACh، أو المعدلة للأعصاب في الجهاز العصبي المعوي؛ انظر الجدول 6-1 العصبون الوارد، EPAN، العصبون المثير؛ EN، خلية الكرومافين المعوية؛ EC، طبقة العضلات الدائرية؛ CM، بجين الكالسيونين؛ الطبقة العضلية الطولية؛ LM، العصبون الوارد الأولي الداخلي؛ IPAN، العصبون المثبط؛ IN، السيروتونين؛ HT، الأولي الخارجي؛ 5 الخلية الإفرازية؛ الضفيرة تحت المخاطية، الغشاء الكاذب، SC، البيبتيدات العصبية؛ NP، النورابينفرين؛ NE، الضفيرة المعوية؛ MP، هو طبقة من الإفرازات تشبه الغشاء، تتشكل على سطح الجلد أو الغشاء المخاطي، وخاصة ملتحمة العين.

يعمل الجهاز العصبي المعوي بطريقة شبه مستقلة، حيث يستخدم المدخلات من التدفق الحركي للجهاز العصبي اللاإرادي لتعديل نشاط الجهاز الهضمي وإرسال المعلومات الحسية إلى المراكز اللاإرادية في الجهاز العصبي المركزي. كما يوفر الجهاز العصبي المعوي التزامنة الضرورية للنبضات التي تضمن، على سبيل المثال، دفع محتويات الأمعاء إلى الأمام وليس إلى الخلف واسترخاء العضلات العاصرة عندما ينقبض جدار الأمعاء.

إن تشريح المشابك العصبية اللاإرادية والوصلات العصبية يحدد موقع تأثيرات الناقل العصبي حول النهايات العصبية. والمشابك العصبية الكلاسيكية مثل الوصلة العصبية العضلية التذنية ومعظم المشابك العصبية العصبية "محكم" نسبياً حيث ينتهي العصب بأزرار صغيرة قريبة جداً من الأنسجة التي يعصبها، بحيث يكون مسار الانتشار من الطرف العصبي إلى المستقبلات ما بعد المشبكية قصيراً جداً. وبالتالي فإن التأثيرات سريعة نسبياً وموضعية. وعلى النقيض من ذلك، فإن الوصلات بين النهايات العصبية اللاإرادية والخلايا المؤثرة (العضلات الملساء، والعضلة القلبية، والغدد) تختلف عن المشابك العصبية الكلاسيكية في أن الناقل العصبي غالباً ما ينطلق من سلسلة من الدوالي في الألياف العصبية ما بعد العقدية في منطقة الخلايا العضلية الملساء وليس من الأزرار، وأن الشقوق في

الوصلات العصبية اللاإرادية أوسع من الشقوق المشبكية الجسدية. وبالتالي فإن التأثيرات تكون أبطأ في البداية، وغالباً ما يؤدي تفرغ الألياف الحركية الفردية إلى تنشيط أو تثبيط العديد من الخلايا المؤثرة.

NEUROTRANSMITTER CHEMISTRY OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

يعتمد تصنيف تقليدي مهم للأعصاب اللاإرادية على جزيئات الناقل الأولي - الأستيل كولين أو النورإبينفرين - التي يتم إطلاقها من نهاياتها ودواليها. يقوم عدد كبير من ألياف الجهاز العصبي اللاإرادي الطرفية بتخليق وإطلاق الأستيل كولين؛ وهي ألياف كولينية؛ أي أنها تعمل عن طريق تخليق وإطلاق الأستيل كولين. وكما هو موضح في الشكل 6-1، فإن هذه الألياف تشمل جميع الألياف الصادرة قبل العقدة والألياف الحركية الجسدية (غير اللاإرادية) للعضلات الهيكلية أيضاً. وبالتالي، فإن جميع الألياف الصادرة تقريباً التي تغادر الجهاز العصبي المركزي هي ألياف كولينية. بالإضافة إلى ذلك، فإن معظم الألياف ما بعد العقدية اللاودية وبعض الألياف ما بعد العقدية اللاودية هي ألياف كولينية. يستخدم عدد كبير من الخلايا العصبية اللاودية ما بعد العقدية أكسيد النيتريك أو الببتيدات كناقل أولي أو كناقلات مشتركة مع الأستيل كولين.

تطلق معظم الألياف العصبية الودية بعد العقدية (انظر الشكل 6-1) النورإبينفرين (المعروف أيضاً باسم النورأدرينالين)؛ وهي ألياف نورأدرينالينية (غالباً ما تسمى ببساطة "أدرينالية")؛ أي أنها تعمل عن طريق إطلاق النورأدرينالين (النورأدرينالين). وكما أشرنا، تطلق بعض الألياف الودية الأستيل كولين (على سبيل المثال، أعصاب الغدد العرقية). الدوبامين هو ناقل مهم جداً في الجهاز العصبي المركزي، وقد يتم إطلاقه بواسطة بعض الألياف الودية الطرفية في ظل ظروف معينة. تتلقى الخلايا النخاعية الكظرية، والتي تشبه الخلايا العصبية الودية بعد العقدية من الناحية الجينية، مدخلات من الأعصاب الودية قبل العقدية وتطلق مزيجاً من الأدرينالين والنورأدرينالين في الدورة الدموية. أخيراً، تطلق معظم الأعصاب اللاإرادية أيضاً العديد من المواد الناقلة المساعدة (الموصوفة في النص التالي)، بالإضافة إلى الناقلات الأولية الموصوفة للتو.

هناك خمس سمات رئيسية لوظيفة الناقل العصبي توفر أهدافاً محتملة للعلاج الدوائي: التخليق، والتخزين، والإطلاق، وإنهاء عمل الناقل، وتأثيرات المستقبل. وسيتم مناقشة هذه العمليات فيما يلي.

Cholinergic Transmission

تحتوي نهايات الخلايا العصبية الكولينية والدوالي على أعداد كبيرة من الحويصلات الصغيرة المحاطة بالغشاء والتي تتركز بالقرب من جزء الغشاء الخلوي المواجه للمشبك (انظر الشكل 6-3) بالإضافة إلى عدد أصغر من الحويصلات الكبيرة ذات النواة الكثيفة والتي تقع بعيداً عن الغشاء المشبكي. تحتوي الحويصلات الكبيرة على تركيز عالٍ من النواقل الببتيدية (الجدول 6-1)، في حين تحتوي الحويصلات الشفافة الأصغر على معظم الأستيل كولين. يمكن تصنيع الحويصلات في جسم الخلية العصبية ونقلها إلى النهاية عن طريق النقل المحوري. يمكن أيضاً إعادة تدويرها عدة مرات داخل النهاية بعد كل إطلاق للناقل عن طريق الطرد الخلوي. يبدو أن

إطلاق الخلايا العصبية فائق السرعة مدعوم بإعادة التدوير السريع للحويصلات المغطاة بالكلاثرين من الحويصلات في النهاية والتي تعمل على محاذاتها مع مواقع الإطلاق، (VAMPs) العصبية. يتم تزويد الحويصلات ببروتينات غشائية مرتبطة بالحويصلات على غشاء الخلية العصبية الداخلية والمشاركة في تحفيز إطلاق الناقل العصبي. يحتوي موقع الإطلاق على السطح الداخلي للغشاء VAMPs و SNAPS تسمى VAMPs والتي تتفاعل مع، (SNAPS) الطرفي العصبي على بروتينات مرتبطة بالأعصاب المشبكية مجتمعة بروتينات الاندماج.

الجدول 1-6

بعض المواد الناقلة الموجودة في الجهاز العصبي اللاإرادي والجهاز العصبي المعوي والخلايا العصبية غير الأدرينالية وغير الكولينية 1

PHARMACODYNAMIC MECHANISMS

يمكن للأطباء الحصول على معلومات دعم القرار مثل معلومات عن المرض أو الدواء أو تفاعل الدواء أو معلومات عن التكلفة قبل وصف الدواء كجزء من معلومات خطة الرعاية الصحية. يمكن أن تكون الصفات الطبية واضحة في كتابتها، ولكن قوائم الأدوية المنسدلة يمكن أن تؤدي إلى أخطاء جديدة. يمكن معالجة تجديدات الوصفات الطبية إلكترونياً، وقد يكون من الممكن تحديد إساءة استخدام الأدوية أو إساءة استخدامها. من الناحية النظرية، يجب تقليل الوقت اللازم لمعالجة أوامر الوصفات الطبية وسيكون لدى المرضى أدويتهم جاهزة عندما يصلون إلى الصيدلية.

Substance	Functions
Acetylcholine (ACh)	The primary transmitter at ANS ganglia, at the somatic neuromuscular junction, and at parasympathetic postganglionic nerve endings. A primary excitatory transmitter to smooth muscle and secretory cells in the ENS. Probably also the major neuron-to-neuron ("ganglionic") transmitter in the ENS.
Adenosine triphosphate (ATP)	Acts as a transmitter or cotransmitter at many ANS-effector synapses.
Calcitonin generelated peptide (CGRP)	Found with substance P in cardiovascular sensory nerve fibers. Present in some secretomotor ENS neurons and interneurons. A cardiac stimulant.

	Cholecystokinin (CCK)	May act as a cotransmitter in some excitatory neuromuscular ENS neurons.
	Dopamine	A modulatory transmitter in some ganglia and the ENS. Possibly a postganglionic sympathetic transmitter in renal blood vessels.
	Enkephalin and related opioid peptides	Present in some secretomotor and interneurons in the ENS. Appear to inhibit ACh release and thereby inhibit peristalsis. May stimulate secretion.
	Galanin	Present in secretomotor neurons; may play a role in appetite-satiety mechanisms.
	GABA (gamma-aminobutyric acid)	May have presynaptic effects on excitatory ENS nerve terminals. Has some relaxant effect on the gut. Probably not a major transmitter in the ENS.
	Gastrin-releasing peptide (GRP)	Extremely potent excitatory transmitter to gastrin cells. Also known as mammalian bombesin.
	Neuropeptide Y (NPY)	Found in many noradrenergic neurons. Present in some secretomotor neurons in the ENS and may inhibit secretion of water and electrolytes by the gut. Causes long-lasting vasoconstriction. It is also a cotransmitter in some parasympathetic postganglionic neurons.

راجع الفصل 21 للتعرف على النواقل الموجودة في الجهاز العصبي المركزي1

الشكل 3-6

وللاطلاع على أكثر من 200 مراجعة موجزة لتفاعلات دوائية محددة، تفضل بزيارة الموقع
www.hanstenandhorn.com/news.htm.

توفر الوصفات الطبية الإلكترونية تدفقًا إلكترونيًا للمعلومات بين الطبيب والوسيط الصيدلية وخطة التأمين الصحي. يمكن لخطة التأمين الصحي توفير معلومات حول أهلية المريض، والوصفة الطبية، والفوائد، والتكاليف، وأحيانًا تاريخ الدواء. يختار الطبيب الدواء، والقوة، وشكل الجرعة، والكمية، وتعليمات الاستخدام، ويتم إرسال الوصفة الطبية إلى الصيدلية حيث يتم ملء حقول البيانات المناسبة. يراجع الصيدلي الطلب، وإذا لزم الأمر، يصرف الوصفة الطبية. يجب أن يكون النظام الإلكتروني متوافقًا مع قانون. وغالبًا ما يكون هناك اتفاقية شراكة تجارية بين الأطراف المعنية، (HIPAA) نقل التأمين الصحي والمساءلة **273** | Page

Nitric oxide (NO)	A cotransmitter at inhibitory ENS and other neuromuscular junctions; may be especially important at sphincters. Cholinergic nerves innervating blood vessels appear to activate the synthesis of NO by vascular endothelium. NO is not stored, it is synthesized on demand by nitric oxide synthase, NOS; see Chapter 19 .
Norepinephrine (NE)	The primary transmitter at most sympathetic postganglionic nerve endings.
Serotonin (5-HT)	An important transmitter or cotransmitter at excitatory neuron-to-neuron junctions in the ENS.
Substance P, related tachykinins	Substance P is an important sensory neurotransmitter in the ENS and elsewhere. Tachykinins appear to be excitatory cotransmitters with ACh at ENS neuromuscular junctions. Found with CGRP in cardiovascular sensory neurons. Substance P is a vasodilator (probably via release of nitric oxide).
Vasoactive intestinal peptide (VIP)	Excitatory secretomotor transmitter in the ENS; may also be an inhibitory ENS neuromuscular cotransmitter. A probable cotransmitter in many cholinergic neurons. A vasodilator (found in many perivascular neurons) and cardiac stimulant.

رسم تخطيطي لوصلة كولينية معقدة (غير مقيسة). يتم نقل الكولين إلى الطرف العصبي قبل المشبكي بواسطة ناقل كولين معتمد يمكن تثبيط هذا الناقل بواسطة أدوية الهيميكولينيوم. في السيتوبلازم، يتم تصنيع الأسيتيل كولين من الكولين (ChT) على الصوديوم إلى حويصلة التخزين (ACh) ثم يتم نقل الأسيتيل كولين (ChAT) بواسطة إنزيم أسيتيل ترانسفيراز الكولين (CoA (AcCoA) وأسيتيل وأدينوسين ثلاثي (P) والذي يمكن تثبيطه بواسطة فيساميكول. يتم أيضًا تخزين الببتيدات، (VAT) بواسطة ناقل مرتبط بالحويصلة والبروتيوغليكان في الحويصلة. يحدث إطلاق الناقلات عندما يتم فتح قنوات الكالسيوم الحساسة للجهد في الغشاء (ATP) الفوسفات الطرفي، مما يسمح بتدفق الكالسيوم. تؤدي الزيادة الناتجة في الكالسيوم داخل الخلايا إلى اندماج الحويصلات مع الغشاء السطحي والطردي الخلوي للكالسيوم.

الأسيتيل كولين والناقلات المساعدة في الشق الوصلي (انظر النص). يمكن منع هذه الخطوة بواسطة سم البوتولينوم. يتم إنهاء عمل الأسيتيل كولين عن طريق التمثيل الغذائي بواسطة إنزيم الأسيتيل كولينستريز. تعمل المستقبلات الموجودة على النهاية العصبية قبل البروتينات الغشائية المرتبطة، VAMPs البروتينات المرتبطة بالأعصاب المشبكية؛، SNAPS. المشبكية على تعديل إطلاق الناقل بالحويصلات.

والكولين من خلال العمل التحفيزي لإنزيم الأستيل ترانسفيراز CoA في السيترولازم من الأستيل (ACh) يتم تصنيع الأستيل كولين في الميتوكوندريا، والتي توجد بأعداد كبيرة في النهاية العصبية. يتم نقل الكولين من السائل CoA يتم تصنيع الأستيل (ChAT) الكولين يمكن حظر هذا. (؛ انظر الشكل 3-6) خارج الخلية إلى الطرف العصبي بواسطة ناقل الكولين الغشائي المعتمد على الصوديوم الناقل بواسطة مجموعة من العقاقير البحثية تسمى الهيميكولينيوم. بمجرد تصنيعه، يتم نقل الأستيل كولين من السيترولازم إلى مدفوعًا بتدفق البروتون (انظر الشكل 3-6). يمكن حظر هذا الناقل المضاد (VAT) الحويصلات بواسطة ناقل مرتبط بالحويصلات بواسطة عقار البحث فيساميكول. يعد تخليق الأستيل كولين عملية سريعة قادرة على دعم معدل مرتفع للغاية من إطلاق الناقل. يتم تخزين الأستيل كولين عن طريق تعبئة "كميات" من جزيئات الأستيل كولين (عادةً ما يتراوح عددها بين 1000 إلى 50000 جزيء في (VPG) كل حويصلة). يرتبط معظم الأستيل كولين الحويصلي (أمين رباعي الشحنة موجبة) بالبروتيوغليكان الحويصلي المشحون سلبيًا (يتم تصنيع الأستيل كولين أيضًا في الخلايا الليمفاوية وقد يلعب دورًا في التفاعلات المناعية للعدوى الفيروسية).

على الحويصلة SNARE تتركز الحويصلات على السطح الداخلي للطرف العصبي المواجه للمشبك من خلال تفاعل ما يسمى بروتينات (SNAPs) وعلى الجزء الداخلي من غشاء الخلية الطرفية (synaptobrevin وخاصة، vSNAREs تسمى VAMPs مجموعة فرعية من) يعتمد الإطلاق الفسيولوجي للناقل من الحويصلات على الكالسيوم خارج الخلية. (SNAP25 و syntaxin وخاصة، tSNAREs تسمى يتفاعل N. ويحدث عندما يصل جهد الفعل إلى الطرف ويحفز تدفقًا كافيًا من أيونات الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم من النوع على غشاء الحويصلة ويحفز اندماج غشاء الحويصلة مع الغشاء الطرفي وفتح مسام في synaptotagmin VAMP الكالسيوم مع المشبك. يؤدي فتح المسام واندفاع الكاتيونات إلى إطلاق الأستيل كولين من البروتيوغليكان والطردي الخلوي إلى الشق المشبكي. إن عملية استقطاب واحدة لعصب حركي جسدي قد تطلق عدة مئات من الكوانتا في الشق المشبكي. ومن المحتمل أن تؤدي عملية استقطاب واحدة لعصب ما بعد العقدة اللاإرادي أو الطرفي إلى إطلاق كمية أقل وإطلاقها على مساحة أكبر. وبالإضافة إلى الأستيل كولين، يتم إطلاق العديد من النواقل المساعدة في نفس الوقت (انظر الجدول 6-1). يتم منع عملية إطلاق حويصلة الأستيل كولين من خلال الانقسام الأنزيمي لحمضين أمينيين من واحد أو أكثر من بروتينات الاندماج، مما يؤدي إلى (BoNT) بواسطة سم البوتولينوم إطلاق الناقل عن طريق انقسام مماثل لبروتينات الاندماج، ولكنه [tetanospasmin، TeNT] شلل العضلات. (يمنع سم الكزاز). (يفعل ذلك بشكل أساسي في الخلايا العصبية المثبطة للحبل الشوكي، مما يؤدي بالتالي إلى تشنج العضلات الهيكلية وليس شلها).

بعد إطلاقه من الطرف قبل المشبكي، قد ترتبط جزيئات الأستيل كولين بمستقبل الأستيل كولين (مستقبل الكولين) وتنشطه. وفي يقسم الأستيل (AChE) النهاية (وبسرعة كبيرة عادة)، ينتشر كل الأستيل كولين المنطلق ضمن نطاق جزيء الأستيل كولينستريز كولينستريز الأستيل كولين بكفاءة عالية إلى كولين وأستينات، ولا يوجد لأي منهما تأثير كبير على الناقل، وبالتالي ينهي عمل الناقل (انظر الشكل 3-6). يتم تزويد معظم المشابك الكولينية بغزارة بأستيل كولينستريز؛ وبالتالي فإن عمر النصف لجزيئات الأستيل كولين في المشبك قصير جدًا (جزء من الثانية). يوجد الأستيل كولينستريز أيضًا في أنسجة أخرى، مثل خلايا الدم الحمراء. (توجد إنزيمات، كولينستريز أخرى ذات خصوصية أقل للأستيل كولين، بما في ذلك البيوتيريل كولينستريز [الكولينستريز الكاذب]، في بلازما الدم والكبد، والخلايا الدبقية، والعديد من الأنسجة الأخرى)

Adrenergic Transmission

تنقل الخلايا العصبية الأدرينالية (الشكل 4-6) حمض التيروسين الأميني إلى النهاية العصبية، وتحوله إلى دوبا، ثم تقوم بتخليق ناقل الكاتيكولامين (الدوبامين، أو النورإبينفرين، أو الأدرينالين؛ الشكل 5-6)، وتخزنه في حويصلات محاطة بالغشاء. في معظم الخلايا العصبية الودية بعد العقدية، يكون النورإبينفرين هو المنتج النهائي. في النخاع الكظري ومناطق معينة من الدماغ، يتحول بعض النورإبينفرين إلى الأدرينالين. في الخلايا العصبية الدوبامينية، تنتهي عملية التخليق بالدوبامين. تعد العديد من العمليات في هذه النهايات العصبية مواقع محتملة لعمل الدواء. أحد هذه العمليات، تحويل التيروسين إلى دوبا بواسطة هيدروكسيلاز التيروسين، هو الخطوة التي تحدد معدل تخليق ناقل الكاتيكولامين. يمكن تثبيطه بواسطة نظير التيروسين ميتيروسين. ناقل مضاد عالي الألفة للكاتيكولامينات الموجودة في جدار الحويصلة التخزينية

، بواسطة قلوبيدات الريزيرين. يتسبب الريزيرين والأدوية ذات الصلة (تيترايبينازين (VMAT) يمكن تثبيط ناقل أحادي الأمين الحويصلي النورإبينفرين والجزيئات المماثلة مرة أخرى إلى (NET، ناقل النورإبينفرين) ديوتيترايبينازين) في استنفاد مخازن الناقل. يحمل ناقل آخر أيضًا اسم الامتصاص 1 أو إعادة الامتصاص 1 وهو NET يُطلق على (NET انظر الشكل 4-6)؛ سيتوبلازم الخلية من الشق المشبكي، بواسطة الكوكايين والسوليريامفيتول وبعض الأدوية المضادة للاكتئاب NET مسؤول جزئيًا عن إنهاء النشاط المشبكي. يمكن تثبيطه. مما يؤدي إلى زيادة نشاط الناقل في الشق المشبكي (انظر المربع: ناقلات امتصاص الناقل العصبي)

الشكل 4-6

مخطط تخطيطي لوصلة نورأدرينالية معقدة (غير مقيسة). يتم نقل التيروسين إلى النهاية العصبية النورأدرينالية أو الدوالي بواسطة ناقل يعتمد على الصوديوم (أ). يتم تحويل التيروسين إلى دوبامين (انظر الشكل 5-6 للتفاصيل)، ويتم نقله إلى الحويصلة بواسطة ناقل العديد (NE) والذي يمكن حظره بواسطة ريزيرين وتيترايبينازين. ينقل نفس الناقل النورأدرينالين، (VMAT) أحادي الأمين الحويصلي في الحويصلة بواسطة دوبامين بيتا هيدروكسيلاز. يحدث NE من الأمينات ذات الصلة إلى هذه الحويصلات. يتم تحويل الدوبامين إلى الإطلاق الفسيولوجي للناقل عندما يفتح جهد الفعل قنوات الكالسيوم الحساسة للجهد ويزيد من الكالسيوم داخل الخلايا. يؤدي اندماج الحويصلات مع الغشاء السطحي إلى طرد النورأدرينالين والناقلات المساعدة والدوبامين بيتا هيدروكسيلاز. يمكن حظر الإطلاق بواسطة أدوية مثل الغوانيثيدين والبريتيليموم. بعد إطلاقه، ينتشر النورإبينفرين خارج الشق أو يتم نقله إلى سيتوبلازم الطرف والذي يمكن حظره بواسطة الكوكايين وبعض مضادات الاكتئاب، أو إلى الخلايا ما بعد الوصلة أو (NET) بواسطة ناقل النورإبينفرين، VAMPS، بروتينات مرتبطة بالجسيم المشبكي؛ SNAPS. حول الوصلة. توجد مستقبلات تنظيمية على الطرف قبل المشبكي. بروتينات غشائية مرتبطة بالحويصلات

الشكل 5-6

التخليق الحيوي للكيتولامينات. يمكن تثبيط الخطوة التي تحدد المعدل، وهي تحويل التيروسين إلى دوبا، بواسطة الميتيروسين لم يُكتشف أن المسار البديل الذي تظهره الأسهم المتقطعة له أهمية فسيولوجية لدى البشر. ومع ذلك، قد (α methyltyrosine). Gardner DG, يتراكم التيرامين والأوكتوبامين لدى المرضى الذين عولجوا بمثبطات أوكسيداز أحادي الأمين. (أعيد إنتاجه بإذن من Shoback D: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2011)

ناقلات امتصاص الناقل العصبية

كما هو موضح في الفصول 1 و4 و5، تم التعرف على العديد من العائلات الكبيرة من بروتينات النقل. وأهم هذه العائلات هي عائلة للنقل. أما ATP تستخدم ABC (ناقل المذاب). وكما يشير الاسم، فإن ناقلات SLC وعائلة الناقل (ATP شريط ربط) ABC الناقل فهي ناقلات مشتركة، وفي معظم الحالات، تستخدم حركة الصوديوم إلى أسفل تدرج تركيزه كمصدر للطاقة. وفي SLC بروتينات بعض الظروف، تنقل أيضًا الناقلات في الاتجاه المعاكس بطريقة مستقلة عن الصوديوم

كما هي الحال مع الناقلات المماثلة المسؤولة عن إعادة امتصاص SLC أحد أفراد عائلة (NET، SLC6A2)، يعد ناقل النورإبينفرين في الخلايا العصبية التي تطلق هذه الناقلات. توجد بروتينات (SERT، SLC6A4)، السيروتونين (HT و5 DAT، SLC6A3) الدوبامين النقل هذه في الأنسجة الطرفية وفي الجهاز العصبي المركزي حيثما توجد الخلايا العصبية التي تستخدم هذه الناقلات

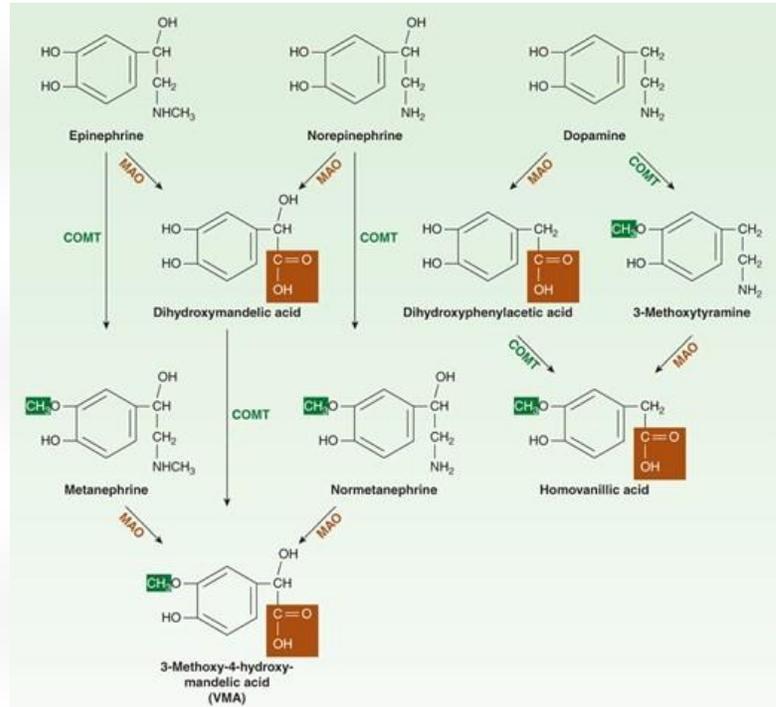
أهدافاً مهمة DAT وSERT وNET مهم في التأثيرات الطرفية للكوكايين والأمفيتامينات. وفي الجهاز العصبي المركزي، تعد NET إن للعديد من فئات الأدوية المضادة للاكتئاب (انظر الفصل 30) بالإضافة إلى استخدام الكوكايين والأمفيتامين. إن الناقل المثبط GAT1: على الأقل SLC هو الركيزة لثلاثة ناقلات (GABA) الأكثر أهمية في الجهاز العصبي المركزي، حمض غاما أمينوبوتيريك هو هدف دواء مضاد للصرع (انظر الفصل 24). يستخدم الناقل المحفز الرئيسي للجهاز العصبي GAT1 وGAT2 وGAT3. SLC والتي تعد أيضًا ناقلات بروتين، (EAAT) المركزي، الغلوتامات، عائلة ناقل الأحماض الأمينية المثيرة

إن إطلاق الناقلات المخزنة في الحويصلات من النهايات العصبية النورادرينالية يشبه العملية المعتمدة على الكالسيوم والتي سبق والدوبامين بيتا (ATP) وصفها للنهايات الكولينية. بالإضافة إلى الناقل الأولي (النورادرينالين)، يتم إطلاق ثلاثي فوسفات الأدينوزين هيدروكسيلاز، والناقلات الببتيدية في نفس الوقت من نفس الحويصلات. إن العقاقير المقلدة للودي ذات التأثير غير المباشر والمختلط، مثل التيرامين والأمفيتامينات والإيفيدرين، قادرة على إطلاق الناقلات المخزنة من النهايات العصبية النورادرينالية من خلال عملية مستقلة عن الكالسيوم. هذه الأدوية هي منبهات ضعيفة (بعضها غير نشط) في المستقبلات الأدرينالية، لكنها ركائز ممتازة، في النهاية العصبية. NET لناقلات أحادي الأمين. ونتيجة لذلك، يتم امتصاصها بشغف في النهايات العصبية النورادرينالية بواسطة إلى الحويصلات، مما يؤدي إلى إزاحة النورإبينفرين، والذي يتم طرده لاحقاً إلى الحيز المشبكي عن VMAT يتم نقلها بعد ذلك بواسطة كما تعمل الأمفيتامينات على تثبيط أكسيداز أحادي الأمين ولها تأثيرات أخرى تؤدي إلى زيادة نشاط NET. طريق النقل العكسي عبر النورإبينفرين في المشبك. لا يتطلب عملها إخراج الحويصلات

يمكن استقلاب النورإبينفرين والأدرينالين بواسطة العديد من الإنزيمات، كما هو موضح في الشكل 6-6. وبسبب النشاط العالي لأوكسيداز أحادي الأمين في الميتوكوندريا في الطرف العصبي، يحدث دوران كبير للنورإبينفرين حتى في الطرف الساكن. ونظرًا لأن المنتجات الأيضية تفرز في البول، فيمكن الحصول على تقدير لدوران الكاتيكولامين من قياس المستقلبات الكلية (يشار إليها أحيانًا والميتانفرينات") في عينة بول على مدار 24 ساعة. ومع ذلك، فإن التمثيل الغذائي ليس الآلية الأساسية لإنهاء عمل VMA" باسم النورإبينفرين المنطلق فيولوجيًا من الأعصاب النورأدرينالية. ينتج إنهاء انتقال النورأدرينالين عن عمليتين: الانتشار البسيط بعيدًا (انظر الشكل 4-6) أو NET عن موقع المستقبل (مع الأيض النهائي في البلازما أو الكبد) وإعادة الامتصاص في الطرف العصبي بواسطة في الخلايا الدبقية المحيطة بالمشبك أو الخلايا الأخرى.

الشكل 6-6

أعيد إنتاجه (باذن من). (MAO) وأوكسيداز أحادي الأمين (COMT) استقلاب الكاتيكولامينات بواسطة كاتيكولوميثيل ترانسفيراز جاردنر
علم الغدد الصماء الأساسي والسريري لجرينسبان، الطبعة التاسعة. نيويورك، نيويورك: ماكجرو هيل؛ 2011؛ DG, Shoback D:



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

Cotransmitters in Cholinergic & Adrenergic Nerves

كما ذكرنا سابقاً، تحتوي حويصلات الأعصاب الكولينية والأدرينالية على مواد أخرى بالإضافة إلى الناقل الأساسي، أحياناً في نفس الحويصلات وأحياناً في مجموعة حويصلات منفصلة. تم إدراج بعض المواد التي تم تحديدها حتى الآن في الجدول 6-1. العديد من هذه المواد هي أيضاً ناقلات أساسية في الأعصاب غير الأدرينالية وغير الكولينية الموصوفة في النص التالي. يبدو أنها تلعب عدة أدوار في وظيفة الأعصاب التي تطلق الأستيل كولين أو النورإبينفرين. في بعض الحالات، توفر عملاً أسرع أو أبطأ لتكملة أو

تعمل هذه الخلايا على تعديل تأثيرات الناقل العصبي الأساسي. كما تشارك في تثبيط ردود الفعل في نفس النهايات العصبية والطرفيات القريبة.

إن نمو الخلايا العصبية وتعبير الناقل العصبي في خلايا عصبية محددة هو عملية ديناميكية. على سبيل المثال، تؤثر العوامل العصبية المغذية التي تفرزها الأنسجة المستهدفة على نمو الخلايا العصبية وتكوين المشابك العصبية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تتغير الناقلات العصبية التي تفرزها مجموعة معينة من الخلايا العصبية استجابة لعوامل بيئية مثل دورة الضوء والظلام.

إن سبعين بالمائة من الوصفات الطبية في الولايات المتحدة الأمريكية أصبحت الآن إلكترونية. وقد أقر الكونجرس تشريعات تتعلق وبرنامج حوافز السجلات (MIPPA) بالوصف الإلكتروني للأدوية، بما في ذلك قانون تحسين الرعاية الطبية للمرضى ومقدمي الخدمات أو "برنامج الاستخدام الهادف". وقد فرضت السوق أنظمة (Medicaid) الصحية الإلكترونية للرعاية الطبية والرعاية الطبية السجلات الطبية الإلكترونية، وتعرضت للثناء والانتقاد الشديد. إنها ليست بالضرورة سياسة سيئة، ولكن الأهم من ذلك أنها غيرت الطريقة التي يمارس بها الأطباء الوصفات الطبية. فقد أصبح الأطباء جامعين للبيانات على حساب تقليص الوقت اللازم لتسجيل التاريخ السريري، وفي نهاية المطاف رعاية المرضى.

Receptor Name	Typical Locations	Result of Ligand Binding
Cholinoceptors		
Muscarinic M1	CNS neurons, sympathetic postganglionic neurons, some presynaptic sites	Formation of IP ₃ and DAG, increased intracellular calcium
Muscarinic M2	Myocardium, smooth muscle, some presynaptic sites; CNS neurons	Opening of potassium channels, inhibition of adenylyl cyclase
Muscarinic M3	Exocrine glands, vessels (smooth muscle and endothelium); CNS neurons	Like M1 receptor-ligand binding
Muscarinic M4	CNS neurons; possibly vagal nerve endings	Like M2 receptor-ligand binding

		Muscarinic M5	Vascular endothelium, especially cerebral vessels; CNS neurons	Like M1 receptor-ligand binding	
		Nicotinic NN	Postganglionic neurons, some presynaptic cholinergic terminals; pentameric receptors typically contain α - and β -type subunits only (see Chapter 7)	Opening of Na ⁺ , K ⁺ channels, depolarization	
		Nicotinic NM	Skeletal muscle neuromuscular end plates; pentameric receptors typically contain two α and β 1-type subunits in addition to γ and δ subunits	Opening of Na ⁺ , K ⁺ channels, depolarization	

AUTONOMIC RECEPTORS

تاريخيًا، أدت تحليلات النشاط البنيوي، مع المقارنات الدقيقة لقوة سلسلة من نظائر المستقبلات اللاإرادية المضادة والمحفزة، إلى تحديد أنواع فرعية مختلفة من المستقبلات اللاإرادية، بما في ذلك مستقبلات الكولين المسكارينية والنيكوتينية، ومستقبلات ومستقبلات الدوبامين (الجدول 2-6). بعد ذلك، سمح ربط الرابطة الموسومة بالنظائر بتقنية وتوصيف العديد من α و β الأدرينالية جزيئات المستقبلات. يوفر علم الأحياء الجزيئي الآن تقنيات لاكتشاف والتعبير عن الجينات التي تشفر المستقبلات ذات الصلة داخل هذه المجموعات (انظر الفصل 2)

الجدول 2-6

أنواع المستقبلات اللاإرادية الرئيسية

إن وظيفة مستقبلات بيتا 3 القلبية غير مفهومة بشكل جيد، ولكن لا يبدو أن تنشيطها يؤدي إلى تحفيز معدل ضربات القلب أو القوة.

تأين الأحماض الضعيفة والقواعد الضعيفة؛ معادلة هيندرسون هاسلباخ. بالنسبة لبعض الأدوية، فإن الإفراز النشط في الأنابيب الكلوية هو مسار إخراج مهم. تشارك البروتينات السكرية وناقلات الأيونات العضوية وناقلات الكاتيون العضوية في الإفراز الأنبوبي النشط لبعض الأدوية، ويمكن أن يؤدي تثبيط هذه الناقلات إلى تثبيط الإخراج الكلوي مع زيادة مصاحبة في تركيزات الدواء في المصل يتم التخلص من العديد من الأدوية جزئيًا بواسطة البروتينات السكرية، بما في ذلك الديجوكسين والسيكلوسبورين والدايبيغاتران والكولشيسين والدونوروبيسين والتاكروليموس. يمكن زيادة تركيز هذه الأدوية في البلازما بواسطة مثبطات البروتينات السكرية بما في ذلك الأميودارون والكلاريثروميسين والإريثروميسين والكيكوتوكونازول

ELECTRONIC PRESCRIBING (E-PRESCRIBING)

Adrenoceptors		
Alpha1	Postsynaptic effector cells, especially smooth muscle	Formation of IP ₃ and DAG, increased intracellular calcium
Alpha2	Presynaptic adrenergic nerve terminals, platelets, lipocytes, smooth muscle	Inhibition of adenylyl cyclase, decreased cAMP
Beta1	Postsynaptic effector cells, especially heart, lipocytes, brain; presynaptic adrenergic and cholinergic nerve terminals, juxtaglomerular apparatus of renal tubules, ciliary body epithelium	Stimulation of adenylyl cyclase, increased cAMP
Beta2	Postsynaptic effector cells, especially smooth muscle and cardiac muscle	Stimulation of adenylyl cyclase and increased cAMP. Activates cardiac Gi under some conditions.
Beta3	Postsynaptic effector cells, especially lipocytes; heart	Stimulation of adenylyl cyclase and increased cAMP ₁
Dopamine receptors		
D1 (DA1), D5	Brain; effector tissues, especially smooth muscle of the renal vascular bed	Stimulation of adenylyl cyclase and increased cAMP
D2 (DA2)	Brain; effector tissues, especially smooth muscle; presynaptic nerve terminals	Inhibition of adenylyl cyclase; increased potassium conductance
D3	Brain	Inhibition of adenylyl cyclase

D4

Brain, cardiovascular system

Inhibition of adenylyl
cyclase

وقد تم تسمية الأنواع الفرعية الأولية لمستقبلات الأستيل كولين على اسم القلويدات المستخدمة في الأصل في تحديدها: المسكارين والنيكوتين، وبالتالي المستقبلات المسكارينية والنيكوتينية. وفي حالة المستقبلات المرتبطة بالأعصاب النورادرينالينية، لم يكن استخدام أسماء المحفزات (النورادرينالين، والفينيليفرين، والأيزوبروتيرينول، وغيرها) عمليًا. لذلك، يستخدم مصطلح مستقبلات الأدرينالية على نطاق واسع لوصف المستقبلات التي تستجيب للكاتيكولامينات مثل النورادرينالين. وعلى سبيل القياس، يشير مصطلح مستقبلات الكولين إلى المستقبلات (المسكارينية والنيكوتينية) التي تستجيب للأستيل كولين. وفي أمريكا الشمالية، تم تسمية المستقبلات بشكل عام على اسم الأعصاب التي تعصبها عادةً؛ وبالتالي، المستقبلات الأدرينالية (أو النورادرينالينية) والمستقبلات الكولينية. يمكن تقسيم الفئة العامة من المستقبلات الأدرينالية إلى مستقبلات الأدرينالية، ومستقبلات الأدرينالية، ومستقبلات الدوبامين التي لا يُنظر إليها على أنها مستقبلات الأدرينالية على أنها مستقبلات على أساس انتقائية كل من المحفزات والمثبطات وعلى أسس جينية. أدى تطوير عقاقير حجب أكثر انتقائية إلى تسمية فئات فرعية داخل هذه الأنواع الرئيسية؛ على سبيل المثال، داخل فئة في كل من الانتقائية المحفزة والمثبطة. يتم تقديم أمثلة على هذه العقاقير $\alpha 1$ و $\alpha 2$ تختلف مستقبلات α ، المستقبلات الأدرينالية الانتقائية في الفصول التالية.

NONADRENERGIC, NONCHOLINERGIC (NANC) NEURONS

من المعروف منذ سنوات عديدة أن الأنسجة المؤثرة للإرادية (مثل الأمعاء والمجاري الهوائية والمثانة) تحتوي على ألياف عصبية لا الحركية والحسية في هذه الأنسجة NANC تظهر الخصائص الهيستولوجية الكيميائية للألياف الكولينية أو الأدرينالية. توجد ألياف وعلى الرغم من أن الببتيدات هي المواد الناقلة الأكثر شيوعًا الموجودة في هذه النهايات العصبية، إلا أن مواد أخرى، مثل أكسيد النيتريك سينثيز والبيورينات، موجودة أيضًا في العديد من النهايات العصبية (انظر الجدول 6-1). يمكن أن يتسبب الكابسيين، وهو من هذه الخلايا العصبية، وإذا تم إعطاؤه بجرعات عالية، فإنه يؤدي (P خاصة المادة) سم مشتق من الفلفل الحار، في إطلاق الناقل إلى تدمير الخلية العصبية

إن الجهاز المعوي في جدار الأمعاء (انظر الشكل 6-2) هو أكثر الأنظمة التي تمت دراستها على نطاق واسع والتي تحتوي على خلايا بالإضافة إلى الألياف الكولينية والأدرينالية. ففي الأمعاء الدقيقة، على سبيل المثال، تحتوي هذه الخلايا NANC عصبية من نوع وبيبتيد مرتبط بجين، (NO، الذي ينتج أكسيد النيتريك) العصبية على واحد أو أكثر من العناصر التالية: إنزيم أكسيد النيتريك سينثيز، (السيروتونين، 5HT) الكالسيونين، وكوليسستوكينين، ودينورفين، وإينكيفالين، وبيبتيد مطلق للغاسترين، و5هيدروكسي تريبتامين، وتحتوي بعض الخلايا العصبية على ما (VIP) وبيبتيد معوي فعال في الأوعية الدموية، P وسوماتوستاتين، والمادة Y، وبيبتيد عصبي يصل إلى خمسة ناقلات مختلفة

ربما يكون من الأفضل تسمية الألياف الحسية في الأنظمة غير الأدرينالية وغير الكولينية بألياف "الألياف الحسية الصادرة" أو "الألياف المؤثرة الحسية المحلية" لأنها، عند تنشيطها بواسطة مدخل حسي، تكون قادرة على إطلاق ببتيديات ناقلة من النهاية الحسية نفسها، ومن فروع المحور المحلي، ومن الأطراف الجانبية التي تنتهي في العقد اللاإرادية. هذه الببتيديات هي منشطات قوية في العديد من أنسجة المؤثرة اللاإرادية.

يمكن أن يتأثر أيضًا الإخراج الكلوي للدواء النشط بالعلاج الدوائي المتزامن. قد يتأثر الإخراج الكلوي للأدوية التي تحتوي على أحماض ضعيفة أو قواعد ضعيفة بأدوية أخرى تؤثر على درجة حموضة البول. ويرجع هذا إلى التغيرات في تأين الدواء المستهدف، كما هو موضح في الفصل 1 تحت

إن عدم التوافق الفيزيائي الكيميائي يشكل مصدر قلق خاص عند التخطيط للإعطاء عن طريق الحقن. على سبيل المثال، لا ينبغي خلط بعض مستحضرات الإنسولين. وعلى نحو مماثل، فإن الإعطاء المتزامن لمضادات الحموضة أو المنتجات ذات المحتوى العالي من المعادن قد يؤثر على امتصاص العديد من الأدوية في الأمعاء، مثل التتراسيكلينات. النشرة الداخلية للدواء ودليل الأدوية القابلة للحقن (انظر المراجع) من المصادر الجيدة لهذه المعلومات.

		Effect of			
		Sympathetic Activity		Parasympathetic Activity	
Organ	Action ¹	Receptor ²	Action	Receptor ²	
Eye					
Iris radial muscle	Contracts	α_1	—	—	
Iris circular muscle	—	—	Contracts	M3	

Ciliary muscle	[Relaxes]	β	Contracts	M3
Heart				
Sinoatrial node	Accelerates	β_1, β_2	Decelerates	M2

FUNCTIONAL ORGANIZATION OF AUTONOMIC ACTIVITY

تتكامل الوظيفة اللاإرادية وتنظم على مستويات عديدة، من الجهاز العصبي المركزي إلى الخلايا المؤثرة. وتستخدم أغلب عمليات التنظيم ردود الفعل السلبية، ولكن تم تحديد العديد من الآليات الأخرى. وتعتبر ردود الفعل السلبية مهمة بشكل خاص في استجابات الجهاز العصبي اللاإرادي لتناول الأدوية اللاإرادية.

Central Integration

وعلى أعلى مستوى. الدماغ المتوسط والنخاع الشوكي. تتكامل أقسام الجهاز العصبي اللاودي والجهاز الصماء مع بعضها البعض، من خلال المدخلات الحسية، والمعلومات الواردة من مراكز الجهاز العصبي المركزي الأعلى، بما في ذلك القشرة المخية. وتبلغ هذه التفاعلات حداً جعل الباحثين الأوائل يطلقون على الجهاز الباراسمبثاوي اسم الجهاز المغذي (أي الذي يؤدي إلى النمو) والذي يستخدم "للراحة والهضم"، والجهاز الودي اسم الجهاز المحفز للإنفاق (أي الذي يؤدي إلى إنفاق الطاقة)، والذي يتم تنشيطه للقتال أو الهروب". ورغم أن مثل هذه المصطلحات لا تقدم إلا القليل من البصيرة في الآليات المعنية، فإنها تقدم أوصافاً بسيطة" تنطبق على العديد من أفعال هذه الأنظمة (الجدول 3-6). على سبيل المثال، يعد تباطؤ القلب وتحفيز النشاط الهضمي من الأفعال، النمذجية لحفظ الطاقة وتخزينها في الجهاز الباراسمبثاوي. وعلى النقيض من ذلك، فإن تحفيز القلب، وارتفاع نسبة السكر في الدم وانقباض الأوعية الدموية الجلدية هي استجابات تنتج عن إفرازات الجهاز الودي والتي تناسب القتال أو النجاة من الهجوم.

الجدول 3-6

التأثيرات المباشرة لنشاط العصب اللاإرادي على بعض أجهزة الأعضاء. التأثيرات الدوائية للعصب اللاإرادي متشابهة ولكنها ليست متطابقة (انظر النص).

Ectopic pacemakers	Accelerates	β_1, β_2	—	—
Contractility	Increases	β_1, β_2	Decreases (atria)	M ₂
Blood vessels				
Skin, splanchnic vessels	Contracts	α	—	—
Skeletal muscle vessels	Relaxes	β_2	—	—
	[Contracts]	α	—	—
	Relaxes ³	M ₃	—	—
Endothelium of vessels in heart, brain, viscera	—	—	Synthesizes and releases EDRF ⁴	M ₃ , M ₅ ⁵
Bronchiolar smooth muscle	Relaxes	β_2	Contracts	M ₃
Gastrointestinal tract				
Smooth muscle				
Walls	Relaxes	α_2, β_2	Contracts ⁷	M ₃
Sphincters	Contracts	α_1	Relaxes	M ₃
Secretion	[Decreases]	α_2	Increases	M ₃
Genitourinary smooth muscle				
Bladder wall	Relaxes	β_2	Contracts ⁷	M ₃
Sphincter	Contracts	α_1	Relaxes	M ₃
Uterus, pregnant	Relaxes	β_2	—	...
	Contracts	α	Contracts	M ₃
Penis, seminal vesicles	Ejaculation	α	Erection	M
Skin				
Pilomotor smooth muscle	Contracts	α	—	—
Sweat glands			—	—
Eccrine	Increases	M	—	—
Apocrine (stress)	Increases	α	—	—

يتم عرض الإجراءات الأقل أهمية بين قوسين 1

مسكاريني، M، بيتا؛ β ألفا؛ α ، نوع المستقبل المحدد 2

تحتوي العضلات الملساء الوعائية في العضلات الهيكلية على ألياف موسعة كولينية متعاطفة 3

والذي يسبب توسعًا، (EDRF) تفرز بطانة معظم الأوعية الدموية عامل الاسترخاء المشتق من بطانة الأوعية الدموية -4 ملحوظًا للأوعية الدموية، استجابةً للمحفزات المسكارينية. تعصب الألياف الباراسمبثاوية المستقبلات المسكارينية في الأوعية الموجودة في الأحشاء والدماغ، وتعصب الألياف الكولينية الودية الأوعية الدموية للعضلات الهيكلية. لا يتم عصب المستقبلات المسكارينية في الأوعية الأخرى في الدورة الدموية الطرفية وتستجيب فقط للمحفزات المسكارينية الدائرية

M5. تتوسع الأوعية الدموية الدماغية استجابة لتنشيط مستقبل 5-

ربما من خلال تثبيط ما قبل المشبكي للنشاط الباراسمبثاوي 6

قد يكون العصب الكوليني للمستقيم والأعضاء البولية التناسلية متعاطفًا تشريحيًا؛ انظر المربع: التدفق العجزي الودي 7

يمكن تحفيز أو تثبيط عملية التمثيل الغذائي للأدوية عن طريق العلاج المتزامن، وتتراوح أهمية التأثير من ضئيل إلى كبير. يحدث التمثيل الغذائي للأدوية في المقام الأول في الكبد وجدار الأمعاء الدقيقة، ولكن المواقع الأخرى تشمل البلازما والرئة والكلية. يمكن أن يحدث تحريض إنزيمات السيتوكروم بي 450 في الكبد والأمعاء الدقيقة بسبب أدوية مثل الباربيتورات، والبوسنتان، والكاربامازيبين والإيفافيرينز، والنيفيرابين، والفينيتوين، والبريميديون، والريفامبين، والريفابوتين، ونبته سانت جون. يمكن لمحفزات الإنزيم أيضًا زيادة نشاط عملية التمثيل الغذائي في المرحلة الثانية مثل الجلوكورونيد. لا يحدث تحريض الإنزيم بسرعة؛ تحدث التأثيرات القصوى عادةً بعد 7-14 يومًا وتتطلب وقتًا مساويًا أو أطول لتتبدد بعد إيقاف محفز الإنزيم. يحدث تثبيط التمثيل الغذائي بشكل عام بشكل أسرع من تحفيز الإنزيم وقد يبدأ بمجرد أن يصبح تركيز المثبط في الأنسجة كافيًا للتسبب في انخفاض نشاط الإنزيم. ومع ذلك، إذا كان عمر النصف للدواء المتأثر (الموضوع) طويلًا، فقد يستغرق الأمر أسبوعًا أو أكثر (3-4 أنصاف عمر) للوصول إلى تركيز مصل ثابت جديد، تشمل الأدوية التي قد تثبط أيض السيتوكروم بي 450 للأدوية الأخرى: الأميودارون، والأندروجينات، والأنازانافير، والكلورامفينيكول، والسيميبتيدين، والسبيروفلوكساسين، والكلاريثروميسين، والسيلوكسبورين، والدبلافيردين، والدبليتازيم، والدبفينهيدرامين، والدبسيلفرام، والإريثروميسين، والفلوكونازول، والفلوكستين، والفلووفوكسامين، والفورانوكومارين (مواد موجودة في عصير الجريب، فروت)، والإندينايفير، والإيزونيازيد، والإيتراكونازول، والكيكوتونازول، والميترونيدازول، والميكسليتتين، والميكونازول، والأوميبرازول، والباروكستين، والكينيدين، والريتونافير، والسلفاميثيزول، والسلفاميثوكسازول، والفيراباميل، والفوريكونازول، والزافيرلوكاست، والزيلوتون.

غالبًا ما ينتج وصف دواء غير مناسب لمريض معين عن الفشل في التعرف على موانع الاستعمال التي تفرضها أمراض أخرى قد يعاني منها المريض، أو الفشل في الحصول على معلومات حول الأدوية الأخرى التي يتناولها المريض (بما في ذلك الأدوية التي لا تحتاج إلى

Metabolic functions				
Liver	Gluconeogenesis	β_2, α	—	—
Liver	Glycogenolysis	β_2, α	—	—
Fat cells	Lipolysis	β_3	—	—
Kidney	Renin release	β_1	—	—

وصفة طبية)، أو الفشل في التعرف على عدم التوافق الفيزيائي الكيميائي المحتمل بين الأدوية التي قد تتفاعل مع بعضها البعض. يتم سرد موانع استعمال الأدوية في وجود أمراض أخرى أو خصائص حركية دوائية في المناقشات الخاصة بالأدوية الموصوفة في هذا الكتاب. عادةً ما تحتوي النشرة الداخلية للشركة المصنعة على معلومات مماثلة. يتم سرد العديد من التفاعلات الدوائية المهمة في الفصل 67 من هذا الكتاب وكذلك في النشرات الداخلية وقواعد بيانات التفاعلات الدوائية.

وعلى مستوى أكثر دقة من التفاعلات في جذع الدماغ والنخاع والحبل الشوكي، توجد تفاعلات تعاونية مهمة بين الجهازين السمبثاوي واللاودي. ففي بعض الأعضاء، تمارس الألياف الحسية المرتبطة بالجهاز السمبثاوي سيطرة منعكسة على التدفق الحركي في الجهاز السمبثاوي. وبالتالي، فإن ألياف مستقبلات الضغط الحسية في الجيب السباتي في العصب اللساني البلعومي لها تأثير كبير على التدفق الودي من المركز الحركي الوعائي. ويوصف هذا المثال بمزيد من التفصيل في النص التالي. وعلى نحو مماثل، تؤثر الألياف الحسية اللاودية في جدار المثانة البولية بشكل كبير على التدفق المثبط الودي إلى ذلك العضو. وفي الجهاز العصبي المعوي، تتشابه الألياف الحسية من جدار المشبك المعوي مع كل من الخلايا العصبية الحركية قبل العقدة وبعد العقدة التي تتحكم في العضلات الملساء المعوية والخلايا الإفرازية (انظر الشكل 6-2).

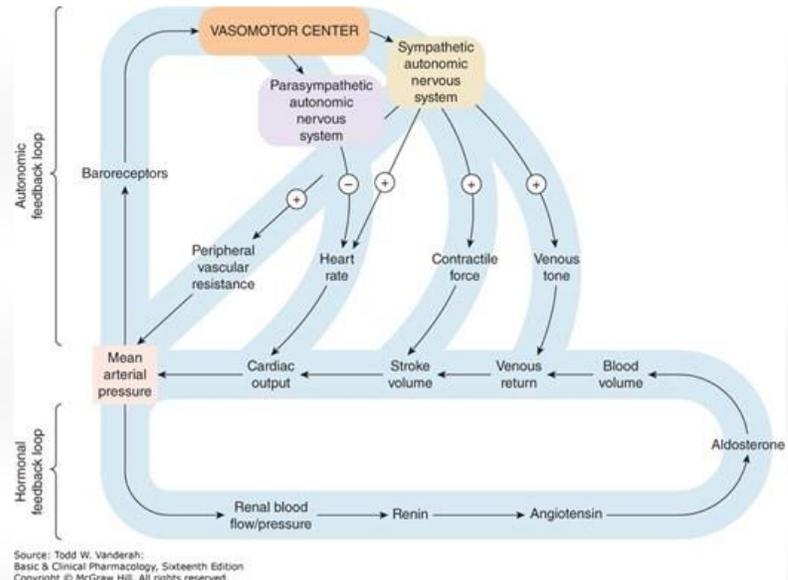
A. تكامل وظائف القلب والأوعية الدموية

إن ردود الفعل اللاإرادية مهمة بشكل خاص في فهم الاستجابات القلبية الوعائية للأدوية اللاإرادية. وكما هو موضح في الشكل 6-7، فإن المتغير الأساسي المتحكم فيه في وظيفة القلب والأوعية الدموية هو ضغط الدم الشرياني المتوسط. وفي غياب التحكم اللاإرادي يكتسب معدل ضربات القلب قيمة جوهرية أعلى قليلاً من معدل الراحة الطبيعي - أي أن معدل ضربات القلب أثناء الراحة في قلب الإنسان المزروع يتراوح بين 110 و130 نبضة في الدقيقة. وهذا يشير إلى أن معدل ضربات القلب في الإنسان السليم أثناء الراحة يهيمن عليه النغمة اللاودية، مما يخفض معدل ضربات القلب إلى نطاق يتراوح بين 70 و80 نبضة في الدقيقة. إن التغيرات في أي متغير يساهم في ضغط الدم الشرياني المتوسط (على سبيل المثال، زيادة مقاومة الأوعية الدموية الطرفية الناجمة عن الدواء) تثير استجابات ثانوية قوية للتوازن الداخلي تميل إلى التعويض عن التغيير المستحث مباشرة. وقد تكون الاستجابة التوازنية كافية للحد من التغيير في ضغط الدم الشرياني المتوسط وعكس تأثيرات الدواء على معدل ضربات القلب. ويوفر التسريب البطيء للنورإبينفرين مثلاً مفيداً. ينتج هذا العامل تأثيرات مباشرة على كل من العضلات الوعائية والقلبية. إن النورادرينالين هو مضيق للأوعية الدموية قوي، ويزيد من الضغط الشرياني المتوسط عن طريق زيادة المقاومة الوعائية الطرفية. وفي غياب التحكم في ردود الفعل - في المريض الذي خضع لعملية زرع قلب على سبيل المثال - فإن تأثير الدواء على القلب يكون تحفيزياً أيضاً؛ أي أنه يزيد من معدل ضربات القلب والقوة الانقباضية. ومع ذلك، في الشخص الذي يتمتع بردود فعل سليمة، فإن الاستجابة السلبية لارتفاع ضغط الدم الشرياني المتوسط

تسبب انخفاض تدفق العصب الودي إلى القلب وزيادة قوية في إفرازات العصب الباراسمبثاوي (العصب المبهم) عند منظم ضربات يتم التوسط في هذه الاستجابة من خلال زيادة إطلاق الأعصاب المستقبلية للضغط في الجيب ([SA] العقدة الجيبية الأذينية) القلب السباتي والقوس الأبهري. يؤدي زيادة نشاط مستقبلات الضغط إلى انخفاض تدفق العصب الودي المركزي وزيادة تدفق العصب المبهم. ونتيجة لذلك، فإن التأثير الصافي للجرعات العادية من النورادرينالين الرافع للضغط في الشخص الطبيعي هو إنتاج زيادة ملحوظة في المقاومة الوعائية الطرفية، وزيادة في ضغط الدم الشرياني المتوسط، وغالبًا، تباطؤ معدل ضربات القلب. إن ببطء القلب وهو الاستجابة التعويضية المنعكسة التي يثيرها هذا العامل، هو عكس الفعل المباشر للدواء تمامًا؛ ومع ذلك، يمكن التنبؤ به تمامًا إذا تم فهم تكامل وظيفة القلب والأوعية الدموية بواسطة الجهاز العصبي اللاإرادي.

الشكل 7-6

التحكم اللاإرادي والهرموني في وظائف القلب والأوعية الدموية. لاحظ وجود حلقتين تغذية مرتدة: حلقة الجهاز العصبي اللاإرادي والحلقة الهرمونية. يؤثر الجهاز العصبي الودي بشكل مباشر على أربعة متغيرات رئيسية: المقاومة الوعائية الطرفية، ومعدل ضربات القلب، والقوة، والتوتر الوريدي. كما أنه ينظم بشكل مباشر إنتاج الرينين (غير موضح). يؤثر الجهاز العصبي اللاودي بشكل مباشر على بشكل مباشر من المقاومة الوعائية II معدل ضربات القلب. بالإضافة إلى دوره في تحفيز إفراز الألدوستيرون، يزيد الأنجيوتنسين الطرفية ويسهل التأثيرات الودية (غير موضح). التأثير الصافي للتغذية الراجعة لكل حلقة هو التعويض عن التغيرات في ضغط الدم الشرياني. وبالتالي، فإن انخفاض ضغط الدم بسبب فقدان الدم من شأنه أن يثير زيادة تدفق الودي وإطلاق الرينين. وعلى العكس من ذلك، فإن الضغط المرتفع بسبب إعطاء دواء مضيق للأوعية من شأنه أن يسبب انخفاض تدفق الودي، وانخفاض إطلاق الرينين وزيادة تدفق العصب الباراسمبثاوي (المبهم).



Source: Todd W. Vanderah: Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

B. التنظيم قبل المشبكي

إن مبدأ التحكم بالتغذية الراجعة السلبية موجود أيضاً على المستوى قبل المشبكي للوظيفة اللاإرادية. وقد ثبت وجود آليات تحكم مثبطة للتغذية الراجعة قبل المشبكي المهمة في معظم النهايات العصبية. وتتضمن إحدى الآليات الموثقة جيداً مستقبل ألفا 2 الموجود على النهايات العصبية النورادرينالية. ويتم تنشيط هذا المستقبل بواسطة النورادرينالين والجزيئات المماثلة؛ ويعمل التنشيط على تقليل المزيد من إطلاق النورادرينالين من هذه النهايات العصبية (الجدول 6-4). وتتضمن آلية هذا التأثير الذي يتوسطه البروتين ج تثبيط تيار الكالسيوم الداخلي الذي يسبب اندماج الحويصلات وإطلاق الناقل. وعلى العكس من ذلك، يبدو أن مستقبل بيتا قبل المشبكي يسهل إطلاق النورادرينالين من بعض الخلايا العصبية الأدرينالية. وتسمى المستقبلات قبل المشبكية التي تستجيب للمادة الناقلة الأولية التي تطلقها النهاية العصبية بالمستقبلات الذاتية. عادةً ما تكون المستقبلات الذاتية مثبطة، ولكن بالإضافة إلى مستقبلات بيتا المثيرة على الألياف النورادرينالية، فإن العديد من الألياف الكولينية، وخاصة الألياف الحركية الجسدية، تحتوي على مستقبلات ذاتية نيكوتينية مثيرة.

الجدول 4-6

تأثيرات المستقبلات الذاتية والمستقبلات غير المتجانسة والتعديلية على النهايات العصبية في المشابك الطرفية 1

Transmitter/Modulator	Receptor Type	Neuron Terminals Where Found
Inhibitory effects		
Acetylcholine	M2, M4	Adrenergic, enteric nervous system
Norepinephrine	Alpha2	Adrenergic
Dopamine	D2; less evidence for D1	Adrenergic
Serotonin (5-HT)	5-HT1, 5-HT2, 5-HT3	Cholinergic preganglionic
ATP, ADP	P2Y	Adrenergic autonomic and ENS cholinergic neurons
Adenosine	A1	Adrenergic autonomic and ENS cholinergic neurons
Histamine	H3, possibly H2	H3 type identified on CNS adrenergic and serotonergic neurons
Enkephalin	Delta (also mu, kappa)	Adrenergic, ENS cholinergic
Neuropeptide Y	Y1, Y2 (NPY)	Adrenergic, some cholinergic
Prostaglandin E1, E2	EP3	Adrenergic
Excitatory effects		
Epinephrine	Beta2	Adrenergic, somatic motor cholinergic
Acetylcholine	N	Somatic motor cholinergic
Angiotensin II	AT1	Adrenergic

قائمة مؤقتة. لا شك أن عدد أجهزة الإرسال والمواقع سوف يزداد مع إجراء المزيد من الأبحاث 1

لا يقتصر التحكم في إطلاق الناقل العصبي على التعديل الذي يقوم به الناقل العصبي نفسه. تحمل النهايات العصبية أيضًا مستقبلات تنظيمية تستجيب للعديد من المواد الأخرى. قد يتم تنشيط هذه المستقبلات غير المتجانسة بواسطة مواد يتم إطلاقها من نهايات عصبية أخرى تتشابك مع النهاية العصبية. على سبيل المثال، تتشابك بعض الألياف المبهمة في مشبك عضلة القلب مع النهايات العصبية النورادرينالية الودية وتمنع إطلاق النورادرينالين. بدلاً من ذلك، قد تنتشر ريبطات هذه المستقبلات إلى المستقبلات من الدم أو من الأنسجة القريبة. تم إدراج بعض الناقلات والمستقبلات التي تم تحديدها حتى الآن في الجدول 6-4. من المحتمل أن يحدث التنظيم قبل المشبكي بواسطة مجموعة متنوعة من المواد الكيميائية الذاتية في جميع المشابك.

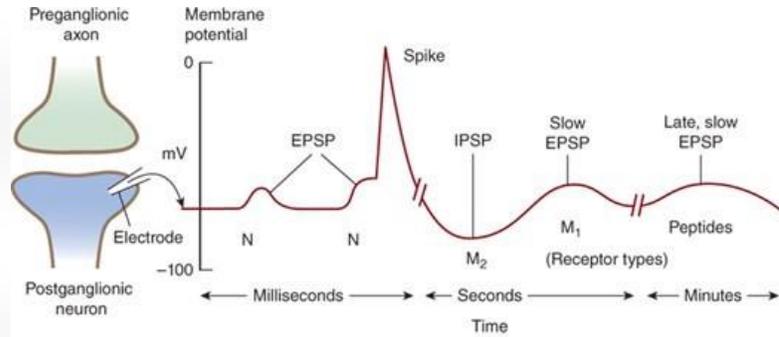
ج. التنظيم ما بعد المشبكي

يمكن النظر إلى التنظيم ما بعد المشبكي من منظورين: التعديل من خلال النشاط السابق في المستقبل الأساسي (الذي قد يزيد أو ينقص من عدد المستقبلات أو يقلل من حساسية المستقبلات؛ انظر الفصل 2)، والتعديل من خلال أحداث متزامنة أخرى.

وقد تم توثيق الآلية الأولى بشكل جيد في العديد من أنظمة المستقبلات المؤثرة. ومن المعروف أن التنظيم الصاعد والتنظيم الهابط يحدثان استجابة لانخفاض أو زيادة تنشيط المستقبلات على التوالي. ويحدث شكل متطرف من التنظيم الصاعد بعد إزالة العصب في بعض الأنسجة، مما يؤدي إلى فرط حساسية الأنسجة تجاه المنشطات من هذا النوع من المستقبلات. ففي العضلات الهيكلية، على سبيل المثال، تقتصر مستقبلات النيكوتين عادة على مناطق الصفحة النهائية التي تقع تحت النهايات العصبية الحركية الجسدية ويؤدي إزالة العصب الجراحي أو الرضحي إلى تكاثر ملحوظ لمستقبلات الكولين النيكوتينية على جميع أجزاء الألياف، بما في ذلك المناطق التي لم تكن مرتبطة سابقًا بأي تقاطعات عصبية حركية. وتحدث فرط الحساسية الدوائية المرتبطة بفرط الحساسية الناتج عن إزالة العصب في أنسجة المؤثر اللاإرادي بعد تناول الأدوية التي تستنفذ مخزون الناقل وتمنع تنشيط المستقبلات ما بعد المشبكية لفترة زمنية كافية. على سبيل المثال، يمكن أن يؤدي تناول جرعات كبيرة من الريزيربين لفترات طويلة، وهو مادة تستنزف النورإبينفرين وتمنع إعادة امتصاص النورإبينفرين في الحويصلات، إلى زيادة حساسية الخلايا المؤثرة في العضلات الملساء وعضلات القلب التي تخدمها الألياف الودية المستنفدة.

تتضمن الآلية الثانية تعديل حدث المستقبل الناقل الأولي من خلال الأفعال التي تثيرها نفس الناقلات أو غيرها من الناقلات التي تعمل على مستقبلات ما بعد المشبك المختلفة. يعد النقل العقدي مثالاً جيداً لهذه الظاهرة (الشكل 6-8). يتم تنشيط الخلايا ما بعد تثير الإمكانات ما بعد (NN) العقدية (إزالة الاستقطاب) نتيجة لارتباط ريبطة مناسبة بمستقبل الأستيل كولين النيكوتيني العصبي إمكانية عمل منتشرة إذا تم الوصول إلى العتبة. غالبًا ما يتبع هذا الحدث إمكانية ما بعد (EPSP) المشبكية السريعة الإثارة الناتجة الصغيرة والتي تتطور ببطء ولكنها أطول أمداً. يتضمن هذا الاستقطاب المفرط فتح قنوات (IPSP) المشبك المثبطة البطيئة إمكانية ما بعد المشبك المثبطة البطيئة الصغيرة الناتجة عن إغلاق قنوات IPSP يتبع M2 البوتاسيوم بواسطة مستقبلات الكولين المتأخرة والبطيئة جدًا بواسطة الببتيدات المنطلقة من EPSP أخيراً، قد يتم إثارة M1 البوتاسيوم المرتبطة بمستقبلات الكولين ألياف أخرى. تعمل هذه الإمكانات البطيئة على تعديل استجابة الخلية ما بعد المشبكية للنشاط العصبي قبل المشبكي الإثاري الأولي اللاحق. (انظر الفصل 21 للحصول على أمثلة إضافية)

في خلية عقدية مستقلة. قد تخضع الخلية العصبية ما بعد العقدية (EPSP و IPSP) الجهدان ما بعد المشبكيان المثبران والمثبطان EPSP الموضحة على اليسار مع قطب تسجيل لتغيرات الجهد الغشائي الموضحة تخطيطيًا في التسجيل. تبدأ الاستجابة باستجابتين ربما يتم، IPSP الثانية، التي تتجاوز العتبة، جهد فعل، يتبعه EPSP الأولى لا تصل إلى العتبة. تثير، (N) لتنشيط مستقبل النيكوتين أبطأ ويعتمد EPSP بدوره IPSP (مع مشاركة محتملة من تنشيط مستقبل الدوبامين). يتبع M2 استثارته بواسطة تنشيط مستقبل. ويتبع هذا أحيانًا جهد إثارة ما بعد المشبكية أبطأ مستحثًا بالببتيد، M1 على



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

PHARMACOLOGIC MODIFICATION OF AUTONOMIC FUNCTION

نظرًا لأن النقل يتضمن آليات متشابهة (على سبيل المثال، العقدية) ومختلفة (على سبيل المثال، مستقبلات الخلايا المؤثرة) في أجزاء مختلفة من الجهاز العصبي اللاإرادي، فإن بعض الأدوية تنتج تأثيرات أقل انتقائية، في حين أن البعض الآخر محدد للغاية في أفعاله. يتم تقديم ملخص للخطوات في نقل النبضات، من الجهاز العصبي المركزي إلى الخلايا المؤثرة اللاإرادية، في الجدول 5-6. الأدوية التي تمنع انتشار جهد الفعل (المخدرات الموضعية وبعض السموم الطبيعية) غير انتقائية للغاية في عملها، لأنها تعمل على عملية مشتركة بين جميع الخلايا العصبية. من ناحية أخرى، الأدوية التي تعمل على العمليات الكيميائية الحيوية التي تشارك في تخليق الناقل وتخزينه أكثر انتقائية، لأن الكيمياء الحيوية لكل ناقل تختلف، على سبيل المثال، تخليق النورإبينفرين مختلف تمامًا عن تخليق الأستيل كولين: يوفر تنشيط أو حصار مستقبلات الخلايا المؤثرة أقصى قدر من المرونة والانتقائية للتأثير الذي يمكن تحقيقه بالأدوية المتاحة حاليًا. يمكن التمييز بسهولة بين مستقبلات الأدرينالية ومستقبلات الكولين. علاوة على ذلك، يمكن غالبًا تنشيط مجموعات فرعية من المستقبلات الفردية أو حجبتها بشكل انتقائي داخل كل نوع رئيسي. يتم تقديم بعض الأمثلة في المربع: علم الأدوية للعين، من الممكن تحقيق انتقائية أكبر في المستقبل باستخدام الأدوية التي تستهدف عمليات ما بعد المستقبلات، على سبيل المثال مستقبلات الرسل الثانوية.

تتضمن الآليات التي تؤثر بها تفاعلات الأدوية على توزيع الدواء (1) المنافسة على ربط بروتين البلازما، (2) الإزاحة من مواقع ربط الأنسجة، و(3) التغيرات في الحواجز النسيجية المحلية، على سبيل المثال، تثبيط بروتين سكيري في حاجز الدم في الدماغ. وعلى الرغم من أن المنافسة على ربط بروتين البلازما يمكن أن تزيد من التركيز الحر (وبالتالي التأثير) للدواء النازح في البلازما، فإن الزيادة ستكون مؤقتة بسبب الزيادة التعويضية في توزيع الدواء. وقد تم التأكيد بشكل مبالغ فيه على الأهمية السريرية لإزاحة ربط البروتين؛ تشير الأدلة الحالية إلى أن مثل هذه التفاعلات من غير المرجح أن تؤدي إلى آثار ضارة. يميل الإزاحة من مواقع ربط الأنسجة إلى زيادة تركيز الدواء النازح في الدم بشكل مؤقت.

INAPPROPRIATE DRUG PRESCRIPTIONS

Process Affected	Drug Example	Site	Action
Action potential propagation	Local anesthetics, tetrodotoxin, saxitoxin	Nerve axons	Block voltage-gated sodium channels; block conduction
Transmitter synthesis	Hemicholinium	Cholinergic nerve terminals: membrane	Block uptake of choline and slow ACh synthesis
	α -Methyltyrosine (metyrosine)	Adrenergic nerve terminals and adrenal medulla: cytoplasm	Inhibits tyrosine hydroxylase and blocks synthesis of catecholamines
Transmitter storage	Vesamicol	Cholinergic terminals: VAT on vesicles	Prevents storage, depletes
	Reserpine, tetrabenazine	Adrenergic terminals: VMAT on vesicles	Prevents storage, depletes
Transmitter release	Many	Nerve terminal membrane receptors	Modulate release
	ω -Conotoxin GVIA	Nerve terminal calcium channels	Reduces transmitter release
	Amifampridine	Blocks nerve terminal K channels	Increases transmitter release by prolonging action potential and increasing calcium influx
	Domoic acid	Nerve terminal kainate receptors (primarily CNS; see Chapter 21)	Modulates transmitter release by altering calcium influx/release

		Botulinum toxin	Cholinergic vesicles	Prevents ACh release
		α -Latrotoxins	Cholinergic and adrenergic vesicles	Causes explosive transmitter release
		Tyramine, amphetamine	Adrenergic nerve terminals	Promote transmitter release
Transmitter reuptake after release		Cocaine, tricyclic antidepressants, SNRI antidepressants	Adrenergic nerve terminals, NET	Inhibit uptake; increase transmitter effect on postsynaptic receptors
Receptor activation or blockade		Norepinephrine	Receptors at adrenergic junctions	Binds and activates α receptors; causes contraction
		Phentolamine	Receptors at adrenergic junctions	Binds α receptors; prevents activation
		Isoproterenol	Receptors at adrenergic junctions	Binds β receptors; activates adenylyl cyclase

الجدول 5-6

خطوات النقل اللاإرادي: تأثيرات بعض الأدوية

سم سمكة المنتفخة، سمندل كاليفورنيا1

سموم جونيا ولاكس (كائن المد الأحمر)2

النورايبييفرين، والدوبامين، وأستيل كولين، والأنجيوتنسين الثاني، ومختلف أنواع البروستاجلاندين، وما إلى ذلك -3

قد يتأثر امتصاص الجهاز الهضمي للأدوية باستخدام المتزامن لعوامل أخرى (1) لها مساحة سطح كبيرة يمكن امتصاص الدواء عليها، (2) ترتبط أو تتشابك، (3) تغير درجة حموضة المعدة، (4) تغير حركة الجهاز الهضمي، أو (5) تؤثر على بروتينات النقل مثل بروتينات الجلوكوبروتين وناقلات الأنيونات العضوية. يجب التمييز بين التأثيرات على معدل الامتصاص والتأثيرات على مدى الامتصاص. نادراً ما يكون الانخفاض في معدل امتصاص الدواء فقط مهمًا سريريًا، في حين أن الانخفاض في مدى الامتصاص مهم سريريًا إذا أدى إلى تركيزات مصل دون العلاجية. وبالمثل، يمكن أن تؤدي زيادة مدى الامتصاص إلى نتائج سلبية للمريض.

يُقرأ بشكل خاطئ على ("µg") يجب أن تكتب دائمًا. يجب كتابة هذه الوحدة دائمًا على الجرعات بالميكروجرام لأن الشكل المختصر أي جرعة زائدة بمقدار 1000 ضعف! لا ينبغي ملء الطلبات الخاصة بالأدوية التي تحدد فقط عدد وحدات الجرعة وليس "mg" أنه الجرعة الإجمالية المطلوبة إذا كان هناك أكثر من وحدة جرعة واحدة لهذا الدواء. على سبيل المثال، طلب "أنبولة واحدة من الفوروسيميد" غير مقبول لأن الفوروسيميد متوفر في أمبولات تحتوي على 20 أو 40 أو 100 مجم من الدواء. يجب استخدام (إن وجد) فقط ليعني "العين اليمنى"؛ فقد تم استخدامه لـ "كل يوم" وتسبب في إعطاء الأدوية بشكل غير مناسب في "OD" الاختصار من ٠ مما يؤدي إلى أربع جرعات يوميًا بدلا، "QID" لأنه غالبًا ما يُقرأ على أنه "QD" أو "QD" العين. وبالمثل، لا ينبغي استخدام "MP(حمض أمينوساليسيليك 5)، و"6"ASA(الأسبرين)، و"5"ASA" واحدة. لا ينبغي استخدام الاختصارات مثل وما إلى ذلك؛ بل ينبغي كتابة أسماء الأدوية. فالكتابة غير الواضحة قد تكون قاتلة عندما تكون الأدوية، (6mercaptopurine) المتاحة بأسماء متشابهة ولكن تأثيراتها مختلفة للغاية، على سبيل المثال، أبيكسابان وأريبيبرازول، وميثوتركسيت وميتولازون. وفي هذه الحالة، من الأفضل تجنب الأخطاء من خلال تدوين إشارة الدواء في نص الوصفة الطبية، على سبيل المثال، "أسيتازولاميد لعلاج الجلوكوما". وقد طورت لجان الصيدلة والعلاج بعض المبادئ الإضافية لتقليل الأخطاء، مثل قائمة الأدوية عالية التحذير واستخدام الفاصلة (في الولايات المتحدة) عندما تتجاوز الجرعة 999 (www.ismp.org)

	Propranolol	Receptors at adrenergic junctions	Binds β receptors; prevents activation
	Nicotine	Receptors at nicotinic cholinergic junctions (autonomic ganglia, neuromuscular end plates)	Binds nicotinic receptors; opens ion channel in postsynaptic membrane
	Tubocurarine	Neuromuscular end plates	Prevents activation of nicotinic receptors
	Bethanechol	Receptors, parasympathetic effector cells (smooth muscle, glands)	Binds and activates muscarinic receptors
	Atropine	Receptors, parasympathetic effector cells	Binds muscarinic receptors; prevents activation
Enzymatic inactivation of transmitter	Neostigmine	Cholinergic synapses (acetylcholinesterase)	Inhibits enzyme; prolongs and intensifies transmitter action after release
	Tranlycypromine	Adrenergic nerve terminals (monoamine oxidase)	Inhibits enzyme; increases stored transmitter pool

4. CONUS. سموم القواقع البحرية من جنس

5. سم العنكبوت الأرملة السوداء

6. مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورادرينالين

ناقل مرتبط بالحوصلات؛ VAT، مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورادرينالين؛ SNRI، ناقل النورادرينالين؛ NET، ناقل أحادي الأمين الحويصلي، VMAT

علم الأدوية للعين

العين عضو له وظائف مستقلة متعددة، ويتحكم فيها العديد من المستقبلات المستقلة. وكما هو موضح في الشكل 6-9، فإن المناطق المحيطة بالعدسة هي موقع العديد من الأنسجة المؤثرة المستقلة. وتشمل هذه الأنسجة ثلاث عضلات (عضلات توسيع الحدقة وانقباضها في القرنية والعضلة الهدبية) والظهارة الإفرازية للجسم الهدبي

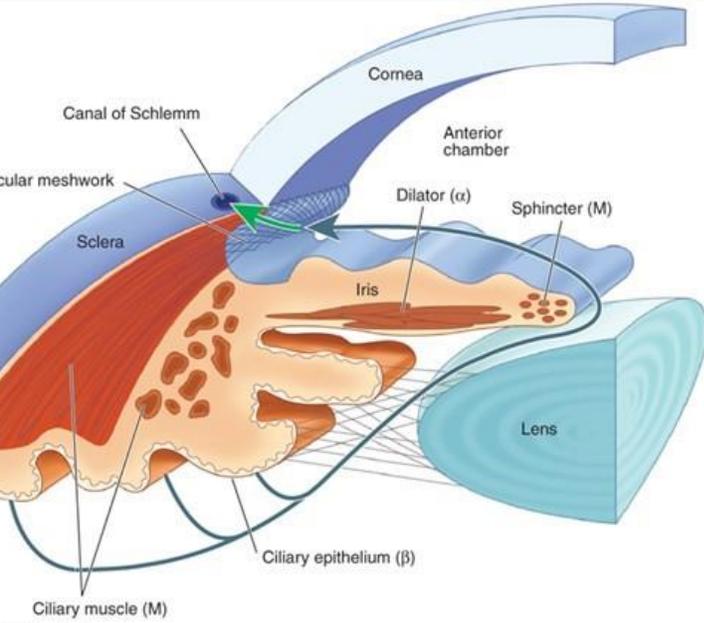
إن نشاط العصب الباراسمبثاوي ومضادات الكولين المسكارينية تتوسط تقلص العضلة الدائرية المقبضة للحدقة والعضلة الهدبية ويؤدي تقلص العضلة المقبضة للحدقة إلى تقلص حدقة العين، وهو تقلص في حجم حدقة العين. وعادة ما يحدث تقلص حدقة

العين لدى المرضى المعرضين لجرعات كبيرة جهازية أو جرعات صغيرة موضعية من مضادات الكولين، وخاصة مثبطات الكولينستيراز الفوسفاتية العضوية. ويؤدي تقلص العضلة الهدبية إلى تكييف التركيز للرؤية القريبة. ويطلق على التقلص الملحوظ للعضلة الهدبية، والذي يحدث غالبًا مع التسمم بمثبطات الكولينستيراز، اسم التشنج الدائري. كما يؤدي تقلص العضلة الهدبية إلى توتر الشبكة الإسفنجية، مما يؤدي إلى فتح مسامها وتسهيل تدفق الخلط المائي إلى قناة شليم. ويؤدي زيادة التدفق إلى تقليل ضغط العين، وهي نتيجة مفيدة للغاية لدى المرضى المصابين بالجلوكوما. ويتم منع أو عكس كل هذه التأثيرات عن طريق الأدوية التي تحجب الكولينستيراز مثل الأترويين

تتوسط مستقبلات ألفا الأدرينالية انقباض ألياف العضلات الموسعة للحدقة الموجهة شعاعيًا في القزحية وتؤدي إلى توسع حدقة العين (زيادة في حجم الحدقة). يحدث هذا أثناء إفرازات الجهاز العصبي الودي وعند وضع أدوية ألفا أجونيسست مثل فينيليفرين في كيس الملتحمة. تسهل مستقبلات بيتا الأدرينالية الموجودة على الظهارة الهدبية إفراز الخلط المائي. يؤدي حجب هذه المستقبلات (باستخدام أدوية حجب بيتا) إلى تقليل النشاط الإفرازي وتقليل الضغط داخل العين، مما يوفر علاجًا آخر للجلوكوما

الشكل 9-6

α ، β ، هياكل الغرفة الأمامية للعين. تظهر الأنسجة ذات الوظائف اللاإرادية الهامة ومستقبلات الجهاز العصبي اللاإرادي المرتبطة بها في هذا الرسم التخطيطي. يفرز السائل المائي بواسطة ظهارة الجسم الهدبي، ويتدفق إلى الفراغ أمام القزحية، ويتدفق عبر الشبكة (M) الإسفنجية، ويخرج عبر قناة شليم (السهم). يؤدي حصار مستقبلات بيتا الأدرينالية المرتبطة بالظهارة الهدبية إلى انخفاض إفراز السائل المائي. كما تخضع الأوعية الدموية (غير موضحة) في الصلبة لسيطرة لاإرادية وتؤثر على تصريف السائل المائي



dd W. Vanderah:
ical Pharmacology, Sixteenth Edition
© McGraw Hill. All rights reserved.

ext four chapters provide many more examples of this useful diversity of autonomic control processes.

إجابة دراسة الحالة

توضح هذه الحالة التداخل بين علم الأدوية اللاإرادي وعلم الأدوية الحركية الجسدية من خلال استخدامهما لمرسل مشترك. يمكن أن يكون تشنج الجفن وغيره من مظاهر تشنج العضلات اللاإرادي معوقاً، وفي حالة العضلات الكبيرة، مؤلماً. يتم تحفيز تقلص من الأعصاب الحركية استجابة لتدفق الكالسيوم عند النهاية (ACh) العضلات الهيكلية عن طريق الإطلاق الخلوي للأستيل كولين العصبية. يمكن تقليل إطلاق الأستيل كولين أو منعه بواسطة توكسين البوتولينوم، الذي يتداخل مع اندماج حويصلات الأستيل كولين في النهاية العصبية مع غشاء النهاية العصبية (انظر النص). اعتماداً على الجرعة، يبلغ متوسط مدة حصار البوتولينوم من 1 إلى 3 أشهر بعد تناول جرعة واحدة

REFERENCES

أندرسون كي إي: آليات الانتصاب القضبي وأساس العلاج الدوائي لضعف الانتصاب. فارماكول ريف 2011؛811:63

[PubMed: 21880989]

Barrenshee M et al: بكثرة في الشبكات العصبية المعوية ويتم تنظيمه بشكل متزايد بواسطة عامل SNAP25 يتم التعبير عن: GDNF. Histochem Cell Biol 2015611:143؛ [PubMed: 25655772]

Pharmacol Rev. بياحيوني الأول: علم الأدوية الخاص بالفشل اللاإرادي: من انخفاض ضغط الدم إلى ارتفاع ضغط الدم
201769:53؛ [PubMed: 28011746]

Birdsall NJM: أدلة من دراسات الارتباط A: من الفئة GPCR ثنائيات غير متجانسة من مستقبلات البروتين
Sci 201031:499؛ [PubMed: 20870299]

Burnstock G: النقل غير المشبكي عند الوصلات العصبية اللاإرادية. Neurochem Int 200852:14؛ [PubMed: 17493707]

Burnstock G: إشارات البيورين في الأمعاء. Adv Exp Med Biol 2016891:91؛ [PubMed: 27379638]

مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها: التسمم الشللي الناتج عن المحار - جنوب شرق ألاسكا، مايو/أيار ويونيو/حزيران 2011
MMWR Morb Mortal Wkly Rep 201160:1554؛ [PubMed: 22089968]

[PubMed: 340:449؛2013 ساينس ينظم السلوك. دولسيس دي وآخرون: تبادل الناقلات العصبية في دماغ البالغين ينظم السلوك.
23620046]

EspinozaMedina I et al: The sacral autonomic outflow is sympathetic. Science 2016;354:893. [PubMed:
27856909]

GluK5. Neuropharmacology فيشر جيه: يسبب السم العصبي دوموات تثبيطًا طويل الأمد لوحدة مستقبلات الكاينات
201485:9؛ [PubMed:
24859608]

Furchgott RF: دور البطانة الغشائية في استجابة العضلات الملساء الوعائية للأدوية. Annu Rev Pharmacol Toxicol
198424:175؛ [PubMed: 6203480]

Galligan JJ: قنوات أيونية مرتبطة بربيطة في الجهاز العصبي المعوي. Neurogastroenterol Motil 200214:611؛
[PubMed: 12464083]

Hills JM, Jessen KR: Transmission: γaminobutyric acid (GABA), 5hydroxytryptamine (5HT) and dopamine.
In: Burnstock G, Hoyle CHV (editors): Autonomic Neuroeffector Mechanisms. Harwood Academic, 1992.

هولزر بي وآخرون: نيوروبيبتيد واي، وبيبتيد واي واي، وبيبتيد بنكرياسي في محور الأمعاء والدماغ. نيوروبيبتيدات 2012؛261:46. [PubMed: 22979996]

جونستون جي آر، وبستر إن آر: السيتوكينات والوظيفة المناعية للعصب المبهم. مجلة التخدير البريطانية 2009؛ 102: 453.

Langer SZ: Neurochem Int 2008؛26:26. المستقبلات قبل المشبكية التي تنظم إطلاق الناقل العصبي [PubMed: 17583385]

لي واي سي، كافاللي إي تي: مكونات آلية إعادة تدوير الحويصلات المشبكية كأهداف علاجية محتملة. فارماكول ريف 2017؛142:201769.

لوثر جيه إيه، بيرين إس جيه: التفاعلات بين العناصر الغذائية العصبية والهدف في تطوير وتنظيم الخواص الكهربائية والتشابكية للخلايا العصبية الودية. أوتون نيوروسي 2009؛ 151: 46. [PubMed: 19748836]

ماجنون سي: تطور العصب اللاإرادي يساهم في تطور سرطان البروستاتا. ساينس 2013؛1236361:341. [PubMed: 23846904]

من الاكتشاف إلى مفاهيم الإشارة الجديدة. مجلة الكيمياء العصبية 2007؛ 102: 1426. Ca²⁺ قناة/IP3 ميكوشيبا ك: مستقبل [PubMed: 17697045]

Pirazzini M et al: السُموم العصبية للبتولينيوم: علم الأحياء وعلم الأدوية وعلم السموم. Pharmacol Rev 2017؛200:1769. [PubMed: 28356439]

راج إس آر، كوفين إس تي: العلاج الطبي والمناورات الجسدية في علاج الإغماء الوعائي المبهم وانخفاض ضغط الدم الانتصابي. برنامج أمراض القلب والأوعية الدموية 2013؛425:55. [PubMed: 23472781]

: Staging membrane fusion. Science 2012؛337:1300. [PubMed: 22984057]

tsion D et al: ~~Pirazzini M et al~~ ~~Frontiers in Neurology~~ ~~System~~, 3rd ed. Academic Press, 2012.

saki M, Crandall CG: Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans. Front Biosci (Schol Ed) 2011؛2:685.

osium: Gastrointestinal reviews. Curr Opin Pharmacol 2007؛7:555.

G, Giglio D, Lundgren O: Muscarinic receptor subtypes in the alimentary tract. J Physiol Pharmacol 2009؛60:3. [PubMed: 19439804]

Vanderlaan RD et al: تحسين أداء التمارين الرياضية والبقاء على قيد الحياة مرتبطًا بدليل إعادة تنشيط الأعصاب اللاإرادية لدى: متلقي زراعة القلب من الأطفال. Am J Transplant 2012;12:2157. [PubMed: 22487123]

Vernino S، Hopkins S، Wang Z: العقد العصبية اللاإرادية، والأجسام المضادة للأستيل كولين، والاعتلال العصبي المناعي الذاتي. Auton Neurosci 2009;146:3. [PubMed: 18951069]

Verrier RL, Tan A: معدل ضربات القلب، والعلامات اللاإرادية، ومعدل الوفيات القلبية. Heart Rhythm 2009;6(Suppl 11):S68. [PubMed: 19880076]

515:228:2014. نيتر. J Clin Neurophysiol 2014;25:228. [PubMed: 25296249]

Westfall DP, Todorov LD, MihaylovaTodorova ST: ATP كناقل مساعد في الأعصاب الودية وتعطيله بواسطة الإنزيمات. J Pharmacol Exp Ther 2002;303:439. [PubMed: 12388622]

Whittaker VP: بعض الجوانب المهمة حاليًا للوظيفة الكولينية. J Mol Neurosci 2010;40:7. [PubMed: 19787460]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل السابع: الأدوية المنشطة لمستقبلات الكولين والمثبطة

للكولينستراز تود ديليو فانديراه

CASE STUDY

دراسة الحالة

في وقت متأخر من الصباح، أحضر أحد زملائه في العمل جيه إم، البالغ من العمر 43 عامًا، إلى قسم الطوارئ لأنه كان مضطربًا وغير قادر على الاستمرار في قطف الخضروات. مشيته غير ثابتة، ويمشي بمساعدة زميله. يعاني جيه إم من صعوبة في التحدث والبلع ورؤيته ضبابية، وعيناه مليئة بالدموع. يلاحظ زميله في العمل أن جيه إم كان يعمل في حقل تم رشه في الصباح الباكر بمادة ذات

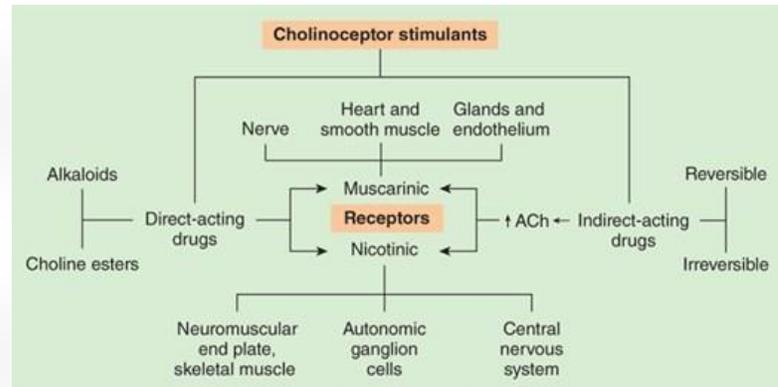
رائحة الكبريت. في غضون 3 ساعات من بدء عمله، اشتكى جيه إم من ضيق في صدره جعل التنفس صعبًا، واستدعى المساعدة قبل أن يفقد وعيه.

؟ ما الذي يجب فعله لزميله في العمل؟ JM كيف يمكنك تقييم وعلاج

تشكل منبهات مستقبلات الأستيل كولين (مستقبلات الكولين) ومثبطات الكولينستريز مجموعة كبيرة من الأدوية التي تحاكي الأستيل كولين (محاكيات الكولين) (الشكل 1-7). يتم تصنيف منبهات مستقبلات الكولين دوائيًا حسب طيف عملها، اعتمادًا على نوع المستقبل - المسكاريني أو النيكوتيني - الذي يتم تنشيطه. يتم تصنيف محاكيات الكولين أيضًا حسب آلية عملها لأن بعضها يرتبط مباشرة بمستقبلات الكولين (وينشطها)، في حين يعمل البعض الآخر بشكل غير مباشر عن طريق تثبيط تحلل الأستيل كولين الداخلي.

الشكل 1-7

الأستيل كولين، ACh. المجموعات الرئيسية من الأدوية المنشطة لمستقبلات الكولين والمستقبلات والأنسجة المستهدفة.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

SPECTRUM OF ACTION OF CHOLINOMIMETIC DRUGS

أظهرت الدراسات المبكرة للجهاز العصبي الباراسمبثاوي أن قلويد المسكارين يحاكي تأثيرات إفرازات العصب الباراسمبثاوي؛ أي أن التأثيرات كانت مقلدة للعصب الباراسمبثاوي. أظهر تطبيق المسكارين على العقد العصبية والأنسجة المؤثرة اللاإرادية (العضلات الملساء والقلب والغدد الصماء) أن التأثير المقلد للقلويد يحدث من خلال التأثير على المستقبلات في الخلايا المؤثرة (العضلات الملساء والغدد)، وليس تلك الموجودة في العقد العصبية. تسمى تأثيرات الأستيل كولين نفسها والأدوية الأخرى المحاكية للكولين عند الوصلات العصبية المؤثرة اللاإرادية بالتأثيرات المحاكية للعصب الباراسمبثاوي ويتم توسطها بواسطة مستقبلات مسكارينية. على

النقيض من ذلك، حفزت التركيزات المنخفضة من قلويد النيكوتين العقد العصبية اللاإرادية والوصلات العصبية العضلية للعضلات الهيكلية ولكن ليس الخلايا المؤثرة اللاإرادية. لذلك تم تصنيف مستقبلات العقد العصبية والعضلات الهيكلية على أنها نيكوتينية عندما تم التعرف على الأستيل كولين في وقت لاحق باعتباره الناقل الفسيولوجي في كل من المستقبلات المسكارينية والنيكوتينية، تم التعرف على كلا المستقبلين كأنواع فرعية لمستقبلات الأستيل كولين

إن مستقبلات الكولين هي أعضاء في عائلات مرتبطة بالبروتين ج (المسكارينية) أو قنوات أيونية (نيكوتينية) على أساس بنيتها وآليات الإشارة عبر الغشاء. تحتوي المستقبلات المسكارينية على سبعة مجالات عبر الغشاء حيث تكون الحلقة السيتوبلازمية الثالثة مقترنة ببروتينات ج التي تعمل كمحولات (انظر الشكل 2-11). تنظم هذه المستقبلات إنتاج الرسل الثانوية داخل الخلايا وتعديل قنوات أيونية معينة عبر بروتينات ج الخاصة بها. يتم تحديد انتقائية المحفز من خلال الأنواع الفرعية للمستقبلات المسكارينية وبروتينات ج الموجودة في خلية معينة (الجدول 7-1). في الخلايا الأصلية وفي أنظمة التعبير الخلوي، تشكل المستقبلات المسكارينية ثنائيات أو أوليغومرات يُعتقد أنها تعمل في حركة المستقبلات بين الشبكة الإندوبلازمية والغشاء البلازمي وكذلك في الإشارة. من الممكن أن ترسل الربيطة المحفزة أو المناهضة إشارات عن طريق تغيير البنية الرباعية للمستقبل، أي نسبة المستقبلات الأحادية إلى المستقبلات الأوليغوميرية. المستقبلات المسكارينية هي بروتينات متكاملة توجد في الأغشية البلازمية للخلايا في الجهاز العصبي المركزي، وفي العقد اللاإرادية (انظر الشكل 6-8)، وفي الأعضاء التي تعصبها الأعصاب الباراسمبثاوية، وفي بعض الأنسجة التي لا تعصبها هذه الأعصاب (مثل الخلايا البطانية للأوعية الدموية) (انظر الجدول 7-1)، وكذلك في الأنسجة التي تعصبها الأعصاب الكولينية الودية بعد العقدية (مثل الغدد العرقية الإكرينية والأوعية الدموية في العضلات الهيكلية لبعض الحيوانات)

الجدول 7-1

الأنواع الفرعية وخصائص مستقبلات الكولين

Receptor Type	Other Names	Location	Structural Features	Postreceptor Mechanism
M1		Nerves	Seven transmembrane segments, Gq/11 proteinlinked	IP ₃ , DAG cascade
M2	Cardiac M2	Heart, nerves, smooth muscle	Seven transmembrane segments, Gi/o proteinlinked	Inhibition of cAMP production, activation of K ⁺ channels
M3		Glands, smooth muscle, endothelium	Seven transmembrane segments, Gq/11 proteinlinked	IP ₃ , DAG cascade
M4		CNS	Seven transmembrane segments, Gi/o proteinlinked	Inhibition of cAMP production
M5		CNS	Seven transmembrane segments, Gq/11 proteinlinked	IP ₃ , DAG cascade
NM	Muscle type, end plate receptor	Skeletal muscle neuromuscular junction	Pentamer ₁ [(α ₁) ₂ β ₁ δγ]	Na ⁺ , K ⁺ depolarizing ion channel
NN	Neuronal type, ganglion receptor	CNS, postganglionic cell body, dendrites	Pentamer ₁ with α and β subunits only, eg, (α ₄) ₂ (β ₂) ₃ (CNS) or α ₃ α ₅ (β ₂) ₃ (ganglia)	Na ⁺ , K ⁺ depolarizing ion channel

وواحدة من كل من α₁ يحتوي التركيب الخماسي في العضو الكهربائي للطوربيد والعضلة الثديية الجنينية على وحدتين فرعيتين 1 في العضلات. [(α₁)₂ β₁ δγ]، يتم الإشارة إلى القياس الكيميائي بواسطة الرموز السفلية، على سبيل المثال γ و δ و β₁ وحدات α (α₂-α₁₀) يوجد 12 مستقبلًا عصبيًا للنيكوتين مع تسع وحدات فرعية ε. بوحدة فرعية γ البالغة، يتم استبدال الوحدة الفرعية. يختلف تكوين الوحدة الفرعية بين الأنسجة الثديية المختلفة. (β₂-β₄) وثلاث وحدات فرعية

إينوزيتول ثلاثي الفوسفات، IP3 ثنائي أسيل الجلسرين؛ DAG،

Neuropharmacology 2009. تنوع مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية الفقارية: Gotti C، Millar NS بيانات من
يناير؛ 246-237:(1)56

المستقبلات النيكوتينية هي جزء من بولي ببتيد عبر الغشاء يتكون من خمس وحدات فرعية تشكل قنوات أيونية انتقائية للكاتيونات (انظر الشكل 2-9). تتكون الوحدات الفرعية الخمس من مجموعات مختلفة من وحدات ألفا وبيتا وجاما ودلتا أو إبسيلون. توجد هذه الجسدية، المستقبلات في الأغشية البلازمية للخلايا ما بعد العقدية في جميع العقد اللاإرادية، والعضلات التي تعصبها الألياف الحركية. وبعض الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي (انظر الشكل 1-6)

إن المنشطات غير الانتقائية لمستقبلات الكولين بجرعات كافية قد تؤدي إلى تغييرات منتشرة وواضحة للغاية في وظائف الجهاز العضوي لأن الأستيل كولين له مواقع عمل متعددة حيث يبدأ التأثيرات المثيرة والمثبطة. ولحسن الحظ، تتوفر أدوية تتمتع بدرجة من الانتقائية، بحيث يمكن تحقيق التأثيرات المرغوبة في كثير من الأحيان مع تجنب الآثار الضارة أو تقليلها إلى أدنى حد

تعتمد انتقائية التأثير على عدة عوامل. فبعض الأدوية تحفز إما المستقبلات المسكارينية أو المستقبلات النيكوتينية. ونظرًا لأن المستقبلات النيكوتينية تتكون من خمس وحدات فرعية مختلفة، فإن بعض العوامل يمكنها تحفيز المستقبلات النيكوتينية عند الوصلات العصبية العضلية بشكل تفضيلي ويكون لها تأثير أقل على المستقبلات النيكوتينية في العقد التي تتكون من وحدات فرعية مختلفة. ويمكن أيضًا تحقيق انتقائية الأعضاء باستخدام طرق الإدارة المناسبة ("الانتقائية الدوائية الحركية"). على سبيل المثال يمكن إعطاء المنبهات المسكارينية موضعيًا على سطح العين لتعديل وظيفة العين مع تقليل التأثيرات الجهازية

MODE OF ACTION OF CHOLINOMIMETIC DRUGS

ترتبط عوامل الكولين المحاكية المباشرة بمستقبلات المسكارين أو النيكوتين وتنشطها (انظر الشكل 1-7). تنتج العوامل غير المباشرة تأثيراتها الأولية عن طريق تثبيط الأستيل كولينستريز، الذي يحلل الأستيل كولين إلى كولين وحمض الأسيتيك (انظر الشكل 6-3). من خلال تثبيط الأستيل كولينستريز، تعمل الأدوية غير المباشرة على زيادة تركيز الأستيل كولين الداخلي في الشقوق المشبكية والوصلات العصبية. يحفز الأستيل كولين الزائد بدوره مستقبلات الكولين لاستحضر استجابات متزايدة. تعمل هذه الأدوية في المقام الأول حيث يتم إطلاق الأستيل كولين فسيولوجيًا وبالتالي فهي مكبرات للأستيل كولين الداخلي

كما تعمل بعض مثبطات الكولينستريز على تثبيط إنزيم البوتيريل كولينستريز (الكولينستريز الكاذب). ومع ذلك، فإن تثبيط إنزيم البوتيريل كولينستريز لا يلعب دورًا كبيرًا في عمل الأدوية المحاكية للكولين ذات التأثير غير المباشر لأن هذا الإنزيم ليس مهمًا في الإنهاء الفسيولوجي لعمل الأسيتيل كولين المشبكي. ومع ذلك، يعمل إنزيم البوتيريل كولينستريز كمنظف بيولوجي لمنع أو تقليل مدى تثبيط إنزيم الكولينستريز بواسطة عوامل الفوسفات العضوية (انظر الفصل 8). كما أن بعض مثبطات الكولينستريز الرباعية لها تأثير مباشر متواضع، على سبيل المثال، النيوستجمين، الذي ينشط مستقبلات الكولين النيكوتينية العصبية العضلية بشكل مباشر بالإضافة إلى يتم التعبير عنها في صورة نقص في إنزيم البوتيريل كولينستريز BCHE منع إنزيم الكولينستريز. يعاني بعض الأفراد من طفرة في جين

الذي ينتجه الكبد، مما يؤدي إلى عدم القدرة على تكسير بعض مرخيات العضلات (انظر الفصل 27) والمخدرات (انظر الفصل 25) يمكن أن يعاني هؤلاء الأفراد من رد فعل حاد بما في ذلك الشلل (وانقطاع النفس) بسبب زيادة تركيزات الأدوية.

BASIC PHARMACOLOGY OF THE DIRECT-ACTING CHOLINOCEPTOR STIMULANTS

يمكن تقسيم الأدوية المحاكية للكولين ذات التأثير المباشر على أساس التركيب الكيميائي إلى إسترات الكولين (بما في ذلك الأستيل كولين) والقلويدات (مثل المسكارين والنيكوتين). العديد من هذه الأدوية لها تأثيرات على كلا المستقبلين؛ الأستيل كولين هو النموذجي. القليل منها انتقائي للغاية للمستقبل المسكاريني أو النيكوتيني. ومع ذلك، لا يوجد أي من الأدوية المفيدة سريريًا انتقائيًا للأنواع الفرعية للمستقبلات ضمن أي من الفئتين. قد يكون تطوير منظمات تآزرية انتقائية للأنواع الفرعية مفيدًا سريريًا.

الكيمياء والحركية الدوائية

A. بناء

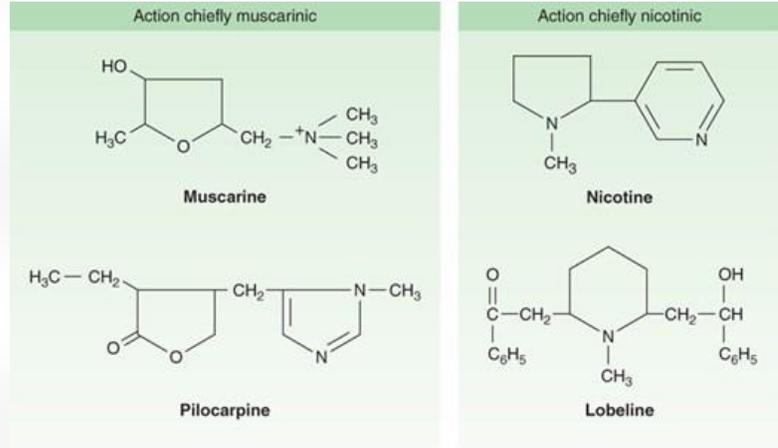
يظهر في الشكل 2-7 أربعة إسترات كولين مهمة تمت دراستها على نطاق واسع. تجعلها مجموعة الأمونيوم الرباعية المشحونة بشكل دائم غير قابلة للذوبان نسبيًا في الدهون. تم التعرف على العديد من الأدوية المحاكية للكولين الطبيعية والاصطناعية التي لا تعد أقوى بحوالي 1000 مرة من (S)bethanechol: إسترات كولين؛ يظهر القليل منها في الشكل 3-7. المستقبل المسكاريني الانتقائي للغاية (R)bethanechol.

الشكل 2-7

البنية الجزيئية لأربعة إسترات كولين. الأستيل كولين والميثاكولين هما إسترات حمض الأسيتيك للكولين وبيتا ميثيل كولين على التوالي الكارياكول والبيتانينكول هما إسترات حمض الكاريااميك لنفس الكحولات

الشكل 3-7

هياكل بعض قلويدات الكولينوميثيتيك



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

B. الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي

إن استرات الكولين يتم امتصاصها بشكل سيء وتوزيعها بشكل سيء في الجهاز العصبي المركزي بسبب طبيعتها المحبة للماء. وعلى الرغم من أن جميعها يتم تحللها في الجهاز الهضمي (وأقل نشاطًا عن طريق الفم)، إلا أنها تختلف بشكل ملحوظ في قابليتها للتحلل المائي بواسطة الكولينستيراز. يتم تحلل الأستيل كولين بسرعة كبيرة (انظر الفصل 6)؛ يجب ضخ كميات كبيرة عن طريق الوريد لتحقيق تركيزات كافية لإنتاج تأثيرات يمكن اكتشافها. يكون للحقن الوريدي الكبير تأثير قصير، عادةً من 5 إلى 20 ثانية، في حين أن الحقن العضلي وتحت الجلد لا تنتج سوى تأثيرات موضعية. الميثاكولين أكثر مقاومة للتحلل المائي، واسترات حمض الكارباميك كاربامول، وبيثانيكول لا تزال أكثر مقاومة للتحلل المائي بواسطة الكولينستيراز ولها فترات أطول من العمل. تقلل مجموعة بيتا ميثيل (ميثاكولين، بيثانيكول) من فاعلية هذه الأدوية عند مستقبلات النيكوتين (الجدول 2-7) بينما تحافظ على نشاطها عند مستقبلات المسكارين.

الجدول 2-7

خصائص استرات الكولين

Choline Ester	Susceptibility to Cholinesterase	Muscarinic Action	Nicotinic Action
Acetylcholine chloride	++++	+++	+++
Methacholine chloride	+	++++	None
Carbachol chloride	Negligible	++	+++
Bethanechol chloride	Negligible	++	None

إن قلويدات الكولينوميميتيك الطبيعية الثلاثية (البيلوكارين والنيكوتين واللولين) يتم امتصاصها جيداً من معظم مواقع الإعطاء والنيكوتين، وهو سائل، قابل للذوبان في الدهون بدرجة كافية ليتم امتصاصه عبر الجلد. أما المسكارين، وهو أمين رباعي، فيتم امتصاصه بشكل أقل اكتمالاً من الجهاز الهضمي مقارنة بالأمينات الثلاثية ولكنه مع ذلك سام عند تناوله - على سبيل المثال، في بعض أنواع الفطر - وحتى أنه يدخل إلى المخ. واللولين مشتق نباتي يشبه النيكوتين. ويتم إفراز هذه الأمينات بشكل رئيسي عن طريق الكلى. وتعمل حموضة البول على تسريع تصفية الأمينات الثلاثية (انظر الفصل 1)

الديناميكية الدوائية

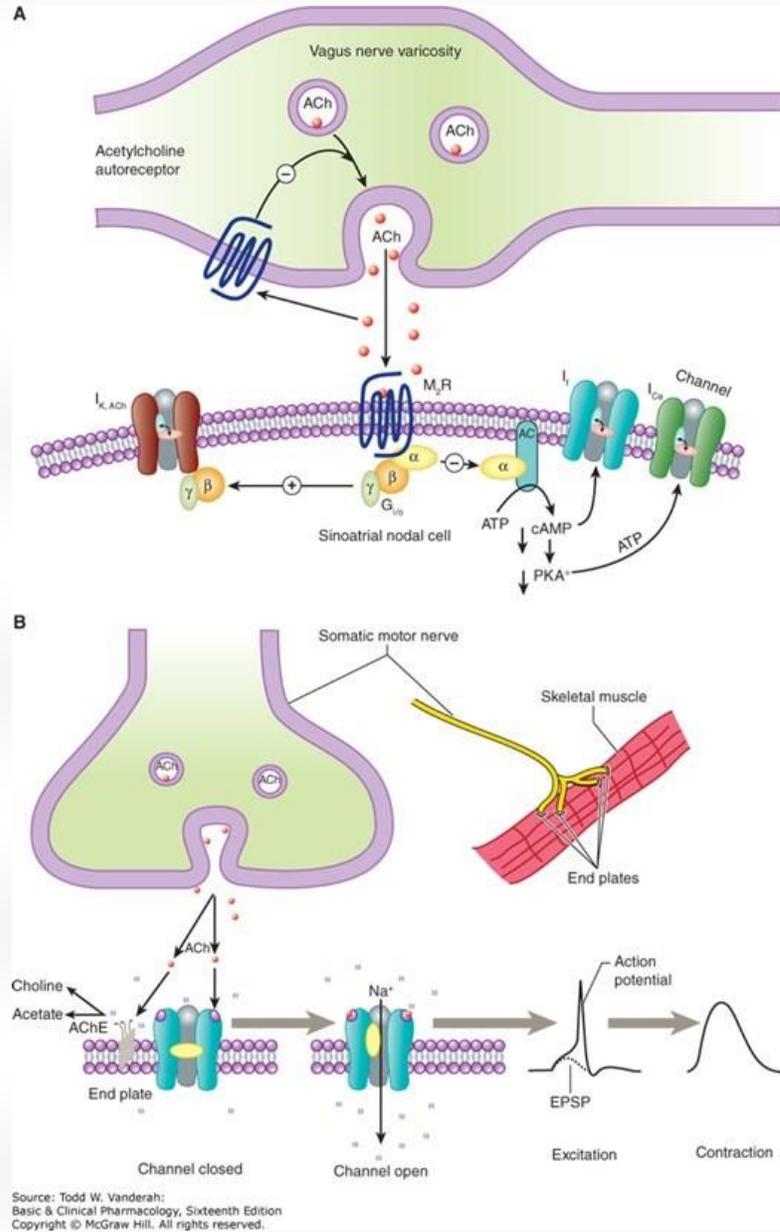
أ. آلية العمل

يؤدي تنشيط الجهاز العصبي الباراسمبثاوي إلى تعديل وظائف الأعضاء من خلال آليتين رئيسيتين. أولاً، يعمل الأستيل كولين المنطلق من الأعصاب الباراسمبثاوية على تنشيط المستقبلات المسكارينية على الخلايا المؤثرة لتغيير وظائف الأعضاء بشكل مباشر. ثانياً، يتفاعل الأستيل كولين المنطلق من الأعصاب الباراسمبثاوية مع المستقبلات المسكارينية على النهايات العصبية لتعديل إطلاق الناقل العصبي الخاص بها. من خلال هذه الآلية، يعمل إطلاق الأستيل كولين والناقلات المسكارينية المنتشرة بشكل غير مباشر على تغيير وظائف الأعضاء من خلال تعديل تأثيرات الجهازين العصبيين الباراسمبثاوي والودي وربما الأنظمة غير الأدرينالية وغير الكولينية (NANC).

كما هو موضح في الفصل 6، تم تحديد الأنواع الفرعية لمستقبلات المسكارين من خلال دراسات الارتباط والاستنساخ. تحدث العديد من الأحداث الخلوية عندما يتم تنشيط مستقبلات المسكارين، وقد يعمل واحد أو أكثر منها كرسائل ثانوية للتنشيط المسكاريني. يبدو أن جميع مستقبلات المسكارين من النوع المقترن بالبروتين ج (انظر الفصل 2 والجدول 7-1). يؤدي ارتباط المحفز المسكاريني تشير بعض الأدلة (DAG) وثنائي أسيل جليسرول (IP3) إلى تنشيط سلسلة ثلاثي فوسفات الإينوزيتول M5 و M3 و M1 بمستقبلات الكالسيوم من الشبكة IP3 في فتح قنوات الكالسيوم في العضلات الملساء؛ يطلق (DAG) إلى تورط ثلاثي فوسفات الإينوزيتول الخلوية. يؤدي تنشيط المستقبلات cGMP الإندوبلازمية والساكوبلازمية. تعمل المحفزات المسكارينية أيضاً على زيادة تركيزات

المسكارينية أيضًا إلى زيادة تدفق البوتاسيوم عبر أغشية الخلايا القلبية (الشكل 7-14) ويقلله في الخلايا العقدية والعضلات الملساء. يتم مباشرة بالقناة. وأخيرًا، يعمل تنشيط مستقبلات $\beta\gamma$ المنشط G التوسط في هذا التأثير عن طريق ربط وحدة فرعية من بروتين على تثبيط نشاط أدينيلات سيكليز في الأنسجة (مثل القلب والأمعاء). وعلاوة على ذلك، تعمل المنشطات M4 و M2 المسكارين الناتج عن هرمونات مثل الكاتيكولامينات. تعمل هذه cAMP المسكارينية على إضعاف تنشيط أدينيلات سيكليز وتقليل تركيز. على تقليل الاستجابة الفسيولوجية للعضو للهرمونات المنبهة cAMP التأثيرات المسكارينية على تركيزات الشكل 4-7

المنطلق (ACh) الإشارات المسكارينية والنيكوتينية. أ: انتقال المسكارين إلى العقدة الجيبية الأذينية في القلب. يتفاعل الأستيل كولين بفتح قناة Gi/o المرتبط عبر (M2R) من دوالي المحور الكوليبي بعد العقدة مع مستقبل المسكارين في خلية العقدة الجيبية الأذينية المنخفض الفتح المعتمد على الجهد لقنوات منظم cAMP يحول cAMP البوتاسيوم، مما يسبب فرط الاستقطاب، وتثبيط تخليق يعمل الأستيل كولين المنطلق. L (ICa) من النوع Ca^{2+} إلى إمكانات أكثر سلبية، ويقلل من الفسفرة وتوافر قنوات (If) ضربات القلب: أيضًا على مستقبل مسكارين محوري (مستقبل ذاتي؛ انظر الشكل 6-3) للتسبب في تثبيط إطلاق الأستيل كولين (التثبيط الذاتي). ب انتقال النيكوتيني عند الوصلة العصبية العضلية الهيكلية. يتفاعل الأستيل كولين المفرز من الطرف العصبي الحركي مع وحدات فرعية على EPSP يعمل (EPSP) من مستقبل النيكوتين الخماسي لفتحه، مما يسمح لتدفق الصوديوم بإنتاج جهد ما بعد المشبك المثير الموجود في (AChE) استقطاب غشاء العضلة، مما يؤدي إلى توليد جهد فعل وتحفيز الانقباض. يقوم الأستيل كولين استريز المصفوفة خارج الخلية بتحليل الأستيل كولين استريز



لقد تمت دراسة آلية تنشيط مستقبلات النيكوتين بتفصيل كبير، مستفيدة من ثلاثة عوامل: (1) المستقبل موجود بتركيز عالٍ للغاية في أغشية أعضاء الأسماك الكهربائية؛ (2) يرتبط ألفا بونجاروتوكسين، وهو أحد مكونات سموم الثعابين، ارتباطًا وثيقًا بالمستقبلات ويتم تمييزه بسهولة كعلامة لإجراءات العزل؛ و(3) يؤدي تنشيط المستقبل إلى تغيرات كهربائية وأيونية يمكن قياسها بسهولة في

β، الخلايا المعنية. المستقبل النيكوتيني في أنسجة العضلات (الشكل 7-4ب) هو خماسي من أربعة أنواع من وحدات الجليكوبروتين واثنين من مونومرات ألفا) بوزن جزيئي إجمالي يبلغ حوالي 250000. يتكون المستقبل النيكوتيني العصبي من وحدات ألفا، ε، أو γ، δ، و/أو بيتا فقط (انظر الجدول 7-1). تحتوي كل وحدة فرعية على أربعة أجزاء عبر الغشاء. يحتوي المستقبل النيكوتيني على موقعين (انظر الشكل 1-27ب) (ε و γ β) والوحدتان الفرعيتان المجاورتان α لربط المحفز عند الواجهات التي تشكلها الوحدتان الفرعيتان يتسبب ارتباط المحفز بمواقع المستقبل في حدوث تغيير تكويني في البروتين (فتح القناة) مما يسمح لأيونات الصوديوم والبوتاسيوم ارتباط بالانتشار بسرعة إلى أسفل تدرجات تركيزها (قد تحمل أيونات الكالسيوم أيضًا شحنة عبر قناة أيونات المستقبل النيكوتيني). إن جزيء المحفز بأحد موقعي المستقبل يزيد بشكل متواضع فقط من احتمالية فتح القناة؛ بينما يعزز الارتباط المتزامن للمحفز بكلا موقعي المستقبل بشكل كبير من احتمالية الفتح. يتسبب تنشيط المستقبل النيكوتيني في إزالة استقطاب الخلية العصبية أو غشاء الصفيحة الطرفية العصبية العضلية. في العضلات الهيكلية، يبدأ الاستقطاب جهد فعل ينتشر عبر غشاء العضلة ويسبب انكماشًا (انظر الشكل 7-4ب).

إن احتلال المستقبل النيكوتيني لفترة طويلة بواسطة ناهض يلغي استجابة المؤثر؛ أي أن الخلية العصبية بعد العقدية تتوقف عن إطلاق الإشارات (التأثير العقدي)، وتسترخي الخلية العضلية الهيكلية (تأثير الصفيحة الطرفية العصبية العضلية). وعلاوة على ذلك فإن استمرار وجود ناهض النيكوتين يمنع التعافي الكهربائي للغشاء بعد الوصلي. وبالتالي، تحدث حالة من "الحصار الاستقطابي" في البداية أثناء احتلال المستقبل بواسطة ناهض مستمر. ويرتبط استمرار احتلال المستقبل بواسطة ناهض بعودة جهد الغشاء إلى مستوى الراحة. ويصبح المستقبل غير حساس لاستمرار ناهض النيكوتين، مما يؤدي إلى حالة مستقبلية مقاومة للانعكاس بواسطة ناهضات أخرى. وكما هو موضح في الفصل 27، يمكن استغلال هذا التأثير لإنتاج شلل العضلات

ب. تأثيرات على أجهزة الجسم

يمكن التنبؤ بسهولة بأغلب التأثيرات المباشرة التي تحدثها المحفزات الكولينية المسكارينية على أجهزة الجسم من خلال معرفة تأثيرات تحفيز العصب السمبثاوي (انظر الجدول 6-3) وتوزيع المستقبلات المسكارينية. وترد تأثيرات عامل نموذجي مثل الأسيتيل كولين في الجدول 7-3. كما يمكن التنبؤ بتأثيرات المحفزات النيكوتينية من خلال معرفة فسيولوجيا العقد العصبية اللاإرادية والجهاز العصبي المركزي والصفيحة الحركية النهائية للعضلات الهيكلية

الجدول 3-7

تأثيرات المنشطات المباشرة لمستقبلات الكولين 1

Organ	Response
Eye	
Sphincter muscle of iris	Contraction (miosis)
Ciliary muscle	Contraction for near vision (accommodation)
Heart	
Sinoatrial node	Decrease in rate (negative chronotropy)
Atria	Decrease in contractile strength (negative inotropy). Decrease in refractory period
Atrioventricular node	Decrease in conduction velocity (negative dromotropy). Increase in refractory period
Ventricles	Small decrease in contractile strength
Blood vessels	
Arteries, veins	Dilation (via EDRF). Constriction (high-dose direct effect)
Lung	
Bronchial muscle	Contraction (bronchoconstriction)
Bronchial glands	Secretion
Gastrointestinal tract	
Motility	Increase
Sphincters	Relaxation
Secretion	Stimulation
Urinary bladder	

Detrusor	Contraction
Trigone and sphincter	Relaxation
Glands	
Sweat, salivary, lacrimal, nasopharyngeal	Secretion

لا يتم الإشارة إلا إلى التأثيرات المباشرة؛ وقد تكون الاستجابات التوازنية لهذه الإجراءات المباشرة مهمة (انظر النص)1

عامل الاسترخاء المشتق من البطانة، EDRF،

1. عين

تتسبب المواد المسكارينية التي يتم حقنها في كيس الملتحمة في انقباض العضلة الملساء في العضلة العاصرة للقزحية (مما يؤدي إلى ونتيجة لذلك، يتم سحب القزحية بعيدًا عن زاوية M3 تقبض الحدقة) والعضلة الهدبية (مما يؤدي إلى التكيف) عبر مستقبلات الغرفة الأمامية، ويتم فتح الشبكة الإسفنجية عند قاعدة العضلة الهدبية. يعمل كلا التأثيرين على تسهيل تدفق الخلط المائي إلى قناة شليم، التي تستنزف الغرفة الأمامية وهي مفيدة في الجلوكوما

2. الجهاز القلبي الوعائي

تتمثل التأثيرات القلبية الوعائية الأساسية للمضادات المسكارينية في انخفاض مقاومة الأوعية الدموية الطرفية والتغيرات في معدل ضربات القلب اعتمادًا على الجرعة. يتم تعديل التأثيرات المباشرة المدرجة في الجدول 3-7 من خلال ردود الفعل التوازنية المهمة، كما هو موضح في الفصل 6 وموضح في الشكل 6-7. تسبب الحقن الوريدي بجرعات فعالة قليلة من الأستيل كولين في البشر (على سبيل المثال، 20-50 ميكروجرام / دقيقة) توسع الأوعية الدموية، مما يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم، وغالبًا ما يكون مصحوبًا بزيادة منعكسة في معدل ضربات القلب. تنتج الجرعات الأكبر من الأستيل كولين ببطء القلب وتقلل من سرعة توصيل العقدة الأذينية البطينية بالإضافة إلى التسبب في انخفاض ضغط الدم

في خلايا العقدة الجيبية (IK(ACh)) تشمل التأثيرات القلبية المباشرة للمنبهات المسكارينية ما يلي: (1) زيادة في تيار البوتاسيوم الأذينية والعقدة الأذينية البطينية، وفي خلايا بوركنجي، وأيضًا في خلايا العضلات الأذينية والبطينية؛ (2) انخفاض في تيار الكالسيوم الذي يكمن وراء الاستقطاب (If) في خلايا القلب؛ و(3) انخفاض في التيار المنشط بفرط الاستقطاب (ICa) البطيء إلى الداخل وتساهم في إبطاء معدل منظم ضربات M2 الانبساطي (انظر الشكل 7-14). يتم التوسط في كل هذه التأثيرات بواسطة مستقبلات القلب. تتسبب التأثيرات (1) و(2) في فرط الاستقطاب، وتقليل مدة جهد الفعل، وتقليل انقباض الخلايا الأذينية والبطينية. ومن إلى القضاء على التأثير البطيء لتحفيز العصب المبهم والتأثير الكرونوتروبي السليبي M2 المتوقع أن يؤدي القضاء على مستقبلات للكرباكوول على معدل الجيب الأذيني

إن التباطؤ المباشر في معدل النبضات الجيبية الأذينية والتوصيل الأذيني البطيني الذي تنتجه المحفزات المسكارينية غالبًا ما يقابله إفرازات منعكسة من الجهاز العصبي الودي، والتي تحدث نتيجة لانخفاض ضغط الدم (انظر الشكل 6-7). إن التفاعل الودي-اللاودي الناتج معقد لأن التعديل المسكاريني للتأثيرات المتعاطفة يحدث عن طريق تثبيط إطلاق النورإبينفرين وعن طريق التأثيرات الخلوية

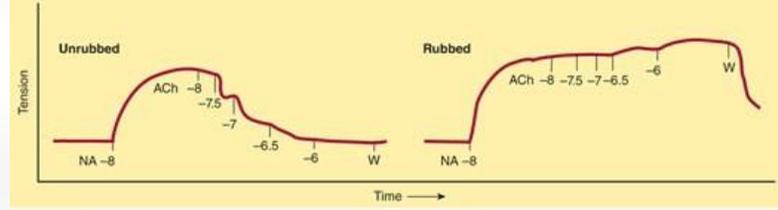
بعد الوصلات. إن المستقبلات المسكارينية الموجودة على النهايات العصبية اللاودية بعد العقد تسمح للأستيل كولين المفرز عصبياً، بتثبيط إفرازه الخاص. لا يلزم أن تكون المستقبلات المسكارينية العصبية من نفس النوع الفرعي الموجود على الخلايا المؤثرة. لذلك فإن التأثير الصافي على معدل ضربات القلب يعتمد على التركيزات المحلية للمحفز في القلب والأوعية وعلى مستوى الاستجابة المنعكسة.

إن العصب الباراسمبثاوي للبطينين أقل شمولاً بكثير من العصب الأذيني؛ حيث يؤدي تنشيط المستقبلات المسكارينية البطينية إلى إحداث تأثير فيزيولوجي مباشر أقل بكثير من ذلك الذي يحدث في الأذنين. ومع ذلك، فإن التأثيرات غير المباشرة للمضادات المسكارينية على وظيفة البطين تكون واضحة بشكل واضح أثناء تحفيز العصب الودي بسبب التعديل المسكاريني للتأثيرات الودية ("التضاد المعزز").

في الكائن الحي السليم، يؤدي الحقن داخل الأوعية الدموية لمحفزات المسكارين إلى توسع ملحوظ في الأوعية الدموية. ومع ذلك أظهرت الدراسات السابقة للأوعية الدموية المعزولة غالباً استجابة انقباضية لهذه العوامل. ومن المعروف الآن أن توسع الأوعية ويتطلب وجود بطانة سليمة (الشكل 5-7). تطلق المحفزات M3 الدموية الناجم عن الأستيل كولين ينشأ من تنشيط مستقبلات من الخلايا، (NO) والذي تم تحديده على أنه أكسيد النيتريك، (EDRF) عامل الاسترخاء المشتق من البطانة M3 المسكارينية عبر مما يؤدي، CGMP البطانة. ينتشر أكسيد النيتريك إلى العضلات الملساء الوعائية المجاورة، حيث ينشط غوانيليل سيكليز ويزيد من إلى الاسترخاء (انظر الشكل 12-2). تنتج الأوعية المعزولة المحضرة مع الحفاظ على البطانة باستمرار توسع الأوعية الدموية الذي شوهه في الكائن الحي السليم. كان التأثير المريح للأستيل كولين هو الأعظم عند 3×10^{-7} م (انظر الشكل 7-5). وقد تم القضاء على هذا التأثير في غياب البطانة، ثم تسبب الأستيل كولين، عند تركيزات أكبر من 10^{-7} م، في انكماش العضلات. وينتج هذا التأثير ويطلق الكالسيوم داخل الخلايا IP3 إنتاج M3 المباشر للأستيل كولين على العضلات الملساء الوعائية حيث يحفز تنشيط مستقبلات

الشكل 5-7

إلى إطلاق عامل الاسترخاء المشتق من البطانة (ACh) يؤدي تنشيط مستقبلات المسكارين في الخلايا البطانة بواسطة الأستيل كولين (أكسيد النيتريك)، والذي يسبب استرخاء العضلات الملساء الوعائية المتقلصة مسبقاً بواسطة النورابينفرين، 10^{-8} م. يؤدي إزالة على العضلات ACh البطانة عن طريق الاحتكاك إلى التخلص من التأثير المريح ويكشف عن الانكماش الناجم عن العمل المباشر لـ غسل. تشير الأرقام إلى التركيز المولي اللوغاريتمي المطبق في الوقت المشار، W، النورابينفرين [النورابينفرين]؛ (NA). الملساء الوعائية الدور الإلزامي للخلايا البطانة في استرخاء العضلات الملساء الشريانية: Furchgott RF، Zawadzki JV (إليه) (أعيد إنتاجه بإذن من بواسطة الأستيل كولين. الطبيعة. 1980؛ 288(5789): 373-376)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

يمكن للأعصاب الباراسمبثاوية أن تنظم توتر الشرايين في الأسرة الوعائية في الأعضاء الحشوية الصدرية والبطنية. يعمل الأستيل كولين في البشر كما NO/CGMP المفرز من الأعصاب الباراسمبثاوية بعد العقدة على استرخاء العضلات للمساء للشرايين التاجية عبر مسار هو موضح أعلاه. يؤدي تلف البطانة، كما يحدث مع تصلب الشرايين، إلى القضاء على هذا الفعل، ويصبح الأستيل كولين بعد ذلك قادرًا على انقباض العضلات للمساء للشرايين وإنتاج انقباض الأوعية الدموية عن طريق زيادة إطلاق الكالسيوم داخل الخلايا. يتسبب تحفيز الأعصاب الباراسمبثاوية أيضًا في توسع الأوعية الدموية في الأوعية الدموية الدماغية؛ ومع ذلك، غالبًا ما يظهر التأثير نتيجة ل (النيروجينية) أو كناقيل مشارك من الأعصاب الكولينية. لا يُعرف المساهمات النسبية NANC المفرز إما من الخلايا العصبية NO في التأثيرات الوعائية لتحفيز الأعصاب الباراسمبثاوية لمعظم الأحشاء. تتلقى العضلات الهيكلية NANC للخلايا العصبية الكولينية و أعصابًا موسعة للأوعية الدموية كولينية متعاطفة، لكن الرأي القائل بأن الأستيل كولين يسبب توسع الأوعية الدموية في هذا السيرير، الوعائي لم يتم التحقق منه تجريبيًا. قد يتم إطلاق أكسيد النيتريك، وليس الأستيل كولين، من هذه الخلايا العصبية. ومع ذلك على الخلايا البطانية والخلايا العضلية للمساء M3 يستجيب هذا السيرير الوعائي لإسترات الكولين الخارجية بسبب وجود مستقبلات

إن التأثيرات القلبية الوعائية لجميع إسترات الكولين تشبه تلك التي يسببها الأستيل كولين، والفرق الرئيسي بينهما يكمن في قوتها ومدة تأثيرهما. وبسبب مقاومة الميثاكوولين والكارياكول والبيثانديكول للأستيل كولينستريز، فإن الجرعات المنخفضة التي تُعطى عن طريق الوريد تكفي لإنتاج تأثيرات مماثلة لتلك التي يسببها الأستيل كولين، كما أن مدة تأثير إسترات الكولين الاصطناعية هذه أطول. كما أن التأثيرات القلبية الوعائية لمعظم القلويدات الطبيعية المحاكية للكولين والنظائر الاصطناعية تشبه عمومًا تلك التي يسببها الأستيل كولين.

فإذا تم إعطاؤه عن طريق الوريد M1 إن عقار بيلوكارين يشكل استثناءً مثيراً للاهتمام من البيان السابق بسبب تقاربه مع مستقبلات (تمرين تجريبي)، فقد يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم بعد استجابة أولية قصيرة لخفض ضغط الدم. ويمكن إرجاع التأثير طويل الأمد على غشاء الخلية بعد العقدة، والتي تغلق قنوات M1 لارتفاع ضغط الدم إلى التفريغ العقدي الودي الناجم عن تنشيط مستقبلات البوتاسيوم وتثير إمكانات ما بعد المشبك البطيئة المثيرة (المستقطبة) (انظر الشكل 6-8). ويمكن منع هذا التأثير، مثل التأثير الخافض لضغط الدم، بواسطة الأتروبين، وهو عقار مضاد للمسكارين

3. الجهاز التنفسي

تعمل المحفزات المسكارينية على انقباض العضلات الملساء في القصبة الهوائية. بالإضافة إلى ذلك، يتم تحفيز غدد الغشاء المخاطي للقصبة الهوائية والقصبة الهوائية لإفراز المخاط والمواد المضادة للميكروبات والسوائل. يمكن أن يؤدي هذا المزيج من التأثيرات أحياناً إلى ظهور أعراض، وخاصة لدى الأفراد المصابين بالربو. يتم التخلص من انقباض القصبات الهوائية الناجم عن المحفزات M3 المسكارينية في الحيوانات التي تم فيها طفرة مستقبل

4. الجهاز الهضمي

إن إعطاء المحفزات المسكارينية، كما هو الحال في تحفيز الجهاز العصبي الباراسمبثاوي، يزيد من النشاط الإفرازي والحركي للأمعاء يتم تحفيز الغدد اللعابية والمعدية بقوة؛ بينما يتم تحفيز البنكرياس والغدد المعوية الدقيقة بدرجة أقل. يزداد النشاط التمعجي في جميع أنحاء الأمعاء، وتسترخي معظم العضلات العاصرة. يتضمن تحفيز الانقباض في نظام العضو هذا استقطاب غشاء الخلية العضلية الملساء وزيادة تدفق الكالسيوم. لا تسبب المحفزات المسكارينية انقباض اللغائفي في الفئران الطافرة التي تفتقر إلى مستقبلات cAMP من تكوين M2 مطلوب للتنشيط المباشر لانقباض العضلات الملساء، في حين يقلل مستقبل M3 مستقبل M2 والاسترخاء الناجم عن الأدوية المحاكية للودي

5. الجهاز البولي التناسلي

تعمل المحفزات المسكارينية على تحفيز العضلة الدافعة للمثانة وإرخاء عضلات المثث والعضلة العاصرة للمثانة، وبالتالي تعزيز إفراغ في المثانة هي نفسها الموجودة في العضلات الملساء المعوية. الرحم البشري ليس M3 و M2 المثانة. ويبدو أن وظيفة مستقبلات حساسًا بشكل ملحوظ للمحفزات المسكارينية

6. الغدد الإفرازية المتنوعة

تعمل المواد المحفزة للمسكارين على تحفيز الإفراز عن طريق الغدد التنظيمية للحرارة مثل الغدد العرقية والدمعية والغدد الأنفية البلعومية

7. الجهاز العصبي المركزي

يحتوي الجهاز العصبي المركزي على مستقبلات مسكارينية ومستقبلات نيكوتينية، حيث يكون الدماغ أكثر ثراءً نسبتًا بالمواقع المسكارينية والحبل الشوكي يحتوي على غلبة المواقع النيكوتينية. تتم مناقشة الأدوار الفسيولوجية لهذه المستقبلات في الفصل 21 من خلال M3 إلى M1 تم اكتشاف جميع الأنواع الفرعية الخمسة لمستقبلات المسكارين في الجهاز العصبي المركزي. وتم تحليل أودار بشكل غني في مناطق الدماغ المشاركة في الإدراك M1 التجارب التي أجريت على الفئران التي تم استبعادها. تم التعبير عن النوع الفرعي

بضعف اللدونة العصبية في الدماغ الأمامي، ولم يسبب البيولوجيين نوبات صرع في الفئران المتحولة M1 ارتبط استبعاد مستقبلات كانت تأثيرات الجهاز العصبي المركزي لمحفز المسكارين الاصطناعي أوكسوتريمورين (العرشة وانخفاض حرارة الجسم ومضاد M1. المتحولة متماثلة للواقع M2 الألم) غائبة في الفئران التي تحمل مستقبلات وخاصة تلك الموجودة في منطقة ما تحت المهاد، انخفاض الشهية وانخفاض كتلة، M3 أظهرت الحيوانات التي تفتقر إلى مستقبلات الدهون في الجسم.

وعلى الرغم من صغر نسبة مستقبلات النيكوتين إلى مستقبلات المسكارين، فإن النيكوتين واللوبلين (انظر الشكل 3-7) لهما تأثيرات مهمة على جذع الدماغ والقشرة. ويحدث تنشيط مستقبلات النيكوتين في المواضع قبل المشبكية وبعد المشبكية. وتسمح مستقبلات النيكوتين قبل المشبكية للأستيل كولين والنيكوتين بتنظيم إطلاق العديد من النواقل العصبية (الغلوتامات والسيروتونين وحمض في الحُصين $\alpha 3\beta 4$ جاما أمينوبوتيريك والدوبامين والنورادرينالين). وينظم الأستيل كولين إطلاق النورادرينالين عبر مستقبلات النيكوتين هو المستقبل النيكوتيني الأكثر وفرة في $\alpha 4\beta 2$ ويمنع إطلاق الأستيل كولين من الخلايا العصبية في الحُصين والقشرة. إن أوليغومر الدماغ والذي يعمل على تعديل وظائف الحُصين والوطاء وقد يكون له علاقة بإدمان النيكوتين. إن التعرض المزمن للنيكوتين له تأثير مزدوج على مستقبلات النيكوتين: التنشيط (إزالة الاستقطاب) يليه إزالة التحسس. ويرتبط التأثير الأول بإطلاق أكبر للدوبامين في الجهاز الحوفي المتوسط للبشر. ويُعتقد أن هذا التأثير يساهم في عمل التنبيه الخفيف والخاصية الإدمانية للنيكوتين الممتص من في تجارب إعادة التكوين، يتم تقليل ارتباط الأستيل كولين، وكذلك إطلاق الدوبامين. ويصاحب $\beta 2$ التبغ. وعندما يتم حذف وحدات إزالة التحسس اللاحقة لمستقبل النيكوتين زيادة ارتباط المحفز عالي الألفة وزيادة تنظيم مواقع ربط النيكوتين، وخاصة تلك الخاصة إن إزالة التحسس المستمر قد تساهم في تحقيق فوائد العلاج ببدائل النيكوتين في برامج الإقلاع عن التدخين. ففي $\alpha 4\beta 2$ بأوليغومر التركيزات العالية، يسبب النيكوتين عرشة، وفيء، وتحفيز مركز الجهاز التنفسي. وفي مستويات أعلى من ذلك، يسبب النيكوتين تشنجات، والتي قد تنتهي بغيوبة مميتة. وتشكل التأثيرات المميتة على الجهاز العصبي المركزي وحقيقة أن النيكوتين يمتص بسهولة الأساس لاستخدام النيكوتين ومشتقاته (النيونيكوتينويدز) كمبيدات حشرية.

في الجهازين العصبيين المركزي والطرقي حيث قد يعمل في ($\alpha 7$ nAChR) من مستقبلات النيكوتين $\alpha 7$ تم اكتشاف النوع الفرعي له خمسة مواقع ارتباط بالمحفزات عند $\alpha 7$ الإدراك وإدراك الألم. هذا النوع الفرعي من مستقبلات النيكوتين هو خماسي متماثل بهدف تحسين الوظيفة الإدراكية في $\alpha 7$ واجهات الوحدات الفرعية. يتم تطوير منظمات تأزرية إيجابية (انظر الفصل 1) لمستقبل علاج الفصام.

على الخلايا غير العصبية في الجهاز المناعي كأساس للإجراءات المضادة للالتهابات nAChR وقد تم اقتراح وجود مستقبلات ألفا 7 على الخلايا البلعمية nAChR حيث يعمل الأستيل كولين أو النيكوتين على تقليل إطلاق السيتوكينات الالتهابية عبر مستقبلات ألفا 7 والخلايا الدبقية الصغيرة والخلايا النجمية. وفي المتطوعين من البشر، يعمل النيكوتين عبر الجلد على تقليل علامات الالتهاب الناجمة الدعم من مثل هذه البيانات nAChR عن الليوبولي سكاريد. وقد اكتسب الدور المضاد للالتهابات لمستقبلات ألفا 7

8. الجهاز العصبي المحيطي

في العقد العصبية اللاإرادية وهو مسؤول $\alpha 3$ العقد العصبية اللاإرادية هي مواقع مهمة للفعل المشبكي النيكوتيني. يوجد النوع الفرعي لتكوين أنواع فرعية غير متجانسة في العقد $\alpha 3$ عن النقل الإثاري السريع. توجد وحدات بيتا 2 وبيتا 4 عادةً مع الوحدة الفرعية العصبية اللاإرادية والعقد العصبية الودية وفي النخاع الكظري. تسبب العوامل النيكوتينية تنشيطًا ملحوظًا لهذه المستقبلات النيكوتينية وتبدأ إمكانات العمل في الخلايا العصبية بعد العقدية (انظر الشكل 6-8). يتمتع النيكوتين نفسه بتقارب أكبر إلى حد ما مع مستقبلات النيكوتين العصبية مقارنةً بمستقبلات النيكوتين في العضلات الهيكلية

إن تأثير النيكوتين هو نفسه على العقد العصبية السمبثاوية واللاودية. لذلك، فإن الاستجابة الأولية تشبه غالبًا التفرغ المتزامن لكل من الجهازين العصبين السمبثاوي واللاودي. وفي حالة الجهاز القلبي الوعائي، تكون تأثيرات النيكوتين مقلدة للودي بشكل أساسي ويحدث ارتفاع حاد في ضغط الدم عن طريق الحقن الوريدي للنيكوتين؛ وقد تتناوب تسرع القلب السمبثاوي مع بطء القلب الناجم عن إفرازات العصب المبهم. وفي الجهاز الهضمي والجهاز البولي، تكون التأثيرات مقلدة للودي إلى حد كبير: حيث يتم ملاحظة الغثيان والقيء والإسهال والتبول بشكل شائع. وقد يؤدي التعرض المطول إلى حصار استقطاب العقد العصبية

يقدم الفشل اللاإرادي المناعي الأولي مثالاً مرضياً فيزيولوجياً لتأثيرات قمع وظيفة مستقبلات النيكوتين في العقد اللاإرادية. في بعض المرضى، لا يمكن أن يكون الاعتلال العصبي السكري أو داء النشواني مسؤولاً عن الفشل اللاإرادي. في هؤلاء الأفراد، توجد أجسام وتسبب انخفاض ضغط الدم الانتصابي، وانخفاض التعرق، وجفاف الفم $\alpha 3\beta 4$ مضادة ذاتية متداولة انتقائية لمستقبل النيكوتين والعينين، وانخفاض وظيفة المنعكسات الضغطية، واحتباس البول، والإمساك، وضعف الانتصاب. يمكن تحسين علامات الفشل $\alpha 3\beta 4$ اللاإرادي هذه عن طريق فصل البلازما، والذي يقلل أيضًا من تركيز الأجسام المضادة الذاتية لمستقبل النيكوتين

إلى خلل وظيفي لإرادي واسع النطاق ويمنع عمل النيكوتين في الحيوانات التجريبية $\beta 2$ و $\beta 4$ يؤدي حذف أي من وحدات ألفا 3 أو ويعاني البشر الذين يعانون من نقص وحدات ألفا 3 من متلازمة صغر المثانة (عدم نمو المثانة بشكل كافٍ)، ومتلازمة القولون العصبي، ومتلازمة قلة حركة الأمعاء؛ كما تحدث سلس البول، وتمدد المثانة، وتوسع حدقة العين

توجد مستقبلات النيكوتين العصبية على النهايات العصبية الحسية، وخاصة الأعصاب الواردة في الشرايين التاجية والشريان السباتي والشريان الأورطي وكذلك على خلايا الكبيبات في الأخير. يؤدي تنشيط هذه المستقبلات بواسطة المنبهات النيكوتينية والمستقبلات المسكارينية على خلايا الكبيبات بواسطة المنبهات المسكارينية إلى حدوث استجابات نخاعية معقدة، بما في ذلك التغيرات التنفسية وإفرازات العصب المبهم

9. الوصلة العصبية العضلية

$(\alpha 1)2\beta 1\delta\gamma$ أو $(\alpha 1)2\beta 1\delta\epsilon$ إن المستقبلات النيكوتينية الموجودة على جهاز الصفيحة الطرفية العصبية العضلية هي من نوع وتعمل بشكل مشابه ولكنها ليست متطابقة مع المستقبلات الموجودة في العقد العصبية اللاإرادية (انظر الجدول 7-1). يستجيب كلا

النوعين للأستيل كولين والنيكوتين. (ومع ذلك، وكما هو مذكور في الفصل 8، فإن المستقبلات تختلف في متطلباتها البنيوية للأدوية التي تمنع النيكوتين) عندما يتم تطبيق ناهض النيكوتين بشكل مباشر (عن طريق الأيونات أو عن طريق الحقن داخل الشرايين)، يحدث استقطاب فوري للصفحة الطرفية، بسبب زيادة نفاذية أيونات الصوديوم والبوتاسيوم (انظر الشكل 7-4ب). تتنوع الاستجابة الانقباضية من التقلصات غير المنظمة للوحدات الحركية المستقلة إلى الانقباض القوي للعضلة بأكملها اعتمادًا على تزامن استقطاب الصفحة الطرفية في جميع أنحاء العضلة. إن العوامل النيكوتينية المزيلة للاستقطاب والتي لا تتحلل بسرعة (مثل النيكوتين نفسه) تسبب تطورًا سريعًا لحصار الاستقطاب؛ ويستمر حصار النقل حتى عندما يعاد استقطاب الغشاء (مناقشته بمزيد من التفصيل في الفصلين 8 و27). تتجلى هذه المرحلة الأخيرة من الحصار في شكل شلل مترهل في حالة العضلات الهيكلية.

BASIC PHARMACOLOGY OF THE INDIRECT-ACTING CHOLINOMIMETICS

تنتهي أفعال الأستيل كولين المنطلقة من الأعصاب الحركية اللاإرادية والجسدية بالتحلل المائي الأنزيمي للجزيء. يتم إنجاز التحلل المائي من خلال عمل الأستيل كولينستريز، والذي يوجد بتركيزات عالية في المشابك الكolinية. يكون للمقلدات الكolinية ذات التأثير غير المباشر تأثيرها الأساسي في الموقع النشط لهذا الإنزيم، على الرغم من أن بعضها له أيضًا تأثيرات مباشرة على مستقبلات النيكوتين الاختلافات الرئيسية بين أعضاء المجموعة هي الكيميائية والدوائية الحركية - خصائصها الدوائية متطابقة تقريبًا. الكيمياء والدوائية الحركية

أ. الهيكل

هناك ثلاث مجموعات كيميائية من مثبطات الكولينستريز: (1) الكحولات البسيطة التي تحمل مجموعة أمونيوم رباعية، مثل الإيدروفونيوم؛ (2) إسترات حمض الكارباميك للكحوليات التي تحتوي على مجموعات أمونيوم رباعية أو ثلثية (الكاربامات، مثل النيوستجمين)؛ و(3) المشتقات العضوية لحمض الفوسفوريك (الفوسفات العضوية، مثل الإيكوثيوفات). تظهر أمثلة على المجموعتين الأوليين في الشكل 6-7. الإيدروفونيوم والنيوستجمين والبيريدوستجمين هي عوامل أمونيوم رباعية صناعية تستخدم في الطب. فيزوستجمين (إيسيرين) هو أمين ثلاثي طبيعي، والريفاستجمين صناعي وذو قابلية أكبر للدوبان في الدهون ويستخدم أيضًا في العلاجات (الجدول 4-7). الدونيبيل هو مركب مشتق من البيريدين يستخدم لعلاج الخرف. الكارباريل (الكارباريل) هو نموذجي لمجموعة كبيرة من مبيدات الحشرات الكارباماتية المصممة للدوبان في الدهون بدرجة عالية جدًا، بحيث يتم امتصاصه في الحشرة وانتشاره إلى نظامها العصبي المركزي بسرعة كبيرة.

الشكل 6-7

مثبطات الكولينستريز. يمثل النيوستجمين الإستر النموذجي المكون من حمض الكارباميك ([1]) والفينول الذي يحمل مجموعة أمونيوم رباعية ([2]). فيسوستجمين، وهو كاربامات يحدث بشكل طبيعي، هو أمين ثلاثي. الإيدروفونيوم ليس إسترًا ولكنه يرتبط بالموقع النشط للإنزيم. يستخدم الكارباريل كمبيد حشري

الجدول 4-7

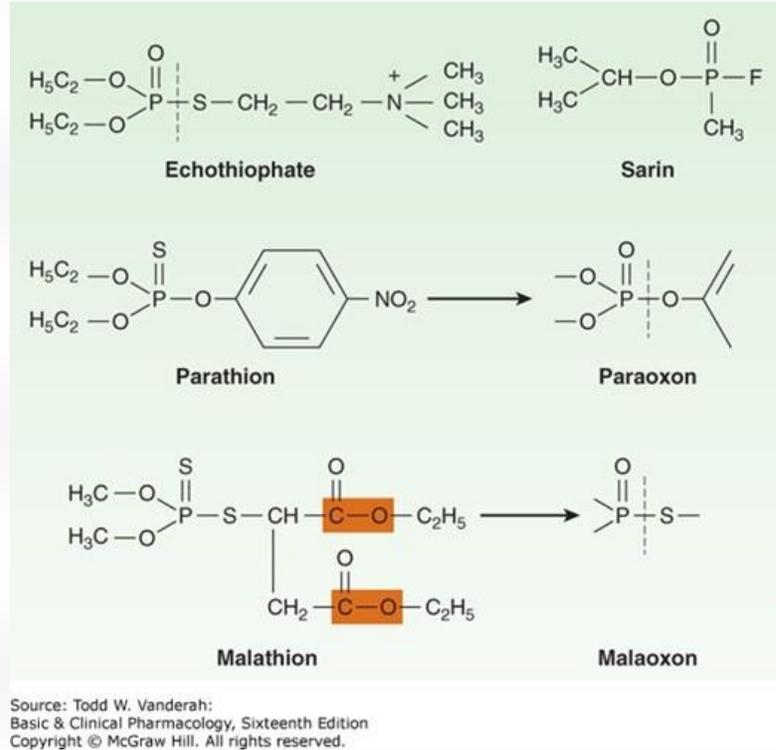
الاستخدامات العلاجية ومدة تأثير مثبطات الكولينستريز

Group, Drug	Uses	Approximate Duration of Action
Alcohols		
Edrophonium	Myasthenia gravis, ileus, arrhythmias	5–15 minutes
Carbamates and related agents		
Neostigmine	Myasthenia gravis, ileus	0.5–4 hours
Pyridostigmine	Myasthenia gravis	4–6 hours
Physostigmine	For anticholinergic poisoning	0.5–2 hours
Rivastigmine	Mild to moderate Alzheimer dementia	8–10 hours
Donepezil	Alzheimer dementia	70–100 hours
Organophosphates		
Echothiophate	Glaucoma	100 hours

إن بعض المركبات العضوية الفوسفاتية التي يقدر عددها بنحو 50 ألف مركب تظهر في الشكل 7-7. والعديد من المركبات العضوية الفوسفاتية (الإيكوثيوفات استثناء) عبارة عن سوائل شديدة الذوبان في الدهون. والإيكوثيوفات، وهو مشتق من الثيوكولين، له قيمة سريرية لأنه يحتفظ بمدة تأثير طويلة للغاية مثل المركبات العضوية الفوسفاتية الأخرى ولكنه أكثر استقراراً في المحلول المائي والسارين هو "غاز أعصاب" قوي للغاية. والباراثيون والملاثيون عبارة عن مركبات أولية من الثيوفوسفات (فوسفات تحتوي على الكبريت) غير فعالة على هذا النحو؛ حيث يتم تحويلها إلى مشتقات الفوسفات في الحيوانات والنباتات وتستخدم كمبيدات حشرية.

الشكل 7-7

هياكل بعض مثبطات الكولينستريز الفوسفاتية العضوية. تشير الخطوط المتقطعة إلى الرابطة التي يتم تحليلها عند الارتباط بالإنزيم. تمثل الروابط الإستيرية المظللة في الملاثيون نقاط إزالة السموم من الجزيء في الثدييات والطيور.



ب. الامتصاص والتوزيع والاستقلاب

إن امتصاص الكربامات الرباعية من الملتحمة والجلد والأمعاء والرئتين ضعيف كما هو متوقع، وذلك لأن شحنتها الدائمة تجعلها غير قابلة للذوبان نسبيًا في الدهون. وبالتالي، فإن الجرعات المطلوبة للإعطاء عن طريق الفم أكبر بكثير من الحقن الوريدي. والانتشار إلى الجهاز العصبي المركزي لا يُذكر. وعلى النقيض من ذلك، يتم امتصاص فيزوستيجمين وريفاستيجمين جيدًا من جميع المواقع ويمكن استخدامهما موضعيًا في العين (انظر الجدول 4-7). ويتم توزيعهما في الجهاز العصبي المركزي وهما أكثر سمية من الكربامات الرباعية الأكثر قطبية. الكربامات مستقرة نسبيًا في المحلول المائي ولكن يمكن استقلابها بواسطة الإستريزات غير النوعية في الجسم وكذلك بواسطة الكولينستريز. ومع ذلك، فإن مدة تأثيرها تتحدد بشكل أساسي من خلال استقرار مجمع الإنزيم المثبط (انظر قسم آلية العمل لاحقًا)، وليس من خلال التمثيل الغذائي أو الإخراج. يتم امتصاص الدونيبيل بشكل جيد ويتم إعطاؤه عن طريق الفم مع ما يقرب من 100% من التوافر البيولوجي ويتم استقلابه بواسطة إنزيمات الكبد ويخرج في البول 100%.

إن مثبطات الكولينستريز الفوسفاتية العضوية (باستثناء الإيكوثيوفات) يتم امتصاصها بشكل جيد من الجلد والرئة والأمعاء، والملتحمة، مما يجعلها خطيرة على البشر وفعالة للغاية كمبيدات حشرية. وهي أقل استقرارًا نسبيًا من الكربامات عند إذابتها في الماء،

وبالتالي فإن عمرها الافتراضي في البيئة محدود (مقارنة بفترة رئيسية أخرى من المبيدات الحشرية، الهيدروكربونات المهلجنة، على (سبيل المثال، دي دي تي). يعتبر الإيكوثيوفات مادة قطبية للغاية وأكثر استقرارًا من معظم الفوسفات العضوية الأخرى. وعند تحضيره في محلول مائي للاستخدام في طب العيون، فإنه يحتفظ بنشاطه لمدة أسابيع

إن مبيدات الثيوفوسفات (الباراثيون، والملاثيون، والمركبات ذات الصلة) قابلة للذوبان في الدهون إلى حد كبير ويتم امتصاصها بسرعة من جميع الطرق. ولا بد من تنشيطها في الجسم عن طريق التحويل إلى نظائر الأكسجين (انظر الشكل 7-7)، وهي العملية التي تحدث بسرعة في كل من الحشرات والفقاريات. كما يتم استقلاب الملاثيون وعدد قليل من مبيدات الحشرات العضوية الفوسفاتية الأخرى بسرعة عن طريق مسار الكربوكسيلاز إلى منتجات غير نشطة في الطيور والثدييات ولكن ليس في الحشرات؛ وبالتالي تعتبر هذه العوامل آمنة بما يكفي للبيع لعامة الناس. ومن المؤسف أن الأسماك لا تستطيع إزالة سموم الملاثيون، وقد ماتت أعداد كبيرة من الأسماك بسبب الاستخدام المكثف لهذا العامل على المجاري المائية وبالقرب منها. ولا يتم إزالة سموم الباراثيون بشكل فعال في الفقاريات؛ وبالتالي فهو أكثر خطورة بكثير من الملاثيون على البشر والماشية وغير متاح للاستخدام العام في الولايات المتحدة. يتم توزيع جميع الفوسفات العضوية باستثناء الإيثيوفات على جميع أجزاء الجسم، بما في ذلك الجهاز العصبي المركزي. لذلك، تعتبر سمية الجهاز العصبي المركزي عنصرا هاما في التسمم بهذه العوامل

الديناميكية الدوائية

أ. آلية العمل

إن الأستيتيل كولين استريز هو الهدف الأساسي لهذه الأدوية، ولكن يتم تثبيط البوتيريل كولين استريز أيضًا. الأستيتيل كولين استريز هو إنزيم نشط للغاية. في الخطوة التحفيزية الأولية، يرتبط الأستيتيل كولين بالموقع النشط للإنزيم ويتحلل مائًا، مما ينتج عنه الكولين الحر والإنزيم المؤسّتل. في الخطوة الثانية، يتم تقسيم الرابطة التساهمية للأستيتيل إنزيم، مع إضافة الماء (الترطيب). تحدث العملية برمتها في حوالي 150 ميكروثانية

تعمل جميع مثبطات الكولينستريز على زيادة تركيز الأستيل كولين الداخلي في مستقبلات الكولين عن طريق تثبيط الأستيل كولينستريز. ومع ذلك، فإن التفاصيل الجزيئية لتفاعلها مع الإنزيم تختلف وفقًا للمجموعات الفرعية الكيميائية الثلاث المذكورة أعلاه

تتكون المجموعة الأولى، والتي يعتبر الإيدروفونيوم مثالاً لها، من الكحولات الرباعية. ترتبط هذه العوامل بشكل عكسي بالكهرباء الساكنة وبواسطة الروابط الهيدروجينية بالموقع النشط، وبالتالي تمنع وصول الأستيتيل كولين. لا يتضمن مركب مثبط الإنزيم رابطة تساهمية وبالتالي فهو قصير العمر (في حدود 2-10 دقائق). تتكون المجموعة الثانية من إسترات الكاربامات، مثل النيوستجمين والفيسوستجمين. تخضع هذه العوامل لتسلسل تحلل مائي من خطوتين مماثل للتسلسل الموصوف للأستيل كولين. ومع ذلك، فإن الرابطة التساهمية للإنزيم الكارباميل أكثر مقاومة بشكل كبير للعملية الثانية (الترطيب)، وتطول هذه الخطوة وفقًا لذلك (في حدود 30 دقيقة إلى 6 ساعات). تتكون المجموعة الثالثة من الفوسفات العضوية. تخضع هذه العوامل أيضًا للارتباط الأولي والتحلل المائي

بواسطة الإنزيم، مما يؤدي إلى موقع نشط مفسر. إن الرابطة التساهمية للفوسفوريناز مستقرة للغاية وتتحلل في الماء بمعدل بطيء للغاية (مئات الساعات). بعد خطوة التحلل المائي الأولية، قد يخضع مركب الإنزيم المفسر لعملية تسمى الشيخوخة. ويبدو أن هذه العملية تنطوي على كسر إحدى روابط الأكسجين والفوسفور في المثبط وتقوية رابطة الفوسفوريناز بشكل أكبر. ويختلف معدل الشيخوخة باختلاف مركب الفوسفات العضوي. على سبيل المثال، تحدث الشيخوخة في غضون 10 دقائق مع عامل الحرب وإذا تم إعطاؤها قبل حدوث الشيخوخة، فإن النيوكليوفيلات (X العامل السام) VX الكيميائية سومان، ولكن بعد 48 ساعة مع عقار قادرة على كسر رابطة الفوسفوريناز ويمكن استخدامها كأدوية "مجددة للكولينستريز" للتسمم (PAM) القوية مثل البراليدوكسيم بالمبيدات الحشرية الفوسفاتية العضوية (انظر الفصل 8). وبمجرد حدوث الشيخوخة، يصبح مجمع مثبط الإنزيم أكثر استقرارًا ويصعب كسره، حتى مع مركبات تجديد الأوكسيم

يشار إلى مثبطات الفوسفات العضوية أحيانًا باسم مثبطات الكولينستريز "غير القابلة للعكس"، كما تعتبر الإيدروفونيوم والدونيبزيل والكاربامات مثبطات "قابلة للعكس" بسبب الاختلافات الواضحة في مدة التأثير. ومع ذلك، فإن الآليات الجزيئية لعمل المجموعات الثلاث لا تدعم هذا الوصف التبسيطي.

ب. تأثيرات على أجهزة الجسم

إن التأثيرات الدوائية الأكثر بروزًا لمثبطات الكولينستريز تكون على الجهاز القلبي الوعائي والجهاز الهضمي والعين والوصلة العصبية العضلية للعضلات الهيكلية (كما هو موضح في دراسة الحالة). ولأن العمل الأساسي هو تضخيم تأثيرات الأستيل كولين الداخلي، فإن التأثيرات مماثلة (ولكنها ليست متطابقة دائمًا) لتأثيرات منبهات الكولين المحاكية المباشرة

1. الجهاز العصبي المركزي

في التركيزات المنخفضة، تسبب مثبطات الكولينستريز القابلة للذوبان في الدهون نشاطًا منتشرًا على مخطط كهربية الدماغ واستجابة تنبيهية ذاتية. في التركيزات الأعلى، تسبب تشنجات معممة، والتي قد تتبعها غيبوبة وتوقف تنفسي

2. العين، الجهاز التنفسي، الجهاز الهضمي، الجهاز البولي

إن تأثيرات مثبطات الكولينستريز على هذه الأنظمة العضوية، والتي يتم تغذية جميعها بشكل جيد عن طريق الجهاز العصبي السمبتاوي، تشبه نوعيًا إلى حد كبير تأثيرات محاكيات الكولين المباشرة (انظر الجدول 3-7)

3. الجهاز القلبي الوعائي

يمكن لمثبطات الكولينستريز أن تزيد من النشاط في كل من العقد الودية والنظيرة الودية التي تغذي القلب وفي مستقبلات الأستيل كولين على الخلايا العصبية المؤثرة (العضلات الملساء للقلب والأوعية الدموية) التي تتلقى الأعصاب الكولينية

في القلب، تسود التأثيرات على الأطراف الباراسمبثاوية. وبالتالي، تحاكي مثبطات الكولينستريز مثل الإيدروفونيوم أو الفيزوستجمين أو النيوستجمين تأثيرات تنشيط العصب المبهم على القلب. وتنتج تأثيرات سلبية كرونوتروبيكية ودرموتروبية وإينوتروبيكية، وينخفض الناتج القلبي. ويعزى انخفاض الناتج القلبي إلى بقاء القلب وانخفاض انقباض الأذين وبعض الانخفاض في انقباض البطينين. ويحدث التأثير الأخير نتيجة لتثبيط إفراز النورإبينفرين قبل الوصلة وكذلك تثبيط التأثيرات الودية الخلوية بعد الوصلة

إن مثبطات الكولينستريز لها تأثيرات ضئيلة من خلال العمل المباشر على العضلات الملساء الوعائية لأن معظم الأوعية الدموية تفتقر إلى الأعصاب الكولينية (الأوعية الدموية التاجية هي استثناء). عند الجرعات المعتدلة، تسبب مثبطات الكولينستريز زيادة في المقاومة الوعائية الجهازية وضغط الدم الذي يبدأ في العقد الودية في حالة المركبات النيتروجينية الرباعية وأيضًا في المراكز الودية المركزية في حالة العوامل القابلة للذوبان في الدهون. يمكن للأتروبين، الذي يعمل في الجهازين العصبيين المركزي والظرفي، أن يمنع ارتفاع ضغط الدم وزيادة النورإبينفرين في البلازما

،وبالتالي فإن التأثيرات القلبية الوعائية الصافية للجرعات المعتدلة من مثبطات الكولينستريز تتألف من بقاء القلب المعتدل وانخفاض في الناتج القلبي، وزيادة المقاومة الوعائية التي تؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم. (وبالتالي، فإن العلاج بمثبطات الكولينستريز في المرضى المصابين بمرض الزهايمر والذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم يتطلب مراقبة ضغط الدم لضبط العلاج الخافض لضغط الدم). وعند تناول جرعات عالية (سامة) من مثبطات الكولينستريز، يحدث بقاء القلب بشكل ملحوظ، وينخفض الناتج القلبي بشكل كبير، ثم يتبع ذلك انخفاض ضغط الدم

الوصلة العصبية العضلية 4.

إن مثبطات الكولينستريز لها تأثيرات علاجية وسامة مهمة عند الوصلة العصبية العضلية للعضلات الهيكلية. إن التركيزات المنخفضة (العلاجية) تطيل وتكثف بشكل معتدل من أفعال الأستيل كولين المنطلق فسيولوجيًا. وهذا يزيد من قوة الانقباض، وخاصة في العضلات التي تضعفها عوامل الحجب العصبية العضلية الشبيهة بالكورار أو بسبب الوهن العضلي الشديد (مرض مناعي ذاتي يقلل من مستقبلات النيكوتين العصبية العضلية الوظيفية). عند التركيزات الأعلى، قد يؤدي تراكم الأستيل كولين إلى رجفان ألياف العضلات. قد يحدث أيضًا إطلاق مضاد للنض للخلايا العصبية الحركية، مما يؤدي إلى تقلصات تشمل وحدة حركية كاملة. مع تثبيط ملحوظ للأستيل كولينستريز، يحدث حصار عصبي عضلي مستقطب وقد يتبع ذلك مرحلة من الحصار غير المستقطب كما هو الحال مع السكسينيل كولين (انظر الجدول 2-27 والشكل 7-27)

تتمتع بعض مثبطات الكولينستريز الكارباماتية الرباعية، مثل النيوستيغمين والبيريدوستيغمين، بتأثير إضافي مباشر منشط للنيكوتين عند الوصلة العصبية العضلية. وقد يساهم هذا في فعالية هذه العوامل كعلاج للوهن العضلي

CLINICAL PHARMACOLOGY OF THE CHOLINOMIMETICS

الاستخدامات العلاجية الرئيسية للعقاقير المقلدة للكولين هي علاج أمراض العين (الجلوكوما، الحول الإنسي التكيفي)، والجهاز الهضمي والجهاز البولي (الوهن بعد الجراحة، المثانة العصبية)، والوصلة العصبية العضلية (الوهن العضلي الشديد، الشلل العصبي العضلي الناجم عن الكورار)، وعلاج المرضى المصابين بمرض الزهايمر. تُستخدم مثبطات الكولينستريز أحياناً في علاج جرعة زائدة من الأتروبين، ونادرًا جدًا في علاج بعض اضطرابات نظم القلب الأذينية

الاستخدامات السريرية

A. العين

الجلوكوما مرض يتميز بارتفاع ضغط العين. تعمل المنشطات المسكارينية ومثبطات الكولينستريز على خفض ضغط العين عن طريق التسبب في تقلص الجسم الهدبي لتسهيل تدفق الخلط المائي (انظر الشكل 6-9). في الماضي، كان يتم علاج الجلوكوما إما باستخدام المنشطات المباشرة (بيلوكارين، ميثاكولين، كارباكول) أو مثبطات الكولينستريز (فيسوستجمين، ديميكايريوم، إيكوثيوفات إيزوفلوروفات). بالنسبة للجلوكوما المزمنة، تم استبدال هذه الأدوية إلى حد كبير بمشتقات البروستاجلاندين ومضادات مستقبلات بيتا الأدرينالية الموضعية.

إن الجلوكوما الحادة ذات الزاوية المغلقة هي حالة طبية طارئة يتم علاجها في البداية بالأدوية ولكنها عادة ما تتطلب الجراحة لتصحيح دائم. يتكون العلاج الأولي غالبًا من مزيج من منشط مسكاريني مباشر (مثل بيلوكارين) وأدوية أخرى. بمجرد التحكم في ضغط العين وتقليل خطر فقدان الرؤية، يمكن تحضير المريض للجراحة التصحيحية (استئصال القزحية بالليزر). الجلوكوما ذات الزاوية المفتوحة وبعض حالات الجلوكوما الثانوية هي أمراض مزمنة لا يمكن تصحيحها بالجراحة التقليدية، على الرغم من أن تقنيات الليزر الأحدث تبدو مفيدة. يتم وصف العلاجات الأخرى للجلوكوما في المربع: علاج الجلوكوما في الفصل 10 وفي الجدول 3-10

في بعض الأحيان يتم تشخيص وعلاج الحول الإنسي التكيفي (الحول الناتج عن خطأ التكيف المفرط) عند الأطفال الصغار باستخدام منبهات الكولينوميميك. الجرعة ماثلة أو أعلى من الجرعة المستخدمة لعلاج الجلوكوما

B. الجهاز الهضمي والجهاز البولي

في الاضطرابات السريرية التي تنطوي على تثبيط نشاط العضلات الملساء دون انسداد، قد تكون العقاقير المحاكية للكولين ذات التأثيرات المسكارينية المباشرة أو غير المباشرة مفيدة. تشمل هذه الاضطرابات الانسداد المعوي بعد الجراحة (ارتخاء أو شلل المعدة أو الأمعاء بعد التلاعب الجراحي) وتضخم القولون الخلقي. قد يحدث احتباس البول بعد الجراحة أو بعد الولادة أو قد يكون ثانويًا لإصابة أو مرض في الحبل الشوكي (المثانة العصبية). كما تم استخدام العقاقير المحاكية للكولين أحياناً لزيادة توتر العضلة العاصرة المريئية السفلية في المرضى الذين يعانون من التهاب المريء الارتجاعي ولكن مثبطات مضخة البروتون عادة ما تكون مطلوبة (انظر

الفصل 62). من بين ناهضات المسكارين، يعد بيتانيكول هو الأكثر استخدامًا لهذه الاضطرابات. بالنسبة لمشاكل الجهاز الهضمي، يتم إعطاؤه عادة عن طريق الفم بجرعة 10-25 مجم ثلاث أو أربع مرات يوميًا. في المرضى الذين يعانون من احتباس البول، يمكن إعطاء بيتانيكول تحت الجلد بجرعة 5 مجم وتكرارها في 30 دقيقة إذا لزم الأمر. من بين مثبطات الكولينستريز، يعد النيوستجمين الأكثر استخدامًا لهذه التطبيقات. لعلاج الانسداد المعوي الشللي أو ارتخاء المثانة، يمكن إعطاء النيوستجمين تحت الجلد بجرعة 05-1 مجم. إذا كان المرضى قادرين على تناول الدواء عن طريق الفم، فيمكن إعطاء النيوستجمين عن طريق الفم بجرعة 15 مجم. في كل هذه الحالات، يجب على الطبيب التأكد من عدم وجود عائق ميكانيكي أمام التدفق قبل استخدام محاكي الكولين. وإلا، فقد يؤدي الدواء إلى تفاقم المشكلة، ويسبب ارتجاع البول إلى الكلى، وربما يسبب ثقوبًا نتيجة لزيادة الضغط.

لقد تم استخدام البيلوكاربين منذ فترة طويلة لزيادة إفراز اللعاب. كما أن السيفيميلين، وهو مشتق من الكوينوكليدين من الأستيل كولين، هو منشط مسكاريني مباشر جديد يستخدم لعلاج جفاف الفم المرتبط بمتلازمة شوغرن أو الناجم عن تلف الغدد اللعابية بسبب الإشعاع.

c. الوصلة العصبية العضلية

الوهن العضلي الوبيل هو مرض مناعي ذاتي يصيب الوصلات العصبية العضلية للعضلات الهيكلية. في هذا المرض، يتم إنتاج أجسام مضادة ضد المنطقة المناعية الرئيسية الموجودة على وحدات ألفا 1 من مجمع قنوات مستقبلات النيكوتين. يتم اكتشاف الأجسام المضادة في 85% من مرضى الوهن العضلي. تقلل الأجسام المضادة من وظيفة مستقبلات النيكوتين من خلال (1) ربط المستقبلات وهي عملية تحفز دخولها إلى الداخل وتحللها؛ (2) التسبب في تحلل الغشاء ما بعد المشبكي؛ و (3) الارتباط بمستقبلات النيكوتين وتثبيط الوظيفة. النتائج الشائعة هي تدلي الجفون، وازدواج الرؤية، وصعوبة الكلام والبلع، وضعف الأطراف. قد يؤثر المرض الشديد على جميع العضلات، بما في ذلك تلك الضرورية للتنفس. يشبه المرض الشلل العصبي العضلي الناتج عن الديتوبوكورارين والأدوية العصبية العضلية غير المستقطبة المماثلة (انظر الفصل 27). إن المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي حساسون للغاية لتأثير أدوية الكوراري والأدوية الأخرى التي تتداخل مع انتقال النبضات العصبية العضلية، على سبيل المثال المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية.

إن مثبطات الكولينستريز. ولكن ليس منبهات مستقبلات الأستيل كولين المباشرة التأثير. مفيدة للغاية كعلاج للوهن العضلي. ويمكن علاج المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي في العين بمثبطات الكولينستريز وحدها (انظر الشكل 7-4ب). كما يتم علاج المرضى الذين يعانون من ضعف عضلي أكثر انتشاراً بالأدوية المثبطة للمناعة (الستيرويدات، والسيكلوسبورين، والأزاثيوبرين). وفي بعض المرضى، يتم استئصال الغدة الزعترية؛ وقد يستفيد المرضى المصابون بشدة من تناول الغلوبولينات المناعية ومن البلازمافيريسيس.

يُستخدم الإيدروفونيوم أحياناً كاختبار تشخيصي للوهن العضلي. يتم حقن جرعة 2 ملغ عن طريق الوريد بعد قياس قوة العضلات الأساسية. إذا لم يحدث أي تفاعل بعد 45 ثانية، يمكن حقن جرعة إضافية 8 ملغ. إذا كان المريض يعاني من الوهن العضلي الشديد، فيمكن عادةً ملاحظة تحسن في قوة العضلات يستمر لمدة 5 دقائق تقريباً.

إن الحالات السريرية التي يجب فيها التمييز بين الوهن العضلي الشديد (أزمة الوهن العضلي) والعلاج الدوائي المفرط (أزمة الكولين) تحدث عادة في المرضى المصابين بالوهن العضلي الشديد ويجب إدارتها في المستشفى مع توفر أنظمة دعم الطوارئ الكافية (على سبيل المثال، أجهزة التنفس الصناعي). يمكن استخدام الإيدروفونيوم لتقييم مدى كفاية العلاج بمثبطات الكولينستريز الأطول أمداً والتي توصف عادةً للمرضى المصابين بالوهن العضلي الشديد. إذا تم استخدام كميات زائدة من مثبط الكولينستريز، فقد يصبح المرضى ضعفاء بشكل متناقض بسبب الحصار الاستقطابي النيكوتيني للصفحة الطرفية الحركية. قد يُظهر هؤلاء المرضى أيضاً، أعراض التحفيز المفرط لمستقبلات المسكارين (تقلصات البطن، والإسهال، وزيادة إفراز اللعاب، والإفرازات القصبية المفرطة وتضيق الحدقة، وبطء القلب). لن تنتج جرعات صغيرة من الإيدروفونيوم (1-2 مجم عن طريق الوريد) أي راحة أو حتى تفاقم الضعف إذا كان المريض يتلقى علاجاً مفرطاً بمثبطات الكولينستريز. من ناحية أخرى، إذا تحسنت حالة المريضة باستخدام الإيدروفونيوم، فقد يكون من الضروري زيادة جرعة مثبط الكولينستريز.

عادة ما يتم العلاج طويل الأمد لمرض الوهن العضلي الشديد باستخدام عقار بيريدوستيغمين؛ ويعتبر عقار نيوستيغمين بديلاً لهذا العقار ويتم تحديد الجرعات إلى مستويات مثالية بناءً على التغيرات في قوة العضلات. وهذه الأدوية قصيرة المفعول نسبياً وبالتالي تتطلب جرعات متكررة (كل 6 ساعات بالنسبة لعقار بيريدوستيغمين وكل 4 ساعات بالنسبة لعقار نيوستيغمين؛ الجدول 4-7). وتتوفر مستحضرات ذات إطلاق مستمر ولكن يجب استخدامها ليلاً فقط وإذا لزم الأمر. ولا يتم استخدام مثبطات الكولينستريز طويلة المفعول مثل عوامل الفوسفات العضوية، لأن متطلبات الجرعة في هذا المرض تتغير بسرعة كبيرة بحيث لا تسمح بالسيطرة السلسة على الأعراض باستخدام الأدوية طويلة المفعول.

إذا كانت التأثيرات المسكارينية لمثل هذا العلاج بارزة، فيمكن السيطرة عليها عن طريق تناول أدوية مضادة للمسكارين مثل الأتروبين. في كثير من الأحيان، يتطور تحمل التأثيرات المسكارينية لمثبطات الكولينستريز، لذلك لا يلزم علاج الأتروبين.

غالبًا ما يتم إنتاج الحصار العصبي العضلي كمساعد للتخدير الجراحي، باستخدام مرخيات عصبية عضلية غير مزيلة للاستقطاب مثل بانكورونيوم والعوامل الأحدث (انظر الفصل 27). بعد الجراحة، من المرغوب فيه عادةً عكس هذا الشلل الدوائي على الفور. يمكن تحقيق ذلك بسهولة باستخدام مثبطات الكولينستريز؛ النيوستجمين والإيدروفونيوم هما العقاران المفضلان. يتم إعطاؤهما عن طريق الوريد أو العضل لتحقيق التأثير السريع. بعض سموم الثعابين لها تأثيرات تشبه الكورار، واستخدام النيوستجمين كبخاخ أنفي قيد الدراسة لمنع توقف التنفس.

تم استخدام طرق غير مباشرة لزيادة إطلاق الأسيتيل كولين في حالات مثل متلازمة الوهن العضلي لامبرت-إيتون عن طريق تغيير إطلاق الأسيتيل كولين عند التقاطع العصبي العضلي (انظر المربع: منظمات إطلاق الأسيتيل كولين).

منظمات إطلاق الأسيتيل كولين

الأميفامبريدين وال4أمينوبيريدين (الفامبريدين والدالفامبريدين) هما من مضادات قنوات البوتاسيوم التي تمنع تدفق البوتاسيوم في النهايات العصبية ويمكن أن تؤدي إلى إطالة جهد الفعل. في حالة متلازمة لامبرت-إيتون الوهنية، حيث يتم إنتاج أجسام مضادة

على العصب قبل المشبكي للوصلة العصبية العضلية ($VGCa^{2+}$) تتداخل مع وظيفة قناة الكالسيوم ذات الجهد الكهربائي المناسب (الشكل 7-8)، يحدث انخفاض في كمية إطلاق الأستيل كولين عند الوصلة العصبية العضلية مما يؤدي إلى الضعف. يمكن استخدام الأميفامبريدين وال4أمينويريدين لإطالة فترة الاستثارة عن طريق تثبيط تدفق البوتاسيوم وإبطاء إعادة الاستقطاب، مما يؤدي إلى والنتيجة النهائية هي زيادة إطلاق الأستيل كولين وزيادة القوة. $VGCa^{2+}$ المزيد من تنشيط

إن كلاً من الأميفامبريدين وال4أمينويريدين يتمتعان بتوافر حيوي يزيد عن 90%، ويتم استقلالهما بشكل أساسي عن طريق الأستيلتة ويتم إفرازهما عن طريق الكلى. وبالتالي، فإن الاختلافات الجينية في معدل الأستيلتة أو وظائف الكلى من شأنها أن تغير فعالية المركبات والآثار الجانبية. قد يؤدي الأميفامبريدين وال4أمينويريدين، بسبب تأثيراتهما على الجهاز العصبي المركزي وقنوات في القلب. وبالتالي، لا ينبغي استخدامهما في الأفراد QT البوتاسيوم في القلب، إلى زيادة نشاط النوبات وقد يؤديان إلى إطالة فترة الطويلة. تشمل الآثار QT الذين لديهم تاريخ من النوبات أو الصرع أو في المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني المعروف أو فترة الضارة الأخرى الوخز (التنميل) والخدر والأرق

الشكل 7-8

رسم تخطيطي لوصلة عصبية عضلية يوضح كيفية عمل منظمات إطلاق الأستيل كولين في مرض المناعة الذاتية متلازمة لامبرت- يعمل الأميفامبريدين وال4أمينويريدين على الطرف العصبي عن طريق حجب قنوات البوتاسيوم (LEMS) إيتون الوهن العضلي قنوات الكالسيوم ذات الجهد (ACh) والمساعدة في الحفاظ على شحنة موجبة في الطرف العصبي مما يزيد من إطلاق الأستيل كولين $VGCa^{2+}$ الكهربائي

D. قلب

تم استخدام مثبط الكولينستريز قصير المفعول إيدروفونيوم لعلاج عدم انتظام ضربات القلب فوق البطيني، وخاصة عدم انتظام ضربات القلب فوق البطيني الانتياي. في هذا التطبيق، تم استبدال إيدروفونيوم بأدوية أحدث ذات آليات مختلفة (الأدينوزين). (وحاصرات قنوات الكالسيوم فيراباميل وديلتيازيم، انظر الفصل 14

E. التسمم بالأدوية المضادة للمسكارين

إن التسمم بالأتروبين قد يكون مميّزًا عند الأطفال (انظر الفصل الثامن) وقد يسبب اضطرابات سلوكية شديدة واضطرابات نظم القلب عند البالغين. كما تسبب مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، عند تناولها بجرعات زائدة (غالبًا بنية الانتحار)، حصارًا مسكارينيًا شديدًا (انظر الفصل الثلاثين). إن حصار مستقبلات المسكارين الناتج عن كل هذه العوامل تنافسي بطبيعته ويمكن التغلب عليه عن طريق زيادة كمية الأستيل كولين الداخلي عند تقاطعات المؤثر العصبي. من الناحية النظرية، يمكن استخدام مثبط الكولينستريز لعكس هذه التأثيرات. تم استخدام فيزوستيغمين لهذا التطبيق لأنه يدخل الجهاز العصبي المركزي ويعكس العلامات المركزية

والطرفية للحصار المسكاريني. ومع ذلك، وكما هو موضح أدناه، يمكن أن يسبب فيزيوستيغمين بحد ذاته تأثيرات خطيرة على الجهاز العصبي المركزي، وبالتالي يستخدم هذا العلاج فقط في المرضى الذين يعانون من ارتفاع خطير في درجة حرارة الجسم أو تسرع القلب فوق البطيني السريع للغاية (انظر أيضًا الفصل 58)

F. الجهاز العصبي المركزي

كان عقار تاكرين أول عقار يستخدم لعلاج مرض الزهايمر الخفيف إلى المتوسط، حيث يتمتع بتأثيرات مضادة للكولينستريز وأخرى مقلدة للكولين. وفعالية عقار تاكرين طفيفة، كما أن سميته الكبدية كبيرة. أما الدونيزيل والغالانتامين والريفاستيجمين فهي مثبطات أسيتيل كولينستريز غير مشحونة وأكثر انتقائية، ويبدو أنها تتمتع بنفس الفائدة السريرية الهامشية التي يتمتع بها عقار تاكرين، ولكن مع سمية أقل في علاج الخلل الإدراكي لدى مرضى الزهايمر. ويمكن إعطاء عقار دونيزيل مرة واحدة يوميًا بسبب عمره النصف الطويل، كما أنه يفتقر إلى التأثير السام للكبد الذي يتمتع به عقار تاكرين. ومع ذلك، لم يتم الإبلاغ عن أي تجارب تقارن مباشرة بين هذه الأدوية والتاكرين. وسوف نناقش هذه الأدوية في الفصل 60

سمية

تختلف الإمكانيات السامة لمنشطات مستقبلات الأسيتيل كولين بشكل ملحوظ اعتمادًا على امتصاصها، ووصولها إلى الجهاز العصبي المركزي، واستقلابها.

A. المنشطات المسكارينية ذات التأثير المباشر

تسبب الأدوية مثل البيلوكارين وإسترات الكولين علامات متوقعة لزيادة المسكارين عند تناولها بجرعات زائدة. وتشمل هذه التأثيرات الغثيان والقيء والإسهال والإلحاح البولي وإفراز اللعاب والتعرق وتوسع الأوعية الدموية الجلدية وانقباض الشعب الهوائية. ويتم منع كل هذه التأثيرات بشكل تنافسي بواسطة الأتروبين ومثيلاته

على قلوبات مسكارينية. ويؤدي تناول هذه الفطريات إلى Inocybe، تحتوي بعض أنواع الفطر، وخاصة تلك التي تنتمي إلى جنس ظهور علامات نموذجية لزيادة المسكارينية في غضون 15 إلى 30 دقيقة. وقد تكون هذه التأثيرات مزعجة للغاية ولكنها نادرًا ما تكون مميتة. ويتم العلاج باستخدام الأتروبين بجرعة 1 إلى 2 ملجم عن طريق الحقن. (تحتوي فطريات أمانيتا موسكاريا، المصدر الأول للمسكارين، على تركيزات منخفضة جدًا من القلويد

B. المنشطات النيكوتينية ذات التأثير المباشر

إن النيكوتين بحد ذاته هو السبب الشائع الوحيد لهذا النوع من التسمم. (تمت مناقشة سمية الفارينيكين في مكان آخر من هذا الفصل). إن السمية الحادة للقلويد محددة جيدًا ولكنها أقل أهمية بكثير من التأثيرات المزمنة المرتبطة بالتدخين. كما تم استخدام النيكوتين في المبيدات الحشرية ولكن تم استبداله بالنيونيكوتينويدات، وهي مركبات اصطناعية تشبه النيكوتين جزئيًا فقط في البنية

وباعتبارها منبهات لمستقبلات النيكوتين، فإن النيونيكوتينويدات أكثر سمية للحشرات منها للفقاريات. أدت هذه الميزة إلى استخدامها على نطاق واسع في الزراعة لحماية المحاصيل عن طريق طلاء البذور بالنيونيكوتينويدات. ومع ذلك، هناك قلق بشأن دور النيونيكوتينويدات في انهيار مستعمرات النحل. في عام 2013، فرضت المفوضية الأوروبية حظرًا لمدة عامين على بعض النيونيكوتينويدات (الكلوثيانيدين، والإيميداكلوبريد، والثياميثوكسام)، وفي عام 2018 صوتت المفوضية الأوروبية على حظر هذه النيونيكوتينويدات الثلاثة بشكل دائم للاستخدام في الهواء الطلق. في عام 2016، حظرت هيئة الأسماك والحياة البرية الأمريكية استخدام النيونيكوتينويد في محميات الحياة البرية، وفي عام 2019، حظرت وكالة حماية البيئة الأمريكية 12 نوعًا مختلفًا من النيونيكوتينويد، بما في ذلك الثلاثة المذكورة أعلاه، بسبب تأثيرها على النحل والحشرات الملقحة الأخرى. يُشتبه في أن النيونيكوتينويد (Varroa destructor) يساهم في اضطراب انهيار المستعمرات لأنه يثبط المناعة ضد مسببات أمراض النحل بما في ذلك العث التي تتطفل على أمعاء النحل. يتطلب البحث لتحديد تأثير Nosema الذي يعمل أيضًا كناقل للفيروسات وأنواع الفطريات النيونيكوتينويد على الملقحات مثل النحل والفراشات ظروفًا خاضعة للرقابة بعناية. تتمتع بقايا النيونيكوتينويد بنصف عمر طويل (من 5 أشهر إلى 3 سنوات) في التربة، ولأنها جهازية وتدخل جذع النبات والأوراق والزهور، فقد تشكل خطرًا طويل الأمد على الملقحات. ويشير تقرير الحكومة الأسترالية عن النيونيكوتينويد والنحل إلى أن أستراليا هي واحدة من البلدان القليلة التي تفتقر إلى الفاروا، مما يوفر بالتالي فرصة لاختبار النيونيكوتينويد في غياب المركبات المستخدمة لعلاج هذه العثة التي تساهم في أمراض النحل.

1. السمية الحادة.

الجرعة القاتلة من النيكوتين هي حوالي 40 ملجم، أو قطرة واحدة من السائل النقي. هذه هي كمية النيكوتين الموجودة في سيجارتين عاديتين. ولحسن الحظ، يتم تدمير معظم النيكوتين الموجود في السجائر عن طريق الحرق أو يتسرب عبر الدخان "الجانبى". عادة ما يتبع تناول المبيدات الحشرية التي تحتوي على النيكوتين أو التبغ من قبل الرضع والأطفال القىء، مما يحد من كمية القلويد الممتصة.

إن التأثيرات السامة لجرعة كبيرة من النيكوتين هي مجرد امتدادات للتأثيرات الموصوفة سابقًا. وأكثرها خطورة هي (1) التأثيرات، المنبهة المركزية، والتي تسبب التشنجات وقد تتطور إلى غيبوبة وتوقف التنفس؛ (2) استقطاب الصفيحة النهائية للعضلات الهيكلية والذي قد يؤدي إلى حصار الاستقطاب وشلل الجهاز التنفسي؛ و(3) ارتفاع ضغط الدم وعدم انتظام ضربات القلب.

يعتمد علاج التسمم الحاد بالنيكوتين إلى حد كبير على الأعراض. ويمكن التحكم في زيادة المسكارين الناتجة عن تحفيز العقدة العصبية اللاودية باستخدام الأتروبين. وعادة ما يتم علاج التحفيز المركزي باستخدام مضادات الاختلاج عن طريق الحقن مثل الديازيبام. ولا يستجيب الحصار العصبي العضلي للعلاج الدوائي وقد يتطلب التهوية الميكانيكية.

لحسن الحظ، يتم استقلاب النيكوتين وإخراجه من الجسم بسرعة نسبية. وعادة ما يتعافى المرضى الذين يبقون على قيد الحياة خلال الساعات الأولى بشكل كامل إذا لم يصابوا بنقص الأكسجين وتلف في الدماغ.

2. سمية النيكوتين المزمنة.

إن التكاليف الصحية المترتبة على تدخين التبغ بالنسبة للمدخن والتكاليف الاجتماعية والاقتصادية المترتبة على ذلك بالنسبة لعامة الناس لا تزال غير مفهومة بشكل كامل. ومع ذلك، فقد ذكر تقرير الجراح العام لعام 1979 حول تعزيز الصحة والوقاية من الأمراض أن تدخين السجائر هو بوضوح أكبر سبب يمكن الوقاية منه للمرض والوفاة المبكرة في الولايات المتحدة". وقد دعمت هذه العبارة "العديد من الدراسات اللاحقة. ومن المؤسف أن حقيقة تأخر ظهور معظم الأمراض المرتبطة بالتبغ تقلل من الحافز الصحي للإقلاع عن التدخين

من الواضح أن القوة المسببة للإدمان في السجائر ترتبط ارتباطاً مباشراً بمحتواها من النيكوتين. ولا أحد يعرف إلى أي مدى يساهم النيكوتين في حد ذاته في الآثار الضارة الأخرى الموثقة جيداً لاستخدام التبغ المزمن. ومن المحتمل جداً أن يساهم النيكوتين في زيادة خطر الإصابة بأمراض الأوعية الدموية والوفاة المفاجئة بسبب أمراض الشرايين التاجية المرتبطة بالتدخين. فضلاً عن ذلك، ربما يساهم النيكوتين في ارتفاع معدل تكرار الإصابة بالقرحة بين المدخنين

إن التدخين الإلكتروني لا يتجنب الآثار المترتبة على التدخين، حيث يتم التخلص من المكونات غير النيكوتينية فقط ("القطران") الموجودة في التبغ. وتشير مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها إلى زيادة كبيرة في استخدام السجائر الإلكترونية، والتي توفر مستويات أقل من المواد المسرطنة وبالتالي قد تقلل من خطر الإصابة بالسرطان بسبب استخدام السجائر التقليدية. وبالتالي فإن الزيادة في استخدام السجائر الإلكترونية قد تقلل بشكل كبير من مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وسرطان الرئة وأمراض الرئة غير السرطانية ولكنها تزيد من عدد السكان الذين يعانون من إدمان النيكوتين والاعتماد عليه. في عام 2019، تم الإبلاغ عن ارتفاع كبير في إصابات الرئة الحادة، بما في ذلك عشرات الوفيات، بسبب إضافة إستر أسيتات رباعي هيدروكانابينول (THC) وأسيات فيتامين إي إلى السجائر الإلكترونية المحتوية على النيكوتين والقطن. وقد حدث عدد كبير من الحالات بين الشباب لأن التدخين الإلكتروني شائع جدًا في هذه الفئة السكانية المعرضة للخطر.

هناك عدة طرق لمساعدة المرضى على الإقلاع عن التدخين. أحد هذه الطرق هو العلاج البديل بالنيكوتين في شكل علكة أو لصقة جلدية أو رذاذ أنفي أو جهاز استنشاق. كل هذه الأشكال لها احتمالات منخفضة للإساءة وهي فعالة مع المرضى الذين لديهم دافع في الجهاز العصبي المركزي ويقلل $\alpha 4\beta 2$ للإقلاع عن التدخين. ينبع تأثيرها من الامتصاص البطيء للنيكوتين الذي يشغل مستقبلات من الرغبة في التدخين والشعور بالمتعة الناتجة عن التدخين.

$\alpha 4\beta 2$. وهناك عامل آخر فعال للغاية للإقلاع عن التدخين وهو الفارينيلكين، وهو عقار صناعي له تأثير جزئي على مستقبلات النيكوتين كما يتمتع الفارينيلكين بخصائص مضادة تستمر بسبب عمره النصفي الطويل وتقاربه العالي مع المستقبلات؛ وهذا يمنع التأثير قبل المشبكية والذي يسبب إطلاق الدوبامين. ومع ذلك، فإن استخدامه محدود بسبب $\alpha 4\beta 2$ المنشط للنيكوتين على مستقبلات الغثيان والأرق وكذلك بسبب تفاقم الأمراض النفسية، بما في ذلك القلق والاكتئاب. ويقال إن معدل حدوث الأحداث العصبية النفسية والقلبية والأوعية الدموية السلبية منخفض، ولكن المراقبة بعد التسويق مستمرة. إن فعالية الفارينيلكين تفوق فعالية البوبروبيون، وهو مضاد للاكتئاب (انظر الفصل 30) معتمد أيضًا للإقلاع عن التدخين. تتبع بعض فعالية البوبروبيون في علاج الإقلاع عن التدخين من عدائه غير التنافسي (انظر الفصل 2) لمستقبلات النيكوتين حيث يظهر بعض الانتقائية بين الأنواع الفرعية العصبية

ج. مثبطات الكولينستريز

إن التأثيرات السامة الحادة لمثبطات الكولينستريز، مثل تلك التي تحدثها العوامل المباشرة، هي امتدادات مباشرة لتأثيراتها الدوائية والمصدر الرئيسي لمثل هذه التسممات هو استخدام المبيدات الحشرية في الزراعة وفي المنزل. وهناك ما يقرب من 100 مثبط عضوي فوسفاتي و20 مثبط كرباماتي لكولينستريز متاح في المبيدات الحشرية ومبيدات الديدان البيطرية المستخدمة في الولايات المتحدة ويمكن لمثبطات الكولينستريز المستخدمة في الزراعة أن تسبب أعراضًا تتطور ببطء أو بسرعة، كما هو موضح في دراسة الحالة، والتي تستمر لأيام. أما مثبطات الكولينستريز المستخدمة كعوامل حرب كيميائية (سومان، سارين، في إكس) فإنها تسبب تأثيرات سريعة بسبب التركيزات الكبيرة الموجودة

يجب التعرف على التسمم الحاد ومعالجته على الفور في المرضى الذين تعرضوا بشدة. العلامات الأولية السائدة هي تلك التي تشير إلى زيادة المسكارين: تقبض الحدقة، إفراز اللعاب، التعرق، انقباض الشعب الهوائية، القيء، والإسهال. عادة ما يتبع ذلك تأثير الجهاز

العصبي المركزي (اضطرابات الإدراك، التشنجات، والغيوبية) بسرعة، مصحوبًا بتأثيرات النيكوتين الطرفية، وخاصة الحصار العصبي العضلي المستقطب. يتضمن العلاج دائمًا (1) الحفاظ على العلامات الحيوية - قد يضعف التنفس بشكل خاص؛ (2) إزالة التلوث لمنع المزيد من الامتصاص - قد يتطلب هذا إزالة جميع الملابس وغسل الجلد في حالات التعرض للغبار والبخاخات؛ و (3) الأتروبين عن طريق الحقن بجرعات كبيرة، يتم إعطاؤه كلما كان ذلك مطلوبًا للسيطرة على علامات زيادة المسكارين. غالبًا ما يشمل العلاج أيضًا العلاج بالبراليدوكسيم، كما هو موضح في الفصل 8، وإعطاء البنزوديازيبينات لعلاج النوبات.

وقد تم تطوير العلاج الوقائي لمثبطات الكولينستريز المستخدمة كعوامل حرب كيميائية لحماية الجنود والمدنيين. حيث يتم إعطاء الأفراد حقن ذاتية الحقن تحتوي على الكاربامات والبيريدوستيغمين والأتروبين. ويتم توفير الحماية بواسطة البيريدوستيغمين، والذي يعمل عن طريق الارتباط المسبق بالإنزيم على إعاقة ارتباط عوامل الفوسفات العضوية وبالتالي يمنع تثبيط الكولينستريز لفترة طويلة وتقتصر الحماية على الجهاز العصبي الطرفي لأن البيريدوستيغمين لا يدخل الجهاز العصبي المركزي بسهولة. ويتبدد تثبيط الإنزيم بواسطة البيريدوستيغمين في غضون ساعات (انظر الجدول 7-4)، وهي مدة زمنية تسمح بتطهير عامل الفوسفات العضوية من الجسم.

يؤدي التعرض المزمن لبعض مركبات الفوسفات العضوية، بما في ذلك بعض مثبطات الكولينستريز الفوسفاتية العضوية، إلى تأخر اعتلال الأعصاب المرتبط بإزالة الميالين من المحاور العصبية. فوسفات ثلاثي أورثوكريسيل، وهو مادة مضافة إلى زيوت التشحيم، هو العامل النموذجي لهذه الفئة. لا تحدث التأثيرات بسبب تثبيط الكولينستريز بل بسبب تثبيط استريز الاعتلال العصبي المستهدف الذي تظهر أعراضه (ضعف الأطراف العلوية والسفلية، مشية غير ثابتة) بعد 1-2 أسبوع من التعرض. تحدث سمية عصبية (NTE) أخرى تسمى المتلازمة المتوسطة بعد 1-4 أيام من التعرض لمبيدات الحشرات الفوسفاتية العضوية. تتميز هذه المتلازمة أيضًا بضعف العضلات؛ ولا يُعرف أصلها ولكن يبدو أنها مرتبطة بتثبيط الكولينستريز.

Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
DIRECT-ACTING CHOLINE ESTERS				
<ul style="list-style-type: none"> Bethanechol 	Muscarinic agonist • negligible effect at nicotinic receptors	Activates M ₁ , M ₂ , and M ₃ receptors in all peripheral tissues • causes increased secretion, smooth muscle contraction (except vascular smooth muscle relaxes), and changes in heart rate	Postoperative and neurogenic ileus and urinary retention	Oral and parenteral, duration ~30 min • does not enter central nervous system (CNS) • Toxicity: Excessive parasympathomimetic effects, especially bronchospasm in asthmatics • Interactions: Additive with other parasympathomimetics
<ul style="list-style-type: none"> Carbachol: Nonselective muscarinic and nicotinic agonist; otherwise similar to bethanechol; used topically almost exclusively for glaucoma 				
DIRECT-ACTING MUSCARINIC ALKALOIDS OR SYNTHETICS				
<ul style="list-style-type: none"> Pilocarpine 	Like bethanechol , partial agonist	Like bethanechol	Glaucoma; Sjögren syndrome	Oral lozenge and topical • Toxicity & interactions: Like bethanechol
<ul style="list-style-type: none"> Cevimeline: Synthetic M₃-selective; similar to pilocarpine 				
DIRECT-ACTING NICOTINIC AGONISTS				
<ul style="list-style-type: none"> Nicotine 	Agonist at both N _N and N _M receptors	Activates autonomic postganglionic neurons (both sympathetic and parasympathetic) and skeletal muscle neuromuscular end plates • enters CNS and activates N _N receptors	Medical use in smoking cessation • nonmedical use in smoking and in insecticides	Oral gum, patch for smoking cessation • Toxicity: Acutely increased gastrointestinal (GI) activity, nausea, vomiting, diarrhea • increased blood pressure • high doses cause seizures • long-term GI and cardiovascular risk factor • Interactions: Additive with CNS stimulants
<ul style="list-style-type: none"> Varenicline: Selective partial agonist at α4β2 nicotinic receptors; used exclusively for smoking cessation 				
SHORT-ACTING CHOLINESTERASE INHIBITOR (ALCOHOL)				
<ul style="list-style-type: none"> Edrophonium 	Alcohol , binds briefly to active site of acetylcholinesterase (AChE) and prevents access of acetylcholine (ACh)	Amplifies all actions of ACh • increases parasympathetic activity and somatic neuromuscular transmission	Diagnosis and acute treatment of myasthenia gravis	Parenteral • quaternary amine • does not enter CNS • Toxicity: Parasympathomimetic excess • Interactions: Additive with parasympathomimetics
INTERMEDIATE-ACTING CHOLINESTERASE INHIBITORS (CARBAMATES)				

<ul style="list-style-type: none"> • Neostigmine 	Forms covalent bond with AChE, but hydrolyzed and released	Like edrophonium , but longer-acting	Myasthenia gravis • postoperative and neurogenic ileus and urinary retention	Oral and parenteral; quaternary amine, does not enter CNS. Duration 2–4 h • Toxicity & interactions: Like edrophonium
--	--	---	--	---

- **Pyridostigmine:** Like **neostigmine**, but longer-acting (4–6 h); used in myasthenia
- **Physostigmine:** Like **neostigmine**, but natural alkaloid tertiary amine; enters CNS
- **Rivastigmine:** Like **neostigmine**, but longer acting (8–10 h) and a tertiary amine that enters CNS

LONG-ACTING CHOLINESTERASE INHIBITORS (ORGANOPHOSPHATES)

<ul style="list-style-type: none"> • Echothiophate 	Like neostigmine , but released more slowly	Like neostigmine , but longer-acting	Obsolete • was used in glaucoma	Topical only • Toxicity: Brow ache, uveitis, blurred vision
---	--	---	---------------------------------	--

- **Malathion:** Insecticide, relatively safe for mammals and birds because metabolized by other enzymes to inactive products; some medical use as ectoparasiticide
- **Parathion, others:** Insecticide, dangerous for all animals; toxicity important because of agricultural use and exposure of farm workers (see text)
- **Sarin, others:** “Nerve gas,” used exclusively in warfare and terrorism

INDIRECT MODULATORS OF ACETYLCHOLINE RELEASE

<ul style="list-style-type: none"> • Amifampridine and 4-aminopyridine 	Potassium channel antagonist	Increases the excitability of the presynaptic neuron in the neuromuscular junction, resulting in increased acetylcholine release	Lambert-Eaton myasthenic syndrome; congenital myasthenic syndromes	Oral, duration ~2.5 h • acetylation, then excreted via kidneys • Toxicity: seizure activity • may prolong cardiac QT interval • paresthesias • numbness • insomnia
--	------------------------------	---	--	---



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
DIRECT-ACTING CHOLINOMIMETICS	
Acetylcholine	Miochol-E

Bethanechol	Generic, Urecholine
Carbachol	
Ophthalmic (topical)	Isopto Carbachol, Carboptic
Ophthalmic (intraocular)	Miostat, Carbastat
Cevimeline	Generic, Evoxac
Nicotine	
Transdermal	Generic, Nicoderm CQ, Nicotrol
Inhalation	Nicotrol Inhaler, Nicotrol NS
Gum	Generic, Commit, Nicorette
Pilocarpine	
Ophthalmic (drops)1, 2, 4, 6	Generic, Isopto Carpine
Ophthalmic sustained-release inserts	Ocusert Pilo-20, Ocusert Pilo-40
Oral	Salagen
Varenicline	Chantix
CHOLINESTERASE INHIBITORS	
Donepezil	Generic, Aricept
Echothiophate	Phospholine
Edrophonium	Generic, Tensilon
Galantamine	Generic, Reminyl, Razadyne
Neostigmine	Generic, Prostigmin
Physostigmine	Generic, Eserine
Pyridostigmine	Generic, Mestinon, Regonol
Rivastigmine	Exelon
INDIRECT MODULATORS OF ACETYLCHOLINE RELEASE	
Amifampridine	Ruzurgi, Firdapse
4-aminopyridine	Fampridine, Ampyra (dalfampridine)

إجابة دراسة الحالة

إن عرض المريض هو من سمات التسمم بمثبطات الكولينستريز الفوسفاتية العضوية (انظر الفصل 58). أسأل زميل العمل عما إذا كان بإمكانه تحديد العامل المستخدم. قم بتطهير المريض عن طريق إزالة الملابس وغسل المناطق المصابة. تأكد من فتح مجرى الهواء وتهوية المريض بالأكسجين. بالنسبة للتأثيرات المسكارينية، قم بإعطاء الأتروبين (5-05 مجم) عن طريق الوريد حتى تهدأ محلول 1-2% في البداية (PAM علامات زيادة المسكارين (ضيق التنفس، الدموع، الارتباك). لعلاج زيادة النيكوتين، قم بتسريب 2 لمدة 15-30 دقيقة) متبوعاً بتسريب محلول 1% (200-500 مجم / ساعة) حتى تتوقف التشنجات العضلية. مطلوب دعم الجهاز لا يدخل الجهاز العصبي المركزي وقد لا يعيد تنشيط مجمع الكولينستريز الفوسفاتي العضوي "القديم". إذا لزم PAM التنفسي لأن 2 الأمر، قم بتطهير زميل العمل وعزل جميع الملابس الملوثة

REFERENCES

آرون سي كيه: الفوسفات العضوية والكريامات. في: شانون إم ديليو، بورون إس ديليو، بيرنز إم جيه (المحررون): الإدارة السريرية للتسمم والجرعات الزائدة من المخدرات لحداد ووينتشيستر، الطبعة الرابعة. فيلادلفيا: سوندرز، 2007: 1171

هيئة المبيدات الحشرية والأدوية البيطرية الأسترالية: تقرير عام: النيونيكوتينويد وصحة نحل العسل في أستراليا. 2014
<https://apvm.gov.au/node/18541>

Witz N: Nicotine addiction. N Engl J Med 2010;362:2295. [PubMed: 20554984]

BritoZerón P et al: رأي الخبراء: متلازمة شوغرن الأولية: تحديث حول خيارات العلاج الدوائي الحالية والاتجاهات المستقبلية. رأي الخبراء: Pharmacother 2013;279:14. [PubMed: 23346917]

Cahill K et al: Syst Rev التدخلات الدوائية للإقلاع عن التدخين: نظرة عامة وتحليل تلوي للشبكة. قاعدة بيانات كوكرين: 2013;5:CD009329.

CastellãoSantana LM et al: M1 والمسكارينية A2A تيسير انتقال الإشارات العصبية العضلية بواسطة مستقبلات الأدينوزين. علم الصيدلة 2019; 38:103 [PubMed: 30380560]. يعتمد على امتصاص الكولين عبر ناقلات عالية الألفة.

588:557:2010. مجلة الفسيولوجيا [PubMed: 19995851].
تشين إل: في السعي وراء البنية عالية الدقة لمستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية.

Corradi J, Bourzat C: الآثار المترتبة على اكتشاف الأدوية: $\alpha 7$ فهم أسس وظيفة وتعديل مستقبلات النيكوتين. Mol Pharmacol 201690:288. [PubMed: 27190210]

Dineley KT et al: مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية كأهداف علاجية في اضطرابات الجهاز العصبي المركزي. Trends Pharmacol Sci 201536:96. [PubMed: 25639674]

Ehlert FJ: في العضلات الملساء للجهاز الهضمي والمجرى الهوائي والمثانة M2 و M3 الدور الانقباضي لمستقبلات المسكارين. Life Sci 200374:355. [PubMed: 14607264]

فيرى إس وآخرون: إعادة النظر في تكوين مستقبلات البروتين ج المقترنة: المنظور الوظيفي والدوائي. فارماكول ريف 2014:413:66. [PubMed: 24515647]

Chesand Chesand Hbs . London: Martin Dunitz, 2000.

s NE: Myasthenia gravis. N Engl J Med 2016;375:2570. [PubMed: 28029925]

y RD, Belevych AE: Muscarinic regulation of cardiac ion channels. Br J Pharmacol 2003;139:1074. [PubMed: 12871825]

العصبية وتأثيرات العلاج العرضي Kv القاضي س، بيفر سي: حاصرات قنوات البوتاسيوم في التصلب المتعدد: قنوات Pharmacol Ther 2006111:224. [PubMed: 16472864]

العصبية العضلية قبل المشبكية على الحصار العصبي العضلي الناتج M1 كيم واي بي وآخرون: تأثيرات حصار مستقبلات المسكارين Clin Exp Pharmacol Physiol 201845:1309. [PubMed: 30005130].
عن الروكورونيوم في عضلات الظنوب الأمامية غير المتحركة

كيرش جي إي، ناراهاشي تي: 3,4 ثنائي أمينو بيريدين. مانع قوي جديد لقنوات البوتاسيوم. مجلة بيوفيس 1978:507:22. [PubMed: 667-299]

Lamping KG et al: في الدورة الدموية التاجية (M) مستقبلات المسكارين. Arterioscler Thromb Vasc Biol 200424:1253. [PubMed: 15130910]

Lazartigues E et al.: Spontaneously hypertensive cholinergic rats: Central and terminal pharmacological mechanisms. Br J Pharmacol 1999;127:1657. [PubMed: 10455323]

ليس الأمر "إما/أو": إن تنشيط مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية وإزالة حساسيتها يساهمان في: Picciotto MR et al: Prog Neurobiol 2008;84:329. [PubMed: 18242816]. السلوكيات المرتبطة بإدمان النيكوتين والمزاج

α3. ريتشاردسون سي إي وآخرون: متلازمة نقص التمعج القولوني المعوي الضخم وغياب وحدة مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية 121:350؛2001. طب الجهاز الهضمي [PubMed: 11487544]

؛ 8990: Environ Int 2016؛7: سانشيز بايوف وآخرون: هل ترتبط أمراض النحل بالمبيدات الحشرية؟ - مراجعة موجزة [PubMed: 26826357]

[PubMed: 16221781] شرودر سي وآخرون: تبادل البلازما في حالة الفشل اللاإرادي المناعي الأولي. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2005؛1585:353

شارما جي، فيجاياراجافان إس: الإشارات الكولينية النيكوتينية في الخلايا النجمية الحُصينية تنطوي على إطلاق الكالسيوم من مخازن الخلايا. Proc Natl Acad Sci USA 2001؛98:4148. [PubMed: 11259680]

Shytle RD et al: α7. J Neurochem التعديل الكوليبي لتنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة بواسطة مستقبلات النيكوتين

الفسولوجيا المرضية المشبكية وعلاج متلازمة الوهن العضلي [PubMed: 15056277] Tarr TB et al: 2004؛89:337

[PubMed: 25195700] The Surgeon General: Smoking and Mol Neurobiol 2015؛52:456. لامبرت-إيتون

Health. US Department of Health and Human Services, 1979.

Tomizawa M, Casida JE: علم السموم الحشري النيونيكوتينويدي: آليات العمل الانتقائي. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005؛45:247. [PubMed: 15822177]

Wess J et al: مستقبلات الأستيل كولين المسكارينية: الفران المتحولة تقدم رؤى جديدة لتطوير الأدوية: Nat Rev Drug Discov 2007؛6:721. [PubMed: 1721177]

17762886]

Wing VC et al: دراسة: قياس إطلاق الدوبامين القشري الناتج عن التدخين: دراسة: Wing VC et al: [11C]FLB457. Neuropsychopharmacology 201540:1417. [PubMed: 25502631]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل الثامن: الأدوية التي تمنع مستقبلات الكولين

تود دبليو فانديراه

CASE STUDY

دراسة الحالة

يشكو جيه إتش، وهو مهندس معماري يبلغ من العمر 63 عامًا، من أعراض في المسالك البولية إلى طبيب عائلته. فهو يعاني من ارتفاع ضغط الدم، وخلال السنوات الثماني الماضية، كان يتم علاجه بشكل كافٍ باستخدام مدرات البول الثيازيدية ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. وخلال نفس الفترة، ظهرت على جيه إتش علامات تضخم البروستاتا الحميد، الأمر الذي تطلب في النهاية استئصال البروستاتا لتخفيف الأعراض. وهو يشكو الآن من زيادة الرغبة في التبول بالإضافة إلى تكرار التبول، مما أدى إلى تعطيل نمط حياته اليومية. ما الذي تشك في أنه سبب مشكلة جيه إتش؟ ما المعلومات التي ستجمعها لتأكيد تشخيصك؟ ما خطوات العلاج التي ستبدأها؟

تُقسَّم مضادات مستقبلات الكولين، مثلها كمثل المحفزات، إلى مجموعات فرعية مسكارينية ونيكوتينية على أساس تقاريرها النوعي مع المستقبلات. وتتكون الأدوية المضادة للنيكوتين من حاصرات العقدة العصبية وحاصرات الوصلات العصبية العضلية. أما الأدوية التي تحجب العقدة العصبية فلا تستخدم سريريًا إلا قليلاً، وسوف نناقشها في نهاية هذا الفصل. وتُستخدَم حاصرات الأعصاب العضلية على نطاق واسع وسوف نناقشها في الفصل 27. ويركز هذا الفصل على الأدوية التي تحجب مستقبلات الأستيل كولين المسكارينية. تم التعرف على خمسة أنواع فرعية من مستقبلات المسكارين، وذلك في المقام الأول على أساس البيانات المستمدة من تجارب ربط لهذه الأنواع (M1 إلى M5) الربيطة واستنساخ الحمض النووي التكميلي (انظر الفصلين 6 و7). والآن أصبح المصطلح القياسي الفرعية مستخدمًا على نطاق واسع، وتشير الأدلة - التي تستند في الغالب إلى المحفزات والمضادات الانتقائية - إلى وجود اختلافات

من M1-5 وظيفية بين العديد من هذه الأنواع الفرعية. وقد تم الإبلاغ عن الهياكل البلورية بالأشعة السينية للأنواع الفرعية إلى حد كبير في الحالة غير النشطة مع المحفز أو المضاد العكسي المرتبط M1-5 مستقبلات المسكارين. وتتشابه هياكل مستقبلات المستقبل. ويقع جيب الارتباط للربيطة الأورثوستيرية داخل مستوى الغشاء البلازمي، والأحماض الأمينية المكونة لهذا الموقع محفوظة بين الأنواع الفرعية لمستقبلات المسكارين. وتؤكد هذه الملاحظة على صعوبة تحديد الربيطات الانتقائية للأنواع الفرعية تفصل بنية تشكّل "غطاء" موقع الارتباط المستقيم عن تجويف علوي يسمى "الدهلينز" (الشكل 8-1). موقع الارتباط للربيطات غير المتجانسة هو الدهليز خارج الخلية. من بين الأنواع الفرعية للمستقبلات، يتألف الدهليز خارج الخلية من أحماض أمينية مختلفة على الخلايا العصبية في الجهاز M1 توفر مواقع مميزة للارتباط بواسطة منظمات غير متجانسة انتقائية. يقع النوع الفرعي لمستقبل في عضلة M2 وأجسام الخلايا اللاإرادية بعد العقدة، والعديد من المواقع قبل المشبكية. توجد مستقبلات، (CNS) العصبي المركزي هي الأكثر شيوعًا على أغشية الخلايا المؤثرة، وخاصة M3 القلب، وأعضاء العضلات الملساء، وبعض المواقع العصبية. مستقبلات أقل بروزًا ويبدو أنها تلعب دورًا أكبر في الجهاز العصبي المركزي مقارنة M4 و M5 الخلايا الغدية والعضلات الملساء. مستقبلات الذي يلعب دورًا محتملًا في إدمان المخدرات M5 بالمحيط مع مستقبل

الشكل 1-8

يفصل التجويف إلى جزء علوي يسمى الدهليز من الجزء (Tyr) مع "غطاء" مكون من بقايا التيروزين M3 الجزء العلوي من مستقبل السفلي، مع موقع الارتباط المستقيمي المرسوم على أنه مشغول بالتوتروبوم. المستقبل باللون الأسود، والتوتروبوم باللون Kruse AC، Hu J، Pan AC، et al. Structure and dynamics of the M3 muscarinic acetylcholine receptor. Nature. 2012556-552:(7386)482؛

BASIC PHARMACOLOGY OF THE MUSCARINIC RECEPTOR-BLOCKING DRUGS

يُطلق على مضادات المسكارين أحيانًا اسم مضادات الودي لأنها تمنع تأثيرات التفريغ اللاإرادي اللاودي. ومع ذلك، فإن مصطلح مضاد المسكارين "هو الأفضل"

لقد عُرفت المركبات الطبيعية ذات التأثيرات المضادة للمسكارين واستُخدمت لآلاف السنين كأدوية وسموم ومستحضرات تجميل ويُعد الأتروبين النموذج الأولي لهذه العقاقير. كما عُرفت العديد من قلويدات النباتات المشابهة، وتم تحضير مئات المركبات الاصطناعية المضادة للمسكارين. الكيمياء والحركية الدوائية

أ. المصدر والكيمياء

الأثروبين ومركباته المشابهة التي تحدث بشكل طبيعي هي إسترات قلويد أمينية ثلثية لحمض التروبليك (الشكل 8-2). يوجد الأثروبين (الهيوسيامين) في نبات أتروبا بيلادونا، أو الباذنجان القاتل، وفي داتورا سترامونيوم، والمعروفة أيضًا باسم عشبة جيمستون، أو الداتورا الأثروبين الموجود بشكل (-). | المقدسة، أو تفاح الشوك. يوجد سكوبولامين (الهيوسين) في هيوسيموس نيجر، أو البنج، كمتزامر فراغي هيوسيامين راسمي. تكون متزامرات | هيوسيامين، لكن المركب يتحول إلى راسمي بسهولة، لذا فإن المادة التجارية هي د (-) | طبيعي هو (+) لكلا القلويدات أقوى بما لا يقل عن 100 مرة من متزامرات د (-) |

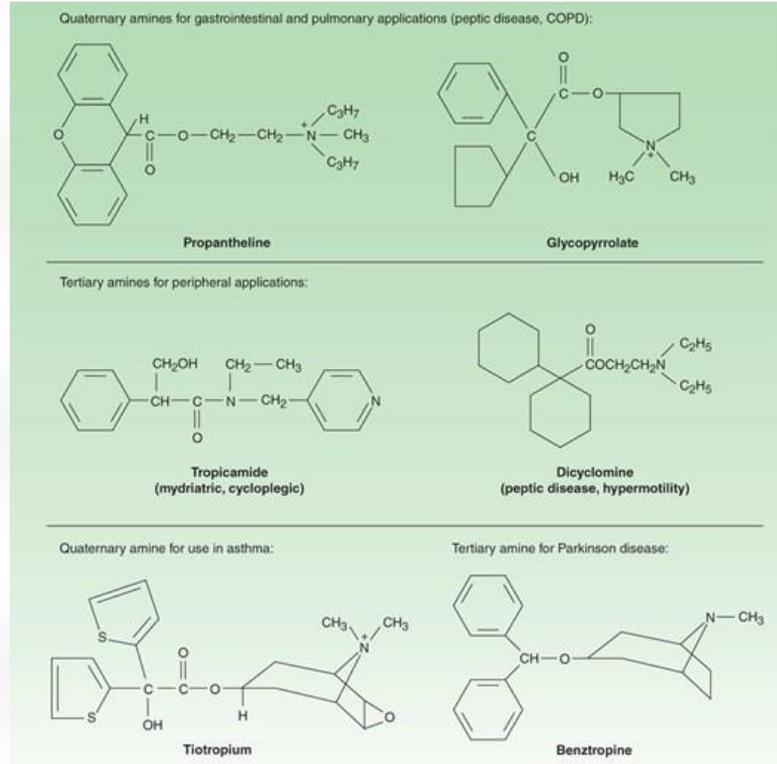
الشكل 8-2

بنية الأثروبين (الأكسجين [الأحمر] عند [1] مفقود) أو سكوبولامين (الأكسجين موجود). في هوماتروبين، يتم استبدال هيدروكسي ميثيل عند [2] بمجموعة هيدروكسيل، والأكسجين عند [1] غائب.

تتمتع مجموعة متنوعة من الجزئيات شبه المصنعة والكاملة التصنيع بتأثيرات مضادة للمسكارين. وغالبًا ما تُستخدم العناصر الثانوية من هذه الفئات (الشكل 8-3) لتأثيراتها على العين أو الجهاز العصبي المركزي. تتمتع العديد من الأدوية المضادة للهيستامين (انظر الفصل 16) ومضادات الدهون (انظر الفصل 29) ومضادات الاكتئاب (انظر الفصل 30) بتركيبات مماثلة، ومن المتوقع أن تكون لها تأثيرات مضادة للمسكارين بشكل كبير.

الشكل 8-3

بنية بعض الأدوية المضادة للمسكارين شبه الاصطناعية والصناعية.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw-Hill. All rights reserved.

تم تطوير عوامل مضادة للمسكارين من مجموعة الأمين الرباعية (انظر الشكل 8-3) لإنتاج تأثيرات أكثر محيطية وتقليل التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي.

B. امتصاص

تُمتص القلويدات الطبيعية ومعظم الأدوية المضادة للمسكارين من الدرجة الثالثة بشكل جيد من الأمعاء وأغشية الملتحمة. وعند تطبيقها في ناقل مناسب، يتم امتصاص بعضها (مثل سكوبولامين) عبر الجلد (الطريق عبر الجلد). وعلى النقيض من ذلك، يتم امتصاص 10-30% فقط من جرعة دواء مضاد للمسكارين من الدرجة الرابعة بعد تناوله عن طريق الفم، مما يعكس انخفاض قابلية الجزيء المشحون للذوبان في الدهون.

C. توزيع

إن الأتروپين والعوامل الثلاثية الأخرى منتشرة على نطاق واسع في الجسم. وتتحقق مستويات كبيرة في الجهاز العصبي المركزي في غضون 30 دقيقة إلى ساعة، وهذا يمكن أن يحد من الجرعة التي يتحملها الجسم عند تناول الدواء بسبب تأثيراته الطرفية. ويتم

توزيع السكوبولامين بسرعة وبشكل كامل في الجهاز العصبي المركزي، حيث يكون له تأثيرات أكبر من معظم الأدوية المضادة للمسكارين الأخرى. وعلى النقيض من ذلك، فإن المشتقات الرباعية لا يمتصها المخ بشكل جيد وبالتالي فهي خالية نسبيًا - بجرعات منخفضة - من تأثيرات الجهاز العصبي المركزي.

D. الأيض والإخراج

للمرحلة السريعة هو ساعتان وعمر النصف ($t_{1/2}$) بعد تناول الدواء، يتم إخراج الأتروبين من الدم على مرحلتين: عمر النصف للمرحلة البطيئة هو حوالي 13 ساعة. يتم إفراز حوالي 50% من الجرعة دون تغيير في البول. يظهر معظم الباقي في البول على شكل منتجات تحلل مائي واقتران. يتراجع تأثير الدواء على الوظيفة الباراسمبثاوية بسرعة في جميع الأعضاء باستثناء العين. يستمر التأثير على القزحية والعضلة الهدبية لمدة ≤ 72 ساعة.

الديناميكية الدوائية

أ. آلية العمل

يسبب الأتروبين حصارًا قابلاً للعكس (يمكن التغلب عليه) (انظر الفصل 2) للأفعال المحاكية للكولين عند المستقبلات المسكارينية؛ أي أنه يمكن التغلب على الحصار الذي تسببه جرعة صغيرة من الأتروبين بتركيز أكبر من الأستيل كولين أو منشط مسكاريني مكافئ. تشير تجارب الطفرات إلى أن الأسبارتات في الجزء الثالث عبر الغشاء من المستقبل السباعي الحلزوني يشكل رابطة أيونية مع ذرة النيتروجين في الأستيل كولين؛ وهذا الحمض الأميني مطلوب أيضًا لربط الأدوية المضادة للمسكارين. عندما يرتبط الأتروبين بالمستقبل وتثبيط أدينيلات سيكليز التي تسببها منشطات المسكارين (IP3) المسكاريني، فإنه يمنع أفعالاً مثل إطلاق ثلاثي فوسفات الإينوزيتول (انظر الفصل 7). كان يُنظر إلى مضادات المسكارين تقليدياً على أنها مركبات محايدة تشغل المستقبل وتمنع ربط المنشط. تشير الأدلة الحديثة إلى أن مستقبلات المسكارين نشطة بشكل دائم، ومعظم الأدوية التي تمنع عمل الأستيل كولين هي منبهات عكسية (انظر الفصل 1) تعمل على تحويل التوازن إلى الحالة غير النشطة للمستقبل. تشمل الأدوية التي تمنع عمل المسكارين والتي تعمل كمضادات أو منبهات عكسية الأتروبين، والبيرينزيبين، والتريهيكسفينيديل، والتبوتروبيوم، والإبراتروبيوم، والجليكوبيرولات، DAMP و4، 384 وAFDX و116، والديسيكلومين، والميثسكوبولامين، بالإضافة إلى العديد من المركبات التجريبية، بما في ذلك (الجدول 1-8) PCS1055 وML381.

الجدول 1-8

المجموعات الفرعية لمستقبلات المسكارين ومضاداتها/مضاداتها العكسية

Property	Subgroup				
	M1	M2	M3	M4	M5
Primary locations	Nerves	Heart, nerves, smooth muscle	Glands, smooth muscle, endothelium	Spleen, duodenum, small intestine, testis	Placenta, testis
Dominant effector system	↑ IP ₃ , ↑ DAG	↓ cAMP, ↑ K ⁺ channel current	↑ IP ₃ , ↑ DAG	↓ cAMP, ↑ K ⁺ channel current	↑ IP ₃ , ↑ DAG
Antagonists	Pirenzepine, telenzepine, dicyclomine, ¹ trihexyphenidyl ²	Gallamine, ³ methoctramine, AF-DX 1164	4-DAMP, ⁴ darifenacin, solifenacin, oxybutynin, tolterodine, tiotropium	AF-DX 384, dicyclomine, PCS1055	Xanomeline, ML381
Approximate dissociation constants					
Atropine	1	1	1	1	1
Pirenzepine	25	300	500	17	100
AF-DX 116	2000	65	4000	>1000	>1000
Darifenacin	70	55	8	22	10

في الاستخدام السريري كعامل مضاد للتشنج المعوي¹

في الاستخدام السريري في علاج مرض باركنسون²

في الاستخدام السريري كعامل حجب عصبي عضلي (عفا عليه الزمن)³

مركب يستخدم في الأبحاث فقط 4

بالنسبة للأترويين، تشير الأرقام الأصغر إلى تقارب أعلى 5

11، 5 ديهيدرو 6 هيريديو [2، 3، ب] (4، 1) بزوديازيبين 6 (أستيل [(دي إيثيل أمينو) ميثيل] 1 بييريدينيل {2، 11}، 116، AFDX 11 دي فينيل أسيتوكسي ميثيل بييريدين 4، DAMP، إينوزيتول ثلاثي الفوسفات؛ 4، IP3، ثنائي أسيل الجلسرين؛ DAG واحد؛

تختلف فعالية الأدوية المضادة للمسكارين باختلاف الأنسجة ومصدر المحفز. الأنسجة الأكثر حساسية للأترويين هي الغدد اللعابية والشعب الهوائية والعرقية. إفراز الحمض بواسطة الخلايا الجدارية المعدية هو الأقل حساسية. في معظم الأنسجة، تعمل العوامل المضادة للمسكارين على حجب مستقبلات الكولين التي يتم إعطاؤها خارجيًا بشكل أكثر فعالية من الأسيتيل كولين المفرز داخليًا الأترويين انتقائي للغاية بالنسبة لمستقبلات المسكارين. قوته عند مستقبلات النيكوتين أقل بكثير، وتأثيراته عند مستقبلات غير المسكارين غير قابلة للكشف سريريًا بشكل عام

من مستقبلات المسكارين. وعلى النقيض من ذلك، فإن الأدوية المضادة M1-M5 لا يميز الأترويين بين المجموعات الفرعية للمسكارين الأخرى انتقائية بشكل معتدل لواحدة أو أخرى من هذه المجموعات الفرعية (انظر الجدول 8-1). معظم الأدوية المضادة للمسكارين الاصطناعية أقل انتقائية بشكل كبير من الأترويين في التفاعلات مع المستقبلات غير المسكارينية. على سبيل المثال، بعض العوامل المضادة للمسكارين من الأمين الرباعي لها تأثيرات كبيرة في حجب العقدة العصبية (على سبيل المثال، بروبانثيلين)، والبعض الآخر عبارة عن حاصرات قوية لمستقبلات الهيستامين (على سبيل المثال، ديفينهيدرامين). التأثيرات المضادة للمسكارين لعوامل أخرى، مثل الأدوية المضادة للذهان ومضادات الاكتئاب، تُلاحظ كأثار جانبية ويمكن أن تكون شديدة. لم يتم تحديد انتقائيتها النسبية للأنواع الفرعية لمستقبلات المسكارينية

ب. تأثيرات على أجهزة الجسم

1. الجهاز العصبي المركزي

في الجرعات المستخدمة عادة، يكون للأترويين تأثيرات منشطة ضئيلة على الجهاز العصبي المركزي، وخاصة المراكز النخاعية اللاودية، وتأثير مهدئ أبطأ وأطول أمداً على الدماغ. أما السكوبولامين فيكون له تأثيرات مركزية أكثر وضوحًا، حيث يسبب النعاس عند وفي H3 تناوله بالجرعات الموصى بها وفقدان الذاكرة لدى الأفراد الحساسين والذي قد يحدث عن طريق مستقبل الهيستامين. الجرعات السامة، يمكن للسكوبولامين، وبدرجة أقل الأترويين، أن يسبب الإثارة والانفعال والهلوسة والغيبوبة

يتم تقليل رعشة مرض باركنسون عن طريق الأدوية المضادة للمسكارين التي تعمل مركزيًا، وكان الأترويين - في شكل مستخلص البلاذونا أحد الأدوية الأولى المستخدمة في علاج هذا المرض. وكما ناقشنا في الفصل 28، يبدو أن الرعشة والتصلب في مرض باركنسون - ناتجان عن زيادة نسبية في النشاط الكولييني بسبب نقص النشاط الدوبامين في نظام العقدة القاعدية. يمكن أن يوفر الجمع بين عامل

مضاد للمسكارين وعقار سابق للدوبامين (ليفودوبا) في بعض الأحيان علاجًا أكثر فعالية من أي عقار بمفرده. تعمل هذه العوامل المضادة للمسكارين أيضًا على تقليل الأعراض خارج الهرمية والتوتر العضلي بسبب الأدوية المضادة للذهان النموذجية يبدو أن الاضطرابات الدهليزية التي يُعتقد أنها تنشأ من الأذن الداخلية، وخاصة دوار الحركة، تنطوي على انتقال الكولين المسكاريني. وإنتاج اللمف الداخلي. غالبًا ما يكون السكوبولامين فعالاً في منع أو عكس هذه الاضطرابات (M3 و M4)

2. عين

يتم منع هذا التنشيط. (M3) تعتمد العضلة العاصرة للحدقة (انظر الشكل 6-9) على تنشيط مستقبل الأستيل كولين المسكاريني بواسطة الأتروبين الموضعي والأدوية المضادة للمسكارين من الدرجة الثالثة، مما يؤدي إلى نشاط موسع غير متعارض وتوسع حدقة العين. كانت حدقة العين المتوسعة تعتبر مرغوبة تجميليًا خلال عصر النهضة، وهذا يفسر اسم البلادونا ("السيدة الجميلة" الإيطالية) المطبق على النبات ومستخلصه النشط بسبب استخدام المستخلص كقطرات للعين خلال ذلك الوقت

التأثير العيني الثاني المهم للأدوية المضادة للمسكارين هو إضعاف انقباض العضلة الهدبية، أو شلل العضلة الهدبية. ويؤدي شلل العضلة الهدبية إلى فقدان القدرة على التكيف؛ حيث لا تتمكن العين التي تم تثبيطها بالكامل من التركيز على الرؤية القريبة

يعد توسع حدقة العين وشلل العضلة الهدبية مفيدتين في طب العيون. كما أنهما يشكلان خطرًا محتملاً، حيث قد يحدث الجلوكوما الحاد لدى المرضى الذين يعانون من ضيق زاوية الغرفة الأمامية

التأثير الثالث للأدوية المضادة للمسكارين هو تقليل إفراز الدموع. يشكو المرضى أحيانًا من جفاف العين أو "الرمل" عند تلقي جرعات كبيرة من الأدوية المضادة للمسكارين

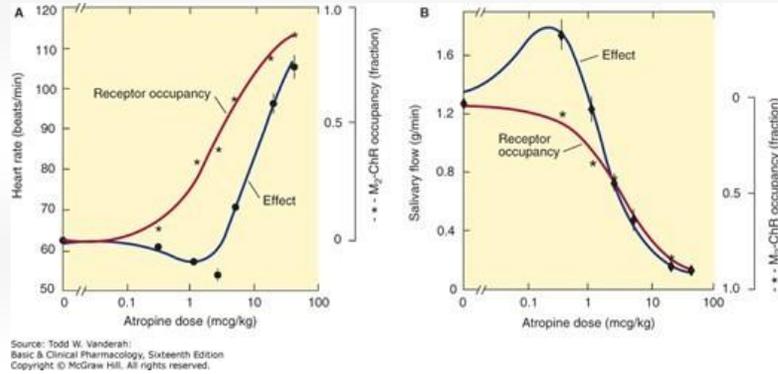
3. الجهاز القلبي الوعائي

إن العقدة الجيبية الأذينية حساسة للغاية لحصار المستقبلات المسكارينية. تتسبب الجرعات العلاجية المتوسطة إلى العالية من الأتروبين في حدوث تسرع القلب في القلب المعصب والنابض تلقائيًا عن طريق حصار تباطؤ العصب المبهم. ومع ذلك، غالبًا ما تؤدي الجرعات المنخفضة إلى بطء القلب الأولي قبل ظهور تأثيرات حصار العصب المبهم المحيطي (الشكل 8-4). قد يكون هذا التباطؤ على ألياف ما بعد العقدة المبهم التي (A)المستقبلات الذاتية، انظر الشكلين 6-3 و 7-4) قبل الوصلة M1 بسبب حصار مستقبلات تحد عادةً من إطلاق الأستيل كولين في العقدة الجيبية والأنسجة الأخرى. تعمل نفس الآليات في العقدة الأذينية البطينية؛ في وجود في مخطط كهربية القلب عن طريق حجب المستقبلات PR توتر مبهم مرتفع، يمكن للأتروبين أن يقلل بشكل كبير من فترة المسكارينية في العقدة الأذينية البطينية. كما يتم حظر التأثيرات المسكارينية على العضلة الأذينية، ولكن هذه التأثيرات لا تشكل أهمية سريرية إلا في حالة الرجفان الأذيني والرجفان. تتأثر البطينات بشكل أقل بالأدوية المضادة للمسكارين على المستويات العلاجية بسبب

درجة أقل من التحكم في العصب المبهم. في التركيزات السامة، يمكن للأدوية أن تسبب انسداد التوصيل داخل البطن والذي يُعزى إلى تأثير التخدير الموضعي.

الشكل 4-8

تأثيرات زيادة جرعات الأتروبين على معدل ضربات القلب (أ) وتدفق اللعاب (ب) مقارنة بإشغال المستقبلات المسكارينية لدى البشر يُعزى التأثير الباراسمبثاوي لجرعات الأتروبين المنخفضة إلى حصار المستقبلات المسكارينية قبل الوصلة التي تقمع إطلاق الأسيتيل منحنيات الاستجابة للجرعة المعقدة للأتروبين لدى الإنسان Wellstein A، Pitschner HF. كولين. (أعيد إنتاجه بإذن من M1 و M2. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1988؛ 338 (1): 1927)



لا تتلقى معظم الأوعية الدموية، باستثناء تلك الموجودة في الأحشاء الصدرية والبطنية، أي تغذية عصبية مباشرة من الجهاز العصبي، ومع ذلك

يؤدي تحفيز العصب السمبثاوي إلى توسيع الشرايين التاجية، وتسبب الأعصاب الكولينية الودية توسع الأوعية الدموية في فراش الأوعية الدموية للعضلات الهيكلية.

(انظر الفصل 6). يمكن للأتروبين أن يمنع توسع الأوعية الدموية هذا. علاوة على ذلك، تحتوي جميع الأوعية تقريبًا على مستقبلات مسكارينية بطانية تتوسط توسع الأوعية الدموية (انظر الفصل 7). يتم حظر هذه المستقبلات بسهولة بواسطة الأدوية المضادة للمسكارين. عند الجرعات السامة، وفي بعض الأفراد عند الجرعات الطبيعية، تسبب العوامل المضادة للمسكارين توسع الأوعية الدموية الجلدية، وخاصة في الجزء العلوي من الجسم. الآلية غير معروفة.

إن التأثيرات القلبية الوعائية الصافية للأتروبين في المرضى الذين يتمتعون بديناميكيات دموية طبيعية ليست دراماتيكية: فقد يحدث تسرع القلب، ولكن التأثير على ضغط الدم ضئيل. ومع ذلك، يمكن منع التأثيرات القلبية الوعائية لمنشطات المسكارين المباشرة التي يتم إعطاؤها بسهولة.

4. الجهاز التنفسي

تتلقى كل من العضلات الملساء والغدد الإفرازية في مجرى الهواء أعصابًا مبهمة وتحتوي على مستقبلات مسكارينية. حتى في الأفراد الطبيعيين، يمكن أن يسبب إعطاء الأتروبين بعض توسع القصبات الهوائية ويقلل من الإفراز. يكون التأثير أكثر أهمية في المرضى المصابين بأمراض مجرى الهواء، على الرغم من أن الأدوية المضادة للمسكارين ليست مفيدة مثل منبهات مستقبلات بيتا الأدرينالية في علاج الربو (انظر الفصل 20). إن فعالية الأدوية المضادة للمسكارين غير الانتقائية في علاج مرض الانسداد الرئوي المزمن محدودة المثبطة ذاتيًا على الأعصاب اللاإرادية بعد العقدة يمكن أن يعارض توسع القصبات الهوائية الناجم عن M2 لأن حجب مستقبلات على العضلات الملساء في مجرى الهواء. ومع ذلك، فإن العوامل المضادة للمسكارين الانتقائية لمستقبلات M3 حجب مستقبلات مفيدة في بعض المرضى المصابين بالربو وفي العديد من مرضى الانسداد الرئوي المزمن M3

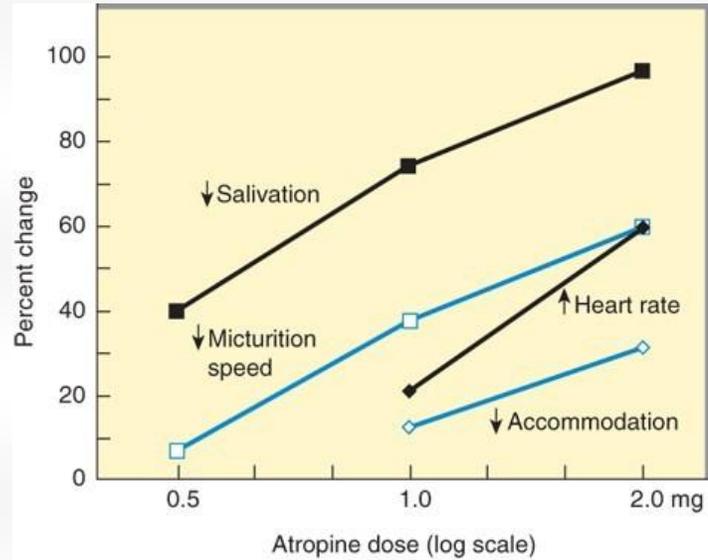
تُستخدم الأدوية المضادة للمسكارين بشكل متكرر قبل إعطاء التخدير عن طريق الاستنشاق لتقليل تراكم الإفرازات في القصبة الهوائية واحتمالية حدوث تشنج الحنجرة.

5. الجهاز الهضمي

إن حصار مستقبلات المسكارين له تأثيرات دراماتيكية على الحركة وبعض الوظائف الإفرازية للأعضاء. ومع ذلك، حتى الحصار المسكاريني الكامل لا يمكنه إلغاء النشاط في هذا الجهاز العضوي، حيث تعمل الهرمونات المحلية والخلايا العصبية غير الكولينية في الجهاز العصبي المعوي (انظر الفصلين 6 و 62) أيضًا على تعديل وظيفة الجهاز الهضمي. وكما هو الحال في الأنسجة الأخرى، فإن المنبهات المسكارينية التي يتم إعطاؤها خارجيًا يتم حجبها بشكل أكثر فعالية من تأثيرات نشاط العصب الباراسمبثاوي (المبهم). إن إزالة التثبيط الذاتي، وهي آلية ردود الفعل السلبية التي يقمع بها الأستيل كولين العصبي إطلاقه، قد يفسر انخفاض فعالية الأدوية المضادة للمسكارين ضد تأثيرات الأستيل كولين الداخلي.

إن الأدوية المضادة للمسكارين لها تأثيرات ملحوظة على إفراز اللعاب؛ حيث يحدث جفاف الفم بشكل متكرر لدى المرضى الذين يتناولون أدوية مضادة للمسكارين لعلاج مرض باركنسون أو حالات المسالك البولية (الشكل 8-5). كما يتم حجب إفراز المعدة بشكل أقل فعالية: حيث يتم تقليل حجم وكمية الحمض والبيبسين والمخاط، ولكن قد تكون هناك حاجة لجرعات كبيرة من الأتروبين. ويتم حجب الإفراز الأساسي بشكل أكثر فعالية من الإفراز الذي يتم تحفيزه عن طريق الطعام أو النيكوتين أو الكحول. يعمل بيرينزيبين ونظيره الأكثر قوة، تيلينزيبين، على تقليل إفراز حمض المعدة مع آثار جانبية أقل من الأتروبين وغيره من العوامل الأقل انتقائية. وكان على الخلايا العقدية المبهمة التي تعصب المعدة، كما يوحي M1 يُعتقد أن هذا ناتج عن حصار انتقائي لمستقبلات المسكارين المثيرة (انظر الجدول 8-1). ومع ذلك، وجد أن الكاربامول يحفز إفراز حمض المعدة في الحيوانات M3 إلى M1 بذلك ارتفاع نسبة تقارب وعارض البيرينزيبين هذا التأثير للكاربامول، وهو ما يشير إلى أن، M3؛ وقد ثبت تورط مستقبلات M1 التي تم استبعاد مستقبلات ومن المرجح أن تتضمن آلية تنظيم إفراز حمض المعدة من خلال العصب M1 البيرينزيبين انتقائي ولكنه غير محدد لمستقبلات المبهم مسارات متعددة تعتمد على مستقبلات المسكارين. ولا يزال البيرينزيبين والتيلينزيبين قيد البحث في الولايات المتحدة. ولا يتأثر إفراز البنكرياس والأمعاء إلا قليلاً بالأتروبين؛ حيث تخضع هذه العمليات في المقام الأول لسيطرة هرمونية وليس عصب مبهم

تأثير الحقن تحت الجلد بالأتروبين على إفراز اللعاب، وسرعة التبول، ومعدل ضربات القلب، والتكيف لدى البالغين الأصحاء. لاحظ أن مقارنة بين Herxheimer A: إفراز اللعاب هو الأكثر حساسية من بين هذه المتغيرات، والتكيف هو الأقل حساسية. (بيانات من Br J Pharmacol Chemother 1958 Jun184192:(2)13؛)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

تتأثر حركة العضلات الملساء في الجهاز الهضمي من المعدة إلى القولون. وبشكل عام، تعمل الأدوية المضادة للمسكارين على تقليل التوتر والحركات الدافعة؛ وتسترخي جدران الأحشاء. وبالتالي، يطول وقت إفراغ المعدة، ويطول وقت العبور المعوي. ويمكن إيقاف الإسهال الناجم عن الجرعة الزائدة من العوامل المحاكية للجهاز العصبي اللاودي بسهولة باستخدام الأدوية المضادة للمسكارين وحتى الإسهال الناجم عن العوامل غير اللاإرادية يمكن السيطرة عليه مؤقتاً عادةً. ومع ذلك، فإن "الشلل" المعوي الناجم عن الأدوية المضادة للمسكارين مؤقت؛ وعادةً ما تعيد الآليات المحلية داخل الجهاز العصبي المعوي بعض التمتعج بعد 1-3 أيام من العلاج بالأدوية المضادة للمسكارين.

6. الجهاز البولي التناسلي

إن التأثير المضاد للمسكارين للأتروبين ونظائره يعمل على استرخاء العضلات الملساء للحالب وجدار المثانة ويبطئ عملية التبول (انظر الشكل 8-5). هذا التأثير مفيد في علاج التشنجات الناجمة عن الالتهاب الخفيف والجراحة وبعض الحالات العصبية، ولكنه قد يؤدي إلى احتباس البول عند الرجال الذين يعانون من تضخم البروستاتا (انظر القسم التالي، علم الأدوية السريرية لحاصرات مستقبلات المسكارين). إن الاستخدام طويل الأمد لمضادات المسكارين يمكن أن يؤدي إلى العجز الجنسي لأن الأستيل كولين الذي يعمل على

مستقبلات المسكارين يلعب دورًا في استرخاء العضلات الملساء في الأنسجة الانتصابية التناسلية. لا تؤثر مضادات المسكارين بشكل كبير على الرحم.

7. الغدد العرقية

يعمل الأترويين على تثبيط التعرق المنظم للحرارة. وتعمل الألياف الكولينية الودية على تغذية الغدد العرقية المفرزة، كما أن مستقبلاتها المسكارينية يمكن الوصول إليها بسهولة بواسطة الأدوية المضادة للمسكارين. وفي البالغين، ترتفع درجة حرارة الجسم "بسبب هذا التأثير فقط إذا تم تناول جرعات كبيرة، ولكن في الرضع والأطفال، حتى الجرعات العادية قد تسبب "حمى الأترويين

CLINICAL PHARMACOLOGY OF THE MUSCARINIC RECEPTOR-BLOCKING DRUGS

التطبيقات العلاجية

للأدوية المضادة للمسكارينية تطبيقات في العديد من أنظمة الأعضاء الرئيسية وفي علاج التسمم بالمضادات المسكارينية

أ. اضطرابات الجهاز العصبي المركزي

1. مرض باركنسون

إن علاج مرض باركنسون (انظر الفصل 28) غالباً ما يكون بمثابة ممارسة للتعدد الدوائي، حيث لا يوجد عامل واحد فعال بشكل كامل طوال فترة المرض. وقد تم تطوير معظم الأدوية المضادة للمسكارين التي يتم الترويج لها لهذا الاستخدام (انظر الجدول 1-28) قبل أن يصبح عقار ليفودوبا متاحاً. ويصاحب استخدامها جميع الآثار الضارة الموصوفة أدناه، ولكن الأدوية تظل مفيدة كعلاج مساعد لتقليل الرعشة أثناء الراحة لدى بعض المرضى

2. دوار الحركة

تستجيب بعض اضطرابات الدهليزي للأدوية المضادة للمسكارين (والعوامل المضادة للهيستامين ذات التأثيرات المضادة للمسكارين) يعد سكوبولامين أحد أقدم العلاجات لدوار البحر وهو بنفس فعالية العوامل التي تم تقديمها مؤخراً. يمكن إعطاؤه عن طريق الحقن أو عن طريق الفم أو على شكل رقعة جلدية. تنتج تركيبة الرقعة مستويات كبيرة في الدم على مدار 48-72 ساعة. عادة ما تسبب الجرعات المفيدة بأي طريقة تخديراً كبيراً وجفافاً في الفم

ب. اضطرابات طب العيون

إن القياس الدقيق لخطأ الانكسار في المرضى غير المتعاونين، مثل الأطفال الصغار، يتطلب شللاً هديبياً. كما أن توسع حدقة العين يسهل إلى حد كبير الفحص بالمنظار العيني للشبكية. لذلك، فإن العوامل المضادة للمسكارين، التي يتم إعطاؤها موضعياً على شكل قطرات أو مرهم للعين، مفيدة للغاية في إجراء فحص كامل. بالنسبة للبالغين والأطفال الأكبر سناً، فإن الأدوية ذات المفعول القصير هي المفضلة (الجدول 2-8). بالنسبة للأطفال الأصغر سناً، تكون فعالية الأتروبيين الأكبر ضرورة في بعض الأحيان، ولكن احتمال التسمم بمضادات المسكارين يزداد تبعاً لذلك. يمكن تقليل فقدان الدواء من كيس الملتحمة عبر القناة الدمعية الأنفية إلى البلعوم الأنفي باستخدام شكل المرهم بدلاً من القطرات. في السابق، تم اختيار الأدوية المضادة للمسكارين في العين من المجموعة الفرعية الأمينية الثالثة لضمان الاختراق الجيد بعد تطبيق الملتحمة. ومع ذلك، فإن الجليكوبيرولات، وهو عامل رباعي، سريع في البداية وطويل الأمد مثل الأتروبيين.

الجدول 2-8

الأدوية المضادة للمسكارين المستخدمة في طب العيون.

Drug	Duration of Effect	Usual Concentration (%)
Atropine	5–6 days	0.5–1
Scopolamine	3–7 days	0.25
Homatropine	12–24 hours	2–5
Cyclopentolate	3–6 hours	0.5–2
Tropicamide	15–60 min	0.5–1

لا ينبغي أبداً استخدام الأدوية المضادة للمسكارين لغرض توسيع حدقة العين فقط ما لم يكن هناك حاجة إلى شلل العضلة الهدبية أو إلى تأثير مطول. تنتج الأدوية المحفزة لمستقبلات ألفا الأدرينالية، مثل فينيليفرين، توسع حدقة العين قصير الأمد والذي يكون عادةً كافياً للفحص القاعدي (انظر الفصل 9).

الاستخدام الثاني في طب العيون هو منع تكون الالتصاقات في التهاب العنبية والتهاب القزحية. المستحضرات الأطول أمداً، وخاصة هوماتروبيين، مفيدة لهذا الغرض.

c. اضطرابات الجهاز التنفسي

لقد أصبح استخدام الأتروبيين جزءاً من العلاج الروتيني قبل الجراحة عندما يتم استخدام التخدير مثل الأثير، لأن هذه التخديرات المهيجة تزيد بشكل ملحوظ من إفرازات مجرى الهواء وترتبط بنوبات متكررة من تشنج الحنجرة. إن حقن الأتروبيين أو السكوبولامين

قبل التخدير يمكن أن يمنع هذه التأثيرات الخطيرة. كما أن السكوبولامين يسبب فقداناً كبيراً للذاكرة للأحداث المرتبطة بالجراحة والولادة، وهو التأثير الضار الذي كان يعتبر مرغوباً فيه. من ناحية أخرى، غالباً ما تتفاقم احتباس البول ونقص حركة الأمعاء بعد الجراحة بسبب الأدوية المضادة للمسكارين. إن التخدير الاستنشاقى الأحداث أقل تهيجاً للمجري الهوائية.

يستفيد مرضى الانسداد الرئوي المزمن، وهي حالة تحدث بشكل متكرر لدى المرضى الأكبر سناً، وخاصة المدخنين المزمنين، من موسعات الشعب الهوائية، وخاصة العوامل المضادة للمسكارين. تُستخدم الإيبراتروبيوم والتوتروبيوم (انظر الشكل 8-3) والأكلدينيوم والأوميكليدينيوم، وهي نظائر اصطناعية للأتروبين، كأدوية استنشاقية في الانسداد الرئوي المزمن إما بمفردها أو بالاشتراك مع ناهض مستقبلات بيتا الأدرينالية طويلة المفعول. يتميز طريق الإعطاء بالهباء الجوي بميزة التركيز الأقصى في الأنسجة المستهدفة في القصبات الهوائية مع تأثيرات جهازية أقل. تتم مناقشة هذا التطبيق بمزيد من التفصيل في الفصل 20. يتمتع $t_{1/2}$ 2 بتأثير موسعات الشعب الهوائية أطول من الإيبراتروبيوم (ساعة 11 $t_{1/2}$) والأوميكليدينيوم (ساعة 25 $t_{1/2}$) التوتروبيوم مرتين (ساعات 6 $t_{1/2}$) يتم إعطاء الأكلدينيوم M3 (ساعة) ويمكن إعطاؤهما مرة واحدة يوميًا لأنهما يتفككان ببطء من مستقبلات في صورة استنشاق لعلاج مرض الانسداد الرئوي المزمن مرتين يوميًا. يقلل (ساعة 12 $t_{1/2}$) يوميًا. يتوفر الآن جليكوبيرولات توتروبيوم من حدوث تفاقم مرض الانسداد الرئوي المزمن وهو مكمل مفيد في إعادة تأهيل الرئة لزيادة تحمل التمارين الرياضية. يتم التحكم في منعكس تضيق القصبات الهوائية العصبي المفرط النشاط الموجود لدى معظم الأفراد المصابين بالربو عن طريق العصب المبهم، والذي يعمل على مستقبلات المسكارين في خلايا العضلات الملساء في القصبات الهوائية. يستخدم الإيبراتروبيوم والتوتروبيوم أيضًا كأدوية استنشاقية لعلاج الربو.

D. اضطرابات القلب والأوعية الدموية

في بعض الأحيان، يصاحب الألم الناتج عن احتشاء عضلة القلب (مثل النوبة الوعائية المبهمة) إفرازات منعكسة ملحوظة من العصب المبهم، وقد تثبط وظيفة العقدة الجيبية الأذينية أو الأذينية البطينية بشكل كافٍ لإضعاف الناتج القلبي. يعد الأتروبين عن طريق الحقن أو دواء مضاد للمسكارين مشابه علاجًا مناسبًا في هذه الحالة. يعاني الأفراد النادرون الذين لا يعانون من أمراض قلبية أخرى يمكن اكتشافها من فرط نشاط منعكسات الجيب السباتي وقد يعانون من الإغماء أو حتى الإغماء نتيجة للإفرازات المبهمة استجابة للضغط على الرقبة، على سبيل المثال، من طوق ضيق. قد يستفيد هؤلاء الأفراد من الاستخدام الحكيم للأتروبين أو عامل مضاد للمسكارين ذي صلة.

يمكن أن تؤثر الفسيولوجيا المرضية على النشاط المسكاريني بطرق أخرى أيضًا. تم الكشف عن الأجسام المضادة الذاتية المتداولة في بعض المرضى الذين يعانون من اعتلال عضلة القلب المتوسع M2 ضد الحلقة خارج الخلية الثانية لمستقبلات المسكارين القلبية كما أن المرضى المصابين *Trypanosoma cruzi* مجهول السبب وأولئك الذين يعانون من مرض شاغاس الناجم عن البروتوزوا بمرض جريفز (فرط نشاط الغدة الدرقية) لديهم مثل هذه الأجسام المضادة الذاتية التي قد تسهل تطور الرجفان الأذيني لأن هذه الأجسام المضادة تميل إلى العمل مثل المحفزات. تمارس هذه الأجسام المضادة أفعالاً مقلدة للودي على القلب والتي يمنعها يكون الجسم المضاد منظمًا غير تآزري، M2 الأتروبين. في الحيوانات المحصنة بببتيد من الحلقة خارج الخلية الثانية لمستقبل

للمستقبل. على الرغم من أن دورها في أمراض القلب غير معروف، إلا أن هذه الأجسام المضادة قدمت أدلة على الأساس الجزيئي لتنشيط المستقبلات لأن موقع عملها يختلف عن الموقع الأورثوستيري حيث يرتبط الأستيل كولين (انظر الفصل 2) وهي تفضل تكوين ثنائيات المستقبلات.

E. اضطرابات الجهاز الهضمي

كانت العوامل المضادة للمسكارين تستخدم لعلاج قرحة المعدة في الولايات المتحدة الأمريكية ولكنها أصبحت الآن قديمة لهذا الغرض (انظر الفصل 62). يمكن للعوامل المضادة للمسكارين أن توفر بعض الراحة في علاج الإسهال الشائع لدى المسافرين وغيرها من الحالات الخفيفة أو المحدودة ذاتيًا من فرط الحركة. غالبًا ما يتم دمجها مع عقار مضاد للإسهال من الأفيون، وهو علاج فعال للغاية. ومع ذلك، في هذا المزيج، تعمل الجرعة المنخفضة جدًا من العقار المضاد للمسكارين بشكل أساسي على تثبيط إساءة استخدام العامل الأفيوني. يتوفر التركيبة الكلاسيكية من الأترويين مع ديفينوكسيلات، وهو مركب غير مسكن للألم من المبييريدين تحت العديد من الأسماء (على سبيل المثال، لوموتيل) في كل من شكل أقراص وسائل (انظر الفصل 62)

F. اضطرابات المسالك البولية

وقد استُخدم الأترويين وغيره من الأدوية المضادة للمسكارين لتخفيف الأعراض في علاج إلحاح التبول الناجم عن اضطرابات المثانة الالتهابية البسيطة (الجدول 3-8). ومع ذلك، فإن العلاج المضاد للميكروبات المحدد ضروري في التهاب المثانة الجرثومي. في المثانة الذي يتوسط التنشيط المباشر للانقباض. وكما M3 بشكل أساسي مع النمط الفرعي M3 و M2 البشرية، يتم التعبير عن مستقبلات يعمل بشكل غير مباشر عن طريق تثبيط الاسترخاء بواسطة M2 هو الحال في العضلات الملساء المعوية، يبدو أن النمط الفرعي النورإبينفرين والأدرينالين.

الجدول 3-8

الأدوية المضادة للمسكارين المستخدمة في أمراض الجهاز الهضمي والجهاز البولي التناسلي

Drug	Usual Dosage
Quaternary amines	
Anisotropine	50 mg tid
Clidinium	2.5 mg tid–qid
Mepenzolate	25–50 mg qid
Methscopolamine	2.5 mg qid
Oxyphenonium	5–10 mg qid
Propantheline	15 mg qid
Tropium	20 mg bid
Tertiary amines	
Atropine	0.4 mg tid–qid
Darifenacin	7.5 mg daily
Dicyclomine	10–20 mg qid
Oxybutynin	5 mg tid
Scopolamine	0.4 mg tid
Solifenacin	5 mg daily
Tolterodine	2 mg bid

إن مستقبلات الأستيل كولين الموجودة على الظهارة البولية (البطانة الظهارية للمسالك البولية) وعلى الأعصاب الواردة وكذلك العضلة الدافعة توفر أساسًا عريضًا لعمل الأدوية المضادة للمسكارين في علاج فرط نشاط المثانة. يستخدم أوكسي بوتينين، الذي لتخفيف تشنج المثانة بعد الجراحة البولية، مثل استئصال البروستاتا. كما أنه مفيد في M3 يتميز بانتقائية إلى حد ما لمستقبلات

تقليل التبول اللاإرادي لدى المرضى المصابين بأمراض عصبية، مثل الأطفال المصابين بفتق السحايا. ويبدو أن أوكسي بوتينين عن طريق الفم أو غرس الدواء عن طريق القسطرة في المثانة لدى هؤلاء المرضى يحسن سعة المثانة والتحكم في البول ويقلل من العدوى. وتلف الكلى. يقلل أوكسي بوتينين المطبق عبر الجلد أو تركيبته الفموية ذات الإطلاق الممتد من الحاجة إلى جرعات يومية متعددة. تمت الموافقة على تروسبيوم، وهو مضاد غير انتقائي، وهو مماثل في الفعالية والآثار الضارة لأوكسي بوتينين. إن عقاري داريفيناسين وسوليفيناسين من مضادات مستقبلات المسكارين التي تتمتع بانتقائية أكبر لمستقبلات المسكارين من عقاري أوكسي بوتينين أو M3، تروسبيوم. ويتمتع عقار داريفيناسين وسوليفيناسين، وهما من مضادات المسكارين الانتقائية لمستقبلات المسكارين من النوع مميزة تناول جرعة واحدة يومياً بسبب عمر النصف الطويل لهما. ويتوافر عقار تولتيرودين، وهو من مضادات المسكارين الانتقائية وعقار فيزوتيرودين، وهو من مضادات المسكارين الانتقائية لمستقبلات المسكارين من M3 و M2 لمستقبلات المسكارين من النوع وهو عقار أولي، للاستخدام لدى البالغين الذين يعانون من سلس البول. ويتمتع العقاران بالعديد من صفات عقار M3 النوع داريفيناسين وسوليفيناسين، ويتوافران في أقراص ممتدة المفعول. وقد تمت الموافقة على عقار بروبيفيرين، وهو عقار مضاد للمسكارين أحدث يتمتع بفعالية مماثلة لمضادات المسكارين الأخرى، لعلاج سلس البول في أوروبا ولكن ليس في الولايات المتحدة ولم يصاحب الراحة التي توفرها العقاقير الأحدث والأطول أمداً تحسن في الفعالية الإجمالية أو انخفاض في الآثار الجانبية مثل جفاف الفم. تلعب مضادات المسكارين دوراً مساعداً في علاج تضخم البروستاتا الحميد عندما تظهر أعراض المثانة (زيادة تواتر التبول). أدى العلاج بمضاد مستقبلات ألفا الأدرينالية مع مضاد مسكارين إلى انخفاض أكبر في مشاكل تخزين المثانة وتكرار التبول مقارنة بالعلاج بمضاد مستقبلات ألفا الأدرينالية وحده.

إن العلاج البديل لسلس البول المقاوم للأدوية المضادة للمسكارين هو حقن توكسين البوتولينوم أ داخل المثانة. وقد ورد أن توكسين البوتولينوم يقلل من سلس البول لعدة أشهر بعد علاج واحد من خلال التدخل في إطلاق ثلاثي فوسفات الأدينوزين مع الأستيل كولين العصبي (انظر الشكل 6-3). قد يكون حصار تنشيط ثلاثي فوسفات الأدينوزين لمستقبلات البيورين على الأعصاب الحسية في الظهارة البولية مسؤولاً عن جزء كبير من هذا التأثير. وقد تمت الموافقة على استخدام توكسين البوتولينوم في المرضى الذين لا يتحملون الأدوية المضادة للمسكارين أو مقاومون لها.

لقد تم استخدام عقار إيمبرامين، وهو عقار مضاد للاكتئاب ثلاثي الحلقات ذو تأثيرات قوية مضادة للمسكارين، منذ فترة طويلة لتقليل سلس البول لدى المرضى المسنين المقيمين في المؤسسات. وهو عقار فعال إلى حد ما ولكنه يسبب سمية كبيرة للجهاز العصبي المركزي.

كما تم استخدام العوامل المضادة للمسكارين في علاج حصوات المسالك البولية لتخفيف تشنج العضلات الملساء المؤلم في الحالب الناتج عن مرور الحصوة. ومع ذلك، فإن فائدتها في هذه الحالة قابلة للنقاش.

ج. التسمم الكوليوني

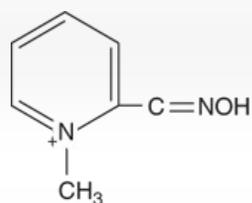
إن الإفراط الشديد في تناول الكولين يشكل حالة طبية طارئة، وخاصة في المجتمعات الريفية حيث تستخدم المبيدات الحشرية المثبطة للكولينستريز على نطاق واسع وفي الثقافات التي تؤكل فيها الفطر البري بشكل متكرر. كما يتطلب الاستخدام المحتمل لمثبطات الكولينستريز كغازات أعصاب حربية كيميائية الوعي بأساليب علاج التسمم الحاد (انظر الفصل 58)

1. العلاج المضاد للمسكارين

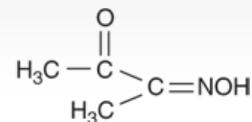
إن التأثيرات النيكوتينية والمسكارينية لمثبطات الكولينستريز يمكن أن تهدد الحياة. ومن المؤسف أنه لا توجد طريقة فعالة لعكس التأثيرات النيكوتينية الناتجة عن تثبيط الكولينستريز بشكل مباشر، وذلك لأن منبهات ومناهضات النيكوتين تسبب حصارًا لانتقاله (انظر الفصل 27). ولعكس التأثيرات المسكارينية، يجب استخدام عقار أميني ثالثي (وليس رباعي) (يفضل الأتروبين) لعلاج التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي وكذلك التأثيرات الطرفية لمثبطات الفوسفات العضوية. وقد تكون هناك حاجة لجرعات كبيرة من الأتروبين لمقاومة التأثيرات المسكارينية للعوامل القوية للغاية مثل الباراثيون والغازات العصبية المستخدمة في الحرب الكيميائية يمكن إعطاء 2-1 ملغ من كبريتات الأتروبين عن طريق الوريد كل 5-15 دقيقة حتى تظهر علامات التأثير (جفاف الفم، وعكس تقبض الحدقة). قد يكون من الضروري تناول الدواء عدة مرات، حيث أن التأثيرات الحادة لمثبط الكولينستريز قد تستمر لمدة 24-48 ساعة أو أكثر. في هذه الحالة التي تهدد الحياة، قد تكون هناك حاجة إلى ما يصل إلى 1 جرام من الأتروبين يوميًا لمدة تصل إلى شهر واحد للسيطرة الكاملة على فائض المسكارين.

2. مركبات تجديد الكولينستريز

تتوفر أيضًا فئة ثانية من المركبات، تتألف من أوكسيمات بديلة قادرة على تجديد الإنزيم النشط من مركب الفوسفور العضوي والدياسيتيل مونوكسيم (PAM)، كولينستريز، لعلاج التسمم بالفوسفور العضوي. وتشمل عوامل الأوكسيمات هذه البراليدوكسيم والأوبيدوكسيم، وغيرها (DAM).



Pralidoxime



Diacetylmonoxime

في الموقع النشط للكولينستريز. تتمتع مجموعة الأوكسيم OH تتسبب المركبات العضوية الفوسفاتية في فسفرة مجموعة السيرين يمكن لهذه المركبات أن تحلل الإنزيم المفسر. OH بتقارب عالي جدًا لذرة الفوسفور، والتي تتنافس عليها مع السيرين (=NOH) وتجديد الإنزيم النشط من مركب الفوسفور العضوي الكولينستريز إذا لم يكن المركب قد "تقدم في العمر" (انظر الفصل 7). يعد البراليدوكسيم هو الأكثر دراسة على نطاق واسع - في البشر - من بين العوامل الموضحة والوحيد المتاح للاستخدام السريري في

الولايات المتحدة. إنه أكثر فعالية في تجديد الكولينستريز المرتبط بالوصلات العصبية العضلية للعضلات الهيكلية. البراليدوكسيم والأوبيدوكسيم غير فعالين في عكس التأثيرات المركزية للتسمم بالفوسفات العضوي لأن كل منهما يحتوي على مجموعات أمونيوم، رباعية مشحونة إيجابياً تمنع دخول الجهاز العصبي المركزي. من ناحية أخرى، يتخطى الديايسيتيل مونوكسيم حاجز الدم في الدماغ. ويمكنه في الحيوانات التجريبية تجديد بعض إنزيم الكولينستريز في الجهاز العصبي المركزي.

يتم إعطاء البراليدوكسيم عن طريق التسريب الوريدي، بجرعة 1-2 جرام على مدى 15-30 دقيقة. وعلى الرغم من احتمال شيخوخة مركب الفوسفاتيز، تشير التقارير الأخيرة إلى أن إعطاء جرعات متعددة من البراليدوكسيم على مدى عدة أيام قد يكون مفيداً في حالات التسمم الشديد. في الجرعات المفرطة، يمكن أن يسبب البراليدوكسيم ضعفاً عصبياً عضلياً واثاراً ضارة أخرى. لا ينصح باستخدام البراليدوكسيم لعكس تثبيط الأستيل كولينستريز بواسطة مثبطات الكاربامات. يتم تقديم مزيد من التفاصيل حول علاج سمية مضادات الكولينستريز في الفصل 58.

إن النهج الثالث للحماية من تثبيط الأستيل كولين استريز المفرط هو المعالجة المسبقة بمثبطات الإنزيم متوسطة المفعول والتي تشغل الموقع النشط بشكل مؤقت لمنع ارتباط مثبط الفوسفات العضوي الأطول تأثيراً. ويمكن تحقيق هذه الوقاية باستخدام البيريدوستيغمين ولكن هذا النهج محجوز للحالات التي من المتوقع أن يحدث فيها تسمم مميت، مثل الحرب الكيميائية (انظر الفصل 7). ويتطلب الأمر استخدام الأتروبين في نفس الوقت للسيطرة على زيادة المسكارين.

وقد ظهر استخدام المواد البيولوجية المنظفة كمساعد للأوكسيمات في إعادة تنشيط الأستيل كولينستريز الذي يعطله الفوسفات في إعادة تنشيط الإنزيم. ويمكن أن يحقق البوتيريل PAM العضوي. فالأستيل كولينستريز البشري، الذي يعمل تحفيزياً، يزيد من فعالية كولينستريز نفس التأثير، ولكنه يعمل بشكل متكافئ، وبالتالي فإن كميات كبيرة من هذا المنظف البيولوجي مطلوبة. (وهناك استخدام آخر للبوتيريل كولينستريز في علاج سمية الكوكايين لأن البوتيريل كولينستريز يظهر نشاط هيدروليز الكوكايين. وقد زادت الكفاءة التحفيزية للبوتيريل كولينستريز البشري ضد الكوكايين من خلال طفرة الإنزيم بحيث يمكنه منع تأثير الجرعة المميتة من الكوكايين في (الحيوانات التجريبية).

وقد تم تقسيم التسمم بالفطر تقليدياً إلى نوعين: سريع البدء وبطيء البدء. وعادة ما يظهر النوع سريع البدء في غضون 30 دقيقة إلى ساعتين بعد تناول الفطر ويمكن أن يكون سببه مجموعة متنوعة من السموم. وبعض هذه السموم تسبب اضطراباً بسيطاً في المعدة؛ (مثل أنواع Inocybe) وبعضها الآخر يمكن أن يكون له تأثيرات تشبه تأثيرات الديسلفرام؛ وبعضها يسبب الهلوسة؛ وبعض أنواع الفطر يمكن أن تنتج علامات زيادة المسكارين: الغثيان والقيء والإسهال والإلحاح البولي والتعرق واللعاب وأحياناً تضيق القصبات الهوائية والأترويين عن طريق الحقن، 1-2 ملغ، هو علاج فعال لمثل هذه التسممات. وعلى الرغم من اسمها، فإن أمانيتا موسكاريا لا تحتوي فقط على المسكارين (سميت القلويد على اسم الفطر)، ولكن أيضاً على العديد من القلويدات الأخرى، بما في ذلك العوامل المضادة للمسكارين، وغالباً ما يسبب تناول أمانيتا موسكاريا علامات تسمم الأترويين، وليس زيادة المسكارين.

تظهر أعراض التسمم المتأخر بالفطر، والذي يحدث عادة بسبب فطر أمانيتا فالويدس أو أمانيتا فيروسا أو جاليرينا أوتومناليس أو جاليرينا مارجيناتا، بعد 6 إلى 12 ساعة من تناوله. ورغم أن الأعراض الأولية عادة ما تشمل الغثيان والقيء، فإن السمية الرئيسية

تنطوي على إصابة الخلايا الكبدية والكلىة بالأمتوكسينات التي تثبط بوليميراز الحمض النووي الريبي. ولا فائدة من الأترويين في هذا الشكل من التسمم بالفطر (انظر الفصل 58)

ح. تطبيقات أخرى

يمكن في بعض الأحيان تقليل التعرق المفرط باستخدام عوامل مضادة للمسكارين، مثل بروميد البروبانثيلين. ومع ذلك، فإن العلاج غير كامل في أفضل الأحوال، ربما لأن الغدد المفرزة أكثر من الغدد العرقية هي التي تتأثر عادة

الآثار السلبية

يؤدي العلاج بالأترويين أو نظائره الموجهة إلى أحد أجهزة الجسم إلى إحداث تأثيرات غير مرغوب فيها في أجهزة الجسم الأخرى وبالتالي، فإن توسع حدقة العين وشلل العضلة الهدبية من التأثيرات الضارة عند استخدام عامل مضاد للمسكارين لتقليل إفراز أو حركة الجهاز الهضمي، على الرغم من أنهما تأثيرات علاجية عند استخدام الدواء في طب العيون

عند تركيزات أعلى، يسبب الأترويين حجب جميع وظائف الجهاز العصبي السمبثاوي. ومع ذلك، فإن الأترويين عقار آمن بشكل ملحوظ للبالغين. وقد حدث التسمم بالأترويين نتيجة لمحاولة الانتحار، ولكن معظم الحالات كانت بسبب محاولات إحداث الهلوسة. يعاني الأفراد المسمومون من جفاف الفم، وتوسع حدقة العين، وتسارع دقات القلب، وسخونة الجلد واحمراره، والانفعال والهديان لمدة تصل إلى أسبوع واحد. ترتفع درجة حرارة الجسم بشكل متكرر. يتم تخليد هذه التأثيرات في المثل القائل "جاف كالعظم، أعمى كالخفاش، أحمر كالشمندر، مجنون كصانع القبعات"

لسوء الحظ، فإن الأطفال، وخاصة الرضع، حساسون للغاية للتأثيرات الحرارية المفرطة للأترويين. وعلى الرغم من أن تناول جرعة تزيد عن 400 ملجم عن طريق الخطأ قد أعقبه شفاء، إلا أن الوفيات قد أعقبت جرعات صغيرة تصل إلى 2 ملجم. لذلك، يجب اعتبار الأترويين عقارًا شديد الخطورة عندما تحدث جرعة زائدة لدى الرضع أو الأطفال

إن تناول جرعات زائدة من الأترويين أو مركباته المماثلة يتم علاجها بشكل عام من خلال الأعراض (انظر الفصل 58). ولا ينصح خبراء مكافحة السموم باستخدام فيزوستيجمين أو مثبط آخر للكولينستريز لعكس آثار جرعة زائدة من الأترويين لأن العلاج العرضي أكثر فعالية وأقل خطورة. وعندما يكون من الضروري تناول فيزوستيجمين، يتم إعطاء جرعات صغيرة ببطء عن طريق الوريد (1-4 مجم للبالغين، و0.5-1 مجم للأطفال). وقد يتطلب العلاج العرضي التحكم في درجة الحرارة باستخدام بطانيات التبريد والسيطرة على النوبات باستخدام الديازيبام

يرتبط التسمم الناتج عن جرعات عالية من الأدوية المضادة للمسكارين الرباعية بجميع العلامات الطرفية للحصار الباراسمبثاوي ولكن القليل من تأثيرات الأترويين على الجهاز العصبي المركزي أو لا شيء منها. ومع ذلك، قد تسبب هذه الأدوية الأكثر استقطابًا حصارًا عقديًا كبيرًا، مع انخفاض ضغط الدم الانتصابي الملحوظ (انظر أدناه). يمكن إجراء علاج التأثيرات المضادة للمسكارين، إذا لزم الأمر

باستخدام مثبط الكولينستريز الرباعي مثل النيوستجمين. قد يتطلب التحكم في انخفاض ضغط الدم إعطاء دواء محايي للودي مثل فينيليفرين.

تشير الأدلة الحديثة إلى أن بعض الأدوية ذات التأثير المركزي (مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، ومثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية، وعوامل القلق، ومضادات الهيستامين) ذات التأثيرات المضادة للمسكارين تضعف الذاكرة والإدراك لدى المرضى الأكبر سنًا.

موانع الاستعمال

إن موانع استخدام الأدوية المضادة للمسكارين نسبية وليست مطلقة. ويمكن دائمًا علاج فرط المسكارين الواضح، وخاصةً الناتج عن مثبطات الكولينستريز، باستخدام الأترويين.

يُمنع استخدام الأدوية المضادة للمسكارين في المرضى المصابين بالجلوكوما، وخاصةً الجلوكوما الانسدادية الزاوية. حتى الاستخدام الجهازى بجرعات معتدلة قد يؤدي إلى تعجيل حدوث انسداد الزاوية (والجلوكوما الحادة) في المرضى الذين يعانون من حجرات أمامية ضحلة.

بالنسبة للرجال المسنين، يجب دائمًا استخدام الأدوية المضادة للمسكارين بحذر ويجب تجنبها عند الأشخاص الذين لديهم تاريخ من تضخم البروستاتا.

نظرًا لأن الأدوية المضادة للمسكارين تعمل على إبطاء إفراغ المعدة، فإنها قد تزيد من الأعراض لدى المرضى الذين يعانون من قرحة المعدة، وبالتالي، لا ينبغي أبدًا استخدام العوامل المضادة للمسكارين غير الانتقائية لعلاج مرض حمض المعدة (انظر الفصل 62).

BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY OF THE GANGLION-BLOCKING DRUGS

تعمل عوامل حجب العقد العصبية بشكل تنافسي على حجب عمل الأستيل كولين والمنشطات المماثلة في المستقبلات النيكوتينية العصبية لكل من العقد العصبية اللاإرادية واللاإرادية. كما تعمل بعض أعضاء المجموعة على حجب القناة الأيونية التي يتحكم فيها مستقبل الكولين النيكوتيني. تعد أدوية حجب العقد العصبية مهمة وتستخدم في الأبحاث الدوائية والفسولوجية لأنها قادرة على حجب كل تدفق مستقل. ومع ذلك، فإن افتقارها إلى الانتقائية يمنحها نطاقًا واسعًا من التأثيرات غير المرغوبة مما يجعلها محدودة الاستخدام السريري.

الكيمياء والحركية الدوائية

وهو أول عقار تم التعرف، (TEA) إن جميع الأدوية التي تحجب العقدة العصبية هي عبارة عن أمينات صناعية. إن رباعي إيثيل أمونيوم وتم تقديمه سريريًا باعتباره أول ("C6") عليه باعتباره يمتلك هذا التأثير، له مدة تأثير قصيرة للغاية. وقد تم تطوير هيكساميثونيوم عقار فعال في علاج ارتفاع ضغط الدم. وكما هو موضح في الشكل 6-8، هناك علاقة واضحة بين هياكل الأستيل كولين المحفز للهيكساميثونيوم، هو عامل حجب "C10" ومضادات النيكوتين رباعي إيثيل أمونيوم وهيكساميثونيوم. إن ديكاميثونيوم، وهو نظير عصبي عضلي مزيل للاستقطاب

الشكل 6-8

بعض الأدوية التي تثبط العقد العصبية. يظهر الأستيل كولين كمرجع

تم تطوير ميكاميلامين، وهو أمين ثانوي، لتحسين درجة ومدى الامتصاص من الجهاز الهضمي لأن مركبات الأمين الرباعية التي تحجب، العقد العصبية يتم امتصاصها بشكل سيئ وغير منتظم بعد تناولها عن طريق الفم. تريميثافان، وهو دواء قصير المفعول، قطبي يحجب العقد العصبية، لم يعد متاحًا للاستخدام السريري

الديناميكية الدوائية

A. آلية العمل

تخضع المستقبلات النيكوتينية العقدية، مثل تلك الموجودة في الوصلة العصبية العضلية للعضلات الهيكلية، للحصار المستقطب وغير المستقطب (انظر الفصلين 7 و 27). يمكن للنيكوتين نفسه، والكاربامويل كولين، وحتى الأستيل كولين (إذا تم تضخيمه باستخدام مثبط الكولينستريز) أن ينتج حصارًا عقديًا مستقطبًا

تُصنف الأدوية المستخدمة الآن كأدوية حاصرة للعقد العصبية باعتبارها مضادات تنافسية غير مزيلة للاستقطاب. ويمكن التغلب على الحصار عن طريق زيادة تركيز أحد المحفزات، مثل الأستيل كولين. ومع ذلك، فإن الهيكساميثونيوم ينتج في الواقع معظم حصاره عن طريق احتلال مواقع في أو على قناة الأيونات النيكوتينية، وليس عن طريق احتلال مستقبل الكولين نفسه

B. تأثيرات على أجهزة الجسم

1. الجهاز العصبي المركزي

على عكس العوامل الأمينية الرباعية والتريميثوفان، يتخطى الميكاميلامين حاجز الدم في الدماغ ويدخل الجهاز العصبي المركزي بسهولة. وقد تم الإبلاغ عن حدوث التخدير والرعشة والحركات الرقصية والانحرافات العقلية كأثار للميكاميلامين

2. عين

تتسبب الأدوية التي تحجب العقد العصبية في حدوث شلل في العضلة الهدبية مع فقدان القدرة على التكيف، وذلك لأن العضلة الهدبية تتلقى التغذية العصبية في المقام الأول من الجهاز العصبي السمبتاوي. ولا يمكن التنبؤ بالتأثير على الحدقة بسهولة، حيث تتلقى الفزحية التغذية العصبية الودية (التي تتوسط اتساع الحدقة) والتغذية العصبية السمبتاوية (التي تتوسط تضيق الحدقة) وغالبًا ما يتسبب الحصار العقدي في اتساع الحدقة بشكل معتدل، وذلك لأن النغمة العصبية السمبتاوية تهيمن عادةً على هذا النسيج.

3. الجهاز القلبي الوعائي

تتلقى الأوعية الدموية بشكل رئيسي ألياف قابضة للأوعية الدموية من الجهاز العصبي الودي؛ وبالتالي، فإن الحصار العقدي يسبب انخفاضًا ملحوظًا في التوتر الشرياني والحركي الوريدي. قد ينخفض ضغط الدم بشكل حاد لأن كل من المقاومة الوعائية الطرفية والعودة الوريدية تنخفض (انظر الشكل 6-7). يكون انخفاض ضغط الدم ملحوظًا بشكل خاص في الوضع المستقيم (انخفاض ضغط الدم الانتصابي أو الوضعي)، لأن ردود الفعل الوضعية التي تمنع عادةً التجمع الوريدي تكون مسدودة.

تشمل التأثيرات القلبية انخفاض القدرة على الانقباض، ونظرًا لأن العقدة الجيبية الأذينية يسيطر عليها عادةً الجهاز العصبي السمبتاوي، فإن ذلك يؤدي إلى حدوث تسرع قلب معتدل.

4. الجهاز الهضمي

يقبل إفراز البراز، وإن لم يكن كافيًا لعلاج أمراض الجهاز الهضمي بشكل فعال. كما يتم تثبيط الحركة بشكل كبير، وقد تظهر أعراض الإمساك.

5. أنظمة أخرى

PHARMACOKINETIC MECHANISMS

إن الكتابة الرديئة للوصفات الطبية عادة ما تكون عبارة عن خط يد غير مقروء. ولكن هناك أنواع أخرى من الكتابة الرديئة شائعة وكثيراً ما تكون أكثر خطورة. ومن أهم هذه الأنواع استخدام الفاصلة العشرية في غير موضعها أو غموضها. وبالتالي فإن قراءة "1" بشكل خاطئ على أنها "1"، وهو ما يعني جرعة زائدة بمقدار عشرة أضعاف إذا لم تكن الفاصلة العشرية واضحة بشكل لا لبس فيه. ومن السهل تجنب هذا الخطر بوضع صفر قبل الفاصلة العشرية دائماً. ومن ناحية أخرى فإن إضافة صفر غير ضروري بعد الفاصلة العشرية يزيد من خطر جرعة زائدة بمقدار عشرة أضعاف، لأن "10 مجم" يمكن قراءتها بشكل خاطئ على أنها "10 مجم"، في حين أن "10 مجم" لا يمكن قراءتها بشكل خاطئ. وكانت الشرطة المائلة أو الفاصلة المائلة ("/") تُستخدم تقليدياً كبديل للفاصلة العشرية "1" "U" وينبغي التخلي عن هذا لأنه من السهل قراءته بشكل خاطئ على أنه الرقم "1". وعلى نحو مماثل، لا ينبغي أبداً استخدام الاختصار يمكن قراءتها بشكل خاطئ على أنها "100". كلمة "وحدات" يجب أن تكون "U" للوحدات لأن "10"

SUMMARY Drugs with Anticholinergic Actions						
	Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions	
	MOTION SICKNESS DRUGS					
	<ul style="list-style-type: none"> Scopolamine 	Competitive antagonism at muscarinic receptors, additional 5HT ₃ antagonist mechanism in CNS	Reduces vertigo, postoperative nausea	Prevention of motion sickness and postoperative nausea and vomiting	Transdermal patch used for motion sickness • IM injection for postoperative use • Toxicity: Tachycardia, blurred vision, xerostomia, delirium • Interactions: With other antimuscarinics	

		GASTROINTESTINAL DISORDERS					
		•	Competitive antagonism at	Reduces smooth	Irritable bowel	Available in oral and parenteral forms • short t½ but action	

تعتمد العضلات الملساء في الجهاز البولي التناسلي جزئياً على الأعصاب اللاإرادية للقيام بوظيفتها الطبيعية. لذلك، يؤدي الحصار العقدي إلى التردد في التبول وقد يؤدي إلى احتباس البول عند الرجال المصابين بتضخم البروستاتا. تضعف الوظيفة الجنسية حيث يمكن منع الانتصاب والقذف بجرعات معتدلة.

يتم تقليل التعرق المنظم للحرارة عن طريق الأدوية التي تمنع عمل العقد العصبية. ومع ذلك، فإن ارتفاع الحرارة لا يشكل مشكلة إلا في البيئات شديدة الحرارة، لأن توسع الأوعية الدموية الجلدية عادة ما يكون كافياً للحفاظ على درجة حرارة الجسم الطبيعية.

6. الاستجابة للأدوية اللاإرادية

إن المرضى الذين يتلقون أدوية حاصرة العقد العصبية يستجيبون بشكل كامل للأدوية اللاإرادية التي تعمل على مستقبلات الأدرينالية المسكارينية وألفا وبيتا لأن مستقبلات الخلايا المؤثرة هذه غير محظورة. في الواقع، قد تكون الاستجابات مبالغ فيها أو حتى معكوسة (على سبيل المثال، قد يؤدي النورإبينفرين الذي يتم إعطاؤه عن طريق الوريد إلى تسرع القلب بدلاً من ببطء القلب)، لأن ردود الفعل المنعكسة المتجانسة، التي تخفف عادةً من الاستجابات اللاإرادية، غائبة.

التطبيقات السريرية والسمية

نادراً ما تُستخدم العقاقير التي تحجب العقد العصبية بسبب توافر عوامل حجب ذاتية أكثر انتقائية. تعمل مادة ميكاميلامين على حجب مستقبلات النيكوتين المركزية، وقد تم الترويج لها كعلاج إضافي محتمل مع لصقة النيكوتين الجلدية لتقليل الرغبة الشديدة في النيكوتين لدى المرضى الذين يحاولون الإقلاع عن التدخين. تقتصر سمية العقاقير التي تحجب العقد العصبية على التأثيرات الذاتية الموصوفة بالفعل. وبالنسبة لمعظم المرضى، تكون هذه التأثيرات غير محتملة باستثناء الاستخدام الحاد.

Dicyclomine	M ₁ and M ₄ receptors	muscle and secretory activity of gut	syndrome, minor diarrhea	lasts up to 6 h • Toxicity: Tachycardia, confusion, urinary retention, increased intraocular pressure • Interactions: With other antimuscarinics
• Hyoscyamine: Longer duration of action				
OPHTHALMOLOGY				
• Atropine	Competitive antagonism at all M receptors	Causes mydriasis and cycloplegia	Retinal examination; prevention of synechiae after surgery	Used as drops • long (5–6 days) action • Toxicity: Increased intraocular pressure in closed-angle glaucoma • Interactions: With other antimuscarinics
• Homatropine: Shorter duration of action (12–24 h) than atropine				
• Cyclopentolate: Shorter duration of action (3–6 h)				
• Tropicamide: Shortest duration of action (15–60 min)				
RESPIRATORY (ASTHMA, COPD)				
• Ipratropium	Competitive, nonselective antagonist at M receptors	Reduces or prevents bronchospasm	Prevention and relief of acute episodes of bronchospasm	Aerosol canister, up to qid • Toxicity: Xerostomia, cough • Interactions: With other antimuscarinics
• Tiotropium, aclidinium, and umeclidinium: Longer duration of action; used once daily				
URINARY				
• Oxybutynin	Slightly M ₃ -selective muscarinic antagonist	Reduces detrusor smooth muscle tone, spasms	Urge incontinence; postoperative spasms	Oral, IV, patch formulations • Toxicity: Tachycardia, constipation, increased intraocular pressure, xerostomia • Patch: Pruritus • Interactions: With other antimuscarinics
• Darifenacin, solifenacin, fesoterodine, and tolterodine: Tertiary amines with somewhat greater selectivity for M ₃ receptors				
• Trospium: Quaternary amine with less CNS effect				
CHOLINERGIC POISONING				
• Atropine	Nonselective competitive antagonist at all muscarinic receptors in CNS and periphery	Blocks muscarinic excess at exocrine glands, heart, smooth muscle	Mandatory antidote for severe cholinesterase inhibitor poisoning	Intravenous infusion until antimuscarinic signs appear • continue as long as necessary • Toxicity: Insignificant as long as AChE inhibition continues
• Pralidoxime	Very high affinity for phosphorus atom but does not enter CNS	Regenerates active AChE; can relieve skeletal muscle end plate block	Usual antidote for early-stage (48 h) cholinesterase inhibitor poisoning	Intravenous every 4–6 h • Toxicity: Can cause muscle weakness in overdose



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
ANTIMUSCARINIC ANTICHOLINERGIC DRUGS*	
Aclidinium	Tudorza Pressair
Atropine	Generic
Belladonna alkaloids, extract, or tincture	Generic
Botulinum toxin A	Botox
Clidinium	Generic, Quarzan, others
Cyclopentolate	Generic, Cyclogyl, others
Darifenacin	Generic, Enablex
Dicyclomine	Generic, Bentyl, others
Fesoterodine	Toviaz
Flavoxate	Generic, Urispas
Glycopyrrolate	Generic, Robinul (systemic) Seebri Neohaler (oral inhalation)
Homatropine	Generic, Isopto Homatropine , others
<i>l</i> -Hyoscyamine	Anaspaz, Cystospaz-M, Levsin, others
Ipratropium	Generic, Atrovent
Mepenzolate	Cantil
Methscopolamine	Generic, Pamine
Oxybutynin	Generic, Ditropan, Gelnique, others
Propantheline	Generic, Pro-Banthine, others
Scopolamine	
Oral	Generic

إجابة دراسة الحالة

غالبًا ما تظهر أعراض سلس البول الإلحاحي لدى المرضى بعد استئصال البروستاتا لتخفيف الانسداد الكبير في تدفق المثانة. يمكن أن يحدث سلس البول الإلحاحي لدى المرضى الذين تسبب تضخم البروستاتا لديهم في عدم استقرار العضلة الدافعة. يجب إخبار بأن سلس البول وتكرار التبول يمكن أن يقل بمرور الوقت بعد استئصال البروستاتا مع تراجع عدم استقرار العضلة الدافعة. يمكن / عن طريق تناول قرص واحد يوميًا من عقار تولتيرودين ممتد المفعول (4 مجم / يوم) أو أوكسي بوتينين (5-10 مجم JH مساعدة / يوم). تتوفر أيضًا رقعة جلدية تحتوي على أوكسي بوتينين (39 مجم / يوم)

REFERENCES

تُستخدم التسميات المدرجة في الجدول 1-67 هنا لتقدير إمكانية التنبؤ بتفاعلات الأدوية. تهدف هذه التقديرات إلى الإشارة ببساطة إلى ما إذا كان التفاعل سيحدث، ولا تعني دائمًا أن التفاعل من المرجح أن ينتج تأثيرًا ضارًا. ما إذا كان التفاعل يحدث (ينتج الدواء المسبب تغييرًا يمكن قياسه في الحركية الدوائية أو الديناميكية الدوائية للدواء المستهدف) وينتج تأثيرًا ضارًا يعتمد على عوامل خاصة بالمرضى والدواء. يمكن أن تشمل عوامل المريض التصفية الجوهريّة للدواء، والجينات، والجنس، والأمراض المصاحبة، والنظام الغذائي. تشمل العوامل الخاصة بالدواء الجرعة، وطريقة الإعطاء، وتركيبية الدواء، وتسلسل إعطاء الدواء. العامل الأكثر أهمية الذي يمكن أن يخفف من خطر إلحاق الضرر بالمرضى هو إدراك الطبيب للتفاعل المحتمل متبوعًا بالإجراءات المناسبة

Ophthalmic	Isopto Hyoscine
Transdermal	Transderm Scop
Solifenacin	Vesicare
Tiotropium	Spiriva
Tolterodine	Generic, Detrol
Tropicamide	Generic, Mydracyl Ophthalmic, others
Tropium	Generic, Sanctura
Umeclidinium	Incruse Ellipta
GANGLION BLOCKERS	
Mecamylamine	Vecamyl
CHOLINESTERASE REGENERATOR	
Pralidoxime	Generic, Protopam

* Antimuscarinic drugs used in parkinsonism are listed in Chapter 28.

POOR PRESCRIPTION WRITING

Brodde OE et al: وجود وتوزيع ووظيفة مستقبلات الأدرينالية والمسكارينية الفرعية في قلب الإنسان. Basic Res Cardiol 200196:528. [PubMed: 11770070]

Cahill K et al: Syst Rev الدوائيات الدوائية للإقلاع عن التدخين: نظرة عامة وتحليل تلوي للشبكة. قاعدة بيانات كوكرين. 20135:CD009329.

كاربير الأول وآخرون: الأدوية ذات الخصائص المضادة للكولين، والتدهور المعرفي، والخرف لدى كبار السن بشكل عام. أطباء متدربون في مجال الطب 2009169:1317. [PubMed: 19636034]

كاسابوري ر وآخرون: تحسن في تحمل التمارين الرياضية مع الجمع بين التيوتروبيوم وإعادة التأهيل الرئوي لدى المرضى المصابين
بمرض الانسداد الرئوي المزمن. الصدر
2005127:809:. [PubMed: 15764761]

مقارنة بين فعالية وتحمل عقار سوليفيناسين سكسينات وعقار تولتيرودين ممتد المفعول في علاج متلازمة Chapple CR et al: STAR. Eur Urol 200548:464؛ [PubMed: 15990220] فرط نشاط المثانة: نتائج تجربة

مجلة أمراض الرئة. LAMA+LABA استراتيجيات العلاج المزدوج لمرض الانسداد الرئوي المزمن: الأساس العلمي ل Cohen JS et al: [PubMed: 27143870] المزممة الانسدادية الدولية 2016؛ 11: 785

Fryer AD et al: مستقبلات المسكارينيك ومضاداتها: التأثيرات على وظائف الجهاز الهضمي. في Ehlert FJ, Pak KJ, Griffin MT: Handb Exp Pharmacol 2012208:343؛ (المحررون): مستقبلات المسكارينيك

فيلسون سي بي وآخرون: فعالية وأمان العلاج المشترك باستخدام حاصرات ألفا ومضادات الكولين للرجال المصابين بتضخم البروستاتا الحميد: تحليل تلوي. مجلة المسالك البولية 2013؛ 190: 2013

[PubMed: 18490916] فاو لير سي جيه، جريفثس دي، دي جروت ديليو سي: التحكم العصبي في التبول. نات ريف نيوروسي 2008؛ 9:453

.ومضاداتها على الأداء الإدراكي وفقدان الذاكرة الناجم عن السكوبولامين H3 جيوفانيي إم جي وآخرون: تأثيرات مستقبلات الهيستامين Brain Res 1999104:147؛ [PubMed: 11125734]

Anesth Analg 2002133:95 ؛ [PubMed: 12088957] فعالية وأمان السكوبولامين عبر الجلد للوقاية من الغثيان والقيء بعد الجراحة: مراجعة منهجية كمية Kranke P et al:

Nat Rev Drug Discov 201413:549؛ [PubMed: 24903776] مستقبلات الأستيل كولين المسكارينية: فرص جديدة لتطوير الأدوية Kruse AC et al:

لورانس جي ديليو، أوكي كي آر، دوللي جيه أو: الإشارات الكولينية والبيورينية المثيرة في المثانة معرضة بشكل متساوٍ لسم البوتولينوم العصبي أ بما يتفق مع الإطلاق المشترك للناقلات من الألياف الصادرة. مجلة الصيدلة التجريبية والعلاجية 2010؛ 334: 1080 [PubMed: 20576797]

ماركوارت ك: فطر من نوع الأماتوكسين. في: أولسون ك (المحرر): التسمم والجرعات الزائدة من المخدرات، الطبعة السادسة. نيويورك: ماكجرو هيل، 2012

Moriya H et al: ملفات تعريف التقارب للعديد من مضادات المسكارينية للأنواع الفرعية لمستقبلات الأستيل كولين المسكارينية: Life Sci ومستقبلات الأستيل كولين المسكارينية في قلب الفئران والغدة تحت الفك السفلي (mAChR) البشرية المستنسخة 199964:2351. [PubMed: 10374898]

بروفيتام وآخرون: الدخان، وأسيثيل ترانسفيراز الكولين، والمستقبلات المسكارينية، وانتشار الخلايا الليفية في مرض الانسداد الرئوي المزمن. مجلة التجارب الدوائية 2009؛ 329:753. [PubMed: 19190237]

راي بي وآخرون: الأدوية المضادة للكولين مقابل العلاجات غير الدوائية النشطة لمتلازمة فرط نشاط المثانة غير العصبية لدى Syst Rev 2012؛ 12:CD003193. [PubMed: 23235594]

Tauterman CS et al: المسكاريني M3 الأساس الجزيئي لطول مدة التأثير والانتقائية الحركية للتوتروبيوم لمستقبل J Med Chem 2013؛ 56:8746. [PubMed: 24088171]

Thai DM et al: M1 وM4 البنية البلورية لمستقبلات الأستيل كولين المسكارينية: Nature 2016؛ 535:2016.

Vuckovic Z et al: M5 البنية البلورية لمستقبل الأستيل كولين المسكاريني: Proc Natl Acad Sci U S A 2019؛ 116:26001. [PubMed: 31772027]

والوكات جي، شيميكي آي: الأجسام المضادة الذاتية المناهضة الموجهة ضد مستقبلات البروتين ج المقترنة وعلاقتها بأمراض القلب والأوعية الدموية. Semin Immunopathol 2014؛ 36:351. [PubMed: 24777744]

Young JM et al.: Mecamylamine: New therapeutic uses and poisoning/risk profile. Clin Ther 2001؛ 23:532. [PubMed: 11354389]

Zhang L et al: مرتبطة باعتلال عضلة القلب المتوسع العائلي CHRM2 طفرة غير مفهومة في جين: Circ Res 2008؛ 102:1426. [PubMed: 18451336]

Treatment of Anticholinesterase Poisoning

Nachon F et al: التقدم المحرز في تطوير مواد إزالة السموم العصبية القائمة على الإنزيمات. Chem Biol Interact 2013;206:536-538. [PubMed: 23811386]

Thiermann H et al: الحرائك الدوائية للأوبيدوكسيم في المرضى المصابين بالتسمم بمركبات الفوسفور العضوي. Toxicol Lett 2010;197:236-241. [PubMed: 20542100]

Weinbroum AA: الجوانب المرضية والسريية لمكافحة التسمم بمضادات الكولينستريز. Br Med Bull 2005;72:119-124. [PubMed: 15845747]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريي، الطبعة السادسة عشر

الفصل التاسع: منبهات مستقبلات الأدرينالية والأدوية المقلدة للودي

إيتالو بياجيني؛ فسيفلود ف. جورفيتش

CASE STUDY

دراسة الحالة

رجل يبلغ من العمر 68 عامًا يشكو من الدوار عند الوقوف، ويزداد الأمر سوءًا بعد تناول الوجبات وفي البيئات الحارة. بدأت الأعراض منذ حوالي 4 سنوات وتطورت ببطء إلى الحد الذي جعله عاجزًا. لقد أغمي عليه عدة مرات ولكنه يستعيد وعيه دائمًا بمجرد سقوطه. تشمل الأعراض الأخرى تفاقم الإمساك قليلاً، واحتباس البول بشكل غير متناسب مع حجم البروستاتا، وانخفاض التعرق. إنه يتمتع بصحة جيدة بخلاف ذلك وليس لديه تاريخ من ارتفاع ضغط الدم أو مرض السكري أو مرض باركنسون. بسبب احتباس البول، تم وضعه على عقار تامسولوسين المضاد لمستقبلات ألفا 1، لكن نوبات الإغماء ازدادت سوءًا. الفحص البدني غير ملحوظ باستثناء ضغط الدم 10

مم زئبق في وضع الاستلقاء و106/55 مم زئبق في وضع الوقوف. كان هناك زيادة تعويضية غير كافية في معدل ضربات 167/84 القلب (من 84 إلى 88 نبضة في الدقيقة)، مع الأخذ في الاعتبار حجم انخفاض ضغط الدم الانتصابي. لا يوجد دليل على اعتلال

الأعصاب الطرفية أو سمات باركنسون. الفحوصات المخبرية سلبية باستثناء انخفاض مستوى النورادرينالين في البلازما (98 بيكو جرام/مل؛ الطبيعي لعمره 250-400 بيكو جرام/مل). يتم تشخيص الفشل اللاإرادي الخالص، بناءً على الصورة السريرية وغياب الأدوية التي يمكن أن تسبب انخفاض ضغط الدم الانتصابي والأمراض المرتبطة عادة بالاعتلال العصبي اللاإرادي (مثل مرض السكري ومرض باركنسون). ما هي الاحتياطات التي يجب أن يتبعها هذا المريض عند استخدام الأدوية المحاكية للودي؟ هل يمكن استخدام مثل هذه الأدوية في علاجه؟

إن الجهاز العصبي الودي هو منظم مهم لجميع أجهزة الجسم تقريباً* وهذا واضح بشكل خاص في تنظيم ضغط الدم. وكما هو موضح في دراسة الحالة، فإن الجهاز العصبي الودي مطلوب منه الحفاظ على استقرار ضغط الدم حتى في ظل مواقف إجهاد طفيفة نسبياً على سبيل المثال، أثناء الوقوف، يؤدي تجمع الدم بفعل الجاذبية في الجزء السفلي من الجسم إلى تحفيز الجهاز العصبي الودي الذي يتسبب في إطلاق النورابينفرين من النهايات العصبية، والذي ينشط بدوره مستقبلات الأدرينالين في المواقع ما بعد المشبكية (انظر الفصل 6) لاستعادة ضغط الدم. كذلك، استجابةً لمواقف أكثر إجهاداً (مثل نقص السكر في الدم)، يتسبب التنشيط الودي في إطلاق النخاع الكظري للأدرينالين، والذي يتم نقله بعد ذلك في الدم إلى الأنسجة المستهدفة. بعبارة أخرى، يعمل الأدرينالين كهرمون، في حين يعمل النورابينفرين كناقل عصبي. وكلاهما يلعب دوراً في استجابة "القتال أو الهروب" التي تميز التنشيط الودي

كانت الأدوية التي تحاكي تأثيرات الأدرينالين أو النورابينفرين تُسمى تقليدياً بالأدوية المحاكية للودي. ويمكن تصنيف الأدوية المحاكية للودي حسب طريقة عملها وحسب طيف المستقبلات التي تنشطها. بعض هذه الأدوية (مثل النورابينفرين والأدرينالين) هي منبهات مباشرة؛ فهي تتفاعل بشكل مباشر مع المستقبلات الأدرينالية وتنشطها. والبعض الآخر منبهات غير مباشرة لأن أفعالها تعتمد على قدرتها

لتعزيز تأثيرات الكاتيكولامينات الذاتية من خلال (1) تحفيز إطلاق الكاتيكولامينات عن طريق إزاحتها من النهايات العصبية الأدرينالية (على سبيل المثال، آلية عمل التيرامين)، (2) تقليل تصفية الكاتيكولامينات عن طريق تثبيط إعادة امتصاصها العصبي (على سبيل المثال، آلية عمل الكوكابين وبعض مضادات الاكتئاب)، أو (3) منع التمثيل الغذائي الأنزيمي للنورابينفرين (مثبطات أوكسفيدز أحادي الأمين وكاتيكولوميثيل ترانسفيراز). بعض الأدوية لها تأثيرات مباشرة وغير مباشرة

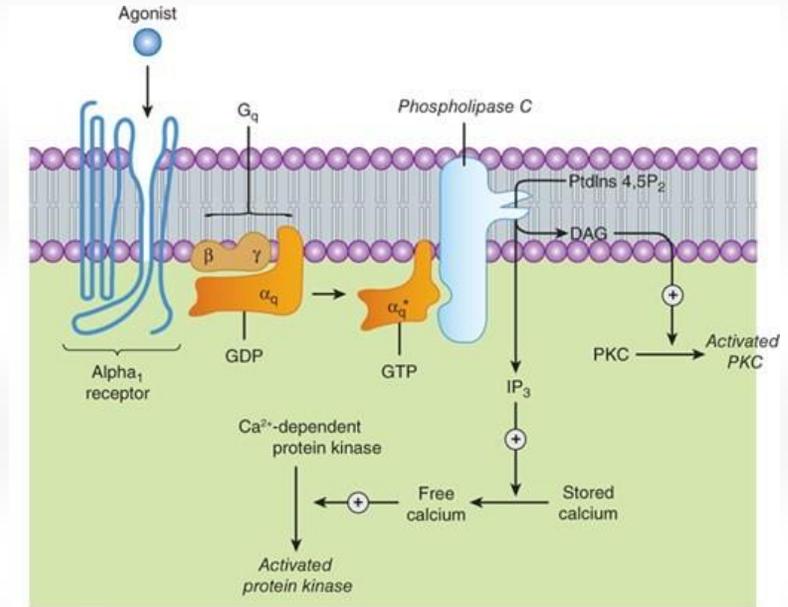
يؤدي كلا النوعين من المحفزات الودية، المباشرة وغير المباشرة، في النهاية إلى تنشيط مستقبلات الأدرينالية، مما يؤدي إلى بعض أو كل التأثيرات المميزة للكاتيكولامينات الذاتية. تعتمد التأثيرات الدوائية للمحفزات المباشرة على طريقة الإعطاء، وتقاربها النسبي مع الأنواع الفرعية لمستقبلات الأدرينالية، والتعبير النسبي عن هذه الأنواع الفرعية من المستقبلات في الأنسجة المستهدفة. تكون التأثيرات الدوائية للمحفزات الودية غير المباشرة أعظم في ظل ظروف زيادة النشاط الودي وإطلاق النورابينفرين

MOLECULAR PHARMACOLOGY UNDERLYING THE ACTIONS OF SYMPATHOMIMETIC DRUGS

تتوسط مستقبلات سطح الخلية تأثيرات الكاتيكولامينات. والمستقبلات الكظرية هي مستقبلات نموذجية مقترنة بالبروتين ج يحتوي البروتين المستقبل على نهاية غير خلوية، ويمر عبر الغشاء سبع مرات (مجالات عبر الغشاء) مكوّنًا. (انظر الفصل GPCR2) ثلاث حلقات خارج الخلية وثلاث حلقات داخل الخلية، وله نهاية داخلية (الشكل 9-1). وهي مقترنة ببروتينات ج التي تنظم بروتينات يتم تصنيف بروتينات ج على أساس وحداتها α و β و γ . كل بروتين ج هو ثلاثي غير متجانس يتكون من وحدات فرعية وهو بروتين ج المحفز لأدينيل، GS، المميزة. تشمل بروتينات ج ذات الأهمية الخاصة لوظيفة المستقبلات الكظرية α الفرعية C. بفسفوليبيز α التي تربط مستقبلات G البروتينات، G11 و Gq وهما بروتينات ج المثبطة لأدينيل سيكليز؛ و G و Gi سيكليز؛ و α عن الوحدة الفرعية (GDP) المقترنة بالكاتيكولامينات انفصال ثنائي فوسفات الغوانوزين G ويعزز تنشيط مستقبلات البروتين $\beta\gamma$. عن الوحدة الفرعية α وتنفصل الوحدة الفرعية G، بهذا البروتين (GTP) المقابل. ثم يرتبط ثلاثي فوسفات الغوانوزين G للبروتين المنشطة α المنشطة نشاط المؤثر الخاص بها. تشمل المؤثرات للوحدات الفرعية GTP المرتبطة ب α ثم تنظم الوحدة الفرعية عن طريق التحلل α وقتوات الأيونات. يتم تعطيل الوحدة الفرعية C، بواسطة مستقبلات الأدرينال أدينيلات سيكلاز، وفسفوليبيز تأثيرات $\beta\gamma$ تمتلك وحدات $\beta\gamma$ لاحقًا بالوحدة الفرعية α والفوسفات، وإعادة ارتباط الوحدة الفرعية GDP المرتبط ب GTP المائي ل مستقلة إضافية، حيث تعمل على مجموعة متنوعة من المؤثرات مثل القنوات الأيونية والإنزيمات.

الشكل 9-1

تنشيط استجابات ألفا 1. يؤدي تحفيز مستقبلات ألفا 1 بواسطة الكاتيكولامينات إلى تنشيط بروتين اقتران جي كيو. تعمل الوحدة إينوزيتول 1،4،5، ثلاثي IP3 لهذا البروتين جي على تنشيط المؤثر، فسفوليبيز سي، مما يؤدي إلى إطلاق ($\alpha\alpha^*$) الفرعية ألفا المنشطة إطلاق IP3 يحفز. (ثنائي أسيل جلسرين) من فوسفاتيديلينوسيتول 4،5، ثنائي الفوسفات DAG (الفوسفات) و بعد ذلك بتنشيط بروتينات كيناز Ca^{2+} السيتوبلازمي. قد يقوم Ca^{2+} مخزونات الكالسيوم المعزولة، مما يؤدي إلى زيادة تركيز ثنائي فوسفات الغوانوزين؛ GDP. (PKC) بروتين كيناز سي DAG والتي بدورها تقوم بفسفرة ركائزها. ينشط Ca^{2+} المعتمدة على ثلاثي فوسفات الغوانوزين. راجع النص لمعرفة التأثيرات الإضافية لتنشيط مستقبل ألفا 1، GTP،



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

كانت مستقبلات الأدرينالية تتميز في الأصل من الناحية الدوائية بتقاربها النسبي مع المحفزات؛ فمستقبلات ألفا لها قوى متقاربة من الأدرينالين ≤ النورإبينفرين < الأيزوبروتيرينول، ومستقبلات بيتا لها قوى متقاربة من الأدرينالين < الأدرينالين ≤ النورإبينفرين. وقد حدد الاستنساخ الجزيئي كذلك أنواعاً فرعية مميزة من هذه المستقبلات (الجدول 1-9)

الجدول 1-9

أنواع المستقبلات الكظرية وأنواعها الفرعية

Receptor	Agonist	Antagonist	G Protein	Effects	Gene on Chromosome
α^3 type	Phenylephrine	Prazosin	G _q	↑ IP ₃ , DAG common to all	
α_{1A}		Tamsulosin			C8
α_{1B}					C5
α_{1D1}					C20
α_2 type	Clonidine	Yohimbine	G _i	↓ cAMP common to all	
α_{2A}	Oxymetazoline				C10
α_{2B}		Prazosin			C2
α_{2C}		Prazosin			C4
β type	Isoproterenol	Propranolol	G _s	↑ cAMP common to all	
β_1	Dobutamine	Betaxolol			C10
β_2	Albuterol	Butoxamine			C5
β_3	Mirabegron				C8
Dopamine type	Dopamine				
D ₁	Fenoldopam		G _s	↑ cAMP	C5
D ₂	Bromocriptine		G _i	↓ cAMP	C11
D ₃			G _i	↓ cAMP	C3

D4		Clozapine	Gi	↓ cAMP	C11
D5			Gs	↑ cAMP	C4

D1 إن الاستنساخ الجزيئي يحدد عدة جينات مميزة تشفر خمسة أنواع فرعية من المستقبلات: مستقبلان شبيهان بالمستقبل وهناك (D2 و D3 و D4) تثبط أدينيلات سيكليز D2 وثلاثة مستقبلات شبيهة بالمستقبل، (D1 و D5) ينشطان أدينيلات سيكليز أيضاً ثنائيات أوليجو وغير D2 وقد تشكل مستقبلات، D2 المزيد من التعقيد لأن الوصل البديل ينتج أشكالاً متماثلة من مستقبلات متماثلة. وقد تكون لهذه الأنواع الفرعية أهمية في فهم فعالية وتأثيرات الأدوية المضادة للذهان الجديدة الضارة (انظر الفصل 29)

أنواع المستقبلات

أ. مستقبلات ألفا

ترتبط مستقبلات ألفا 1 عبر بروتينات ج من عائلة جك بفوسفوليبيز سي. يقوم هذا الإنزيم بتحليل بوليفوسفواينوزيتيدات، مما يؤدي إطلاق IP3 (انظر الجدول 1-9 والشكل 1-9). يعزز (DAG) ودياسيل جلسرين (IP3) إلى تكوين إينوزيتول 1،4،5 تريفسفوسفات الأحماض الأمينية المعزولة

الحررة السيتوبلازمية التي تنشط العديد من بروتينات الكيناز المعتمدة Ca^{2+} من المخازن داخل الخلايا، مما يزيد من تركيزات Ca^{2+} على الكالسيوم والبروتينات الأخرى المنظمة بالكالموديولين. قد يؤدي تنشيط هذه المستقبلات أيضاً إلى زيادة تدفق الكالسيوم عبر مع DAG بشكل متسلسل، مما يؤدي في النهاية إلى تكوين إينوزيتول حر. يتعاون IP3 الغشاء البلازمي للخلية. يتم إزالة الفسفرة من $\alpha 1$ الذي ينظم نشاط العديد من مسارات الإشارة. بالإضافة إلى ذلك، تعمل مستقبلات، (PKC) في تنشيط بروتين كيناز سي Ca^{2+} (MAP kinases) على تنشيط مسارات نقل الإشارة التي تحفز كينازات التيروزين مثل بروتين كينازات المنشط بالميتوجين (PI3kinase) وبوليفوسفواينوزيتول 3 كيناز

(الشكل 2-9) الذي يقلل من نشاط أدينيلات سيكليز ويخفض مستويات Gi ترتبط مستقبلات ألفا 2 بالبروتين التنظيمي المثبط وكذلك وحداتها الفرعية بيتا، Gi داخل الخلايا. ومن المرجح أن الوحدة الفرعية ألفا من (cAMP) أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي تساهم في تثبيط أدينيلات سيكليز. ومن المرجح أيضاً أن ترتبط مستقبلات ألفا 2 بمسارات إشارات أخرى تنظم قنوات الأيونات. والإنزيمات المشاركة في نقل الإشارة

الشكل 2-9

تنشيط وتثبيط أدينيلات سيكليز بواسطة ناهضات ترتبط بمستقبلات الكاتيكولامين. يؤدي الارتباط بمستقبلات بيتا الأدرينالية إلى تعمل GTP المشحونة ب α مما يؤدي إلى تفكك الوحدة الفرعية،Gs، تحفيز أدينيلات سيكليز عن طريق تنشيط بروتين ج المحفز

تعمل cAMP المنشطة على تنشيط أدينيلات سيكليز بشكل مباشر، مما يؤدي إلى زيادة معدل تخليق αS هذه الوحدة الفرعية إلى وحداته، Gi، ريبطات مستقبلات ألفا 2 الأدرينالية على تثبيط أدينيلات سيكليز عن طريق التسبب في تفكك بروتين ج المثبط الآلية التي تمنع بها هذه الوحدات الفرعية أدينيلات سيكليز غير $\beta\gamma$ ووحدة GTP منشطة مشحونة بـ αi الفرعية - أي وحدة فرعية مما يؤدي إلى تحرير الوحدات الفرعية التحفيزية، cAMP من بروتين كيناز المعتمد على (R) بالوحدة التنظيمية cAMP مؤكدة. يرتبط التي تفسفر ركائز بروتينية محددة وتعديل نشاطها. كما تعمل هذه الوحدات التحفيزية على فسفرة بروتين ربط عنصر (C) النشطة β والذي يعدل التعبير الجيني. راجع النص لمعرفة الإجراءات الأخرى التي تقوم بها مستقبلات الأدرينالية، (CREB) cAMP استجابة $\alpha 2$ و.

B. مستقبلات بيتا

والذي ينشط أدينيلات سيكليز لزيادة Gs بالبروتين التنظيمي المحفز ($\beta 1$ و $\beta 2$ و $\beta 3$) ترتبط الأنواع الفرعية الثلاثة للمستقبلات الحلقي الرسول الثاني الذي يتوسط معظم أفعال AMP داخل الخلايا (انظر الجدول 9-1 والشكل 9-2). يُعد cAMP مستويات سلسلة من الأحداث التي تتوج بتنشيط جليكوجين فوسفوريلاز؛ وفي القلب، يزيد من تدفق cAMP؛ ففي الكبد يتوسط β مستقبلات الكالسيوم عبر غشاء الخلية؛ بينما في العضلات الملساء يعزز الاسترخاء من خلال فسفرة كيناز سلسلة الميوسين الخفيفة إلى شكل غير نشط (انظر الشكل 12-1). قد يتم التوسط في بعض أفعال مستقبلات بيتا الأدرينالية من خلال مسارات إشارات داخل الخلايا أو عن طريق الاقتران بـ (PKA) التقليدي A بدلاً من بروتين كيناز cAMP المختلفة، عبر بروتينات التبادل التي يتم تنشيطها بواسطة MAP. وتنشيط كينازات Gq أو الاقتران ببروتينات، cAMP ولكن بشكل مستقل عن Gs

إن مستقبلات بيتا 3 الأدرينالية هي مستقبلات ذات تقارب أقل مقارنة بمستقبلات بيتا 1 وبيتا 2 ولكنها أكثر مقاومة لفقدان التحسس. وهي موجودة في العديد من الأنسجة، ولكن دورها الفسيولوجي أو المرضي في البشر غير واضح. يتم التعبير عن مستقبلات بيتا 3 في العضلة الدافعة للمثانة وتحفز استرخاءها، ويستخدم ميرابيجرون، وهو منشط انتقائي لمستقبلات بيتا 3، سريريًا لعلاج أعراض فرط نشاط المثانة (الإلحاح البولي وتكرار التبول).

C. مستقبلات الدوبامين

عادةً بتحفيز أدينيلات سيكليز (انظر الجدول 9-1)؛ على سبيل المثال، من المفترض أن يكون استرخاء العضلات D1 يرتبط مستقبل في العضلات الملساء لتلك الأييرة الوعائية التي يعمل فيها الدوبامين كموسع cAMP ناتجًا عن تراكم D1 الملساء الناتج عن مستقبل تعمل على تثبيط نشاط أدينيلات سيكليز، وفتح قنوات البوتاسيوم، وتقليل تدفق D2 للأوعية الدموية. وقد وجد أن مستقبلات الكالسيوم.

تعدد أشكال المستقبلات الكظرية

منذ توضيح تسلسل الجينات التي تشفر مستقبلات الأدرينالية، أصبح من الواضح أن هناك تعددات أشكال جينية شائعة نسبيًا (اختلافات في تسلسل الجينات) للعديد من هذه الأنواع الفرعية من المستقبلات لدى البشر. وقد يتم توريث تعددات الأشكال المميزة معًا، في مجموعات تسمى الأنماط الوراثية. يمكن أن تؤدي تعددات الأشكال الجينية إلى تغييرات في الأحماض الأمينية الحرجة التي قد تغير وظيفة المستقبل بطرق ذات صلة سريرية. وقد ثبت أن بعض تعددات الأشكال تعمل على تغيير قابلية الإصابة بأمراض مثل قصور القلب، أو تعديل ميل المستقبل إلى فقدان الحساسية، أو تعديل الاستجابات العلاجية للأدوية في أمراض مثل الربو. وفي العديد من الحالات الأخرى، أفادت الدراسات بنتائج غير متسقة فيما يتعلق بالأهمية المرضية لتعددات الأشكال

تنظيم المستقبلات

إن الاستجابات التي تتوسطها المستقبلات الأدرينالية ليست ثابتة ولا ساكنة. ويعتمد حجم الاستجابة على عدد ووظيفة المستقبلات، الأدرينالية على سطح الخلية وعلى تنظيم هذه المستقبلات بواسطة الكاتيكولامينات نفسها، والهرمونات والأدوية الأخرى، والعمر وعدد من الحالات المرضية (انظر الفصل 2). وقد تعدل هذه التغييرات حجم الاستجابة الفسيولوجية للأنسجة للكاتيكولامينات وقد تكون مهمة سريريًا أثناء مسار العلاج. ومن أفضل الأمثلة المدروسة لتنظيم المستقبلات هو إزالة حساسية المستقبلات الأدرينالية، التي قد تحدث بعد التعرض للكاتيكولامينات والأدوية الأخرى المقلدة للودي. فبعد تعرض الخلية أو النسيج لفترة من الوقت لمحفز غالبًا ما يصبح هذا النسيج أقل استجابة لمزيد من التحفيز بواسطة هذا العامل (انظر الشكل 2-12). كما تم استخدام مصطلحات أخرى مثل التسامح، والمقاومة، والاستجابة السريعة لوصف إزالة التحسس. تتمتع هذه العملية بأهمية سريرية محتملة لأنها قد تحد من الاستجابة العلاجية للعوامل المقلدة للعصب الودي

، وقد تبين أن هناك العديد من الآليات التي تساهم في إزالة التحسس. وتحدث بعض الآليات ببطء نسبي، على مدار ساعات أو أيام، وتتضمن هذه الآليات عادة تغييرات نسخية أو ترجمية في مستوى بروتين المستقبل، أو نقله إلى سطح الخلية. وتحدث آليات أخرى لإزالة التحسس بسرعة، في غضون دقائق. وقد يتضمن التعديل السريع لوظيفة المستقبل في الخلايا التي تم إزالة تحسسها تعديلًا تساهميًا حاسمًا للمستقبل، أو ارتباط هذه المستقبلات ببروتينات أخرى، أو تغييرات في موقعها تحت الخلوي

هناك فئتان رئيسيتان لإزالة حساسية الاستجابات التي تتوسطها مستقبلات مقترنة بالبروتين ج. يشير إزالة الحساسية المتماثلة إلى فقدان الاستجابة حصريًا للمستقبلات التي تعرضت لتنشيط متكرر أو مستمر بواسطة منشط. يشير إزالة الحساسية غير المتجانسة إلى العملية التي يؤدي بها إزالة حساسية أحد المستقبلات بواسطة منشطاته أيضًا إلى إزالة حساسية مستقبل آخر لم يتم تنشيطه بشكل مباشر بواسطة المنشط المعني

تتضمن إحدى الآليات الرئيسية لإزالة التحسس والتي تحدث بسرعة فسفرة المستقبلات بواسطة أعضاء عائلة مستقبلات كيناز يتم (GRK6 و GRK5 و GRK3 و GRK2) والتي يوجد منها سبعة في معظم الثدييات، مع أربعة أنواع فرعية، (GRK) البروتين ج المقترنة

التعبير عنها في كل مكان. تصبح المستقبلات الأدرينالية المحددة ركائز لهذه الكينازات فقط عندما ترتبط بمحفز. هذه الآلية هي مثال لإزالة التحسس المتماثل لأنها تؤثر بشكل خاص على المستقبلات التي يشغلها المحفز فقط.

إن فسفرة هذه المستقبلات تعزز تقاربها مع الأريستينات، وهي عائلة من أربعة بروتينات، والتي يتم التعبير عن النوعين الفرعيين غير المرئيين منها على نطاق واسع. وعند ارتباط الأريستين، تتضاءل قدرة المستقبل على تنشيط البروتينات ج، ويرجع ذلك على الأرجح إلى إعاقة مكانية، كما تشير البنى البلورية لمجمعات مستقبلات البروتين ج مع البروتينات ج والأريستينات (انظر الشكل 2-12). ثم مما يؤدي إلى دخول المستقبل إلى الخلية. وبالإضافة إلى دوره في عملية إزالة AP2، يتفاعل الأريستين مع الكلاثرين ومحول الكلاثرين التحسس، يمكن للأريستينات أن تحفز مسارات الإشارات المستقلة عن البروتين ج

قد يحدث أيضًا تحسس المستقبلات عن طريق التغذية الراجعة للرسول الثاني. على سبيل المثال، تحفز مستقبلات بيتا الأدرينالية فسفرة البقايا على مستقبلات بيتا، مما يؤدي إلى تثبيط وظيفة المستقبل PKA ؛ يمكن لPKA مما يؤدي إلى تنشيط cAMP، تراكم على بقايا السيرين في الحلقة السيترولازمية الثالثة للمستقبل. وبالمثل، قد يؤدي تنشيط PKA بالنسبة لمستقبل بيتا 2، تحدث فسفرة لمستقبل بيتا 2 PKA المقترنة بالبروتين. تعمل فسفرة G المقترنة إلى فسفرة هذه الفئة من مستقبلات Gq بواسطة مستقبلات PKC تم تسمية آلية التغذية الراجعة cAMP. مما يقلل بشكل أكبر من استجابة Gi، إلى Gs من G أيضًا على تحويل تفضيله للبروتين للرسول الثاني هذه بإزالة التحسس غير المتجانسة لأن تنشيطها يؤدي إلى تثبيط وظيفة المستقبل بفسفرة أي مستقبل مشابه هيكليًا مع مواقع الإجماع المناسبة للفسفرة بواسطة هذه الإنزيمات - على PKC أو PKA يمكن أن يقوم β. لمستقبلات PKA عن طريق تنشيط مستقبلات أخرى إلى تحفيز فسفرة cAMP سبيل المثال، يمكن أن يؤدي ارتفاع

انتقائية المستقبل

تعني الانتقائية أن الدواء ينشط بشكل تفضيلي مجموعة فرعية واحدة من المستقبلات عند تركيزات لا تؤثر على مجموعة فرعية أخرى أو لا تؤثر عليها على الإطلاق. ومع ذلك، فإن الانتقائية ليست مطلقة عادةً (تم تسمية الانتقائية شبه المطلقة بالتحديد)، وعند تركيزات أعلى، قد يتفاعل الدواء أيضًا مع فئات ذات صلة من المستقبلات. قد تعتمد التأثيرات السريرية لدواء معين ليس فقط على انتقائيته لأنواع مستقبلات الأدرينالية، ولكن أيضًا على التعبير النسبي لأنواع مستقبلات الأدرينالية في نسيج معين. تتم مقارنة أمثلة ببعض العوامل غير β و α2 و α1 منشطات الودي المفيدة سريريًا والتي تكون انتقائية نسبيًا لمجموعات مستقبلات الأدرينالية الانتقائية في الجدول 2-9

الجدول 2-9

التقارب النسبي للمستقبلات

	Relative Receptor Affinities
Alpha agonists	
Phenylephrine, methoxamine	$\alpha_1 > \alpha_2 \gg \gg \gg \beta$
Clonidine, methylnorepinephrine	$\alpha_2 > \alpha_1 \gg \gg \gg \beta$
Mixed alpha and beta agonists	
Norepinephrine	$\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 \gg \beta_2$
Epinephrine	$\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 = \beta_2$
Beta agonists	
Dobutamine ⁴	$\beta_1 > \beta_2 \gg \gg \alpha$
Isoproterenol	$\beta_1 = \beta_2 \gg \gg \alpha$
Albuterol, terbutaline, metaproterenol, ritodrine	$\beta_2 \gg \beta_1 \gg \gg \alpha$
Dopamine agonists	
Dopamine	$D_1 = D_2 \gg \beta \gg \alpha$

⁴ See text.

Even though each receptor subtype is coupled to a G protein that mediates most of its intracellular signaling (see [Table 9–1](#)), in many cases a receptor can be coupled to other G proteins, or signal through both G protein-dependent and G protein-independent pathways. This observation has prompted the concept of developing biased agonists that selectively activate one of the signaling pathways (see [Box: Therapeutic Potential of Biased Agonists at Beta Receptors](#)). There is also

Fenoldopam

D1 >> D2

الإمكانات العلاجية للمضادات المتحيزة في مستقبلات بيتا

interest in discovering allosteric modulators of receptor function, i.e., ligands that bind to the receptor at a site different from the agonist binding site and modulate the response to the agonist.

إن ناهضات بيتا التقليدية مثل الأدرينالين تعمل على تنشيط مستقبلات بيتا 1 في القلب، مما يزيد من معدل ضربات القلب والعبء القلبي من خلال الاقتران بروتينات ج. وقد يكون هذا ضارًا في حالات مثل احتشاء عضلة القلب. كما يتم ربط مستقبلات بيتا 1 من خلال مسارات الإشارات المستقلة عن بروتين ج والتي تتضمن بيتا أريستين، والتي يُعتقد أنها تحمي القلب. يمكن أن ينشط ناهض متحيز " فقط الإشارات التي تحمي القلب والتي يتوسطها بيتا أريستين (وليس الإشارات التي يتوسطها بروتين ج والتي تؤدي إلى زيادة" العبء القلبي). سيكون مثل هذا الناهض المتحيز ذا إمكانات علاجية كبيرة في حالات مثل احتشاء عضلة القلب أو قصور القلب. في الربو، هناك اهتمام بتطوير ناهضات متحيزة تعمل كمرخيات فعالة لعضلات الشعب الهوائية ولكنها لا تخضع لإزالة التحسس. لم يتم تطوير ناهضات متحيزة قوية بما يكفي لتحقيق هذه الأهداف العلاجية

ناقل النورابينفرين

عندما يتم إطلاق النورابينفرين في الشق المشبكي، فإنه يرتبط بمستقبلات الأدرينالية ما بعد المشبكية لإحداث التأثير الفسيولوجي المتوقع. ومع ذلك، وكما أن إطلاق النواقل العصبية عملية منظمة بشكل صارم، فإن آليات إزالة النواقل العصبية يجب أن تكون هو الطريق الرئيسي الذي يحدث من خلاله ذلك. وهو فعال بشكل خاص في مشابك (NET) فعالة للغاية أيضًا. ناقل النورابينفرين قد يهرب النورابينفرين المشبكي المتبقي إلى الحيز. NET القلب، حيث يتم إزالة ما يصل إلى 90٪ من النورابينفرين المنطلق بواسطة خارج المشبك ويدخل مجرى الدم أو يتم امتصاصه في الخلايا خارج العصبية ويستقلب بواسطة كاتيكول ميثيل ترانسفيراز. في مواقع أو أكثر. تضخ الشبكة 60٪ NET أخرى مثل الأوعية الدموية، حيث تكون الهياكل المشبكية أقل تطوراً، قد لا تزال الإزالة بواسطة العصبية الشبكية، التي تقع غالبًا على الغشاء العصبي قبل المشبكي، النورابينفرين المشبكي مرة أخرى إلى سيتوبلازم الخلية العصبية وفي الخلية، قد يعود النورابينفرين هذا إلى الحويصلات أو يخضع لعملية التمثيل الغذائي من خلال أوكسيداز أحادي الأمين إلى ثنائي (DAT، ناقل الدوبامين) وفي أماكن أخرى من الجسم، تعمل ناقلات مماثلة على إزالة الدوبامين (DHPG) هيدروكسي فينيل جليكول وغيرها من النواقل العصبية. ومن المدهش أن الشبكة العصبية الشبكية لها نفس التقارب (SERT، ناقل السيروتونين) والسيروتونين منخفضًا، مثل القشرة DAT للدوبامين كما هو الحال بالنسبة للنورابينفرين، ويمكنها أحيانًا إزالة الدوبامين في مناطق الدماغ حيث يكون المخية.

يؤدي حصار الشبكة العصبية العصبية، على سبيل المثال، بواسطة المنشط النفسي غير الانتقائي الكوكايين أو العوامل الانتقائية للشبكة العصبية العصبية مثل الأتوموكستين أو الريبوكستين، إلى إضعاف هذا الموقع الأساسي لإزالة النورابينفرين وبالتالي ترتفع مستويات النورابينفرين المشبكية، مما يؤدي إلى تحفيز أكبر لمستقبلات ألفا وبيتا الأدرينالية. وفي المحيط، قد ينتج هذا التأثير صورة سريرية لتنشيط الجهاز العصبي الودي، ولكن غالبًا ما يتم موازنته بالتحفيز المصاحب لمستقبلات ألفا 2 الأدرينالية في جذع الدماغ مما يقلل من تنشيط الجهاز العصبي الودي

إن وظيفة ناقلات النورابينفرين والدوبامين معقدة، ويمكن للأدوية أن تتفاعل مع الشبكة العصبية العصبية لعكس اتجاه النقل وتحفيز إطلاق الناقل العصبي داخل الخلايا العصبية. ويتضح ذلك في الشكل 9-3. في ظل الظروف العادية (اللوحة أ)، تعمل الشبكة العصبية

العصبية قبل المشبكية (باللون الأحمر) على تعطيل وإعادة تدوير النورإبينفرين (اللون الأحمر) الذي يتم إطلاقه عن طريق الاندماج الحويصلي. في اللوحة ب، يعمل الأمفيتامين (باللون الأسود) كركيزة للشبكة العصبية العصبية ومانع لإعادة الامتصاص، مما يؤدي إلى النقل العكسي ومنع الامتصاص الطبيعي، وبالتالي زيادة مستويات الشبكة العصبية العصبية داخل وخارج الشق المشبكي. في اللوحة ج، تعمل عوامل مثل الميثيلفينيديت والكوكايين (المسدسات) على منع إعادة امتصاص الشبكة العصبية العصبية بواسطة الشبكة العصبية وتعزيز إشارات الشبكة العصبية.

الشكل 9-3

الاستهداف الدوائي لنواقل الأمين الأحادي. تستهدف العقاقير الشائعة الاستخدام مثل مضادات الاكتئاب والأمفيتامينات والكوكايين ناقلات الأمين الأحادي (النورإبينفرين والدوبامين والسيروتونين) بفاعلية مختلفة. يوضح الشكل (أ) آلية إعادة امتصاص النورإبينفرين حيث يتم حجز جزء منه في الحويصلات قبل المشبكية من خلال (NET) إلى العصبون النورأدرينالي عبر ناقل النورإبينفرين (NE) يوضح الشكلان (ب) و(ج) تأثيرات الأمفيتامين والكوكايين على هذه المسارات. راجع النص. (VMAT) ناقل الأمين الأحادي الحويصلي للحصول على التفاصيل.

يتوجه المؤلف بالشكر إلى الدكتور ديفيد روبرتسون، على مساهماته في الإصدارات السابقة من هذا الفصل*

MEDICINAL CHEMISTRY OF SYMPATHOMIMETIC DRUGS

يمكن اعتبار الفينيل إيثيلامين المركب الأساسي الذي تُشتق منه الأدوية المحاكية للودي (الشكل 9-4). يتكون هذا المركب من حلقة في موضعين 3 و 4 من حلقة البنزين إلى إنتاج أدوية محاكية OH- بنزين مع سلسلة جانبية من الإيثيلامين. يؤدي وجود مجموعات للودي تُعرف مجتمعة باسم الكاتيكولامينات. تؤدي الاستبدالات الإضافية التي يتم إجراؤها على (1) حلقة البنزين، (2) المجموعة الأمينية الطرفية، و (3) ذرات الكربون ألفا أو بيتا إلى إنتاج الكاتيكولات ذات التقارب المختلف لمستقبلات ألفا وبيتا، من ناهضات ألفا النقية تقريبًا (ميثوكسامين) إلى ناهضات بيتا النقية تقريبًا (إيزوبروتيرينول).

الشكل 9-4

فينيل إيثيل أمين وبعض الكاتيكولامينات المهمة. يظهر الكاتيكول كمرجع

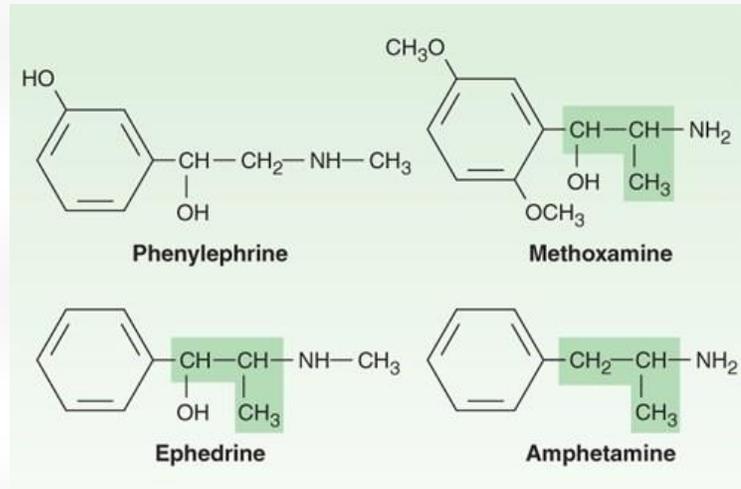
بالإضافة إلى تحديد التقارب النسبي مع الأنواع الفرعية للمستقبلات، يحدد التركيب الكيميائي أيضًا الخصائص الدوائية والتوافر البيولوجي لهذه الجزيئات

أ. الاستبدال على حلقة البنزين

في الموضعين الثالث -OH- إن أقصى نشاط لمستقبلات ألفا وبيتا يوجد في الكاتيكولامينات، أي الأدوية التي تحتوي على مجموعات والرابع على حلقة البنزين. إن غياب إحدى هاتين المجموعتين يقلل بشكل كبير من فعالية هذه الأدوية. على سبيل المثال، فينيليفرين (الشكل 9-5) أقل فعالية بكثير من الأدرينالين؛ حيث تقل تقاربه مع مستقبلات ألفا بنحو 100 ضعف، ولكن لأن نشاطه لمستقبلات بيتا يكاد يكون مهملاً باستثناء التركيزات العالية جداً، فهو منشط انتقائي لمستقبلات ألفا.

الشكل 9-5

بعض الأمثلة على العقاقير المقلدة للودي غير الكاتيكولامينية. تم إبراز مجموعة الأيزوبروبيل باللون. الميثامفيتامين هو أمفيتامين تم استبدال إحدى ذرات الهيدروجين الأمينية بمجموعة ميثيل.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

،(COMT) يجعل الكاتيكولامينات عرضة للتعطيل بواسطة كاتيكولوميثيل ترانسفيراز -OH- من ناحية أخرى، فإن وجود مجموعات ولأن هذا الإنزيم موجود في الأمعاء والكبد، فإن الكاتيكولامينات ليست نشطة عن طريق الفم (انظر الفصل 6). يؤدي غياب إحدى أو كلتا المجموعتين على حلقة الفينيل إلى زيادة التوافر البيولوجي بعد الإعطاء عن طريق الفم وإطالة مدة التأثير -OH- مجموعات على سبيل (CNS) الحلقيية يميل إلى زيادة توزيع الجزيء على الجهاز العصبي المركزي -OH- وعلاوة على ذلك، فإن غياب مجموعات المثال، يكون الإيفيدرين والأمفيتامين (انظر الشكل 9-5) نشطين عن طريق الفم، ولديهما مدة تأثير طويلة، وينتجان تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي لا تُلاحظ عادةً مع الكاتيكولامينات. يمكن تصنيع الميثامفيتامين ("الكريستال ميث")، وهو عقار شائع الاستخدام) عن طريق إزالة الهيدروكسيل البسيطة من الإيفيدرين، مما أدى إلى تقييد توزيع أيزومير السودوايفيدرين الذي لا يحتاج إلى وصفة طبية.

B. الاستبدال في المجموعة الأمينية

تميل زيادة حجم البدائل الألكيلية على المجموعة الأمينية إلى زيادة نشاط مستقبلات بيتا. على سبيل المثال، يعمل استبدال الميثيل على النورإبينفرين (مما ينتج عنه الأدرينالين) على تعزيز النشاط عند مستقبلات بيتا 2، ويزيد استبدال الأيزوبروبيل (مما ينتج عنه الأيزوبروتيرينول) من نشاط بيتا بشكل أكبر. وعلى العكس من ذلك، كلما كان البديل على المجموعة الأمينية أكبر، كلما كان النشاط عند مستقبلات ألفا أقل؛ على سبيل المثال، يكون الأيزوبروتيرينول ضعيفاً جداً عند مستقبلات ألفا. تتطلب منبهات بيتا 2 الانتقائية عمومًا مجموعة بديلة أمينية كبيرة.

C. الاستبدال على الكربون ألفا

إن الاستبدالات عند الكربون ألفا (على سبيل المثال، الإيفيدرين والأمفيتامين؛ انظر الشكل 9-5) تمنع الأكسدة بواسطة أكسيداز وبالتالي تطيل مدة عمل هذه الأدوية. وتسمى مركبات ألفا ميثيل أيضًا فينيل إيزوبروبيلامين. بالإضافة إلى (MAO) أحادي الأمين مقاومتها للأكسدة بواسطة أكسيداز أحادي الأمين، فإن بعض فينيل إيزوبروبيلامين لديها قدرة متزايدة على إزاحة الكاتيكولامينات من مواقع التخزين في الأعصاب النورأدرينالية (انظر الفصل 6). لذلك، فإن جزءًا من نشاطها يعتمد على وجود مخازن نورأدرينالين طبيعية في الجسم؛ فهي تعمل بشكل غير مباشر كمقلدات ودي.

D. الاستبدال على الكربون بيتا

تحتوي المواد المحفزة المباشرة عادةً على مجموعة بيتا هيدروكسيل، على الرغم من أن الدوبامين لا يحتوي على هذه المجموعة بالإضافة إلى تسهيل تنشيط المستقبلات الأدرينالية، قد تكون هذه المجموعة الهيدروكسيل مهمة لتخزين الأمينات المحاكية للودي في الحويصلات المشبكية.

ORGAN SYSTEM EFFECTS OF SYMPATHOMIMETIC DRUGS

الجهاز القلبي الوعائي

تم تقديم الخطوط العريضة العامة للأفعال الخلوية للمقلدات الودي في الجدولين 3-6 و3-9. للمقلدات الودي تأثيرات قلبية وعائية في القلب والأوعية الدموية والأنظمة العصبية والهرمونية المشاركة α و β بارزة بسبب التوزيع الواسع النطاق لمستقبلات الأدرينالية في تنظيم ضغط الدم.

الجدول 3-9

توزيع الأنواع الفرعية للمستقبلات الكظرية.

Type	Tissue	Actions
α_1	Most vascular smooth muscle (innervated)	Contraction
	Pupillary dilator muscle	Contraction (dilates pupil)
	Pilomotor smooth muscle	Erects hair
	Prostate	Contraction
	Heart	Increases force of contraction
α_2	Postsynaptic CNS neurons	Probably multiple
	Platelets	Aggregation
	Adrenergic and cholinergic nerve terminals	Inhibits transmitter release
	Some vascular smooth muscle	Contraction
	Fat cells	Inhibits lipolysis
β_1	Heart, juxtaglomerular cells	Increases force and rate of contraction; increases renin release
β_2	Respiratory, uterine, and vascular smooth muscle	Promotes smooth muscle relaxation
	Skeletal muscle	Promotes potassium uptake
	Human liver	Activates glycogenolysis
β_3	Bladder	Relaxes detrusor muscle
	Fat cells	Activates lipolysis
D ₁	Smooth muscle	Dilates renal blood vessels

D₂

Nerve endings

Modulates transmitter release

،يمكن تفسير تأثيرات الأدوية المقلدة للودي على ضغط الدم على أساس تأثيراتها على معدل ضربات القلب، ووظيفة عضلة القلب ومقاومة الأوعية الدموية الشريانية، والعودة الوريدية (انظر الشكل 6-7 والجدول 9-4). تتمتع الكاتيكولامينات الذاتية، النورإبينفرين والأدرينالين، بتأثيرات قلبية وعائية معقدة لأنها تنشط مستقبلات ألفا وبيتا. من الأسهل فهم هذه التأثيرات من خلال وصف التأثير القلبي الوعائي للأدوية المقلدة للودي التي تكون انتقائية لمستقبلات الأدرينالين المعينة

الجدول 9-4

.الاستجابات القلبية الوعائية للأمينات المحاكية للودي

	Phenylephrine	Epinephrine	Isoproterenol
Vascular resistance (tone)			
Skin, mucous membranes (α)	↑↑	↑↑	0
Skeletal muscle (β_2 , α)	↑	↓ or ↑	↓↓
Renal (α , D1)	↑	↑	↓
Splanchnic (α , β)	↑↑	↓ or ↑ ¹	↓
Total peripheral resistance	↑↑↑	↓ or ↑ ¹	↓↓
Venous tone (α , β)	↑	↑	↓
Cardiac			
Contractility (β_1)	0 or ↑	↑↑↑	↑↑↑
Heart rate (predominantly β_1)	↓↓ (vagal reflex)	↑ or ↓	↑↑↑
Stroke volume	0, ↓, ↑	↑	↑
Cardiac output	↓	↑	↑↑
Blood pressure			
Mean	↑↑	↑	↓
Diastolic	↑↑	↓ or ↑ ¹	↓↓
Systolic	↑↑	↑↑	0 or ↓
Pulse pressure	0	↑↑	↑↑

الجرعات الصغيرة تقل، والجرعات الكبيرة تزيد¹.

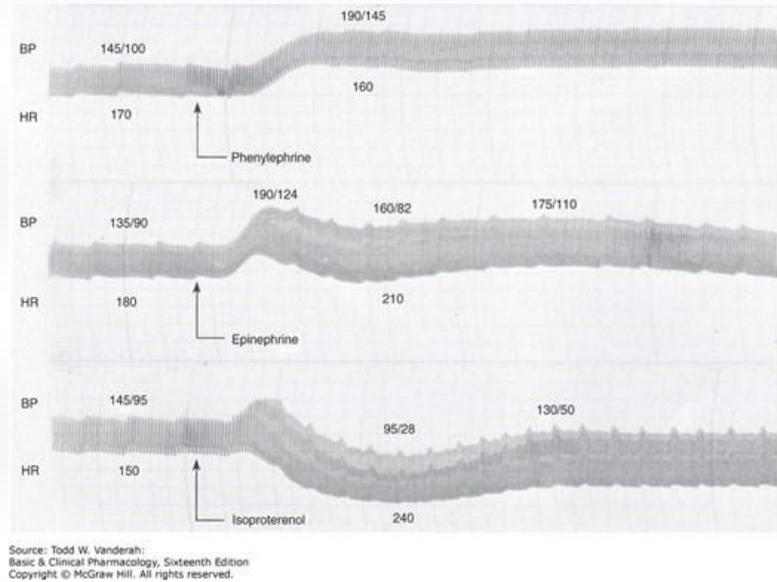
زيادة؛ ↓ = نقصان؛ 0 = لا تغيير = ↑

أ. تأثيرات تنشيط مستقبلات ألفا 1

إن مستقبلات ألفا 1 تتواجد على نطاق واسع في الأوعية الدموية، ويؤدي تنشيطها إلى تضيق الأوعية الدموية الشريانية والوريدية. أما تأثيرها المباشر على وظائف القلب فهو أقل أهمية نسبيًا. أما الفينيليفرين والميدودرين فهما منبهان انتقائيان لمستقبلات ألفا 1 ويؤدي تناولهما إلى زيادة مقاومة الشرايين الطرفية (تضيق الأوعية الدموية الشريانية) وتقليل سعة الأوردة (تضيق الأوردة). وعادة ما تؤدي مقاومة الشرايين المتزايدة إلى ارتفاع في ضغط الدم يعتمد على الجرعة (الشكل 9-6). وفي وجود ردود أفعال قلبية وعائية طبيعية، فإن ارتفاع ضغط الدم يثير زيادة في توتر العصب المبهم بوساطة مستقبلات الضغط مع تباطؤ معدل ضربات القلب، وهو ما قد يكون ملحوظًا للغاية (الشكل 9-7). ومع ذلك، قد لا ينخفض الناتج القلبي بالتناسب مع هذا الانخفاض في المعدل، لأن العائد الوريدي المحسن يزيد من حجم السكتة الدماغية. وعلاوة على ذلك، فإن التحفيز المباشر لمستقبلات ألفا الأدرينالية للقلب قد يكون له تأثير إيجابي متواضع. من المهم أن نلاحظ أن أي تأثير لهذه العوامل على ضغط الدم يتم مواجهته من خلال آليات رد الفعل اللاإرادي التعويضية التي تهدف إلى استعادة التوازن الداخلي. إن حجم التأثير المقيد كبير للغاية. إذا تمت إزالة وظيفة رد الفعل اللاإرادي عن طريق العلاج المسبق بحاصرات العقدة تريميثافان، فإن التأثير الرافع للضغط لفينيليفرين يزداد بنحو 10 أضعاف، ولم يعد يتم ملاحظة بقاء القلب (انظر الشكل 9-7)، مما يؤكد أن الانخفاض في معدل ضربات القلب كان انعكاسيًا بطبيعته وليس تأثيرًا مباشرًا لتنشيط مستقبلات ألفا 1.

الشكل 9-6

تأثيرات أحد الأدوية التي تحاكي الجهاز الودي الانتقائية ألفا (فينيليفرين) والانتقائية بيتا (إيزوبروتيرينول) وغير الانتقائية (الإبينفرين) والتي تُعطى عن طريق الحقن الوريدي السريع للكلب. يتم تخفيف ردود الفعل ولكنها لا تختفي في هذا الحيوان المخدر. ضغط الدم؛ معدل ضربات القلب.



الشكل 7-9

في شخص بشري. على اليسار: التأثير القلبي الوعائي للفينيليفرين، وهو (Phe) تأثيرات الحصار العقدي على الاستجابة للفينيليفرين منشط ألفا انتقائي، عندما يُعطى كحقنة وريدية لمريض يتمتع بوظيفة منعكسة ضغطية ذاتية سليمة. لاحظ أن ارتفاع ضغط الدم بواسطة منعكسة ضغطية. على اليمين: الاستجابة في نفس المريض (HR) يرتبط بانخفاض تعويضي في معدل ضربات القلب (BP) بعد إلغاء المنعكسات الذاتية بواسطة حاصرات العقدة تريميثافان. لاحظ أن ضغط الدم أثناء الراحة ينخفض ويزداد معدل ضربات القلب بواسطة تريميثافان بسبب الانسحاب الودي واللاودي (مقياس معدل ضربات القلب مختلف). في غياب التخزين المؤقت للمنعكسات الضغطية، يلزم جرعة أقل بنحو 10 أضعاف من الفينيليفرين لإنتاج زيادة مماثلة في ضغط الدم. لاحظ أيضًا عدم وجود انخفاض تعويضي في معدل ضربات القلب.

يُظهر المرضى الذين يعانون من ضعف في الوظيفة اللاإرادية (بسبب فشل لإرادي خالص كما في دراسة الحالة أو بسبب حالات أكثر شيوعًا مثل اعتلال الأعصاب اللاإرادي السكري) هذه الحساسية المفرطة الشديدة لمعظم المحفزات الضاغطة والمثبطة، بما في ذلك الأدوية. ويرجع هذا إلى حد كبير إلى فشل التخزين المؤقت للمنعكسات الضغطية. قد يعاني هؤلاء المرضى من زيادات مبالغ فيها في معدل ضربات القلب أو ضغط الدم عند تناول المحفزات الودية. ومع ذلك، يمكن استخدام هذا كميزة في علاجهم. يستخدم ميدودرين، وهو منشط ألفا 1، بشكل شائع لتخفيف انخفاض ضغط الدم الانتصابي لدى هؤلاء المرضى.

توجد فروق كبيرة في أنواع المستقبلات التي يتم التعبير عنها بشكل أساسي في الأسرة الوعائية المختلفة (انظر الجدول 9-4). تحتوي الأوعية الجلدية بشكل أساسي على مستقبلات ألفا وتنقبض استجابةً للأدرينالين والنورادرينالين، كما تفعل الأوعية الحشوية. قد

تنقبض الأوعية في العضلات الهيكلية أو تتمدد اعتمادًا على ما إذا كانت مستقبلات ألفا أو بيتا نشطة. تعبر الأوعية الدموية في الغشاء المخاطي للأنف عن مستقبلات ألفا، ويفسر انقباض الأوعية الدموية الموضوعي الناجم عن محاكيات الودي تأثيرها المزيل للاحتقان (انظر الاستخدامات العلاجية لأدوية محاكيات الودي).

B. تأثيرات تنشيط مستقبلات ألفا 2

تعمل مستقبلات الأدرينالية ألفا 2 الانتقائية، مثل الكلونيدين، في الجهاز العصبي المركزي على تقليل النشاط الودي ("مثبطات الودي المركزية") وتستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم (انظر الفصل 11). توجد مستقبلات الأدرينالية ألفا 2 أيضًا في الأوعية الدموية ويؤدي تنشيطها إلى تضيق الأوعية. ومع ذلك، لا يُلاحظ هذا التأثير إلا عند إعطاء مستقبلات الأدرينالية ألفا 2 موضعيًا، عن طريق الحقن الوريدي السريع أو بجرعات فموية عالية جدًا. عند إعطائها بشكل جهازى، يتم إخفاء هذه التأثيرات الوعائية من خلال التأثيرات الانحلالية الودي المركزية لمستقبلات ألفا 2. في المرضى الذين يعانون من فشل لإرادي خالص، يتميز بالتنكس العصبي للألياف النورأدرينالية بعد العقدة، قد يؤدي الكلونيدين إلى زيادة ضغط الدم لأن التأثيرات الانحلالية الودي المركزية للكلونيدين تصبح غير ذات صلة بينما يظل تضيق الأوعية المحيطية سليمًا.

C. تأثيرات تنشيط مستقبلات بيتا

إن التأثيرات القلبية الوعائية لتنشيط مستقبلات بيتا تتجلى في الاستجابة لمادة أيزوبروتيرينول غير الانتقائية لمستقبلات بيتا، والتي تنشيط مستقبلات بيتا 1 وبيتا 2. إن تحفيز مستقبلات بيتا في القلب يزيد من الناتج القلبي عن طريق زيادة الانقباض والتنشيط المباشر للعقدة الجيبية لزيادة معدل ضربات القلب. كما تعمل مستقبلات بيتا على تقليل المقاومة الطرفية عن طريق تنشيط مستقبلات بيتا مما يؤدي إلى توسع الأوعية الدموية في بعض الأوعية الدموية (انظر الجدول 9-4). والنتيجة النهائية هي الحفاظ على ضغط الدم، 2، الانقباضي أو زيادته قليلاً وخفض ضغط الدم الانبساطي، بحيث ينخفض متوسط ضغط الدم (انظر الشكل 9-6).

يتم تحديد التأثيرات القلبية لمستقبلات بيتا إلى حد كبير من خلال مستقبلات بيتا 1 (على الرغم من أن مستقبلات بيتا 2 وألفا قد تشارك أيضًا، وخاصة في قصور القلب).

إن المحفز الانتقائي لمستقبلات بيتا 1 النموذجي هو الدوبامين. يؤدي تنشيط مستقبلات بيتا 1 في القلب إلى زيادة تدفق الكالسيوم في الخلايا القلبية مع عواقب كهربائية وميكانيكية. يؤدي تنشيط مستقبلات بيتا 1 في العقدة الجيبية الأذينية إلى زيادة نشاط جهاز تنظيم ضربات القلب ومعدل ضربات القلب (تأثير كرونوتروبي إيجابي). يؤدي تحفيز بيتا 1 في العقدة الأذينية البطينية إلى زيادة سرعة التوصيل (تأثير دروموتروبي إيجابي) ويقلل من فترة المقاومة. كما يزيد تنشيط بيتا 1 من الانقباض الداخلي لعضلة القلب (تأثير تقلصي إيجابي)، ويسرع من الاسترخاء. وبالتالي فإن التحفيز الفسيولوجي للقلب بواسطة الكاتيكولامينات يزيد من معدل ضربات القلب وناتج القلب

ويميل إلى زيادة تدفق الدم التاجي بسبب توسع الأوعية التاجية. يمكن أن يؤدي التحفيز المفرط لعضلة البطين وخلايا بوركنجي إلى عدم انتظام ضربات القلب البطيني. تم الكشف عن التعبير عن مستقبلات بيتا 3 الأدرينالية في قلب الإنسان وقد يتم تنظيمه بشكل تصاعدي في حالات المرض، ولكن أهمية هذا الاكتشاف ليست واضحة

D. تأثيرات تنشيط مستقبلات الدوبامين

يعمل إعطاء الدوبامين عن طريق الوريد على تعزيز توسع الأوعية الدموية الكلوية والحشوية والتاجية والدماغية وربما الأوعية الدموية في الأوعية الدموية الكلوية أيضًا إلى تحفيز D1 وقد يؤدي تنشيط مستقبلات D1 المقاومة الأخرى، من خلال تنشيط مستقبلات إدرار الصوديوم. وقد تم استخدام التأثيرات الكلوية للدوبامين سريريًا لتحسين تدفق الدم إلى الكلى في حالات قلة البول (انخفاض غير قبل المشبكية على قمع إطلاق النورإبينفرين، ولكن من غير الواضح ما إذا كان D2 طبيعي في الناتج البولي). يعمل تنشيط مستقبلات هذا يساهم في التأثيرات القلبية الوعائية للدوبامين

ومع ذلك، يمكن للدوبامين أن ينشط مستقبلات الأدرينالية عند تركيزات أعلى. فعند الجرعات المنخفضة، تسود التأثيرات الموسعة للأوعية الدموية لمستقبلات الدوبامين، وتقل المقاومة الطرفية. وعند الجرعات المعتدلة، ينشط الدوبامين مستقبلات بيتا 1 في القلب، مما يتسبب في زيادة معدل ضربات القلب وانقباضها. وعند الجرعات الأعلى، ينشط الدوبامين مستقبلات ألفا الوعائية، مما يؤدي إلى تضيق الأوعية الدموية، بما في ذلك في فراش الأوعية الدموية الكلوية. وبالتالي، فإن المعدلات العالية من ضخ الدوبامين قد تحاكي تأثيرات الأدرينالين

التأثيرات غير القلبية للمقلدات الودية

تنتشر مستقبلات الغدة الكظرية في جميع أجهزة الجسم تقريبًا. ويركز هذا القسم على تلك الأفعال التي تفسر الاستخدامات العلاجية للمحفزات الودية أو آثارها الضارة. ويرد وصف أكثر تفصيلاً للاستخدام العلاجي للمحفزات الودية في وقت لاحق من هذا الفصل

يؤدي تنشيط مستقبلات بيتا 2 في العضلات الملساء للشعب الهوائية إلى توسع القصبات الهوائية، وتعتبر مستقبلات بيتا 2 مهمة في علاج الربو (انظر الفصل 20 والجدول 9-3)

في العين، تحتوي العضلة الشعاعية الموسعة للحدقة في القرنية على مستقبلات ألفا؛ ويؤدي تنشيطها بواسطة أدوية مثل فينيليفرين إلى توسع حدقة العين (انظر الشكل 6-9). تعمل ناهضات ألفا 2 على زيادة تدفق الخلط المائي من العين ويمكن استخدامها سريريًا لتقليل الضغط داخل العين. وعلى النقيض من ذلك، فإن ناهضات بيتا لها تأثير ضئيل، لكن مضادات بيتا تقلل من إنتاج الخلط المائي وتستخدم في علاج الجلوكوما (انظر الفصل 10)

التي تتوسط $\alpha 1A$ في الأعضاء البولية التناسلية، تحتوي قاعدة المثانة، والعضلة العاصرة للإحليل، والبروستات على مستقبلات في علاج أعراض انسداد تدفق البول، وعلى العكس $\alpha 1A$ الانقباض وبالتالي تعزز سلس البول. يفسر هذا التأثير سبب فائدة مضادات $\alpha 1$. من ذلك، سبب كون احتباس البول من الآثار الضارة المحتملة لتناول عقار ميدودرين، وهو منشط

يلعب تنشيط مستقبلات ألفا في القناة الدافقة والحوصلات المنوية والبروستات دورًا في القذف الطبيعي وفي تورم الأنسجة الانتصابية التي تتبع القذف عادةً. وهذا يفسر لماذا يمكن اعتبار القذف غير الطبيعي أحد الآثار الضارة لمضادات ألفا 1 أ

تحتوي الغدد اللعابية على مستقبلات أدرينالية تنظم إفراز الأميليز والماء، كما تنتج ناهضات ألفا 2، مثل الكلونيدين، أعراض جفاف الفم. ومن المرجح أن تكون تأثيرات الجهاز العصبي المركزي مسؤولة عن هذا التأثير الجانبي، على الرغم من أن التأثيرات الطرفية قد تساهم في ذلك

الغدد العرقية المفرزة، الموجودة على راحة اليدين وبعض المناطق الأخرى، هي غدد غير تنظيمية للحرارة تستجيب للضغط النفسي وتحفيز مستقبلات الغدة الكظرية مع زيادة إنتاج العرق. (يتم تنظيم الغدد العرقية الإكرينية المنظمة للحرارة والموزعة بشكل منتشر بواسطة الأعصاب ما بعد العقدية الكولينية الودية التي تنشط المستقبلات الكولينية المسكارينية؛ انظر الفصل 6)

إن الأدوية المقلدة للودي لها تأثيرات مهمة على التمثيل الغذائي الوسيط. يؤدي تنشيط مستقبلات بيتا الأدرينالية في الخلايا الدهنية إلى زيادة تحلل الدهون مع زيادة إطلاق الأحماض الدهنية الحرة والجلسرين في الدم. تلعب مستقبلات بيتا 3 الأدرينالية دورًا في التوسط في هذه الاستجابة في الحيوانات، لكن دورها في البشر غير واضح. تجريبيًا، يحفز ميرابيجرون، وهو منشط بيتا 3، الأنسجة الدهنية البنية في البشر. تكمن الأهمية المحتملة لهذا الاكتشاف في أن الخلايا الدهنية البنية ("الدهون الجيدة") مولدة للحرارة وبالتالي لها وظيفة إيجابية. الأنسجة الدهنية البنية موجودة في الأطفال حديثي الولادة، لكن كميات متبقية فقط توجد عادة في البشر البالغين. لذلك، ليس من الواضح ما إذا كان من الممكن استخدام منشطات بيتا 3 علاجيًا لعلاج السمنة. تحتوي الخلايا الدهنية داخل الخلايا. تعمل الأدوية المقلدة للودي على CAMP البشرية أيضًا على مستقبلات ألفا 2 التي تمنع تحلل الدهون عن طريق تقليل تعزيز تحلل الجليكوجين في الكبد، مما يؤدي إلى زيادة إطلاق الجلوكوز في الدورة الدموية. في الكبد البشري، ربما يتم التوسط في تأثيرات الكاتيكولامينات بشكل أساسي بواسطة مستقبلات بيتا، على الرغم من أن مستقبلات ألفا 1 قد تلعب دورًا أيضًا. يعمل تنشيط مستقبلات بيتا 2 الأدرينالية بواسطة الأدرينالين الداخلي أو عن طريق الأدوية المحاكية للودي على تعزيز امتصاص البوتاسيوم في الخلايا، مما يؤدي إلى انخفاض البوتاسيوم خارج الخلايا. قد يؤدي هذا إلى انخفاض تركيز البوتاسيوم في البلازما أثناء الإجهاد أو الحماية من ارتفاع البوتاسيوم في البلازما أثناء التمرين. قد يؤدي حصار هذه المستقبلات إلى زيادة ارتفاع البوتاسيوم في البلازما الذي

يحدث أثناء التمرين. من ناحية أخرى، تم استخدام الأدرينالين لعلاج فرط بوتاسيوم الدم في ظروف معينة، ولكن البدائل تستخدم بشكل أكثر شيوعًا. تميل مستقبلات بيتا ومستقبلات ألفا 2 التي يتم التعبير عنها في جزر البنكرياس إلى زيادة ونقصان إفراز الأنسولين على التوالي، على الرغم من أن المنظم الرئيسي لإطلاق الأنسولين هو تركيز الجلوكوز في البلازما.

إن الكاتيكولامينات هي منظمات داخلية مهمة لإفراز الهرمونات من عدد من الغدد. وكما ذكرنا أعلاه، فإن إفراز الأنسولين يتم تحفيزه بواسطة مستقبلات بيتا ويتم تثبيطه بواسطة مستقبلات ألفا 2. وعلى نحو مماثل، يتم تحفيز إفراز الرينين بواسطة بيتا 1 ويتم تثبيطه بواسطة مستقبلات ألفا 2؛ والواقع أن الأدوية المضادة لمستقبلات بيتا قد تخفض ضغط الدم لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم جزئيًا على الأقل عن طريق خفض الرينين في البلازما. كما تعمل مستقبلات الأدرينالية على تعديل إفراز هرمون الغدة الجار درقية، والكالسيتونين، والثيروكسين، والجاسترين؛ ومع ذلك، فإن الأهمية الفسيولوجية لهذه الآليات الضابطة محدودة على الأرجح فعند تركيزات عالية، يتسبب الأدرينالين والعوامل المرتبطة به في زيادة عدد كريات الدم البيضاء، جزئيًا عن طريق تعزيز إزالة حدود خلايا الدم البيضاء المعزولة وإعادتها إلى الدورة الدموية العامة.

إن تأثير المواد المقلدة للود على الجهاز العصبي المركزي يختلف بشكل كبير، وذلك تبعاً لقدرتها على عبور حاجز الدم في المخ. حيث يتم استبعاد الكاتيكولامينات بشكل شبه كامل بواسطة هذا الحاجز، ولا يتم ملاحظة التأثيرات الذاتية على الجهاز العصبي المركزي إلا "عند أعلى معدلات التسريب. وقد وُصِّفت هذه التأثيرات بأنها تتراوح بين "العصبية" و"اندفاع الأدرينالين" أو "الشعور بكارثة وشيكة وعلاوة على ذلك، فإن التأثيرات الطرفية لمحفزات مستقبلات بيتا الأدرينالية مثل تسرع القلب والارتعاش تشبه المظاهر الجسدية للقلق. وعلى النقيض من ذلك، فإن المواد غير الكاتيكولامينية ذات التأثيرات غير المباشرة، مثل الأمفيتامينات، والتي تدخل الجهاز العصبي المركزي بسهولة من الدورة الدموية، تنتج تأثيرات مختلفة نوعياً للغاية على الجهاز العصبي. وتتراوح هذه التأثيرات من التنبيه الخفيف، مع تحسن الانتباه للمهام المملة؛ من خلال رفع الحالة المزاجية، والأرق، والنشوة، وفقدان الشهية؛ إلى السلوك الذهاني الكامل. لا يتم بالضرورة التوسط في هذه التأثيرات عن طريق تنشيط المستقبلات الكظرية، وقد تمثل تعزيزًا للعمليات التي يتوسطها الدوبامين أو تأثيرات أخرى لهذه الأدوية في الجهاز العصبي المركزي.

SPECIFIC SYMPATHOMIMETIC DRUGS

الكاتيكولامينات الداخلية

يتم إفراز هرمون الأدرينالين (الأدرينالين) من نخاع الغدة الكظرية ليعمل كهرمون متداول. ويعمل الأدرينالين كمضاد لمستقبلات ألفا وبيتا. وبالتالي فهو مضيق للأوعية الدموية ومنشط للقلب قوي للغاية. ويحدث ارتفاع ضغط الدم الانقباضي بعد إفراز الأدرينالين أو تناوله بسبب تأثيراته الإيجابية المؤثرة على التقلص العضلي والزمني على القلب (مستقبلات بيتا 1 بشكل أساسي) وانقباض الأوعية الدموية الناجم عن العديد من الأوعية الدموية (مستقبلات ألفا). كما يعمل الأدرينالين على تنشيط مستقبلات بيتا 2 في بعض الأوعية (مثل الأوعية الدموية في العضلات الهيكلية)، مما يؤدي إلى توسع الأوعية الدموية. وبالتالي، قد تنخفض المقاومة الطرفية الكلية

بالفعل، وهو ما يفسر انخفاض الضغط الانبساطي الذي يحدث مع حقن الأدرينالين (انظر الشكل 9-6 والجدول 9-4). يساهم تنشيط
في العضلات الهيكلية في زيادة تدفق الدم أثناء ممارسة التمارين الرياضية β_2 مستقبلات

النورإبينفرين (ليفارتيرينول، نورأدرينالين) هو منشط لكل من مستقبلات ألفا 1 وألفا 2. كما ينشط النورإبينفرين مستقبلات بيتا 1 بقوة
مماثلة للأدرينالين، ولكن تأثيره على مستقبلات بيتا 2 ضئيل نسبيًا. وبالتالي، يزيد النورإبينفرين من المقاومة الطرفية وضغط الدم
الانبساطي والانقباضي. يميل تنشيط المنعكس الضغطي التعويضي إلى التغلب على التأثيرات الكرونوتروبي الإيجابية المباشرة
للنورإبينفرين؛ ومع ذلك، يتم الحفاظ على التأثيرات الإيجابية التقلصية على القلب

الدوبامين هو المادة الأولية المباشرة في تخليق النورإبينفرين (انظر الشكل 6-5). وقد تم وصف تأثيراته القلبية الوعائية أعلاه.
قد يكون للدوبامين الداخلي تأثيرات أكثر أهمية في تنظيم إفراز الصوديوم ووظائف الكلى. وهو ناقل عصبي مهم في الجهاز العصبي
المركزي ويشارك في تحفيز المكافأة المرتبط بالإدمان. يؤدي نقصه في العقد القاعدية إلى مرض باركنسون، الذي يعالج بمركبه السابق
ليفودوبا. كما تعد مستقبلات الدوبامين أهدافًا للأدوية المضادة للذهان

محاكيات الودي ذات التمثيل المباشر

لقد تمت مناقشة الفينيليفرين سابقًا عند وصف تأثيرات أحد ناهضات ألفا 1 النقية نسبيًا (انظر الجدول 9-2). ولأنه ليس مشتقًا من
وله مدة عمل أطول من الكاتيكولامينات. وهو موسع فعال COMT الكاتيكول (انظر الشكل 9-5)، فإنه لا يتم تعطيله بواسطة
للحديقة ومزيل للاحتقان ويمكن استخدامه لرفع ضغط الدم (انظر الشكل 9-6)

ميدودرين هو دواء أولي يتم تحليله إنزيميًا إلى ديسغليميدودرين، وهو ناهض انتقائي لمستقبلات ألفا 1. يصل تركيز ديسغليميدودرين
إلى ذروته بعد حوالي ساعة من تناول ميدودرين عن طريق الفم. والمؤشر الأساسي لميدودرين هو علاج انخفاض ضغط الدم
الانتصابي، والذي يحدث عادةً بسبب ضعف وظيفة الجهاز العصبي اللاإرادي. يزيد ميدودرين من ضغط الدم الانتصابي ويحسن
تحمل الانتصاب، ولكنه قد يسبب ارتفاع ضغط الدم عندما يكون الشخص مستلقيًا على ظهره

تعمل ناهضات ألفا 2 الانتقائية على خفض ضغط الدم من خلال التأثيرات في الجهاز العصبي المركزي التي تقلل من النغمة الودية
("مضادات الود") على الرغم من أن التطبيق المباشر على الأوعية الدموية قد يسبب تضيق الأوعية الدموية. هذه الأدوية (على سبيل
المثال، كلونيدين، ميثيل دوبا، جوانفاسين، جوانابينز) مفيدة في علاج ارتفاع ضغط الدم (وبعض الحالات الأخرى) ويتم مناقشتها في
الفصل 11. التخدير هو أحد الآثار الجانبية المعترف بها لهذه الأدوية، ولكن في بعض الحالات قد يكون مفيدًا. على سبيل المثال
يستخدم تيزانيدين كمرخي للعضلات يعمل مركزيًا، ويستخدم ديكسميديتوميدين كمهدئ لتقليل متطلبات المواد الأفيونية للسيطرة
على الألم، وإحداث التخدير في بيئة العناية المركزة أو استعدادًا للتخدير. من ناحية أخرى، تتوفر خارج الولايات المتحدة الأمريكية
عقاقير أحدث منبهة لمستقبلات ألفا 2 (تعمل أيضًا على مستقبلات الإيميدازولين) ذات آثار جانبية أقل على الجهاز العصبي
المركزي (موكسونيدين، ريلمينيدين). أما العقاقير المثبطة للنشاط العصبي المركزي قصيرة المفعول مثل الكلونيدين والتيزانيدين

،فتعاني من عيب يتمثل في إمكانية ارتباطها بارتفاع ضغط الدم الارتدادي وزوال آثارها. وقد يكون هذا الأمر ذا صلة خاصة بالتيزانيدين الذي يتم تسويقه كمرخٍ للعضلات ويصفه الأطباء الذين لا يدركون أنه قد يكون بنفس فعالية الكلونيدين كمضاد لارتفاع ضغط الدم أوكسي ميتازولين هو أحد مستقبلات ألفا المباشرة يستخدم كمضاد احتقان موضعي بسبب قدرته على تعزيز انقباض الأوعية في الغشاء المخاطي للأنف والملتحمة.

إن إيزوبروتيرينول (إيزوبرينالين) هو منبه قوي جدًا لمستقبلات بيتا وله تأثير ضئيل على مستقبلات ألفا. وبالتالي، فإن الدواء له تأثيرات كرونوتروبيكية وإينوتروبيكية إيجابية وهو موسع للأوعية الدموية قوي. تؤدي هذه التأثيرات إلى زيادة ملحوظة في الناتج القلبي مما يفسر زيادة طفيفة في ضغط الدم الانقباضي ولكن انخفاض في ضغط الدم الانبساطي ومتوسط ضغط الدم الشرياني (انظر الجدول 9-6 والشكل 4).

تعتبر منبهات بيتا الانتقائية مهمة جدًا لأن الفصل بين تأثيرات بيتا 1 وبيتا 2 (انظر الجدول 9-2)، على الرغم من عدم اكتماله، كافٍ لتقليل التأثيرات الضارة في العديد من التطبيقات السريرية.

تزيد العوامل الانتقائية لمستقبلات بيتا 1 (الشكل 9-8) من الناتج القلبي دون خفض ضغط الدم الانبساطي لأنها لا تنشط مستقبلات الموسعة للأوعية الدموية. كان الدوبامين في البداية يعتبر منشطًا انتقائيًا نسبيًا لمستقبلات بيتا 1، لكن تأثيراته أكثر تعقيدًا. يشبه β_2 تركيبه الكيميائي الدوبامين، لكن تأثيراته تتوسطها في الغالب تنشيط مستقبلات ألفا وبيتا. التركيبات السريرية للدوبامين عبارة عن مزيج راسمي من متزامرات (-) و (+)، ولكل منها نشاط متباين عند مستقبلات ألفا 1 وألفا 2. المتزامر (+) هو منشط قوي لمستقبلات بيتا ومضاد لمستقبلات ألفا 1. المتزامر (-) هو منشط قوي لمستقبلات ألفا 1، وهو قادر على التسبب في تضيق الأوعية الدموية بشكل 1 كبير عند إعطائه بمفرده. تعكس التأثيرات القلبية الوعائية الناتجة عن الدوبامين هذه التعقيدات الدوائية. يتمتع الدوبامين بتأثير إيجابي مؤثر على التقلص العضلي بسبب المتماثل الذي يغلب عليه نشاط مستقبلات بيتا. كما يتمتع بتأثير مؤثر على التقلص العضلي أكبر نسبيًا من التأثير الكرونوتروبي مقارنة بالإيزوبروتيرينول. وربما يفسر تنشيط مستقبلات ألفا 1 سبب عدم انخفاض المقاومة الطرفية بشكل كبير.

الشكل 9-8

أمثلة على مستقبلات بيتا 1 وبيتا 2 الانتقائية

لقد حققت العوامل الانتقائية لمستقبلات بيتا 2 (انظر الشكل 9-8) مكانة مهمة في علاج الربو وسيتم مناقشتها في الفصل 20

مقلدات الودي المختلطة

يوجد الإيفيدرين في العديد من النباتات، وقد استُخدم في الصين لأكثر من 2000 عام؛ وقد تم إدخاله إلى الطب الغربي في عام 1924 كأول عقار محاكي للودي يتم تناوله عن طريق الفم. يحتوي ما هو انغ، وهو دواء عشبي شائع (انظر الفصل 64)، على الإيفيدرين والعديد من القلويدات الأخرى المشابهة للإيفيدرين. ولأن الإيفيدرين عبارة عن فينيل إيزوبروبيل أمين غير كاتيول (انظر الشكل 9-9). فإنه يتمتع بتوافر حيوي مرتفع ومدة عمل طويلة نسبيًا - ساعات وليس دقائق، (5)

ربما كانت قدرة الإيفيدرين على تنشيط مستقبلات بيتا هي السبب وراء استخدامه في وقت سابق في علاج الربو. ولأنه يصل إلى الجهاز العصبي المركزي، فهو منبه خفيف. وقد حظرت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية بيع المكملات الغذائية التي تحتوي على الإيفيدرين بسبب مخاوف تتعلق بالسلامة. كان السودايفيدرين، أحد أربعة تماثلات ضوئية للإيفيدرين، متاحًا دون وصفة طبية كمكون للعديد من مخاليط مزيلات الاحتقان. ومع ذلك، أدى استخدام السودايفيدرين كمادة أولية في التصنيع غير المشروع للميثامفيتامين إلى فرض قيود على كمية العقار التي يمكن شراؤها.

INDIRECT-ACTING SYMPATHOMIMETICS

كما ذكرنا سابقًا، يمكن أن يكون للمقلدات الودية غير المباشرة إحدى آليتين مختلفتين (انظر الشكل 9-3). أولاً، قد تدخل إلى النهاية العصبية الودية وتحل محل ناقل الكاتيولامين المخزن. وقد أُطلق على مثل هذه الأدوية اسم الأمفيتامينات أو "المُحللات". ثانياً، قد NET، تمنع إعادة امتصاص الناقل المنطلق عن طريق التدخل في عمل ناقل النورإبينفرين

أ. شبيه الأمفيتامين

الأمفيتامين عبارة عن خليط راسيمي من فينيل إيزوبروبيل أمين (انظر الشكل 9-5) وهو مهم بشكل أساسي بسبب استخدامه وإساءة استخدامه كمنشط للجهاز العصبي المركزي (انظر الفصل 32). من الناحية الدوائية، يشبه الإيفيدرين؛ ومع ذلك، يدخل الأمفيتامين الجهاز العصبي المركزي بسهولة أكبر، حيث يكون له تأثيرات منشطة ملحوظة على الحالة المزاجية واليقظة وتأثير مثبط للشهية. إن ثنائي الجزيء الخاص به أقوى من الليزومير. يتم التوسط في أفعال الأمفيتامين من خلال إطلاق النورإبينفرين، وإلى حد ما، الدوبامين

يشبه إلى حد كبير الأمفيتامين، مع نسبة أعلى من التأثيرات المركزية إلى التأثيرات (N-methylamphetamine) الميثامفيتامين الطرفية.

الميثيلفينيديت هو أحد أنواع الأمفيتامينات التي تشبه تأثيراتها الدوائية الرئيسية وإمكانية إساءة استخدامها تأثيرات الأمفيتامين. قد يكون الميثيلفينيديت فعالاً في علاج الأطفال المصابين باضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط (انظر الاستخدامات العلاجية للأدوية المقلدة للودي). يعد المودافينيل والأرמודافينيل من المنشطات النفسية التي تختلف عن الأمفيتامين في البنية والملف الكيميائي العصبي والتأثيرات السلوكية. آلية عملها غير معروفة بالكامل. وهما يثبطان كل من ناقل النورإبينفرين والدوبامين، ويزيدان من تركيزات المشابك العصبية ليس فقط للنورإبينفرين والدوبامين، ولكن أيضاً السيروتونين والغلوتامات، مع خفض مستويات حمض

يتم استخدامهما في المقام الأول لتحسين اليقظة في الخدار وبعض الحالات الأخرى. يمكن أن يرتبط (GABA) جاما أمينوبوتيريك استخدامهما بارتفاع ضغط الدم ومعدل ضربات القلب، على الرغم من أن هذه الزيادات تكون خفيفة عادةً (انظر الاستخدامات العلاجية للأدوية المقلدة للودي).

إن التيرامين (انظر الشكل 6-5) هو أحد المنتجات الثانوية الطبيعية لاستقلاب التيروسين في الجسم. وهو من المواد التي تحاكي الودي بشكل غير مباشر، حيث يحفز إطلاق الكاتيكولامينات من الخلايا العصبية النورادرينالية. ويمكن إنتاج التيرامين بتركيزات عالية في الأطعمة الغنية بالبروتين عن طريق نزع الكربوكسيل من التيروسين أثناء التخمر (الجدول 9-5)، ولكنه يكون غير نشط عادة عند تناوله عن طريق الفم لأنه يتم استقلابه بسهولة بواسطة أكسيداز أحادي الأمين في الكبد (أي انخفاض التوافر البيولوجي بسبب تأثير المرور الأول المرتفع للغاية). وفي المرضى الذين يعالجون بمثبطات أكسيداز أحادي الأمين. وخاصة مثبطات الشكل المتماثل لأكسيداز أحادي الأمين. قد يشهد التأثير المحاكي للودي للتيرامين بشكل كبير، مما يؤدي إلى ارتفاع ملحوظ في ضغط الدم. ويحدث هذا بسبب زيادة التوافر البيولوجي للتيرامين وزيادة مخزون الخلايا العصبية من الكاتيكولامينات. وينبغي للمرضى الذين يتناولون مثبطات أكسيداز أحادي الأمين تجنب الأطعمة التي تحتوي على التيرامين (الجبن القديم، واللحوم المقددة، والأطعمة المخللة). توجد فروق في تأثيرات مثبطات أكسيداز أحادي الأمين المختلفة على التوافر البيولوجي للتيرامين، وقد تكون مضادات الإنزيمات المحددة للأشكال المتماثلة أو القابلة للعكس أكثر أماناً (انظر الفصول 28 و30)

الجدول 9-5

الأطعمة التي يقال أنها تحتوي على نسبة عالية من التيرامين أو غيرها من المواد المحفزة للجهاز العصبي الودي

Food	Tyramine Content of an Average Serving
Beer	4–45 mg
Broad beans, fava beans	Negligible (but contains dopamine)
Cheese, natural or aged	Nil to 130 mg (cheddar, Gruyère, and Stilton especially high)
Chicken liver	Nil to 9 mg
Chocolate	Negligible (but contains phenylethylamine)
Sausage, fermented (eg, salami, pepperoni, summer sausage)	Nil to 74 mg
Smoked or pickled fish (eg, pickled herring)	Nil to 198 mg
Wine (red)	Nil to 3 mg
Yeast (eg, dietary brewer's yeast supplements)	2–68 mg

فإن تناول 20-50 مجم من (MAO) ملاحظة: في حالة المريض الذي يتناول دواء مثبِّطًا غير قابل للعكس لأوكسيداز أحادي الأمين التيرامين في وجبة واحدة قد يزيد من ضغط الدم بشكل كبير (انظر أيضًا الفصل 30: مضادات الاكتئاب). لاحظ أن الجبن والسجق والأسماك المخللة ومكملات الخميرة فقط تحتوي على كمية كافية من التيرامين لتكون خطيرة باستمرار. وهذا لا يستبعد احتمال احتواء بعض مستحضرات الأطعمة الأخرى على كميات أكبر بكثير من المتوسط من التيرامين. الكميات بالمجم حسب حصة الطعام العادية.

ب. مثبطات إعادة امتصاص الكاتيكولامين

تُستخدم العديد من مثبطات ناقلات الأمين للنورإبينفرين والدوبامين والسيروتونين سريريًا. ورغم أن التحديد ليس مطلقًا، فإن بعضها انتقائي للغاية لأحد الناقلات. يمكن للعديد من مضادات الاكتئاب، وخاصة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات القديمة، أن تمنع إعادة امتصاص النورإبينفرين والسيروتونين بدرجات مختلفة. يمكن لبعض مضادات الاكتئاب من هذه الفئة، وخاصة إيميبرامين، أن تسبب انخفاض ضغط الدم الانتصابي ربما عن طريق تأثيرها الشبيه بالكلونيدين أو عن طريق حجب مستقبلات ألفا 1، لكن الآلية لا تزال غير واضحة.

الأتوموكسيتين هو مثبط انتقائي لناقل إعادة امتصاص النورإبينفرين. وبالتالي، فإن أفعاله تتوسطها زيادة مستويات النورإبينفرين في المشابك النورأدرينالينية. وهو يستخدم في علاج اضطرابات نقص الانتباه (انظر أدناه). يتمتع ريبوكستين (قيد البحث في الولايات المتحدة) بخصائص مماثلة للأتوموكسيتين ولكنه يستخدم بشكل أساسي لاضطراب الاكتئاب الشديد. ولأن مثبطات إعادة الامتصاص تعمل على زيادة أفعال النورإبينفرين، فهناك مخاوف بشأن سلامتها على القلب والأوعية الدموية. تعد إعادة امتصاص النورإبينفرين مهمة بشكل خاص في القلب، وخاصة أثناء التحفيز الودي، وهذا يفسر لماذا يمكن للأتوموكسيتين ومثبطات إعادة امتصاص النورإبينفرين الأخرى أن تسبب تسرع القلب الانتصابي. ومع ذلك، بشكل عام، ينتج الأتوموكسيتين تأثيرات قلبية وعائية قليلة. يمكن تفسير ذلك لأن الأتوموكسيتين له تأثير شبيه بالكولونيدن في الجهاز العصبي المركزي لتقليل التدفق الودي الذي قد يعاكس التأثيرات المعززة للنورإبينفرين في المحيط. في المرضى النادرين الذين يعانون من فشل لإرادي بسبب ضعف في مراكز تنظيم الجهاز العصبي المركزي، يتم فقدان التأثيرات الودية للأتوموكسيتين ويرتفع ضغط الدم بسبب تأثيراته الطرفية.

ولم تتوصل الدراسات الوبائية الدوائية إلى حدوث آثار جانبية خطيرة على القلب والأوعية الدموية مرتبطة باستخدام مثبطات إعادة امتصاص النورأدرينالين والأدوية الأخرى المستخدمة لعلاج اضطرابات نقص الانتباه وفرط النشاط لدى الأطفال والشباب. ومع ذلك فقد ارتبط استخدام السيوترامين، وهو مثبط لإعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين، لدى المرضى الذين لديهم تاريخ من أمراض القلب والأوعية الدموية بزيادة طفيفة في الأحداث القلبية الوعائية، بما في ذلك السكتات الدماغية. ولهذا السبب، تم سحبه من السوق باعتباره مثبطاً للشهية. وليس من الواضح ما إذا كان هذا القلق ينطبق على مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين الأخرى المستخدمة على نطاق واسع كمضادات للاكتئاب (فينلافاكسين، وديسفينلافاكسين، ودولوكستين؛ انظر الفصل 30)، ولم يتم الإبلاغ عن أي زيادة في مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية مع دولوكستين. وقد تمت الموافقة على ميلناسيران، وهو مثبط آخر لنقل السيروتونين والنورأدرينالين، لعلاج الألم في حالات الألم العضلي الليفي (انظر الفصل 30).

الكوكايين هو مخدر موضعي له تأثير محايي للودي المحيبي ينتج عن تثبيط إعادة امتصاص الناقل العصبي في المشابك النورأدرينالينية (انظر الشكل 9-3). يدخل الكوكايين الجهاز العصبي المركزي بسهولة وينتج تأثيراً نفسياً شبيهاً بالأمفيتامين أقصر أمداً وأكثر شدة من الأمفيتامين. يتمثل التأثير الرئيسي للكوكايين في الجهاز العصبي المركزي في تثبيط إعادة امتصاص الدوبامين في الخلايا العصبية في مراكز المتعة" في الدماغ. هذه الخصائص وحقيقة أنه يمكن الحصول على بداية سريعة للعمل عند تدخينه أو استنشاقه أو حقنه" جعلت الكوكايين عقاراً يُساء استخدامه بشدة (انظر الفصل 32). ومن المثير للاهتمام أن الفئران التي فقدت ناقل الدوبامين لا تزال تتعاطى الكوكايين بنفسها، مما يشير إلى أن الكوكايين قد يكون له أهداف دوائية إضافية.

منشطات الدوبامين

إن عقار ليفودوبا، الذي يتحول إلى دوبامين في الجسم، ومنشطات الدوبامين ذات التأثيرات المركزية، لها قيمة كبيرة في علاج مرض باركنسون وارتفاع مستوى هرمون البرولاكتين في الدم. ويتم مناقشة هذه العوامل في الفصلين 28 و37.

يؤدي بشكل انتقائي إلى توسع الأوعية الدموية الطرفية في بعض الأوعية الدموية. والمؤشر D1 فينولدوبام هو ناهض لمستقبلات الأساسية لاستخدام فينولدوبام هو العلاج الوريدي لارتفاع ضغط الدم الشديد (انظر الفصل 11)

THERAPEUTIC USES OF SYMPATHOMIMETIC DRUGS

تطبيقات القلب والأوعية الدموية

تمشيا مع الدور الحاسم الذي يلعبه الجهاز العصبي الودي في التحكم في ضغط الدم، فإن المجال الرئيسي لتطبيق محاكيات الجهاز العصبي الودي هو في حالات القلب والأوعية الدموية

A. علاج انخفاض ضغط الدم الحاد

قد يحدث انخفاض ضغط الدم الحاد في مجموعة متنوعة من الحالات مثل النزيف الشديد، وانخفاض حجم الدم، وعدم انتظام ضربات القلب، والأمراض العصبية، والتفاعلات العكسية أو الجرعة الزائدة من الأدوية مثل الأدوية الخافضة للضغط، والالتهابات. إذا تم الحفاظ على تدفق الدم الدماغي والكلي والقلب، فإن انخفاض ضغط الدم نفسه لا يتطلب عادةً علاجًا مباشرًا قويًا. بدلاً من ذلك، فإن وضع المريض في وضع الاستلقاء وضمان حجم السوائل الكافي أثناء تحديد المشكلة الأساسية ومعالجتها هو عادةً مسار العمل الصحيح. قد يؤدي استخدام الأدوية المقلدة للودي لمجرد رفع ضغط الدم الذي لا يشكل تهديدًا مباشرًا للمريض إلى زيادة معدل الإصابة بالمرض. ومع ذلك، قد تكون الأدوية المقلدة للودي مطلوبة في حالات انخفاض ضغط الدم المستمر مع وجود دليل على نقص تدفق الدم في الأنسجة

الصدمة هي متلازمة قلبية وعائية حادة معقدة تؤدي إلى انخفاض حاد في تدفق الدم إلى الأنسجة الحيوية ومجموعة واسعة من التأثيرات الجهازية. ترتبط الصدمة عادةً بانخفاض ضغط الدم وتغير الحالة العقلية وقلة البول والحمض الأيضي. إذا لم يتم علاجها تتطور الصدمة عادةً إلى حالة تدهورية مقاومة والوفاة. الأشكال الثلاثة الرئيسية للصدمة هي الإنتانية والقلبية ونقص حجم الدم. يعد استبدال الحجم وعلاج المرض الأساسي الدعامة الأساسية لعلاج الصدمة. إذا كانت هناك حاجة إلى قابضات الأوعية الدموية، فإن هي المفضلة. يزيد التحفيز الأدرينالي الخالص من تدفق الدم ولكنه يزيد أيضًا من خطر α و β المنشطات الأدرينالية ذات النشاط نقص تروية عضلة القلب. يزيد التحفيز الأدرينالي الخالص من توتر الأوعية الدموية وضغط الدم ولكنه يمكن أن يقلل أيضًا من الناتج القلبي ويضعف تدفق الدم في الأنسجة. يوفر النورإبينفرين توازنًا مقبولاً ويعتبر من العوامل المؤثرة على الأوعية الدموية من الدرجة الأولى: فهو يتمتع بخصائص ألفا أدرينالية في المقام الأول، ولكن تأثيراته الأدرينالية المتواضعة تساعد في الحفاظ على الناتج القلبي. ويؤدي تناوله عمومًا إلى زيادة كبيرة سريريًا في متوسط ضغط الدم الشرياني، مع تغير طفيف في معدل ضربات القلب أو الناتج القلبي، ولا يتمتع الدوبامين بأي ميزة على النورإبينفرين لأنه يرتبط بارتفاع معدل حدوث عدم انتظام ضربات القلب والوفيات. ومع ذلك، يمكن القول إن الدوبامين هو العامل المؤثر على التقلص العضلي عند الحاجة إلى زيادة الناتج القلبي

B. انخفاض ضغط الدم الانتصابي المزمن

عند الوقوف، تتسبب قوى الجاذبية في تجمع الأوردة، مما يؤدي إلى انخفاض العائد الوريدي. وعادةً ما يتم منع انخفاض ضغط الدم عن طريق تنشيط الجهاز الودي الانعكاسي مع زيادة معدل ضربات القلب، وانقباض الأوعية الدموية الشريانية والوريدية الطرفية ويمكن أن يؤدي ضعف ردود الفعل الإرادية التي تنظم ضغط الدم إلى انخفاض ضغط الدم الانتصابي المزمن. ويحدث هذا غالبًا بسبب الأدوية التي يمكن أن تتداخل مع الوظيفة الإرادية (على سبيل المثال، حاصرات ألفا لعلاج احتباس البول)، ومرض السكري وأمراض أخرى تسبب اعتلالات الأعصاب الإرادية الطرفية، وفي حالات أقل شيوعًا، الاضطرابات التنكسية الأولية للجهاز العصبي الإرادي، كما في دراسة الحالة الموصوفة في بداية الفصل

إن زيادة المقاومة الطرفية هي إحدى الاستراتيجيات المستخدمة لعلاج انخفاض ضغط الدم الانتصابي المزمن، ويمكن استخدام الأدوية التي تنشط مستقبلات ألفا لهذا الغرض. يستخدم ميدودرين، وهو منشط لمستقبلات ألفا 1 عن طريق الفم، بشكل متكرر لهذا الغرض. كما تُستخدم أدوية أخرى مقلدة للودي، مثل الإيفيدرين عن طريق الفم أو يمكن تجربة الفينيليفرين. وهناك طريقة أكثر حداثة لعلاج انخفاض ضغط الدم الانتصابي وهي الدروكسيديوبا، وهو جزيء اصطناعي (لثريوديهدروكسي فينيل سيرين، إل دي أو بي إس) يتم تحويله إلى نورإبينفرين بواسطة إنزيم ديكاربوكسيلاز حمض لامينو العطري (دوباديكاربوكسيلاز)، وهو نفس الإنزيم الذي يحول إل دي أو بي إلى دوبامين في علاج مرض باركنسون، وقد تمت الموافقة عليه الآن لعلاج انخفاض ضغط الدم الانتصابي

C. تطبيقات القلب

يستخدم الأدرينالين أثناء الإنعاش بعد السكتة القلبية. تشير الأدلة الحالية إلى أنه يحسن من فرص العودة إلى الدورة الدموية التلقائية، ولكن ليس من الواضح ما إذا كان يحسن من فرص البقاء على قيد الحياة أو النتائج العصبية طويلة الأمد. يستخدم دوبامين كاختبار إجهاد قلبي دوائي. يزيد دوبامين من انقباض عضلة القلب ويعزز توسع الأوعية التاجية والجهازية. تؤدي هذه التأثيرات إلى زيادة معدل ضربات القلب وزيادة عمل عضلة القلب ويمكن أن تكشف عن مناطق نقص التروية في عضلة القلب التي يتم اكتشافها بواسطة تخطيط صدى القلب أو تقنيات الطب النووي. وبالتالي يمكن استخدام دوبامين في المرضى غير القادرين على إجراء اختبار الإجهاد أثناء التمرين

D. إحداث انقباض موضعي للأوعية الدموية

إن تقليل تدفق الدم المحلي أو الإقليمي أمر مرغوب فيه لتحقيق وقف النزيف أثناء الجراحة، وللحد من انتشار التخدير الموضعي بعيدًا عن موقع الإعطاء، وللحد من احتقان الأغشية المخاطية. في كل حالة، يكون تنشيط مستقبلات ألفا مطلوبًا، ويعتمد اختيار العامل على الفعالية القصوى المطلوبة، ومدة التأثير المطلوبة، وطريقة الإعطاء

غالبًا ما تكون هناك حاجة إلى وقف النزيف الدوائى الفعال في جراحات الوجه والفم والبلعوم الأنفى. عادةً ما يتم وضع الأدرينالين موضعياً في أكياس الأنف (لعلاج نزيف الأنف) أو في خيط اللثة (لاستئصال اللثة). لا يزال الكوكايين يستخدم أحياناً في جراحات البلعوم الأنفى لأنه يجمع بين التأثير المرقق والتخدير الموضعي.

إن الجمع بين ناهضات ألفا وبعض المخدرات الموضعية يطيل مدة تأثيرها بشكل كبير؛ وبالتالي يمكن تقليل الجرعة الإجمالية للمخدر الموضعي (وا احتمال السمية الجهازية). إن الأدرينالين، 1:100000 أو 1:200000، هو العامل المفضل لهذا التطبيق. قد تحدث تأثيرات جهازية على القلب والأوعية الدموية الطرفية حتى مع إعطاء الدواء موضعياً ولكنها عادة ما تكون ضئيلة. لم يُنصح باستخدام الأدرينالين مع التخدير الموضعي للأسرة الوعائية الطرفية (الأصابع والأنف والأذنين) بسبب الخوف من نخر نقص التروية. تشير الدراسات الحديثة إلى أنه يمكن استخدامه (بحذر) لهذا المؤشر.

يمكن استخدام منبهات ألفا موضعياً كمزيلات للاحتقان في الأغشية المخاطية لتقليل الانزعاج الناتج عن التهاب الأنف التحسسي أو نزلات البرد الشائعة. يتم التوسط في هذه التأثيرات عن طريق تنشيط مستقبلات ألفا في الأوعية الدموية مما يقلل من تدفق الدم في الغشاء المخاطي للأنف، وبالتالي يقلل من حجمه. يتم استخدام فينيليفرين وأوكسي ميتازولين طويل المفعول في مزيلات الاحتقان الأنفية التي لا تحتاج إلى وصفة طبية. لسوء الحظ، فإن احتقان الأنف المرتد (التهاب الأنف)

قد يتبع استخدام هذه العوامل حدوث أعراض جانبية خطيرة مثل "الأدوية المضادة للالتهاب"، وقد يؤدي الاستخدام الموضعي المتكرر لتركيزات عالية من الدواء إلى حدوث تغيرات إقفارية في الأغشية المخاطية، ربما نتيجة لتضييق الشرايين المغذية. يمكن أن يوفر الإغطاء عن طريق الفم لعوامل مثل الإيفيدرين والسودوإيفيدرين مدة أطول للعمل ولكن على حساب إمكانية أكبر للتأثيرات القلبية والجهاز العصبي المركزي.

تطبيقات الرئة

؛ والذي سناقشه بمزيد من COPD) إن أحد أهم استخدامات الأدوية المقلدة للودي هو في علاج الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن التفصيل في الفصل 20). تستخدم الأدوية الانتقائية لمستقبلات بيتا 2 (ألبوتيرول، ميتابروتيرينول، تيربوتالين) لهذا الغرض لتقليل الآثار الضارة التي قد ترتبط بتحفيز مستقبلات بيتا 1. لا يمكن استخدام المستحضرات قصيرة المفعول إلا بشكل عابر لعلاج أعراض الربو الحادة. لعلاج الربو المزمن لدى البالغين، يجب استخدام ناهضات بيتا 2 طويلة المفعول فقط مع الستيرويدات لأن استخدامها في العلاج الأحادي كان مرتبطاً بزيادة معدل الوفيات. تُستخدم ناهضات بيتا 2 طويلة المفعول أيضاً في المرضى المصابين بمرض الانسداد الرئوي المزمن. إن إنداكاتيرول، وألوداتيرول، وفيلانتيبرول هي ناهضات بيتا 2 طويلة المفعول الأحدث والتي تستخدم بجرعة واحدة يومياً في علاج مرض الانسداد الرئوي المزمن. نادراً ما تُستخدم الأدوية غير الانتقائية الآن لأنها من المرجح أن يكون لها آثار ضارة أكثر من الأدوية الانتقائية.

الحساسية المفرطة

على كل من الجهاز التنفسي والجهاز القلبي IgE تؤثر الصدمة التأقية والتفاعلات المباشرة المرتبطة بها (النوع الأول) التي يسببها الوعائي. وعادة ما تستجيب متلازمة تشنج القصبات الهوائية واحتقان الأغشية المخاطية والوذمة الوعائية وانخفاض ضغط الدم الشديد بسرعة للإعطاء الوريدي للأدرينالين، 03-05 مجم (03-05 مل من محلول الأدرينالين 1:1000). قد يكون الحقن العضلي هو الطريق المفضل للإعطاء، حيث أن تدفق الدم في الجلد (وبالتالي امتصاص الدواء الجهازى من الحقن تحت الجلد) غير متوقع في مرضى انخفاض ضغط الدم. في بعض المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف القلب والأوعية الدموية، قد يكون الحقن الوريدي للأدرينالين ضروريًا. يسبق استخدام الأدرينالين لعلاج الحساسية التأقية عصر التجارب السريرية الخاضعة للرقابة، لكن الخبرة التجريبية والسريرية الواسعة تدعم استخدامه كعامل مفضل. يعمل الأدرينالين على تنشيط مستقبلات ألفا وبيتا 1 وبيتا 2، والتي قد تكون جميعها مهمة في عكس العمليات المرضية الفسيولوجية الكامنة وراء الحساسية المفرطة. يوصى بأن يحمل المرضى المعرضون للإعطاء أنفسهم (EpiPen، AuviQ) لخطر الحساسية المفرطة الأدرينالين في محقن ذاتي.

تطبيقات طب العيون

فينيليفرين هو عامل فعال لتوسيع حدقة العين يستخدم بشكل متكرر لتسهيل فحص الشبكية. كما أنه مزيل للاحتقان مفيد في حالات احتقان الدم التحسسي الطفيف وحكة الأغشية الملتهمة. كما أن الأدوية المقلدة للعصب الودي التي يتم إعطاؤها على شكل قطرات للعين مفيدة أيضًا في تحديد موقع الآفة في متلازمة هورنر. (انظر المربع: تطبيق علم الأدوية الأساسي على مشكلة سريرية)

تطبيق علم الأدوية الأساسي على مشكلة سريرية

متلازمة هورنر هي حالة - عادة ما تكون أحادية الجانب - تنتج عن انقطاع الأعصاب الودية في الوجه. ويتجلى هذا سريريًا في توسع الأوعية الدموية، وارتخاء الجفن، وتضييق الحدقة، وفقدان التعرق في الجانب المصاب. يمكن أن تحدث المتلازمة إما بسبب آفة ما قبل العقدة أو بعد العقدة، ومعرفة موقع الآفة (ما قبل العقدة أو بعد العقدة) تساعد في تحديد العلاج الأمثل.

إن الإصابة الموضعية في العصب تسبب انحلال الجزء البعيد من تلك الألياف وفقدان محتويات الناقل من النهاية العصبية المتحللة - دون التأثير على الخلايا العصبية التي يعصبها الألياف. لذلك، فإن الإصابة قبل العقدة تترك الخلية العصبية الأدرينالية بعد العقدة سليمة، في حين أن الإصابة بعد العقدة تؤدي إلى انحلال النهايات العصبية الأدرينالية وفقدان الكاتيكولامينات المخزنة منها. ولأن الأدوية المقلدة للودي التي تعمل بشكل غير مباشر تتطلب مخزونات طبيعية من الكاتيكولامينات، فيمكن استخدام مثل هذه الأدوية لاختبار وجود النهايات العصبية الأدرينالية الطبيعية. ولأن الفرحية يمكن رؤيتها بسهولة واستجابتها للأدوية المقلدة للودي الموضعية، فهي نسيج اختبار مناسب للمريض.

إذا كانت الإصابة في متلازمة هورنر بعد العقدة، فإن المحفزات الودية غير المباشرة (مثل الكوكايين، والهيدروكسي أمفيتامين) لن تعمل على توسيع حدقة العين المتضيق بشكل غير طبيعي لأن الكاتيكولامينات قد فقدت من النهايات العصبية في الفرحية. وعلى

النقيض من ذلك، تتسع حدقة العين استجابةً للفينيليفرين، الذي يعمل مباشرة على مستقبلات ألفا في العضلات الملساء للقزحية من ناحية أخرى، يُظهر المريض المصاب بآفة ما قبل العقدة استجابة طبيعية لكلا العقارين، حيث تظل الألياف بعد العقدة ومخازن الكاتيكولامينات فيها سليمة في هذه الحالة.

يستجيب الجلوكوما لمجموعة متنوعة من الأدوية المقلدة للودي والأدوية المثبطة للودي. (انظر المربع: علاج الجلوكوما، في الفصل كل من مضادات مستقبلات ألفا 2 الانتقائية (أبراكونيدين وبريمونيدين) وحاصرات بيتا (تيمولول وغيره) هي علاجات موضعية. (10) شائعة للجلوكوما.

تطبيقات الجهاز البولي التناسلي

كما ذكرنا سابقًا، تعمل العوامل الانتقائية لمستقبلات بيتا 2 (مثل التريبتالين) على استرخاء الرحم الحامل. وفي الماضي، كانت هذه العوامل تُستخدم لقمع الولادة المبكرة ومع ذلك، تشير التحليلات التلوية للتجارب السابقة ودراسة عشوائية إلى أن العلاج بمستقبلات بيتا ليس له فائدة كبيرة على معدل وفيات الرضع في الفترة المحيطة بالولادة وقد يؤدي إلى زيادة معدلات الإصابة بالأمراض لدى الأمهات.

تطبيقات الجهاز العصبي المركزي

إن الأمفيتامينات لها تأثير محسن للمزاج (مسبب للنشوة)؛ وهذا التأثير هو الأساس لإساءة استخدام هذه المجموعة من العقاقير على نطاق واسع (انظر الفصل 32). كما أن للأمفيتامينات تأثير منبه ومؤخر للنوم يتجلى في تحسن الانتباه للمهام المتكررة وتسريع واختلال تزامن مخطط كهربية الدماغ. ومن التطبيقات العلاجية لهذا التأثير علاج الخدار. وقد تمت الموافقة على استخدام مودافينيل وأرمودافينيل، وهما بديلان أحدث للأمفيتامين، في علاج الخدار ويزعم أنهما أقل عيوبًا (تغيرات مزاجية مفرطة، وأرق وإمكانية إساءة الاستخدام) من الأمفيتامين في هذه الحالة. وللأمفيتامينات تأثيرات مثبطة للشهية، ولكن لا يوجد دليل على أنه يمكن تحقيق تحسن طويل الأمد في التحكم في الوزن باستخدام الأمفيتامينات وحدها، وخاصة عند تناولها لفترة قصيرة نسبيًا. إن أحد وهو متلازمة (ADHD) التطبيقات النهائية لمحاكيات الجهاز العصبي المركزي الودي هو في اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط سلوكية تتكون من قصر فترة الانتباه، وسلوك جسدي مفرط الحركة، ومشاكل في التعلم. يستجيب بعض المرضى المصابين بهذه المتلازمة بشكل جيد للجرعات المنخفضة من ميثيلفينيديت والعوامل ذات الصلة. قد تعمل تركيبات ميثيلفينيديت ذات الإطلاق الممتد على تبسيط أنظمة الجرعات وزيادة الالتزام بالعلاج، وخاصة في الأطفال في سن المدرسة. كما أن مستحضرات الإطلاق البطيء أو المستمر من ناهضات ألفا 2 كلونيدين وجوانفاسين فعالة أيضًا في الأطفال المصابين باضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط. كما يستخدم مثبط إعادة امتصاص النورإيبينفرين أتوموكستين في اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط. تشير التجارب السريرية إلى أن مودافينيل قد يكون مفيدًا أيضًا في اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط، ولكن نظرًا لعدم تحديد ملف تعريف السلامة عند الأطفال لم يحصل على موافقة إدارة الغذاء والدواء لهذا المؤشر.

على الرغم من أن الاستخدام الأساسي لعقار الكلونيدين المحفز لمستقبلات ألفا 2 هو علاج ارتفاع ضغط الدم (انظر الفصل 11)، فقد وجد أن العقار فعال في علاج الإسهال لدى مرضى السكري المصابين باعتلال الأعصاب اللاإرادي، ربما بسبب قدرته على تعزيز امتصاص الملح والماء من الأمعاء. بالإضافة إلى ذلك، يتمتع الكلونيدين بفعالية في تقليل الرغبة الشديدة في تناول المخدرات والكحول. أثناء الانسحاب وقد يسهل الإقلاع عن التدخين. كما تم استخدام الكلونيدين لتقليل الهبات الساخنة أثناء انقطاع الطمث. ديكسميديتوميدين هو عقار محفز لمستقبلات ألفا 2 يستخدم للتخدير في ظروف العناية المركزة وأثناء التخدير (انظر الفصل 25). إنه يخفف من الاستجابة الودية للجراحة، مما قد يكون مفيداً في بعض المواقف. إنه يخفض متطلبات المواد الأفيونية للسيطرة على الألم ولا يثبط التهوية. يستخدم الكلونيدين أيضاً في بعض الأحيان كدواء مسبق قبل التخدير. تيزانيدين هو أحد مستقبلات ألفا 2 وثيق الصلة بالكلونيدين ويستخدم كـ "مرخٍ للعضلات المركزية" (انظر الفصل 27)، ولكن العديد من الأطباء لا يدركون تأثيراته القلبية الوعائية، مما قد يؤدي إلى آثار جانبية غير متوقعة مثل انخفاض ضغط الدم الانتصابي متبوعاً بارتفاع ضغط الدم المرتد.

PREDICTABILITY OF DRUG INTERACTIONS

إن أخطاء الإغفال شائعة في أوامر المستشفى وقد تتضمن تعليمات "استئنف أدوية ما قبل الجراحة"، والتي تفترض توفر سجل كامل ودقيق لـ "أدوية ما قبل الجراحة"؛ أو "الاستمرار في تقديم السوائل الوريدية"، والتي تفشل في تحديد السوائل التي يجب إعطاؤها بالضبط، وبأي حجم، وعلى مدى أي فترة زمنية؛ أو "الاستمرار في استخدام قطرات العين"، والتي تغفل ذكر العين التي يجب علاجها بالإضافة إلى الدواء، والتركيز، وتكرار الإعطاء. قد تفشل أوامر الرسم البياني أيضاً في إيقاف دواء سابق عند بدء دواء جديد؛ وقد تفشل في تحديد ما إذا كان سيتم استخدام شكل عادي أو طويل المفعول؛ وقد تفشل في تحديد قوة أو تدوين الأشكال طويلة المفعول؛ أو قد والتي تفشل في تحديد الظروف التي تبرر الحاجة (prn) "تسمح بالاستخدام" حسب الحاجة.

SUMMARY Sympathomimetic Drugs					
Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions	
α_1 AGONISTS					

		• Midodrine	Activates phospholipase C, resulting in increased intracellular calcium and	Vascular smooth muscle contraction increasing blood pressure (BP)	Orthostatic hypotension	Oral • prodrug converted to active drug with a 1-h peak effect • Toxicity: Supine hypertension, piloerection (goose bumps), and urinary		
--	--	-------------	---	---	-------------------------	---	--	--

إن معرفة الآلية التي يحدث بها تفاعل دوائي معين تكون مفيدة في كثير من الأحيان من الناحية السريرية، حيث أن الآلية قد تؤثر على كل من مسار التفاعل وطرق تجنبه. وتحدث بعض التفاعلات الدوائية المهمة نتيجة لآليتين أو أكثر.

OMISSION OF INFORMATION

	vasoconstriction			retention
<ul style="list-style-type: none"> • Phenylephrine: Can be used IV for short-term maintenance of BP in acute hypotension and intranasally to produce local vasoconstriction as a decongestant 				
α_2 AGONISTS				
<ul style="list-style-type: none"> • Clonidine 	Inhibits adenylyl cyclase and interacts with other intracellular pathways	Vasoconstriction is masked by central sympatholytic effect, which lowers BP	Hypertension	Oral • transdermal • peak effect 1–3 h • t _{1/2} of oral drug ~12 h • produces dry mouth and sedation
<ul style="list-style-type: none"> • α-Methyldopa, guanfacine, and guanabenz: Also used as central sympatholytics • • Dexmedetomidine: Prominent sedative effects and used in anesthesia • • Tizanidine: Used as a muscle relaxant • • Apraclonidine and brimonidine: Used topically in glaucoma to reduce intraocular pressure • 				
β_1 AGONISTS				
<ul style="list-style-type: none"> • Dobutamine¹ 	Activates adenylyl cyclase, increasing myocardial contractility	Positive inotropic effect	Cardiogenic shock, acute heart failure	IV • requires dose titration to desired effect
A ₂ AGONISTS				
<ul style="list-style-type: none"> • Albuterol 	Activates adenylyl cyclase	Bronchial smooth muscle dilation	Asthma	Inhalation • duration 4–6 h • Toxicity: Tremor, tachycardia
<ul style="list-style-type: none"> • See other β_2 agonists in Chapter 20 				
A ₃ AGONISTS				
<ul style="list-style-type: none"> • Mirabegron 	Activates adenylyl cyclase	Reduces bladder tone	Urinary urgency	Oral • duration 50 h • Toxicity: Possible hypertension

DOPAMINE AGONISTS				
D1 Agonists				
• Fenoldopam	Activates adenylyl cyclase	Vascular smooth muscle relaxation	Hypertensive emergency	Requires dose titration to desired effect
D2 Agonists				
• Bromocriptine	Inhibits adenylyl cyclase and interacts with other intracellular	Mimics dopamine actions in the CNS	Parkinson disease,	Oral • Toxicity: Nausea, headache, orthostatic hypotension

- See other D₂ agonists in Chapters 28 and 37

¹Dobutamine has other actions in addition to β_1 -agonist effect. See text for details.

غير قابل للتنبؤ. يحدث التفاعل فقط في بعض NP، يمكن التنبؤ به. يحدث التفاعل في معظم المرضى الذين يتلقون التركيبة؛ P، غير محدد. لا تتوفر بيانات كافية يمكن الاستناد إليها لتقدير القدرة على التنبؤ، NE المرضى الذين يتلقون التركيبة؛

هناك أنواع معينة من أخطاء وصف الأدوية شائعة بشكل خاص. وتشمل هذه الأخطاء إغفال المعلومات المطلوبة؛ والكتابة الرديئة التي قد تؤدي إلى أخطاء في جرعة الدواء أو توقيته؛ ووصف الأدوية غير المناسبة للحالة المحددة

		<p>Zileuton:[P] Ciprofloxacin inhibits zileuton metabolism.</p> <p>Zolmitriptan:[P] Ciprofloxacin inhibits zolmitriptan metabolism.</p> <p>See also Acid-reducing agents; Anticoagulants, oral; Iron.</p>
Rifampin	<p>Inducer (strong) of hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes and P-glycoprotein. Similar interactions seen with rifabutin.</p>	<p>Corticosteroids:[P] Increased corticosteroid hepatic metabolism; reduced corticosteroid effect.</p> <p>Mexiletine:[NE] Increased mexiletine metabolism; reduced mexiletine effect.</p> <p>Sulfonylurea hypoglycemics:[P] Increased hepatic metabolism of tolbutamide and probably other sulfonylureas metabolized by the liver (including chlorpropamide).</p> <p>Theophylline:[P] Increased theophylline metabolism.</p> <p>See also Anticoagulants, oral; Antidepressants, tricyclic and heterocyclic; Antineoplastic agents; Azole antifungals; β-adrenoceptor blockers; Calcium channel blockers; Carbamazepine; Colchicine; Cyclosporine; Digitalis glycosides; Estrogens; HMG-CoA reductase inhibitors; Kinase inhibitors; Opioid analgesics; Phenytoin; Pimozide; Quinidine.</p>
Salicylates	<p>Interference with renal excretion of drugs that undergo active tubular secretion. Salicylate renal excretion dependent on urinary pH when large doses of salicylate used. Aspirin (but not other salicylates) interferes with platelet function. Large doses of salicylates have intrinsic hypoglycemic activity.</p>	<p>Carbonic anhydrase inhibitors:[NP] Increased acetazolamide serum concentrations; increase salicylate toxicity due to decreased blood pH.</p> <p>Corticosteroids:[P] Increased salicylate elimination; possible additive toxic effect on gastric mucosa.</p> <p>Heparin:[NP] Increased bleeding tendency with aspirin, but probably not with other salicylates.</p> <p>Methotrexate:[P] Decreased renal methotrexate clearance; Increased methotrexate toxicity (primarily at anticancer doses).</p> <p>Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)[P] Increased risk of bleeding due to platelet inhibition.</p> <p>Sulfinpyrazone:[P] Decreased uricosuric effect of sulfinpyrazone (interaction unlikely with less than 1.5 g of salicylate daily)</p> <p>See also Acid-reducing agents; Anticoagulants, oral; Probenecid.</p>
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)	<p>SSRIs can lead to excessive serotonin response when administered with other serotonergic drugs (eg, MAOIs). Some SSRIs inhibit various cytochrome P450s including CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, and CYP2C19.</p>	<p>Codeine:[P] Reduced analgesic effect due to inhibition of codeine metabolism to morphine by fluoxetine and paroxetine.</p> <p>Theophylline:[P] Decreased metabolism of theophylline by fluvoxamine-induced inhibition of CYP1A2.</p> <p>See also Anticoagulants, oral; Antidepressants, tricyclic and heterocyclic; β-Adrenoceptor blockers; Carbamazepine; Cisapride; Colchicine; Cyclosporine; HMG-CoA reductase inhibitors; Monoamine oxidase inhibitors; Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; Phenytoin; Pimozide; Salicylates.</p>
Theophylline	<p>Susceptible to induction and inhibition of hepatic metabolism by CYP1A2 and CYP3A4.</p>	<p>Smoking:[P] Increased theophylline metabolism.</p> <p>Tacrine:[NP] Decreased theophylline metabolism.</p> <p>Ticlopidine:[NP] Decreased theophylline metabolism.</p> <p>Zileuton:[NP] Decreased theophylline metabolism.</p> <p>See also Barbiturates; Beta-adrenoceptor blockers; Calcium channel blockers; Carbamazepine; Cimetidine; Lithium; Macrolides; Phenytoin; Quinolones; Rifampin; Selective serotonin reuptake inhibitors.</p>

يجب أن تكون جميع أوامر الوصفات الطبية واضحة وواضحة ومؤرخة (ومؤقتة في حالة طلب مخطط) وموقعة بوضوح لتحقيق التواصل الأمثل بين الطبيب والصيدلي والممرضة. علاوة على ذلك، يجب أن تحتوي الوصفة الطبية الجيدة أو أمر المخطط على معلومات كافية للسماح للصيدلي أو الممرضة باكتشاف الأخطاء المحتملة قبل صرف الدواء أو إعطائه.



PREPARATIONS AVAILABLE*

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Amphetamine, racemic mixture	Generic
1:1:1:1 mixtures of amphetamine sulfate, amphetamine aspartate, dextroamphetamine sulfate, and dextroamphetamine saccharate	Adderall
Apraclonidine	Iopidine
Armodafinil	Nuvigil
Brimonidine	Alphagan
Dexmedetomidine	Precedex

		Dexamethylphenidate	Focalin
		Dextroamphetamine	Generic, Dexedrine
		Dobutamine	Generic, Dobutrex
		Dopamine	Generic, Intropin
		Droxidopa	Northera
		Ephedrine	Generic
		Epinephrine	Generic, Adrenalin Chloride, Primatene Mist, Bronkaid Mist, EpiPen, Auvi-Q
		Fenoldopam	Corlopam
		Hydroxyamphetamine	Paremyd (includes 0.25% tropicamide)
		Isoproterenol	Generic, Isuprel

إجابة دراسة الحالة

Metaraminol	Aramine
Methamphetamine	Desoxyn
Methylphenidate	Generic, Ritalin, Ritalin-SR
Midodrine	ProAmatine
Mirabegron	Myrbetriq
Modafinil	Provigil
Naphazoline	Generic, Privine
Norepinephrine	Generic, Levophed
Olodaterol	Striverdi Respimat
Oxymetazoline	Generic, Afrin, Neo-Synephrine 12 Hour, Visine LR
Phenylephrine	Generic, Neo-Synephrine
Pseudoephedrine	Generic, Sudafed
Tetrahydrozoline	Generic, Visine
Tizanidine	Zanaflex
Xylometazoline	Generic, Otrivin

* α_2 Agonists used in hypertension are listed in [Chapter 11](#). β_2 Agonists used in asthma are listed in [Chapter 20](#). Norepinephrine transporter inhibitors are listed in [Chapter 30](#).

لسوء الحظ، فإن أخطاء وصف الأدوية شائعة. تقدم العديد من المجموعات معلومات عبر الإنترنت حول الممارسات المصممة للحد والمجلس الوطني (ISMP؛ www.ismp.org) من مثل هذه الأخطاء أو توثيقها، على سبيل المثال، معهد ممارسات الأدوية الآمنة (MERP؛ www.nccmerp.org/aboutmedicationerrors) لتنسيق الإبلاغ عن أخطاء الأدوية وبرنامج الوقاية منها.

الصورة السريرية هي صورة فشل لإرادي. وأفضل مؤشر على ذلك هو الانخفاض الشديد في ضغط الدم الانتصابي دون زيادة تعويضية كافية في معدل ضربات القلب. الفشل اللاإرادي الخالص هو اضطراب تنكسي عصبي يؤثر بشكل انتقائي على الألياف اللاإرادية الطرفية. يعتمد ضغط دم المرضى بشكل حاسم على أي نغمة متعاطفة متبقية لديهم، ومن هنا تفاقم أعراض انخفاض ضغط الدم الانتصابي الذي حدث عندما أعطي هذا المريض تامسولوسين. وعلى العكس من ذلك، فإن هؤلاء المرضى لديهم

حساسية مفرطة للتأثيرات الضاغطة لمحفزات ألفا وغيرها من المحفزات الودي. على سبيل المثال، يمكن لمحفز ألفا ميدودرين أن يزيد ضغط الدم بشكل كبير بجرعات ليس لها تأثير على الأشخاص الطبيعيين ويمكن استخدامه لعلاج انخفاض ضغط الدم الانتصابي لديهم. يجب توخي الحذر عند استخدام المحفزات الودي (بما في ذلك الأدوية المتاحة دون وصفة طبية) والأدوية المحفزة للودي.

REFERENCES

كوبر دبليو أو وآخرون: أدوية علاج اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه والأحداث القلبية الوعائية الخطيرة لدى الأطفال والشباب. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2011؛1896:265.

Cotecchia S: مستقبلات ألفا 1 الأدرينالية: تنوع شبكات الإشارات والتنظيم. J Recept Signal Transduct Res 201030:410؛. [PubMed: 20954794]

Guvercih VV, Guverich EV: تنظيم إشارات مستقبلات البروتين GPCR: دور GRKs و resistins. Front Pharmacol 201910:125؛. [PubMed: 30837883]

Gurevich VV, Gurevich EV: المنحازة: الآليات المحتملة والقيود المتأصلة GPCR إشارات. Pharmacol Ther 2020211:107540؛. [PubMed: 32201315]

Hikino K et al: A metaanalysis of the effect of ADRB2 genetic polymorphisms on albuterol (salbutamol) therapy in patients with reproaches as a ...

Hollenberg SM: الأدوية الوعائية الفعالة في الصدمة الدورانية. Am J Respir Crit Care Med 2011183:847؛. [PubMed: 21097695]

جونسون جيه إيه، ليجيت إس بي: علم الصيدلة الجينية القلبية الوعائية لإشارات المستقبلات الأدرينالية: التداعيات السريرية والاتجاهات المستقبلية. Clin Pharmacol Ther 201189:366؛. [PubMed: 21289619]

جونسون م: الآليات الجزيئية لوظيفة مستقبلات بيتا 2 الأدرينالية، والاستجابة لها، وتنظيمها. مجلة الحساسية والمناعة السريرية
2006;117:18-19. [PubMed:
16387578]

Minzenberg MJ, Carter CS: مراجعة للأفعال الكيميائية العصبية وتأثيراتها على الإدراك.
Neuropsychopharmacology 2008;33:1477-1488.
[PubMed: 17712350]

Sandilands AJ, O'Shaughnessy KM: الأهمية الوظيفية للتنوع الجيني داخل مستقبلات بيتا الأدرينالية. مجلة الصيدلة السريرية.
البريطانية 2005;60:235-242.
[PubMed: 16120061]

Schena G, Caplan MJ: (لكنك كنت خائفًا من السؤال) * β 3AR كل ما أردت دائمًا معرفته عن.
Cells 2019;8:357-368.
[PubMed: 30995798]

Seyedabadi M et al: تفاعلات مستقبلات الريسبيبتوراريسيتين: منظور مستقبلات البروتين ج. الجزيئات الحيوية. 2021;11:218-228.
[PubMed: 33557162]

Simons FE: Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2008;121:437-447. [PubMed: 18241691]

Soar J. Epinephrine and the management of cardiac arrest. Curr Opin Crit Care. 2020;26:590-595.
[PubMed: 33109949]

369:1726-1733;2013. [PubMed: 24171518]

Wisler JW et al: Biased G protein-coupled receptor signaling. Changing the paradigm of drug discovery.
Circulation 2018;137:2315-2324. [PubMed: 29844068]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل العاشر: الأدوية المضادة لمستقبلات الأدرينالية

CASE STUDY

دراسة الحالة

رجل يبلغ من العمر 38 عامًا يعاني من خفقان القلب والصداع. كان يتمتع بصحة جيدة حتى قبل عام واحد عندما بدأت نوبات خفقان القلب السريعة. أصبحت هذه النوبات أكثر شدة وصاحبتهما في النهاية صداع نابض وتعرق شديد. كشف الفحص البدني عن ضغط دم 150/90 ملم زئبق ومعدل ضربات قلب 88 نبضة في الدقيقة. أثناء الفحص البدني، أثار جس البطن نوبة مفاجئة ونموذجية، مع ارتفاع ضغط الدم إلى 210/120 ملم زئبق ومعدل ضربات القلب إلى 122 نبضة في الدقيقة وتعرق غزير وشحوب في الوجه. كان هذا مصحوبًا بصداع شديد. ما هو السبب المحتمل لنوباته؟ ما الذي تسبب في ارتفاع ضغط الدم ومعدل ضربات القلب إلى هذا الحد أثناء الفحص؟ ما العلاجات التي قد تساعد هذا المريض؟

تلعب الكاتيكولامينات دورًا في العديد من الاستجابات الفسيولوجية والمرضية، كما هو موضح في الفصل 9. * وبالتالي، فإن الأدوية التي تحجب مستقبلاتها لها تأثيرات مهمة، بعضها ذو قيمة سريرية كبيرة. تختلف هذه التأثيرات بشكل كبير وفقًا لانتقائية الدواء لمستقبلات ألفا وبيتا. تتم مناقشة تصنيف الأنواع الفرعية لمستقبلات ألفا وبيتا الأدرينالية وتأثيرات تنشيط هذه المستقبلات في الفصلين 6 و9. إن حصار مستقبلات الدوبامين الطرفية له أهمية سريرية محدودة في الوقت الحاضر. في المقابل، يعد تعديل مستقبلات الدوبامين في الجهاز العصبي المركزي مهمًا جدًا، كما هو موضح في الفصول 21 و28 و29. يتناول هذا الفصل الأدوية المضادة للدوائية التي يتمثل تأثيرها الرئيسي في احتلال مستقبلات ألفا أو بيتا ومنع تنشيطها بواسطة الكاتيكولامينات والمنشطات ذات الصلة.

تُستخدم مضادات ألفا غير الانتقائية في علاج أورام القواتم (الأورام التي تفرز الكاتيكولامينات)، وتُستخدم مضادات ألفا 1 الانتقائية في علاج ارتفاع ضغط الدم الأولي وتضخم البروستاتا الحميد. وتُستخدم مضادات مستقبلات بيتا في مجموعة متنوعة من الحالات السريرية، وهي راسخة في علاج ارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب الإقفارية واضطرابات نظم القلب والاضطرابات الغدد الصماء والعصبية والجلوكوما وغيرها من الحالات.

يتوجه المؤلف بالشكر إلى الدكتور ديفيد روبرتسون، على مساهماته في الإصدارات السابقة من هذا الفصل*

BASIC PHARMACOLOGY OF THE ALPHA-RECEPTOR ANTAGONIST DRUGS

آلية العمل

قد تكون مضادات مستقبلات ألفا قابلة للعكس أو غير قابلة للعكس في تفاعلها مع هذه المستقبلات. تنفصل المضادات القابلة للعكس عن المستقبلات، ويمكن التغلب على الحصار بتركيزات عالية بما فيه الكفاية من المحفزات؛ أما الأدوية غير القابلة للعكس فلا تنفصل ولا يمكن التغلب عليها. يعد الفينوتولامين والبرازوسين (الشكل 1-10) من الأمثلة على المضادات القابلة للعكس. يشكل الفينوكسي بنزامين وسيط إيثيلين إيمونيوم تفاعلي (انظر الشكل 1-10) يرتبط تساهميًا بمستقبلات ألفا، مما يؤدي إلى حصار غير قابل للعكس. يوضح الشكل 2-10 تأثيرات الدواء القابل للعكس بالمقارنة مع تأثيرات العامل غير القابل للعكس

الشكل 1-10

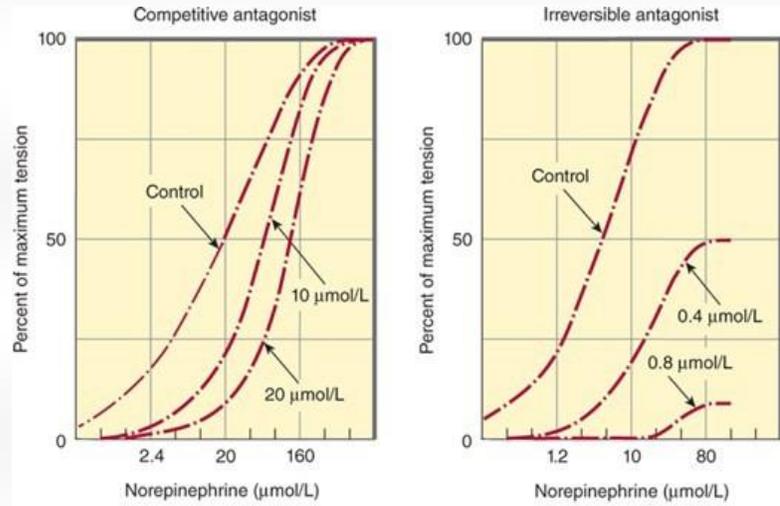
.بنية العديد من الأدوية التي تمنع مستقبلات ألفا

الشكل 2-10

منحنيات استجابة الجرعة للنورإبينفرين في وجود عقارين مختلفين لحجب مستقبلات ألفا. تم قياس التوتر الناتج في شرائح معزولة من طحال القطط، وهو نسيج غني بمستقبلات ألفا، استجابة لجرعات متدرجة من النورإبينفرين. على اليسار: تولازولين، وهو مانع قابل للعكس، حرك المنحنى إلى اليمين دون تقليل الاستجابة القصوى عند وجوده بتركيزات 10 و20 ميكرومول/لتر. على اليمين ديبينامين، وهو نظير للفينوكسي بنزامين ولا رجعة فيه في تأثيره، قلل من الاستجابة القصوى التي يمكن تحقيقها في كلا التركيبين المختبرين. (أعيد إنتاجه بإذن من بيكرتون آر كيه: استجابة شرائح معزولة من طحال القطط للأدوية المحاكية للودي ومضاداتها

مجلة الأدوية التجريبية

1963142:99110(.)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

وكما ناقشنا في الفصلين الأول والثاني، فإن مدة عمل المضاد القابل للعكس تعتمد إلى حد كبير على نصف عمر الدواء في الجسم ومعدل انفصاله عن مستقبله: فكلما كان نصف العمر أقصر، كلما كان الوقت الذي يستغرقه تبدد تأثيرات الدواء أقل. وعلى النقيض من ذلك، قد تستمر تأثيرات المضاد غير القابل للعكس لفترة طويلة بعد تطهير الدواء من البلازما. وفي حالة الفينوكسي بنزامين، فإن استعادة استجابة الأنسجة بعد حصار مستقبلات ألفا المكثف تعتمد على تخليق مستقبلات جديدة، وهو ما قد يستغرق عدة أيام وقد يكون معدل عودة استجابة مستقبلات ألفا 1 الأدرينالية مهماً بشكل خاص في المرضى الذين يعانون من حدث قلبي وعائي مفاجئ أو الذين أصبحوا مرشحين لجراحة عاجلة.

التأثيرات الدوائية

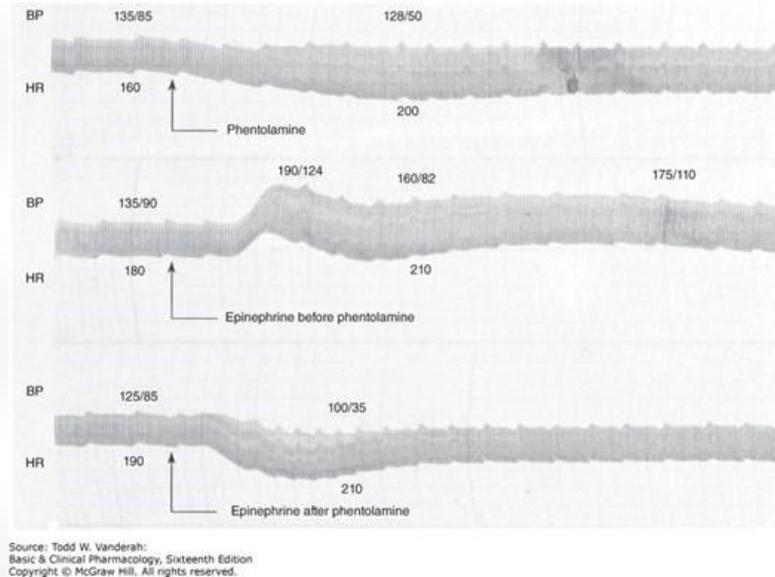
أ. التأثيرات القلبية الوعائية

ولأن النغمة الشريانية والوريدية تتحدد إلى حد كبير بواسطة مستقبلات ألفا على العضلات الملساء الوعائية، فإن الأدوية المضادة لمستقبلات ألفا تسبب انخفاض المقاومة الوعائية الطرفية وضغط الدم (الشكل 10-3). ويمكن لهذه الأدوية أن تمنع التأثيرات الضاغطة للجرعات المعتادة من منبهات ألفا؛ وفي حالة منبهات ذات تأثيرات ألفا وبيتا 2 (مثل الأدرينالين)، فإن المنبهات الانتقائية لمستقبلات ألفا قد تحول استجابة ضاغطة إلى استجابة مثبتة (انظر الشكل 10-3)؛ وهو يوضح كيف أن تنشيط كل من مستقبلات ألفا وبيتا في الأوعية الدموية قد يؤدي إلى استجابات معاكسة، وأن حصار مستقبلات ألفا الأدرينالية يكشف عن تأثيرات الأدرينالين على مستقبلات بيتا. وتعمل مضادات مستقبلات ألفا (الجدول 10-1) على حجب تضيق الأوعية الدموية بواسطة الجهاز الودي، مما يتسبب في انخفاض ضغط الدم. إن انخفاض ضغط الدم يكون أعظم في المواقف التي يعتمد فيها ضغط الدم على زيادة النشاط الودي. وقد يحدث هذا، على سبيل المثال، عند الوقوف عندما يتم الحفاظ على ضغط الدم عن طريق تنشيط الودي للتعويض عن تجمع الدم بسبب الجاذبية في الجزء السفلي من الجسم. وبالتالي، يمكن لمضادات مستقبلات الأدرينالية ألفا أن تسبب انخفاض

ضغط الدم الانتصابي عن طريق منع انقباض الأوعية الدموية الطرفية التي يتوسطها الودي وانقباض الأوردة الحشوية. ولأن مستقبلات بيتا غير معارضة، فإن هذا يرتبط بتسرع القلب التعويضي الناجم عن انعكاس الضغط

الشكل 3-10

أعلى: تأثيرات الفينوتولامين، وهو عقار يمنع مستقبلات ألفا، على ضغط الدم لدى كلب مخدر. يتم إثبات عكس تأثير الأدرينالين من خلال التتبعات التي تظهر الاستجابة للأدرينالين قبل (الوسط) وبعد (الأسفل) الفينوتولامين. جميع الأدوية التي يتم إعطاؤها عن طريق الوريد. ضغط الدم؛ معدل ضربات القلب



الجدول 1-10

الانتقائية النسبية للمضادات لمستقبلات الأدرينالية

Drugs	Receptor Affinity
Alpha antagonists	
Prazosin, terazosin, doxazosin	$\alpha_1 \gg \alpha_2$
Phenoxybenzamine	$\alpha_1 > \alpha_2$
Phentolamine	$\alpha_1 = \alpha_2$
Yohimbine, tolazoline	$\alpha_2 \gg \alpha_1$
Mixed antagonists	
Labetalol, carvedilol	$\beta_1 = \beta_2 \geq \alpha_1 > \alpha_2$
Beta antagonists	
Metoprolol, acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, celiprolol, esmolol, nebivolol	$\beta_1 \gg \beta_2$
Propranolol, carteolol, nadolol, penbutolol, pindolol, timolol	$\beta_1 = \beta_2$
Butoxamine	$\beta_2 \gg \beta_1$

ب. تأثيرات أخرى

يؤدي حصار مستقبلات ألفا في الأنسجة غير القلبية إلى انقباض حدقة العين (صغر حجم حدقة العين) واحتقان الأنف. يتم التعبير عن مستقبلات ألفا 1 في قاعدة المثانة والبروستاتا، ويؤدي حصارها إلى تقليل مقاومة تدفق البول. لذلك، تُستخدم حاصرات ألفا. علاجًا لعلاج احتباس البول بسبب تضخم البروستاتا (انظر أدناه).

SPECIFIC AGENTS

يرتبط فينوكسي بنزامين تساهميًا بمستقبلات ألفا، مما يسبب حصارًا لا رجعة فيه لمدة طويلة (14-48 ساعة أو أكثر). وهو انتقائي إلى حد ما لمستقبلات ألفا 1 ولكن بدرجة أقل من البرازوسين (انظر الجدول 10-1). كما يثبط الدواء إعادة امتصاص النورإبينفرين

والأستيل (H1) المنطلق بواسطة النهايات العصبية الأدرينالية قبل المشبكية. كما يحجب فينوكسي بنزامين مستقبلات الهيستامين كولين والسيروتونين (انظر الفصل 16)، ولكن التأثير الأكثر أهمية هو التخفيف من تضيق الأوعية الدموية الناجم عن الكاتيكولامين. في حين أن الفينوكسي تتوسطها مستقبلات ألفا. التأثير الأكثر أهمية هو التخفيف من تضيق الأوعية الدموية الناجم عن الكاتيكولامين. في حين أن الفينوكسي بنزامين يسبب انخفاضًا بسيطًا نسبيًا في ضغط الدم لدى الأفراد الطبيعيين في وضع الاستلقاء (عندما يكون النغمة الودية منخفضة) فإنه يقلل ضغط الدم عندما يكون النغمة الودية عالية، على سبيل المثال، نتيجة للوضع المستقيم أو بسبب انخفاض حجم الدم

يتم امتصاص فينوكسي بنزامين بعد تناوله عن طريق الفم، على الرغم من أن التوافر البيولوجي منخفض؛ وخصائصه الدوائية الحركية الأخرى غير معروفة جيدًا. يستخدم فينوكسي بنزامين بشكل حصري تقريبًا في علاج ورم القواتم (انظر أدناه). تتبع معظم الآثار الضارة للفينوكسي بنزامين من تأثيره على مستقبلات ألفا؛ وأهمها انخفاض ضغط الدم الانتصابي وتسارع القلب. يحدث أيضًا احتقان الأنف وتثبيط القذف. نظرًا لأن فينوكسي بنزامين يدخل الجهاز العصبي المركزي، فقد يسبب التعب والتهديئة والغثيان. فينوتولامين هو مضاد تنافسي قوي لكل من مستقبلات ألفا 1 وألفا 2 (انظر الجدول 1-10). يقلل فينوتولامين من المقاومة الطرفية من خلال حصار مستقبلات ألفا 1 وربما مستقبلات ألفا 2 على العضلات الملساء الوعائية. ويعود تحفيزه للقلب إلى معاداة مستقبلات ألفا 2 قبل المشبكية

(مما يؤدي إلى زيادة إطلاق النورإبينفرين من الأعصاب الودية) وتنشيط الجهاز الودي من آليات رد الفعل الضغطي. كما أن للفينوتولامين تأثيرات مثبطة طفيفة على مستقبلات السيروتونين وتأثيرات منشطة على مستقبلات المسكارين ومستقبلات الهيستامين ترتبط التأثيرات السلبية الرئيسية للفينوتولامين بالتحفيز القلبي التعويضي، والذي قد يسبب تسرع القلب الشديد، وعدم H1 و H2 انتظام ضربات القلب، ونقص تروية عضلة القلب. يتوفر الفينوتولامين للإعطاء عن طريق الوريد فقط، ويستخدم الآن نادرًا لعلاج ورم القواتم وحالات الطوارئ الأخرى المرتبطة بارتفاع ضغط الدم.

تتميز البرازوسين، والتيرازوسين، والدوكسازوسين بانتقائيتها العالية لمستقبلات ألفا 1. تعمل هذه الأدوية على توسيع العضلات الملساء الشريانية والوريدية، وكذلك العضلات الملساء في البروستاتا، بسبب حصار مستقبلات ألفا 1. تُستخدم هذه الأدوية كعلاج ثانوي لارتفاع ضغط الدم (انظر الفصل 11) وفي الرجال الذين يعانون من أعراض احتباس البول بسبب تضخم البروستاتا الحميد يتم استقلاب البرازوسين على نطاق واسع في البشر؛ بسبب التحلل الأيضي بواسطة الكبد، يتوفر حوالي 50٪ فقط من الدواء (BPH). بعد تناوله عن طريق الفم. يبلغ عمر النصف حوالي 3 ساعات. يتمتع الترازوسين بتوافر حيوي مرتفع ولكنه يتم استقلابه على نطاق واسع في الكبد، مع إفراز جزء صغير فقط من الدواء غير المتغير في البول. يبلغ عمر النصف للترازوسين 9-12 ساعة. يبلغ عمر النصف للدوكسازوسين حوالي 22 ساعة. يتميز هذا الدواء بتوافر بيولوجي معتدل ويتم استقلابه على نطاق واسع، مع إفراز كمية قليلة جدًا من الدواء الأصلي في البول أو البراز.

تامسولوسين هو مضاد تنافسي لمستقبلات ألفا 1 ببنية مختلفة تمامًا عن بنية معظم حاصرات مستقبلات ألفا 1 الأخرى. يتمتع بتوافر حيوي مرتفع ونصف عمر يتراوح بين 9 و15 ساعة. يتم استقلابه على نطاق واسع في الكبد. يتمتع تامسولوسين بتقارب أعلى، يؤدي هذا إلى فعالية أكبر في تثبيط تقلص العضلات الملساء في البروستاتا. B. مقارنة بالنوع الفرعي ألفا 1 D وألفا 1 A لمستقبلات ألفا 1. مقابل العضلات الملساء الوعائية A والتي يتم توسطها بواسطة النوع الفرعي ألفا 1. لذلك، بالمقارنة مع مضادات أخرى، يكون تأثير تامسولوسين على ضغط الدم أثناء الوقوف أقل لدى المرضى. ومع ذلك، يجب توخي الحذر عند استخدام أي مضاد ألفا في المرضى الذين يعانون من ضعف وظيفة الجهاز العصبي الودي. تشير الدراسات الوبائية الحديثة إلى زيادة خطر انخفاض ضغط الدم الانتصابي بعد فترة وجيزة من بدء العلاج. المرضى الذين يتناولون تامسولوسين ويخضعون والتي تتميز بانتفاخ القزحية، (IFIS) لجراحة إعتام عدسة العين لديهم خطر أعلى للإصابة بمتلازمة القزحية المترهلة أثناء الجراحة المترهلة، والميل إلى تدلي القزحية، وانقباض حدقة العين التدريجي أثناء الجراحة. تزيد هذه التأثيرات من خطر جراحة إعتام عدسة العين، ويوصي البعض بالتوقف عن تناول تامسولوسين لعدة أسابيع قبل جراحة إعتام عدسة العين، ولكن فوائد التوقف عن تناول الدواء لم تثبت بعد.

OTHER ALPHA-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS

معتمد للاستخدام في تضخم البروستاتا الحميد. يبلغ التوافر البيولوجي له حوالي $\alpha 1$ ألفوزوسين هو مشتق انتقائي من الكينازولين في الأفراد QT ويتم استقلابه على نطاق واسع، ويبلغ عمر النصف لإزالته حوالي 5 ساعات. قد يزيد من خطر إطالة فترة، 60% ويستخدم أيضًا في علاج تضخم البروستاتا الحميد. إندورامين $\alpha 1A$ المعرضين. يشبه سيلودوسين تامسولوسين في حجب مستقبلات له أيضًا فعالية كمضاد لارتفاع ضغط الدم. إنه غير متوفر في الولايات المتحدة. أورابيديل هو $\alpha 1$ هو مضاد انتقائي آخر لمستقبلات $\beta 1$. وتأثير مضاد ضعيف عند مستقبلات HT1A و 5 $\alpha 2$ (تأثيره الأساسي) وله أيضًا تأثيرات ضعيفة لمستقبلات $\alpha 1$ مضاد لمستقبلات. يستخدم في أوروبا كعامل مضاد لارتفاع ضغط الدم ولتضخم البروستاتا الحميد.

إن لايبتيالول وكارفيديبول لهما تأثيرات انتقائية لمستقبلات ألفا 1 ومضادة لمستقبلات بيتا؛ وسوف نناقش هذه التأثيرات أدناه. أما الأدوية المضادة للذهان مثل الكلوربيرومازين والهالوبيريديول فهي مضادات قوية لمستقبلات الدوبامين ولكنها أيضًا مضادات لمستقبلات ألفا. وعلى نحو مماثل، فإن عقار ترازودون المضاد للاكتئاب لديه القدرة على حجب مستقبلات ألفا 1. وربما يساهم هذا الإجراء في بعض آثارها الضارة، وخاصة انخفاض ضغط الدم الانتصابي. كما تسبب مشتقات الإرغوت، مثل الإرغوتامين. والديهيدروإرغوتامين، حصارًا عكسيًا لمستقبلات ألفا، ربما من خلال تأثير ناهض جزئي (انظر الفصل 16)

يستخدم أحياناً في علاج انخفاض ضغط الدم الانتصابي لأنه يعزز إطلاق النورإبينفرين. α_2 اليوهيمين هو مضاد انتقائي لمستقبلات من خلال حصار مستقبلات ألفا 2 في كل من الجهاز العصبي المركزي (زيادة تنشيط الجهاز العصبي الودي المركزي) والمحيطي (تعزيز إطلاق النورإبينفرين من الألياف النورأدرينالينية). ولأنه عكسه الدوائي، فإن اليوهيمين يعكس التأثيرات الخافضة للضغط لمحفزات مستقبلات ألفا 2 الأدرينالية مثل الكلونيدين. ويستخدم في الطب البيطري لعكس التخدير الناتج عن زيلزين، وهو محفز ألفا 2. كان يستخدم على نطاق واسع في السابق لعلاج ضعف الانتصاب عند الذكور ولكن حلت محلها مثبطات الفوسفوديستراز 5 مثل السيلدينافيل (انظر الفصل 12)، وتم سحبه من السوق في الولايات المتحدة لأسباب مالية فقط. وهو متاح كمكمل "غذائي" ومن خلال صيدليات التركيب.

CLINICAL PHARMACOLOGY OF THE ALPHA-RECEPTOR-BLOCKING DRUGS

ورم القواتم

ورم القواتم هو ورم يصيب نخاع الغدة الكظرية أو الخلايا العقدية الودية. يفرز الورم الكاتيكولامينات، وخاصة النورأدرينالين والأدرينالين. يعاني المرضى المصابون بهذا الورم من العديد من الأعراض والعلامات التي تشير إلى زيادة الكاتيكولامينات، بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم المتقطع أو المستمر، والصداع، والخفقان، وزيادة التعرق. قد يحدث إطلاق الكاتيكولامينات المخزنة من ورم القواتم استجابة للضغط البدني، أو التحفيز الكيميائي، أو بشكل تلقائي. كان المريض في دراسة الحالة في بداية هذا الفصل يعاني من ورم القواتم الكظري الأيسر الذي تم تحديده عن طريق التصوير. بالإضافة إلى ذلك، كان لديه مستويات مرتفعة من النورأدرينالين والأدرينالين في البلازما والبول، ومستقلباتهما، نورميتانيفرين وميتانيفرين.

يتم تأكيد تشخيص ورم القواتم على أساس ارتفاع مستويات النورإبينفرين والأدرينالين والميتانفرين والنورميتانفرين في البلازما أو البول (انظر الفصل 6). بمجرد التشخيص كيميائياً، تشمل التقنيات المستخدمة لتحديد موقع ورم القواتم التصوير المقطعي المحوسب وهو ركيزة، *metaiodobenzylguanidine (MIBG)* والتصوير بالرنين المغناطيسي والمسح باستخدام علامات إشعاعية مثل 131. ناقلة للنورإبينفرين يتم امتصاصها بواسطة الخلايا السرطانية وبالتالي فهي عامل تصوير مفيد لتحديد موقع ورم القواتم.

إن مضادات مستقبلات ألفا مفيدة للغاية في إدارة المرضى المصابين بورم القواتم قبل الجراحة (الشكل 10-4). الاستخدام السريري الرئيسي للفينوكسي بزامين هو في إدارة ورم القواتم. يساعد تناوله في فترة ما قبل الجراحة في السيطرة على ارتفاع ضغط الدم وبميل إلى عكس التغيرات المزمنة الناتجة عن إفراز الكاتيكولامين المفرط مثل انكماش حجم البلازما. علاوة على ذلك، قد يمنع ارتفاع ضغط الدم الذي يمكن أن يحدث عن طريق التلاعب بالورم أثناء الجراحة. يمكن زيادة الجرعات الفموية البالغة 10 مجم / يوم على فترات

عدة أيام حتى يتم التحكم في ارتفاع ضغط الدم، لمدة 1-3 أسابيع قبل الجراحة. عادة ما تكون الجرعة الأقل من 100 مجم / يوم كافية لتحقيق مستويات كافية من مستقبلات ألفا.

قد يكون من الضروري استخدام حاصرات بيتا قبل إنشاء حصار مستقبلات ألفا، ولكن قد تكون هناك حاجة لجرعات تصل إلى 240 مجم/يوم في بعض المرضى. قد يستجيب ارتفاع ضغط الدم لدى مرضى ورم القواتم أيضًا لمضادات ألفا 1 الانتقائية القابلة للعكس أو لمضادات قنوات الكالسيوم التقليدية. تشير الدراسات الرصدية إلى أن التحكم في ارتفاع ضغط الدم دون فينوكسي بنزامين لتجنب تأخير الجراحة هو نهج بديل يمكن تنفيذه بأمان. لا ينبغي استخدام مضادات بيتا قبل إنشاء حصار مستقبلات ألفا الفعال، حيث يمكن أن يؤدي حصار مستقبلات بيتا غير المعارض نظرًا إلى ارتفاع ضغط الدم بسبب زيادة تضيق الأوعية الدموية. قد تكون مضادات بيتا مطلوبة بعد بدء حصار مستقبلات ألفا لعكس التأثيرات القلبية للكاتيكولامينات الزائدة. يمكن أن يكون فينوكسي بنزامين مفيدًا جدًا في العلاج المزمن لورم القواتم غير القابل للجراحة أو النقيلي.

الشكل 10-4

تأثيرات الفينوكسي بنزامين (ديبنزولين) على ضغط الدم لدى مريض مصاب بورم القواتم. بدأ إعطاء جرعات الدواء في الأسبوع الرابع كما هو موضح بالشريط المظلل. يتم الإشارة إلى ضغوط الانقباض والانقباض في وضع الاستلقاء بواسطة الدوائر، ويتم الإشارة إلى ضغوط الوقوف بواسطة المثلثات والمنطقة المظللة. لاحظ أن عقار حاصرات ألفا أدى إلى خفض ضغط الدم بشكل كبير. ربما يرجع الانخفاض في انخفاض ضغط الدم الانتصابي، والذي كان ملحوظًا قبل العلاج، إلى تطبيع حجم الدم، وهو متغير ينخفض أحيانًا بشكل ملحوظ لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الناجم عن ورم القواتم منذ فترة طويلة. (من حوليات الطب الباطني إنجلمان إي، شوردمسا إيه: العلاج الطبي المزمن لورم القواتم، 61(2):229. حقوق الطبع والنشر © 1964. جميع الحقوق محفوظة.) (amethyltyrosine) أعيد طبعها بإذن من الكلية الأمريكية للأطباء، المحدودة) يتم علاج ورم القواتم أحيانًا بالميتيروسين وهو نظير ألفا ميثيل للتيروسين. هذا العامل هو مثبط تنافسي لتيروسين هيدروكسيلاز، وهي الخطوة التي تحدد معدل تخليق الدوبامين والنورادرينالين والأدرينالين (انظر الشكل 6-5). الميتيروسين مفيد بشكل خاص في المرضى الذين يعانون من أعراض ورم القواتم غير القابل للجراحة أو النقيلي. نظرًا لأنه لديه إمكانية الوصول إلى الجهاز العصبي المركزي، يمكن أن يسبب الميتيروسين تأثيرات خارج هرمية بسبب انخفاض مستويات الدوبامين.

حالات الطوارئ المتعلقة بارتفاع ضغط الدم

إن الأدوية المضادة لمستقبلات ألفا لها تطبيق محدود في علاج حالات ارتفاع ضغط الدم الطارئة، ولكن تم استخدام لايبتيالول في هذا السياق (انظر الفصل 11). من الناحية النظرية، تكون مضادات مستقبلات ألفا أكثر فائدة عندما يعكس ارتفاع ضغط الدم تركيزات زائدة من مستقبلات ألفا، على سبيل المثال، في ورم القواتم، أو الجرعة الزائدة من الأدوية المقلدة للودي، أو سحب الكلونيدين. ومع ذلك، فإن الأدوية الأخرى مفضلة بشكل عام لأن الخبرة الكبيرة ضرورية لاستخدام أدوية مضادات مستقبلات ألفا بأمان في هذه السياقات.

ارتفاع ضغط الدم المزمن

إن أعضاء عائلة البرازوسين من مضادات ألفا 1 الانتقائية هي أدوية فعالة في علاج ارتفاع ضغط الدم الجهازى الخفيف إلى المتوسط (انظر)

الفصل 11). وهي عموماً جيدة التحمل، ولكن لا يُنصح بها عادةً كعلاج أولي أو علاج وحيد لارتفاع ضغط الدم لأن الفئات الأخرى من مضادات ارتفاع ضغط الدم أكثر فعالية في منع فشل القلب والسكتة الدماغية. ويتمثل التأثير الضار الرئيسي لها في انخفاض ضغط الدم الانتصابى، والذي قد يكون شديدًا بعد الجرعات القليلة الأولى ولكنه نادر الحدوث ما لم يكن لدى المرضى ضعف في ردود الفعل اللاإرادية. يجب فحص التغيرات الانتصابية في ضغط الدم بشكل روتيني في أي مريض يعالج من ارتفاع ضغط الدم. لا تُستخدم مضادات ألفا غير الانتقائية في ارتفاع ضغط الدم الأولي.

مرض الأوعية الدموية الطرفية

لا يبدو أن الأدوية التي تحجب مستقبلات ألفا فعالة في علاج مرض الانسداد الوعائى المحيطي الذي يتميز بتغيرات مورفولوجية تحد من تدفق الدم في الأوعية. في بعض الأحيان، يستفيد الأفراد المصابون بظاهرة رينود وغيرها من الحالات التي تنطوي على تشنج وعائى عكسي مفرط في الدورة الدموية المحيطية من البرازوسين أو الفينوكسي بنزامين، على الرغم من أن حاصرات قنوات الكالسيوم قد تكون مفضلة لمعظم المرضى.

انسداد المسالك البولية

تضخم البروستاتا الحميد شائع بين الرجال الأكبر سنًا. هناك العديد من العلاجات الجراحية الفعالة في تخفيف الأعراض البولية لتضخم البروستاتا الحميد؛ ومع ذلك، فإن العلاج الدوائى فعال في العديد من المرضى. تتضمن آلية العمل في تحسين تدفق البول عكسًا جزئيًا لانقباض العضلات الملساء في البروستاتا المتضخمة وفي قاعدة المثانة. وقد اقترح أن بعض مضادات مستقبلات ألفا 1 قد يكون لها تأثيرات إضافية على الخلايا في البروستاتا تساعد في تحسين الأعراض.

تعتبر البرازوسين والدوكسازوسين والتيرازوسين جميعها فعالة في علاج مرضى تضخم البروستاتا الحميد. وتعتبر هذه الأدوية مفيدة بشكل خاص في المرضى الذين يعانون أيضًا من ارتفاع ضغط الدم. وقد تكون مضادات مستقبلات ألفا 1 أ الانتقائية مثل تامسولوسين أكثر فعالية وأمانًا في علاج هذا المرض لأن هذا هو النوع الفرعى للمستقبلات الأكثر أهمية لانقباض العضلات الملساء في البروستاتا وكما هو موضح أعلاه، على الرغم من أن تامسولوسين له تأثير أقل في خفض ضغط الدم، إلا أنه يجب استخدامه بحذر في المرضى المعرضين لانخفاض ضغط الدم الانتصابى ويجب عدم استخدامه في المرضى الذين يخضعون لجراحة العيون.

تُستخدم أيضًا مضادات مستقبلات ألفا 1 الانتقائية في حصوات المسالك البولية لتحفيز توسع مجرى البول وتسهيل إخراج حصوات الكلى. ويبدو أن هذا النهج أقل فعالية في حالة الحصوات الأصغر (5 مم أو أصغر) مقارنة بالحصوات الأكبر (>5 مم).

إن مضادات ألفا 2 لا تتمتع بفائدة سريرية كبيرة. ولم تعد الأدوية الموصوفة التي تعمل بهذه الآلية متاحة، ولكن المستخلصات من لحاء شجرة اليوهيمبين تباع كمكملات غذائية وصحية، بزعم علاج ضعف الانتصاب، على الرغم من أن فعاليتها مشكوك فيها.

BASIC PHARMACOLOGY OF THE BETA-RECEPTOR ANTAGONIST DRUGS

تشارك مضادات مستقبلات بيتا في السمة المشتركة المتمثلة في معارضة تأثيرات الكاتيكولامينات على مستقبلات بيتا الأدرينالية. معظم الأدوية التي تحجب بيتا المستخدمة سريريًا هي مضادات نقية؛ أي أن احتلال مستقبل بيتا بواسطة مثل هذا الدواء لا يسبب تنشيط المستقبل. ومع ذلك، فإن بعضها منبهات جزئية؛ أي أنها تسبب تنشيطًا جزئيًا للمستقبل، وإن كان أقل من ذلك الذي تسببه المنبهات الكاملة الأدرينالين والأيزوبروتيرينول. وكما هو موضح في الفصل 2، تمنع المنبهات الجزئية تنشيط مستقبلات بيتا في وجود تركيزات عالية من الكاتيكولامين ولكنها تنشط المستقبلات بشكل معتدل في غياب المنبهات الذاتية. أخيرًا، تشير الأدلة إلى أن بعض حاصرات بيتا (على سبيل المثال، بيتاكسولول، ميتوبرولول) لها تأثير عكسي المحفزات - الأدوية التي تعمل على تثبيت التكوين غير النشط لمستقبلات بيتا، مما يقلل من نسبة المستقبلات النشطة، ولكن الأهمية السريرية لهذه الخاصية غير معروفة.

من الناحية الكيميائية، تشبه معظم الأدوية المثبطة لمستقبلات بيتا (الشكل 10-5) إيزوبروتيرينول إلى حد ما (انظر الشكل 9-4)، على الرغم من أن لها تأثيرات معاكسة. تختلف الأدوية المثبطة لمستقبلات بيتا في تقاربها النسبي لمستقبلات بيتا 1 وبيتا 2 (انظر الجدول 10-1) يتمتع بعضها بتقارب أعلى لمستقبلات بيتا 1 مقارنة بمستقبلات بيتا 2، وقد يكون لهذه الانتقائية آثار سريرية مهمة. نظرًا لأن (1-10) أيًا من مضادات مستقبلات بيتا المتاحة سريريًا ليس محددًا تمامًا لمستقبلات بيتا 1، فإن الانتقائية مرتبطة بالجرعة؛ فهي تميل إلى التضاؤل عند تركيزات الدواء الأعلى.

الشكل 10-5

هياكل بعض مضادات مستقبلات بيتا.
الخصائص الدوائية لمضادات مستقبلات بيتا

A. امتصاص

يتم امتصاص معظم الأدوية في هذه الفئة بشكل جيد بعد تناولها عن طريق الفم؛ وتصل إلى تركيزات الذروة بعد 1-3 ساعات من تناولها. وتتوفر مستحضرات ذات إطلاق متواصل من البروبرانولول والميتوبرولول

B. التوافر البيولوجي

يخضع بروبرانولول لاستقلاب كبدي مكثف (المرور الأول)؛ وتوافره البيولوجي منخفض نسبيًا (الجدول 10-2). تزداد نسبة الدواء الذي يصل إلى الدورة الدموية الجهازية مع زيادة الجرعة، مما يشير إلى أن آليات الاستخلاص الكبدية قد تصبح مشبعة. إحدى العواقب الرئيسية لانخفاض التوافر البيولوجي لبروبرانولول هي أن الإعطاء عن طريق الفم للدواء يؤدي إلى تراكيزات دوائية أقل بكثير مما يتم تحقيقه بعد الحقن الوريدي لنفس الجرعة. نظرًا لأن تأثير المرور الأول يختلف بين الأفراد، فهناك تباين فردي كبير في تراكيزات البلازما التي يتم تحقيقها بعد تناول بروبرانولول عن طريق الفم. لنفس السبب، يقتصر التوافر البيولوجي على درجات متفاوتة لمعظم مضادات بيتا باستثناء بيتاكسولول وبينبوتولول وبيندولول وسوتالول.

الجدول 10-2

خصائص العديد من الأدوية المثبطة لمستقبلات بيتا

Drugs	Selectivity	Partial Agonist Activity	Local Anesthetic Action	Lipid Solubility	Elimination Half-life	Approximate Bioavailability
Acebutolol	β_1	Yes	Yes	Low	3–4 hours	50
Atenolol	β_1	No	No	Low	6–9 hours	40
Betaxolol	β_1	No	Slight	Low	14–22 hours	90
Bisoprolol	β_1	No	No	Low	9–12 hours	80
Carteolol	None	Yes	No	Low	6 hours	85
Carvedilol ⁵	None	No	No	Moderate	7–10 hours	25–35
Celiprolol ⁶	β_1	Yes	No	Low	4–5 hours	70
Esmolol	β_1	No	No	Low	10 minutes	0
Labetalol ¹	None	Yes	Yes	Low	5 hours	30
Metoprolol Tartrate	β_1	No	Yes	Moderate	3–4 hours	50
Metoprolol Succinate	β_1	No	Yes	Moderate	~20 hours ⁷	50–70
Nadolol	None	No	No	Low	14–24 hours	33

⁵ Carvedilol and labetalol also cause α_1 -adrenoceptor blockade.

⁶ Not available in the USA.

⁷ Apparent half-life prolonged by extended-release preparation.

Nebivolol	β_1	? ^s	No	Low	11–30 hours	12–96
Penbutolol	None	Yes	No	High	5 hours	>90
Pindolol	None	Yes	Yes	Moderate	3–4 hours	90
Propranolol	None	No	Yes	High	3.5–6 hours	30s
Sotalol	None	No	No	Low	12 hours	90
Timolol	None	No	No	Moderate	4–5 hours	50

يعتمد التوافر البيولوجي على الجرعة 5

c. التوزيع والتخليص

تنتشر مضادات بيتا بسرعة وتتمتع بأحجام توزيع كبيرة. البروبرانولول والبينبوتولول محبان للدهون إلى حد كبير ويعبران حاجز الدم في الدماغ بسهولة (انظر الجدول 2-10). تتمتع معظم مضادات بيتا بنصف عمر في نطاق 3-10 ساعات. الاستثناء الرئيسي هو الإسمولول، الذي يتحلل بسرعة وله نصف عمر يبلغ حوالي 10 دقائق. يتم استقلاب البروبرانولول والميتوبرولول على نطاق واسع في هو عامل رئيسي يحدد الاختلافات بين الأفراد في CYP2D6 الكبد، مع ظهور القليل من الدواء غير المتغير في البول. النمط الجيني تصفية بلازما الميتوبرولول (انظر الفصلين 4 و 5). يُظهر الأيض الضعيف تركيزات بلازما أعلى بثلاثة أضعاف إلى عشرة أضعاف بعد تناول الميتوبرولول مقارنة بالأبيض المكثف. يتم استقلاب الأتينولول والسيليبيرولول والبيندولول بشكل أقل اكتمالاً. يُفرز نادولول دون تغيير في البول وله أطول عمر نصفي بين أي مضاد بيتا متاح (حتى 24 ساعة). ويطول عمر النصف لنادولول في الفشل الكلوي. وقد يطول التخلص من الأدوية مثل بروبرانولول في وجود أمراض الكبد، أو انخفاض تدفق الدم الكبدي، أو تثبيط إنزيمات الكبد. ومن الجدير بالذكر أن التأثيرات الدوائية الديناميكية لهذه الأدوية تطول أحياناً إلى ما هو أبعد من الوقت المتوقع من بيانات عمر النصف

الديناميكية الدوائية للأدوية المضادة لمستقبلات بيتا

ترجع أغلب تأثيرات هذه الأدوية إلى احتلال مستقبلات بيتا وحصارها. ومع ذلك، قد ترجع بعض التأثيرات إلى تأثيرات أخرى، بما في ذلك النشاط الجزئي للمنشطات عند مستقبلات بيتا وتأثيرات التخدير الموضعي لتثبيت الغشاء، والتي تختلف بين حاصرات بيتا (انظر الجدول 2-10).

أ. التأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي

تعمل أدوية حاصرات بيتا التي يتم إعطاؤها للمرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم على خفض ضغط الدم بشكل مزمن (انظر الفصل لا يتم فهم الآليات المعنية بشكل كامل ولكنها تشمل على الأرجح تثبيط إطلاق الرينين وتأثيراته في الجهاز العصبي المركزي. لا (11). تسبب هذه الأدوية عادة انخفاض ضغط الدم لدى الأفراد الأصحاء الذين لديهم ضغط دم طبيعي

إن مضادات مستقبلات بيتا لها تأثيرات بارزة على القلب (الشكل 10-6). وتعكس التأثيرات السلبية المؤثرة على التقلص العضلي نتيجة ذات صلة PR والزمني دور المستقبلات الكظرية في تنظيم هذه الوظائف. ويُعد تباطؤ التوصيل الأذيني البطيني مع زيادة فترة بحصار المستقبلات الكظرية في العقدة الأذينية البطينية. وفي الجهاز الوعائي، يعارض حصار مستقبلات بيتا توسع الأوعية الدموية بوساطة بيتا 2. وقد يؤدي هذا بشكل حاد إلى ارتفاع في المقاومة الطرفية من التأثيرات غير المعارضة التي يتوسطها مستقبل ألفا حيث يفرغ الجهاز العصبي الودي استجابة لانخفاض ضغط الدم بسبب انخفاض الناتج القلبي. وتعتبر مضادات مستقبلات بيتا ذات قيمة

كبيرة في علاج الذبحة الصدرية (انظر الفصل 12)، وقصور القلب المزمن (انظر الفصل 13)، وبعد احتشاء عضلة القلب (انظر الفصل 14). وترتبط التأثيرات المفيدة في هذه المواقف بحصار التأثيرات الضارة للكاتيكولامينات في القلب.

الشكل 6-10

تأثير حقنة الأدرينالين قبل وبعد إعطاء بروبرانولول في كلب تحت التخدير. في وجود عامل حاصر لمستقبلات بيتا، لم يعد الأدرينالين يزيد من قوة الانقباض (التي يتم قياسها بواسطة مقياس إجهاد متصل بجدار البطن) ولا يزيد من معدل ضربات القلب. لا يزال ضغط علم الأدوية لحصار بيتا Shanks RG. الدم مرتفعًا بسبب الأدرينالين لأن تضيق الأوعية الدموية لم يتم منعه. (أعيد إنتاجه بإذن من Am J Cardiol. 1966;316-308: (3) 18؛ الودي)

بشكل عام، على الرغم من أن التأثيرات الحادة لهذه الأدوية قد تشمل ارتفاع المقاومة الطرفية، فإن تناول الدواء بشكل مزمن يؤدي إلى انخفاض المقاومة الطرفية لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم. قد يكون هذا التأثير مرتبطًا بتثبيط إطلاق الرينين

B. التأثيرات على الجهاز التنفسي

إن حصار مستقبلات بيتا 2 في العضلات الملساء في الشعب الهوائية قد يؤدي إلى زيادة مقاومة مجرى الهواء، وخاصة في المرضى الذين يعانون من الربو. تتمتع مضادات مستقبلات بيتا 1 مثل ميتوبرولول وأتينولول بميزة على مضادات بيتا غير الانتقائية عندما يكون حصار مستقبلات بيتا 1 في القلب مرغوبًا فيه وحصار مستقبلات بيتا 2 غير مرغوب فيه. ومع ذلك، لا يوجد حاليًا مضاد انتقائي لمستقبلات بيتا 1 محدد بدرجة كافية لتجنب التفاعلات تمامًا مع مستقبلات بيتا 2 الأدرينالية. وبالتالي، يجب تجنب هذه الأدوية (COPD) بشكل عام في المرضى الذين يعانون من الربو. ومع ذلك، قد يتحمل بعض المرضى المصابين بمرض الانسداد الرئوي المزمن، حاصرات بيتا 1 الانتقائية، وقد تفوق الفوائد، على سبيل المثال في المرضى الذين يعانون من مرض القلب الإقفاري المصاحب المخاطر.

C. التأثيرات على العين

تعمل حاصرات بيتا على خفض ضغط العين، وخاصة في حالة الجلوكوما. وعادة ما تكون الآلية المحتملة هي انخفاض إنتاج الخلط المائي. (انظر علم الأدوية السريرية والصندوق: علاج الجلوكوما)

علاج الجلوكوما

يعتبر الجلوكوما أحد الأسباب الرئيسية للعمى. ويتمثل المظهر الأساسي للمرض في ارتفاع ضغط العين، والذي قد لا يسبب أي أعراض في البداية. وفي حالة عدم العلاج، يؤدي ارتفاع ضغط العين إلى تلف الشبكية والعصب البصري، مع تقييد المجالات البصرية، وفي النهاية العمى. ويمكن قياس ضغط العين بسهولة كجزء من الفحص الروتيني لطب العيون. وهناك نوعان رئيسيان من الجلوكوما: الجلوكوما ذات الزاوية المفتوحة والجلوكوما ذات الزاوية المغلقة (وتسمى أيضًا الزاوية الضيقة). ويرتبط النوع ذو الزاوية المغلقة بغرفة أمامية ضحلة، حيث يمكن للقزحية المتوسعة أن تسد مسار تصريف التدفق عند الزاوية بين القرنية والجسم الهدبي (انظر الشكل 6-9). ويرتبط هذا النوع بارتفاع حاد ومؤلم في الضغط، والذي يجب السيطرة عليه على أساس طارئ بالأدوية أو منعه عن طريق الإزالة الجراحية لجزء من القزحية (استئصال القزحية). والنوع ذو الزاوية المفتوحة من الجلوكوما هو حالة مزمنة، ويعتمد العلاج إلى حد كبير على الأدوية. نظرًا لأن ضغط العين يعتمد على التوازن بين دخول السوائل وتصريفها خارج العين، فإن الأدوية الموضعية تعمل إما عن طريق تقليل إفراز الخلط المائي (مضادات ألفا، وحاصرات بيتا، ومثبطات أنهيدراز الكربونيك) أو عن طريق كما هو موضح في الجدول 10-3. تعتبر، (ومقلدات الكولين، ومثبطات كيناز الرو، $F2\alpha$ نظائر البروستاجلاندين) تعزيز التدفق المائي البروستاجلاندينات الموضعية حاليًا الأدوية المفضلة لبدء العلاج لأنها فعالة ولها ملف آثار جانبية منخفض. لا تزال حاصرات بيتا تستخدم بشكل شائع في العلاج المركب وفي المرضى الذين لا يستطيعون تحمل تكاليف البروستاجلاندينات

الجدول 10-3

الأدوية الموضعية المستخدمة في الجلوكوما مفتوح الزاوية

Drugs	Mechanism	Comments
Beta Blockers		
Timolol, betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol	Decreased aqueous secretion from the ciliary epithelium	Use with caution in patients with bradycardia, heart block, heart failure, asthma, or obstructive airway disease
Alphaz agonists		
Apraclonidine, brimonidine	Decreased aqueous secretion and increased outflow	May be associated with greater incidence of adverse effects
Cholinomimetics		
Pilocarpine, carbachol	Ciliary muscle contraction and opening trabecular meshwork leading to increased outflow	Higher incidence of topical adverse effects
Prostaglandins		
Latanoprost, bimatoprost, travoprost, unoprostone, tafluprost	Increased outflow	Advantage of once-daily dosing, few adverse effects
Carbonic anhydrase inhibitors*		
Dorzolamide, brinzolamide	Decreased aqueous secretion	Not as effective as other drugs
Rho kinase inhibitors		
Netarsudil	Increased outflow	Relatively new drug, less long-term experience

تتوفر أيضًا مستحضرات فموية (أسيٹازولاميد وميثازولاميد) ولكنها قد تسبب آثارًا جانبية جهازية*

D. التأثيرات الأيضية والغدد الصماء

إن مضادات مستقبلات بيتا تمنع تحفيز الجهاز العصبي الودي لعملية تحلل الدهون. أما التأثيرات على عملية التمثيل الغذائي للكربوهيدرات فهي أقل وضوحاً، على الرغم من أن تحلل الجليكوجين في الكبد البشري يتم تثبيطه جزئياً على الأقل بعد حصار مستقبلات بيتا 2. إن استخدام مضادات مستقبلات بيتا قد يكون ضاراً في الاستجابة لنقص سكر الدم، وهو مصدر قلق سريري كبير في علاج مرضى السكري. ويرجع هذا جزئياً إلى أن المرضى الذين يتناولون حاصرات بيتا أقل قدرة على التعرف على الأعراض التحذيرية لنقص سكر الدم والتي تشمل تسرع القلب. إن الجلوكاجون هو الهرمون الأساسي المستخدم لمكافحة نقص سكر الدم؛ ومن غير الواضح إلى أي مدى تعيق مضادات بيتا التعافي من نقص سكر الدم، ولكن يجب استخدامها بحذر في مرضى السكري المعتمدين على الأنسولين. وقد يكون هذا مهماً بشكل خاص في مرضى السكري الذين لديهم احتياطي غير كاف من الجلوكاجون وفي المرضى الذين خضعوا لاستئصال البنكرياس لأن الكاتيكولامينات قد تكون العوامل الرئيسية في تحفيز إطلاق الجلوكوز من الكبد استجابة لنقص سكر الدم. قد تكون الأدوية الانتقائية لمستقبلات بيتا 1 أقل عرضة لتثبيط التعافي من نقص السكر في الدم

(VLDL) وقد ارتبط الاستخدام المزمن لمضادات مستقبلات بيتا بزيادة تركيزات البلازما من البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة للغاية وانخفاض تركيزات الكوليسترول الحميد. وكلا هذين التغيرين قد يكون غير مواتٍ من حيث خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية لا تتغير عموماً، إلا أن هناك انخفاضاً متغيراً في نسبة (LDL) الدمية. وعلى الرغم من أن تركيزات البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة الكوليسترول الحميد إلى الكوليسترول الضار، مما قد يزيد من خطر الإصابة بأمراض الشرايين التاجية. تميل هذه التغيرات إلى الحدوث مع كل من حاصرات بيتا الانتقائية وغير الانتقائية، على الرغم من أنها قد تكون أقل احتمالية للحدوث مع حاصرات بيتا التي تمتلك نشاطاً محاكياً للودي (المنشطات الجزئية). كما تعمل مضادات مستقبلات بيتا على تقليل إنفاق الطاقة أثناء الراحة، مما قد يساهم في زيادة الوزن.

باختصار، فإن مضادات مستقبلات بيتا لها تأثيرات أيضية سلبية يمكن أن تثبط استخدامها. ومع ذلك، فإن حاصرات بيتا الأحدث مثل ميتوبرولول وكارفيديلول وبيسوبرولول ونيبيفولول أقل عرضة للتأثيرات الأيضية السلبية. وعلاوة على ذلك، فإن التأثيرات المفيدة لهذه الأدوية، عند استخدامها في المرضى الذين يشار إليهم، مثل قصور القلب، عادة ما تتغلب على هذه المخاوف

E. BetaBlockade التأثيرات غير المرتبطة بـ

قد تكون مضادات بيتا 2 ذات النشاط الجزئي (بيندولول وغيره من الأدوية المذكورة في الجدول 102) مرغوبة لمنع التأثيرات غير المرغوبة مثل تفاقم الربو أو بطء القلب المفرط. ومع ذلك، قد لا تكون هذه الأدوية فعالة مثل مضادات بيتا 2 النقية في الوقاية الثانوية من احتشاء عضلة القلب. لم تؤكد التجارب السريرية لأدوية بيتا 2 الجزئية في ارتفاع ضغط الدم زيادة الفائدة

إن تأثير التخدير الموضعي، المعروف أيضًا باسم تأثير "تثبيت الغشاء"، هو أحد التأثيرات البارزة للعديد من حاصرات بيتا (انظر الجدول 10-2). هذا التأثير هو نتيجة للحصار الموضعي النموذجي لقنوات الصوديوم (انظر الفصل 26) ويمكن إثباته تجريبيًا في الخلايا العصبية المعزولة وعضلة القلب وغشاء العضلات الهيكلية. ومع ذلك، فمن غير المرجح أن يكون هذا التأثير مهمًا سريريًا، لأن التركيز في البلازما الذي يتم تحقيقه عادةً بهذه الطرق منخفض جدًا بحيث لا تكون التأثيرات التخديرية واضحة.

تتمتع بعض مضادات مستقبلات بيتا بتأثيرات حجب مستقبلات ألفا (كارفيديلول، لابيتالول)، أو تعزز إنتاج أكسيد النيتريك (نيبيفولول)، كما هو موضح أدناه. السوتالول هو مضاد غير انتقائي لمستقبلات بيتا يفتقر إلى التأثير المخدر الموضعي ولكنه يتمتع بتأثيرات مضادة لاضطراب النظم من الفئة الثالثة، مما يعكس حصار قنوات البوتاسيوم (انظر الفصل 14).

SPECIFIC AGENTS

بروبرانولول هو العقار النموذجي لحجب مستقبلات بيتا (انظر الجدول 10-2). وكما ذكرنا أعلاه، فإن التوافر البيولوجي للعقار منخفض ويعتمد على الجرعة. ويتوفر شكل طويل المفعول من بروبيرانولول، حيث يحدث امتصاص العقار على مدار فترة 24 ساعة وللعقار تأثيرات ضئيلة على مستقبلات ألفا والمسكارينية؛ ومع ذلك، فقد يحجب بعض مستقبلات السيروتونين في الدماغ، على الرغم من أن الأهمية السريرية غير واضحة. ولا يوجد له تأثير جزئي يمكن اكتشافه على مستقبلات بيتا.

إن الميتوبرولول والأتينولول والعديد من الأدوية الأخرى (انظر الجدول 10-2) أعضاء في المجموعة الانتقائية لمستقبلات بيتا 1. وقد تكون هذه العوامل أكثر أمانًا في المرضى الذين يعانون من تضيق القصبات الهوائية استجابةً للبروبرانولول. ونظرًا لأن انتقائيتها، لمستقبلات بيتا 1 متواضعة إلى حد ما، فيجب استخدامها بحذر شديد، إن أمكن، في المرضى الذين لديهم تاريخ من الربو. ومع ذلك، في المرضى المختارين المصابين بمرض الانسداد الرئوي المزمن، قد تتجاوز الفوائد المخاطر، على سبيل المثال، في المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب. قد تكون مضادات بيتا 1 الانتقائية مفضلة في المرضى المصابين بداء السكري أو أمراض الأوعية الدموية الطرفية عندما يكون العلاج بحاصرات بيتا مطلوبًا، لأن مستقبلات بيتا 2 مهمة على الأرجح في الكبد (التعافي من نقص السكر في الدم) والأوعية الدموية (توسع الأوعية الدموية). سيلبيرولول* هو مضاد انتقائي لمستقبلات بيتا 1 بقدرة متواضعة على تنشيط مستقبلات بيتا 2. هناك أدلة محدودة تشير إلى أن السيلبيرولول قد يكون له تأثير قابض قصبي أقل ضررًا في الربو وقد يعزز حتى توسع القصبات الهوائية.

الإسمولول هو مضاد انتقائي لمستقبلات بيتا 1 الأدرينالية ذو مفعول قصير للغاية. يحتوي هيكل الإسمولول على رابط إستر؛ حيث تقوم الإستريزات في خلايا الدم الحمراء باستقلاب الإسمولول بسرعة إلى مستقلب له تقارب منخفض لمستقبلات بيتا. وبالتالي، فإن الإسمولول له عمر نصف قصير (حوالي 10 دقائق) ومدة عمل قصيرة، بحيث يتم تحقيق تركيزات الحالة المستقرة بسرعة أثناء التسريب المستمر للإسمولول وتنتهي التأثيرات العلاجية للدواء بسرعة عند إيقاف التسريب. قد يكون الإسمولول أكثر أمانًا للاستخدام

من المضادات الأطول مفعولاً في المرضى المصابين بأمراض خطيرة والذين يحتاجون إلى مضاد لمستقبلات بيتا الأدرينالية. الإسمولول مفيد في السيطرة على عدم انتظام ضربات القلب فوق البطيني، وعدم انتظام ضربات القلب المرتبط بتسمم الغدة الدرقية، وارتفاع ضغط الدم أثناء الجراحة، ونقص تروية عضلة القلب في المرضى المصابين بأمراض حادة

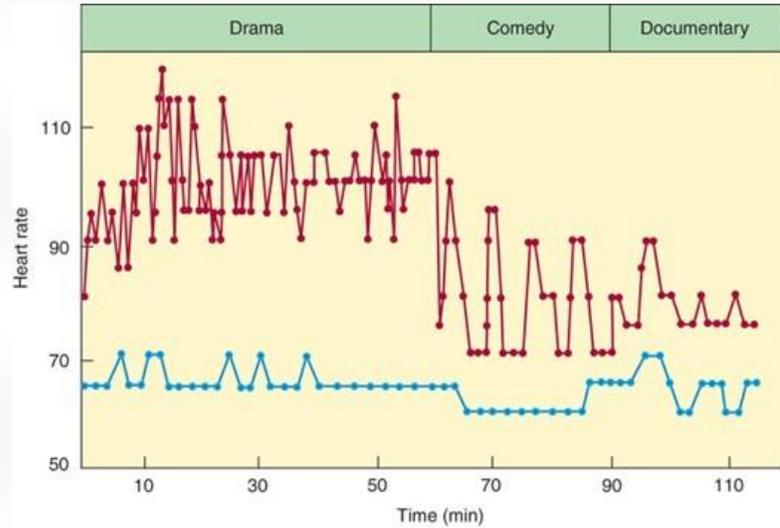
تعتبر أدوية بيندولول وأسيبوتولول وبينبوتولول وكارتولول وأوكسبرينولول* وسيلبرولول* ذات أهمية لأنها تمتلك نشاطاً جزئياً لمستقبلات بيتا. وعلى الرغم من أن هذه الأدوية المحفزة الجزئية قد تكون أقل عرضة للتسبب في بقاء القلب واضطرابات في الدهون في البلازما مقارنة بالمضادات النقية، إلا أن الأهمية السريرية الإجمالية للنشاط الودي الداخلي لا تزال غير مؤكدة. كما يعمل بيندولول وقد يعزز من تأثير أدوية مضادات الاكتئاب التقليدية. كما أن أسيبوتولول هو أيضاً HT1A على معارضة مستقبلات السيروتونين 5. مضاد انتقائي لمستقبلات بيتا 1

نيبيفولول هو أكثر حاصرات مستقبلات بيتا 1 الأدرينالية انتقائية، على الرغم من أن بعض مستقبلاته لا تتمتع بهذا المستوى من التحديد. يتمتع نيبيفولول بخاصية إضافية تتمثل في إثارة توسع الأوعية الدموية من خلال تعزيز إنتاج أكسيد النيتريك في الخلايا البطانية. قد يزيد نيبيفولول من حساسية الأنسولين ولا يؤثر سلباً على ملف الدهون. عند تأثيرات حجب بيتا المكافئة، لا يرتبط نيبيفولول بانخفاض حساسية الأنسولين وزيادة الإجهاد التأكسدي الناتج عن ميتوبرولول في المرضى المصابين بمتلازمة التمثيل الغذائي.

تتسبب أدوية حاصرات بيتا الأخرى في توسع الأوعية الدموية عن طريق معارضة مستقبلات ألفا الأدرينالية. لبيتالول هو مضاد عكسي لمستقبلات الأدرينالية متاح كمزيج راسمي من زوجين من الأيزومرات الكيرالية (يحتوي الجزيء على مركزين لعدم التماثل) هو حاصر قوي (R,R) هو حاصر قوي لمستقبلات ألفا، والأيزومر (S,R) غير نشطة تقريباً، الأيزومر (R,S) و (S,S) الأيزومرات لمستقبلات بيتا. إن تقارب لبيتالول لمستقبلات ألفا أقل من تقارب الفينيتولامين، لكن لبيتالول انتقائي لمستقبلات ألفا 1. قوته في حجب بيتا أقل إلى حد ما من قوة بروبرانولول. يصاحب انخفاض ضغط الدم الناجم عن لبيتالول تسرع قلب أقل مما يحدث مع الفينيتولامين وحاصرات ألفا المماثلة

كارفيديلول، وميدروكسالول،* وبيوسيندولول* هي مضادات غير انتقائية لمستقبلات بيتا مع بعض القدرة على حجب مستقبلات ألفا الأدرينالية. يعمل كارفيديلول على تثبيط أفعال الكاتيكولامينات بشكل أكثر فعالية عند مستقبلات بيتا مقارنة بمستقبلات ألفا 1 1 يبلغ عمر النصف للدواء 6-8 ساعات. يتم استقلابه على نطاق واسع في الكبد، ويلاحظ استقلاب انتقائي لجزيئه. نظراً لأن استقلاب والأدوية التي تثبط نشاط هذا الإنزيم (مثل الكينيدين والفلوكستين، انظر CYP2D6 كارفيديلول يتأثر بالتعددات الشكلية في نشاط (R) الفصل 4)، فقد تحدث تفاعلات دوائية. يبدو أن كارفيديلول أيضاً يضعف بيروكسيد الدهون الذي تبدأه الجذور الحرة للأكسجين ويثبط تكوين ميتوئيدات العضلات الملساء الوعائية بشكل مستقل عن حصار المستقبلات الأدرينالية. وقد تساهم هذه التأثيرات في الفوائد السريرية للدواء في علاج قصور القلب المزمن (انظر الفصل 13)

تيمولول هو حاصرات بيتا غير انتقائية بدون نشاط تخدير موضعي، وهي خاصة مفيدة عند إعطائها موضعياً في العين لعلاج الجلوكوما لأن التخدير المزمن للقرنية، الذي يقضي على ردود أفعالها الوقائية، سيكون غير مرغوب فيه. يتميز نادولول بمدة تأثيره

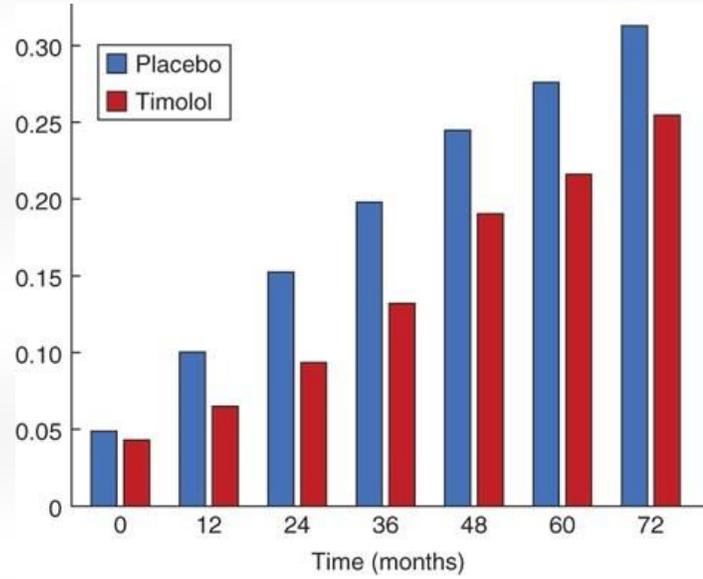


Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

تشير العديد من الدراسات الاستشرافية واسعة النطاق إلى أنه بالإضافة إلى تخفيف الأعراض، تعمل مضادات مستقبلات بيتا، الأدرينالية على تقليل حجم الاحتشاء والوفيات الحادة عند إعطائها في وقت مبكر أثناء احتشاء عضلة القلب الحاد. في هذا السياق تشمل موانع الاستعمال النسبية بطء القلب وانخفاض ضغط الدم وفشل البطين الأيسر المعتدل أو الشديد والصدمة وانسداد القلب وأمراض مجرى الهواء النشط. كما تعمل على تحسين البقاء على قيد الحياة عند إعطائها بشكل مزمن للمرضى الذين أصيبوا باحتشاء عضلة القلب أو لأولئك الذين يعانون من قصور القلب مع انخفاض كسر القذف (الشكل 108). يستخدم مضاد مستقبلات بيتا الأدرينالية ميتوبولول بشكل شائع لهذا الغرض. كما أن أتينولول وتيمولول فعالان أيضًا. يعاني أتينولول من عيب يتمثل في أنه يتم تصفيته عن طريق الكلى ويجب تعديل جرعته لدى المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي

الشكل 8-10

أظهرت دراسة تأثير علاج حاصرات بيتا على معدلات الوفيات التراكمية لجميع الأسباب على مدى 6 سنوات بين 1884 مريضًا نجوا من احتشاء عضلة القلب. تم توزيع المرضى بشكل عشوائي على العلاج باستخدام دواء وهمي (الشريط الأزرق) أو تيمولول (الشريط الأحمر).



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

عدم انتظام ضربات القلب

غالبًا ما تكون مضادات بيتا فعالة في علاج عدم انتظام ضربات القلب فوق البطيني والبطيني (انظر الفصل 14). وقد اقترح أن تحسن معدلات البقاء على قيد الحياة بعد احتشاء عضلة القلب لدى المرضى الذين يستخدمون مضادات بيتا (انظر الشكل 10-8) يرجع إلى قمع عدم انتظام ضربات القلب. من خلال زيادة فترة مقاومة العقدة الأذينية البطينية، تعمل مضادات بيتا على إبطاء معدلات الاستجابة البطينية في الرجفان الأذيني والرجفان. يمكن لهذه الأدوية أيضًا تقليل ضربات البطين غير الطبيعية، خاصة إذا كان النشاط غير الطبيعي قد تم تعجيله بواسطة الكاتيكولامينات. يُعد الإسمولول مفيدًا بشكل خاص ضد عدم انتظام ضربات القلب الحاد أثناء الجراحة لأنه يتميز بمدة عمل قصيرة ويمكن إعطاؤه عن طريق الحقن. يتمتع السوتالول بتأثيرات مضادة لاضطرابات النظم تتضمن حصار القنوات الأيونية بالإضافة إلى تأثيره في حجب بيتا؛ تتم مناقشة هذه في الفصل 14.

سكتة قلبية

وقد أثبتت التجارب السريرية أن ثلاثة على الأقل من مضادات بيتا. ميتوبرولول، وبيسوبرولول، وكارفيديلول. فعالة في الحد من الوفيات لدى مرضى مختارين يعانون من قصور القلب المزمن. وفي بعض المرضى، قد يؤدي تناول هذه الأدوية إلى تفاقم قصور القلب الاحتقاني الحاد، ولكن معظم المرضى يتحملون بدء العلاج بزيادة تدريجية في الجرعة. ورغم أن الآليات غير مؤكدة، إلا أنه يبدو أن هناك تأثيرات مفيدة على إعادة تشكيل عضلة القلب وفي تقليل خطر الموت المفاجئ (انظر الفصل 13).

اضطرابات القلب والأوعية الدموية الأخرى

لقد وجد أن مضادات مستقبلات بيتا تزيد من حجم السكتة الدماغية لدى بعض المرضى المصابين باعتلال عضلة القلب الانسدادي ويعتقد أن هذا التأثير المفيد ينتج عن إبطاء القذف البطيئي وانخفاض مقاومة التدفق الخارجي. تُستخدم مضادات بيتا في علاج تمدد الأوعية الدموية الأبهرية.

الجلوكوما

وقد وجد بالصدفة أن الإعطاء الجهازى للأدوية التي تحجب مستقبلات بيتا لعلاجات أخرى يعمل على خفض ضغط العين لدى مرضى الجلوكوما (انظر المربع: علاج الجلوكوما). وبعد ذلك، وجد أن الإعطاء الموضوعي يعمل أيضًا على خفض ضغط العين. ويبدو ويعد تيمولول CAMP أن الآلية تتضمن تقليل إنتاج الخلط المائي بواسطة الجسم الهدبي، والذي يتم تنشيطه فسيولوجيًا بواسطة ومضادات بيتا ذات الصلة مناسبة للاستخدام الموضوعي في العين لأنها تفتقر إلى خصائص التخدير الموضوعي. ويبدو أن مضادات بيتا لها فعالية مماثلة لفعالية الأدرينالين أو البيلوكارين في الجلوكوما مفتوحة الزاوية وهي أفضل تحملاً من قبل معظم المرضى. وفي حين أن الجرعة اليومية القصوى المطبقة موضعياً (1 مجم) صغيرة مقارنة بالجرعات الجهازية المستخدمة عادةً في علاج ارتفاع ضغط الدم أو الذبحة الصدرية (10-60 مجم)، فقد يتم امتصاص تيمولول من العين بما يكفي للتسبب في آثار ضارة خطيرة على القلب والمجاري الهوائية لدى الأفراد المعرضين للإصابة. قد يتفاعل تيمولول الموضوعي مع فيراباميل الذي يتم تناوله عن طريق الفم ويزيد من خطر الإصابة بحصار القلب.

كما تمت الموافقة على استخدام بيتاكسولول وكارتيلولول وليفوبونولول وميتيرانولول لعلاج الجلوكوما. ويتمتع بيتاكسولول بميزة محتملة تتمثل في كونه انتقائياً لمستقبلات بيتا 1؛ ولكن إلى أي مدى قد تقلل هذه الميزة المحتملة من الآثار الجانبية الجهازية لا يزال يتعين تحديده. ويبدو أن العقار تسبب في تفاقم الأعراض الرئوية لدى بعض المرضى.

فرط نشاط الغدة الدرقية

إن فرط نشاط الكاتيكولامينات يشكل جانباً مهماً من الفسيولوجيا المرضية لفرط نشاط الغدة الدرقية (انظر الفصل 38)، ويمكن لمضادات بيتا أن تقلل من الخفقان، وتسارع القلب، والارتعاش، والقلق. ويوصى بها للمرضى الذين تم تشخيصهم بفرط نشاط الغدة الدرقية ما لم يكن هناك موانع. وقد تم استخدام بروبرانولول على نطاق واسع في المرضى الذين يعانون من عاصفة الغدة الدرقية (فرط نشاط الغدة الدرقية الشديد)؛ ويستخدم بحذر في المرضى الذين يعانون من هذه الحالة للسيطرة على تسرع القلب فوق البطيني الذي غالباً ما يؤدي إلى فشل القلب.

الأمراض العصبية

إن البروبرانولول والميتوبرولول والتيمولول تعمل على تقليل تكرار وشدة الصداع النصفي. ومن بين مضادات مستقبلات بيتا الأخرى ذات الفعالية الوقائية الأتينولول والنادولول. والآلية غير معروفة. وبما أن النشاط الودي قد يعزز ارتعاش العضلات الهيكلية، فليس من المستغرب أن نجد أن مضادات مستقبلات بيتا تعمل على تقليل بعض أنواع الارتعاش (انظر الفصل 28). وقد تستجيب المظاهر الجسدية للقلق بشكل كبير لجرعات منخفضة من البروبرانولول، وخاصة عند تناولها وقائيًا. على سبيل المثال، وجد الباحثون فائدة في الموسيقيين الذين يعانون من قلق الأداء ("رهبة المسرح"). وقد يساهم البروبرانولول في العلاج العرضي لأعراض الانسحاب من الكحول لدى بعض المرضى.

متنوع

لقد وجد أن مضادات مستقبلات بيتا تعمل على تقليل ضغط الوريد البابي لدى مرضى تليف الكبد. وهناك أدلة تشير إلى أن كل من بروبرانولول ونادولول يقللان من حدوث أول نوبة نزيف من دوالي المريء ويقللان من معدل الوفيات المرتبطة بالنزيف لدى مرضى تليف الكبد. ويبدو أن نادولول بالاشتراك مع أحادي نترات إيزوسوربيد أكثر فعالية من العلاج بالتصليب في منع النزيف المتكرر لدى المرضى الذين نزلوا سابقًا من دوالي المريء. وقد يكون ربط دوالي المريء بالاشتراك مع أحد مضادات مستقبلات بيتا أكثر فعالية. ويجب موازنة التأثيرات المفيدة المحتملة لحاصرات بيتا في منع النزيف مع الانخفاض المحتمل في الناتج القلبي وانخفاض ضغط الدم.

الأورام الوعائية عند الأطفال هي الأورام الوعائية الأكثر شيوعًا في مرحلة الطفولة، وقد وجد أن البروبرانولول يقلل من حجمها ولونها وارتفاعها عند الرضع الذين تقل أعمارهم عن 6 أشهر والأطفال حتى سن 5 سنوات. وجد تحليل بأثر رجعي تحسنًا في معدلات البقاء، على قيد الحياة لدى المرضى المصابين بالورم الميلانيني الذين عولجوا بالعلاج المناعي والذين كانوا يتناولون حاصرات بيتا غير انتقائية ولكن ليس لدى المرضى الذين يتناولون مضادات بيتا 1 الانتقائية أو لا يتناولون حاصرات بيتا. لم تتضح أهمية هذا الاكتشاف بعد. تم الإبلاغ عن تأثير مفيد مفترض مماثل لدى مرضى سرطان الثدي، ويرجع ذلك جزئيًا إلى أن حاصرات بيتا قد تمنع اعتلال عضلة القلب الناجم عن العلاج الكيميائي.

CHOICE OF A BETA-ADRENOCEPTOR ANTAGONIST DRUG

بشكل عام، يفضل استخدام مضادات بيتا الانتقائية في المرضى المصابين بالربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن أو داء السكري أو أمراض الأوعية الدموية الطرفية. قد يفضل استخدام حاصرات بيتا ذات النشاط الودي الداخلي في المرضى الذين يعانون من بطء القلب أثناء الراحة. قد يفضل استخدام حاصرات بيتا الموسعة للأوعية الدموية في المرضى الذين يعانون من قصور القلب أو ارتفاع ضغط الدم. وكما هو الحال مع الأدوية الأخرى، قد يتحسن التزام المريض باستخدام أدوية ذات عمر نصف أطول

CLINICAL TOXICITY OF THE BETA-RECEPTOR ANTAGONIST DRUGS

ترتبط التأثيرات الضارة الرئيسية لأدوية حاصرات مستقبلات بيتا بالعواقب المتوقعة لحصار مستقبلات بيتا. يؤدي حصار مستقبلات بيتا 2 المرتبط باستخدام عوامل غير انتقائية عادةً إلى تفاقم الربو الموجود مسبقًا وأشكال أخرى من انسداد مجرى الهواء. تسبب الأدوية الانتقائية لمستقبلات بيتا 1 تأثيرات ضارة أقل على مجرى الهواء من مضادات بيتا غير الانتقائية، ويمكن استخدامها، ولكن بحذر شديد، في المرضى الذين يعانون من مرض مجرى الهواء التفاعلي.

يمكن أن تسبب حاصرات بيتا غير الانتقائية انقباض الأوعية الدموية الطرفية. يمكن أن تتراوح الأعراض السريرية من الشعور ببرودة الأطراف لدى الأفراد الذين لديهم دورة دموية طبيعية، إلى تفاقم العرج لدى المرضى المصابين بأمراض الأوعية الدموية الطرفية. يمكن أن تؤدي أيضًا إلى تفاقم ظاهرة رينود. عادةً ما تكون مضادات بيتا 1 الانتقائية أكثر تحملاً لدى المرضى المصابين بأمراض الأوعية الدموية الطرفية الخفيفة إلى المتوسطة، ولكن يجب توخي الحذر لدى المرضى المصابين بأمراض الأوعية الدموية الطرفية الشديدة أو اضطرابات التشنج الوعائي.

يعد إبطاء معدل ضربات القلب أثناء الراحة وتطور ببطء القلب الجيبي من التأثيرات الدوائية الرئيسية لحاصرات بيتا، وحتى حاصرات بيتا ذات النشاط الودي الداخلي ممنوعة في المرضى الذين يعانون من ببطء القلب العرضي وخلل في العقدة الجيبية. تعمل حاصرات بيتا على إبطاء توصيل العقدة الأذينية البطينية ويمكن أن تؤدي إلى تفاقم حصار القلب، مما يؤدي إلى ببطء نظم القلب الخطير المحتمل.

إن حصار مستقبلات بيتا يعمل على تثبيط انقباض عضلة القلب واستثارتها. وفي المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف عضلة القلب، قد يعتمد الناتج القلبي على الدفاع الودي. وإذا أزيل هذا التحفيز عن طريق حصار مستقبلات بيتا، فقد يحدث تعويض القلب، وبالتالي، يجب توخي الحذر عند البدء في استخدام مضادات مستقبلات بيتا في المرضى الذين يعانون من قصور القلب التعويضي ولكن هذا لا ينبغي أن يمنع استخدامهم؛ فأقلية فقط من المرضى الذين يعانون من قصور القلب المستقر يعانون من تعويض بعد البدء الحذر في استخدام حاصرات بيتا، وقد ثبت أن الاستخدام الطويل الأمد لهذه الأدوية يقلل من الوفيات في هؤلاء المرضى. وقد تتفاعل حاصرات بيتا مع مضاد الكالسيوم فيراباميل؛ وقد تم وصف انخفاض ضغط الدم الشديد، وببطء القلب، وفشل القلب واضطرابات التوصيل القلبي. وقد تنشأ هذه الآثار الضارة حتى في المرضى المعرضين للإصابة الذين يتناولون حاصرات بيتا الموضعية (العينية) وفيراباميل عن طريق الفم.

إن الأدرينالين هو هرمون بالغ الأهمية يشارك في الاستجابة التنظيمية المضادة لنقص سكر الدم. ولا تستطيع حاصرات بيتا إخفاء الأعراض التحذيرية المبكرة لنقص سكر الدم (تسارع القلب والتعرق والقلق) فحسب، بل قد تؤخر أيضًا التعافي إلى مستوى سكر الدم الطبيعي. لذلك، لا يُنصح باستخدام مضادات بيتا في مرضى السكري المعتمدين على الأنسولين الذين يعانون من نوبات نقص سكر الدم المتكررة إذا كانت العلاجات البديلة متاحة. تقدم مضادات بيتا 1 الانتقائية بعض المزايا لهؤلاء المرضى، حيث قد يكون معدل

التعافي من نقص سكر الدم أسرع مقارنة بمعدل التعافي لدى مرضى السكري الذين يتلقون مضادات بيتا غير الانتقائية. هناك فائدة محتملة كبيرة من هذه الأدوية لمرضى السكري بعد احتشاء عضلة القلب، لذلك يجب تقييم توازن المخاطر مقابل الفوائد في المرضى الأفراد.

لقد اعتُبر التعب والاكنتاب والخلل الجنسي تاريخيًا من الآثار الجانبية الشائعة لحاصرات بيتا، وكان يُعتقد أن هذه الآثار أقل شيوعًا مع الأدوية غير المحبة للدهون (مثل أتينولول). ومع ذلك، تشير المراجعة المنهجية لنتائج التجارب العشوائية إلى أن خطر هذه الآثار على الرغم من وجودها، أقل مما كان يُعتقد سابقًا.

يرتبط استخدام حاصرات بيتا بزيادة طفيفة في وزن الجسم وتغيرات سلبية طفيفة في التمثيل الغذائي والدهون، مع زيادة طفيفة في الدهون الثلاثية وانخفاض في البروتين الدهني عالي الكثافة. لا تُرى هذه التأثيرات مع حاصرات بيتا الموسعة للأوعية الدموية.

إن التوقف المفاجئ عن تناول حاصرات بيتا قد يؤدي إلى ظهور مفاجئ لتسارع القلب وتفاقم الأعراض الإقفارية، بل وحتى حدوث احتشاء عضلة القلب الحاد. وقد تتضمن آلية هذا التأثير زيادة تنظيم عدد مستقبلات بيتا استجابة للتعرض المزمن لمضاد. ويمكن منع هذه الظاهرة عن طريق تقليل الجرعة تدريجيًا بدلاً من التوقف المفاجئ عند التوقف عن تناول هذه الأدوية، وخاصة عند استخدام أدوية ذات أعمار نصفية قصيرة.

<p>Potassium-sparing diuretics (amiloride, eplerenone, spironolactone, triamterene)</p>	<p>Additive effects with other agents increasing serum potassium concentration. Eplerenone is a substrate for CYP3A4 and is susceptible to inhibition and induction. May alter renal excretion of substances other than potassium (eg, digoxin, hydrogen ions).</p>	<p>ACE inhibitors (ACEIs):[NP] Additive hyperkalemic effect.</p> <p>Amiodarone:[P] Decreased eplerenone metabolism. Expect similar interactions with dronedarone.</p> <p>Angiotensin II receptor blockers (ARBs)[NP] Additive hyperkalemic effect.</p> <p>Antivirals:[P] Amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdine, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir, and telaprevir inhibit the metabolism of eplerenone.</p> <p>Barbiturates:[P] Increased metabolism of eplerenone.</p> <p>Bosentan:[P] Increased metabolism of eplerenone.</p> <p>Carbamazepine:[P] Increased metabolism of eplerenone. Expect similar interactions with oxcarbazepine.</p> <p>Cobicistat:[P] Decreased metabolism of eplerenone.</p> <p>Conivaptan:[P] Decreased metabolism of eplerenone.</p> <p>Cyclosporine:[P] Decreased eplerenone elimination.</p> <p>Enzalutamide:[P] Increased eplerenone elimination.</p> <p>Kinase inhibitors:[P] Decreased metabolism of eplerenone with ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dasatinib, duvelisib, erlotinib, idelalisib, imatinib, lapatinib, larotrectinib, nilotinib, pacritinib, palbociclib, regorafenib, ribociclib, tucatinib, and ruxolitinib.</p> <p>Lumacaftor:[P] Increased metabolism of eplerenone.</p> <p>Macrolide antibiotics:[P] Clarithromycin, erythromycin, and telithromycin inhibit the elimination of eplerenone.</p> <p>Nefazodone:[NP] Decreased eplerenone metabolism.</p> <p>Phenytoin:[P] Increased eplerenone metabolism.</p> <p>Potassium-sparing diuretics:[NP] Additive hyperkalemic effect.</p> <p>Potassium supplements:[NP] Additive hyperkalemic effect; especially a problem in presence of renal impairment.</p> <p>Rifabutin:[P] Increased eplerenone metabolism.</p> <p>Rifampin:[P] Increased eplerenone metabolism.</p> <p>St. John's wort:[NP] Increased eplerenone metabolism.</p> <p>See also Azole antifungals; Digitalis glycosides; Macrolides; Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.</p>
<p>Probenecid</p>	<p>Interference with renal excretion of drugs that undergo active tubular secretion, especially weak acids. Inhibition of glucuronide conjugation of other drugs.</p>	<p>Clofibrate:[P] Reduced glucuronide conjugation of clofibric acid.</p> <p>Methotrexate:[P] Decreased renal methotrexate excretion; possible methotrexate toxicity.</p> <p>Pralatrexate:[P] Decreased renal pralatrexate excretion; possible pralatrexate toxicity.</p> <p>Penicillin:[P] Decreased renal penicillin excretion.</p> <p>Salicylates:[P] Decreased uricosuric effect of probenecid (interaction unlikely with less than 1.5 g of salicylate daily).</p>
<p>Quinidine</p>	<p>Substrate of CYP3A4. Inhibits CYP2D6. Renal excretion susceptible to changes in urine pH. Additive effects with other agents that prolong the QT_c interval.</p>	<p>Acetazolamide:[P] Decreased renal quinidine excretion due to increased urinary pH; elevated serum quinidine.</p> <p>Amiodarone:[NP] Increased serum quinidine levels; additive prolongation of QT_c interval.</p> <p>Antivirals:[P] Amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdine, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir, and</p>

PRESCRIBING ERRORS

SUMMARY Sympathetic Antagonists

Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
ALPHA-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS				
<ul style="list-style-type: none"> Phenoxybenzamine 	<ul style="list-style-type: none"> Irreversibly blocks α_1 and α_2 indirect baroreflex activation 	<ul style="list-style-type: none"> Lowers blood pressure (BP) heart rate (HR) rises due to baroreflex activation 	<ul style="list-style-type: none"> Pheochromocytoma high catecholamine states 	<ul style="list-style-type: none"> Irreversible blocker duration > 1 day Toxicity: Orthostatic hypotension tachycardia myocardial ischemia
<ul style="list-style-type: none"> Phentolamine 	<ul style="list-style-type: none"> Reversibly blocks α_1 and α_2 	<ul style="list-style-type: none"> Blocks α-mediated vasoconstriction, lowers BP, increases HR (baroreflex) 	<ul style="list-style-type: none"> Pheochromocytoma 	<ul style="list-style-type: none"> Half-life ~45 min after IV injection
<ul style="list-style-type: none"> Prazosin Doxazosin Terazosin 	<ul style="list-style-type: none"> Block α_1, but not α_2 	<ul style="list-style-type: none"> Lower BP 	<ul style="list-style-type: none"> Hypertension benign prostatic hyperplasia 	<ul style="list-style-type: none"> Larger depressor effect with first dose may cause orthostatic hypotension
<ul style="list-style-type: none"> Tamsulosin 	<ul style="list-style-type: none"> Slightly selective for α_{1A} 	<ul style="list-style-type: none"> α_{1A} blockade may relax prostatic smooth muscle more than vascular smooth muscle 	<ul style="list-style-type: none"> Benign prostatic hyperplasia 	<ul style="list-style-type: none"> Orthostatic hypotension may be less common with this subtype

		• Yohimbine	Blocks α_2 • elicits increased central sympathetic activity • increased norepinephrine release	Raises BP and HR	Male erectile dysfunction • hypotension	May cause anxiety • excess pressor effect if norepinephrine transporter is blocked		
		• Labetalol (see carvedilol section below)	$\beta > \alpha_1$ block	Lowers BP with limited HR increase	Hypertension	Oral, parenteral • Toxicity: Less tachycardia than other α_1 agents		
BETA-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS								

التعليمات (على سبيل المثال، تحذيرات مثل "قد يسبب النعاس"، "لا تشرب الكحول"). يضع الصيدالدة اسم الدواء على الملصق ما لم يتم توجيه خلاف ذلك من قبل الطبيب، وبعض الأدوية يكون لها اسم الدواء مختومًا أو مطبوعًا على القرص أو الكبسولة. يجب على الصيدالدة وضع تاريخ انتهاء صلاحية الدواء على الملصق. إذا لم يطلب المريض أو الطبيب التنازل عن الحاويات المقاومة للأطفال، فيجب على الصيدلي أو الموزع وضع الدواء في مثل هذه الحاوية. لا يجوز للصيدالدة إعادة تعبئة دواء بوصفة طبية دون إذن من الطبيب. يجوز للأطباء منح الإذن بتجديد الوصفات الطبية في وقت كتابة الوصفة الطبية أو عبر الهاتف أو إلكترونيًا. العناصر [15] إلى أو (DEA) أو رقم إدارة مكافحة المخدرات (NPI) هي توقيع الطبيب وبيانات التعريف الأخرى مثل معرف مقدم الخدمة الوطني [17].
رقم ترخيص الولاية

<ul style="list-style-type: none"> Propranolol Nadolol Timolol 	Block β_1 and β_2	Lower HR and BP • reduce renin	Hypertension • angina pectoris • arrhythmias • migraine • hyperthyroidism • glaucoma (topical timolol)	Oral, parenteral • Toxicity: Bradycardia • worsened asthma • fatigue • vivid dreams • cold hands
<ul style="list-style-type: none"> Metoprolol Atenolol Betaxolol Nebivolol 	Block $\beta_1 > \beta_2$	Lower HR and BP • reduce renin • may be safer in asthma	Angina pectoris • hypertension • arrhythmias • glaucoma (topical betaxolol)	Toxicity: Bradycardia • fatigue • vivid dreams • cold hands
<ul style="list-style-type: none"> Butoxamine¹ 	Blocks $\beta_2 > \beta_1$	Increases peripheral resistance	No clinical indication	Toxicity: Asthma provocation
<ul style="list-style-type: none"> Pindolol Acebutolol Carteolol Bopindolol¹ Oxprenolol¹ Celiprolol¹ Penbutolol 	β_1, β_2 , with intrinsic sympathomimetic (partial agonist) effect	Lower BP • modestly lower HR	Hypertension • arrhythmias • migraine • may avoid worsening of bradycardia	Oral • Toxicity: Fatigue • vivid dreams • cold hands
<ul style="list-style-type: none"> Carvedilol Medroxalol¹ Bucindolol¹ (see labetalol above) 	$\beta > \alpha_1$ block		Heart failure	Oral, long half-life • Toxicity: Fatigue
<ul style="list-style-type: none"> Esmolol 	$\beta_1 > \beta_2$	Very brief cardiac β blockade	Rapid control of BP and arrhythmias, thyrotoxicosis, and myocardial ischemia intraoperatively	Parenteral only • half-life ~10 min • Toxicity: Bradycardia • hypotension
TYROSINE HYDROXYLASE INHIBITOR				

	<ul style="list-style-type: none"> • Metyrosine 	Blocks tyrosine hydroxylase • reduces synthesis of dopamine, norepinephrine, and epinephrine	Lowers BP • may elicit extrapyramidal effects (due to decreased dopamine in CNS)	Pheochromocytoma	Toxicity: <ul style="list-style-type: none"> Extrapyramidal symptoms orthostatic hypotension crystalluria 	
	¹ Not available in the USA.					



PREPARATIONS AVAILABLE

		<p>Fluorouracil: [NP] Increased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>Fluoxetine: [NP] Increased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>Fluvoxamine: [NP] Increased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>Isoniazid: [NP] Increased serum phenytoin; problem primarily with slow acetylators of isoniazid.</p> <p>Metronidazole: [NP] Increased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>Miconazole: [NP] Increased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>Sulfamethoxazole: [P] Increased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>Ticlopidine: [NP] Increased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>Voriconazole: [P] Increased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>See also Azole antifungals; Cimetidine; Disulfiram.</p> <p>Drugs that enhance phenytoin metabolism:</p> <p>Bosentan: [P] Decreased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>Carbamazepine: [P] Decreased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>Dabrafenib: [NP] Decreased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>Dexamethasone: [NP] Decreased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>Enzalutamide: [NP] Decreased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>Ivosidenib: [NP] Decreased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>Nelfinavir: [NP] Decreased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>Rifampin: [P] Decreased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>Rifapentine: [P] Decreased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>St. John's wort: [NP] Decreased phenytoin plasma concentrations.</p> <p>See also Barbiturates.</p>
Pimozide	Susceptible to CYP3A4 inhibitors; may exhibit additive effects with other agents that prolong Q _T interval.	<p>Antivirals: [P] Amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdine, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir, and telaprevir inhibit the metabolism of pimozide. Efavirenz and etravirine increase the metabolism of pimozide.</p> <p>Bosentan: [P] Increased pimozide metabolism.</p> <p>Carbamazepine: [P] Increased pimozide metabolism. Expect similar interactions with oxcarbazepine.</p> <p>Cobicistat: [P] Decreased metabolism of pimozide.</p> <p>Conivaptan: [P] Decreased metabolism of pimozide.</p> <p>Dabrafenib: [NP] Increased pimozide metabolism.</p> <p>Dexamethasone: [P] Increased pimozide metabolism.</p> <p>Enzalutamide: [P] Increased pimozide metabolism.</p> <p>Ivosidenib: [NP] Increased pimozide metabolism.</p> <p>Kinase inhibitors: [P] Decreased metabolism of pimozide by ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dasatinib, duvelisib, erlotinib, idelalisib, imatinib, lapatinib, larotrectinib, nilotinib, pacritinib, palbociclib, regorafenib, ribociclib, tucatinib, and ruxolitinib.</p> <p>Lumacaftor: [P] Increased pimozide metabolism.</p> <p>Mitotane: [NP] Increased pimozide metabolism.</p> <p>Nefazodone: [NP] Decreased pimozide metabolism.</p> <p>Phenytoin: [P] Increased pimozide metabolism.</p> <p>Rifabutin: [P] Increased pimozide metabolism.</p> <p>Rifampin: [P] Increased pimozide metabolism.</p> <p>St. John's wort: [NP] Increased pimozide metabolism.</p> <p>See also Azole antifungals; Cyclosporine; Macrolides.</p>

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
ALPHA BLOCKERS	
Alfuzosin	Generic, Uroxatral
Doxazosin	Generic, Cardura
Phenoxybenzamine	Generic, Dibenzyline
Phentolamine	Generic
Prazosin	Generic, Minipress
Silodosin	Generic, Rapaflo
Tamsulosin	Generic, Flomax
Terazosin	Generic, Hytrin
Tolazoline	Generic, Priscoline
BETA BLOCKERS	
Acebutolol	Generic, Sectral
Atenolol	Generic, Tenormin
Betaxolol	
Oral	Generic, Kerlone
Ophthalmic	Generic, Betoptic

		Bisoprolol	Generic, Zebeta	
		Carteolol		
		Oral	Generic, Cartrol	
		Ophthalmic	Generic, Ocupress	
		Carvedilol	Generic, Coreg	
		Esmolol	Generic, Brevibloc	
		Labetalol	Generic, Normodyne, Trandate	
		Levobunolol	Generic, Betagan Liquifilm, others	
		Metipranolol	Generic, OptiPranolol	

Metoprolol	Generic, Lopressor, Toprol
Nadolol	Generic, Corgard
Nebivolol	Bystolic
Penbutolol	Levatol
Pindolol	Generic, Visken
Propranolol	Generic, Inderal
Sotalol	Generic, Betapace
Timolol	
Oral	Generic, Blocadren
Ophthalmic	Generic, Timoptic
TYROSINE HYDROXYLASE INHIBITOR	
Metyrosine	Demser

* In the USA.

تتضمن العناصر [12] إلى [14] من الوصفة معلومات إعادة التعبئة، والتنازل عن متطلبات الحاويات المقاومة للأطفال، ووضع علامات إضافية

كان المريض يعاني من ورم القواتم. يفرز هذا الورم الكاتيكولامينات، وخاصة النورإبينفرين والأدرينالين، مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم (عبر مستقبلات ألفا 1) ومعدل ضربات القلب (عبر مستقبلات بيتا 1). كان ورم القواتم في الغدة الكظرية اليسرى وتم تشخيصه من خلال ارتفاع مستويات الميثانيفرين المجزأة في البلازما (مستقبلات الكاتيكولامين). تم تحديد ورم الغدة الكظرية اليسرى عن الذي يحدد الأنسجة التي تحتوي على ناقلات، (MIBG) طريق التصوير المقطعي المحوسب وتصوير ميثايدوبينزويل جوانيديين النورإبينفرين على سطح خلاياها (انظر النص). بالإضافة إلى ذلك، كان لديه ارتفاع في مستويات النورإبينفرين والأدرينالين في البلازما والبول ومستقبلاتهما. من المرجح أن تكون نوبة الضغط أثناء الفحص البدني ناجمة عن ضغط خارجي حيث قام الطبيب بجس البطن. كان تعرقه الغزير طبيعيًا ويرجع جزئيًا إلى مستقبلات ألفا 1، على الرغم من أن آلية التعرق في ورم القواتم لم يتم شرحها بالكامل أبدًا. يتكون العلاج من التحكم الدوائي في ضغط الدم قبل الجراحة باستخدام مضادات ألفا، وتطبيع حجم الدم الذي غالبًا ما ينخفض بشكل كبير، يليه استئصال الورم جراحيًا. قد يكون التحكم في ضغط الدم ضروريًا أثناء الجراحة حيث قد يؤدي التلاعب بالورم إلى إفراز الكاتيكولامين.

REFERENCES

أمبروسيو جي وآخرون: حصار بيتا باستخدام نيبيفولول للوقاية من الأحداث الإقفارية الحادة لدى المرضى المسنين المصابين بقصور القلب. مجلة القلب 2011؛ 97: 209
[PubMed: 21138861]

آيرز كيه وآخرون: التأثيرات التفاضلية للنيبوفولول والميتوبرولول على حساسية الأنسولين ومثبط منشط البلازمينوجين في متلازمة التمثيل الغذائي.
ارتفاع ضغط الدم 2012؛ 893: 59 [PubMed: 22353614]

علاج تامسولوسين لتضخم البروستاتا الحميد وخطر انخفاض ضغط الدم الشديد لدى الرجال الذين تتراوح أعمارهم: Bird ST et al: BMJ 2013347: f6320. بين 40 و85 عامًا في الولايات المتحدة: تحليل نافذة المخاطر باستخدام منهجية بين المريض وداخله
[PubMed: 24192967]

Campschroer T et al: قاعدة بيانات. Cochrane Syst Rev
20184:CD008509. [PubMed: 29620795]

Danesh A, Gottschalk PCH: مقالة مراجعة: حصرات بيتا للوقاية من الصداع النصفي: Curr Treat Options Neurol.
201921:20 ؛. [PubMed: 30903383]

دي نونزيو سي وآخرون: ضعف الانتصاب وأعراض المسالك البولية السفلية. مجلة المسالك البولية 2018؛ 61: 19
29858709 [PubMed: 29858709]

فوسكو وآخرون: حصرات ألفا 1 تعمل على تحسين انسداد البروستاتا الحميد لدى الرجال الذين يعانون من أعراض المسالك البولية السفلية: مراجعة منهجية وتحليل تلوي للدراسات الديناميكية البولية. مجلة يورور أورول 2016؛ 69: 1091
26831507 [PubMed: 26831507]

جوزيف بي وآخرون: تطور حصرات بيتا في مرض الشريان التاجي وفشل القلب. مجلة كلية الطب الأمريكية 2019؛ 74: 672
[PubMed: 31370960]

مانسياجي وآخرون: علاج بيتا بلوكر الفردي لارتفاع ضغط الدم الناجم عن الأمراض المصاحبة: مؤشرات تتجاوز عام 2018 الجمعية الأوروبية وأمراض القلب/المبادئ التوجيهية للجمعية الأوروبية لارتفاع ضغط الدم. ارتفاع ضغط الدم 2022؛1153:79 [PubMed: 35378981]

Macca L et al: Front Pharmacol تحديث حول علاج الأورام الدموية عند الأطفال: ما الجديد في السنوات الخمس الماضية؟؛ 202213:879602 [PubMed: 35721150]

Negri L et al: J Ophthalmol 2019؛4146124. في مرضى الجلوكوما: الفعالية والتحمل ونوعية الحياة 01% Timolol

Neumann HPH et al: [PubMed: 31390501]. ورم القواتم وورم الغدد الصماء. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2019؛381:552

Nocentini A, Supuran CT: (2019-2013) لبراءات الاختراع كمراجعة لبراءات الاختراع (2019-2013) Exp Opin Ther Pat 2019؛29:805.

Okamoto LE et al: Nebivolol، metoprolol ولكن ليس، يخفض ضغط الدم في مرضى ارتفاع ضغط الدم الحساسين لأوكسيد metoprolol ولكن ليس، ارتفاع ضغط الدم 2014؛64: 1241 [PubMed: 25267802]

Olawi N et al: Basic Clin Pharmacol Toxicol 2019؛189:125. في علاج ارتفاع ضغط الدم الشرياني Nebivolol [PubMed: 31066991]

Phadke S, Clamon G: Crit Rev Oncol Hematol 2016؛138:173. حصار بيتا كعلاج مساعد لسرطان الثدي: مراجعة

Raj SR et al: Propranolol الدورة الدموية يقلل من تسرع القلب ويحسن الأعراض في متلازمة تسرع القلب الوضعي: الأقل هو الأكثر. الدورة الدموية 2009؛120:725. [PubMed: 19687359]

شاه ب. وآخرون: تحليل تلوي لمقارنة فائدة حاصرات بيتا في الحفاظ على وظيفة البطين الأيسر أثناء العلاج بالأنثراسيكليين. المجلة الأمريكية وأمراض القلب 2019؛124:789. [PubMed: 31307662]

er V: Essential tremor: diagnosis and management. Br Med J 2019؛366:l4485

شيباوسي وآخرون: الفعالية المقارنة لليوهيمبين مقابل البيريدوستيغمين لعلاج انخفاض ضغط الدم الانتصابي في الفشل اللاإرادي

[PubMed: 20837887]. ارتفاع ضغط الدم 2010؛ 56:847

حاصرات بيتا في مرض الانسداد الرئوي المزمن: مراجعة منهجية للدراسات الرصدية. مجلة مرض الانسداد: Suissa S, Ernst P

[PubMed: 30822238]. الرئوي المزمن 2018؛ 15: 520

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل الحادي عشر: الأدوية الخافضة لضغط الدم

نيل ل. بينويتز

CASE STUDY

دراسة الحالة

رجل يبلغ من العمر 35 عامًا يعاني من ضغط دم 140/90 مم زئبق. يتمتع بصحة جيدة بشكل عام، وهو حامل، ويشرب عدة كوكتيلات يوميًا، ولا يدخن. لديه تاريخ عائلي من ارتفاع ضغط الدم، وتوفي والده بسبب احتشاء عضلة القلب في سن 55 عامًا. الفحص البدني لافت للنظر فقط في حالة السمنة المعتدلة. يبلغ إجمالي الكوليسترول 220، ومستوى الكوليسترول البروتين الدهني مجم / ديسيلتر. مستوى الجلوكوز في الصيام 105 مجم / ديسيلتر. أشعة الصدر طبيعية. يُظهر تخطيط 40 (HDL) عالي الكثافة القلب تضخم البطين الأيسر. كيف تعالج هذا المريض؟

ارتفاع ضغط الدم هو مرض القلب والأوعية الدموية الأكثر شيوعًا والسبب الأكثر شيوعًا لزيارة عيادة الطبيب. باستخدام الصحة الوطنية والتغذية

من عام 2017 إلى عام 2018، وتعريف $130/90 \leq$ مم زئبق الموصى به من قبل (NHANES) وفقًا لبيانات مسح الفحص الوطني إرشادات الممارسة السريرية لارتفاع ضغط الدم لعام 2017 الصادرة عن الكلية الأمريكية لأمراض القلب وجمعية القلب الأمريكية، تم العثور على ارتفاع ضغط الدم لدى 45٪ من البالغين الأمريكيين و74٪ من البالغين الذين تبلغ أعمارهم 60 عامًا أو أكثر. يختلف الانتشار حسب العمر والعرق والتعليم والعديد من المتغيرات الأخرى. يؤدي ارتفاع ضغط الدم الشرياني المستمر إلى إتلاف الأوعية الدموية في الكلى والقلب والدماغ ويؤدي إلى زيادة حالات الفشل الكلوي وأمراض القلب التاجية وفشل القلب والسكتة الدماغية والخرف. تحدث أكثر من 50٪ من الوفيات الناجمة عن أمراض القلب التاجية والسكتة الدماغية لدى الأشخاص المصابين بارتفاع ضغط الدم. وقد ثبت أن خفض ضغط الدم الدوائي الفعال يمنع تلف الأوعية الدموية ويقلل بشكل كبير من معدلات الإصابة أنه لسوء الحظ، فإن نصف الأمريكيين المصابين بارتفاع ضغط الدم فقط لديهم سيطرة NHANES والوفيات. ومع ذلك، وجدت

كافية على ضغط الدم. تتوفر العديد من الأدوية الفعالة. إن معرفة آلياتها الخافضة لضغط الدم ومواقع تأثيرها تسمح بالتنبؤ الدقيق بفعاليتها وسُميتها. إن الاستخدام الرشيد لهذه العوامل، بمفردها أو بالاشتراك مع غيرها، من شأنه أن يخفف ضغط الدم مع الحد الأدنى من مخاطر السمية الخطيرة لدى معظم المرضى.

HYPERTENSION & REGULATION OF BLOOD PRESSURE

تشخيص

يعتمد تشخيص ارتفاع ضغط الدم على قياسات متكررة وقابلة للتكرار لارتفاع ضغط الدم (الجدول 1-11). قد يرتفع ضغط الدم في العيادة ولكن ليس في المنزل ("ارتفاع ضغط الدم بسبب ارتداء المعطف الأبيض")، لذا فمن الأفضل تأكيد تشخيص ارتفاع ضغط الدم من خلال قياس ضغط الدم في المنزل أو أثناء التنقل. يعمل التشخيص في المقام الأول كتنبؤ بالعواقب التي قد يتعرض لها المريض؛ ونادرًا ما يتضمن بيانًا حول سبب ارتفاع ضغط الدم.

الجدول 1-11

ضغط الدم عند البالغين

Blood Pressure	(Systolic [mm Hg]/Diastolic [mm Hg])
Low	70–90/40–60
Normal	90–120/60–80
Elevated	120–129/80
Hypertension	
Stage I	130–139/80–90
Stage II	>140/>90

تشير الدراسات الوبائية إلى أن مخاطر تلف الكلى والقلب والدماغ ترتبط ارتباطًا مباشرًا بمدى ارتفاع ضغط الدم. حتى ارتفاع ضغط الدم الخفيف (ضغط الدم 130/80 ملم زئبق) يزيد من خطر تلف الأعضاء الداخلية في نهاية المطاف. بدءًا من 115/75 ملم زئبق يتضاعف خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية مع كل زيادة قدرها 20/10 ملم زئبق في نطاق ضغط الدم. يرتبط ارتفاع ضغط الدم الانقباضي وارتفاع ضغط الدم الانبساطي بتلف الأعضاء الداخلية؛ ما يسمى بارتفاع ضغط الدم الانقباضي المعزول ليس

حميدًا. تزداد المخاطر - وبالتالي الحاجة الملحة لبدء العلاج - بالتناسب مع حجم ارتفاع ضغط الدم. يكون خطر تلف الأعضاء الداخلية عند أي مستوى من ضغط الدم أو العمر أكبر لدى الأمريكيين من أصل أفريقي وأقل نسبيًا لدى النساء قبل انقطاع الطمث مقارنة بالرجال. تشمل عوامل الخطر الأخرى التدخين، بما في ذلك التعرض للتدخين السلبي؛ مرض السكري؛ متلازمة التمثيل الغذائي بما في ذلك السمنة وخلل شحميات الدم؛ الخمول البدني؛ مظاهر تلف الأعضاء الداخلية في وقت التشخيص؛ وتاريخ عائلي للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.

، تجدر الإشارة إلى أن تشخيص ارتفاع ضغط الدم يعتمد على قياس ضغط الدم وليس على الأعراض التي يبلغ عنها المريض. في الواقع، عادة ما يكون ارتفاع ضغط الدم بدون أعراض حتى يصبح تلف الأعضاء الداخلية وشيئًا أو قد حدث بالفعل.

أسباب ارتفاع ضغط الدم

لا يمكن تحديد سبب محدد لارتفاع ضغط الدم إلا في 10-15% من المرضى. أما المرضى الذين لا يمكن تحديد سبب محدد لارتفاع ضغط الدم لديهم فيقال إنهم يعانون من ارتفاع ضغط الدم الأساسي أو الأولي. أما المرضى الذين يعانون من مسببات محددة فيقال إنهم يعانون من ارتفاع ضغط الدم الثانوي. ومع ذلك، من المهم مراعاة الأسباب المحددة في كل حالة، لأن بعضها قابل للعلاج الجراحي النهائي: تضيق الشريان الكلوي، وتضيق الأبهر، وورم القواتم، ومرض كوشينغ، وفرط الألدوستيرونية الأولي.

في أغلب الحالات، يرتبط ارتفاع ضغط الدم بزيادة عامة في مقاومة تدفق الدم عبر الشرايين الصغيرة، في حين يكون الناتج القلبي طبيعيًا عادةً. وقد فشلت التحقيقات الدقيقة لوظائف الجهاز العصبي اللاإرادي، وردود الفعل المستقبلية للضغط، ونظام الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون، والكلية في تحديد خلل واحد كسبب لزيادة مقاومة الأوعية الدموية الطرفية في ارتفاع ضغط الدم الأساسي وبالتالي، يبدو أن ارتفاع ضغط الدم يحدث عادةً نتيجة لمجموعة من الشذوذات (متعددة العوامل). وتشير الأدلة الوابئة إلى العوامل، الوراثية، والضغط النفسية، والعوامل البيئية والغذائية (زيادة الملح وانخفاض تناول البوتاسيوم أو الكالسيوم)، واستهلاك الكحول والسمنة، باعتبارها عوامل تساهم في تطور ارتفاع ضغط الدم. ولا يحدث ارتفاع ضغط الدم مع التقدم في السن في المجتمعات التي تعاني من انخفاض تناول الصوديوم يوميًا. ويبدو أن المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم غير المستقر أكثر عرضة من الأشخاص الطبيعيين لارتفاع ضغط الدم بعد تناول الملح.

تقدر نسبة الوراثة في ارتفاع ضغط الدم الأساسي بنحو 30%. وقد ارتبطت الطفرات في العديد من الجينات بأسباب نادرة مختلفة لارتفاع ضغط الدم، ولكن يبدو أن معظم ارتفاع ضغط الدم متعدد الجينات. ويبدو أن الاختلافات الوظيفية في جينات ومستقبل بيتا 2 الأدرينالي، وألفا أوكسين، II، ومستقبل الأنجيوتنسين، (ACE) الأنجيوتنسينوجين، والإنزيم المحول للأنجيوتنسين (بروتين هيكلي خلوي)، واليورو مودولين (منظم لنقل الإلكتروليت الكلوي)، وغيرها، تساهم في بعض حالات ارتفاع ضغط الدم الأساسي.

التنظيم الطبيعي لضغط الدم

ومقاومة (CO، الناتج القلبي) يتناسب بشكل مباشر مع حاصل تدفق الدم (BP) وفقاً للمعادلة الهيدروليكية، فإن ضغط الدم الشرياني (PVR، مقاومة الأوعية الدموية الطرفية) مرور الدم عبر الشرايين الصغيرة قبل الشعيرات الدموية:

$$BP = CO \times PVR$$

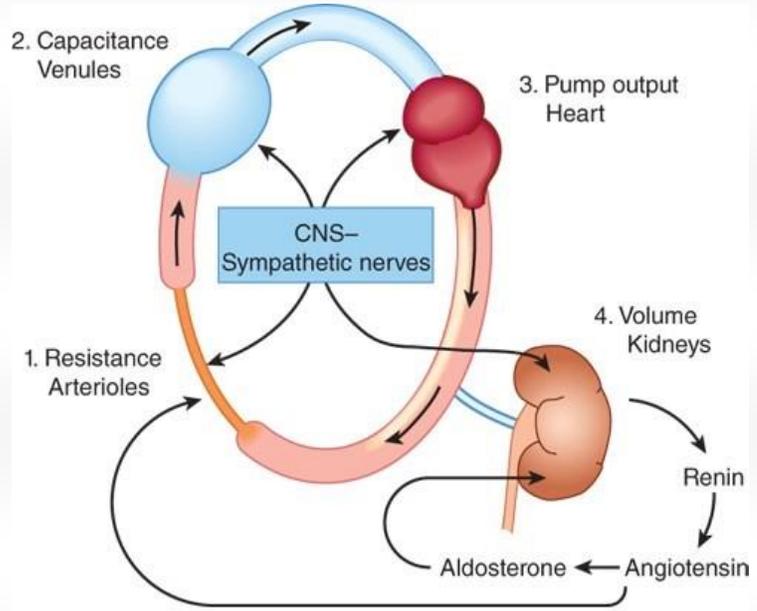
من الناحية الفسيولوجية، في الأفراد الطبيعيين والمصابين بارتفاع ضغط الدم، يتم الحفاظ على ضغط الدم عن طريق التنظيم اللحظي لمخرجات القلب والمقاومة الوعائية الطرفية، والتي تمارس في ثلاثة مواقع تشريحية (الشكل 1-11): الشرايين الصغيرة والأوردة خلف الشعيرات الدموية (أوعية السعة)، والقلب. ويساهم موقع التحكم التشريحي الرابع، الكلى، في الحفاظ على ضغط الدم عن طريق تنظيم حجم السائل داخل الأوعية الدموية. تعمل ردود الفعل الضغطية، التي تتوسطها الأعصاب اللاإرادية، بالاشتراك مع الآليات الخلطية، بما في ذلك نظام الرنينين أنجيوتنسين ألدوستيرون، لتنسيق الوظيفة في مواقع التحكم الأربعة هذه والحفاظ على ضغط الدم الطبيعي. أخيراً، قد يشارك الإطلاق الموضعي للمواد النشطة للأوعية الدموية من بطانة الأوعية الدموية أيضاً في تنظيم المقاومة الوعائية. على سبيل المثال، يعمل إندوثيلين 1 (انظر الفصل 17) على انقباض الأوعية الدموية، ويعمل أكسيد النيتريك (انظر الفصل 19) على توسيع الأوعية الدموية.

الشك

ل

11-1

المواقع التشريحية للتحكم في ضغط الدم



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

يتم التحكم في ضغط الدم لدى مريض ارتفاع ضغط الدم من خلال نفس الآليات التي تعمل لدى الأشخاص ذوي ضغط الدم الطبيعي. يختلف تنظيم ضغط الدم لدى مريض ارتفاع ضغط الدم عن المرضى الأصحاء في أن مستقبلات الضغط وأنظمة التحكم في ضغط حجم الدم الكلي تبدو "مضبوطة" على مستوى أعلى من ضغط الدم. تعمل جميع الأدوية الخافضة لضغط الدم عن طريق التدخل في هذه الآليات الطبيعية، والتي نستعرضها أدناه

A. انعكاس الضغط الوضعي

إن ردود الفعل الضغطية مسؤولة عن التعديلات السريعة اللحظية في ضغط الدم، كما هو الحال في الانتقال من وضع الاستلقاء إلى وضع الوقوف (الشكل 2-11). إن الخلايا العصبية الودية المركزية الناشئة عن المنطقة الحركية للأوعية الدموية في النخاع الشوكي نشطة توتريًا. يتم تحفيز مستقبلات الضغط السباتي عن طريق تمدد جدران الأوعية الدموية الناتج عن الضغط الداخلي (ضغط الدم الشرياني). يعمل تنشيط مستقبلات الضغط على تثبيط إفرازات الجهاز العصبي الودي المركزي. وعلى العكس من ذلك، يؤدي انخفاض التمدد إلى انخفاض نشاط مستقبلات الضغط. وبالتالي، في حالة الانتقال إلى وضع الوقوف، تستشعر مستقبلات الضغط انخفاض الضغط الشرياني الناتج عن تجمع الدم في الأوردة أسفل مستوى القلب مع انخفاض تمدد الجدار، ويتم إزالة تثبيط إفرازات الجهاز العصبي الودي. وتعمل الزيادة المنعكسة في تدفق الدم الودي من خلال النهايات العصبية على زيادة المقاومة الوعائية الطرفية (تضييق الشرايين الصغيرة) والناتج القلبي (التحفيز المباشر للقلب وتضييق الأوعية الدموية السعوية، مما يزيد من العودة الوريدية إلى القلب)، وبالتالي استعادة ضغط الدم الطبيعي. وتعمل نفس المنعكسات الضغطية استجابة لأي حدث يخفض ضغط الدم الشرياني

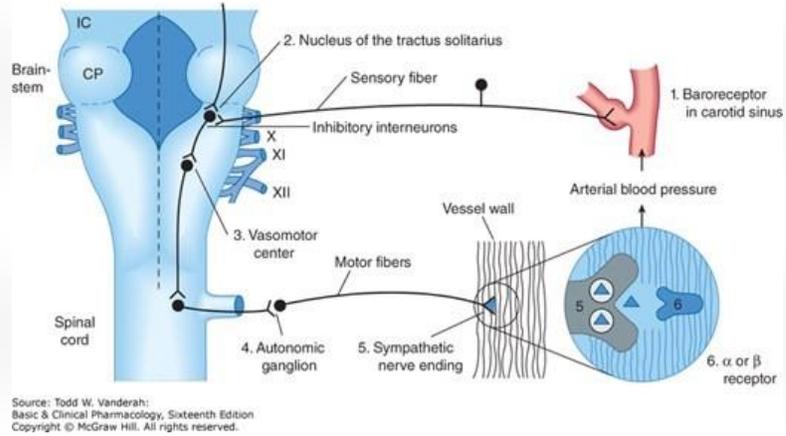
بما في ذلك الانخفاض الأولي في المقاومة الوعائية الطرفية (على سبيل المثال، الناجم عن عامل موسع للأوعية الدموية) أو انخفاض في الحجم داخل الأوعية الدموية (على سبيل المثال، بسبب النزيف أو فقدان الملح والماء عن طريق الكلى).

الشك

ل

11-2

التلة السفلية، IC، السويقة المخيخية؛ CP، قوس منعكس مستقبلات الضغط.



B. الاستجابة الكلوية لانخفاض ضغط الدم

من خلال التحكم في حجم الدم، تكون الكلى مسؤولة بشكل أساسي عن التحكم في ضغط الدم على المدى الطويل. يؤدي انخفاض ضغط تدفق الدم الكلوي إلى إعادة توزيع تدفق الدم داخل الكلى وزيادة إعادة امتصاص الملح والماء. بالإضافة إلى ذلك، فإن انخفاض الضغط في الشرايين الكلوية وكذلك النشاط العصبي الودي (عبر مستقبلات بيتا الأدرينالية) يحفز إنتاج الرينين، مما يزيد من إنتاج الأنجيوتنسين الثاني (انظر الشكل 11-1 والفصل 17). يسبب الأنجيوتنسين الثاني (1) تضيقاً مباشراً للأوعية المقاومة و (2) تحفيز تخليق الألدوستيرون في قشرة الغدة الكظرية، مما يزيد من امتصاص الصوديوم الكلوي وحجم الدم داخل الأوعية الدموية. يلعب الفازوبريسين المفرز من الغدة النخامية الخلفية أيضاً دوراً في الحفاظ على ضغط الدم من خلال قدرته على تنظيم إعادة امتصاص الماء بواسطة الكلى (انظر الفصلين 15 و 17).

BASIC PHARMACOLOGY OF ANTIHYPERTENSIVE AGENTS

تعمل جميع العوامل الخافضة لضغط الدم في واحد أو أكثر من مواقع التحكم التشريحية الأربعة الموضحة في الشكل 11-1 وتنتج تأثيراتها عن طريق التدخل في الآليات الطبيعية لتنظيم ضغط الدم. ويصنف التصنيف المفيد لهذه العوامل وفقاً للموقع التنظيمي الرئيسي أو الآلية التي تعمل عليها (الشكل 11-3). وبسبب آليات عملها المشتركة، تميل الأدوية ضمن كل فئة إلى إنتاج طيف مماثل من السموم. وتشمل الفئات ما يلي:

1. مدرات البول، التي تعمل على خفض ضغط الدم عن طريق استنزاف الصوديوم في الجسم وتقليل حجم الدم وربما عن طريق آليات أخرى.
2. العوامل التي تمنع إنتاج أو عمل الرينين أو الأنجيوتنسين وبالتالي تقلل من مقاومة الأوعية الدموية الطرفية و(ربما) حجم الدم.
3. موسعات الأوعية الدموية المباشرة، والتي تعمل على تقليل الضغط عن طريق إرخاء العضلات الملساء للأوعية الدموية، وبالتالي توسيع أوعية المقاومة وزيادة السعة أيضاً بدرجات متفاوتة.
4. العوامل التي تؤثر على العصب الودي، والتي تعمل على خفض ضغط الدم عن طريق تقليل المقاومة الوعائية الطرفية، وتثبيط وظيفة القلب، وزيادة التجمع الوريدي في الأوعية الدموية ذات السعة. (يؤدي التأثيران الأخيران إلى تقليل الناتج القلبي). وتنقسم هذه العوامل إلى أقسام أخرى وفقاً لمواقع عملها المفترضة في القوس الانعكاسي الودي (انظر أدناه).

الشك

ل

11-3

مواقع عمل الفئات الرئيسية من الأدوية الخافضة للضغط.

إن حقيقة أن هذه المجموعات الدوائية تعمل بآليات مختلفة تسمح بدمج أدوية من مجموعتين أو أكثر بفعالية متزايدة، وفي بعض الحالات سمية أقل. (انظر المربع: ارتفاع ضغط الدم المقاوم والاستخدام المتعدد للأدوية)

ارتفاع ضغط الدم المقاوم وتعدد الأدوية

يحتاج العديد من مرضى ارتفاع ضغط الدم إلى تناول دواءين أو أكثر يعملان بآليات مختلفة (التعدد الدوائي). ووفقاً لبعض التقديرات، قد يستجيب ما يصل إلى 40% من المرضى بشكل غير كافٍ حتى لدواءين، ويُعتبرون مصابين بارتفاع ضغط الدم المقاوم. يعاني بعض هؤلاء المرضى من ارتفاع ضغط الدم الثانوي القابل للعلاج والذي تم تجاهله، ولكن معظمهم لا يعانون من ارتفاع ضغط الدم، ويحتاجون إلى تناول ثلاثة أدوية أو أكثر.

إن أحد الأسباب التي تدفعنا إلى الإفراط في تناول الأدوية لعلاج ارتفاع ضغط الدم هو أن أغلب الأدوية تحفز آليات تنظيمية، تعويضية للحفاظ على ضغط الدم (انظر الشكلين 6-7 و11-1)، وهو ما قد يحد بشكل ملحوظ من تأثيرها. على سبيل المثال تتسبب موسعات الأوعية الدموية مثل الهيدرالازين في انخفاض كبير في المقاومة الوعائية الطرفية، ولكنها تثير تسرع القلب التعويضي القوي واحتباس الملح والماء (الشكل 11-4) القادر على عكس تأثيرها بالكامل تقريبًا. إن إضافة حاصرات بيتا تمنع تسرع القلب؛ وإضافة مدر للبول (مثل هيدروكلوروثيازيد) يمنع احتباس الملح والماء. وفي الواقع، تعمل الأدوية الثلاثة على زيادة حساسية الجهاز القلبي الوعائي لأفعال بعضها البعض.

والسبب الثاني هو أن بعض الأدوية لا تحقق سوى فعالية محدودة للغاية، ولكن الحد من الإصابة بالأمراض على المدى البعيد يستلزم استخدامها. وتشير العديد من الدراسات التي أجريت على مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين إلى أن الحد الأقصى لخفض ضغط الدم يقل عن 10 ملم زئبق. وفي المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الشديد (الضغط $160/100$ ملم زئبق)، فإن هذا لا يكفي لمنع جميع المضاعفات الناجمة عن ارتفاع ضغط الدم، ولكن مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين لها فوائد مهمة على المدى البعيد في الوقاية من أمراض الكلى أو الحد منها لدى مرضى السكري وفي الحد من قصور القلب. وأخيراً، فإن سمية بعض الأدوية الفعالة تمنع استخدامها بجرعات فعالة إلى أقصى حد.

يمكن النظر في طريقتين لعلاج ارتفاع ضغط الدم. قد يبدأ أحدهما بالعلاج الأحادي، وإذا لم يستجب ارتفاع ضغط الدم بشكل كافٍ لنظام من عقار واحد، فيتم إضافة عقار ثانٍ من فئة مختلفة بآلية عمل مختلفة ونمط مختلف من السمية. إذا كانت الاستجابة لا تزال غير كافية وكان من المعروف أن الامتثال جيد، فيجب إضافة عقار ثالث. هناك نهج آخر شائع بشكل متزايد وهو استخدام جرعات صغيرة من الأدوية بمقدار اثنين أو ثلاثة جرعات (على سبيل المثال مدرات البول، أو مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين و/أو حاصرات قنوات الكالسيوم). إذا كانت ثلاثة أدوية (عادةً ما تشمل مدرًا للبول) غير كافية، فيجب النظر في أسباب أخرى لارتفاع ضغط الدم المقاوم مثل الإفراط في تناول الصوديوم الغذائي، أو استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية أو العقاقير المنشطة، أو وجود ارتفاع ضغط دم ثانوي. في بعض الحالات، قد يكون من الضروري استخدام عقار إضافي، وقد وجد أن مضادات القشرانيات المعدنية، مثل سيبرونولاكتون، مفيدة بشكل خاص في بعض الأحيان، يقاوم المرضى أربعة أو أكثر من الأدوية، وقد تم النظر في طرق غير دوائية. ومن بين العلاجات الواعدة التي لا تزال قيد البحث، وخاصة بالنسبة للمرضى الذين يعانون من أمراض الكلى المتقدمة، إزالة العصب الكلوي

الشك

ل

11-4

الاستجابات التعويضية لموسعات الأوعية الدموية؛ الأساس للعلاج المركب باستخدام حاصرات بيتا ومدرات البول.

تم منع التأثير بواسطة مدرات البول

تم حظر التأثير بواسطة حاصرات بيتا.

DRUGS THAT ALTER SODIUM & WATER BALANCE

من المعروف منذ سنوات عديدة أن الحد من تناول الصوديوم في النظام الغذائي يعمل على خفض ضغط الدم لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم. ومع ظهور مدرات البول، كان يُعتقد أن الحد من تناول الصوديوم أصبح أقل أهمية. ومع ذلك، هناك الآن اتفاق عام على أن التحكم في ضغط الدم من خلال النظام الغذائي هو إجراء علاجي غير سام نسبيًا وقد يكون وقائيًا. حتى الحد المتواضع من تناول الصوديوم في النظام الغذائي يعمل على خفض ضغط الدم (ولو بدرجات متفاوتة) لدى العديد من مرضى ارتفاع ضغط الدم.

آليات عمل مدرات البول وتأثيراتها الديناميكية الدموية

تعمل مدرات البول على خفض ضغط الدم بشكل أساسي عن طريق استنزاف مخزون الصوديوم في الجسم. في البداية، تعمل مدرات البول على خفض ضغط الدم عن طريق تقليل حجم الدم ونتاج القلب؛ وقد تزيد مقاومة الأوعية الدموية الطرفية. بعد 6-8 أسابيع يعود ناتج القلب إلى طبيعته بينما تنخفض مقاومة الأوعية الدموية الطرفية. يُعتقد أن الصوديوم يساهم في مقاومة الأوعية الدموية عن طريق زيادة تصلب الأوعية الدموية والتفاعل العصبي، ربما بسبب تغير تبادل الصوديوم والكالسيوم مع زيادة الكالسيوم داخل الخلايا. تنعكس هذه التأثيرات عن طريق مدرات البول أو تقييد الصوديوم في النظام الغذائي.

إن مدرات البول فعالة في خفض ضغط الدم بمقدار 10-15 ملم زئبقي في معظم المرضى، وكثيراً ما توفر مدرات البول وحدها علاجاً كافياً لارتفاع ضغط الدم الأساسي الخفيف أو المتوسط. وفي حالات ارتفاع ضغط الدم الأكثر شدة، تُستخدم مدرات البول بالاشتراك مع أدوية تثبيط العصب الودي وأدوية توسيع الأوعية الدموية للسيطرة على الميل إلى احتباس الصوديوم الناجم عن هذه العوامل وتتضاءل استجابة الأوعية الدموية. أي القدرة على الانقباض أو التمدد. بسبب أدوية تثبيط العصب الودي وأدوية توسيع الأوعية الدموية، بحيث تتصرف الأوعية الدموية وكأنها أنبوب غير مرن. ونتيجة لهذا، يصبح ضغط الدم حساساً بشكل رائع لحجم الدم. وعلى هذا ففي حالات ارتفاع ضغط الدم الشديد، عندما تُستخدم أدوية متعددة، قد يكون من الممكن التحكم في ضغط الدم بشكل جيد. عندما يكون حجم الدم 95% من المعدل الطبيعي، ولكن قد يكون مرتفعاً للغاية عندما يكون حجم الدم 105% من المعدل الطبيعي.

استخدام مدرات البول

تتم مناقشة مواقع العمل داخل الكلى والحركية الدوائية لمختلف الأدوية المدرة للبول في الفصل 15. مدرات البول الثيازيدية مناسبة لمعظم المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الخفيف أو المتوسط ووظائف الكلى والقلب الطبيعية. قد يكون الكلوروثاليدون أكثر فعالية من هيدروكلوروثيازيد لأنه يتمتع بمدة عمل أطول، ومع ذلك فقد أظهرت دراسة حديثة أن هيدروكلوروثيازيد كان بنفس الفعالية مقارنة بالكلوروثيازيد فيما يتعلق بالنتائج القلبية الوعائية بمرور الوقت لدى الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 65 عاماً أو أكبر تكون مدرات البول الأكثر قوة (على سبيل المثال، تلك التي تعمل على حلقة هنلي) مثل فوروسيميد وبوميتانيد وتوراسيميد ضرورية في ارتفاع ضغط الدم الشديد، عندما يتم استخدام العديد من الأدوية ذات خصائص الاحتفاظ بالصوديوم؛ في القصور الكلوي، عندما

يكون معدل الترشيح الكبيبي أقل من 30-40 مل / دقيقة؛ وفي فشل القلب أو تليف الكبد، حيث يكون احتباس الصوديوم ملحوظًا تشير الدراسات الحديثة إلى أن الكلورثاليدون يمكن أن يكون فعالاً في خفض ضغط الدم حتى في المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى المزمنة المتقدمة.

تعتبر مدرات البول الموفرة للبووتاسيوم مفيدة لتجنب نقص البوتاسيوم المفرط وتعزيز التأثيرات المدرة للصوديوم لمدرات البول الأخرى.

كما أن مضادات مستقبلات الألدوستيرون على وجه الخصوص لها تأثير إيجابي على وظائف القلب لدى الأشخاص الذين يعانون من قصور القلب وكعلاج متعدد لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم المقاوم.

تم إدراج بعض الخصائص الحركية الدوائية والجرعات الأولية والجرعات المعتادة للصيانة لمدرات البول في الجدول 2-11. على الرغم من أن مدرات البول الثيازيدية أكثر إدراجًا للصوديوم عند الجرعات الأعلى (حتى 100-200 مجم من هيدروكلوروثيازيد)، إلا أنه عند استخدامها كعامل منفرد، فإن الجرعات المنخفضة (25-50 مجم) تمارس نفس التأثير الخافض لضغط الدم مثل الجرعات الأعلى وعلى النقيض من الثيازيدات، تستمر استجابة ضغط الدم لمدرات البول العروية في الارتفاع عند جرعات أكبر بعدة مرات من الجرعة العلاجية المعتادة.

الجدول 2-11

الخصائص الدوائية والجرعات لمجموعة مختارة من الأدوية الخافضة للضغط عن طريق الفم

Drug	Half-life (h)	Bioavailability (percent)	Suggested Initial Dose	Usual Maintenance Dose Range	Reduction of Dosage Required in Moderate Renal Insufficiency ⁹
Amlodipine	35	65	2.5 mg/d	5–10 mg/d	No
Atenolol	6	60	50 mg/d	50–100 mg/d	Yes
Benazepril	0.6 ¹⁰	35	5–10 mg/d	20–40 mg/d	Yes
Captopril	2.2	65	50–75 mg/d	75–150 mg/d	Yes
Chlorthalidone	40–60	65	25 mg/d	25–50 mg/d	No
Clonidine	8–12	95	0.2 mg/d	0.2–1.2 mg/d	Yes
Diltiazem	3.5	40	120–140 mg/d	240–360 mg/d	No
Hydralazine	1.5–3	25	40 mg/d	40–200 mg/d	No
Hydrochlorothiazide	12	70	25 mg/d	25–50 mg/d	No
Lisinopril	12	25	10 mg/d	10–80 mg/d	Yes
Losartan	1–2 ¹¹	36	50 mg/d	25–100 mg/d	No
Methyldopa	2	25	1 g/d	1–2 g/d	No
Metoprolol	3–7	40	50–100 mg/d	200–400 mg/d	No
Minoxidil	4	90	5–10 mg/d	40 mg/d	No
Nebivolol	12	Nd ¹²	5 mg/d	10–40 mg/d	No
Nifedipine	2	50	30 mg/d	30–60 mg/d	No
Prazosin	3–4	70	3 mg/d	10–30 mg/d	No

⁹ Creatinine clearance ≥ 30 mL/min. Many of these drugs do require dosage adjustment if creatinine clearance falls below 30 mL/min.

¹⁰ The active metabolite of [benazepril](#) has a half-life of 10 hours.

¹¹ The active metabolite of [losartan](#) has a half-life of 3–4 hours.

¹² Nd, not determined.

Propranolol	3-5	25	80 mg/d	80-480 mg/d	No
Reserpine	24-48	50	0.25 mg/d	0.25 mg/d	No
Verapamil	4-6	22	180 mg/d	240-480 mg/d	No

في علاج ارتفاع ضغط الدم، فإن التأثير الضار الأكثر شيوعًا لمدرات البول (باستثناء مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم) هو نقص البوتاسيوم. وعلى الرغم من أن درجات خفيفة من نقص بوتاسيوم الدم يتحملها العديد من المرضى جيدًا، إلا أن نقص بوتاسيوم الدم قد يكون خطيرًا لدى الأشخاص الذين يتناولون الديقيتاليس، أو أولئك الذين يعانون من عدم انتظام ضربات القلب المزمن، أو أولئك الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب الحاد أو خلل في البطين الأيسر. يقترن فقدان البوتاسيوم بإعادة امتصاص الصوديوم، وبالتالي فإن تقييد تناول الصوديوم الغذائي يقلل من فقدان البوتاسيوم. قد تسبب مدرات البول أيضًا نقص المغنيسيوم، وتضعف تحمل الجلوكوز، وتزيد من تركيزات الدهون في المصل. تزيد مدرات البول من تركيزات حمض البوليك وقد تسبب النقرس. يقلل استخدام جرعات منخفضة من هذه التأثيرات الأيضية الضارة دون إضعاف التأثير الخافض لضغط الدم. قد تسبب مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم فرط بوتاسيوم الدم، وخاصةً لدى المرضى الذين يعانون من قصور كلوي وأولئك الذين يتناولون مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين؛ يرتبط سيرونولاكتون (ستيرويد) بالتثدي.

INHIBITORS OF ANGIOTENSIN

تلعب الرينين والأنجيوتنسين والألدوستيرون أدوارًا مهمة لدى بعض الأشخاص المصابين بارتفاع ضغط الدم الأساسي. يعاني حوالي من مرضى ارتفاع ضغط الدم الأساسي من انخفاض غير مناسب في نشاط الرينين في البلازما و20% منهم يعانون من ارتفاع غير 20% مناسب في نشاط الرينين. يستجيب ضغط الدم لدى المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم بسبب الرينين بشكل جيد للأدوية التي تتداخل مع النظام، مما يدعم دور الرينين والأنجيوتنسين الزائدين في هذه الفئة من المرضى.

آلية ومواقع العمل

يتم تحفيز إطلاق الرينين من قشرة الكلى عن طريق انخفاض ضغط الشرايين الكلوية، وتحفيز الأعصاب الودية، وانخفاض توصيل الصوديوم أو زيادة تركيز الصوديوم في الأنبوب الكلوي البعيد (انظر الفصل 17). يعمل الرينين على الأنجيوتنسينوجين لإنتاج السلف البطانية، إلى ثماني الببتيد ACE غير النشط عشاري الببتيد أنجيوتنسين 1. ثم يتم تحويل الأنجيوتنسين 1، في المقام الأول عن طريق المقبض للأوعية الدموية الشريانية أنجيوتنسين 2 (الشكل 11-5)، والذي يتحول بدوره في الغدة الكظرية إلى أنجيوتنسين 3. يمكن أيضًا تحويل الأنجيوتنسين 2 إلى أنجيوتنسين 3 في الدماغ عن طريق إنزيم أمينوببتيداز أ. يمارس الأنجيوتنسين 3 في الدماغ سيطرة منشطة على ضغط الدم وهو متورط في تطور ارتفاع ضغط الدم في الحيوانات. يتمتع الأنجيوتنسين 2 بنشاط مضيق للأوعية الدموية واحتباس الصوديوم. يحفز كل من الأنجيوتنسين 2 و3 إطلاق الألدوستيرون. قد يساهم الأنجيوتنسين في الحفاظ على مقاومة وعائية عالية في حالات ارتفاع ضغط الدم المرتبطة بنشاط الرينين البلازمي المرتفع، مثل تضيق الشرايين الكلوية، وبعض أنواع أمراض الكلى الجوهريّة، وارتفاع ضغط الدم الخبيث، وكذلك في ارتفاع ضغط الدم الأساسي بعد العلاج بتقييد الصوديوم، أو مدرات البول، أو

موسعات الأوعية الدموية. ومع ذلك، حتى في حالات ارتفاع ضغط الدم المرتبطة باللورينين، يمكن لهذه الأدوية أن تخفض ضغط الدم (انظر أدناه).

الشك

ل

11-5

؛ وحاصرات مستقبلات ACE مواقع عمل الأدوية التي تتداخل مع نظام الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون. إنزيم تحويل الأنجيوتنسين ARBs الأنجيوتنسين.

يوجد نظام مواز لتوليد الأنجيوتنسين في العديد من الأنسجة الأخرى (على سبيل المثال، القلب) وقد يكون مسؤولاً عن التغيرات الغذائية مثل تضخم القلب. كما يتم تثبيط الإنزيم المحول المشارك في تخليق الأنجيوتنسين الثاني في الأنسجة بواسطة مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. تعمل ثلاث فئات من الأدوية المسوقة حاليًا على نظام الرينين أنجيوتنسين بشكل خاص: مثبطات (ARBs) حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين أو الإنزيم المحول للأنجيوتنسين؛ المثبطات التنافسية للأنجيوتنسين عند مستقبلاته بما في ذلك لوسارتان وغيره من مضادات غير الببتيد؛ وأليسكيرين، وهو مضاد رينين نشط عن طريق الفم (انظر الفصل 17). تتم مناقشة مجموعة رابعة من الأدوية، مثبطات مستقبلات الألدوستيرون (على سبيل المثال، سبيرونولاكتون، إبلرينون)، مع مدرات البول. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لحاصرات بيتا، كما ذكرنا سابقًا، أن تقلل من إفراز الرينين. يثبط عقار فيرياساتات التجريبي أمينوببتيداز الدماغ وقد ثبت أنه يخفض ضغط الدم لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين يعانون من زيادة الوزن.

(ACE) مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين

إن الكابتوبريل والأدوية الأخرى في هذه الفئة تعمل على تثبيط إنزيم تحويل الببتيديل ديببتيديز الذي يحلل الأنجيوتنسين الأول إلى الأنجيوتنسين الثاني (وتحت اسم كينيناز البلازما) ويعطل البراديكينين، وهو موسع قوي للأوعية الدموية يعمل جزئيًا على الأقل عن طريق تحفيز إطلاق أكسيد النيتريك والبروستاسيكلين. إن النشاط الخافض لضغط الدم للكابتوبريل ينشأ من كل من التأثير المثبط على نظام الرينين أنجيوتنسين والتأثير المحفز على نظام الكالليكرينكينين (انظر الشكل 11-5). وقد تم إثبات الآلية الأخيرة من خلال إظهار أن أحد مضادات مستقبلات البراديكينين، إيكاتيبانت (انظر الفصل 17)، يخفف من تأثير الكابتوبريل الخافض لضغط الدم.

إينالابريل هو دواء فموي يتم تحويله عن طريق التحلل المائي إلى مثبط إنزيم التحويل، إينالابريلات، مع تأثيرات مماثلة لتلك التي يسببها الكابتوبريل.

يتوفر إينالابريلات للاستخدام الوريدي فقط، وخاصة في حالات الطوارئ المرتبطة بارتفاع ضغط الدم. أما ليزينوبريل فهو مشتق من مادة الليسين من إينالابريلات.

،من بين الأدوية الأخرى طويلة المفعول التي تنتمي إلى هذه الفئة: بينازيريل، وفوسينوبريل، وليزينوبريل، وموكسيبريل، وبيريندوبريل وكوينابريل، ورامبيريل، وتراندولابريل. وكل هذه الأدوية باستثناء ليزينوبريل هي أدوية أولية، مثل إينالابريل، وتتحول إلى مواد فعالة عن طريق التحلل المائي، في الكبد بشكل أساسي.

على خفض ضغط الدم بشكل أساسي عن طريق تقليل المقاومة الوعائية الطرفية. ولا يحدث تغيير في عمل مثبطات الأنجيوتنسين كبير في الناتج القلبي ومعدل ضربات القلب. وعلى عكس موسعات الأوعية الدموية المباشرة، لا تؤدي هذه العوامل إلى تنشيط الجهاز العصبي الودي الانعكاسي ويمكن استخدامها بأمان لدى الأشخاص المصابين بأمراض القلب الإقفارية. وقد يكون غياب تسرع القلب الانعكاسي بسبب إعادة ضبط مستقبلات الضغط إلى الأسفل أو بسبب زيادة نشاط الجهاز العصبي السمبثاوي.

على الرغم من أن مثبطات الإنزيم المحول تكون أكثر فعالية في الحالات المرتبطة بنشاط الرينين البلازمي المرتفع، إلا أنه لا يوجد ارتباط جيد بين الأشخاص بين نشاط الرينين البلازمي والاستجابة لخفض ضغط الدم. وبالتالي، فإن تحديد ملف الرينين غير ضروري.

إن مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين تلعب دوراً مفيداً بشكل خاص في علاج المرضى المصابين بأمراض الكلى المزمنة لأنها تقلل من وجود البروتين في البول وتثبت وظائف الكلى (حتى في غياب انخفاض ضغط الدم). وهذا التأثير مفيد بشكل خاص في مرض السكري، ويوصى الآن باستخدام هذه الأدوية في مرض السكري حتى في غياب ارتفاع ضغط الدم. ومن المحتمل أن تنجم هذه الفوائد عن تحسن ديناميكا الدم داخل الكلى، مع انخفاض مقاومة الشرايين الكيببية الصادرة وبالتالي انخفاض ضغط الشعيرات الدموية داخل الكبيبات. كما أثبتت مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أنها مفيدة للغاية في علاج قصور القلب وكعلاج بعد احتشاء عضلة القلب، وهناك أدلة على أن مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين تقلل من حدوث مرض السكري في المرضى المعرضين لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (انظر الفصل 13).

الحركية الدوائية والجرعات

تم إدراج معايير الحركية الدوائية لدواء كابتوبريل وتوصيات الجرعات في الجدول 11-2. تصل تركيزات الذروة من إينالابريل المستقلب النشط لإينالابريل، إلى الذروة بعد 3-4 ساعات من تناول جرعة من إينالابريل. يبلغ عمر النصف لإينالابريل حوالي 11 ساعة. الجرعات النموذجية لإينالابريل هي 10-20 مجم مرة أو مرتين يوميًا. يبلغ عمر النصف لليسينوبريل 12 ساعة. تكون الجرعات من 10-80 مجم مرة واحدة يوميًا فعالة في معظم المرضى. يتم التخلص من جميع مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين باستثناء فوسينوبريل وموكسيبريل في المقام الأول عن طريق الكلى؛ يجب تقليل جرعات هذه الأدوية في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي.

سمية

يمكن أن يحدث انخفاض شديد في ضغط الدم بعد تناول جرعات أولية من أي مثبط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين لدى المرضى الذين يعانون من نقص حجم الدم نتيجة لمدرات البول أو تقييد الملح أو فقدان السوائل في الجهاز الهضمي. تشمل الآثار الضارة الأخرى المشتركة بين جميع مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين الفشل الكلوي الحاد (خاصة لدى المرضى الذين يعانون من تضيق

الشريان الكلوي الثنائي أو تضيق الشريان الكلوي في كلية واحدة)، وفرط بوتاسيوم الدم، والسعال الجاف المصحوب أحياناً بالصفير والوذمة الوعائية. من المرجح أن يحدث فرط بوتاسيوم الدم لدى المرضى الذين يعانون من قصور كلوي أو مرض السكري. يبدو أن مسؤولان عن السعال والوذمة الوعائية التي تظهر مع تثبيط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين P البراديكينين والمادة

يُمنع استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل بسبب خطر انخفاض ضغط الدم لدى الجنين وانقطاع البول والفشل الكلوي، وهو ما يرتبط أحياناً بتشوهات الجنين أو وفاته. كما تشير الأدلة الحديثة إلى أن التعرض لمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين خلال الثلث الأول من الحمل يزيد من خطر التشوهات الخلقية. قد يسبب الكابتوبريل وخاصة عند إعطائه بجرعات عالية للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي، نقص العدلات أو وجود بروتين في البول. تشمل التأثيرات السامة البسيطة التي تُرى بشكل أكثر شيوعاً تغير حاسة التذوق وطفح جلدي تحسسي وحمى بسبب الدواء، والتي قد تحدث في ما يصل إلى 10٪ من المرضى.

تتضمن التفاعلات الدوائية المهمة تلك التي تحدث مع مكملات البوتاسيوم أو مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم، والتي يمكن أن تؤدي إلى ارتفاع مستوى البوتاسيوم في الدم

قد تعمل الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية على إضعاف التأثيرات الخافضة لضغط الدم لمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين من خلال منع توسع الأوعية الدموية بواسطة البراديكينين، والذي يتوسطه البروستاجلاندين على الأقل جزئياً.

عوامل حجب مستقبلات الأنجيوتنسين

كما تتوفر أيضاً أزيلسارتان (AT1) كان لوسارتان وفالسارتان أول من تم تسويقهما كمثبطات لمستقبلات الأنجيوتنسين من النوع الأول وكانديسارتان وإبروسارتان وإربيسارتان وأولميسارتان وتلميسارتان. ولا تؤثر هذه الأدوية على استقلاب البراديكينين وبالتالي فهي أكثر انتقائية في تثبيط تأثيرات الأنجيوتنسين مقارنة بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. كما أن لديها القدرة على تثبيط عمل الأنجيوتنسين بشكل أكثر اكتمالاً مقارنة بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين لأن هناك إنزيمات أخرى غير الإنزيم المحول للأنجيوتنسين قادرة على توليد الأنجيوتنسين من النوع الثاني. توفر حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين فوائد مماثلة لتلك التي توفرها مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين للمرضى الذين يعانون من قصور القلب وأمراض الكلى المزمنة. تم إدراج معايير الحركية الدوائية للوسارتان في الجدول 11-2. الآثار الضارة مماثلة عموماً لتلك الموصوفة لمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، بما في ذلك خطر الاستخدام أثناء الحمل. يمكن أن يحدث السعال والوذمة الوعائية ولكنها نادرة. في الماضي، كانت الأدوية التي تحجب مستقبلات الأنجيوتنسين تُستخدم على نحو أكثر شيوعاً لدى المرضى الذين يعانون من ردود فعل سلبية مثل السعال أو الوذمة الوعائية مع مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، ولكن الآن يفضل العديد من الأطباء البدء بحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين لتجنب مثل هذه التفاعلات السلبية. ولا يُنصح باستخدام تركيبات من مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين أو الأيسكيرين، والتي كانت تعتبر ذات يوم مفيدة لتثبيط نظام الرينين أنجيوتنسين بشكل أكثر اكتمالاً، وذلك بسبب السمية التي أثبتتها التجارب السريرية الأخيرة. ويتم تسويق فالسارتان بالاشتراك مع ساكوبيتريل (مثبط النيبريليزين) لعلاج قصور القلب

VASODILATORS

آلية ومواقع العمل

تشمل هذه الفئة من الأدوية موسعات الأوعية الدموية الفموية، الهيدرالازين والمينوكسيديل، والتي تستخدم في العلاج الخارجي طويل الأمد لارتفاع ضغط الدم؛ موسعات الأوعية الدموية الوريدية، نيتروبروسيد وفينولدوبام، والتي تستخدم لعلاج حالات الطوارئ الناجمة عن ارتفاع ضغط الدم؛ حاصرات قنوات الكالسيوم، والتي تستخدم في كلتا الحالتين؛ والنيترات، والتي تستخدم بشكل رئيسي في أمراض القلب الإقفارية ولكن في بعض الأحيان أيضًا في حالات الطوارئ الناجمة عن ارتفاع ضغط الدم (الجدول 3-11)

الجدول 3-11

آليات عمل موسعات الأوعية الدموية

Mechanism	Examples
Release of nitric oxide from drug or endothelium	Nitroprusside, hydralazine, nitrates, ¹ histamine, acetylcholine
Reduction of calcium influx	Verapamil, diltiazem, nifedipine ¹
Hyperpolarization of cell membranes through opening of potassium channels	Minoxidil, diazoxide
Activation of dopamine receptors	Fenoldopam

أنظر الفصل 112

يحتوي الفصل الثاني عشر على مناقشة إضافية حول موسعات الأوعية الدموية. تعمل جميع موسعات الأوعية الدموية المفيدة في علاج ارتفاع ضغط الدم على استرخاء العضلات الملساء للشرايين الصغيرة، وبالتالي تقليل المقاومة الوعائية الجهازية. كما تعمل نيتروبروسيد الصوديوم والنترات على استرخاء الأوردة. يؤدي انخفاض المقاومة الشريانية وانخفاض ضغط الدم الشرياني المتوسط إلى استجابات تعويضية، بواسطة مستقبلات الضغط والجهاز العصبي الودي (انظر الشكل 4-11)، بالإضافة إلى زيادة الرينين والأنجيوتنسين والألدوستيرون. ولأن ردود الفعل الودية سليمة، فإن علاج موسعات الأوعية الدموية لا يسبب انخفاض ضغط الدم الانتصابي أو الخلل الجنسي.

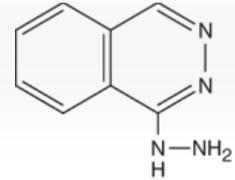
تعمل موسعات الأوعية الدموية بشكل أفضل عند استخدامها مع أدوية أخرى مضادة لارتفاع ضغط الدم تعمل على مقاومة الاستجابات القلبية الوعائية التعويضية. (انظر المربع: موسعات الأوعية الدموية المقاومة)
(ارتفاع ضغط الدم وتعدد الأدوية)

هيدرالازين

الهيدرالازين، وهو مشتق من الهيدرازين، يوسع الشرايين الصغيرة ولكن ليس الأوردة. وقد كان متاحًا لسنوات عديدة، على الرغم من الاعتقاد في البداية أنه ليس فعالاً بشكل خاص لأن سرعة الاستجابة لتأثيراته الخافضة لضغط الدم تطورت بسرعة. والآن أصبحت فوائد العلاج المركب معترفًا بها، ويمكن استخدام الهيدرالازين بشكل أكثر فعالية، وخاصة في ارتفاع ضغط الدم الشديد. إن الجمع بين الهيدرالازين والنترات فعال في قصور القلب ويجب أخذه في الاعتبار لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم وقصور القلب، وخاصة في المرضى الذين لا يتحملون الأدوية المثبطة للإنجيوتنسين.

الحركية الدوائية والجرعات

يتم امتصاص الهيدرالازين بشكل جيد ويتم استقلابه بسرعة بواسطة الكبد أثناء المرور الأول، بحيث تكون التوافر البيولوجي منخفضًا (بمتوسط 25٪) ومتغيرًا بين الأفراد. يتم استقلابه جزئيًا عن طريق الأستيلة بمعدل يبدو أنه موزع بشكل ثنائي النمط في السكان (انظر الفصل 4). ونتيجة لذلك، فإن الأستيلات السريعة لها أيض مرور أولي أكبر ومستويات دم أقل وفائدة أقل في خفض ضغط الدم من جرعة معينة مقارنة بالأستينات البطيئة. يتراوح عمر النصف للهيدرالازين من 15 إلى 3 ساعات، لكن التأثيرات الوعائية تستمر لفترة أطول من تراكيزات الدم، ربما بسبب الارتباط الشديد بالأنسجة الوعائية.



Hydralazine

تتراوح الجرعة المعتادة من 40 إلى 200 مجم/يوم. وقد تم اختيار الجرعة الأعلى باعتبارها الجرعة التي يكون احتمال الإصابة بمتلازمة الذئبة الحمامية عندها ضئيلاً، كما هو موضح في القسم التالي. ومع ذلك، فإن الجرعات الأعلى تؤدي إلى توسع أكبر للأوعية الدموية. ويمكن استخدامها إذا لزم الأمر. وتوفر الجرعة مرتين أو ثلاث مرات يوميًا التحكم السلس في ضغط الدم.

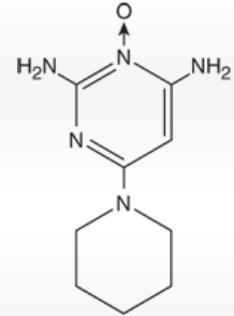
سمية

الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للهيدرالازين هي الصداع والغثيان وفقدان الشهية وخفقان القلب والتعرق والاحمرار. وفي المرضى المصابين بأمراض القلب الإقفارية، قد يؤدي تسرع القلب الانعكاسي والتحفيز الودي إلى الذبحة الصدرية أو عدم انتظام ضربات القلب الإقفارية. ومع جرعات 400 ملغ/يوم أو أكثر، هناك احتمال بنسبة 10-20% - وخاصة في الأشخاص الذين يستيولون الدواء ببطء - لمتلازمة تتميز بألم المفاصل وآلام العضلات والطفح الجلدي والحمى التي تشبه الذئبة الحمامية. لا ترتبط هذه المتلازمة بتلف الكلى ويمكن عكسها بالتوقف عن تناول الهيدرالازين. الاعتلال العصبي المحيطي والحمى الناتجة عن الدواء من الآثار الجانبية الخطيرة الأخرى ولكن غير الشائعة.

مينوكسيديل

مينوكسيديل هو موسع للأوعية الدموية فعال للغاية عن طريق الفم. وينتج هذا التأثير عن فتح قنوات البوتاسيوم في الأغشية العضلية الملساء بواسطة كبريتات مينوكسيديل، المستقلب النشط. وتعمل زيادة نفاذية البوتاسيوم على تثبيت الغشاء عند إمكاناته في حالة الراحة وتقليل احتمالية تقلصه. ومثله كمثل الهيدرالازين، يعمل مينوكسيديل على توسيع الشرايين الصغيرة ولكن ليس الأوردة وبسبب تأثيره الخافض لضغط الدم المرتفع المحتمل، يجب أن يحل مينوكسيديل محل الهيدرالازين عندما لا تكون الجرعات القصوى من الهيدرالازين فعالة أو في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي وارتفاع ضغط الدم الشديد، والذين لا يستجيبون بشكل

جيد للهيدرالازين



Minoxidil

الحركية الدوائية والجرعات

تم إدراج المعلمات الحركية الدوائية لمينوكسيديل في الجدول 11-2. حتى أكثر من الهيدرالازين، يرتبط استخدام مينوكسيديل بتحفيز الجهاز العصبي الودي الانعكاسي واحتباس الصوديوم والسوائل. يجب استخدام مينوكسيديل مع حاصرات بيتا ومدبر للبول

سمية

تُلاحظ حالات تسرع القلب، وخفقان القلب، والذبحة الصدرية، والوذمة عندما تكون جرعات حاصرات بيتا ومدبرات البول غير كافية كما أن الصداع، والتعرق، وفرط الشعر (وهذا الأخير مزعج بشكل خاص عند النساء) شائع نسبيًا. يوضح مينوكسيديل كيف يمكن أن تصبح سمية شخص ما علاجًا لشخص آخر. يستخدم مينوكسيديل الموضعي (مثل روجين) كمنشط لنمو الشعر لتصحيح الصلع

نتروبروسيد الصوديوم

نتروبروسيد الصوديوم هو موسع للأوعية الدموية قوي يتم إعطاؤه عن طريق الحقن ويستخدم في علاج حالات ارتفاع ضغط الدم الطارئة وكذلك قصور القلب الشديد. يعمل نتروبروسيد على توسيع الأوعية الدموية الشريانية والوريدية، مما يؤدي إلى تقليل المقاومة الوعائية الطرفية والعودة الوريدية. يحدث التأثير نتيجة لتنشيط غوانيليل سيكليز، إما عن طريق إطلاق أكسيد النيتريك أو

داخل الخلايا، مما يؤدي إلى استرخاء العضلات الملساء الوعائية (انظر cGMP عن طريق التحفيز المباشر للإنزيم. والنتيجة هي زيادة (الشكل 12-2).

في حالة عدم وجود قصور في القلب، ينخفض ضغط الدم بسبب انخفاض المقاومة الوعائية، في حين لا يتغير الناتج القلبي أو ينخفض قليلاً. في المرضى الذين يعانون من قصور في القلب وانخفاض الناتج القلبي، غالبًا ما يزداد الناتج بسبب انخفاض الحمل اللاحق

الحركية الدوائية والجرعات

النيتروبروسيد هو مركب من الحديد ومجموعات السيانيد وجزء نيتروزو. يتم استقلابه بسرعة عن طريق الامتصاص في خلايا الدم الحمراء مع إطلاق أكسيد النيتريك والسيانيد. يتم استقلاب السيانيد بدوره بواسطة إنزيم الرودانيوز في الميتوكوندريا، في وجود مانح الكبريت، إلى ثيوسيانات أقل سمية. يتم توزيع الثيوسيانات في السائل خارج الخلايا ويتم التخلص منها ببطء عن طريق الكلى

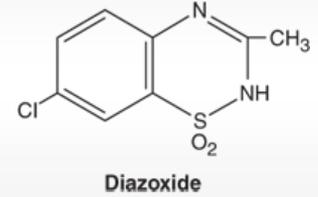
يؤدي النيتروبروسيد إلى خفض ضغط الدم بسرعة، وتختفي آثاره في غضون 1-10 دقائق بعد التوقف عن تناوله. يتم إعطاء الدواء عن طريق التسريب الوريدي. إن النيتروبروسيد الصوديوم في المحلول المائي حساس للضوء، وبالتالي يجب تحضيره طازجًا قبل كل تناول وتغطيته بورق معتم. يجب تغيير محاليل التسريب بعد عدة ساعات. تبدأ الجرعة عادةً عند 05 ميكروجرام/كجم/دقيقة ويمكن زيادتها حتى 10 ميكروجرام/كجم/دقيقة حسب الضرورة للسيطرة على ضغط الدم. قد تؤدي معدلات التسريب الأعلى، إذا استمرت لأكثر من ساعة، إلى التسمم. نظرًا لفعاليتها وظهور تأثيره السريع، يجب إعطاء النيتروبروسيد عن طريق مضخة التسريب ومراقبة ضغط الدم الشرياني باستمرار عن طريق التسجيل داخل الشرايين

سمية

وبخلاف انخفاض ضغط الدم المفرط، فإن أخطر حالات السمية ترتبط بتراكم السيانيد؛ حيث نتج عن ذلك حدوث الحمض الأضي، وعدم انتظام ضربات القلب، وانخفاض ضغط الدم المفرط، والوفاة. وفي حالات قليلة، أشارت السمية بعد جرعات منخفضة نسبيًا من النتروبروسيد إلى وجود خلل في استقلاب السيانيد. ويسهل إعطاء ثيوكبريتات الصوديوم كمصدر للكبريت استقلاب السيانيد. ويتحد هيدروكسوكوبالامين مع السيانيد لتكوين سيانوكوبالامين غير السام. وقد تم الترويج لكلا الأمرين للوقاية من التسمم بالسيانيد أو علاجه أثناء ضخ النتروبروسيد. وقد تتراكم الثيوسيانات على مدار فترة الإعطاء المطولة، عادةً لعدة أيام أو أكثر، وخاصةً في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي ولا يفرون الثيوسيانات بمعدل طبيعي. تتجلى سمية الثيوسيانات في الضعف وفقدان الاتجاه والذهان وتشنجات العضلات والتشنجات، ويتم تأكيد التشخيص من خلال العثور على تركيزات في المصل أعلى من ملغ/ديسيلتر. نادرًا ما يحدث قصور الغدة الدرقية المتأخر، بسبب تثبيط الثيوسيانات لامتصاص اليود بواسطة الغدة الدرقية. كما 10 تم الإبلاغ عن حدوث ميثيموغلوبين الدم أثناء تسريب نيتروبروسيد

ديازوكسيد

الديازوكسيد هو فاعل وطويل المفعول لقنوات البوتاسيوم يسبب فرط الاستقطاب في العضلات الملساء وخلايا بيتا البنكرياسية. وبسبب خاصيته في توسيع الشرايين، كان يستخدم في السابق عن طريق الحقن لعلاج حالات ارتفاع ضغط الدم الطارئة يؤدي حقن الديازوكسيد إلى انخفاض سريع في المقاومة الوعائية الجهازية وضغط الدم الشرياني المتوسط. لم يعد الديازوكسيد القابل للحقن متاحًا في الولايات المتحدة. كما يثبط الديازوكسيد إطلاق الأنسولين من البنكرياس (ربما عن طريق فتح قنوات البوتاسيوم في غشاء خلايا بيتا) ويُستخدم حاليًا في الولايات المتحدة لعلاج نقص سكر الدم الناجم عن فرط الأنسولين الثانوي للأنسولين



الحركية الدوائية والجرعات
الجرعة الفموية لخفض سكر الدم هي 3-8 ملغ/كغ/يوم مقسمة على ثلاث جرعات، بحد أقصى 15 ملغ/كغ/يوم. يشبه الديازوكسيد كيميائيًا مدرات البول الثيازيدية ولكنه لا يمتلك نشاطًا مدرًا للبول. يرتبط بشكل مكثف بالبروتين المصل والأنسجة الوعائية. يتم ،استقلاب الديازوكسيد جزئيًا؛ مساراته الأيضية غير موصوفة جيدًا. يتم إفراز الباقي دون تغيير. يبلغ عمر النصف له حوالي 24 ساعة لكن العلاقة بين تركيز الدم والتأثير الخافض لضغط الدم غير مثبتة جيدًا. يتم إثبات تأثير خفض ضغط الدم بعد الحقن السريع في غضون 5 دقائق ويستمر لمدة 4-12 ساعة.

عندما تم تسويق الديازوكسيد لأول مرة للاستخدام في علاج ارتفاع ضغط الدم، كان يوصى بجرعة 300 ملجم عن طريق الحقن السريع. ومع ذلك، يبدو أنه يمكن تجنب انخفاض ضغط الدم المفرط عن طريق البدء بجرعات أصغر (50-150 ملجم). إذا لزم الأمر، يمكن تكرار جرعات 150 ملجم كل 5-15 دقيقة حتى ينخفض ضغط الدم بشكل مرضٍ. بدلاً من ذلك، يمكن إعطاء الديازوكسيد عن طريق التسريب الوريدي بمعدل 15-30 ملجم / دقيقة. نظرًا لانخفاض ارتباط البروتين، يجب إعطاء جرعات أصغر للأشخاص الذين يعانون من الفشل الكلوي المزمن. تكون التأثيرات الخافضة لضغط الدم لديازوكسيد أكبر أيضًا عندما يتم علاج المرضى مسبقًا بحاصرات بيتا لمنع تسرع القلب الانعكاسي وزيادة النتاج القلبي المصاحبة له

سمية

كانت السمية الأكثر أهمية من الديازوكسيد عن طريق الحقن هي انخفاض ضغط الدم المفرط، الناتج عن التوصية الأصلية باستخدام جرعة ثابتة تبلغ 300 ملغ في جميع المرضى. أدى هذا الانخفاض في ضغط الدم إلى السكتة الدماغية واحتشاء عضلة القلب. يمكن أن تؤدي الاستجابة المتعاطفة المنعكسة إلى الذبحة الصدرية، والأدلة الكهربائية على نقص التروية، وفشل القلب في المرضى الذين يعانون من مرض القلب الإقفاري، ويجب تجنب الديازوكسيد في هذه الحالة. في بعض الأحيان، يؤدي ارتفاع سكر الدم إلى تعقيد استخدام الديازوكسيد، وخاصة في الأشخاص الذين يعانون من قصور كلوي

على النقيض من مدرات البول الثيازيدية ذات الصلة بنيويًا، يسبب الديازوكسيد احتباس الأملاح والماء في الكلى. ومع ذلك، نظرًا لاستخدام الدواء لفترات قصيرة فقط، فإن هذا نادرًا ما يمثل مشكلة.

فينولدوبام

فينولدوبام هو موسع شرياني محيطي يستخدم في حالات الطوارئ المرتبطة بارتفاع ضغط الدم وارتفاع ضغط الدم بعد العمليات مما يؤدي إلى توسع الشرايين المحيطية وزيادة إفراز الصوديوم، D1 الجراحية. يعمل في المقام الأول كمنشط لمستقبلات الدوبامين الذي يتوسط النشاط الدوائي (R) في البول. المنتج التجاري عبارة عن مزيج راسيمي مع أيزومر

يتم استقلاب فينولدوبام بسرعة، وذلك بشكل أساسي عن طريق الاقتران. ويبلغ عمر النصف له 10 دقائق. يتم إعطاء الدواء عن طريق التسريب الوريدي المستمر. يتم البدء في تناول فينولدوبام بجرعة منخفضة (01 ميكروجرام/كجم/دقيقة)، ثم يتم زيادة الجرعة كل 20 دقيقة إلى أقصى جرعة تبلغ 16 ميكروجرام/كجم/دقيقة أو حتى يتم تحقيق خفض ضغط الدم المطلوب 15

. كما هو الحال مع موسعات الأوعية الدموية المباشرة الأخرى، فإن السميات الرئيسية هي تسرع القلب الانعكاسي والصداع والاحمرار. كما يزيد فينولدوبام من ضغط العين ويجب تجنبه في المرضى المصابين بالجلوكوما

حاصرات قنوات الكالسيوم

بالإضافة إلى تأثيراتها المضادة للذبحة الصدرية (انظر الفصل 12) والمضادة لاضطراب النظم (انظر الفصل 14)، تعمل حاصرات قنوات الكالسيوم أيضًا على تقليل المقاومة الطرفية وضغط الدم. آلية العمل في ارتفاع ضغط الدم (وجزئيًا في الذبحة الصدرية) هي تثبيط تدفق الكالسيوم إلى خلايا العضلات الملساء الشريانية

إن كل من فيراباميل وديلتيازيم وعائلة ديهيدروبيريدين (أملوديبين وفيلوديبين وإسراديبيين ونيكارديبين ونيفيديبين ونيسولديبين ونيموديبين ونيترينديبين [وهما الأخيران غير متوفرين في الولايات المتحدة]) جميعها فعالة بنفس القدر في خفض ضغط الدم. ويعد كليفيديبين عضوًا جديدًا في هذه المجموعة وهو مصمم للاستخدام الوريدي فقط

قد تؤثر الاختلافات الديناميكية الدموية بين حاصرات قنوات الكالسيوم على اختيار عامل معين. يعتبر أملوديبين وعوامل الديهيدروبيريدين الأخرى أكثر انتقائية كموسعات للأوعية الدموية ولها تأثير أقل في تثبيط القلب من فيراباميل وديلتيازيم. يعمل التنشيط الودي الانعكاسي مع تسرع القلب الطفيف على الحفاظ على الناتج القلبي أو زيادته في معظم المرضى الذين يتناولون الديهيدروبيريدين. يتمتع فيراباميل بأكبر تأثير مثبت على القلب وقد يقلل من معدل ضربات القلب والناتج القلبي. يتمتع الديليتييازيم بتأثيرات متوسطة. تتم مناقشة علم الأدوية وسمية هذه الأدوية بمزيد من التفصيل في الفصل 12. جرعات حاصرات قنوات الكالسيوم المستخدمة في علاج ارتفاع ضغط الدم مماثلة لتلك المستخدمة في علاج الذبحة الصدرية. أفادت بعض الدراسات الوبائية بزيادة خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب أو الوفاة لدى المرضى الذين يتلقون نيفيديبين قصير المفعول لعلاج ارتفاع ضغط الدم. لذلك يوصى بعدم استخدام الديهيدروبيريدين قصير المفعول عن طريق الفم لعلاج ارتفاع ضغط الدم. توفر حاصرات الكالسيوم ذات

الإطلاق المستمر أو حاصرات الكالسيوم ذات أعمار النصف الطويلة تحكّمًا أكثر سلاسة في ضغط الدم وهي أكثر ملاءمة لعلاج ارتفاع ضغط الدم المزمن. يتوفر النيكارديبين والكليفيديين عن طريق الوريد لعلاج ارتفاع ضغط الدم عندما لا يكون العلاج عن طريق الفم / ممكنًا؛ كما يمكن استخدام الفيراباميل والديلتيازيم عن طريق الحقن لنفس الغرض. يتم حقن النيكارديبين عادةً بمعدل 2-15 مجم ساعة. يتم حقن كليفيديين بدءًا من 1-2 مجم / ساعة ويتقدم إلى 4-6 مجم / ساعة. يتميز ببداية سريعة للعمل وقد تم استخدامه في ارتفاع ضغط الدم الحاد الذي يحدث أثناء الجراحة. تم استخدام النيفيديين قصير المفعول عن طريق الفم في الإدارة الطارئة لارتفاع ضغط الدم الشديد.

DRUGS THAT ALTER SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM FUNCTION

في كثير من المرضى، يبدأ ارتفاع ضغط الدم ويستمر جزئيًا على الأقل عن طريق تنشيط الأعصاب الودية. في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم المتوسط إلى الشديد، قد تكون هناك حاجة إلى أنظمة علاجية تتضمن عاملاً يثبط وظيفة الجهاز العصبي الودي للتحكم الأمثل في ضغط الدم. يتم تصنيف الأدوية في هذه المجموعة وفقًا للموقع الذي تضعف فيه قوس المنعكس الودي (انظر الشكل 11-2). يفسر هذا التصنيف العصبي التشريحي الاختلافات البارزة في التأثيرات القلبية الوعائية للأدوية ويسمح للطبيب بالتنبؤ بتفاعلات هذه الأدوية مع بعضها البعض ومع أدوية أخرى.

تظهر الفئات الفرعية من الأدوية التي تؤثر على الجهاز العصبي الودي أنماطًا مختلفة من السمية المحتملة. فالأدوية التي تخفف ضغط الدم عن طريق التأثير على الجهاز العصبي المركزي تميل إلى التسبب في التهذنة والاكتئاب العقلي وقد تسبب اضطرابات النوم بما في ذلك الكوابيس. والأدوية التي تعمل عن طريق تثبيط انتقال الإشارات عبر العقد اللاإرادية (حاصرات العقد) تنتج سمية نتيجة لتثبيط التنظيم الباراسمبثاوي، بالإضافة إلى الحصار الودي العميق، ولم تعد تستخدم. والأدوية التي تعمل بشكل رئيسي عن طريق تقليل إطلاق النورابينفرين من النهايات العصبية الودية تسبب تأثيرات مماثلة لتلك التي تحدثها عملية استئصال العصب الودي جراحيًا، بما في ذلك تثبيط القذف وانخفاض ضغط الدم الذي يزداد عند الوقوف في وضع مستقيم وبعد ممارسة الرياضة. والأدوية التي تحجب مستقبلات الأدرينالية بعد المشبك تنتج طبقًا أكثر انتقائية من التأثيرات اعتمادًا على فئة المستقبلات التي ترتبط بها.

وأخيرًا، ينبغي لنا أن نلاحظ أن جميع العوامل التي تخفف ضغط الدم عن طريق تغيير وظيفة الجهاز العصبي الودي يمكن أن تثير تأثيرات تعويضية من خلال آليات لا تعتمد على الأعصاب الأدرينالية. وبالتالي، فإن التأثير الخافض لضغط الدم لأي من هذه العوامل المستخدمة بمفردها قد يكون محدودًا بسبب احتباس الصوديوم بواسطة الكلى وتوسع حجم الدم. ولهذا السبب، تكون الأدوية الخافضة لضغط الدم التي تؤثر على الجهاز العصبي الودي أكثر فعالية عند استخدامها بالتزامن مع مدرات البول.

الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي الودي

كانت الأدوية التي تؤثر على الجهاز العصبي الودي تستخدم على نطاق واسع في علاج ارتفاع ضغط الدم. وباستثناء الكلونيدين، نادرًا ما تستخدم هذه الأدوية اليوم.

آليات ومواقع العمل

تقلل هذه العوامل من تدفق العصب الودي من المراكز الحركية الوعائية في جذع الدماغ ولكنها تسمح لهذه المراكز بالاحتفاظ بحساسيتها تجاه التحكم في مستقبلات الضغط أو حتى زيادتها. وعليه، فإن التأثيرات الخافضة لضغط الدم والسامة لهذه الأدوية تعتمد بشكل أقل على الوضعية مقارنة بتأثيرات الأدوية التي تعمل بشكل مباشر على الخلايا العصبية الودية الطرفية.

amethyldopamine ويتحول إلى Ldopa هو نظير ل (Lamethyl3,4dihydroxyphenylalanine) ميثيل دوبا ؛ هذا المسار يوازي بشكل مباشر تخليق النورإبينفرين من الدوبا الموضح في الشكل 5-6. يتم تخزين amethylnorepinephrine و ألفا ميثيل نورإبينفرين في حويصلات الأعصاب الأدرينالية، حيث يحل محل النورإبينفرين بشكل متكافئ، ويتم إطلاقه عن طريق تحفيز الأعصاب للتفاعل مع مستقبلات الأدرينالية بعد المشبكية. ومع ذلك، فإن استبدال النورإبينفرين هذا بواسطة ناقل زائف في الخلايا العصبية الطرفية ليس مسؤولاً عن التأثير الخافض لضغط الدم لميثيل دوبا، لأن ألفا ميثيل نورإبينفرين المنطلق هو ناهض فعال التي تتوسط الانقباض الودي الطرفي للشرايين والأوردة. في الواقع، يبدو أن تأثير ميثيل دوبا الخافض لضغط α لمستقبلات الأدرينالية الدم يرجع إلى تحفيز مستقبلات ألفا الأدرينالية المركزية بواسطة ألفا ميثيل نورإبينفرين أو ألفا ميثيل دوبامين.

تم اكتشاف التأثير الخافض لضغط الدم للكلونيدين، وهو مشتق من 2إيميدازولين، أثناء اختبار الدواء لاستخدامه كمزيل للاحتقان الأنفي. بعد الحقن الوريدي، بسبب كلونيدين ارتفاعاً قصيراً في ضغط الدم يتبعه انخفاض ضغط الدم لفترة أطول. ترجع استجابة الضغط إلى التحفيز المباشر لمستقبلات ألفا الأدرينالية في الشرايين الصغيرة. يصنف الدواء على أنه منشط جزئي لمستقبلات ألفا لأنه يثبط أيضاً التأثيرات الضاغطة لمنشطات ألفا الأخرى.

إن التأثير الخافض لضغط الدم للكلونيدين يتم ممارسته على مستقبلات ألفا الأدرينالية في نخاع الدماغ. وفي الحيوانات، يتم منع التأثير الخافض لضغط الدم للكلونيدين عن طريق الإعطاء المركزي لمضادات ألفا. يقلل الكلونيدين من النغمة الودية ويزيد من النغمة اللاودية، مما يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم وبطء القلب. ويصاحب انخفاض الضغط انخفاض مستويات الكاتيكولامينات المتداولة. تشير هذه الملاحظات إلى أن الكلونيدين يجعل مراكز الحركة الوعائية في جذع الدماغ حساسة للتثبيط بواسطة المنعكسات الضغطية.

وعلى هذا فإن الدراسات التي أجريت على عقاري كلونيدين وميثيل دوبا تشير إلى أن التنظيم الطبيعي لضغط الدم يشمل الخلايا العصبية الأدرينالية المركزية التي تعدل ردود أفعال مستقبلات الضغط. ويرتبط عقار كلونيدين وعقار ألفا ميثيل نورإبينفرين بمستقبلات ألفا 2 أكثر إحكاماً من ارتباطهما بمستقبلات ألفا 1 الأدرينالية. وكما ذكرنا في الفصل السادس فإن مستقبلات ألفا 2 توجد على الخلايا العصبية الأدرينالية قبل المشبكية وكذلك على بعض المواقع بعد المشبكية. ومن الممكن أن يعمل عقار كلونيدين وعقار ألفا ميثيل نورإبينفرين في المخ على تقليل إطلاق النورإبينفرين على مواقع المستقبلات ذات الصلة. ومن ناحية أخرى فإن هذه العقاقير قد تعمل على مستقبلات ألفا 2 الأدرينالية بعد المشبكية لتثبيط نشاط الخلايا العصبية المناسبة. وأخيراً فإن عقار كلونيدين يرتبط أيضاً بموقع غير مستقبل للأدرينالية وهو مستقبل الإيميدازولين والذي قد يتوسط أيضاً تأثيرات مضادة لارتفاع ضغط الدم.

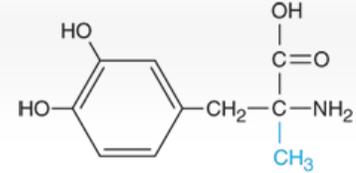
ينتج كل من الميثيل دوبا والكلونيدين تأثيرات هيموديناميكية مختلفة قليلاً: حيث يخفض الكلونيدين معدل ضربات القلب والنتاج القلبي أكثر من الميثيل دوبا. يشير هذا الاختلاف إلى أن هذين العقارين ليس لهما مواقع عمل متطابقة. قد يعملان بشكل أساسي على مجموعات مختلفة من الخلايا العصبية في مراكز الحركة الوعائية في جذع الدماغ.

تعد جوانابيز وجوانفاسين من الأدوية الخافضة لضغط الدم النشطة مركزياً والتي تشترك في التأثيرات المحفزة لمستقبلات ألفا الأدرينالية المركزية مثل الكلونيدين. ولا يبدو أنهما يقدمان أي مزايا مقارنة بالكلونيدين ونادراً ما يتم استخدامهما

ميثيل دوبا

كان ميثيل دوبا يستخدم على نطاق واسع في الماضي، ولكنه الآن يستخدم بشكل أساسي لعلاج ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل. فهو يخفض ضغط الدم بشكل أساسي عن طريق تقليل مقاومة الأوعية الدموية الطرفية، مع انخفاض متفاوت في معدل ضربات القلب ونواتج القلب.

تظل معظم ردود الفعل القلبية الوعائية سليمة بعد تناول ميثيل دوبا، ولا يعتمد انخفاض ضغط الدم بشكل ملحوظ على وضعية الجسم. يحدث انخفاض ضغط الدم الانتصابي (الانتصابي) أحياناً، وخاصة في المرضى الذين يعانون من نقص الحجم. إحدى المزايا المحتملة لميثيل دوبا هي أنه يسبب انخفاضاً في مقاومة الأوعية الدموية الكلوية.



α-Methyl dopa
(α-methyl group in color)

الحركية الدوائية والجرعات

تم إدراج الخصائص الحركية الدوائية لميثيل دوبا في الجدول 11-2. يدخل ميثيل دوبا إلى المخ عبر ناقل للأحماض الأمينية العطرية تنتج الجرعة الفموية المعتادة من ميثيل دوبا أقصى تأثير لها في خفض ضغط الدم في غضون 4-6 ساعات، ويمكن أن يستمر التأثير لمدة تصل إلى 24 ساعة. ولأن التأثير يعتمد على تراكم وتخزين أحد المستقلبات (ألفا ميثيل نوريبينفرين) في حويصلات النهايات العصبية، فإن التأثير يستمر بعد اختفاء الدواء الأصلي من الدورة الدموية.

سمية

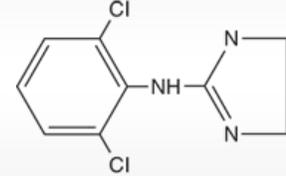
إن التأثير غير المرغوب فيه الأكثر شيوعاً لميثيل دوبا هو التهذنة، وخاصةً في بداية العلاج. ومع العلاج طويل الأمد، قد يشكو المرضى من الخمول الذهني المستمر وضعف التركيز الذهني. وقد تحدث الكوابيس والاكنتاب الذهني والدوار والعلامات خارج الهرمية ولكنها

نادرة نسبيًا. وقد يحدث الإرضاع، المرتبط بزيادة إفراز هرمون البرولاكتين، لدى الرجال والنساء المعالجين بميثيل دوبا. ومن المحتمل أن يكون سبب هذه السمية هو تثبيط آليات الدوبامين في منطقة تحت المهاد

ومن بين الآثار الجانبية الأخرى المهمة لميثيل دوبا ظهور اختبار كومبس الإيجابي (الذي يحدث في 10-20% من المرضى الذين يخضعون للعلاج لمدة أطول من 12 شهرًا)، وهو ما يجعل أحيانًا مطابقة الدم لنقل الدم أمرًا صعبًا ونادرًا ما يرتبط بفقر الدم الانحلالي، وكذلك التهاب الكبد والحمى الناتجة عن تناول الدواء. وعادة ما يؤدي التوقف عن تناول الدواء إلى عكس هذه التشوهات على الفور.

كلونيدين

يؤدي خفض ضغط الدم باستخدام الكلونيدين إلى انخفاض الناتج القلبي بسبب انخفاض معدل ضربات القلب واسترخاء الأوعية الدموية السعة، فضلاً عن انخفاض المقاومة الوعائية الطرفية



Clonidine

يصاحب انخفاض ضغط الدم الشرياني بسبب الكلونيدين انخفاض مقاومة الأوعية الدموية الكلوية والحفاظ على تدفق الدم الكلوي وكما هو الحال مع ميثيل دوبا، يقلل الكلونيدين ضغط الدم في وضع الاستلقاء ونادرًا ما يسبب انخفاض ضغط الدم الوضعي. لا يتم ملاحظة التأثيرات الضاغطة للكلونيدين بعد تناول جرعات علاجية من الكلونيدين، ولكن ارتفاع ضغط الدم الشديد يمكن أن يعقد جرعة زائدة هائلة.

الحركية الدوائية والجرعات

تم إدراج الخصائص الحركية الدوائية النموذجية في الجدول 11-2. الكلونيدين قابل للذوبان في الدهون ويدخل المخ بسرعة من الدورة الدموية. ونظرًا لنصف عمره القصير نسبيًا وحقيقة أن تأثيره الخافض لضغط الدم يرتبط ارتباطًا مباشرًا بتركيزه في الدم، فيجب إعطاء الكلونيدين عن طريق الفم مرتين في اليوم (أو على شكل رقعة، أدناه) للحفاظ على التحكم السلس في ضغط الدم. ومع ذلك، كما هو الحال مع ميثيل دوبا، فإن منحنى استجابة الجرعة للكلونيدين هو بحيث تكون الجرعات المتزايدة أكثر فعالية (ولكن أيضًا أكثر سمية)

يتوفر أيضًا مستحضر جلدي من الكلونيدين يعمل على خفض ضغط الدم لمدة 7 أيام بعد استخدامه مرة واحدة. ويبدو أن هذا المستحضر ينتج تأثيرًا مهدئًا أقل من أقراص الكلونيدين، ولكن قد يكون مرتبطًا بتفاعلات جلدية موضعية

سمية

جفاف الفم والتخدير شائعان. وكلا التأثيرين يحدثان مركزياً ويعتمدان على الجرعة ويتزامنان زمنياً مع تأثير الدواء الخافض لضغط الدم

لا ينبغي إعطاء الكلوينيدين للمرضى المعرضين لخطر الاكتئاب العقلي، ويجب إيقاف العلاج إذا حدث الاكتئاب أثناء العلاج. قد يمنع العلاج المصاحب بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات التأثير الخافض لضغط الدم للكلوينيدين. يُعتقد أن التفاعل يرجع إلى تأثيرات مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات على مستقبلات ألفا الأدرينالية

إن التوقف عن تناول الكلوينيدين بعد فترة طويلة من الاستخدام، وخاصة بجرعات عالية (أكثر من 1 ملغ/يوم)، قد يؤدي إلى أزمة ارتفاع ضغط الدم التي تهدد الحياة والتي تتوسطها زيادة نشاط الجهاز العصبي الودي. ويعاني المرضى من العصبية وتسارع القلب والصداع والتعرق بعد التوقف عن تناول جرعة أو جرعتين من الدواء. ونظراً لخطر حدوث أزمة ارتفاع ضغط الدم الشديدة عند التوقف المفاجئ عن تناول الكلوينيدين، فيجب تحذير جميع المرضى الذين يتناولون الكلوينيدين من هذا الاحتمال. وإذا كان لابد من إيقاف الدواء، فيجب القيام بذلك تدريجياً مع استبداله بعوامل أخرى مضادة لارتفاع ضغط الدم. ويتألف علاج أزمة ارتفاع ضغط الدم من إعادة العلاج بالكلوينيدين أو إعطاء عوامل حاصرة لمستقبلات ألفا وبيتا

عوامل حجب العقدة العصبية

تاريخياً، كانت الأدوية التي تمنع تنشيط الخلايا العصبية اللاإرادية بعد العقدة بواسطة الأستيل كولين من بين أول العوامل المستخدمة في علاج ارتفاع ضغط الدم. لم تعد معظم هذه الأدوية متاحة سريريًا بسبب السمية غير المحتملة المرتبطة بتأثيرها الأساسي (انظر أدناه)

تعمل حاصرات العقد العصبية على حجب مستقبلات الكولين النيكوتينية بشكل تنافسي على الخلايا العصبية بعد العقدة في كل من العقد العصبية الودية والعقد العصبية اللاودية. بالإضافة إلى ذلك، قد تعمل هذه الأدوية على حجب قناة الأستيل كولين النيكوتينية بشكل مباشر، بنفس الطريقة التي تعمل بها حاصرات النيكوتين العصبية العضلية

إن التأثيرات الضارة لحاصرات العقد العصبية هي امتدادات مباشرة لتأثيراتها الدوائية. وتشمل هذه التأثيرات كلاً من شلل العصب الودي (انخفاض ضغط الدم الانتصابي المفرط والخلل الجنسي) وشلل العصب الباراسمبثاوي (الإمساك واحتباس البول وهطول الجلوكوما وعدم وضوح الرؤية وجفاف الفم وما إلى ذلك). وهذه السموم الشديدة هي السبب الرئيسي للتخلي عن حاصرات العقد العصبية لعلاج ارتفاع ضغط الدم

عوامل حجب الخلايا العصبية الأدرينالية

تعمل هذه الأدوية على خفض ضغط الدم عن طريق منع الإطلاق الفسيولوجي الطبيعي للنورإبينفرين من الخلايا العصبية الودية بعد العقدة. وهي ذات سمية كبيرة ونادراً ما تستخدم الآن

جوانيثيديين

،لم يعد الجوانيثيديين متاحًا في الولايات المتحدة الأمريكية ولكن يمكن استخدامه في أماكن أخرى. في جرعات عالية بما فيه الكفاية يمكن أن يسبب الجوانيثيديين شللًا عميقًا في العصب الودي. وبالتالي يمكن أن يسبب الجوانيثيديين جميع السموم المتوقعة من استئصال العصب الودي الدوائي"، بما في ذلك انخفاض ضغط الدم الانتصابي الشديد والإسهال وضعف القذف. وبسبب هذه الآثار "الضارة، نادرًا ما يتم استخدام الجوانيثيديين الآن

إن مادة الغوانيثيديين قطبية للغاية بحيث لا يمكنها الدخول إلى الجهاز العصبي المركزي. ونتيجة لهذا، فإن هذا الدواء لا يسبب أيًا من التأثيرات المركزية التي تظهر مع العديد من الأدوية الخافضة لضغط الدم الأخرى الموصوفة في هذا الفصل

الجوانادريل هو دواء شبيه بالجوانيثيديين لم يعد يستخدم في الولايات المتحدة. كما أن عقاري بيثانيدين وديبريسوكوين، وهما عقاران خافضان لضغط الدم غير متاحين للاستخدام السريري في الولايات المتحدة، متشابهان

A. آلي
ة
وم
وا
قع
الع
مل

يعمل الغوانيثيديين على تثبيط إطلاق النورابينفرين من النهايات العصبية الودية (انظر الشكل 6-4). وربما يكون هذا التأثير مسؤولاً عن معظم حالات شلل العصب الودي التي تحدث لدى المرضى. يتم نقل الغوانيثيديين عبر غشاء العصب الودي بنفس الآلية التي والامتصاص ضروري لعمل الدواء. بمجرد دخول الغوانيثيديين إلى العصب، يتركز في (الامتصاص 1، NET) تنقل النورابينفرين نفسه الحويصلات الناقلة، حيث يحل محل النورابينفرين ويسبب استنزافًا تدريجيًا لمخزون النورابينفرين في النهاية العصبية

B. الح
ركي
ة
الد
وا
ئية
وا

لج
رعا
ت

نظرًا لطول عمر النصف للغوانيثيدين (5 أيام)، فإن بداية شلل العصب الودي تكون تدريجية (يصل التأثير الأقصى إلى ذروته خلال أسبوع إلى أسبوعين)، ويستمر شلل العصب الودي لفترة مماثلة بعد توقف العلاج. لا ينبغي زيادة الجرعة عادةً على فترات أقصر من أسبوعين.

c. س
مي
ة

، غالبًا ما يرتبط الاستخدام العلاجي للغوانيثيدين بانخفاض ضغط الدم الانتصابي العرضي وانخفاض ضغط الدم بعد ممارسة الرياضة وخاصةً عند تناول الدواء بجرعات عالية. قد يرتبط شلل العصب الودي الناجم عن الغوانيثيدين عند الرجال بتأخر القذف أو القذف الرجعي (إلى المثانة). يتسبب الغوانيثيدين عادةً في الإسهال، والذي ينتج عن زيادة حركة الجهاز الهضمي بسبب هيمنة الجهاز العصبي السمبتاوي في التحكم في نشاط العضلات الملساء المعوية. قد تؤدي التفاعلات مع الأدوية الأخرى إلى تعقيد علاج الغوانيثيدين.

ريزيريين

كان الريزيريين، وهو قلويد يتم استخراجه من جذور نبات هندي، راوولفيا سيربنتينا، أحد أول الأدوية الفعالة المستخدمة على نطاق واسع في علاج ارتفاع ضغط الدم. وبسبب الآثار الجانبية، كان استخدامه نادرًا ولم يعد متاحًا في الولايات المتحدة.

A. آلي
ة
وم
وا
قع
الع
مل

يمنع الريزيريين قدرة الحويصلات الناقلة الأمينية على امتصاص وتخزين الأمينات الحيوية، ربما عن طريق التدخل في الناقل المرتبط يحدث هذا التأثير في جميع أنحاء الجسم، مما يؤدي إلى استنزاف النورإبينفرين. (انظر الشكل 4-6، VMAT) بالغشاء الحويصلي

والدوبامين والسيروتونين في كل من الخلايا العصبية المركزية والظرافية. يتم أيضًا استنزاف حبيبات الكرومافين في نخاع الغدة الكظرية من الكاتيكولامينات، وإن كان بدرجة أقل من حويصلات الخلايا العصبية. يبدو أن تأثيرات الريزيربين على الحويصلات الأدرينالية غير قابلة للعكس؛ حيث تظل كميات ضئيلة من الدواء مرتبطة بالأغشية الحويصلية لعدة أيام.

ربما يكون استنزاف الأمينات الطرفية مسؤولاً عن معظم التأثير المفيد لمضادات ارتفاع ضغط الدم التي يسببها عقار ريزيربين، ولكن لا يمكن استبعاد وجود مكون مركزي. يدخل عقار ريزيربين إلى المخ بسهولة، ويؤدي استنزاف مخزون الأمينات في المخ إلى التهدئة والاكئاب العقلي وأعراض مرض باركنسون.

بجرعات أقل تستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم الخفيف، يعمل الريزيربين على خفض ضغط الدم من خلال الجمع بين انخفاض الناتج القلبي وانخفاض مقاومة الأوعية الدموية الطرفية.

.B الح

ركي

ة

الد

وا

ئية

وا

لج

رعا

ت:

ان

ظر

الج

دو

ل

11

-2.

c. س

مي

ة

عند تناول جرعات منخفضة عادة، لا يسبب الريفيرين انخفاض ضغط الدم الانتصابي. وتنشأ معظم التأثيرات غير المرغوبة للريفيرين عن تأثيراته على المخ أو الجهاز الهضمي.

إن الجرعات العالية من الريفيرين تسبب عادة التهذئة، والكسل، والكوابيس، والاكتئاب العقلي الشديد؛ وفي بعض الأحيان، تحدث هذه الأعراض حتى في المرضى الذين يتلقون جرعات منخفضة (025 مجم/يوم). وفي حالات أقل تكرارًا، تسبب الجرعات المنخفضة العادية من الريفيرين تأثيرات خارج هرمية تشبه مرض باركنسون، ربما نتيجة لنقص الدوبامين في الجسم المخطط. ولا ينبغي للمرضى الذين لديهم تاريخ من الاكتئاب العقلي أن يتناولوا الريفيرين، ويجب التوقف عن تناول الدواء إذا ظهر الاكتئاب.

غالبًا ما يسبب الريفيرين إسهالًا خفيفًا وتشنجات في الجهاز الهضمي ويزيد من إفراز حمض المعدة. لا ينبغي إعطاء الدواء للمرضى الذين لديهم تاريخ من قرحة المعدة.

مضادات مستقبلات الأدرينالية

تم تقديم علم الأدوية التفصيلي لحاصرات مستقبلات ألفا وبيتا في الفصل 10

عوامل حجب مستقبلات بيتا أدرينالين

من بين العدد الكبير من حاصرات بيتا التي تم اختبارها، ثبت أن أغلبها فعال في خفض ضغط الدم. وتختلف الخصائص الدوائية للعديد من هذه العوامل بطرق قد تمنح فوائد علاجية في مواقف سريرية معينة.

بروبرانولول

كان بروبيرانولول أول حاصرات بيتا التي أثبتت فعاليتها في علاج ارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب الإقفارية. وقد حلت حاصرات بيتا الانتقائية مثل ميتوبرولول محل بروبيرانولول إلى حد كبير. وتفيد جميع حاصرات بيتا الأدرينالية في خفض ضغط الدم في حالات ارتفاع ضغط الدم الخفيف إلى المتوسط. وفي حالات ارتفاع ضغط الدم الشديد، تكون حاصرات بيتا مفيدة بشكل خاص في منع تسرع القلب الانعكاسي الذي ينتج غالباً عن العلاج باستخدام موسعات الأوعية الدموية المباشرة. وقد ثبت أن حاصرات بيتا تقلل من الوفيات بعد احتشاء عضلة القلب، كما تعمل بعضها أيضاً على تقليل الوفيات لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب؛ وهي مفيدة بشكل خاص لعلاج ارتفاع ضغط الدم لدى المرضى الذين يعانون من هذه الحالات (انظر الفصل 13)

A. آلي
ة
وم
وا
قع
الع
مل

إن فعالية عقار بروبيرانولول في علاج ارتفاع ضغط الدم، فضلاً عن معظم آثاره السامة، تنجم عن حصار بيتا غير انتقائي. حيث يعمل عقار بروبيرانولول على خفض ضغط الدم في المقام الأول نتيجة لانخفاض الناتج القلبي. وقد تعمل حاصرات بيتا الأخرى على خفض الناتج القلبي أو تقليل المقاومة الوعائية الطرفية بدرجات متفاوتة، وذلك اعتماداً على الانتقائية القلبية وأنشطة المحفز الجزئي

يعمل عقار بروبيرانولول على تثبيط تحفيز إنتاج الرينين بواسطة الكاتيكولامينات (بوساطة مستقبلات بيتا 1). ومن المرجح أن يكون تأثير عقار بروبيرانولول الخافض لضغط الدم راجعاً جزئياً إلى تثبيط نظام الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون. ورغم أن عقار بروبيرانولول أكثر فعالية في المرضى الذين يعانون من نشاط الرينين في البلازما المرتفع، فإنه يعمل أيضاً على خفض ضغط الدم لدى مرضى ارتفاع

ضغط الدم الذين يعانون من نشاط الرينين الطبيعي أو حتى المنخفض. وقد تعمل حاصرات بيتا أيضاً على مستقبلات بيتا الأدرينالية قبل المشبكية الطرفية لتقليل نشاط العصب الودي المضيّق للأوعية الدموية

في حالات ارتفاع ضغط الدم الخفيف إلى المتوسط، ينتج بروبرانولول انخفاضاً كبيراً في ضغط الدم دون انخفاض ضغط الدم الوضعي البارز.

الح .B

ركي

ة

الد

وا

ثية

وا

لج

رعا

ت

انظر الجدول 11-2. إن بقاء القلب أثناء الراحة وانخفاض معدل ضربات القلب أثناء ممارسة التمارين الرياضية من المؤشرات على تأثير عقار بروبرانولول في حجب مستقبلات بيتا، ويمكن استخدام التغييرات في هذه المعايير كدليل لتنظيم الجرعة. يمكن تناول عقار بروبرانولول مرتين يوميًا، وتتوفر مستحضرات بطيئة الإطلاق مرة واحدة يوميًا

س .C

مي

ة

تنتج السمية الرئيسية لبروبرانولول عن حصار مستقبلات بيتا القلبية أو الوعائية أو القصبية، ويتم وصفها بمزيد من التفصيل في الفصل 10. وتحديث أهم هذه الامتدادات المتوقعة لتأثير حجب بيتا 1 عند المرضى الذين يعانون من بقاء القلب أو مرض التوصيل القلبي، وتحديث امتدادات تأثير حجب بيتا 2 عند المرضى الذين يعانون من الربو، وقصور الأوعية الدموية الطرفية، والسكري

عند التوقف عن تناول حاصرات بيتا بعد الاستخدام المنتظم لفترات طويلة، يعاني بعض المرضى من متلازمة الانسحاب، والتي تتجلى في العصبية، وتسارع القلب، وزيادة شدة الذبحة الصدرية، وارتفاع ضغط الدم. وقد تم الإبلاغ عن احتشاء عضلة القلب لدى عدد قليل من المرضى. وعلى الرغم من أن معدل حدوث هذه المضاعفات منخفض على الأرجح، إلا أنه لا ينبغي التوقف عن تناول حاصرات بيتا بشكل مفاجئ. قد تتضمن متلازمة الانسحاب زيادة تنظيم مستقبلات بيتا الأدرينالية أو فرط الحساسية لها.

ميتوبرولول وأتينولول

إن الميتوبرولول والأتينولول، اللذان يعملان على الانتقائية القلبية، هما أكثر حاصرات بيتا استخداماً في علاج ارتفاع ضغط الدم ويساوي الميتوبرولول تقريباً في قدرته على تثبيط تحفيز مستقبلات بيتا 1 الأدرينالية مثل تلك الموجودة في القلب، ولكنه أقل قوة بنحو 50 إلى 100 مرة من البروبرانولول في حجب مستقبلات بيتا 2. وتُعد الانتقائية القلبية النسبية مفيدة في علاج مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين يعانون أيضاً من الربو أو السكري أو أمراض الأوعية الدموية الطرفية. ورغم أن الانتقائية القلبية ليست كاملة، فإن الميتوبرولول يسبب انقباضاً أقل في القصبات الهوائية من البروبرانولول عند جرعات تنتج تثبيطاً متساوياً لاستجابات مستقبلات بيتا مع استقلاب أولي مرتفع. ويبلغ عمر النصف للدواء 4-6 CYP2D6 الأدرينالية. ويتم استقلاب الميتوبرولول على نطاق واسع بواسطة 1 ساعات، ولكن يمكن تناول المستحضر الممتد الإطلاق مرة واحدة يومياً (انظر الجدول 11-2). يعتبر الميتوبرولول ذو الإطلاق 6 المستدام فعالاً في تقليل الوفيات الناجمة عن قصور القلب وهو مفيد بشكل خاص في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم وقصور القلب.

لا يتم استقلاب الأتينولول على نطاق واسع ويتم إفرازه في المقام الأول في البول بنصف عمر 6 ساعات؛ وعادة ما يتم تناوله مرة واحدة يومياً. وقد وجد أن الأتينولول أقل فعالية من الميتوبرولول في منع مضاعفات ارتفاع ضغط الدم. أحد الأسباب المحتملة لهذا الاختلاف هو أن تناول جرعة واحدة يومياً لا يحافظ على مستويات الدم الكافية من الأتينولول. الجرعة المعتادة هي 50-100 مجم /يوم. يجب أن يتلقى المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى جرعات أقل.

نادولول، كارتيلول، بيتاكسولول، وبيسوبرولول

لا يتم استقلاب نادولول وكارتيلول، وهما من مضادات مستقبلات بيتا غير الانتقائية، بشكل ملحوظ ويتم إفرازهما إلى حد كبير في البول. بيتاكسولول وبيسوبرولول من حاصرات بيتا 1 الانتقائية التي يتم استقلابها في المقام الأول في الكبد ولكن لها عمر نصف طويل، وبسبب عمر النصف الطويل نسبياً، يمكن إعطاء هذه الأدوية مرة واحدة يومياً. عادة ما يبدأ تناول نادولول بجرعة 40 مجم / يوم وكارتيلول بجرعة 25 مجم / يوم، وبيتاكسولول بجرعة 10 مجم / يوم، وبيسوبرولول بجرعة 5 مجم / يوم. يجب ألا تتم زيادة الجرعة للحصول على تأثير علاجي مرضي أكثر من كل 4 أو 5 أيام. يجب أن يتلقى المرضى الذين يعانون من انخفاض وظائف الكلى جرعات مخفضة وفقاً لذلك من نادولول وكارتيلول.

بيندولول، اسيبوتولول، وبينبوتولول

البيندولول والأسبيوتولول والبينبوتولول هي حاصرات جزئية، أي حاصرات بيتا ذات نشاط محاكي للودي. وهي تعمل على خفض ضغط الدم ولكنها نادراً ما تستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم

لابيتالول، كارفيديلول، ونبيفلولول

تتمتع هذه الأدوية بتأثيرات حجب مستقبلات بيتا وتوسع الأوعية الدموية. يتم تصنيع لابيتالول على هيئة خليط راسيمي من أربعة هو (S,R) غير نشطين نسبياً، والثالث - (R,S) و (S,S) متزامرات (له مركزان لعدم التماثل). اثنان من هذه المتزامرات - المتزامرات هو حاصر قوي لمستقبلات بيتا. يتمتع لابيتالول بنسبة 3:1 من خصومة بيتا:ألفا بعد (R,R) حاصر قوي لمستقبلات ألفا، والأخير تناوله عن طريق الفم. يتم خفض ضغط الدم عن طريق تقليل المقاومة الوعائية الجهازية (عبر حصار ألفا) دون تغيير كبير في معدل ضربات القلب أو الناتج القلبي. نظراً لنشاطه المشترك في حجب ألفا وبيتا، فإن لابيتالول مفيد في علاج ارتفاع ضغط الدم الناتج عن ورم القواتم وحالات ارتفاع ضغط الدم الطارئة. تتراوح الجرعات اليومية عن طريق الفم من لابيتالول من 200 إلى 2400 مجم / يوم يتم إعطاء لابيتالول على شكل حقن وريدية متكررة بجرعة تتراوح بين 20 إلى 80 ملجم لعلاج حالات الطوارئ الناجمة عن ارتفاع ضغط الدم.

هو حاصر غير انتقائي لمستقبلات بيتا الأدرينالية، ولكن (S) يتم إعطاء كارفيديلول، مثل لابيتالول، على شكل خليط راسيمي. إن أيزومير لهما قوة حجب ألفا متساوية تقريباً. يتم استقلاب الأيزوميرات بشكل انتقائي في الكبد، مما يعني أن نصف (+)R و (S) كل من أيزومير عمر إخراجها قد يختلف. يبلغ متوسط عمر النصف 7-10 ساعات. الجرعة الأولية المعتادة من كارفيديلول لارتفاع ضغط الدم العادي هي 625 مجم مرتين يوميًا. يقلل كارفيديلول من الوفيات لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب وبالتالي فهو مفيد بشكل خاص في المرضى الذين يعانون من قصور القلب وارتفاع ضغط الدم.

نبيفلولول هو حاصر انتقائي لمستقبلات بيتا 1 وله خصائص توسيع الأوعية الدموية التي لا تتوسطها حاصرات ألفا. يتمتع بتأثيرات حجب انتقائية للغاية لمستقبلات بيتا 1، بينما يسبب اليليزومير توسع الأوعية الدموية؛ يتم تسويق الدواء Dnebivolol كمزيج راسيمي. قد يكون التأثير الموسع للأوعية الدموية ناتجاً عن زيادة في إطلاق أكسيد النيتريك من الخلايا البطانية عن طريق تحريض أكسيد النيتريك سينثيز في الخلايا البطانية. لذلك تختلف التأثيرات الديناميكية الدموية لنبيفلولول عن تلك الخاصة بحاصرات بيتا النقية في أن مقاومة الأوعية الدموية الطرفية تنخفض بشكل حاد (باستخدام نبيفلولول) على عكس الزيادة الحادة (باستخدام العوامل الأقدم). يتم استقلاب نبيفلولول على نطاق واسع وله مستقبلات نشطة. يبلغ عمر النصف 10-12 ساعة، ولكن يمكن إعطاء الدواء مرة واحدة يوميًا. تبدأ الجرعة عموماً بـ 5 مجم / يوم، مع زيادة الجرعة إلى 40 مجم / يوم، إذا لزم الأمر. إن فعالية نبيفلولول مماثلة لفعالية غيره من الأدوية الخافضة للضغط، ولكن العديد من الدراسات أفادت عن آثار جانبية أقل

إسمولول

الإسمولول هو مانع انتقائي لمستقبلات بيتا 1 يتم استقلابه بسرعة عن طريق التحلل المائي بواسطة استيرازات خلايا الدم الحمراء. وله عمر نصف قصير (9-10 دقائق) ويتم إعطاؤه عن طريق التسريب الوريدي. يتم إعطاء الإسمولول عموماً كجرعة تحميل (05-1 مجم

كجم)، تليها عملية تسريب مستمرة. يبدأ التسريب عادة بجرعة 50-150 ميكروجرام / كجم / دقيقة، وتزداد الجرعة كل 5 دقائق / حتى 300 ميكروجرام / كجم / دقيقة، حسب الحاجة لتحقيق التأثير العلاجي المطلوب. يستخدم الإسمولول لإدارة ارتفاع ضغط الدم أثناء الجراحة وبعدها، وأحياناً في حالات الطوارئ المرتبطة بارتفاع ضغط الدم، وخاصة عندما يرتبط ارتفاع ضغط الدم بتسرع القلب أو عندما يكون هناك قلق بشأن السمية مثل تفاقم قصور القلب الشديد، وفي هذه الحالة يكون الدواء ذو مدة العمل القصيرة والذي يمكن إيقافه بسرعة مفيداً.

برازوسين وحاصرات ألفا 1 الأخرى

آلية ومواقع العمل

تنتج البرازوسين، والتيرازوسين، والدوكسازوسين معظم تأثيراتها الخافضة لضغط الدم عن طريق حجب مستقبلات ألفا 1 بشكل انتقائي في الشرايين والأوردة. تنتج هذه العوامل تسرعاً أقل في ضربات القلب الانعكاسية عند خفض ضغط الدم مقارنة بمضادات ألفا غير الانتقائية مثل الفينيتولامين. تسمح انتقائية مستقبلات ألفا 1 للنورإبينفرين بممارسة ردود فعل سلبية غير معارضة (بوساطة مستقبلات ألفا 2 قبل المشبكية) عند إطلاقه (انظر

قبل المشبكية وبعدها المشبكية، مع النتيجة التي مفادها أن α الفصل 6)؛ على النقيض من ذلك، يمنع الفينيتولامين مستقبلات وبالتالي β التنشيط الانعكاسي للخلايا العصبية الودية عن طريق تأثيرات الفينيتولامين يؤدي إلى إطلاق أكبر للناقل على مستقبلات. تسارع القلب بشكل أكبر

تعمل حاصرات ألفا على خفض ضغط الدم الشرياني عن طريق توسيع الأوعية المقاومة والسعة. وكما هو متوقع، ينخفض ضغط الدم أكثر في وضع الوقوف منه في وضع الاستلقاء. ويحدث احتباس الملح والماء عند تناول هذه الأدوية دون مدر للبول. وتكون الأدوية أكثر فعالية عند استخدامها مع عوامل أخرى، مثل حاصرات بيتا ومدر للبول، مقارنة باستخدامها بمفردها. ونظراً لتأثيراتها المفيدة على الرجال الذين يعانون من تضخم البروستاتا وأعراض انسداد المثانة، تُستخدم هذه الأدوية بشكل أساسي عند الرجال الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم المتزامن وتضخم البروستاتا الحميد

الحركية الدوائية والجرعات

تم إدراج الخصائص الحركية الدوائية للبرازوسين في الجدول 11-2. كما يتم استقلاب تيرازوسين على نطاق واسع ولكنه يخضع لعملية استقلاب أولية قليلة جداً وله عمر نصف يبلغ 12 ساعة. يتمتع دوكسازوسين بتوافر حيوي متوسط وعمر نصف يبلغ 22 ساعة

يمكن إعطاء تيرازوسين مرة واحدة يوميًا بجرعات تتراوح من 5 إلى 20 مجم/يوم. وعادة ما يُعطى دوكسازوسين مرة واحدة يوميًا بدءاً من 1 مجم/يوم ثم التقدم إلى 4 مجم/يوم أو أكثر حسب الحاجة. وعلى الرغم من أن العلاج طويل الأمد بهذه الحاصرات ألفا يسبب انخفاضاً بسيطاً نسبياً في ضغط الدم الانتصابي، إلا أن انخفاضاً حاداً في ضغط الدم الانتصابي يحدث لدى بعض المرضى بعد فترة

وجيزة من امتصاص الجرعة الأولى. ولهذا السبب، يجب أن تكون الجرعة الأولى صغيرة ويجب إعطاؤها قبل النوم. وعلى الرغم من أن آلية ظاهرة الجرعة الأولى هذه غير واضحة، إلا أنها تحدث بشكل أكثر شيوعًا لدى المرضى الذين يعانون من نقص الملح والحجم

وبعيدًا عن ظاهرة الجرعة الأولى، فإن السمية المبلغ عنها لحاصرات ألفا 1 نادرة نسبيًا وخفيفة. وتشمل هذه الدوخة، وخفقان القلب، والصداع، والتعب. وقد تظهر لدى بعض المرضى نتيجة إيجابية لاختبار العامل المضاد للنواة في المصل أثناء العلاج بالبرازوسين، ولكن لم يرتبط ذلك بأعراض الروماتيزم. ولا تؤثر حاصرات ألفا 1 سلبيًا وقد تؤثر بشكل مفيد على مستويات الدهون في البلازما، ولكن لم يثبت أن هذا التأثير يمنح أي فائدة على النتائج السريرية

عوامل أخرى لحجب مستقبلات ألفا أدرينالين

إن العوامل غير الانتقائية، الفينيتولامين والفينوكسي بنزامين، مفيدة في تشخيص وعلاج ورم القواتم وفي الحالات السريرية الأخرى المرتبطة بالإفراز المبالغ فيه للكاتيكولامينات (على سبيل المثال، يمكن الجمع بين الفينيتولامين وحاصرات بيتا لعلاج متلازمة الانسحاب من الكلويندين، الموصوفة سابقًا). يتم وصف دوائها في الفصل 10

CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIHYPERTENSIVE AGENTS

يمثل ارتفاع ضغط الدم مشكلة فريدة من نوعها في العلاج. فهو عادة مرض يستمر مدى الحياة ولا يسبب سوى أعراض قليلة حتى المرحلة المتقدمة. وللحصول على علاج فعال، يجب تناول الأدوية التي قد تكون باهظة الثمن والتي قد تسبب أحيانًا آثارًا جانبية يوميًا. وبالتالي، يجب على الطبيب التأكد من أن ارتفاع ضغط الدم مستمر ويتطلب العلاج ويجب استبعاد الأسباب الثانوية لارتفاع ضغط الدم والتي قد يتم علاجها بإجراءات جراحية نهائية. ويجب تحديد استمرار ارتفاع ضغط الدم، وخاصة في الأشخاص الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الخفيف، من خلال العثور على ضغط دم مرتفع من خلال قياسات متعددة في ثلاث زيارات مختلفة على الأقل للمكتب. قد يكون مراقبة ضغط الدم في المنزل أو في العيادة أفضل مؤشر للمخاطر وبالتالي الحاجة إلى العلاج في ارتفاع ضغط الدم الخفيف، ويوصى به للتقييم الأولي لجميع المرضى. كما يستفيد ارتفاع ضغط الدم الانقباضي وارتفاع ضغط الدم المعزول لدى كبار السن من العلاج

بمجرد إثبات وجود ارتفاع ضغط الدم، يجب النظر في مسألة ما إذا كان العلاج بالأدوية والعقاقير التي يجب استخدامها. يجب النظر في مستوى ضغط الدم، وعمر المريض، وشدة تلف الأعضاء (إن وجد) بسبب ارتفاع ضغط الدم، وعوامل الخطر القلبية الوعائية. تقترح الإرشادات الحالية علاج الأشخاص بالأدوية لضغط الدم 140/90 ملم زئبق أو أكثر إذا كان خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية على مدى 10 سنوات أقل من 10%، والعلاج عند أو أعلى من 130/80 إذا كان خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية على مدى 10 سنوات 10% أو أكثر. يعد تقييم وظائف الكلى ووجود بروتينية في البول مفيدًا في اختيار الأدوية الخافضة للضغط. يتم وصف عتبات العلاج وأهدافه في الجدول 11-1. في هذه المرحلة، يجب تثقيف المريض حول طبيعة ارتفاع ضغط الدم وأهمية العلاج حتى يتمكن من اتخاذ قرار مستنير بشأن العلاج

بمجرد اتخاذ القرار بالعلاج، يجب وضع نظام علاجي. ويتحدد اختيار الأدوية وفقًا لمستوى ضغط الدم، ووجود تلف في الأعضاء الداخلية وشدته، ووجود أمراض أخرى. ويتطلب ارتفاع ضغط الدم الشديد مع مضاعفات تهدد الحياة علاجًا أسرع بأدوية أكثر فعالية ومع ذلك، يعاني معظم مرضى ارتفاع ضغط الدم الأساسي من ارتفاع ضغط الدم لشهور أو سنوات، ومن الأفضل البدء في العلاج بشكل تدريجي.

إن التثقيف حول التاريخ الطبيعي لارتفاع ضغط الدم وأهمية الالتزام بالعلاج وكذلك الآثار الجانبية المحتملة للأدوية أمر ضروري يجب علاج السمنة، ويجب التخلص من الأدوية التي تزيد من ضغط الدم (مزيلات الاحتقان الودي، والأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية، وموانع الحمل الفموية المحتوية على الإستروجين، وإساءة استخدام العقاقير المنشطة، وبعض الأدوية العشبية) إذا أمكن. يجب أن تكون زيارات المتابعة متكررة بما يكفي لإقناع المريض بأن الطبيب يعتقد أن المرض خطير. مع كل زيارة متابعة، يجب تعزيز أهمية العلاج وتشجيع الأسئلة المتعلقة بالجرعات أو الآثار الجانبية للأدوية. العوامل الأخرى التي قد تعمل على تحسين الالتزام هي تبسيط أنظمة الجرعات ومراقبة ضغط الدم للمريض في المنزل.

OUTPATIENT THERAPY OF HYPERTENSION

قد تكون الخطوة الأولى في علاج ارتفاع ضغط الدم غير دوائية. قد يكون الحد من تناول الصوديوم علاجًا فعالًا لبعض المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الخفيف. وقد ثبت أن إنقاص الوزن يعمل على تطبيع ضغط الدم في ما يصل إلى 75٪ من المرضى الذين يعانون من زيادة الوزن وارتفاع ضغط الدم الخفيف إلى المتوسط. يجب التوصية بتقييد الصوديوم الغذائي. يحتوي النظام الغذائي الأمريكي المتوسط على حوالي 200 ملي مكافئ من الصوديوم يوميًا. الهدف الغذائي المعقول في علاج ارتفاع ضغط الدم هو 70-100 ملي مكافئ من الصوديوم يوميًا، والذي يمكن تحقيقه من خلال عدم إضافة الملح إلى الطعام أثناء الطهي أو بعده وتجنب 100 الأطعمة المصنعة التي تحتوي على كميات كبيرة من الصوديوم. كما أن تناول نظام غذائي غني بالفواكه والخضروات ومنتجات الألبان قليلة الدسم مع محتوى منخفض من الدهون المشبعة والدهون الكلية، والاعتدال في تناول الكحول (لا يزيد عن مشروبين يوميًا) (النهج الغذائي لوقف ارتفاع ضغط الدم) والنظام الغذائي الصيني لصحة القلب DASH يخفض ضغط الدم. وقد ثبت أن كل من مؤخرًا يعملان على خفض ضغط الدم لدى البالغين المصابين بارتفاع ضغط الدم. إن استخدام الملح الذي يحل محل البوتاسيوم، لبعض الصوديوم يقلل من ضغط الدم وخطر حدوث أحداث القلب والأوعية الدموية في المستقبل. لقد أظهرت بعض الدراسات ولكن ليس كلها، أن ممارسة التمارين الرياضية بانتظام تعمل على خفض ضغط الدم لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم بالنسبة للإدارة الدوائية لارتفاع ضغط الدم الخفيف، يمكن ضبط ضغط الدم لدى العديد من المرضى بدواء واحد، على الرغم من أنه أصبح من الشائع رؤية استخدام العلاج الدوائي المركب بجرعات منخفضة لتحسين الفعالية وتقليل الآثار الضارة. يحتاج معظم المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم المتوسط إلى الشدائد إلى دوائين أو أكثر من أدوية خفض ضغط الدم (انظر المربع: ارتفاع ضغط الدم المقاوم والاستخدام المتعدد للأدوية). وقد ثبت أن مدرات البول الثيازيدية ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين وحاصرات قنوات الكالسيوم تقلل من مضاعفات ارتفاع ضغط الدم ويمكن استخدامها في العلاج الدوائي الأولي. كان هناك قلق من أن مدرات البول، من خلال التأثير سلبيًا على ملف الدهون في المصل أو إضعاف تحمل الجلوكوز، قد

تزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب التاجية، وبالتالي تعوض عن فائدة خفض ضغط الدم. ومع ذلك، وجدت تجربة سريرية كبيرة قارنت بين فئات مختلفة من العقاقير الخافضة لضغط الدم في العلاج الأولي أن الكورثاليدون (مدرات البول الثيازيدية) كان بنفس فعالية العقاقير الأخرى في الحد من الوفيات الناجمة عن أمراض القلب التاجية واحتشاء عضلة القلب غير المميت، وكان متفوقاً على الأملوديبين في منع قصور القلب ومتفوقاً على الليزينوبريل في منع السكتة الدماغية. حاصرات بيتا أقل فعالية في الحد من الأحداث القلبية الوعائية ولا يُنصح بها حالياً كعلاج أولي لارتفاع ضغط الدم غير المعقد.

إن وجود مرض مصاحب يجب أن يؤثر على اختيار الأدوية الخافضة لضغط الدم لأن مرضين قد يستفيدان من دواء واحد. على سبيل المثال، الأدوية التي تثبط نظام الرينين أنجيوتنسين مفيدة بشكل خاص في المرضى المصابين بداء السكري أو الذين يعانون من أمراض الكلى المزمنة مع وجود بروتين في البول. حاصرات بيتا أو حاصرات قنوات الكالسيوم مفيدة في المرضى الذين يعانون أيضاً من الذبحة الصدرية؛ مدرات البول، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين، حاصرات بيتا، أو الهيدرالازين الممزوج بالنترات في المرضى الذين يعانون أيضاً من قصور القلب؛ وحاصرات ألفا 1 في الرجال الذين يعانون من تضخم البروستاتا الحميد. قد يؤثر العرق أيضاً على اختيار الدواء: يستجيب الأمريكيون من أصل أفريقي بشكل أفضل في المتوسط لمدرات البول وحاصرات قنوات الكالسيوم مقارنة بحاصرات بيتا ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. المرضى الصينيون أكثر حساسية لتأثيرات حاصرات بيتا وقد يحتاجون إلى جرعات أقل.

يمكن الجمع بين الأدوية ذات مواقع التأثير المختلفة لخفض ضغط الدم بشكل فعال مع تقليل السمية. إذا كانت هناك حاجة إلى ثلاثة أدوية، فإن الجمع بين مدر للبول ومثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين وحاصرات قنوات الكالسيوم يكون فعالاً غالباً. إذا كانت هناك حاجة إلى دواء رابع، فيجب النظر في عامل شلل الوادي مثل حاصرات بيتا أو كلونيدين. في الولايات المتحدة، تتوفر تركيبات الأدوية ذات الجرعة الثابتة التي تحتوي على حاصرات بيتا بالإضافة إلى مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين بالإضافة إلى الثيازيد؛ وحاصرات قنوات الكالسيوم بالإضافة إلى مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. في الدراسات الحديثة، أظهر العلاج المركب الثلاثي ذو الجرعة المنخفضة الثابتة مثل التيلميسارتان 20 مجم وأملوديبين 25 مجم وكورثاليدون 125 مجم مرة واحدة يوميًا درجة عالية من الفعالية في ارتفاع ضغط الدم المعتدل مع آثار جانبية ضئيلة. لا تتوفر أقراص التركيبة الثلاثية الثابتة حالياً في الولايات المتحدة. إن تركيبات الجرعات الثابتة لها عيب يتمثل في عدم السماح بتعديل جرعات الدواء الفردية ولكن لها ميزة السماح بتناول عدد أقل من الحبوب، مما قد يعزز الالتزام بالعلاج.

يجب أن يتضمن تقييم ضغط الدم أثناء زيارات العيادة قياس الضغط في وضع الاستلقاء والجلوس والوقوف. ويجب بذل محاولة لتطبيع ضغط الدم في الوضع أو مستوى النشاط المعتاد للمريض. وعلى الرغم من وجود بعض الجدل حول مقدار ضغط الدم الذي والعديد من التحليلات التلوية تشير إلى ضغط دم انقباضي (SPRINT) يجب خفضه، فإن تجربة التدخل في ضغط الدم الانقباضي مستهدف يبلغ 120 ملم زئبق للمرضى المعرضين لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. يعتبر ارتفاع ضغط الدم الانقباضي عامل خطر قوي لأمراض القلب والأوعية الدموية لدى الأشخاص الذين تزيد (ملم زئبق في وجود ضغط دم انبساطي طبيعي >150) أعمارهم عن 60 عامًا ويجب علاجه. تشمل التطورات الحديثة في العلاج في العيادات الخارجية مراقبة ضغط الدم في المنزل عن بعد مع إدارة الحالات الصيدلانية، والتي ثبت أنها تعمل على تحسين التحكم في ضغط الدم.

بالإضافة إلى عدم الالتزام بالأدوية، فإن أسباب عدم الاستجابة للعلاج الدوائي تشمل الإفراط في تناول الصوديوم وعدم كفاية العلاج، المدر للبول مع زيادة حجم الدم، والأدوية مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، والأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية والمنشطات الودية التي لا تحتاج إلى وصفة طبية، وإساءة استخدام المنشطات (الأمفيتامين أو الكوكايين)، أو جرعات زائدة من الكافيين وموانع الحمل الفموية التي يمكن أن تتداخل مع عمل بعض الأدوية الخافضة للضغط أو ترفع ضغط الدم بشكل مباشر.

MANAGEMENT OF HYPERTENSIVE EMERGENCIES

على الرغم من العدد الكبير من المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم المزمن، فإن حالات الطوارئ المرتبطة بارتفاع ضغط الدم نادرة نسبيًا. ومع ذلك، فإن ارتفاع ضغط الدم بشكل ملحوظ أو مفاجئ قد يشكل تهديدًا خطيرًا للحياة، ومن ثم فإن التحكم الفوري في ضغط الدم أمر ضروري. في أغلب الأحيان، تحدث حالات الطوارئ المرتبطة بارتفاع ضغط الدم لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الشديد وغير الخاضع للسيطرة أو لدى أولئك الذين يتوقفون فجأة عن تناول الأدوية الخافضة لضغط الدم.

العرض السريري والفيزيولوجيا المرضية

تشمل حالات ارتفاع ضغط الدم الطارئة ارتفاع ضغط الدم المرتبط بتلف الأوعية الدموية (يُطلق عليه ارتفاع ضغط الدم الخبيث) وارتفاع ضغط الدم المرتبط بمضاعفات الدورة الدموية مثل قصور القلب أو السكتة الدماغية أو تمدد الأوعية الدموية الأبهرية العملية المرضية الأساسية في ارتفاع ضغط الدم الخبيث هي اعتلال الشرايين التدريجي مع التهاب ونخر الشرايين الصغيرة. تحدث الآفات الوعائية في الكلى، التي تطلق الرينين، والذي بدوره يحفز إنتاج الأنجيوتنسين والألدوستيرون، مما يزيد من ضغط الدم.

اعتلال الدماغ الناتج عن ارتفاع ضغط الدم هو سمة كلاسيكية لارتفاع ضغط الدم الخبيث. يتكون العرض السريري لهذا المرض من صداع شديد، وارتباك ذهني، وخوف. كما أن عدم وضوح الرؤية، والغثيان والقيء، والعجز العصبي البؤري من الأعراض الشائعة. وإذا لم يتم علاج هذا المرض، فقد يتطور على مدى فترة تتراوح بين 12 إلى 48 ساعة إلى تشنجات، وذهول، وغيبوبة، وحتى الموت.

علاج حالات ارتفاع ضغط الدم الطارئة

ملحوظة: من الأفضل دائمًا كتابة الاتجاه دون اختصاره.

SUMMARY Drugs Used in Hypertension

Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
DIURETICS				
<ul style="list-style-type: none"> • Thiazides: Hydrochlorothiazide, chlorthalidone 	Block Na/Cl transporter in renal distal convoluted tubule	Reduce blood volume and poorly understood vascular effects	Hypertension, mild heart failure	
<ul style="list-style-type: none"> • Loop diuretics: Furosemide 	Block Na/K/2Cl transporter in renal loop of Henle	Like thiazides • greater efficacy	Severe hypertension, heart failure	See Chapter 15
<ul style="list-style-type: none"> • Spironolactone, eplerenone 	Block aldosterone receptor in renal collecting tubule	Increase Na and decrease K excretion <ul style="list-style-type: none"> • poorly understood reduction in heart failure mortality 	Aldosteronism, heart failure, hypertension	
ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME (ACE) INHIBITORS				

	<ul style="list-style-type: none"> • Captopril, many others 	Inhibit angiotensin converting enzyme	Reduce angiotensin II levels • reduce vasoconstriction and aldosterone secretion • increase bradykinin	Hypertension • heart failure, diabetes	Oral • Toxicity: Cough, angioedema • hyperkalemia • renal impairment • teratogenic	
--	--	---------------------------------------	--	--	--	--

يتطلب العلاج العام لحالات ارتفاع ضغط الدم الطارئة مراقبة المريض في وحدة العناية المركزة مع تسجيل ضغط الدم الشرياني بشكل مستمر. ويجب مراقبة تناول السوائل ومخارجاتها بعناية، وقياس وزن الجسم يوميًا كمؤشر لحجم السوائل الكلي في الجسم أثناء مسار العلاج.

تُستخدم الأدوية الخافضة لضغط الدم عن طريق الحقن لخفض ضغط الدم بسرعة (في غضون ساعات قليلة)؛ وبمجرد تحقيق التحكم المعقول في ضغط الدم، يجب استبدال العلاج الخافض لضغط الدم عن طريق الفم لأن هذا يسمح بإدارة أكثر سلاسة لارتفاع ضغط الدم على المدى الطويل. لا يهدف العلاج في الساعات أو الأيام القليلة الأولى إلى التطبيع الكامل لضغط الدم لأن ارتفاع ضغط الدم المزمن يرتبط بتغيرات تنظيمية ذاتية في تدفق الدم الدماغية. وبالتالي، قد يؤدي التطبيع السريع لضغط الدم إلى نقص تدفق الدم الدماغية وإصابة الدماغ. بدلاً من ذلك، يجب خفض ضغط الدم بنحو 25%، مع الحفاظ على ضغط الدم الانبساطي بما لا يقل عن ملم زئبق. بعد ذلك، يمكن خفض ضغط الدم إلى المعدل الطبيعي باستخدام الأدوية عن طريق الفم على مدى عدة 100-110 أسابيع. تشمل الأدوية الخافضة لضغط الدم عن طريق الحقن المستخدمة لعلاج حالات الطوارئ المرتبطة بارتفاع ضغط الدم نيتروبروسيد الصوديوم، والنيتروجليسرين، واللايبتالول، وحاصرات قنوات الكالسيوم، والفينولدوبام، والهيدرالازين. غالبًا ما يستخدم إسمولول لإدارة ارتفاع ضغط الدم أثناء الجراحة وبعدها. يتم إعطاء مدرات البول مثل الفوروسيميد لمنع توسع الحجم الذي يحدث عادة أثناء إعطاء موسعات الأوعية الدموية القوية.

ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS (ARBs)

<ul style="list-style-type: none"> • Losartan, many others 	Block AT ₁ angiotensin receptors	Same as ACE inhibitors but no increase in bradykinin	Hypertension • heart failure	Oral • <i>Toxicity</i> : Same as ACE inhibitors but less cough and angioedema
--	---	--	------------------------------	---

RENIN INHIBITOR

<ul style="list-style-type: none"> • Aliskiren 	Inhibits enzyme activity of renin	Reduces angiotensin I and II and aldosterone	Hypertension	Oral • <i>Toxicity</i> : Hyperkalemia, renal impairment • potential teratogen
--	-----------------------------------	--	--------------	---

SYMPATHOPLEGICS, CENTRALLY ACTING

<ul style="list-style-type: none"> • Clonidine, methyldopa 	Activate α ₂ adrenoceptors	Reduce central sympathetic outflow • reduce norepinephrine release from noradrenergic nerve endings	Hypertension • clonidine also used in withdrawal from abused drugs	Oral • clonidine also as patch • <i>Toxicity</i> : sedation • methyldopa hemolytic anemia—withdrawal syndrome with sudden discontinuation of high-dose clonidine treatment
---	---------------------------------------	--	---	---

SYMPATHETIC NERVE TERMINAL BLOCKERS

<ul style="list-style-type: none"> • Reserpine 	Blocks vesicular amine transporter in noradrenergic nerves and depletes transmitter stores	Reduces all sympathetic effects, especially cardiovascular, and reduce blood pressure	Hypertension but rarely used	Oral • long duration (days) • <i>Toxicity</i> : Psychiatric depression, gastrointestinal disturbances
<ul style="list-style-type: none"> • Guanethidine, guanadrel 	Interferes with amine release and replaces norepinephrine in vesicles	Same as reserpine	Same as reserpine	Severe orthostatic hypotension • sexual dysfunction • availability limited

α BLOCKERS

<ul style="list-style-type: none"> • Prazosin • Terazosin • Doxazosin 	Selectively block α ₁ adrenoceptors	Prevent sympathetic vasoconstriction • reduce prostatic smooth muscle tone	Hypertension • benign prostatic hyperplasia	Oral • <i>Toxicity</i> : Orthostatic hypotension
---	--	--	---	--

β BLOCKERS

<ul style="list-style-type: none"> • Metoprolol, others • Carvedilol • Nebivolol 	Block β ₁ receptors; carvedilol also blocks α receptors; nebivolol also releases nitric oxide	Prevent sympathetic cardiac stimulation • reduce renin secretion	Hypertension • heart failure • coronary disease	See Chapter 10
--	--	--	---	--------------------------------

- *Propranolol*: Nonselective prototype β blocker
- *Metoprolol* and *atenolol*: Very widely used β₁-selective blockers

VASODILATORS

	<p>upadacitinib, vandetanib, vemurafenib, and zanubrutinib.</p>	<p>Lumacaftor: [P] Increased kinase inhibitor metabolism.</p> <p>Macrolide antibiotics: [P] Clarithromycin, erythromycin, and telithromycin inhibit the elimination of kinase inhibitors.</p> <p>Mitotane: [NP] Increased kinase inhibitor metabolism.</p> <p>Nefazodone: [NP] Decreased kinase inhibitor metabolism.</p> <p>Phenytoin: [P] Increased kinase inhibitor metabolism.</p> <p>Rifabutin: [P] Increased kinase inhibitor metabolism.</p> <p>Rifampin: [P] Increased kinase inhibitor metabolism.</p> <p>St. John's wort: [NP] Increased kinase inhibitor metabolism.</p> <p>See also Azole antifungals; Barbiturates; Calcium channel blockers; Carbamazepine; Colchicine.</p>
Levodopa	<p>Levodopa degraded in gut prior to reaching sites of absorption. Agents that alter gastrointestinal motility may alter degree of intraluminal degradation.</p> <p>Antiparkinsonism effect of levodopa susceptible to inhibition by other drugs.</p>	<p>Clonidine: [NE] Inhibited antiparkinsonism effect.</p> <p>Haloperidol: [NP] Inhibited antiparkinsonism effect.</p> <p>Metoclopramide: [NP] Inhibited antiparkinsonism effect.</p> <p>Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) [P] Hypertensive reaction (carbidopa prevents the interaction).</p> <p>Papaverine: [NE] Inhibited antiparkinsonism effect.</p> <p>Phenothiazines: [P] Inhibited antiparkinsonism effect.</p> <p>Phenytoin: [NE] Inhibited antiparkinsonism effect.</p> <p>Pyridoxine: [P] Inhibited antiparkinsonism effect (carbidopa prevents the interaction).</p>
Lithium	<p>Renal lithium excretion sensitive to changes in sodium balance. (Sodium depletion tends to cause lithium retention.) Susceptible to drugs enhancing central nervous system lithium toxicity.</p>	<p>ACE inhibitors (ACEIs): [NP] Reduce renal clearance of lithium; increase lithium effect.</p> <p>Angiotensin II receptor blockers (ARBs) [NP] Reduce renal clearance of lithium; increase lithium effect.</p> <p>Diuretics (especially thiazides) [P] Decreased renal clearance of lithium; furosemide may be less likely to produce this effect than thiazide diuretics.</p> <p>Haloperidol: [NP] Occasional cases of neurotoxicity in manic patients, especially with large doses of one or both drugs.</p> <p>Methyldopa: [NE] Increased likelihood of central nervous system lithium toxicity.</p> <p>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [NP] Reduced renal lithium excretion (except sulindac and salicylates).</p> <p>Theophylline: [P] Increased renal excretion of lithium; reduced lithium effect.</p>
Macrolides	<p>The macrolides clarithromycin and erythromycin are known to inhibit CYP3A4 and P-glycoprotein.</p> <p>Azithromycin does not appear to inhibit CYP3A4 but is a modest inhibitor of P-glycoprotein.</p>	<p>Benzodiazepines: [P] Decreased metabolism of alprazolam, midazolam, and triazolam.</p> <p>Eplerenone: [P] Decreased metabolism of eplerenone.</p> <p>Ergot alkaloids: [P] Decreased elimination of ergot alkaloids.</p> <p>Opioid analgesics: [P] Decreased elimination of alfentanil, fentanyl, methadone, oxycodone, and sufentanil.</p> <p>Phosphodiesterase inhibitors [P] Decreased metabolism of phosphodiesterase inhibitor.</p> <p>Pimozide: [P] Increased pimozide concentrations.</p> <p>Quinidine: [P] Increased serum quinidine concentrations.</p> <p>Theophylline: [P] Decreased metabolism of theophylline.</p>

Verapamil • Diltiazem •	Nonselective block of L-type calcium channels	Reduce cardiac rate and output • reduce vascular resistance	Hypertension, angina, arrhythmias	See Chapter 12
• Nifedipine, amlodipine, other dihydropyridines	Block vascular calcium channels > cardiac calcium channels	Reduce vascular resistance	Hypertension, angina	See Chapter 12
Hydralazine • Minoxidil •	Causes nitric oxide release Metabolite opens K channels in vascular smooth muscle	Vasodilation • reduces vascular resistance • arterioles more sensitive than veins • reflex tachycardia	Hypertension • minoxidil also used to treat hair loss	Oral • Toxicity: Angina, tachycardia • Hydralazine: Lupus-like syndrome • Minoxidil: Hypertrichosis
PARENTERAL AGENTS				
Nitroprusside • Fenoldopam • Diazoxide • Labetalol •	Releases nitric oxide Activates D1 receptors Opens K channels α, β blocker	Powerful vasodilation	Hypertensive emergencies • diazoxide now used only in hypoglycemia	Parenteral • short duration • Toxicity: Excessive hypotension, shock

سلطة وصف الأدوية لبعض المتخصصين في الرعاية الصحية في ولايات مختارة.



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
BETA-ADRENOCEPTOR BLOCKERS	
Acebutolol	Generic, Sectral
Atenolol	Generic, Tenormin
Betaxolol	Generic, Kerlone
Bisoprolol	Generic, Zebeta
Carvedilol	Generic, Coreg
Esmolol	Generic, Brevibloc
Labetalol	Generic, Normodyne, Trandate
Metoprolol	Generic, Lopressor, Toprol-XL

Nadolol	Generic, Corgard
Nebivolol	Bystolic
Penbutolol	Levatol
Pindolol	Generic, Visken
Propranolol	Generic, Inderal, Inderal LA
Timolol	Generic, Blocadren
CENTRALLY ACTING SYMPATHOPLEGIC DRUGS	
Clonidine	Generic, Catapres, Catapres-TTS
Guanabenz	Generic, Wytensin
Guanfacine	Generic, Tenex
Methyldopa	Generic, Methyldopate HCl
POSTGANGLIONIC SYMPATHETIC NERVE TERMINAL BLOCKERS	
Guanadrel	Hylorel
Guanethidine	Ismelin
Reserpine	Generic
ALPHA ₁ -SELECTIVE ADRENOCEPTOR BLOCKERS	
Doxazosin	Generic, Cardura
Prazosin	Generic, Minipress
Terazosin	Generic, Hytrin

		GANGLION-BLOCKING AGENTS			
		Mecamylamine	Generic (orphan drug for Tourette syndrome)		
		VASODILATORS USED IN HYPERTENSION			
		Diazoxide	Hyperstat IV, Proglycem (oral for insulinoma)		
		Fenoldopam	Corlopam		
		Hydralazine	Generic, Apresoline		
		Minoxidil	Generic, Loniten		

Topical	Rogaine
Nitroprusside	Generic, Nitropress
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	
Amlodipine	Generic, Norvasc
Clevidipine	Cleviprex
Diltiazem	Generic, Cardizem, Cardizem CD, Cardizem SR, Dilacor XL
Felodipine	Generic, Plendil
Isradipine	Generic, DynaCirc, Dynacirc CR
Nicardipine	Generic, Cardene, Cardene SR, Cardene (IV)
Nifedipine	Generic, Adalat, Procardia, Adalat CC, Procardia-XL
Nisoldipine	Generic, Sular
Verapamil	Generic, Calan, Isoptin, Calan SR, Verelan
ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS	
Benazepril	Generic, Lotensin
Captopril	Generic, Capoten
Enalapril	Generic, Vasotec, Enalaprilat (parenteral)
Fosinopril	Generic, Monopril
Lisinopril	Generic, Prinivil, Zestril
Moexipril	Generic, Univasc
Perindopril	Generic, Aceon
Quinapril	Generic, Accupril
Ramipril	Generic, Altace
Trandolapril	Generic, Mavik
ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS	
Azilsartan	Edarbi
Candesartan	Generic, Atacand

Eprosartan	Generic, Teveten
Irbesartan	Generic, Avapro
Losartan	Generic, Cozaar
Olmесartan	Benicar
Telmisartan	Generic, Micardis
Valsartan	Diovan
RENIN INHIBITOR	
Aliskiren	Tekturna

إجابة دراسة الحالة

وفقًا لإرشادات الممارسة السريرية لارتفاع ضغط الدم الصادرة عن الكلية الأمريكية لأمراض القلب وجمعية القلب الأمريكية لعام 2017، يعاني هذا المريض من ارتفاع ضغط الدم في المرحلة الثانية (انظر الجدول 11-1). السؤال الأول في الإدارة هو مدى إلحاح، علاج ارتفاع ضغط الدم. تشمل عوامل الخطر القلبية الوعائية لدى هذا الرجل التاريخ العائلي لأمراض الشريان التاجي المبكرة وارتفاع نسبة الكوليسترول. تشمل أدلة التأثير على الأعضاء الداخلية تضخم البطين الأيسر على مخطط كهربية القلب. يشير التاريخ العائلي القوي إلى أن هذا المريض يعاني من ارتفاع ضغط الدم الأساسي. ومع ذلك، يجب أن يخضع المريض لاختبارات الفحص المعتادة بما في ذلك وظائف الكلى ووظائف الغدة الدرقية وقياسات إلكتروليت المصل. يجب أيضًا النظر في مخطط صدى القلب لتحديد ما إذا كان المريض يعاني من تضخم البطين الأيسر الثانوي لأمراض القلب الصمامية أو البنيوية الأخرى بدلاً من ارتفاع ضغط الدم.

منذ أن ألغت المحكمة العليا للولايات المتحدة قضية رو ضد وايد في عام 2022، أصبحت كل ولاية الآن لديها السلطة القضائية1 على المكان الذي يُسمح فيه بالإجهاض أو لا يُسمح به، وفي أي ظروف، وبأي طريقة. وفي وقت كتابة هذا المقال، لم يكن من الواضح كيف سيُطبق هذا على وصف الأدوية المستخدمة في الإجهاض الطبي (الميفيبريستون والميزوبروستول).

يمكن أن يكون العلاج الأولي في هذا المريض سلوكيًا، بما في ذلك التغييرات الغذائية والتمارين الهوائية. ومع ذلك، فإن معظم المرضى الذين يعانون من هذا النوع سيحتاجون إلى الأدوية. مدرات البول الثيازيدية بجرعات منخفضة غير مكلفة، ولها آثار جانبية قليلة نسبيًا، وهي فعالة في العديد من المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الخفيف. تشمل العوامل الأخرى التي يتم وصفها في الخط الأول مثبتات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين، وحاصرات قنوات الكالسيوم. يمكن التفكير في حاصرات بيتا إذا كان المريض يعاني من مرض الشريان التاجي أو ارتفاع ضغط الدم غير المستقر. يجب وصف عامل واحد

أو مزيج من عاملين بجرعات منخفضة وإعادة تقييم المريض في غضون شهر. إذا كانت هناك حاجة إلى عوامل إضافية، فيجب أن يكون أحدها مدر للبول الثيازيد. بمجرد التحكم في ضغط الدم، يجب متابعة المرضى بشكل دوري لتعزيز الحاجة إلى الالتزام بتغييرات نمط الحياة والأدوية.

REFERENCES

- Agarwal R et al: Chlorthalidone لعلاج ارتفاع ضغط الدم في مرض الكلى المزمن المتقدم. N Engl J Med 2021385:2507؛. [PubMed: 34739197]
- Appel LJ et al: التحكم المكثف في ضغط الدم في مرض الكلى المزمن الناتج عن ارتفاع ضغط الدم. مجلة نيو إنجلاند الطبية. 2010363:918؛. [PubMed: 20818902]
- Arguedas JA et al: Syst أهداف ضغط الدم لارتفاع ضغط الدم لدى الأشخاص المصابين بداء السكري. قاعدة بيانات كوكرين Rev 201310؛:CD008277.
- أرونو دبليو إس وآخرون: وثيقة إجماع الخبراء لعام 2011 الصادرة عن الجمعية الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية بشأن ارتفاع ضغط الدم لدى كبار السن: تقرير من الكلية الأمريكية لأمراض القلب [PubMed: 21518977]. فريق عمل المؤسسة المعني بوثائق إجماع الخبراء السريري. التوزيع 2011؛ 123: 2434
- Circ Res 20191045 :124 ؛. [PubMed: 30920928]. بينيتوس أ وآخرون: إدارة ارتفاع ضغط الدم لدى المرضى الأكبر سنًا والضعفاء
- Bress AP et al: الأحداث المحتملة لأمراض القلب والأوعية الدموية التي تم منعها من خلال تبني إرشادات الكلية الأمريكية لأمراض القلب [PubMed: 30586736]. Circulation 2019139:24 ؛. [PubMed: 30586736] للقلب وجمعية القلب الأمريكية لضغط الدم لعام 2017
- ارتفاع ضغط الدم المقاوم: التشخيص والتقييم والعلاج: بيان علمي من لجنة التعليم المهني التابعة: Calhoun DA et al: Circulation 2008117 :: e510. [PubMed: 18574054] لجمعية القلب الأمريكية التابعة لمجلس أبحاث ارتفاع ضغط الدم
- Carey RM et al: إدارة ارتفاع ضغط الدم وفقًا للمبادئ التوجيهية: تحديث قائم على الأدلة: [PubMed: 33793326]. Circ Res 2021827 :128 ؛.

Syst Rev 20128؛CD006742. دياو دي وآخرون: العلاج الدوائي لارتفاع ضغط الدم الخفيف. قاعدة بيانات كوكرين

[PubMed: 34788509]. إلسون دي إتش، ويلينج بي: رؤى حول التعامل مع الملح وضغط الدم. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2021؛1981:385

خفض ضغط الدم للوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية والوفاة: مراجعة منهجية وتحليل تلوي. لانسييت Ettehad D et al: 201667-387:957؛. [PubMed: 26724178]

فرديناند كيه سي وآخرون: فعالية وأمان فيريبياستات، وهو مثبط أمينوبيبتيداز أ في الدماغ من الدرجة الأولى، في مرضى ارتفاع ضغط الدم وزيادة الوزن من أصول عرقية متعددة. سيركيوليشن 2019؛140:138 [PubMed: 31014072]

فلينت إيه سي وآخرون: تأثير ضغط الدم الانقباضي والانبساطي على النتائج القلبية الوعائية. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2019 يوليو
doi: 381 ؛(3) 18251-243
10.1056/NEJMoa1803180.

جارجون جيه وآخرون: العلاج المركب من الخط الأول مقابل العلاج الأحادي من الخط الأول لارتفاع ضغط الدم الأولي. قاعدة
Syst Rev 20202؛:CD010316. [PubMed: 32026465] بيانات كوكرين

علاج ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 2022؛1846:386 Greene MF, Williams WW: 35363952 [PubMed: 35363952]

تأثير تقليل تناول الملح على المدى الطويل على ضغط الدم: مراجعة منهجية وتحليل تلوي للتجارب العشوائية في He FJ et al: 2013346؛:f1325. [PubMed: 23558162] مجلة كوكرين BMJ

مقارنة بين نتائج القلب والأوعية الدموية والسلامة لكورثاليدون مقابل هيدروكلوروثيازيد لعلاج ارتفاع ضغط الدم. Hripcsak G et al: 2020180:542؛. [PubMed: 32065600] JAMA Intern Med الدم

إيشاني أ، وآخرون: كلورثاليدون مقابل هيدروكلوروثيازيد لعلاج ارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب والأوعية الدموية. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2022؛ 2410-2401(26)387 [PubMed: 36516076]

جيمس با وآخرون: الدليل القائم على الأدلة لعام 2014 لإدارة ارتفاع ضغط الدم لدى البالغين: تقرير من أعضاء اللجنة المعينين في
[PubMed: 24352797] ؛ 311: JAMA 2014507 (JNC 8). اللجنة الوطنية المشتركة الثامنة

كاندازاري دي وآخرون: تأثير إزالة العصب الكلوي على ضغط الدم في وجود أدوية خافضة لضغط الدم: نتائج فعالية وسلامة لمدة 6
[PubMed: 29803589] العشوائية. لانسيت 2018؛ 391: SPYRAL HTNON MED 2346 أشهر من تجربة

Krause T et al: إدارة ارتفاع ضغط الدم: ملخص إرشادات المعهد الوطني للتميز الصحي: BMJ 2011343؛d4891. [PubMed:
21868454]

Lv J et al: عوامل خفض ضغط الدم للوقاية من مرض الكلى السكري. قاعدة بيانات كوكرين Syst Rev 201212؛CD004136.
[PubMed: 23235603]

مانسيا جي إف وآخرون: المبادئ التوجيهية العملية لعام 2013 لإدارة ارتفاع ضغط الدم الشرياني للجمعية الأوروبية لارتفاع ضغط
فريق عمل الجمعية الأوروبية لارتفاع ضغط الدم/الجمعية الأوروبية لأمراض (ESC) والجمعية الأوروبية لأمراض القلب (ESH) الدم
[PubMed: 24107724] القلب لإدارة ارتفاع ضغط الدم الشرياني. مجلة ارتفاع ضغط الدم 2013؛1925:31

تأثير مراقبة ضغط الدم عن بعد في المنزل وإدارة الصيدلي على التحكم في ضغط الدم: تجربة سريرية عشوائية: Margolis KL et al
[PubMed: 23821088] ؛ 46: JAMA 2013310:عنقودية

[PubMed: 17565029] ؛ 131: 1949 مارليك بي إي، فارون جيه: أزمات ارتفاع ضغط الدم: التحديات والإدارة. مجلة الصدر 2007؛ 2007:131

ارتباطات إفراز الصوديوم في البول بالأحداث القلبية الوعائية لدى الأفراد المصابين بارتفاع ضغط الدم وغير: Mentel A et al
[PubMed: 27216139] ؛ 388: Lancet 2016465 المصابين به: تحليل مجمع للبيانات من أربع دراسات

اتجاهات التحكم في ضغط الدم بين البالغين في الولايات المتحدة المصابين بارتفاع ضغط الدم، 1999-2000: Muntner P et al
[PubMed: 32902588] ؛ 324: JAMA 20201190 إلى 2017-2018

- e35:مونتري وآخرون: قياس ضغط الدم لدى البشر: بيان علمي من جمعية القلب الأمريكية. ارتفاع ضغط الدم 2019؛73 [PubMed: 30827125]
- Musini VM et al: العلاج الدوائي لارتفاع ضغط الدم لدى البالغين الذين تبلغ أعمارهم 60 عامًا أو أكثر. قاعدة بيانات Cochrane Syst Rev 2019؛:CD000028. [PubMed: 31167038]
- نييل بي وآخرون: تأثير استبدال الملح على الأحداث القلبية الوعائية والوفاة. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2021؛385:1067 [PubMed: 34459569]
- نوانكوتي وآخرون: ارتفاع ضغط الدم بين البالغين في الولايات المتحدة: المسح الوطني للصحة والتغذية، 2011-2012. موجز بيانات المركز الوطني للإحصاءات الصحية 2013؛133: 1
-
- تأثيرات مدرات البول من النوع الثيازيد والمثلية للثيازيد على الأحداث القلبية الوعائية والوفيات Olde Engberink RHG et al: مراجعة منهجية وتحليل تلوي. ارتفاع ضغط الدم 2015؛65: 1033 [PubMed: 25733241]
- Padilla Ramos A, Varon J: الأدوية الحالية والجديدة لعلاج حالات ارتفاع ضغط الدم الطارئة. Curr Hypertens Rep 2014؛16:450. [PubMed: 24863753]
- Peixoto AJ: ارتفاع ضغط الدم الحاد الشديد. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 2019؛381:1843 [PubMed: 31693807]
- Reboussin DM et al: مراجعة منهجية لإرشادات ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA لعام 2017 للوقاية، الكشف عن ارتفاع ضغط الدم وتقييمه وإدارته لدى البالغين: تقرير صادر عن فريق عمل الكلية الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية بشأن المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية Circulation 2018؛138:e595. [PubMed: 30354656]
- روسينول ب وآخرون: التحدي المزدوج المتمثل في ارتفاع ضغط الدم المقاوم ومرض الكلى المزمن. لانسيت 2015؛386: 1588 [PubMed: 26530623]
- Roush GC, Sica DA: مدرات البول لعلاج ارتفاع ضغط الدم: مراجعة وتحديث. Am J Hypertens 2016؛29:1130. [PubMed: 27048970]
- ساكس إف إم، كامبوس إتش: العلاج الغذائي لارتفاع ضغط الدم. مجلة الطب الإنجليزية 2010؛362:2102 [PubMed: 20519681]

أهداف ضغط الدم لعلاج الأشخاص المصابين بارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب والأوعية الدموية. قاعدة بيانات: Saiz LC et al: Syst Rev. 20209؛:CD010315. [PubMed: 32905623]

شارما بي وآخرون: مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين للبالغين المصابين بمرض الكلى المزمن Syst Rev 201110 ؛: CD007751. قاعدة بيانات كوكرين (المرحلة 1 إلى 3). قاعدة بيانات كوكرين

تجربة عشوائية للتحكم المكثف في ضغط الدم مقابل التحكم القياسي في ضغط الدم. مجلة الطب: SPRINT مجموعة أبحاث 373:2103؛2015. الإنجليزية [PubMed: 26551272]

مجموعة أبحاث سبرينت، لويس سي إي، وآخرون: التقرير النهائي لتجربة التحكم المكثف في ضغط الدم مقابل التحكم القياسي. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 384:1921؛2021. [ببميد: 34010531]

SJ: Initial treatment of hypertension. N Engl J Med 2018;378:636. [PubMed: 29443671]

تومسون إيه إم وآخرون: العلاج الخافض لضغط الدم والوقاية الثانوية من أحداث أمراض القلب والأوعية الدموية بين الأشخاص JAMA 2011913 :305 ؛. [PubMed: 21364140] الذين لا يعانون من ارتفاع ضغط الدم: تحليل تلوي

Unger T et al: 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 202075:1334؛. [PubMed: 32370572]

Viera AJ et al: هل يعاني هذا المريض البالغ من ارتفاع ضغط الدم؟: المراجعة المنهجية للفحص السريري العقلاني: JAMA 2021339 :326 ؛. [PubMed: 34313682]

وانج ي وآخرون: تأثيرات النظام الغذائي الصيني الصحي للقلب القائم على المطبخ في خفض ضغط الدم بين البالغين في الصين: تجربة تغذية متوازنة عشوائية متعددة المراكز ومُعماة واحدة. سيركيوليشن 2022 ؛146: 303 [PubMed: 35861850]

Weber MA et al: المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية لإدارة ارتفاع ضغط الدم في المجتمع: بيان صادر عن الجمعية الأمريكية: J Hypertens 20143 :32 ؛. [PubMed: 24270181] لارتفاع ضغط الدم والجمعية الدولية لارتفاع ضغط الدم

ويبسترر وآخرون: دواء ثلاثي منخفض الجرعة ثابت مضاد لارتفاع ضغط الدم مقابل الرعاية المعتادة للسيطرة على ضغط الدم لدى
 320؛ JAMA 2018566. المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الخفيف إلى المتوسط في سريلانكا: تجربة سريرية عشوائية
 [PubMed: 30120478]

Whelton PK et al: 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA إرشادات للوقاية
 والكشف والتقييم و
 إدارة ارتفاع ضغط الدم لدى البالغين: تقرير صادر عن فريق عمل الكلية الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية بشأن
 المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية. Circulation 2018138؛:e484. [PubMed: 30354654]

Whelton PK et al: الصوديوم وضغط الدم وأمراض القلب والأوعية الدموية: مزيد من الأدلة التي تدعم توصيات جمعية القلب
 الأمريكية للحد من الصوديوم. Circulation 20122880:126؛. [PubMed: 23124030]

ويلتون بي كيه وآخرون: التناغم بين الكلية الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية والجمعية الأوروبية لأمراض
 القلب/الجمعية الأوروبية لأمراض القلب
 جمعية ارتفاع ضغط الدم، إرشادات ضغط الدم/ارتفاع ضغط الدم: المقارنات والتأملات والتوصيات. مجلة كلية الطب الأمريكية
 لأمراض القلب 2022؛1192:80
 [ببميد: 35965201]

Williams B et al: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J
 201839:3021؛. [PubMed: 30165516]

ويليامسون جيه دي وآخرون: التحكم المكثف في ضغط الدم مقابل التحكم القياسي في نتائج أمراض القلب والأوعية الدموية لدى
 315؛ JAMA 20162673. البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 75 عامًا أو أكثر: تجربة سريرية عشوائية
 [PubMed: 27195814]

Wiysonge CS, Opie LH: حاصرات بيتا كعلاج أولي لارتفاع ضغط الدم. JAMA 2013310:1851؛. [PubMed: 24193083]

Wright JM, Musini VM, Gill R: قاعدة بيانات الدم. Cochrane Syst Rev
 20184؛:CD001841. [PubMed: 29667175]

J. أدوية خفض ضغط الدم والوقاية الثانوية من أمراض القلب والأوعية الدموية: مراجعة منهجية وتحليل تلوي Xie W et al: Hypertens 201836:1256. [PubMed: 29543625]

تأثيرات خفض ضغط الدم المكثف على النتائج القلبية الوعائية والكلوية: مراجعة منهجية وتحليل تلوي محدث Xie X et al: لانسيت 2016387:435. [PubMed: 26559744]

JAMA 2019322:409. يانغ واي وآخرون: ارتباط ضغط الدم في العيادة والمستشفى بالوفيات والنتائج القلبية الوعائية [PubMed: 31386134]

كتاب كاتزونج لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل الثاني عشر: موسعات الأوعية الدموية وعلاج الذبحة الصدرية ومتلازمات الشريان

التاجي بيرترام ج. كاتزونج

CASE STUDY

دراسة الحالة

حضرت امرأة تبلغ من العمر 67 عاماً إلى قسم الطوارئ في مستشفى ريفي صغير وهي تعاني من آلام في الصدر وضيق في التنفس أثناء مشاهدة التلفاز. وبينما يتم إعطاؤها الأكسجين عن طريق الأنف وتسجيل رسم القلب، يتم سحب الدم لقياس التروبونين عالي الحساسية. ويذكر زوجها أنها تعاني من الذبحة الصدرية الناجمة عن التمارين الرياضية وأنها تناولت النيتروجليسرين لتخفيف الألم في الماضي. ولم تخفف جرعتان من النيتروجليسرين من آلامها في هذه المناسبة. وهي تدخن ولديها تاريخ من فرط شحميات الدم وارتفاع ضغط الدم. ونجا والدها من "أزمة قلبية" في سن [LDL] البروتين الدهني منخفض الكثافة) "مع ارتفاع الكوليسترول السيئ"، وارتفاع ضغط الدم. ونجا والدها من "أزمة قلبية" في سن 60 عاماً. وعند الفحص البدني، كان ضغط دم المريضة 145/90 ملم زئبق 55 موجود ST ولكن انخفاض القطعة، ST وكان معدل ضربات قلبها 100 نبضة في الدقيقة. ولا يظهر رسم القلب أي ارتفاع في القطعة صحيح، ما هو العلاج الذي يجب تنفيذه؟ (ACS) في عدة أقطاب. بافتراض أن تشخيص متلازمة الشريان التاجي الحادة

مرض القلب الإقفاري هو أحد أكثر أمراض القلب والأوعية الدموية شيوعًا في البلدان المتقدمة، والذبحة الصدرية هي الحالة الأكثر شيوعًا التي تنطوي على نقص تروية الأنسجة والتي تستخدم فيها أدوية توسيع الأوعية الدموية. يشير اسم الذبحة الصدرية إلى ألم الصدر الناجم عن تراكم المستقبلات الناتجة عن نقص تروية عضلة القلب. التترات العضوية، مثل النتروجليسرين، هي الدعامات الأساسية للعلاج لتخفيف الذبحة الصدرية على الفور. مجموعة أخرى من موسعات الأوعية الدموية، حاصرات قنوات الكالسيوم مهمة أيضًا، وخاصة للوقاية، وحاصرات بيتا، التي ليست موسعات للأوعية الدموية، مفيدة أيضًا في الوقاية. تتوفر العديد من الأدوية الأحدث، بما في ذلك الأدوية التي تغير تيارات أيونات عضلة القلب ومثبطات معدل ضربات القلب الانتقائية.

يؤدي تدفق الدم (CAD، مرض الشريان التاجي) السبب الأكثر شيوعًا للذبحة الصدرية هو الانسداد التصلبي للأوعية التاجية الكبيرة غير الكافي في وجود مرض الشريان التاجي إلى الذبحة الصدرية الجهدية، والمعروفة أيضًا باسم الذبحة الصدرية الكلاسيكية. يتم التشخيص عادةً على أساس التاريخ واختبار الإجهاد، وأحيانًا يتم استكمالها بتصوير الأوعية التاجية. يعاني بعض المرضى من أعراض وهي، "X نموذجية للذبحة الصدرية على الرغم من الأوعية التاجية الطبيعية. كانت هذه الحالة تُسمى سابقًا "متلازمة الشريان التاجي خلل وظيفي في الأوعية الدقيقة التاجية. يرتبط كلا النوعين من الذبحة الصدرية بانخفاض احتياطي التدفق التاجي الجزئي، وهو الزيادة الجزئية في التدفق التاجي التي يمكن تحقيقها من خلال توسع الشريان التاجي الأقصى.

يمكن أن يؤدي التشنج المؤقت لأجزاء موضعية من هذه الأوعية، والذي يرتبط عادةً بالتصلب العصيدي الكامن، إلى نقص تروية عضلة القلب الشديد والألم (الذبحة الصدرية التشنجية أو المتغيرة). تسمى الذبحة الصدرية التشنجية الوعائية أيضًا بالذبحة الصدرية برنزميتال. يتم التشخيص عادةً على أساس التاريخ المرضي ولكن يمكن تأكيده من خلال الاختبارات التي تثير التشنج المؤقت.

السبب الرئيسي للذبحة الصدرية هو اختلال التوازن بين متطلبات الأكسجين للقلب والأكسجين الذي يصل إليه عبر الأوعية التاجية في الذبحة الصدرية المجهدة، يحدث الاختلال عندما تزداد متطلبات الأكسجين لعضلة القلب، وخاصة أثناء ممارسة الرياضة، ولا يزداد تدفق الدم التاجي بشكل متناسب. يؤدي نقص التروية الناتج مع تراكم المستقبلات الحمضية عادةً إلى الألم. في الواقع، غالبًا ما يضعف احتياطي تدفق الدم التاجي لدى هؤلاء المرضى بسبب خلل في الخلايا البطانية، مما يؤدي إلى ضعف توسع الأوعية الدموية نتيجة لذلك، قد يحدث نقص التروية حتى عند مستوى أقل من طلب الأكسجين لعضلة القلب. في بعض الأفراد، لا يصاحب نقص التروية دائمًا الألم، مما يؤدي إلى نقص التروية "الصامت" أو "المتحرك". في الذبحة الصدرية المتغيرة، ينخفض توصيل الأكسجين نتيجة لتشنج الأوعية التاجية القابل للعكس، والذي يسبب أيضًا نقص التروية والألم.

يُقال إن الذبحة الصدرية غير المستقرة، وهي متلازمة الشريان التاجي الحادة، تحدث عندما تحدث نوبات الذبحة الصدرية في حالة الراحة ويكون هناك زيادة في شدة وتكرار ومدة آلام الصدر لدى المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية المستقرة سابقًا أو يحدث حدث بدون تاريخ سابق للذبحة الصدرية. تحدث الذبحة الصدرية غير المستقرة بسبب نوبات من زيادة مقاومة الشريان التاجي فوق التامور أو جلطات الصفائح الدموية الصغيرة التي تحدث بالقرب من اللويحة التصلبية. في معظم الحالات، يكون تكوين الجلطات الجزئية غير المستقرة في موقع اللويحة المتشققة أو المتقرحة هو آلية تقليل التدفق. قد يكون الالتهاب عامل خطر، لأن المرضى الذين يتناولون مثبطات عامل نخر الورم يبدو أنهم أقل عرضة للإصابة باحتشاء عضلة القلب. يختلف مسار وتوقعات الذبحة

الصدرية غير المستقرة، لكن هذه المجموعة الفرعية من متلازمة الشريان التاجي الحادة مرتبطة بخطر كبير للإصابة باحتشاء عضلة القلب والوفاة وتعتبر حالة طبية طارئة.

من الناحية النظرية، يمكن تصحيح الخلل بين توصيل الأكسجين والطلب على الأكسجين في عضلة القلب عن طريق تقليل الطلب على الأكسجين أو عن طريق زيادة التوصيل (عن طريق زيادة تدفق الدم التاجي). في الذبحة الصدرية المجهدية، يمكن تقليل الطلب على الأكسجين عن طريق تقليل العمل القلبي أو، وفقاً لبعض الدراسات، عن طريق تحويل عملية التمثيل الغذائي لعضلة القلب إلى المنتجة، من ناحية أخرى، في الذبحة الصدرية (ATP) ركائز تتطلب كمية أقل من الأكسجين لكل وحدة من ثلاثي فوسفات الأدينوزين المتغيرة، يمكن عكس تشنج الأوعية التاجية عن طريق النترات أو موسعات الأوعية الدموية التي تحجب قنوات الكالسيوم. في الذبحة الصدرية غير المستقرة، يتم اتخاذ تدابير قوية لتحقيق كل من زيادة توصيل الأكسجين (عن طريق التدخلات الطبية أو الجسدية) وتقليل الطلب على الأكسجين. أصبحت الأدوية الخافضة للدهون مهمة للغاية في العلاج الطويل الأمد لمرض تصلب الشرايين (انظر الفصل 35).

PATHOPHYSIOLOGY OF ANGINA

Determinants of Myocardial Oxygen Demand

إن العوامل الرئيسية التي تحدد متطلبات عضلة القلب من الأكسجين مُدرجة في الجدول 1-12. إن تأثيرات ضغط الدم الشرياني والضغط الوريدي تتوسطها تأثيراتهما على إجهاد جدار عضلة القلب. ونتيجة لنشاطه المستمر، تكون احتياجات القلب من الأكسجين مرتفعة نسبياً، ويستخرج القلب ما يقرب من 75% من الأكسجين المتاح حتى في غياب الإجهاد. وتزداد متطلبات عضلة القلب من الأكسجين عندما يكون هناك زيادة في معدل ضربات القلب أو الانقباض أو الضغط الشرياني أو حجم البطين. تحدث هذه التغيرات الديناميكية الدموية أثناء ممارسة الرياضة البدنية والإفرازات الودية، والتي غالباً ما تسبب الذبحة الصدرية لدى المرضى المصابين بمرض الشريان التاجي الانسدادي.

الجدول 1-12

العوامل الديناميكية الدموية التي تحدد استهلاك الأكسجين في عضلة القلب

Wall stress
Intraventricular pressure
Ventricular radius (volume)
Wall thickness
Heart rate
Contractility

إن الأدوية التي تقلل من حجم القلب أو معدل ضرباته أو قوته تقلل من الطلب على الأكسجين في القلب. وبالتالي فإن موسعات الأوعية الدموية وحاصرات بيتا وحاصرات الكالسيوم لها فوائد متوقعة في علاج الذبحة الصدرية. يساعد مكون صغير متأخر من تيار الصوديوم في الحفاظ على الهضبة الطويلة وإطالة تيار الكالسيوم في جهد عمل عضلة القلب. يمكن للأدوية التي تمنع تيار الصوديوم المتأخر هذا أن تقلل بشكل غير مباشر من تدفق الكالسيوم وبالتالي تقلل من قوة انقباض القلب. يفضل القلب الأحماض الدهنية المولدة مقارنة ATP كركيزة لإنتاج الطاقة. ومع ذلك، فإن أكسدة الأحماض الدهنية تتطلب المزيد من الأكسجين لكل وحدة من بأكسدة الكربوهيدرات. لذلك، فإن الأدوية التي تحول عملية التمثيل الغذائي لعضلة القلب نحو استخدام أكبر للجلكوكوز (مثبطات أكسدة الأحماض الدهنية)، على الأقل من الناحية النظرية، قد تقلل من الطلب على الأكسجين دون تغيير الديناميكا الدموية.

Determinants of Coronary Blood Flow & Myocardial Oxygen Supply

في القلب الطبيعي، يتم تلبية الطلب المتزايد على الأكسجين من خلال زيادة تدفق الدم التاجي. ولأن تدفق الدم التاجي ينخفض إلى ما يقرب من الصفر أثناء الانقباض، فإن تدفق الدم التاجي يرتبط بشكل مباشر بضغط الدم الانبساطي الأبهري ومدة الانبساط. وبالتالي تصبح مدة الانبساط عاملاً مقيداً لتروية عضلة القلب أثناء تسرع القلب. يتناسب تدفق الدم التاجي عكسياً مع مقاومة الأوعية التاجية. يتم تحديد المقاومة بشكل أساسي من خلال العوامل الجوهرية، بما في ذلك المنتجات الأيضية والنشاط اللاإرادي، ويمكن تعديلها - في الأوعية التاجية الطبيعية - من خلال عوامل دوائية مختلفة. وقد ثبت أن تلف بطانة الأوعية التاجية يغير قدرتها على التمدد وزيادة مقاومة الأوعية التاجية.

Determinants of Vascular Tone

يلعب كل من التوتر الشرياني الوريدي والشرياني المحيطي (توتر العضلات الملساء للأوعية الدموية) دوراً في تحديد إجهاد جدار عضلة القلب (انظر الجدول 1-12). يتحكم التوتر الشرياني بشكل مباشر في مقاومة الأوعية الدموية الطرفية وبالتالي ضغط الدم الشرياني. في

الانقباض، يجب أن يتجاوز الضغط داخل البطن ضغط الأبهري لإخراج الدم؛ وبالتالي يحدد ضغط الدم الشرياني إجهاد جدار البطن الأيسر الانقباضي بطريقة مهمة. يحدد التوتر الوريدي سعة الدورة الدموية الوريدية ويتحكم في كمية الدم المحجوزة في الجهاز الوريدي مقابل الكمية التي تعود إلى القلب. وبالتالي يحدد التوتر الوريدي إجهاد جدار البطن الأيمن الانبساطي.

يظهر تنظيم انقباض العضلات الملساء واسترخائها بشكل تخطيطي في الشكل 1-12. وترد آليات عمل الأنواع الرئيسية من موسعات الأوعية الدموية في الجدول 3-11. وكما هو موضح في الشكلين 1-12 و 2-12، قد تعمل الأدوية على استرخاء العضلات الملساء الوعائية بعدة طرق:

1. إزالة الفسفرة من سلاسل الميوسين الخفيفة، مما يمنع تفاعل الميوسين مع الأكتين. يعد أكسيد cGMP يسهل: cGMP زيادة تشمل الجهات. cGMP القابل للذوبان ويعمل بشكل أساسي من خلال زيادة guanylyl cyclase منشطًا فعالاً لـ (NO) النيتريك المانحة الجزيئية المهمة لأكسيد النيتريك النيتروبروسيد (المستخدم في حالات الطوارئ المرتبطة بارتفاع ضغط الدم، انظر الفصل البطاني الداخلي، مما NO والنترات العضوية المستخدمة في الذبحة الصدرية. قد يقلل مرض تصلب الشرايين من تخليق (11) NO. يجعل العضلات الملساء الوعائية أكثر اعتمادًا على المصادر الخارجية لـ

2. تقليل الكالسيوم داخل الخلايا: من المتوقع أن تتسبب حاصرات قنوات الكالسيوم في توسع الأوعية الدموية لأنها تقلل من الكالسيوم داخل الخلايا، وهو عامل رئيسي لتنشيط إنزيم كيناز سلسلة الميوسين الخفيفة (انظر الشكل 1-12) في العضلات الملساء. كما تعمل حاصرات بيتا وحاصرات قنوات الكالسيوم على تقليل تدفق الكالسيوم في ألياف عضلة القلب، وبالتالي تقليل معدل الانقباض ومتطلبات الأكسجين في معظم الظروف

3. تثبيت أو منع استقطاب غشاء الخلية العضلية الملساء للأوعية الدموية: يتم تثبيت الجهد الغشائي للخلايا القابلة للإثارة بالقرب من نفاذية قنوات البوتاسيوم المنشطة بواسطة cGMP من الجهد الساكن عن طريق زيادة نفاذية البوتاسيوم. قد يزيد تعمل فئات قنوات البوتاسيوم، مثل كبريتات مينوكتيديل (انظر الفصل 11)، على زيادة نفاذية قنوات البوتاسيوم، وربما وقد تعمل بعض العوامل المستخدمة في أماكن أخرى والتي تخضع للتحقيق في الولايات ATP. قنوات البوتاسيوم المعتمدة على المتحدة (على سبيل المثال، نيكوراندل) جزئيًا وفقًا لهذه الآلية

4. تزيد من cAMP في خلايا العضلات الملساء الوعائية: كما هو موضح في الشكل 1-12، فإن زيادة مستويات cAMP زيادة مستويات معدل تعطيل إنزيم كيناز سلسلة الميوسين الخفيفة، وهو الإنزيم المسؤول عن تحفيز تفاعل الأكتين مع الميوسين في هذه الخلايا ويبدو أن هذه هي آلية توسع الأوعية الدموية الناجم عن ناهضات بيتا 2، وهي أدوية لا تستخدم في الذبحة الصدرية (لأنها تسبب يستخدم في حالات الطوارئ المرتبطة بارتفاع ضغط الدم D1 الكثير من التحفيز القلبي)، وعن طريق فينولدوبام، وهو ناهض

الشكل 1-12

مخطط مبسط لتقلص العضلات الملساء وموقع عمل الأدوية التي تحجب قنوات الكالسيوم. يتم تحفيز التقلص (الأسهم الحمراء) عن طريق تدفق الكالسيوم (الذي يمكن حجبته بواسطة حاصرات قنوات الكالسيوم) عبر قنوات الكالسيوم عبر الغشاء. يتحد الكالسيوم

يقوم الأخير بفسفوريل (MLCK*) مع الكالموديولين لتكوين مركب يحول إنزيم كيناز سلسلة الميوسين الخفيفة إلى شكله النشط. سلاسل الميوسين الخفيفة، وبالتالي يبدأ تفاعل الميوسين مع الأكتين. تمنع بروتينات أخرى، بما في ذلك الكالونين والكالديسمون (غير الكالموديولين إلى تقليل تفاعلها+Ca2 للميوسين أثناء استرخاء العضلات الملساء. يؤدي التفاعل مع مركب ATPase موضع)، نشاط في استرخاء العضلات الملساء (cAMP والمواد الأخرى التي تزيد من) مع الميوسين أثناء دورة الانقباض. قد تتسبب ناهضات بيتا 2 عملية الاسترخاء cGMP وتسهيل طرد الكالسيوم من الخلية (غير موضع). يسهل MLCK (الأسهم الزرقاء) عن طريق تسريع تعطيل ROCK، Rho kinase. من خلال الآلية الموضحة في الشكل 2-12

الشكل 2-12

في خلايا العضلات الملساء الوعائية. تظهر (NO) آلية عمل النترات والنتريت والمواد الأخرى التي تزيد من تركيز أكسيد النيتريك كيناز سلسلة الميوسين الخفيفة المنشط (انظر الشكل 1-12). يبدو أن MLCK*، الخطوات المؤدية إلى الاسترخاء بالسهم الزرقاء أكسيد النيتريك، eNOS، Ca2+ATPase على قنوات البوتاسيوم و cGMP لها تأثيرات غير معتمدة على (SNOs) النيتروسيثولات، ROCK، فوسفوديستيراز؛ PDE، ديهيدروجيناز الألدهيد الميتوكوندريا 2؛ mtALDH2، غوانيليل سيكليز المنشط؛ GC* البطاني؛ Rho كيناز.

BASIC PHARMACOLOGY OF DRUGS USED TO TREAT ANGINA

تأثير الدواء في الذبحة الصدرية

إن مجموعات الأدوية الثلاثة المستخدمة تقليديًا في الذبحة الصدرية (النترات العضوية، وحاصرات قنوات الكالسيوم، وحاصرات بيتا) تقلل من متطلبات الأكسجين لعضلة القلب عن طريق تقليل واحد أو أكثر من العوامل الرئيسية التي تحدد الطلب على الأكسجين (حجم القلب، ومعدل ضربات القلب، وضغط الدم، والانقباض). في بعض المرضى، قد تتسبب النترات وحاصرات قنوات الكالسيوم في إعادة توزيع تدفق الشريان التاجي وزيادة توصيل الأكسجين إلى الأنسجة المصابة بنقص التروية. في الذبحة الصدرية المتغيرة، تعمل هاتان المجموعتان الدوائيتان أيضًا على زيادة توصيل الأكسجين إلى عضلة القلب عن طريق عكس تشنج الشريان التاجي. تُستخدم النترات لتخفيف النوبات الحادة من آلام الذبحة الصدرية وللوقاية نظرًا لبطء بدء عملها، تُستخدم حاصرات قنوات الكالسيوم وحاصرات بيتا للوقاية. سيتم مناقشة الأدوية الأحدث لاحقًا.

NITRATES & NITRITES

كيمياء

من المعروف أن الأنظمة الغذائية الغنية بالنترات غير العضوية لها تأثير ضئيل في خفض ضغط الدم ولكنها لا قيمة لها في الذبحة الصدرية. والعوامل المفيدة في الذبحة الصدرية هي استرات حمض النيتريك والنيتروز العضوية البسيطة للحلويات المتعددة.

والنيتروجلوسرين هو النموذج الأولي للمجموعة وقد تم استخدامه في حالات القلب والأوعية الدموية لأكثر من 160 عامًا. وعلى الرغم من استخدام النيتروجلوسرين في تصنيع الديناميت، فإن التركيبات المستخدمة في الطب ليست متفجرة. وقد يفقد شكل أقراص النيتروجلوسرين التقليدية تحت اللسان فاعليتها عند تخزينها نتيجة للتطاير والامتصاص على الأسطح البلاستيكية. لذلك، يجب حفظها في حاويات زجاجية مغلقة بإحكام. والنيتروجلوسرين ليس حساسًا للضوء.

يبدو أن جميع العوامل العلاجية النشطة في مجموعة النترات لها آليات عمل متطابقة وسمية متشابهة، على الرغم من أن تطور التسامح قد يختلف. لذلك، تحكم العوامل الدوائية الحركية اختيار العامل وطريقة العلاج عند استخدام النترات.



حركية الدواء

يحتوي الكبد على إنزيم اختزال نترات عضوي عالي السعة يزيل مجموعات النترات على مراحل من الجزيء الأصلي ويعطل في النهاية فعالية الدواء. لذلك، فإن التوافر الحيوي عن طريق الفم للنترات العضوية التقليدية (مثل النتروجلوسرين ودينترات إيزوسورييد) منخفض (عادةً <20-10%). ولهذا السبب، فإن الطريق تحت اللسان، الذي يتجنب تأثير المرور الأول، هو المفضل لتحقيق مستوى علاجي في الدم بسرعة.

يتم امتصاص كل من النتروجلوسرين ودينترات إيزوسورييد بكفاءة عن طريق الطريق تحت اللسان ويصلان إلى مستويات الدم العلاجية في غضون بضع دقائق. ومع ذلك، يجب تحديد الجرعة الإجمالية التي يتم إعطاؤها بهذه الطريقة لتجنب التأثير المفرط؛ وبالتالي، فإن المدة الإجمالية للتأثير قصيرة (15-30 دقيقة). عندما تكون هناك حاجة إلى مدة أطول بكثير من التأثير، يمكن إعطاء المستحضرات الفموية التي تحتوي على كمية من الدواء كافية لتحقيق مستويات دموية جهازية مستدامة للدواء الأصلي بالإضافة إلى المستقلبات هو نترات عضوي آخر تم الترويج له للاستخدام عن طريق الفم كـ "طويلة" (PETN) النشطة. رباعي نترات بنتا إريثريتول المفعول " (<6 ساعات). كما تم الإبلاغ عن أن هذا الدواء يقلل من ارتفاع ضغط الدم الرئوي في الحيوانات التجريبية. تشمل طرق الإعطاء الأخرى المتاحة للنيتروجلوسرين الامتصاص عبر الجلد والخطي من المستحضرات البطينية الإطلاق (الموصوفة أدناه).

إن نترات الأميل والنترينات ذات الصلة عبارة عن سوائل شديدة الثقلب. يتوفر نترات الأميل في أمبولات زجاجية هشة ("بوبرز") معبأة في غطاء من القماش الواقي. يمكن سحق الأمبولة بالأصابع، مما يؤدي إلى إطلاق سريع للأبخرة القابلة للاستنشاق من خلال الغطاء القماشي. يوفر طريق الاستنشاق امتصاصًا سريعًا للغاية، ومثل الطريق تحت اللسان، يتجنب تأثير المرور الكبدي الأولي. نظرًا لرائحته الكريهة ومدة تأثيره القصيرة للغاية، أصبح نترات الأميل الآن قديمًا للذبحة الصدرية.

بمجرد امتصاصها، يكون عمر النصف للمركبات النترائية العضوية غير المتغيرة 2-8 دقائق فقط. أما المستقلبات المنزوعة النترات جزئيًا، فتتمتع بعمر نصف أطول بكثير (حتى 3 ساعات). ومن مستقلبات النيتروجلوسرين (اثنان من ثنائي النيتروجلوسرين واثنان من

أحادي النيترو)، فإن مشتق 1,2 دينيترو له فعالية كبيرة في توسيع الأوعية الدموية وربما يوفر معظم التأثير العلاجي للنيتروجليسرين المتناول عن طريق الفم. إن مستقلب 5 مونونترات من ثنائي نترات إيزوسوربيد هو مستقلب نشط للدواء الأخير ومتاح للاستخدام % عن طريق الفم في شكل أحادي نترات إيزوسوربيد. ويبلغ التوافر البيولوجي له 100

يتم الإخراج، في المقام الأول في شكل مشتقات الجلوكورونيد من المستقلبات منزوعة النترات، إلى حد كبير عن طريق الكلى

الديناميكية الدوائية

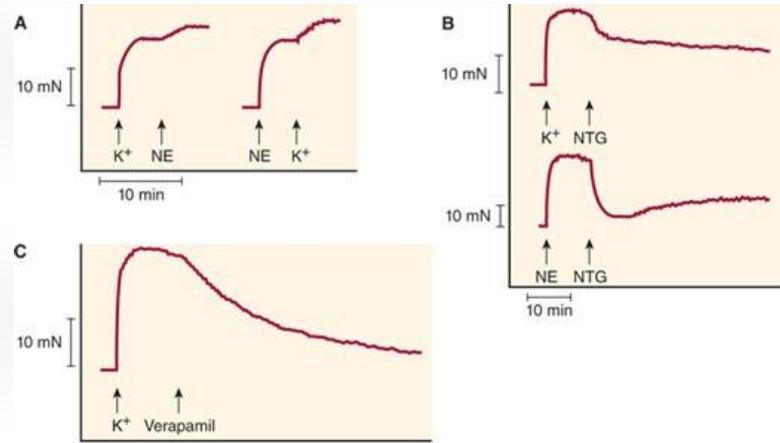
A. آلية العمل في العضلات الملساء

بعد أكثر من قرن من الدراسة، تم فهم آلية عمل النتروجليسرين جزئيًا. هناك اتفاق عام على أن الدواء يجب أن يتم تنشيطه بيولوجيًا بإطلاق أكسيد النيتريك. على عكس النتروبروسيد (الفصل 11) وبعض المواد المانحة المباشرة لأكسيد النيتريك الأخرى، يتطلب تنشيط النتروجليسرين عملاً إنزيميًا. يمكن نزع النترات من النتروجليسرين بواسطة الجلوتاثيون سترانسفيراز في العضلات الملساء هو المفتاح في، (ALDH3) وربما إيزوفورم 3 (ALDH2) والخلايا الأخرى. يبدو أن إنزيم الميتوكوندريا، ألدهيد ديهيدروجينيز إيزوفورم 2 تنشيط وإطلاق أكسيد النيتريك من النتروجليسرين ورباعي نترات بنتا إريثريتول. قد تشارك إنزيمات مختلفة في نزع النترات من ثنائي نترات إيزوسوربيد وأحادي نترات. يتم إطلاق أيون النتريت الحر، والذي يتم تحويله بعد ذلك إلى أكسيد النيتريك (انظر الفصل 19) يتحد أكسيد النيتريك (ربما مركبًا مع السيستين) مع مجموعة الهيم في إنزيم غوانيليل سيكليز القابل للذوبان، مما ينشط هذا الإنزيم يمثل خطوة أولى نحو استرخاء العضلات الملساء. وقد CGMP وكما هو موضح في الشكل 12-2، فإن تكوين CGMP ويسبب زيادة في وفرط استقطاب الغشاء أيضًا متورطًا. لا يوجد دليل على أن المستقبلات (PGI2) أو البروستاسيكلين E يكون إنتاج البروستاجلاندين اللاإرادية تشارك في الاستجابة الأولية للنترات. ومع ذلك، فإن الاستجابات المنعكسة اللاإرادية، التي تحدث عند إعطاء جرعات خافضة لضغط الدم، شائعة وقد تكون مهمة. وكما هو موضح في النص التالي، فإن التسامح هو عامل مهم آخر إن التسامح قد يكون ناجمًا جزئيًا عن انخفاض مجموعات السلفهيدريل في الأنسجة، على سبيل المثال، في السيستين، إلا أنه لا يمكن منع التسامح أو عكسه إلا جزئيًا باستخدام عامل تجديد السلفهيدريل. قد يكون زيادة توليد الجذور الحرة أثناء العلاج بالنترات آلية وهو موسع للأوعية، (CGRP) مهمة أخرى للتسامح. تشير بعض الأدلة إلى أن انخفاض توافر الببتيد المرتبط بجين الكالسيونين (الدموية قوي) يرتبط أيضًا بتسامح النترات يبدو أن نيكورانديل والعديد من العوامل المضادة للذبحة الصدرية الأخرى غير المتوفرة في الولايات المتحدة تجمع بين نشاط إطلاق أكسيد النيتريك مع تأثير مباشر لفتح قناة البوتاسيوم مما يؤدي إلى فرط استقطاب العضلات الملساء، وبالتالي توفير آلية إضافية للتسبب في توسع الأوعية الدموية

B. تأثيرات على أجهزة الجسم

يعمل النتروجليسرين على استرخاء جميع أنواع العضلات الملساء بغض النظر عن سبب التوتر العضلي الموجود مسبقًا (الشكل 12-3). وليس له أي تأثير مباشر على العضلات القلبية أو الهيكلية. (3)

تأثيرات موسعات الأوعية الدموية على انقباضات أجزاء الأوردة البشرية التي تمت دراستها في المختبر. يوضح الشكل (أ) الانقباضات يوضح الشكل (ب) الاسترخاء الذي يسببه (K+) والبوتاسيوم (NE) التي يسببها عاملان مضيقان للأوعية الدموية، النورابينفرين ميكرومول/لتر. الاسترخاء سريع. يوضح الشكل (ج) الاسترخاء الذي يسببه الفيراباميل، 22 ميكرومول/لتر 4، (NTG) النيتروجليسيرين، Mikkelsen E، Andersson KE، الاسترخاء أبطأ ولكنه أكثر استدامة. مل نيوتن، ميلي نيوتن، مقياس للقوة. (مقتبس بإذن من تأثيرات الفيراباميل والنيتروجليسيرين على الاستجابات الانقباضية للبوتاسيوم والنورادرينالين في الأوردة الطرفية: Bengtsson B: (1):42(1978) Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

1. العضلات الملساء الوعائية.

تسترخي جميع أجزاء الجهاز الوعائي من الشرايين الكبيرة إلى الأوردة الكبيرة استجابة للنيتروجليسيرين. وتشير معظم الأدلة إلى تدرج في الاستجابة، حيث تستجيب الأوردة عند أدنى تركيزات والشرايين عند تركيزات أعلى قليلاً. والشرايين التاجية فوق القلب حساسة، ولكن يمكن أن تمنع التوصيلات المركزية تمددها بشكل كبير. من ناحية أخرى، تسمح الآفات اللامركزية بزيادة التدفق عندما تعمل النترات على استرخاء العضلات الملساء على الجانب البعيد عن الآفة. تتمدد الشرايين الصغيرة والعضلات العاصرة قبل الشعيرات الدموية بشكل أقل، ويرجع ذلك جزئياً إلى الاستجابات المنعكسة وجزئياً لأن الأوعية المختلفة تختلف في قدرتها على إطلاق أكسيد النيتريك من العقار.

إن النتيجة المباشرة الأولية لجرعة فعالة من النيتروجليسيرين هي استرخاء ملحوظ للأوردة مع زيادة السعة الوريدية وانخفاض التحميل المسبق للبطين. كما تنخفض ضغوط الأوعية الدموية الرئوية وحجم القلب بشكل كبير. وفي غياب قصور القلب، ينخفض الناتج

القلبي. ولأن السعة الوريدية تزداد، فقد يكون هناك انخفاض ضغط الدم الانتصابي وقد يحدث إغماء. وقد يؤدي تمدد الشرايين التاجية الكبيرة في التامور إلى تحسين توصيل الأكسجين في وجود تصلب الشرايين اللامركزي أو الأوعية الجانبية. وتعد نبضات الشريان الصدغي والصداغ النابض المرتبط بنبضات الشريان السحائي من الآثار الشائعة للنيتروجليسيرين ونتريت الأميل. وفي قصور القلب، غالبًا ما يكون التحميل المسبق مرتفعًا بشكل غير طبيعي؛ وقد يكون للنترات وموسعات الأوعية الأخرى، عن طريق تقليل التحميل المسبق تأثير مفيد على الناتج القلبي في هذه الحالة (انظر الفصل 13)

تتكون التأثيرات غير المباشرة للنيتروجليسيرين من تلك الاستجابات التعويضية التي تثيرها مستقبلات الضغط والآليات الهرمونية استجابة لانخفاض ضغط الدم الشرياني (انظر الشكل 6-7)؛ وهذا يؤدي غالبًا إلى تسرع القلب وزيادة انقباض القلب. قد يكون احتباس الملح والماء مهمًا أيضًا، وخاصة مع النترات المتوسطة وطويلة المفعول. تساهم هذه الاستجابات التعويضية في تطوير تحمل النترات، في الأشخاص الطبيعيين الذين لا يعانون من أمراض الشرايين التاجية، يمكن أن يؤدي النيتروجليسيرين إلى زيادة كبيرة، وإن كانت مؤقتة في إجمالي تدفق الدم التاجي. وعلى النقيض من ذلك، لا يوجد دليل على زيادة إجمالي تدفق الدم التاجي لدى المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية بسبب مرض الشريان التاجي الانسدادي التصليبي. ومع ذلك، تشير بعض الدراسات إلى أن إعادة توزيع تدفق الدم التاجي من المناطق الطبيعية إلى المناطق الإقفارية قد تلعب دورًا في التأثير العلاجي للنيتروجليسيرين. كما يمارس النيتروجليسيرين تأثيرًا سلبيًا ضعيفًا على القلب من خلال أكسيد النيتريك

أعضاء العضلات الملساء الأخرى 2.

وقد تم إثبات استرخاء العضلات الملساء في الشعب الهوائية والجهاز الهضمي (بما في ذلك الجهاز الصفراوي) والجهاز البولي التناسلي تجريبيًا. ونظرًا لقصر مدة تأثيرها، فإن هذه التأثيرات التي تحدثها النترات نادرًا ما تكون ذات قيمة سريرية. وخلال العقود الأخيرة، أصبح استخدام نتريت الأميل ونتريت الإيزوبوتيل (وليس النترات) عن طريق الاستنشاق كعقاقير ترفيهية (معززة للجنس) شائعًا لدى بعض الناس. تطلق النتريتات أكسيد النيتريك بسهولة في الأنسجة الانتصابية وكذلك العضلات الملساء الوعائية وتنشط إنزيم غوانيليل إلى إزالة الفسفرة من سلاسل الميوسين الخفيفة والاسترخاء (انظر الشكل 12-2)، مما يعزز cGMP سيكليز. ويؤدي الارتفاع الناتج في الانتصاب. تمت مناقشة هذا النهج الدوائي لعلاج ضعف الانتصاب في المربع: الأدوية المستخدمة في علاج ضعف الانتصاب

الأدوية المستخدمة في علاج ضعف الانتصاب

لقد كان ضعف الانتصاب عند الرجال موضوعاً للبحث منذ فترة طويلة (من قبل العلماء الهواة والمحترفين على حد سواء) ويتم الترويج له على نطاق واسع على شبكة الإنترنت من قبل الدجالين. ومن بين المواد المستخدمة في الماضي والتي تم تشويه سمعتها بشكل عام "الذبابة الإسبانية" (مُهيجة للمثانة والإحليل)، واليوهيمبين (مضاد ألفا 2؛ انظر الفصل 10)، وجوزة الطيب، والمخيليط التي تحتوي على الرصاص أو الزرنيخ أو الإستركنين. وتشمل المواد التي يفضلها ممارسو الطب العشبي حالياً ولكن قيمتها مشكوك فيها الجنسغ والكافا

وقد أظهرت الدراسات العلمية لهذه العملية أن الانتصاب يتطلب استرخاء العضلات الملساء غير الوعائية في الجسمين الكهفيين. ويسمح هذا الاسترخاء بتدفق الدم إلى الجيوب الأنفية في الجسم الكهفي عند ضغط يقارب ضغط الشريان، ويتسبب ضغط الدم في الانتصاب. (وفيما يتصل بجوانب أخرى من الوظيفة الجنسية عند الذكور، فإن القذف يتطلب وظيفة حركية متعاطفة سليمة، في حين ينطوي النشوة الجنسية على أعصاب حسية سطحية وعميقة مستقلة). ويحدث الانتصاب الفسيولوجي استجابة لإطلاق أكسيد النيتريك من الأعصاب غير الأدرينالية وغير الكولينية (انظر الفصل 6) المرتبطة بالإفرازات اللاودية. وبالتالي، يجب أن يكون العصب الحركي اللاوذي سليماً ويجب أن يكون تخليق أكسيد النيتريك نشطاً. (تحدث عملية مماثلة في الأنسجة الانتصابية عند أو مضادات مستقبلات ألفا الأدرينالية. إذا كانت PGE1 الإناث). ويمكن لبعض مرخيات العضلات الملساء الأخرى. مثل نظائر موجودة بتركيز عالٍ بما يكفي، أن تسبب بشكل مستقل استرخاءً كافياً في الجسم الكهفي مما يؤدي إلى الانتصاب. وكما هو مذكور في ويحفز الرسول الثاني الأخير إزالة الفسفرة، CGMP النص، فإن أكسيد النيتريك ينشط إنزيم غوانيليل سيكليز، الذي يزيد من تركيز قد يكون CGMP من سلاسل الميوسين الخفيفة (انظر الشكل 12-2) واسترخاء العضلات الملساء. وبالتالي، فإن أي عقار يزيد من ذا قيمة في علاج ضعف الانتصاب إذا كان هناك تعصيب طبيعي. يعمل السيلدينافيل (الفياجرا) والمركبات المشابهة له على زيادة وهناك ثلاثة مثبطات مماثلة لـ PDE5) عن طريق تثبيط تحلله بواسطة الشكل المتماثل 5 من إنزيم الفوسفوديستراز CGMP وهي تادالافيل، وفاردينافيل، وأفانافيل. وقد حققت هذه العقاقير نجاحاً كبيراً في السوق لأنها يمكن تناولها عن PDE5 (PDE5I) طريق الفم. ومع ذلك، فهي قليلة أو معدومة القيمة لدى الرجال الذين يعانون من فقدان القدرة الجنسية بسبب إصابة الحبل على PDE5 الشوكي أو أي ضرر آخر في التعصيب ولدى الرجال الذين يفتقرون إلى الرغبة الجنسية. علاوة على ذلك، تعمل مثبطات تعزيز تأثير النترات المستخدمة لعلاج الذبحة الصدرية، كما تم الإبلاغ عن انخفاض شديد في ضغط الدم وعدد قليل من احتشاءات يوصى بأن تمر 6 ساعات على الأقل بين استخدام PDE5 عضلة القلب لدى الرجال الذين يتناولون النترات بالإضافة إلى مثبطات أيضاً على رؤية الألوان، مما يسبب صعوبة في التمييز بين اللونين الأزرق PDE5 تؤثر مثبطات PDE5 النترات وتناول مثبطات والأخضر. من المهم أن ندرك أن العديد من المنتجات التي تباع بالبريد دون وصفة طبية والتي تحتوي على نظائر السيلدينافيل مثل على (FDA) هيدروكسي ثيوهوموسيلدينافيل وسلفوايلدينافيل تم تسويقها كعوامل "تعزيز الذكور". لم توافق إدارة الغذاء والدواء هذه المنتجات وتحمل نفس مخاطر التفاعلات الخطيرة مع النترات مثل العوامل المعتمدة

أيضاً لاستخدامها في حالات أخرى. وتُظهر الدراسات السريرية فائدة واضحة لدى بعض المرضى PDE5 وقد تمت دراسة مثبطات الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الرئوي، ولكن ليس لدى المرضى الذين يعانون من التليف الرئوي مجهول السبب المتقدم وللأدوية فائدة محتملة في ارتفاع ضغط الدم الجهازى، والتليف الكيسي، وتضخم البروستاتا الحميد. وقد تمت الموافقة حالياً على كل من السيلدينافيل والتادالافيل لعلاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي. وتشير الدراسات السريرية إلى أن السيلدينافيل قد يكون مفيداً في منع موت الخلايا المبرمج وإعادة تشكيل القلب بعد نقص التروية وإعادة التروية

الدواء الأكثر استخداماً لعلاج ضعف الانتصاب لدى المرضى الذين لا يستجيبون لمثبطات فوسفوديستراز 5 هو ألبروستاديل، وهو (انظر الفصل 18) يمكن حقنه مباشرة في الكهف أو وضعه في مجرى البول على شكل تحميلة صغيرة، ينتشر منها إلى PGE1 نظير ل الأنسجة الكهفية

يمكن استخدام الفينيتولامين عن طريق الحقن في الكهف. هذه الأدوية تسبب الانتصاب لدى معظم الرجال الذين لا يستطيعون
لمشبطات الفوسفوديستيراز من النوع 5

3. التأثير على الصفائح الدموية

إن أكسيد النيتريك المنطلق من النيتروجليسيرين يحفز إنزيم غوانيليل سيكليز في الصفائح الدموية كما هو الحال في العضلات الملساء الناتجة هي المسؤولة عن انخفاض تراكم الصفائح الدموية. ومن المؤسف أن التجارب الاستشرافية الأخيرة لم cGMP إن الزيادة في تثبت أي فائدة للبقاء على قيد الحياة عند استخدام النيتروجليسيرين في احتشاء عضلة القلب الحاد. وعلى النقيض من ذلك، قد يكون النيتروجليسيرين الوريدي مفيداً في متلازمة الشريان التاجي الحادة، جزئياً من خلال تأثيره على الصفائح الدموية

4. تأثيرات أخرى

يتفاعل أيون النتريت (وليس أيون النترات) مع الهيموجلوبين (الذي يحتوي على الحديد الثنائي) لإنتاج الميتهيموجلوبين (عن طريق أكسدة الحديد الثنائي إلى الحديد الثلاثي). ولأن الميتهيموجلوبين له قدرة منخفضة جداً على الالتصاق بالأكسجين، فإن الجرعات الكبيرة من النتريت قد تؤدي إلى تسمم الدم الكاذب ونقص الأكسجين في الأنسجة والوفاة. ولحسن الحظ، فإن تركيز النتريت في البلازما الناتج حتى عن جرعات كبيرة من النترات العضوية وغير العضوية منخفض جداً بحيث لا يسبب تسمماً كبيراً في الدم لدى البالغين. وفي الأطفال الرضع، تكون البكتيريا المعوية قادرة على تحويل كميات كبيرة من النترات غير العضوية (الموجودة أحياناً، على سبيل المثال، في مياه الآبار) إلى أيون النتريت. بالإضافة إلى ذلك، يتم استخدام نترات الصوديوم كعامل معالجة للحوم، على سبيل المثال، لحم البقر المملح. وبالتالي، يمكن أن يحدث التعرض غير المقصود لكميات كبيرة من أيون النتريت وقد يؤدي إلى سمية خطيرة وقد تم اكتشاف أحد التطبيقات العلاجية لهذا التأثير السام للنتريت. وينتج التسمم بالسيانيد عن تكوين معقدات وإبطال نشاط حديد (NaNO₂)؛ وبالتالي فإن إعطاء نترات الصوديوم-CN ويتميز حديد الميثيموغلوبين بتقارب شديد مع CN- السيتوكروم بواسطة أيون بعد التعرض للسيانيد مباشرة يجدد السيتوكروم النشط. ويمكن إزالة سموم السيانوميهيموغلوبين الناتج عن طريق الإعطاء الوريدي وهو أيون أقل سمية ويفرز بسهولة. ويمكن، (SCN-)؛ ويؤدي هذا إلى تكوين أيون ثيوسيانات (Na₂S₂O₃) لثيوكبريتات الصوديوم علاج الميثيموغلوبينية، إذا كانت مفرطة، عن طريق إعطاء الميثيلين الأزرق عن طريق الوريد. هذا الترياق للتسمم بالسيانيد (نتريت الأميل المستنشق بالإضافة إلى نتريت الصوديوم الوريدي، متبوعاً بثيوسيانات الصوديوم الوريدي، وإذا لزم الأمر، الميثيلين الأزرق) يتم استبداله الآن بالهيدروكسوكوبالامين، وهو شكل من أشكال فيتامين ب 12، والذي يتمتع أيضاً بتقارب كبير جداً مع أيونات السيانيد ويتحد معه لتوليد السيانوكوبالامين، وهو شكل آخر من أشكال فيتامين ب 12، والسيتوكروم الحر

السمية والتسامح

A. الآثار الجانبية الحادة

إن السمية الحادة الرئيسية للنترات العضوية هي امتدادات مباشرة لتوسع الأوعية الدموية العلاجي: انخفاض ضغط الدم الانتصابي وتسارع القلب، والصداع النابض. أما الجلوكوما، الذي كان يُعتقد ذات يوم أنه من موانع الاستعمال، فإنه لا يتفاقم، ويمكن استخدام النترات بأمان في وجود ارتفاع في ضغط العين. ومع ذلك، يُمنع استخدام النترات إذا ارتفع ضغط الجمجمة. ونادرًا ما تشتعل بقع النيتروجليسرين الجلدية عند تطبيق صدمة كهربائية خارجية على صدر المرضى المصابين بالرجفان البطيني. ويجب إزالة هذه البقع قبل استخدام مزيل الرجفان الخارجي لمنع الحروق السطحية

B. تسامح

مع التعرض المستمر للنترات، قد تتطور العضلات الملساء المعزولة إلى تحمل كامل (تسرع الاستجابة)، ويصبح الإنسان السليم أكثر تحملاً بشكل تدريجي عند استخدام المستحضرات طويلة المفعول (عن طريق الفم، أو الجلد) أو الحقن الوريدي المستمر لأكثر من بضع ساعات دون انقطاع. الآليات التي يتطور بها التسامح ليست مفهومة تمامًا. وكما ذكرنا سابقًا، قد يكون انخفاض إطلاق أكسيد النيتريك الناتج عن انخفاض التنشيط الحيوي مسؤولاً جزئيًا عن التسامح مع النيتروجليسرين. قد يؤدي تناول كميات السيستين إلى عكس التسامح جزئيًا، مما يشير إلى أن انخفاض توفر مانحي السلفهيدريل قد يلعب دورًا. يلعب التعويض الجهازى أيضًا دورًا في التسامح في الإنسان السليم. في البداية، يحدث إفراز متعاطف كبير، وبعد يوم واحد أو أكثر من العلاج بالنترات طويلة المفعول، قد يؤدي احتباس الملح والماء إلى عكس التغيرات الديناميكية الدموية الإيجابية التي تسبب فيها النيتروجليسرين في البداية

لا يحدث التسامح بشكل متساوٍ مع جميع مانحي أكسيد النيتريك. على سبيل المثال، يحتفظ النيتروجليسرين بنشاطه لفترات طويلة ويبدو أن النترات العضوية الأخرى أقل عرضة من النيتروجليسرين لتطور التسامح. في الأنظمة الخالية من الخلايا، يتم تثبيط غوانيلات سيكليز القابلة للذوبان، ربما عن طريق نتروزلة الإنزيم، فقط بعد التعرض لفترة طويلة لتركيزات عالية للغاية من النيتروجليسرين. وعلى الإنزيمات المماثلة يمنع أو يقلل من التسامح. وهذا يشير ALDH2 النقيض من ذلك، يبدو أن العلاج بمضادات الأكسدة التي تحمي إلى أن التسامح هو وظيفة من وظائف التنشيط الحيوي المنخفض للنترات العضوية، وبدرجة أقل، فقدان استجابة غوانيلات سيكليز القابلة للذوبان لأكسيد النيتريك

يمكن أن يحدث التعرض المستمر لمستويات عالية من النترات في الصناعة الكيميائية، وخاصة حيث يتم تصنيع المتفجرات. عندما يكون تلوث مكان العمل بمركبات النترات العضوية المتطايرة شديدًا، يجد العمال أنه عند بدء أسبوع العمل (الاثنين)، يعانون من الصداع

،والدوخة العابرة (مرض الإثنين). وبعد يوم أو نحو ذلك، تختفي هذه الأعراض بسبب تطور التسامح. وخلال عطلة نهاية الأسبوع عندما يتم القضاء على التعرض للمواد الكيميائية، يختفي التسامح، وبالتالي تتكرر الأعراض كل يوم اثنين. وقد تم الإبلاغ عن مخاطر أخرى للتعرض الصناعي، بما في ذلك الاعتماد. لا يوجد دليل على أن الاعتماد البدني يتطور نتيجة للاستخدام العلاجي لنترات قصيرة المفعول للذبحة الصدرية، حتى في الجرعات الكبيرة.

ج. مشتقات النترات والنتريت المسببة للسرطان

تتكون من اتحاد النترات والنتريت مع الأمينات. بعض النيتروزامينات هي R2-N-NO النيتروزامينات هي جزيئات صغيرة ذات بنية مواد مسرطنة قوية في الحيوانات، على ما يبدو من خلال التحول إلى مشتقات تفاعلية. على الرغم من عدم وجود دليل مباشر على أن هذه العوامل تسبب السرطان في البشر، إلا أن هناك ارتباطًا وبائيًا قويًا بين حدوث سرطان المريء والمعدة ومحتوى النترات في الطعام في بعض الثقافات. توجد النيتروزامينات أيضًا في التبغ ودخان السجائر. لا يوجد دليل على أن الجرعات الصغيرة من النترات المستخدمة في علاج الذبحة الصدرية تؤدي إلى مستويات كبيرة من النيتروزامينات في الجسم.

آليات التأثير السريري

تم تلخيص التأثيرات المفيدة والضارة لتوسع الأوعية الدموية الناجم عن النترات في الجدول 2-12

الجدول 2-12

التأثيرات المفيدة والضارة للنترات في علاج الذبحة الصدرية

Effect	Mechanism and Result
Potential beneficial effects	
Decreased ventricular volume Decreased arterial pressure Decreased ejection time	Decreased work and myocardial oxygen requirement
Vasodilation of epicardial coronary arteries	Relief of coronary artery spasm
Increased collateral flow	Improved perfusion of ischemic myocardium
Decreased left ventricular diastolic pressure	Improved subendocardial perfusion
Potential deleterious effects	
Reflex tachycardia	Increased myocardial oxygen requirement; decreased diastolic perfusion time and coronary perfusion
Reflex increase in contractility	Increased myocardial oxygen requirement

A. تأثيرات النترات في الذبحة الصدرية

إن انخفاض العائد الوريدي إلى القلب وما ينتج عنه من انخفاض في حجم القلب من التأثيرات الديناميكية الدموية المفيدة للنترات كما ينخفض ضغط الدم الشرياني. ويرتبط انخفاض الضغط داخل البطين وحجم البطين الأيسر بانخفاض توتر الجدار (علاقة لابلاس) وانخفاض متطلبات الأكسجين لعضلة القلب. وفي حالات نادرة، قد تحدث زيادة متناقضة في طلب الأكسجين لعضلة القلب نتيجة لتسارع القلب الانعكاسي المفرط وزيادة الانقباض.

يؤدي إعطاء النترات عن طريق الوريد أو تحت اللسان أو داخل التاج إلى زيادة قطر الشرايين التاجية الكبيرة في منطقة التاج باستثناء الحالات التي يتم فيها انسداد الشرايين التاجية المركزية. تميل مقاومة الشرايين التاجية إلى الانخفاض، وإن كان بدرجة أقل. ومع ذلك قد تؤدي النترات التي يتم إعطاؤها بالطرق الجهازية المعتادة إلى تقليل تدفق الدم التاجي الكلي (واستهلاك الأكسجين في عضلة القلب)

إذا انخفض الناتج القلبي بسبب انخفاض العائد الوريدي. يعد انخفاض الطلب على الأكسجين الآلية الرئيسية لتخفيف الذبحة الصدرية المجهدة.

B. تأثيرات النترات في الذبحة الصدرية المتغيرة

تفيد النترات المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية المتغيرة عن طريق استرخاء العضلات الملساء للشرايين التاجية التامورية وتخفيف تشنج الشريان التاجي.

C. تأثيرات النترات في متلازمات الشريان التاجي الحادة

كما أن النترات مفيدة في علاج متلازمة الشريان التاجي الحادة المتمثلة في الذبحة الصدرية غير المستقرة، ولكن الآلية الدقيقة لتأثيراتها المفيدة ليست واضحة. ولأن زيادة توتر الأوعية التاجية وزيادة الطلب على الأكسجين في عضلة القلب يمكن أن يتسبب في حدوث الذبحة الصدرية أثناء الراحة لدى هؤلاء المرضى، فقد تمارس النترات تأثيراتها المفيدة من خلال توسيع الشرايين التاجية فوق التامور وفي نفس الوقت تقليل الطلب على الأكسجين في عضلة القلب. وكما ذكرنا سابقاً، فإن النتروجليسيرين يقلل أيضاً من تراكم الصفائح الدموية، وقد يكون هذا التأثير مهماً في متلازمة الشريان التاجي الحادة.

الاستخدام السريري للنترات

تم إدراج بعض أشكال النيتروجليسيرين ومثيلاته وجرعاتها في الجدول 3-12. نظرًا لسرعة بدء تأثيره (1-3 دقائق)، فإن النيتروجليسيرين تحت اللسان هو العامل الأكثر استخدامًا للعلاج الفوري للذبحة الصدرية. نظرًا لأن مدة تأثيره قصيرة (لا تتجاوز دقيقة)، فهو غير مناسب للعلاج الصيانة. كما أن بداية تأثير النيتروجليسيرين الوريدي سريعة أيضًا (دقائق)، ولكن تأثيراته 20-30 الديناميكية الدموية تنعكس بسرعة عند إيقاف التسريب. وبالتالي فإن الاستخدام السريري للنيتروجليسيرين الوريدي يقتصر على علاج الذبحة الصدرية الشديدة المتكررة. تشمل مستحضرات النيتروجليسيرين التي يتم امتصاصها ببطء شكلاً خدياً ومستحضرات فموية والعديد من الأشكال عبر الجلد. وقد ثبت أن هذه التركيبات توفر تركيزات في الدم لفترات طويلة ولكن كما ذكر أعلاه، قد يؤدي هذا إلى تطور التسامح.

الجدول 3-12

أدوية النترات والنتريت المستخدمة في علاج الذبحة الصدرية

Drug	Dose	Duration of Action
Short-acting		
Nitroglycerin, sublingual	0.15–1.2 mg	10–30 minutes
Isosorbide dinitrate, sublingual	2.5–5 mg	10–60 minutes
Amyl nitrite, inhalant (obsolete)	0.18–0.3 mL	3–5 minutes
Long-acting		
Nitroglycerin, oral sustained-action	6.5–13 mg per 6–8 hours	6–8 hours
Nitroglycerin, 2% ointment, transdermal	1–1.5 inches per 4 hours	3–6 hours
Nitroglycerin, slow-release, buccal	1–2 mg per 4 hours	3–6 hours
Nitroglycerin, slow-release patch, transdermal	10–25 mg per 24 hours (one patch per day)	8–10 hours
Isosorbide dinitrate, sublingual	2.5–10 mg per 2 hours	1.5–2 hours
Isosorbide dinitrate, oral	10–60 mg per 4–6 hours	4–6 hours
Isosorbide dinitrate, chewable oral	5–10 mg per 2–4 hours	2–3 hours
Isosorbide mononitrate, oral	20 mg per 12 hours	6–10 hours
Pentaerythritol tetranitrate (PETN)	50 mg per 12 hours	10–12 hours

إن التأثيرات الديناميكية الدموية لدواء إيزوسوربيد ثنائي النترات الذي يؤخذ تحت اللسان أو عن طريق المضع والنيترات العضوية التي تؤخذ عن طريق الفم تشبه تلك التي تحدثها النيتروجليسرين التي تعطى بنفس الطرق. ورغم أن الإعطاء عن طريق الجلد قد يوفر مستويات من النيتروجليسرين في الدم لمدة 24 ساعة أو أكثر، فإن التأثيرات الديناميكية الدموية المفيدة لا تستمر عادة لأكثر من 8-10 ساعات. وبالتالي فإن الفعالية السريرية لأشكال النيتروجليسرين بطيئة الإطلاق في العلاج الصيانة للذبحة الصدرية محدودة بتطور التسامح. لذلك، يجب مراعاة فترة خالية من النترات لا تقل عن 8 ساعات بين جرعات الأشكال طويلة المفعول والبطيئة الإطلاق. لمنع التسامح.

OTHER NITRO-VASODILATORS

نيكورانديل هو إستر نترات النيكوتينايميد الذي يتمتع بخواص توسيع الأوعية الدموية في الشرايين التاجية الطبيعية ولكن له تأثيرات أكثر تعقيدًا في المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية. تشير الدراسات التي أجريت على الخلايا العضلية المعزولة إلى أن الدواء ينشط مبادل الصوديوم/الكالسيوم ويقلل من التحميل الزائد للكالسيوم داخل الخلايا. تشير الدراسات السريرية إلى أنه يقلل من كل من KATP التحميل المسبق والحمل اللاحق. كما يوفر بعض الحماية لعضلة القلب من خلال التكييف المسبق عن طريق تنشيط قنوات القلبية. أظهرت إحدى التجارب الكبيرة انخفاضًا كبيرًا في المخاطر النسبية للأحداث التاجية المميتة وغير المميتة لدى المرضى الذين يتلقون الدواء. تمت الموافقة حاليًا على استخدام نيكورانديل في علاج الذبحة الصدرية في أوروبا واليابان ولكن لم تتم الموافقة عليه في الولايات المتحدة. موليبيدومين هو دواء أولي يتم تحويله إلى مستقلب يطلق أكسيد النيتريك. يقال أن فعاليته مماثلة لفعالية النترات العضوية ولا يخضع للتسامح. تشير الدراسات الحديثة إلى أنه قد يقلل من تشنج الأوعية الدموية الدماغية في السكتة الدماغية.

CALCIUM CHANNEL-BLOCKING DRUGS

من المعروف منذ أواخر القرن التاسع عشر أن تدفق الكالسيوم عبر الغشاء ضروري لانقباض العضلات الملساء والقلبية. وقد أعقب اكتشاف قناة الكالسيوم في العضلات القلبية اكتشاف عدة أنواع مختلفة من قنوات الكالسيوم في أنسجة مختلفة (الجدول 4-12). وبالتالي تطوير عقاقير حجب مفيدة سريريًا، ICa ، وقد أتاح اكتشاف هذه القنوات إمكانية قياس تيار الكالسيوم عبر الغشاء (4-12). حصرًا L ورغم أن الحاصرات المتاحة حاليًا للاستخدام السريري في الحالات القلبية الوعائية هي حاصرات قنوات الكالسيوم من النوع L فإن الحاصرات الانتقائية لأنواع أخرى من قنوات الكالسيوم قيد البحث. ويُعتقد أن بعض عقاقير مكافحة النوبات تعمل، جزئيًا على الخلايا العصبية (انظر الفصل 24) (T خاصة النوع) الأقل، من خلال حصار قنوات الكالسيوم

الجدول 4-12

خصائص العديد من قنوات الكالسيوم المنشطة بالجهد

Type	Channel Name	Where Found	Properties of the Calcium Current	Blocked By
L	Cav1.1– Cav1.4	Cardiac, skeletal, smooth muscle, neurons (Cav1.4 is found in retina), endocrine cells, bone	Long, large, high threshold	Verapamil, DHPs, Cd ²⁺ , ω-aga-IIIa
T	Cav3.1– Cav3.3	Heart, neurons	Short, small, low threshold	sFTX, flunarizine, Ni ²⁺ (Cav3.2 only), mibefradil
N	Cav2.2	Neurons, sperm ²	Short, high threshold	Ziconotide, ³ gabapentin, ⁴ ω-CTXGVIA, ω-aga-IIIa, Cd ²⁺
P/Q	Cav2.1	Neurons	Long, high threshold	ω-CTX-MV1IC, ω-aga-IVA
R	Cav2.3	Neurons, sperm ²	Pacemaking	SNX-482, ω-aga-IIIa

تم سحب دواء مضاد للذبحة الصدرية من الأسواق 1.

1-4 Catsper قد تكون أنواع القناة المرتبطة بنشاط سوط الحيوانات المنوية من النوع

مسكن للألم من بيتيد الحلزون الاصطناعي (انظر الفصل 31) 3

عامل مضاد للصرع (انظر الفصل 24) 4-

سموم مخروطية، ωCTX سم العنكبوت القمي الاصطناعي؛ sFTX ثنائي هيدروبيريدين (على سبيل المثال، نيفيديبين)؛ DHPs، Agelenopsis، سموم العنكبوت القمي، ωagaIVA و ωagaIIIA؛ Conus؛ مستخرجة من العديد من القواقع البحرية من جنس Hysterocrates gigas، سم العنكبوت الأفريقي، SNX482؛ aperta؛

الكيمياء والحركية الدوائية

كان عقار فيراباميل، أول عقار مفيد سريريًا من هذه المجموعة، نتيجة لمحاولات تصنيع نظائر أكثر نشاطًا من عقار بابافيرين، وهو قلويد موسع للأوعية الدموية يوجد في نبات الخشخاش. ومنذ ذلك الحين، تم العثور على عشرات من العوامل ذات التركيب المتنوع والتي لها نفس التأثير الدوائي (الجدول 5-12). يظهر في الشكل 4-12 ثلاثة حصرات قنوات الكالسيوم مختلفة كيميائيًا. نيفيديبين هو النموذج الأولي لعائلة ديهيدروبيريدين من حصرات قنوات الكالسيوم؛ تم التحقيق في عشرات الجزيئات في هذه العائلة، والعديد منها معتمد حاليًا في الولايات المتحدة لعلاج الذبحة الصدرية وارتفاع ضغط الدم ومؤشرات أخرى.

الجدول 5-12

الصيدلة السريرية لبعض الأدوية المحصرة
لقنوات الكالسيوم.

Drug	Oral Bioavailability (%)	Half-Life (hours)	Indication	Dosage
Dihydropyridines				
Amlodipine	65–90	30–50	Angina, hypertension	5–10 mg orally once daily
Felodipine	15–20	11–16	Hypertension, Raynaud phenomenon	5–10 mg orally once daily
Isradipine	15–25	8	Hypertension	2.5–10 mg orally twice daily
Nicardipine	35	2–4	Angina, hypertension	20–40 mg orally every 8 hours
Nifedipine	45–70	4	Angina, hypertension, Raynaud phenomenon	3–10 mcg/kg IV; 20–40 mg orally every 8 hours
Nisoldipine	<10	6–12	Hypertension	20–40 mg orally once daily
Nitrendipine	10–30	5–12	Investigational	20 mg orally once or twice daily
Miscellaneous				
Diltiazem	40–65	3–4	Angina, hypertension, Raynaud phenomenon	75–150 mcg/kg IV; 30–80 mg orally every 6 hours
Verapamil	20–35	6	Angina, hypertension, arrhythmias, migraine	75–150 mcg/kg IV; 80–160 mg orally every 8 hours

الشكل 4-12

البنية الكيميائية للعديد من الأدوية التي تحجب قنوات الكالسيوم

تعتبر حاصرات قنوات الكالسيوم من العوامل الفعالة عن طريق الفم وتتميز بتأثيرها الأولي العالي وارتباطها العالي ببروتينات البلازما واستقلابها المكثف. كما يتم استخدام فيراباميل وديلتيازيم عن طريق الوريد

الديناميكية الدوائية

أ. آلية العمل

المبرمج بالجهد هو النوع السائد من قنوات الكالسيوم في العضلات القلبية والعضلات الملساء ومن المعروف أنه يحتوي L إن النوع وقد تم التعرف على δ و γ و β و $\alpha 2$ (الوحدة الفرعية الأكبر المكونة للمسام) و $\alpha 1$ على العديد من مستقبلات الأدوية. وهو يتكون من وقد ثبت أن النيفيديبين وغيره من الديهيدروبيريدينات ترتبط بموقع واحد على الوحدة الفرعية $\alpha 1$. أربع وحدات فرعية مختلفة من في حين يبدو أن الفيراباميل والديلتيازيم يرتبطان بمستقبلات وثيقة الصلة ولكنها ليست متطابقة في منطقة أخرى من نفس $\alpha 1$ الوحدة الفرعية. إن ارتباط الدواء بمستقبلات الفيراباميل أو الديلتيازيم يؤثر بشكل غير تآزري على ارتباط الديهيدروبيريدين. هذه المناطق المستقبلية انتقائية بصرياً، حيث لوحظت فروق واضحة في كل من تقارب الارتباط الفراغي والقوة الدوائية بالنسبة لمتماثلات الفيراباميل والديلتيازيم ومتجانسات النيفيديبين النشطة بصرياً

إن حصار قنوات الكالسيوم بواسطة هذه الأدوية يشبه حصار قنوات الصوديوم بواسطة التخدير الموضعي (انظر الفصلين 14 و 26) تعمل الأدوية من الجانب الداخلي للغشاء وترتبط بشكل أكثر فعالية بالقنوات المفتوحة والقنوات المعطلة. يقلل ارتباط الدواء من تواتر الفتح استجابةً للاستقطاب. والنتيجة هي انخفاض ملحوظ في تيار الكالسيوم عبر الغشاء، والذي يؤدي في العضلات الملساء إلى استرخاء طويل الأمد (انظر الشكل 12-3) ويؤدي في عضلة القلب إلى انخفاض في الانقباض في جميع أنحاء القلب وانخفاض في معدل منظم ضربات القلب في العقدة الجيبية وسرعة التوصيل في العقدة الأذينية البطينية* وعلى الرغم من أن بعض الخلايا العصبية إلا أن حساسيتها لهذه الأدوية أقل لأن القنوات في هذه الخلايا تقضي وقتاً أقل في الحالة L، تحتوي على قنوات كالسيوم من النوع المفتوحة وغير النشطة

كما تعمل هذه الأدوية على تقليل استجابة العضلات الملساء لتدفق الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم المرتبطة بالريبطات، ولكن ليس بنفس القدر من الوضوح. ويمكن عكس تأثير الحصار جزئياً عن طريق رفع تركيز الكالسيوم، على الرغم من أن مستويات الكالسيوم المطلوبة لا يمكن الوصول إليها بسهولة لدى المرضى. ويمكن أيضاً عكس تأثير الحصار جزئياً عن طريق استخدام الأدوية التي تزيد من تدفق الكالسيوم عبر الغشاء، مثل الأدوية المقلدة للودي

، إن الأنواع الأخرى من قنوات الكالسيوم أقل حساسية للحصار بواسطة حاصرات قنوات الكالسيوم هذه (انظر الجدول 12-4). لذلك فإن الأنسجة التي تلعب فيها هذه الأنواع الأخرى من القنوات دوراً رئيسياً - الخلايا العصبية ومعظم الغدد الإفرازية - تتأثر بهذه الأدوية تم تقديمه T بدرجة أقل بكثير من تأثيرها بالقلب والعضلات الملساء. ميفراديل هو حاصر انتقائي لقنوات الكالسيوم من النوع للاستخدام المضاد لاضطراب النظم ولكن تم سحبه. القنوات الأيونية بخلاف قنوات الكالسيوم أقل حساسية بكثير لهذه الأدوية. يتم

تثبيط قنوات البوتاسيوم في العضلات الملساء الوعائية بواسطة فيراباميل، وبالتالي الحد من توسع الأوعية الدموية الناتج عن هذا الدواء. يتم حجب قنوات الصوديوم وكذلك قنوات الكالسيوم بواسطة بيبريديل، وهو دواء مضاد لاضطراب النظم قديم

ب. تأثيرات على أجهزة الجسم

1. العضلات الملساء

تعتمد أغلب أنواع العضلات الملساء على تدفق الكالسيوم عبر الغشاء من أجل الحصول على نغمة طبيعية أثناء الراحة واستجابات انقباضية. وتسترخي هذه الخلايا بواسطة حاصرات قنوات الكالسيوم (انظر الشكل 12-3). ويبدو أن العضلات الملساء الوعائية هي الأكثر حساسية، ولكن يمكن إظهار استرخاء مماثل للعضلات الملساء في القصبات الهوائية والجهاز الهضمي والرحم. وفي الجهاز الوعائي، يبدو أن الشرايين الصغيرة أكثر حساسية من الأوردة؛ ولا يعد انخفاض ضغط الدم الانتصابي من الآثار الجانبية الشائعة وينخفض ضغط الدم مع جميع حاصرات قنوات الكالسيوم (انظر الفصل 11). وقد تكون النساء أكثر حساسية من الرجال للتأثير الخافض لضغط الدم الذي يحدثه الديلتيازيم. ويعد تقليل المقاومة الوعائية الطرفية إحدى الآليات التي قد تفيد بها هذه العوامل المريض الذي يعاني من الذبحة الصدرية. وقد ثبت أن تقليل تشنج الشريان التاجي يحدث لدى المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية المتغيرة.

توجد فروق مهمة في الانتقائية الوعائية بين حاصرات قنوات الكالسيوم. بشكل عام، تتمتع ثنائيات هيدروبيريدين بنسبة أكبر من التأثيرات على العضلات الملساء الوعائية مقارنة بالتأثيرات القلبية مقارنة بالديلتيازيم وفيراباميل. قد يكون التأثير الأصغر نسبيًا لفيراباميل على توسع الأوعية الدموية نتيجة للحصار المتزامن لقنوات البوتاسيوم في العضلات الملساء الوعائية الموصوف سابقًا علاوة على ذلك، قد تختلف ثنائيات هيدروبيريدين في قوتها في الأسرة الوعائية المختلفة. على سبيل المثال، يُزعم أن نيموديبين انتقائي. مسؤولة عن هذه الاختلافات α_1 بشكل خاص للأوعية الدموية الدماغية. يبدو أن المتغيرات الوصلية في بنية وحدة القناة

2. عضلة القلب

تعتمد عضلة القلب بشكل كبير على تدفق الكالسيوم أثناء كل جهد عمل من أجل الأداء الطبيعي. قد يتم تقليل أو حجب توليد النبضات في العقدة الجيبية الأذينية والتوصيل في العقدة الأذينية البطينية - ما يسمى بجهود العمل البطيئة الاستجابة أو المعتمدة على الكالسيوم - بواسطة جميع حاصرات قنوات الكالسيوم. يتطلب اقتران الإثارة بالانقباض في جميع خلايا القلب تدفق الكالسيوم لذلك تقلل هذه الأدوية من انقباض القلب بطريقة تعتمد على الجرعة. في بعض الحالات، قد ينخفض الناتج القلبي أيضًا. هذا الانخفاض في الوظيفة الميكانيكية للقلب هو آلية أخرى يمكن من خلالها لحاصرات قنوات الكالسيوم تقليل متطلبات الأكسجين لدى المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية

،وتنشأ فروق مهمة بين حاصرات قنوات الكالسيوم المتاحة من تفاصيل تفاعلاتها مع قنوات الأيونات القلبية، وكما ذكرنا أعلاه، الاختلافات في تأثيراتها النسبية على العضلات الملساء مقابل القلب. إن حصار قنوات الصوديوم متواضع مع فيراباميل، وأقل وضوحًا مع ديلتيازيم. وهو لا يُذكر مع نيفيديبين وغيره من الديهيدروبيريدين. يتفاعل فيراباميل والديلتيازيم حركيًا مع مستقبلات قنوات

الكالسيوم بطريقة مختلفة عن الديهيدروبيريدين؛ حيث يمنعان تسرع القلب في الخلايا المعتمدة على الكالسيوم، مثل العقدة الأذينية البطينية، بشكل أكثر انتقائية من الديهيدروبيريدين. (انظر الفصل 14 لمزيد من التفاصيل). من ناحية أخرى، يبدو أن الديهيدروبيريدين يمنع قنوات الكالسيوم في العضلات الملساء عند تركيزات أقل من تلك المطلوبة للتأثيرات القلبية المهمة؛ وبالتالي فهي أقل تثبيطًا للقلب من فيراباميل أو ديلتيازيم.

3. العضلات الهيكلية

لا يتم تثبيط العضلات الهيكلية بواسطة حاصرات قنوات الكالسيوم لأنها تستخدم مجموعات داخل الخلايا من الكالسيوم لدعم اقتران الإثارة والانكماش ولا تتطلب تدفقًا كبيرًا من الكالسيوم عبر الغشاء

4. تشنج الأوعية الدموية الدماغية واحتشاءها بعد نزيف تحت العنكبوتية

إن عقار نيموديبيين، وهو أحد أفراد مجموعة ديهيدروبيريدين من حاصرات قنوات الكالسيوم، يتمتع بتقارب كبير مع الأوعية الدموية الدماغية ويبدو أنه يقلل من معدل الإصابة بالأمراض بعد النزف تحت العنكبوتية. وقد تمت الموافقة على استخدام عقار نيموديبيين في المرضى الذين أصيبوا بسكتة دماغية نزفية، ولكن تم سحبه. وللنيكاردابين تأثيرات مماثلة ويستخدم عن طريق الحقن الوريدي والشرياني الدماغي لمنع تشنج الأوعية الدموية الدماغية المرتبط بالسكتة الدماغية. وعلى الرغم من افتقار عقار فيراباميل إلى الانتقائية الوعائية، فإنه يستخدم أيضًا عن طريق الحقن داخل الشرايين في السكتة الدماغية. وتشير بعض الأدلة إلى أن حاصرات قنوات الكالسيوم قد تقلل أيضًا من تلف الدماغ بعد السكتة الدماغية الانسدادية الخثارية

5. تأثيرات أخرى

تتداخل حاصرات قنوات الكالسيوم بشكل طفيف مع اقتران إفراز المنبهات في الغدد والنهايات العصبية بسبب الاختلافات بين نوع قنوات الكالسيوم والحساسية في الأنسجة المختلفة. وقد ثبت أن الفيراباميل يثبط إفراز الأنسولين لدى البشر، ولكن الجرعات المطلوبة أكبر من تلك المستخدمة في علاج الذبحة الصدرية وغيرها من الحالات القلبية الوعائية

تشير مجموعة كبيرة من الأدلة إلى أن حاصرات قنوات الكالسيوم قد تتداخل مع تراكم الصفائح الدموية في المختبر وتمنع أو تخفف من تطور الآفات التصليبية في الحيوانات. ومع ذلك، لم تثبت الدراسات السريرية دورها في تخثر الدم البشري وتصلب الشرايين

وقد ثبت أن عقار فيراباميل يعمل على حجب بروتين سكري مسؤول عن نقل العديد من الأدوية الغريبة خارج الخلايا السرطانية (وغيرها) (انظر الفصل 1)؛ ويبدو أن حاصرات قنوات الكالسيوم الأخرى لها تأثير مماثل. ولا يتم انتقائية هذا التأثير. وقد ثبت أن عقار فيراباميل يعمل على عكس مقاومة الخلايا السرطانية للعديد من الأدوية الكيميائية العلاجية جزئيًا في المختبر. وتشير بعض النتائج السريرية إلى تأثيرات مماثلة في المرضى (انظر الفصل 54). وتشير الأبحاث التي أجريت على الحيوانات إلى أدوار مستقبلية محتملة

لحاصرات الكالسيوم في علاج هشاشة العظام واضطرابات الخصوبة ووسائل منع الحمل عند الذكور وتعديل المناعة وحتى داء DMT1 البلهارسيا. ولا يبدو أن عقار فيراباميل يعمل على حجب ناقلات الأيونات المعدنية ثنائية التكافؤ عبر الغشاء مثل

سمية

إن التأثيرات السامة الأكثر أهمية التي تم الإبلاغ عنها لحاصرات قنوات الكالسيوم هي الامتدادات المباشرة لتأثيرها العلاجي. إن الإفراط في تثبيط تدفق الكالسيوم يمكن أن يسبب اكتئابًا قلبيًا خطيرًا، بما في ذلك بطء القلب، وانسداد الأذيني البطيني، والسكتة القلبية وفشل القلب. كانت هذه التأثيرات نادرة في الاستخدام السريري

أظهرت دراسات المقارنة والحالات الاستعادية أن عقار نيفيديبين سريع المفعول يزيد من خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب لدى المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم. وعادة ما تكون حاصرات قنوات الكالسيوم بطيئة المفعول وطويلة المفعول من مجموعة ديهيدروبيريدين جيدة التحمل. ومع ذلك، فقد تم الإبلاغ عن أن حاصرات قنوات الكالسيوم قصيرة المفعول نسبيًا مثل نيفيديبين سريع المفعول لديها القدرة على زيادة خطر الإصابة بأحداث قلبية ضارة لدى المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم مع أو بدون مرض السكري. تشير هذه النتائج إلى أن حاصرات قنوات الكالسيوم قصيرة المفعول نسبيًا مثل عقار نيفيديبين سريع المفعول لديها القدرة على زيادة خطر الإصابة بأحداث قلبية ضارة ويجب تجنبها. المرضى الذين يتلقون أدوية حاصرات بيتا أكثر حساسية للتأثيرات المثبطة للقلب لحاصرات قنوات الكالسيوم. تشمل السميات البسيطة (المزعجة ولكنها لا تتطلب عادةً إيقاف العلاج) الاحمرار والدوار والغثيان والإمساك والوذمة الطرفية. الإمساك شائع بشكل خاص مع عقار فيراباميل

آليات التأثيرات السريرية

تعمل حاصرات قنوات الكالسيوم على تقليل قوة انقباض عضلة القلب، مما يقلل من متطلبات عضلة القلب للأكسجين. يعمل حصار قنوات الكالسيوم في العضلات الملساء الشريانية على تقليل الضغط الشرياني والضغط داخل البطيني. تمتلك بعض هذه الأدوية (على سبيل المثال، فيراباميل، ديلتيازيم) أيضًا تأثيرًا مضادًا للأدرينالية غير محدد، مما قد يساهم في توسع الأوعية الدموية الطرفية. نتيجة لكل هذه التأثيرات، ينخفض ضغط جدار البطين الأيسر، مما يقلل من متطلبات عضلة القلب للأكسجين. يؤدي انخفاض معدل ضربات القلب مع استخدام فيراباميل أو ديلتيازيم إلى انخفاض إضافي في الطلب على الأكسجين في عضلة القلب. تعمل عوامل حصار قنوات الكالسيوم أيضًا على تخفيف ومنع تشنج الشريان التاجي البؤري في الذبحة الصدرية المتغيرة. وبالتالي ظهر استخدام هذه العوامل كأكثر علاج وقائي فعالية لهذا الشكل من الذبحة الصدرية

تتأثر الأنسجة العقدية الأذينية والأذينية والعقدية الأذينية البطينية، والتي تتكون بشكل أساسي من خلايا تعتمد على الكالسيوم وبتيئة الاستجابة، بشكل ملحوظ بالفيراباميل، وبدرجة معتدلة بالديلتيازيم، وبدرجة أقل بكثير بالديهيدروبيريدين. وبالتالي، فإن الفيراباميل والديلتيازيم يقللان من التوصيل العقدي الأذيني البطيني وغالبًا ما يكونان فعالين في علاج تسرع القلب عند العودة إلى البطين وفي تقليل معدل البطين في الرجفان الأذيني أو الرفرفة الأذينية. لا يؤثر نيفيديبين على التوصيل الأذيني البطيني. يكون التضاد الودي غير المحدد أكثر وضوحًا مع الديلتيازيم وأقل بكثير مع فيراباميل. لا يبدو أن نيفيديبين له هذا التأثير، ربما لأن تسرع القلب الانعكاسي

استجابة لانخفاض ضغط الدم يحدث بشكل متكرر مع نيفيديبين وأقل بكثير مع الديلتيازيم وفيراباميل. وينبغي أن تؤخذ هذه الاختلافات في التأثيرات الدوائية في الاعتبار عند اختيار عوامل حجب قنوات الكالسيوم لإدارة الذبحة الصدرية.

موسعات الأوعية التاجية الخاصة

يمكن إثبات أن العديد من موسعات الأوعية الدموية تزيد من تدفق الدم التاجي في غياب مرض تصلب الشرايين. وتشمل هذه المواد ثنائي بيريدامول وأدينوسين. في الواقع، ثنائي بيريدامول هو موسّع فعال للغاية للأوعية التاجية، لكنه غير فعال في الذبحة الصدرية، بسبب تصلب الشرايين التاجية (انظر أدناه). يعمل الأدينوسين، وهو النوكليوسيد الطبيعي، على مستقبلات محددة مرتبطة بالغشاء توسعًا، A2A يسبب الأدينوسين، الذي يعمل على مستقبلات (A1 وA2A وA2B وA3) بما في ذلك أربعة أنواع فرعية على الأقل قصيرًا جدًا ولكنه ملحوظ في أوعية مقاومة الشرايين التاجية وقد تم استخدامه كدواء لقياس الحد الأقصى لتدفق الدم التاجي في المرضى المصابين بأمراض الشرايين التاجية. كما يبطئ الدواء بشكل ملحوظ أو يمنع التوصيل (FFR، احتياطي التدفق الجزئي) في القلب ويستخدم لتحويل تسرع القلب العقدي الأذيني البطيني إلى إيقاع جيبي طبيعي (انظر الفصل 14) (AV) الأذيني البطيني وقد تم تطويره للاستخدام في اختبارات الإجهاد في حالات الإصابة بمرض الشريان A2A يعد ريجادينوسون منبهًا انتقائيًا لمستقبلات التاجي المشتبه به ولتصوير الدورة الدموية التاجية. ويبدو أن نسبة الفائدة إلى المخاطرة أفضل من الأدينوزين في هذه التطبيقات (بينودينوسون وأبادينوسون) قيد البحث. كما يتم البحث أيضًا عن ربيطات مستقبلات A2A وهناك ناهضات مماثلة لمستقبلات الأدينوزين لاستخدامها كمضادات للالتهابات ومضادات للألم وتطبيقات عصبية أخرى.

إن تمدد الشرايين التاجية هو المصطلح الذي يطلق على عمل موسعات الشرايين التاجية غير الانتقائية في المرضى الذين يعانون من انسداد جزئي في جزء من الأوعية الدموية التاجية. وينتج ذلك عن حقيقة مفادها أنه في غياب الأدوية، تتوسع الشرايين الصغيرة في المناطق الإقفارية من عضلة القلب عادةً إلى أقصى حد نتيجة لعوامل التحكم المحلية، في حين أن أوعية المقاومة في المناطق التي يتم ترويتها جيدًا قادرة على المزيد من التمدد استجابةً للتمرين. وإذا تم إعطاء موسع شرياني قوي، فإن الأوعية الموجودة في المناطق التي يتم ترويتها جيدًا فقط هي القادرة على المزيد من التمدد، وبالتالي يتم تحويل المزيد من التدفق ("التمدد") من المنطقة الإقفارية إلى المنطقة الطبيعية. وعادةً ما ينتج عن الديبيريدامول، الذي يعمل جزئيًا عن طريق تثبيط امتصاص الأدينوزين هذا التأثير في المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية. وفي المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية غير المستقرة، قد يؤدي تمدد الشرايين التاجية المؤقت إلى حدوث احتشاء عضلة القلب. ويتم وضع تحذيرات من هذا التأثير على الأدينوزين والريجادينوزون.

الاستخدامات السريرية لأدوية حجب قنوات الكالسيوم

بالإضافة إلى الذبحة الصدرية، فإن حاصرات قنوات الكالسيوم لها فعالية موثقة جيدًا في علاج ارتفاع ضغط الدم (انظر الفصل 11) وتسارع ضربات القلب فوق البطيني (انظر الفصل 14). كما تظهر فعالية معتدلة في مجموعة متنوعة من الحالات الأخرى، بما في ذلك

اعتلال عضلة القلب الضخامي والصداع النصفي وظاهرة رينود. يتمتع نيفيديبين ببعض الفعالية في علاج المخاض المبكر ولكنه أكثر سمية وليس بنفس فعالية الأتوسيبان، وهو مضاد للأوكسيتوسين قيد البحث (انظر الفصل 37)

إن الخصائص الحركية الدوائية لهذه الأدوية موضحة في الجدول 12-5. ويجب أن يتم اختيار عامل معين لحجب قنوات الكالسيوم مع معرفة الآثار الجانبية المحتملة المحددة له بالإضافة إلى خصائصه الدوائية. لا يقلل نيفيديبين من التوصيل الأذيني البطيني وبالتالي يمكن استخدامه بأمان أكثر من فيراباميل أو ديلتيازيم في وجود اضطرابات في التوصيل الأذيني البطيني. قد يؤدي الجمع بين فيراباميل أو ديلتيازيم مع حاصرات بيتا إلى انسداد الأذيني البطيني واكتئاب وظيفة البطين. في وجود قصور القلب الواضح، يمكن لجميع حاصرات قنوات الكالسيوم أن تسبب تفاقمًا أكبر للفشل نتيجة لتأثيرها السلبي على التقلص العضلي. ومع ذلك، لا يزيد أملوديبين من معدل الوفيات لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب بسبب خلل الانقباض البطيني الأيسر غير الإقفاري ويمكن استخدامه بأمان لدى هؤلاء المرضى.

في المرضى الذين يعانون من انخفاض ضغط الدم نسبيًا، يمكن أن تسبب ثنائي هيدروبيريدينات انخفاضًا ضارًا آخر في الضغط. يبدو أن فيراباميل وديلتيازيم يسببان انخفاض ضغط الدم بشكل أقل وقد يكونان أكثر تحملًا في هذه الظروف. في المرضى الذين لديهم تاريخ من عدم انتظام ضربات القلب الأذيني، والخفقان، والرجفان، يوفر فيراباميل وديلتيازيم ميزة واضحة بسبب تأثيراتهما المضادة لاضطراب النظم. في المرضى الذين يتلقون الديجيتاليس، يجب استخدام فيراباميل بحذر، لأنه قد يزيد من مستويات الديجوكسين في الدم من خلال تفاعل دوائي. على الرغم من إثبات زيادة مستوى الديجوكسين في الدم أيضًا مع الديلتيازيم والنيفيديبين، فإن مثل هذه التفاعلات أقل اتساقًا من الفيراباميل.

في المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية غير المستقرة، يمكن لحاصرات قنوات الكالسيوم قصيرة المفعول التي يتم إطلاقها فورًا أن تزيد من خطر حدوث أحداث قلبية ضارة وبالتالي فهي ممنوعة (انظر السمية، أعلاه). ومع ذلك، في المرضى الذين يعانون من يمكن أن يقلل الديلتيازيم من تكرار الذبحة الصدرية بعد الاحتشاء ويمكن استخدامه، Q احتشاء عضلة القلب غير الموجه عند تناول جرعات منخفضة للغاية وفي ظل ظروف معينة، تعمل بعض ثنائيات هيدروبيريدين على زيادة تدفق الكالسيوم. بعض* تعمل في الواقع على زيادة تدفق الكالسيوم على مدار معظم نطاق جرعاتها، Bay K 8644 ثنائيات هيدروبيريدين الخاصة، مثل

BETA-BLOCKING DRUGS

على الرغم من أنها ليست موسعات للأوعية الدموية (باستثناء كارفيدلول ونيبيفلولول)، فإن أدوية حاصرات بيتا (انظر الفصل 10) مفيدة للغاية في علاج الذبحة الصدرية المجهدة وتعتبر العلاج الوقائي المفضل في الذبحة الصدرية المجهدة المزمنة. ترتبط التأثيرات المفيدة لعوامل حاصرات بيتا بتأثيراتها الديناميكية الدموية - انخفاض معدل ضربات القلب وضغط الدم والانقباض - مما يقلل من متطلبات الأكسجين لعضلة القلب أثناء الراحة وأثناء التمرين. يرتبط انخفاض معدل ضربات القلب أيضًا بزيادة وقت التروية الانبساطية التي قد تزيد من تروية الشريان التاجي. ومع ذلك، يبدو أن انخفاض معدل ضربات القلب وضغط الدم، وبالتالي انخفاض استهلاك عضلة القلب للأكسجين، هي الآليات الأكثر أهمية لتخفيف الذبحة الصدرية وتحسين تحمل التمارين الرياضية. قد تكون

حاصرات بيتا مفيدة أيضًا في علاج نقص التروية الصامت أو المتحرك. نظرًا لأن هذه الحالة لا تسبب أي ألم، فعادةً ما يتم اكتشافها من خلال ظهور علامات تخطيط القلب النموذجية لنقص التروية. يتم تقليل إجمالي "الوقت الإقفاري" يوميًا عن طريق العلاج طويل الأمد بحاصرات بيتا. تعمل حاصرات بيتا على تقليل معدل الوفيات بين المرضى الذين يعانون من قصور القلب أو احتشاء عضلة القلب مؤخرًا وتحسين البقاء على قيد الحياة ومنع السكتة الدماغية لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم. أظهرت التجارب العشوائية على المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية المستقرة نتائج أفضل وتحسنًا في الأعراض مع حاصرات بيتا مقارنة بحاصرات قنوات الكالسيوم.

تشمل التأثيرات غير المرغوبة لعوامل حاصرات بيتا في الذبحة الصدرية زيادة في حجم نهاية الانبساط وزيادة في وقت القذف، وكلاهما يميل إلى زيادة متطلبات الأكسجين لعضلة القلب. يمكن موازنة هذه التأثيرات الضارة لعوامل حاصرات بيتا من خلال الاستخدام المصاحب للنيترات كما هو موضح أدناه.

موانع استخدام حاصرات بيتا هي الربو وحالات التشنج القصبي الأخرى، وبطء القلب الشديد، وحصار الأذيني البطيني، ومتلازمة بطء القلب وتسرع القلب، وفشل البطين الأيسر الشديد غير المستقر. تشمل المضاعفات المحتملة التعب، وضعف تحمل التمارين الرياضية، والأرق، والأحلام غير السارة، وتفاقم العرج، وضعف الانتصاب.

NEWER ANTIANGINAL DRUGS

نظرًا لانتشار الذبحة الصدرية على نطاق واسع، يتم البحث بنشاط عن أدوية جديدة لعلاجها. وترد بعض الأدوية أو مجموعات الأدوية التي تخضع حاليًا للتحقيق في الجدول 6-12

الجدول 6-12

أدوية أو مجموعات أدوية جديدة قيد البحث لاستخدامها في علاج الذبحة الصدرية

Amiloride
Capsaicin
Direct bradycardic agents, eg, ivabradine
Inhibitors of slowly inactivating sodium current, eg, ranolazine
Metabolic modulators, eg, trimetazidine
Nitric oxide donors, eg, L-arginine
Potassium channel activators, eg, nicorandil
Protein kinase G facilitators, eg, detanonoate
Rho-kinase inhibitors, eg, fasudil
Sulfonylureas, eg, glibenclamide
Thiazolidinediones
Vasopeptidase inhibitors
Xanthine oxidase inhibitors, eg, allopurinol

الذي يسهل دخول الكالسيوم عبر مبادل الصوديوم (INa) يبدو أن الرانولازين يعمل عن طريق تقليل تيار الصوديوم المتأخر والكالسيوم (انظر الفصل 13). يؤدي انخفاض تركيز الكالسيوم داخل الخلايا الناتج عن الرانولازين إلى تقليل التوتر الانبساطي وانقباض القلب والعمل. تمت الموافقة على استخدام الرانولازين في الذبحة الصدرية في الولايات المتحدة الأمريكية. أظهرت العديد من الدراسات فعاليته في الذبحة الصدرية المستقرة، لكن قدرته على تقليل حدوث الوفاة في متلازمات الشريان التاجي الحادة غير QT في المرضى المصابين بمرض الشريان التاجي (لكنه يقصرها في المرضى المصابين بمتلازمة QT واضحة. يطيل الرانولازين فترة QT. لم يرتبط باضطراب نظم القلب الالتواء وقد يثبط عملية التمثيل الغذائي للديجوكسين والسيماغستاتين. (LQT3، الطويلة

لأنها تمنع جزئيًا مسار أكسدة الأحماض الدهنية في pFOX تُعرف بعض منظمات التمثيل الغذائي (مثل تريميتازيدين) باسم مشبطات عضلة القلب. ولأن التمثيل الغذائي يتحول إلى أكسدة الأحماض الدهنية في عضلة القلب المصابة بالإقفار، فإن متطلبات الأكسجين المنتجة تزداد. ويبدو أن التثبيط الجزئي للإنزيم المطلوب لأكسدة الأحماض الدهنية (ثيوليز 3 كيتو أسيل طويل ATP لكل وحدة من

يحسن الحالة الأيضية للأنسجة المصابة بالإقفار. (تم تصنيف رانولازين في البداية ضمن هذه المجموعة من (LC3KAT، السلسلة (العوامل، لكنه يفتقر إلى هذا التأثير عند التركيزات ذات الصلة السريرية)، عند تركيزات يمكن تحقيقها وقد أثبتت فعاليتها في علاج الذبحة الصدرية المستقرة. ومع ذلك LC3KAT يعمل تريميتازيدين على تثبيط. لم تتم الموافقة على استخدامه في الولايات المتحدة

وقد تبين أن عقار بيرهيكسلين مفيد لبعض المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية منذ عقود من الزمان، ولكن تم التخلي عنه بسبب تقارير عن سمية الكبد واعتلال الأعصاب الطرفية. ومع ذلك، أشارت دراسات الحركة الدوائية إلى أن السمية كانت بسبب قد يحول هذا العقار. CYP2D6 التصفية المتغيرة للعقار، مع تركيزات بلازما عالية للغاية في المرضى الذين يعانون من نقص نشاط عملية التمثيل الغذائي لعضلة القلب من أكسدة الأحماض الدهنية إلى أكسدة الجلوكوز الأكثر كفاءة (مثل تريميتازيدين). ولأنه لا ينطوي على توسع الأوعية الدموية، فقد يكون مفيداً للمرضى المقاومين للعلاج الطبي العادي إذا تم التحكم في تركيز البلازما بعناية. تمت الموافقة على عقار بيرهيكسلين حالياً في عدد قليل من البلدان (وليس الولايات المتحدة)

إن ما يسمى بالأدوية المبطئة للقلب، وهي انتقائية نسبياً إذا كانت حاصرات قنوات الصوديوم (مثل إيفابرادين)، تقلل من معدل ضربات القلب عن طريق تثبيط قناة الصوديوم المنشطة بفرط الاستقطاب في العقدة الجيبية الأذينية. ولم يتم الإبلاغ عن أي تأثيرات هيموديناميكية أخرى كبيرة. ويبدو أن إيفابرادين يقلل من نوبات الذبحة الصدرية بفعالية مماثلة لفعالية حاصرات قنوات الكالسيوم وحاصرات بيتا. إن عدم التأثير على العضلات الملساء في الجهاز الهضمي والشعب الهوائية هو ميزة إيفابرادين، وقد تمت الموافقة على استخدامه في الذبحة الصدرية وفشل القلب خارج الولايات المتحدة. في الولايات المتحدة، تمت الموافقة عليه لقصور القلب. ويستخدم لعلاج الذبحة الصدرية بالاشتراك مع حاصرات بيتا

من عائلة من الإنزيمات التي تمنع استرخاء الأوعية الدموية والوظائف المتنوعة للعديد من أنواع الخلايا (ROCK) تتألف كينازات الأخرى. وقد ثبت أن النشاط المفرط لهذه الإنزيمات متورط في تشنج الشرايين التاجية وارتفاع ضغط الدم الرئوي وموت الخلايا هو مثبط لإنزيم Fasudil. المبرمج وغيرها من الحالات. لذلك تم البحث عن أدوية تستهدف الإنزيم للتطبيقات السريرية المحتملة في العضلات الملساء ويقلل من تشنج الأوعية التاجية في الحيوانات التجريبية. في التجارب السريرية على المرضى Rho kinase المصابين بمرض الشريان التاجي، أدى إلى تحسين الأداء في اختبارات الإجهاد. وهو قيد البحث في الذبحة الصدرية في الولايات المتحدة وأوروبا.

يمثل الويوريينول نوعاً آخر من المعدلات الأيضية. يثبط الويوريينول أكسيد الزانثين (انظر الفصل 36)، وهو إنزيم يساهم في الإجهاد التأكسدي وخلل وظائف البطانة بالإضافة إلى تقليل تخليق حمض البوليك، وهي آلية عمله في النقرس. تشير الدراسات إلى أن تناول جرعات عالية من الويوريينول (على سبيل المثال، 600 مجم/يوم) يطيل وقت التمرين لدى المرضى المصابين بالذبحة الصدرية التصلبية. الآلية غير مؤكدة، لكن يبدو أن الدواء يحسن توسع الأوعية الدموية المعتمد على البطانة. لم تتم الموافقة على استخدام الويوريينول حالياً في الذبحة الصدرية

CLINICAL PHARMACOLOGY OF DRUGS USED TO TREAT ANGINA

إن علاج مرض الشريان التاجي مهم لأن الذبحة الصدرية وغيرها من مظاهر مرض الشريان التاجي تؤثر بشدة على جودة الحياة وحتى الحياة نفسها. وقد تم ابتكار العديد من أنظمة التصنيف لتقييم شدة المرض على أساس الحد من النشاط البدني للمريض وتوجيه العلاج (انظر مرجع جولدمان). يتضمن العلاج كل من الأساليب الطبية والجراحية. يتم علاج الذبحة الصدرية المقاومة ومتلازمات مع إدخال الدعامات، أو، (PCI) الشريان التاجي الحادة بشكل أفضل بإعادة التوعية الجسدية، أي التدخل التاجي عن طريق الجلد هو الدعامات العاجلة. ومع ذلك، يمكن (ACS) المعيار في الرعاية لمتلازمة الشريان التاجي الحادة. (CABG) مجازة الشريان التاجي تحقيق الوقاية من متلازمة الشريان التاجي الحادة وعلاج الذبحة الصدرية المزمنة في العديد من المرضى بالعلاج الدوائي.

نظرًا لأن السبب الأكثر شيوعًا للذبحة الصدرية هو مرض تصلب الشرايين التاجية، فيجب أن يعالج العلاج الأسباب الكامنة وراء مرض الشريان التاجي بالإضافة إلى الأعراض المباشرة للذبحة الصدرية. بالإضافة إلى تقليل الحاجة إلى العلاج المضاد للذبحة الصدرية، فقد ثبت أن هذا العلاج الأساسي يقلل من الأحداث القلبية الكبرى مثل احتشاء عضلة القلب.

يعتمد العلاج الأولي لمرض الشريان التاجي على تعديل عوامل الخطر مثل ارتفاع ضغط الدم (انظر الفصل 11)، وفرط شحميات الدم (انظر الفصل 35)، والسمنة، والتدخين، والاكتهاب السريري. بالإضافة إلى ذلك، تعتبر الأدوية المضادة للصفيحات (انظر الفصل 34) مهمة للغاية.

يتكون العلاج الدوائي المحدد لمنع احتشاء عضلة القلب والوفاة من عوامل مضادة للصفيحات (الأسبرين، وحاصرات مستقبلات الأدينوزين ثنائي الفوسفات، الفصل 34) وعوامل خفض الدهون، وخاصة الستاتينات (الفصل 35). وقد ثبت أن العلاج العدواني بالستاتينات يقلل من حدوث وشدة نقص التروية لدى المرضى أثناء اختبار التمرينات ومعدل حدوث الأحداث القلبية (بما في ذلك الاحتشاء والوفاة) في التجارب السريرية. كما تقلل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين من خطر الأحداث القلبية الضارة لدى المرضى المعرضين لخطر كبير للإصابة بمرض الشريان التاجي. في المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية غير المستقرة واحتشاء يوصى بالعلاج العدواني الذي يتكون من الدعامات التاجية والأدوية المضادة للدهون والهيبارين، ST-عضلة القلب بدون ارتفاع القطعة. والعوامل المضادة للصفيحات.

يتضمن علاج الذبحة الصدرية المستقرة وغيرها من مظاهر نقص تروية عضلة القلب التدابير التصحيحية الموصوفة أعلاه بالإضافة إلى العلاج لمنع الأعراض أو تخفيفها. يعتمد علاج الأعراض على تقليل الطلب على الأكسجين في عضلة القلب وزيادة تدفق الدم. التاجي إلى عضلة القلب المعرضة لنقص تروية القلب لاستعادة التوازن بين العرض والطلب على الأكسجين في عضلة القلب.

ذبحة صدرية بسبب الجهد المبذول

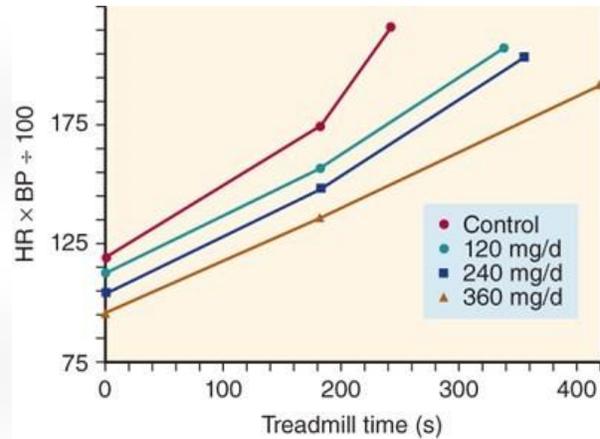
وقد أظهرت العديد من الدراسات أن حاصرات بيتا، والنترات، وحاصرات قنوات الكالسيوم تزيد من الوقت المستغرق لبدء الذبحة أثناء اختبارات المشي على جهاز المشي لدى المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية الناتجة عن ST-الذبحة وانخفاض القطعة

الجهد (الشكل 12-5). وعلى الرغم من زيادة تحمل التمارين الرياضية، إلا أنه لا يحدث عادة أي تغيير في عتبة الذبحة الصدرية، أي معدل ضربات القلب مضروباً في حاصل ضغط الدم الذي تحدث عنده الأعراض.

الشكل 12-5

تأثيرات الديلتيازيم على الناتج المزدوج (معدل ضربات القلب × ضغط الدم الانقباضي) في مجموعة من 20 مريضاً يعانون من الذبحة الصدرية الناتجة عن الجهد. في دراسة مزدوجة التعمية باستخدام بروتوكول قياسي، تم اختبار المرضى على جهاز المشي أثناء العلاج بالدواء الوهمي وثلاث جرعات من الدواء. تم تسجيل معدل ضربات القلب وضغط الدم الانقباضي عند 180 ثانية من التمرين (نقاط منتصف الخطوط) وفي وقت ظهور أعراض الذبحة الصدرية (أقصى النقاط اليمنى). لاحظ أن العلاج الدوائي أدى إلى تقليل المنتج المزدوج عند نقطة المنتصف أثناء التمرين وأطال الوقت المستغرق لظهور الأعراض وآخرون: فعالية وأمان الجرعات المتزايدة من الديلتيازيم لعلاج، McCabe CH، Weiner DA، Lindenberg BS، بيانات من) ل. الذبحة الصدرية المستقرة

ديسمبر؛ 2(6):1129-1133 Am Coll Cardiol 1983



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

بالنسبة للعلاج الصيانة للذبحة الصدرية المستقرة المزمنة، يمكن اختيار حاصرات بيتا، أو عوامل حجب قنوات الكالسيوم، أو النترات طويلة المفعول؛ ويعتمد الدواء المختار على استجابة المريض الفردية. في مرضى ارتفاع ضغط الدم، قد يكون العلاج الأحادي باستخدام حاصرات قنوات الكالسيوم بطيئة الإطلاق أو طويلة المفعول أو حاصرات بيتا كافياً. في المرضى الذين يعانون من ضغط دم طبيعي، قد تكون النترات طويلة المفعول مناسبة. وقد ثبت أن الجمع بين حاصرات بيتا وحاصرات قنوات الكالسيوم (على سبيل المثال، بروبرانولول مع نيفيديبين) أو اثنين من حاصرات قنوات الكالسيوم المختلفة (على سبيل المثال، نيفيديبين وفيراباميل) أكثر فعالية من الأدوية الفردية المستخدمة بمفردها. إذا تم استخدام ثنائي هيدرويريدين، فيجب اختيار عامل أطول مفعولاً (أملوديبين أو فيلوديبين). إذا كانت الاستجابة لدواء واحد غير كافية، فيجب إضافة دواء من فئة مختلفة لتعظيم التخفيض المفيد لعمل القلب مع

تقليل الآثار غير المرغوب فيها (الجدول 7-12). قد يحتاج بعض المرضى إلى العلاج بكل مجموعات الأدوية الثلاثة. وقد يؤدي إضافة مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين إلى تحسين السيطرة على نوبات الذبحة الصدرية. وقد يكون عقار رانولازين أو إيفابرادين (غير مذكور في النشرة)، مع حاصرات بيتا، فعالاً في بعض المرضى الذين لا يستجيبون للأدوية التقليدية. ويوصي معظم الخبراء بتصوير الأوعية التاجية وإعادة التوعية (إذا لم يكن هناك موانع) في المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية المزمنة المستقرة التي لا تستجيب للعلاج الطبي بثلاثة أدوية. وفي المستقبل، قد تكون عوامل مثل ألوبيورينول أو بيرهيكسلين مفيدة في المرضى الذين لا يستجيبون لإعادة التوعية.

الجدول 7-12

تأثير النترات بمفردها ومع حاصرات أو حاصرات قنوات الكالسيوم في الذبحة الصدرية

	Nitrates Alone	Beta Blockers or Calcium Channel Blockers Alone	Combined Nitrates with Beta Blockers or Calcium Channel Blockers
Heart rate	Reflex ¹ increase	Decrease	Decrease
Arterial pressure	Decrease	Decrease	Decrease
End-diastolic volume	Decrease	Increase	None or decrease
Contractility	Reflex ¹ increase	Decrease	None
Ejection time	Decrease ¹	Increase	None

منعكس مستقبل الضغط¹

ملحوظة: تظهر التأثيرات غير المرغوب فيها بالخط المائل

الذبحة الصدرية التشنجية الوعائية

إن النترات وحاصرات قنوات الكالسيوم، ولكن ليس حاصرات بيتا، هي أدوية فعالة لتخفيف ومنع نوبات نقص التروية لدى المرضى المصابين بالذبحة الصدرية المتغيرة. ففي حوالي 70% من المرضى الذين عولجوا بالنترات بالإضافة إلى حاصرات قنوات الكالسيوم، تم القضاء على نوبات الذبحة الصدرية تمامًا؛ وفي 20% آخرين، لوحظ انخفاض ملحوظ في تواتر نوبات الذبحة الصدرية. إن منع تشنج الشريان التاجي (مع أو بدون آفات الشريان التاجي التصلبية الثابتة) هو الآلية الرئيسية لهذه الاستجابة المفيدة. ويبدو أن جميع حاصرات قنوات الكالسيوم المتاحة حاليًا فعالة بنفس القدر، ويجب أن يعتمد اختيار دواء معين على المريض. ولا يُنصح بإجراء إعادة التوعية الجراحية وتوسيع الأوعية الدموية لدى المرضى المصابين بالذبحة الصدرية المتغيرة.

الذبحة الصدرية غير المستقرة ومتلازمات الشريان التاجي الحادة

في المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية غير المستقرة مع نوبات نقص التروية المتكررة في حالة الراحة، فإن تكون الخثرة غير الانسدادية الغنية بالصفائح الدموية المتكررة هو الآلية الرئيسية. يوصى بالعلاج المضاد للصفائح الدموية بمزيج من الأسبرين وكلوبيدوجريل. الأدلة على إضافة الهيبارين الوريدي أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي تحت الجلد مختلطة. إذا كان التدخل التاجي عن طريق الجلد مع الدعامة مطلوبًا (ويتم علاج معظم المرضى المصابين بمتلازمة الشريان التاجي الحادة بالدعامات)، فيجب مثل أبيكسيماب. بالإضافة إلى ذلك، يجب النظر في العلاج بالنيتروجلوسرين وحاصرات بيتا؛ IIIa / IIIb إضافة مثبطات جليكوبروتين يجب إضافة حاصرات قنوات الكالسيوم في الحالات المقاومة لتخفيف نقص تروية عضلة القلب. يجب أيضًا البدء في العلاج بخفض الدهون الأولية وعلاج مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

TREATMENT OF PERIPHERAL ARTERY DISEASE & INTERMITTENT CLAUDICATION

يمكن أن يؤدي تصلب الشرايين إلى نقص تروية العضلات الطرفية تمامًا كما يسبب مرض الشريان التاجي نقص تروية القلب. إذا كان تدفق الدم محدودًا، يحدث الألم (العرج) في العضلات الهيكلية، وخاصة في الساقين، أثناء التمرين ويختفي مع الراحة. على الرغم من يرتبط بزيادة معدل الوفيات، ويمكن أن يحد بشدة من تحمل (PAD) أن العرج لا يهدد الحياة على الفور، إلا أن مرض الشرايين الطرفية. التمارين الرياضية، وقد يرتبط بقرحة نقص التروية المزمنة، والتعرض للعدوى، والحاجة إلى البتر.

العرج المتقطع ينتج عن انسداد تدفق الدم بسبب تصلب الشرايين في الشرايين الكبيرة والمتوسطة. إدخال الدعامة في الشرايين المسدودة

إن العلاج الطبيعي وممارسة التمارين الرياضية مفيدان في علاج العرج وزيادة مسافة المشي الخالية من الألم. ويتطلب العلاج الطبي الموجه لعكس أو السيطرة على تصلب الشرايين قياس ومراقبة ارتفاع شحميات الدم (انظر الفصل 35)، وارتفاع ضغط الدم (انظر الفصل 11)، والسمنة؛ والإفلاع عن التدخين؛ والسيطرة على مرض السكري، إذا كان موجودًا. كما أثبتت فائدة العلاج الطبيعي وتدريب التمارين الرياضية. أما موسعات الأوعية الدموية التقليدية فلا فائدة منها لأن الأوعية الدموية البعيدة عن الآفات الانسدادية عادة ما تتوسع بالفعل في حالة الراحة. وغالبًا ما تُستخدم الأدوية المضادة للصفائح مثل الأسبرين أو كلوبيدوجريل (انظر الفصل 34) لمنع التجلط في منطقة اللويحات، وقد ثبتت فائدتها في تقليل خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية والوفاة الوعائية على الرغم من أن تأثيرها على العرج ضئيل أو معدوم. ويستخدم عقاران بشكل حصري تقريبًا لعلاج أمراض الشرايين المحيطية. قد تؤثرات انتقائية مضادة للصفائح وتوسع الأوعية الدموية، (PDE3) يكون للسيلوستازول، وهو مثبط للفوسفوديستراز من النوع 3 وقد ثبت أن هذا الدواء يزيد من تحمل التمارين الرياضية لدى المرضى الذين يعانون من العرج الشديد، وقد تمت الموافقة على في المملكة المتحدة ويبدو أن له، HT2 استخدامه في أمراض الشرايين المحيطية. ويتوفر نافتيديروفوريل، وهو مضاد لمستقبلات 5 فوائده مماثلة لفوائد السيلوستازول. ويتم الترويج على نطاق واسع للبنيتوكسيفيلين، وهو مشتق من الزانثين، لاستخدامه في هذه الحالة ولكن لا ينصح به. ويعتقد أنه يعمل عن طريق تقليل لزوجة الدم وربما زيادة قابلية تشوه خلايا الدم الحمراء، مما يسمح للدم بالتدفق بسهولة أكبر عبر المناطق المسدودة جزئيًا. وكما ذكر أعلاه، قد تكون عملية توسيع الأوعية الدموية عن طريق الجلد مع الدعامات فعالة في المرضى الذين يعانون من علامات وأعراض مستعصية طبيًا لنقص تروية الأطراف السفلية.

بموجب البروتوكول؛ انظر المربع: من يحق له وصف الدواء؟ 2

PREPARATIONS AVAILABLE			
		GENERIC NAME	AVAILABLE AS
		NITRATES & NITRITES	
		Amyl nitrite	Generic
		Isosorbide dinitrate (oral, oral sustained release, sublingual)	Generic, Isordil
		Isosorbide mononitrate	Ismo, others

Nitroglycerin (sublingual, buccal, oral sustained release, parenteral, transdermal patch, topical ointment)

Generic, others

channels in vessels and heart

others

with other cardiac depressants and hypotensive drugs

• Nifedipine (a dihydropyridine)

Block of vascular L-type calcium channels > cardiac channels

Like verapamil and diltiazem; less cardiac effect

Prophylaxis of angina and treatment of hypertension but ~~prophylaxis~~ nifedipine is ~~contraindicated~~

Oral, duration 4–6 h • ~~DDI~~ Excessive hypotension, baroreceptor reflex tachycardia • ~~Headache~~ Additive with other vasodilators

• ~~Antagonist~~ ~~efelololol~~ ~~el, dherch~~ ~~ydopythelie~~ ~~refolol~~ ~~elutolwer~~ ~~onset and longer duration~~ on (up to 12 h or more)

MISCELLANEOUS

• Ranolazine

Inhibits late sodium current in heart • also may modify fatty acid oxidation at much higher doses

Reduces cardiac oxygen demand • fatty acid oxidation modification could improve efficiency of cardiac oxygen utilization

Prophylaxis of angina

Oral, duration 6–8 h • ~~DDI~~ QT interval prolongation (but no increase of torsades de pointes), nausea, constipation, dizziness • ~~Headache~~ Inhibitors of CYP3A increase ranolazine concentration and duration of action

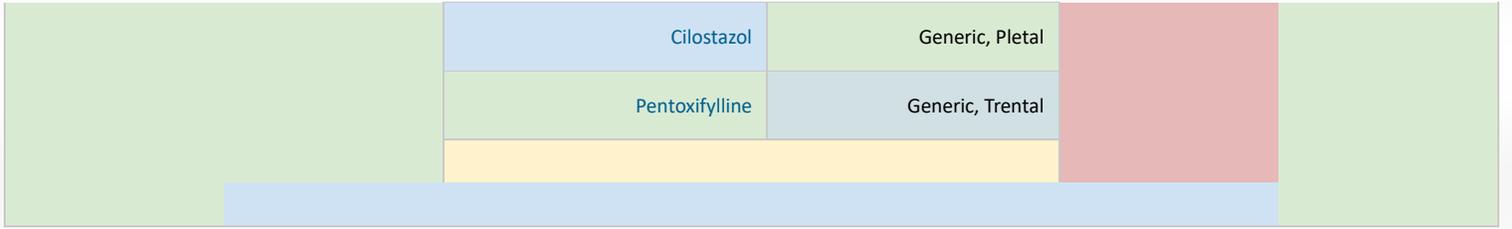
• ~~Lebach~~ ~~e: Hblor of social pamerle, reduction of heart rate reduces~~ ~~oxyge n demand~~

• ~~Time~~ ~~alquino~~ ~~l, paterle, fud Setet~~

		<p>Phenytoin: [P] Increased cyclosporine metabolism.</p> <p>Rifabutin: [NP] Increased cyclosporine elimination.</p> <p>Rifampin: [P] Increased cyclosporine elimination.</p> <p>St. John's wort: [NP] Increased cyclosporine elimination.</p> <p>See also Azole antifungals; Barbiturates; Calcium channel blockers; Carbamazepine.</p>
Digitalis glycosides	Digoxin susceptible to alteration of gastrointestinal absorption. Renal and nonrenal excretion of digoxin susceptible to inhibition. Digitalis toxicity may be increased by drug-induced electrolyte imbalance (eg, hypokalemia).	<p>Drugs that may increase digitalis effect:</p> <p>Amiodarone: [P] Increased digoxin plasma concentrations. Expect similar interaction with dronedarone.</p> <p>Antivirals: [P] Daclatasvir, indinavir, nelfinavir, paritaprevir, ritonavir, saquinavir, and telaprevir reduce the elimination of digoxin.</p> <p>Cobicistat: [P] Increased digoxin plasma concentrations.</p> <p>Conivaptan: [P] Increased digoxin plasma concentrations.</p> <p>Cyclosporine: [P] Increased digoxin plasma concentrations.</p> <p>Lapatinib: [NP] Increased digoxin plasma concentrations.</p> <p>Macrolide antibiotics: [P] Azithromycin, clarithromycin, and erythromycin inhibit the elimination of digoxin.</p> <p>Potassium-depleting drugs: [P] Increased likelihood of digitalis toxicity.</p> <p>Propafenone: [P] Increased digoxin plasma concentrations.</p> <p>Quinidine: [P] Increased digoxin plasma concentrations; displaces digoxin from tissue binding sites.</p> <p>Spirolactone: [NP] Increased digoxin plasma concentrations.</p> <p>Tacrolimus: [P] Increased digoxin plasma concentrations.</p> <p>Ticagrelor: [P] Increased digoxin plasma concentrations.</p> <p>Valsopodar: [NE] Increased digoxin plasma concentrations.</p> <p>Vemurafenib: [NP] Increased digoxin plasma concentrations</p> <p>See also Azole antifungals; Calcium channel blockers.</p> <p>Drugs that may decrease digitalis effect:</p> <p>Kaolin-pectin: [P] Decreased gastrointestinal digoxin absorption.</p> <p>Rifampin: [NP] Increased metabolism of digitoxin and elimination of digoxin.</p> <p>St. John's wort: [NP] Increased digoxin elimination.</p> <p>Sulfasalazine: [NE] Decreased gastrointestinal digoxin absorption.</p> <p>See also Acid reducing agents; Azole antifungals; Bile acid-binding resins; Calcium channel blockers; Carbamazepine.</p>
Disulfiram	Inhibits CYP2C9. Inhibits aldehyde dehydrogenase.	<p>Benzodiazepines: [P] Decreased metabolism of chlordiazepoxide and diazepam but not lorazepam and oxazepam.</p> <p>Metronidazole: [NE] Confusion and psychoses reported in patients receiving this combination; mechanisms unknown.</p> <p>Phenytoin: [P] Decreased phenytoin metabolism.</p> <p>See also Alcohol; Anticoagulants, oral.</p>
Estrogens	Estrogen metabolism (CYP3A4) susceptible to induction and inhibition. Enterohepatic circulation of estrogen may be interrupted by alteration in bowel flora (eg, due to antibiotics).	<p>Ampicillin: [NP] Interruption of enterohepatic circulation of estrogen; possible reduction in oral contraceptive efficacy. Some other oral antibiotics may have a similar effect.</p> <p>Antivirals: [P] Efavirenz, etravirine, and nevirapine may reduce oral contraceptive efficacy.</p>

الاختصارات المستخدمة في الوصفات الطبية وأوامر المخططات

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	
Amlodipine	Generic, Norvasc, AmVaz
Clevidipine (approved only for use in hypertensive emergencies)	Cleviprex
Diltiazem (oral, oral sustained release, parenteral)	Generic, Cardizem
Felodipine	Generic, Plendil
Isradipine (oral, oral controlled release)	DynaCirc
Nicardipine (oral, oral sustained release, parenteral)	Cardene, others
Nifedipine (oral, oral extended release)	Adalat, Procardia, others
Nisoldipine	Sular
Verapamil (oral, oral sustained release, parenteral)	Generic, Calan, Isoptin
BETA BLOCKERS	
	See Chapter 10
SODIUM CHANNEL BLOCKERS	
Ranolazine	Ranexa
DRUGS FOR ERECTILE DYSFUNCTION	
Avanafil	Stendra
Sildenafil	Viagra, Revatio
Tadalafil	Cialis, Adcirca
Vardenafil	Levitra
DRUGS FOR PERIPHERAL ARTERY DISEASE	



إجابة دراسة الحالة

يرجع ألم صدرها إلى ST. الحالة الموصوفة نموذجية لمتلازمة الشريان التاجي الحادة بدون احتشاء عضلة القلب بارتفاع القطعة تدفق تاجي غير كافٍ عابر وربما قابل للعكس، ربما بسبب تمزق لويحة تصلب الشرايين وتجلط في الشريان التاجي فوق القلب. يوصى PCI هو الأمثل. إذا لم يكن (PCI) بالعلاج الفوري لاستعادة تدفق الشريان التاجي. إذا كان متاحًا، فإن التدخل التاجي عن طريق الجلد متاحًا في هذا المستشفى الريفي، فيجب محاولة تحلل الجلطة على الفور باستخدام عقار محلل للفيبرين مثل ألتيبلاز (الفصل 34). إذا ساءت حالتها PCI يوصى بالدخول إلى وحدة العناية المركزة، ويجب أيضًا التفكير في نقلها إلى مستشفى حيث يتوفر

REFERENCES

Bairey Merz CN et al: تطوير العلاجات القائمة على الأدلة (INOCA) نقص التروية وعدم وجود مرض الشريان التاجي الانسدادي [PubMed: 28289007] 135: Circulation 2017;1075: وأجندة البحث للعقد القادم

DL et al: Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes. A review. JAMA 2022;327:662.

بورير جيه إس: التأثير السريري لإبطاء معدل ضربات القلب "الخالص" باستخدام نموذج أولي إذا كان المثبط: تجربة خاضعة للتحكم الوهمي باستخدام إيفابرادين [PubMed: 16936472] 200643:54: 200643:54: [PubMed: 16936472]

وآخرون: آليات تقلص العضلات الملساء الوعائية وأساس العلاج الدوائي لاضطرابات العضلات الملساء FV بروزوفيتش Pharmacol Rev. 201668:476: [PubMed: 27037223]

Burashnikov A et al: Ranolazine فعال الرجفان الأذيني في حالة قصور القلب [PubMed: 24874201] Carmichael P، Lieben J: الموت المفاجئ لدى عمال المتفجرات Arch Environ Health 1963: 7: 7: 50.

Catterall WA, Swanson TM: الأساس البنوي لعلم الأدوية لقنوات الصوديوم والكالسيوم ذات الجهد الكهربائي Mol Pharmacol 201588:141: [PubMed: 25848093]

تأثيرات الرانولازين مع الأتينولول أو الأملوديبيين أو الديلتيازيم على تحمل التمارين الرياضية وتكرار الإصابة: Chaitman BR et al: JAMA 2004291:309؛. بالذبحة الصدرية لدى المرضى المصابين بالذبحة الصدرية المزمنة الشديدة: دراسة عشوائية محكمة [PubMed: 14734593]

تشانج سي آر، سالوستيو بي، هورويتز جيه دي: الأدوية التي تؤثر على التمثيل الغذائي للقلب: التركيز على بيرهيكسلين. أدوية القلب والأوعية الدموية 2016؛399:30 [PubMed: 27106834]

تحديد الآلية الأنزيمية لتنشيط النيتروجليسيرين: Chen Z, Zhang J, Stamler JS: Proc Natl Acad Sci 200299:8306؛. [PubMed: 12048254]

كوير دي هوف آر إم، تشانج إس دبليو، بيبين سي جيه: مضادات الكالسيوم في علاج مرض الشريان التاجي. كور أوبين فارماكول 201313:301؛. [PubMed: 23402734]

قسطرة الشريان التاجي الموجهة بالاحتياطي الجزئي مقارنة بجراحة مجازة الشريان التاجي. مجلة الطب: Fearon WF et al: الإنجليزي 2022؛ 386: 128 [PubMed: 34735046]

دليل لتشخيص وإدارة المرضى المصابين بمرض القلب الإقفاري المستقر: الملخص التنفيذي. الدورة الدموية: Fihn SD et al: 2012126:3097؛. [PubMed: 23166210]

جولدمان وآخرون: مقارنة قابلية إعادة الإنتاج وصلاحية الأنظمة المستخدمة في تقييم الفئة الوظيفية القلبية الوعائية: مزايا مقياس جولدمان وآخرون: مقارنة قابلية إعادة الإنتاج وصلاحية الأنظمة المستخدمة في تقييم الفئة الوظيفية القلبية الوعائية: مزايا مقياس جديد للنشاط النوعي. سيركيوليشن 1981؛1227:64 [PubMed: 7296795]

العلاجات الدوائية والناشئة في علاج الذبحة الصدرية المزمنة: Husted SE, Ohman EM: Lancet 2015386:691؛. [PubMed: 26334161] آلية استرخاء العضلات الملساء الوعائية بواسطة النترات العضوية والتريت والنيتروبروسيد: Ignarro LJ et al: 26334161 [PubMed: 6115052] وأكسيد النيتريك: دليل على تورط سنيتروسيثولات كوسيطات نشطة J Pharmacol Exp Ther 1981218:739؛. [PubMed: 6115052]

جوشي بي إتش، دي ليموس جيه إيه: تشخيص وإدارة الذبحة الصدرية المستقرة. مراجعة
[PubMed: 33944871] JAMA 2021325:1765؛

Kannam JP، Aroesty JM، Gersh BJ: نظرة عامة على إدارة الذبحة الصدرية المستقرة. UpToDate، 2019.
http://www.uptodate.com.

كاستر وآخرون: التأثيرات القلبية الوعائية لمثبط جديد قوي وانتقائي للغاية قائم على الأسيندول للروكيناز. مجلة الأدوية البريطانية
[PubMed: 17934515] ؛ 152: 20071070

Lacinova L: قنوات الكالسيوم المعتمدة على الجهد. Gen Physiol Biophys 200524؛(Suppl 1):1. [PubMed: 16096350]

Li H، Föstermann U: فصل تخليق أكسيد النيتريك البطاني في تصلب الشرايين وأمراض الأوعية الدموية: Curr Opin
Pharmacol 201313:161؛ [PubMed: 23395155]

McGillian MM et al: مجلة نيو إنجلاند الطبية. كسر القذف. مجلة نيوزوربيد أحادي النترات في قصور القلب مع الحفاظ على كسر القذف. مجلة نيو إنجلاند الطبية
[PubMed: 26549714] ؛ 2015373:2314؛

McGillian MM et al: إدارة المرضى المصابين بالذبحة الصدرية المقاومة: إرشادات الجمعية الكندية لأمراض القلب والأوعية: 2012؛28(ملحق2)
[PubMed: 22424281] S20:الدموية/الجمعية الكندية للألم. مجلة أمراض القلب الكندية 2012؛28(ملحق2)

McLaughlin VV et al: وثيقة إجماع الخبراء حول ارتفاع ضغط الدم الرئوي. J Am Coll Cardiol 200953:1573؛ [PubMed: 19389575]

موس إيه جيه وآخرون: رانولازين يقصر إعادة الاستقطاب لدى المرضى الذين يعانون من تيار صوديوم داخلي مستمر بسبب متلازمة
[PubMed: 18662191] كيو تي الطويلة من النوع 3. مجلة القلب والأوعية الدموية الكهربية 2008؛19: 1289

مونزل تي وآخرون: فسيولوجيا وعلم وظائف الأعضاء المرضية للإشارات الوعائية التي يتحكم فيها كيناز البروتين المعتمد على
الغوانوزين 3،'5' أحادي الفوسفات الحلقي.
[PubMed: 14597579] .التوزيع 2003؛2172:108

مونزل ت، جوري ت: العلاج بالنيترات وتحمل النترات لدى المرضى المصابين بمرض الشريان التاجي
[PubMed: 201313:251؛] Curr Opin Pharmacol 201313:251؛

23352691]

n EM: Clinical practice. Chronic stable angina. N Engl J Med 2016;374:1167.[PubMed: 27007960]

Peng J, Li YJ: رؤى جديدة حول تأثيرات النتروجليسيرين والتسامح: دور الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين. Eur J Pharmacol 20089 :586 ؛. [PubMed: 18367169]

راجندرا إن إس وآخرون: رؤى آلية حول الاستخدام العلاجي لجرعات عالية من عقار ألبوريينول في الذبحة الصدرية. مجلة كلية الطب الأمريكية 2011؛58:820. [PubMed: 21835317]

سيد ن وآخرون: إن عملية النترة الناتجة عن النيتروجليسيرين وإزالة حساسية إنزيم غوانيليل سيكليز القابل للذوبان تساهم في تحمل النترات. Circ Res 2008103:606؛. [PubMed: 18669924]

ns M, Laham RJ: New therapies for angina pectoris. UpToDate 2019.<http://uptodate.com>.

ستيفنز س وآخرون: العلاج باستخدام رباعي نترات بنتا إريثريتول في الجسم الحي يحسن الإجهاد التأكسدي والخلل الوعائي عن طريق تثبيط إشارات إندوثيلين 1 في ارتفاع ضغط الدم الرئوي الناجم عن مونوكروتالين Oxid Med Cell Longev 2017: 2017:4353462. [PubMed: 28337251]

Stone GW et al: 364:226؛2011 مجلة نيو إنجلاند الطبية. دراسة تاريخية طبيعية مستقبلية لتصلب الشرايين التاجية. [PubMed: 21247313]

Triggle DJ: مضادات قنوات الكالسيوم: الاستخدامات السريرية - الماضي والحاضر والمستقبل. Biochem Pharmacol 200774:1؛. [PubMed: 17276408]

JAMA 20192334 :322 ؛. وي جيه وآخرون: خلل الأوعية الدموية الدقيقة التاجية المسبب لنقص تروية القلب عند النساء [PubMed: 31738820]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل الثالث عشر: الأدوية المستخدمة في علاج قصور القلب

بيرترام ج. كاتزونج

CASE STUDY

دراسة الحالة

سيدة تبلغ من العمر 60 عامًا تلاحظ ضيقًا في التنفس مع بذل مجهود أثناء العمل لساعات طويلة في مخبزها. ولديها تاريخ من ارتفاع ضغط الدم غير الخاضع للسيطرة لمدة 20 عامًا. ويصاحب ضيق التنفس ظهور تورم في القدمين والكاحلين وزيادة التعب. وعند الفحص البدني في العيادة، وجد أنها تعاني من ضيق تنفس خفيف عند الاستلقاء ولكنها تشعر بتحسن عند الجلوس منتصبًا. ويبلغ نبضها 100 نبضة في الدقيقة وهو منتظم، ويبلغ ضغط الدم 165/100 ملم زئبق. كما لوحظت قرقرة في قاعدي الرئة، وارتفع ضغط الوريد الوداجي لديها. وتضخم الكبد، وهناك وذمة +3 في الكاحلين والقدمين. ويُظهر مخطط صدى القلب تضخم القلب قصور القلب من C، وضعف انقباضه مع نسبة قذف البطين الأيسر حوالي 30٪ (طبيعي: 60٪). والتشخيص المفترض هو المرحلة ما هو العلاج المشار إليه؟ (HFREF) الدرجة الثالثة مع انخفاض نسبة القذف

يحدث قصور القلب عندما يكون الناتج القلبي غير كاف لتوفير الأكسجين الذي يحتاجه الجسم. وهو حالة مميتة للغاية، حيث يقال تقليدياً أن معدل الوفيات خلال 5 سنوات يبلغ حوالي 50٪. السبب الأكثر شيوعاً لقصور القلب في الولايات المتحدة هو مرض الشريان التاجي، وارتفاع ضغط الدم أيضاً عامل مهم. يمكن التمييز بين نوعين رئيسيين من الفشل. يعاني ما يقرب من 50٪ من المرضى تعاني المجموعة (HFREF) الأصغر سناً من فشل انقباضي، مع انخفاض عمل الضخ الميكانيكي (الانقباض) وانخفاض كسر القذف المتبقية من فشل انبساطي، مع تصلب وفقدان الاسترخاء الكافي الذي يلعب دوراً رئيسياً في تقليل الامتلاء والناتج القلبي. قد يكون في الفشل الانبساطي على الرغم من انخفاض حجم السكتة الدماغية بشكل كبير. تزداد نسبة (HFpEF، محفوفاً) كسر القذف طبيعياً المرضى الذين يعانون من الفشل الانبساطي مع تقدم العمر. نظراً لأن الحالات القلبية الوعائية الأخرى (خاصة احتشاء عضلة القلب) يتم علاجها الآن بشكل أكثر فعالية، فإن المزيد من المرضى يعيشون لفترة كافية لتطور قصور القلب، مما يجعل قصور القلب أحد الحالات القلبية الوعائية التي تزداد انتشاراً في بعض البلدان. وكما هو الحال مع مرض الشريان التاجي، فإن قصور القلب ينتشر بشكل غير متناسب في الفئات السكانية المحرومة

قصور القلب هو مرض تقدمي يتميز بانخفاض تدريجي في أداء القلب، يتخلله لدى العديد من المرضى نوبات من التعويض الحاد، والتي تتطلب غالبًا دخول المستشفى. لذلك، يوجه العلاج نحو هدفين مختلفين إلى حد ما: (1) تقليل الأعراض وإبطاء التقدم قدر الإمكان خلال فترات مستقرة نسبيًا و(2) إدارة النوبات الحادة من الفشل التعويضي. تمت مناقشة هذه العوامل في علم الأدوية السريرية للأدوية المستخدمة في قصور القلب.

على الرغم من الاعتقاد بأن الخلل الأساسي في قصور القلب الانقباضي المبكر يكمن في آلية اقتران الإثارة والانقباض في عضلة القلب، فإن الحالة السريرية تشمل أيضًا العديد من العمليات والأعضاء الأخرى، بما في ذلك منعكس مستقبلات الضغط، والجهاز العصبي الودي، والكلية، والأنجيوتنسين الثاني والبيبتيديات الأخرى، والألدوستيرون، وموت الخلايا القلبية. أدى التعرف على هذه العوامل إلى مجموعة متنوعة من استراتيجيات العلاج بالأدوية (الجدول 1-13) التي تشكل معيار الرعاية الحالي. يرتبط شكل نادر من اعتلال بقصور القلب ويمكن علاجه بدواء فموي صغير (ATTRCM)، عضلة القلب النشواني، اعتلال عضلة القلب النشواني الترانسثيريتين الجزئي، تافاميديس.

الجدول 1-13

العلاجات المستخدمة في قصور القلب

Chronic Systolic Heart Failure	Acute Heart Failure
Diuretics	Diuretics
Aldosterone receptor antagonists	Vasodilators
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	Beta agonists
Angiotensin receptor blockers	Bipyridines
SGLT2 inhibitors	Natriuretic peptide
Beta blockers	
Cardiac glycosides	Left ventricular assist device
Vasodilators, neprilysin inhibitor	
Resynchronization and cardioverter therapy	

وقد أظهرت التجارب السريرية الكبيرة أن العلاج الموجه إلى أهداف غير قلبية أكثر قيمة في العلاج الطويل الأمد لقصور القلب من العوامل المؤثرة على التقلص العضلي الإيجابية التقليدية (جليكوسيدات القلب [ديجيتاليس]). كما أظهرت التجارب الكبيرة أن بعض حاصرات بيتا ومضادات (ARBS) وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ACE) مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وربما مثبطات (ARNI) مستقبلات الألدوستيرون وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين المركبة بالإضافة إلى مثبطات النيبريليزين هي العوامل الوحيدة المستخدمة حاليًا والتي تطيل العمر وتقلل من دخول المستشفى لدى المرضى المصابين بقصور القلب SGLT2 المزمّن. وهذه الاستراتيجيات مفيدة في كل من الفشل الانقباضي والانبساطي. وتدعم الدراسات الأصغر استخدام تركيبة هيدرالازين نترات في الأمريكيين من أصل أفريقي واستخدام إيفابرادين في المرضى الذين يعانون من تسرع القلب المستمر على الرغم من الإدارة المثلى. ومن ناحية أخرى، فإن الأدوية المؤثرة على التقلص العضلي الإيجابية مفيدة بشكل أساسي في الفشل الانقباضي الحاد. كما تعمل الجليكوسيدات القلبية على تقليل الأعراض في حالات قصور القلب الانقباضي المزمّن. وفي التجارب السريرية الكبيرة التي أجريت حتى الآن، كانت الأدوية الأخرى المؤثرة على التقلص العضلي تؤدي عادة إلى تقليل معدلات البقاء على قيد الحياة في حالات قصور القلب المزمّن أو عدم تحقيق أي فائدة، ولا ينصح باستخدامها.

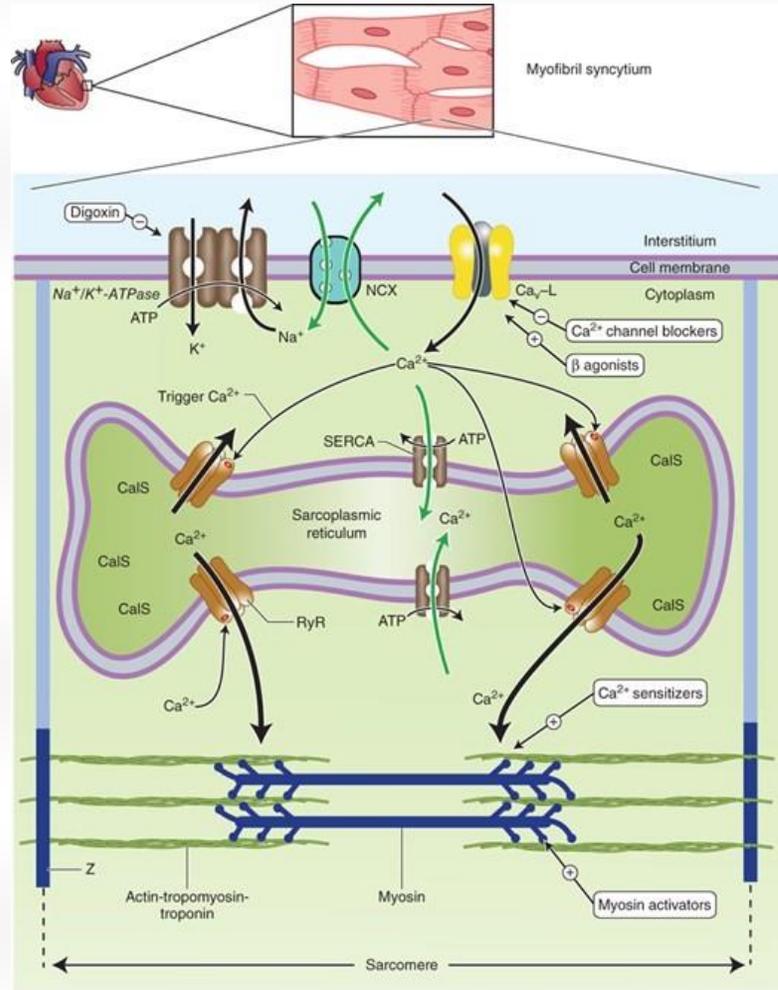
Control of Normal Cardiac Contractility

تحدد قوة انقباض عضلة القلب من خلال عدة عمليات تؤدي إلى حركة خيوط الأكتين والميوسين في الساركومير القلبي (الشكل 13-1). وفي النهاية، تنشأ الانقباضة نتيجة لتفاعل الكالسيوم المنشط (أثناء الانقباض) مع نظام الأكتينوتروبونينوتروبوميوسين، مما يؤدي (1). تعتمد الكمية المنطلقة على (SR) إلى تحفيز تفاعل الأكتين الميوسين. يتم إطلاق الكالسيوم المنشط هذا من الشبكة الساركوبلازمية الكمية المخزنة في الشبكة الساركوبلازمية وعلى كمية الكالسيوم المحفز الذي يدخل الخلية أثناء هضبة جهد الفعل.

الشكل 13-1

مخطط تخطيطي لساركومير عضلة القلب، مع مواقع عمل العديد من الأدوية التي تغير الانقباض. (تم حذف الميتوكوندريا، التي تعد هو NCX. مضخة الصوديوم، هي موقع عمل جليكوسيدات القلب، $Na^+/K^+ATPase$ (من أجل التبسيط، ATP بالغة الأهمية لتوليد في الشبكة $Ca^{2+}ATPase$ L. SERCA هي قناة الكالسيوم ذات الجهد الكهربائي من النوع CavL. مبادل الصوديوم والكالسيوم الإندوبلازمية الساركوبلازمية) هي ناقل الكالسيوم

هو الكالسيوم المرتبط بالكالسيكوسيسترين، وهو بروتين عالي القدرة Ca^{2+} . الذي يضخ الكالسيوم إلى الشبكة الساركوبلازمية $ATPase$ هو قناة كالسيوم منشطة بالكالسيوم في غشاء الشبكة الساركوبلازمية والتي يتم (RyR2 مستقبل الريانودين) Ca^{2+} على ربط الذي يحدد الساركومير. تعمل عوامل حساسية الكالسيوم في مجمع Z، هو خط Z. تحفيزها لإطلاق الكالسيوم المخزن الأكتينوتروبونينوتروبوميوسين حيث يعمل الكالسيوم المنشط على إحداث التفاعل الانقباضي بين الأكتين والميوسين. تمثل الأسهم السوداء العمليات التي تبدأ الانقباض أو تدعم النغمة الأساسية. تمثل الأسهم الخضراء العمليات التي تعزز الاسترخاء



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

A. حساسية البروتينات الانقباضية للكالسيوم والتعديلات البروتينية الانقباضية الأخرى

إن العوامل التي تحدد حساسية الكالسيوم، أي المنحنى الذي يربط بين تقصير الألياف العضلية القلبية وتركيز الكالسيوم السيتوبلازمي غير مفهومة بشكل كامل، ولكن يمكن إثبات أن العديد من أنواع الأدوية تؤثر على حساسية الكالسيوم في المختبر. ليفوسيميندان هو دواء يزيد من حساسية الكالسيوم (قد يثبط أيضًا إنزيم فوسفوديستراز) ويقلل الأعراض في نماذج قصور القلب. تشير العديد من يغير معدل انتقال الميوسين من حالة ارتباط منخفض بالأكتين إلى حالة ارتباط (CK1827452) التقارير إلى أن أوميكامتيف ميكاريبييل

قوي بالأكتين وتوليد القوة ويحسن نسبة القذف في القلب الفاشل. قد يؤدي هذا الإجراء إلى زيادة الانقباض دون زيادة استهلاك الطاقة، أي زيادة الكفاءة.

B. كمية الكالسيوم المنطلقة من الشبكة الساركوبلازمية

يؤدي ارتفاع طفيف في الكالسيوم السيتوبلازمي الحر، الناجم عن تدفق الكالسيوم أثناء جهد الفعل، إلى فتح قنوات الكالسيوم القلبي والإطلاق السريع لكمية كبيرة من الأيون في السيتوبلازم بالقرب من مجمع SR في غشاء (RyR2) الحساسة للريانودين وكمية الكالسيوم المحفز الذي يدخل الخلية من SR الأكتينيتروبونينتروبوميوسين. الكمية المنطلقة تتناسب مع الكمية المخزنة في (القلبية SR الريانودين هو قلويد نباتي سلبي قوي يتداخل مع إطلاق الكالسيوم من خلال قنوات). خلال غشاء الخلية

C. كمية الكالسيوم المخزنة في الشبكة الساركوبلازمية

Ca²⁺+ATPase على ناقل امتصاص الكالسيوم عالي الكفاءة المعروف باسم الشبكة الإندوبلازمية الساركوبلازمية SR يحتوي غشاء تحافظ هذه المضخة على الكالسيوم السيتوبلازمي الحر عند مستويات منخفضة للغاية أثناء الانبساط عن طريق ضخ (SERCA). عادةً بواسطة SERCA يتم تثبيط SR الكالسيوم إلى

المنتج استجابة CAMP فوسفولامبان؛ فوسفوريلا فوسفولامبان بواسطة بروتين كيناز أ (يتم تنشيطه، على سبيل المثال، بواسطة وبالتالي فإن). (يضعف في قصور القلب SERCA تشير بعض الأدلة إلى أن نشاط). لتنشيط مستقبلات بيتا الأدرينالية) تزيل هذا التثبيط تحدد، جزئيًا، من خلال الكمية المتاحة لهذا الناقل ونشاط الجهاز العصبي الودي. وهذا بدوره يعتمد SR كمية الكالسيوم المعزولة في وتدفع الكالسيوم، الكمية التي (ذات الغشاء المغلق بالجهد L أساسًا من خلال قنوات الكالسيوم من النوع) على توازن تدفق الكالسيوم SR المنبعثة من Ca^{2+} تعتمد كمية. (وهو ناقل في غشاء الخلية، [NCX] أساسًا عبر مبادل الصوديوم والكالسيوم) يتم إزالتها من الخلية Ca^{2+} لتحفيز RyR على استجابة قنوات

D. كمية الكالسيوم المحفز

تعتمد كمية الكالسيوم المحفز الذي يدخل الخلية على تركيز الكالسيوم خارج الخلية، وتوافر قنوات الكالسيوم الغشائية، ومدة فتحها وكما هو موضح في الفصلين 6 و9، فإن محاكيات الودي تسبب زيادة في تدفق الكالسيوم من خلال العمل على هذه القنوات. وعلى العكس من ذلك، تعمل حاصرات قنوات الكالسيوم (انظر الفصل 12) على تقليل هذا التدفق وتثبيط الانقباض

E. نشاط مبادل الصوديوم والكالسيوم

الحركة الداخلية لثلاثة أيونات صوديوم لنقل أيون كالسيوم واحد ضد تدرج تركيزه من السيتوبلازم (NCX) يستخدم هذا الناقل المضاد إلى الحيز خارج الخلية. تكون تركيزات هذه الأيونات خارج الخلية أقل تقلبًا بكثير من تركيزاتها داخل الخلايا في ظل الظروف، الفسيولوجية. وبالتالي فإن قدرة مبادل الصوديوم والكالسيوم على تنفيذ هذا النقل تعتمد بشدة على تركيزات الأيونين داخل الخلايا وخاصة الصوديوم

F. $Na^{+}/K^{+}ATPase$ تركيز الصوديوم داخل الخلايا ونشاط

عن طريق إزالة الصوديوم داخل الخلايا، هو العامل الرئيسي الذي يحدد تركيز الصوديوم في الخلية. كما أن $Na^{+}/K^{+}ATPase$ إن إنزيم تدفق الصوديوم عبر القنوات ذات الجهد الكهربائي، والذي يحدث كجزء طبيعي من جميع إمكانات الفعل القلبية تقريبًا، هو عامل آخر، على الرغم من أن كمية الصوديوم التي تدخل مع كل جهد فعل أقل بكثير من 1% من إجمالي الصوديوم داخل الخلايا. ويبدو أن هو الهدف الأساسي للديجوكسين وغيره من الجليكوسيدات القلبية $Na^{+}/K^{+}ATPase$ إنزيم

Pathophysiology of Heart Failure

قصور القلب هو متلازمة لها أسباب عديدة قد تشمل أحد البطينين أو كليهما. يبلغ الناتج القلبي الطبيعي حوالي 5 لتر/دقيقة/70 كجم من وزن الجسم. عادة ما يكون الناتج القلبي أقل من هذه القيمة الطبيعية في حالة الفشل (فشل "الناتج المنخفض"). يعد الخلل نموذجيًا للفشل الحاد، وخاصة، (%؛ طبيعي $EF < 45\%$) الانقباضي، مع انخفاض الناتج القلبي وانخفاض كبير في كسر القذف الناتج عن احتشاء عضلة القلب. غالبًا ما يحدث الخلل الانبساطي نتيجة لتضخم وتصلب عضلة القلب، وعلى الرغم من انخفاض

الناتج القلبي، فقد يكون كسر القذف طبيعيًا. لا يستجيب قصور القلب الناجم عن الخلل الانبساطي عادةً بشكل مثالي للأدوية المؤثرة على التقلص العضلي.

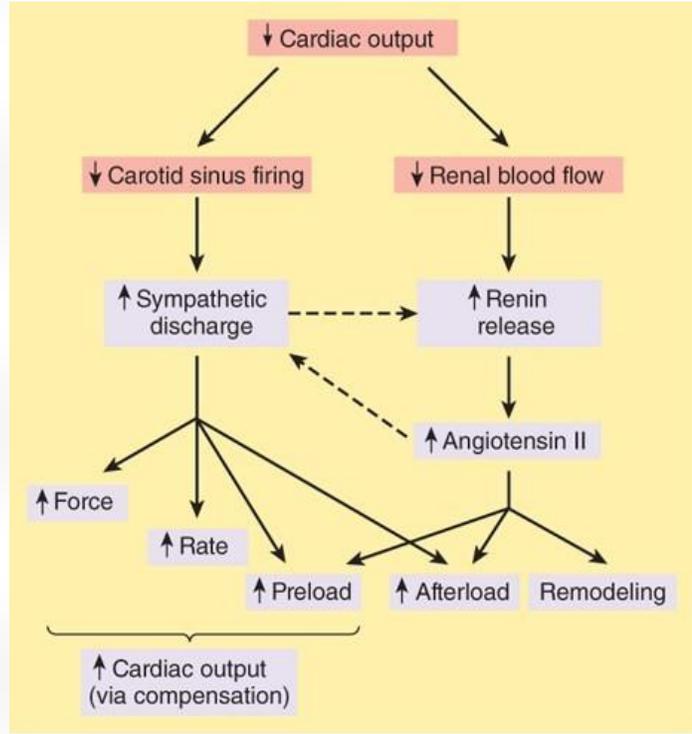
إن فشل "الإخراج العالي" هو شكل نادر من أشكال قصور القلب. في هذه الحالة، تكون متطلبات الجسم كبيرة لدرجة أن زيادة الناتج القلبي لا تكفي. يمكن أن ينتج فشل الإخراج العالي عن فرط نشاط الغدة الدرقية، أو مرض البري بري، أو فقر الدم، أو التحويلات الشريانية الوريدية. يستجيب هذا النوع من الفشل بشكل سيئ للأدوية التي تمت مناقشتها في هذا الفصل ويجب علاجه عن طريق تصحيح السبب الأساسي.

تشمل العلامات والأعراض الأولية لجميع أنواع قصور القلب تسرع القلب، وانخفاض القدرة على تحمل التمارين الرياضية، وضيق التنفس، وتضخم القلب. غالبًا ما تكون الوذمة الطرفية والرئوية (احتقان قصور القلب الاحتقاني) موجودة ولكن ليس دائمًا. يعد انخفاض القدرة على تحمل التمارين الرياضية مع التعب العضلي السريع النتيجة المباشرة الرئيسية لانخفاض الناتج القلبي. تنشأ المظاهر الأخرى نتيجة لمحاولات الجسم للتعويض عن العيب القلبي الجوهري.

تتضمن التعويضات العصبية الهرمونية (الخارجية) آليتين رئيسيتين (تم تقديمهما سابقًا في الشكل 6-7) - الجهاز العصبي الودي والاستجابة الهرمونية للرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون - بالإضافة إلى العديد من الآليات الأخرى. تم توضيح بعض السمات الضارة وكذلك المفيدة لهذه الاستجابات التعويضية في الشكل 13-2. يبدو أن رد فعل مستقبلات الضغط يتم إعادة ضبطه، مع انخفاض الحساسية لضغط الشرايين، في المرضى الذين يعانون من قصور القلب. ونتيجة لذلك، يتم تقليل المدخلات الحسية لمستقبلات الضغط إلى مركز الحركة الوعائية حتى في الضغوط الطبيعية؛ يزداد التدفق الودي، وينخفض التدفق اللاودي. يؤدي زيادة التدفق الودي إلى تسرع القلب، وزيادة انقباض القلب، وزيادة توتر الأوعية الدموية. يزداد توتر الأوعية الدموية أيضًا بواسطة الأنجيوتنسين والإندوثيلين، وهو مضيق للأوعية قوي يفرزه الخلايا البطانية الوعائية. يزيد تضيق الأوعية من الحمل اللاحق، مما يقلل بشكل أكبر من كسر القذف والناتج القلبي. والنتيجة هي حلقة مفرغة من السمات المميزة لقصور القلب (الشكل 13-3). وتحاول مضادات مستقبلات الأدرينالين وموسعات الأوعية الدموية الحد من الوفيات الناجمة عن قصور القلب من خلال مقاطعة هذه الحلقة وإبطاء الدوامة الهابطة.

الشكل 13-2

بعض الاستجابات التعويضية (المربعات البرتقالية) التي تحدث أثناء قصور القلب الاحتقاني. بالإضافة إلى التأثيرات الموضحة، يعمل إفراز الجهاز العصبي الودي على تسهيل إطلاق الرينين، كما يعمل الأنجيوتنسين الثاني على زيادة إطلاق النورإبينفرين بواسطة النهايات العصبية الودية (الأسهام المتقطعة).



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الشكل 13-3

،All النورابينفرين؛ NE) إلى تنشيط إنتاج الهرمونات العصبية (CO) دوامة شرسة من تطور قصور القلب. يؤدي انخفاض الناتج القلبي الإندوثيلين)، والتي تسبب تضيق الأوعية الدموية وزيادة الحمل اللاحق. وهذا يقلل بشكل أكبر من كسر القذف، ET؛ II الأنجيوتنسين أقل والحمل اللاحق CO وتتكور الدورة. يستمر الدوامة الهابطة حتى يتم الوصول إلى حالة مستقرة جديدة حيث يكون CO، و (EF) نقاطًا على منحنيات وظيفة البطين الموضحة في الشكل 13-4 أعلى مما هو مثالي للنشاط الطبيعي. تمثل النقاط الدائرية 1 و 2 و

بعد التعرض لفترة قصيرة نسبيًا للدافع الودي المتزايد، تحدث تغيرات تنظيمية سلبية معقدة في نظام مستقبلات بيتا 1 الأدرينالية-بروتين ج المؤثر في القلب مما يؤدي إلى تقليل التأثيرات التحفيزية. لا يتم تنظيم مستقبلات بيتا 2 بشكل سلبي وقد تتطور إلى زيادة وقد اقترح أيضًا أن مستقبلات بيتا 3 القلبية (التي لا (IP3DAG) الارتباط بشلال إينوزيتول 1،4،5 تريفسوسفات-دياسيل جليسرول يبدو أنها تنخفض تنظيمها عند الفشل) قد تتوسط تأثيرات سلبية في التقلص العضلي. يمكن أن يؤدي تنشيط بيتا المفرط إلى تسرب في Ca^{2+} ويساهم في تصلب البطينين وعدم انتظام ضربات القلب. قد يضعف أيضًا إعادة امتصاص RYR عبر قنوات SR الكالسيوم من

يؤدي تنشيط بيتا المطول أيضًا إلى زيادة الكاساسات، وهي الإنزيمات المسؤولة عن موت الخلايا المبرمج. SERCA بواسطة SR يؤدي زيادة إنتاج الأنجيوتنسين الثاني إلى زيادة إفراز الألدوستيرون (مع احتباس الصوديوم والماء)، وزيادة الحمل اللاحق، وإعادة تشكيل كل من القلب والأوعية الدموية. يتم إطلاق هرمونات أخرى، بما في ذلك الببتيد المدر للصوديوم، والإندوثيلين، والغازوبريسين (انظر الفصل 17). تجدر الإشارة إلى أن الببتيدات المدر للصوديوم التي يتم إطلاقها من القلب وربما أنسجة أخرى تشمل الببتيد المدر، والذي يمكن استخدامه كعلامة بديلة لوجود وشدة قصور القلب. داخل القلب، (NTproBNP) للصوديوم في الطرف الطرفي للدماغ؛ في عوامل النسخ التي SERCA وphospholamban بواسطة SR تم توثيق التغيرات الناجمة عن الفشل في التعامل مع الكالسيوم في، تؤدي إلى تضخم وتليف؛ في وظيفة الميتوكوندريا، والتي تعد بالغة الأهمية لإنتاج الطاقة في القلب المجهد؛ وفي قنوات الأيونات وخاصة قنوات البوتاسيوم، التي تسهل حدوث عدم انتظام ضربات القلب، وهو السبب الرئيسي للوفاة في قصور القلب. إن فسفرة بينما تعمل إزالة الفسفرة على تقليله؛ وتشير الدراسات التي أجريت على نماذج Ca^{2+} تعمل على تعزيز إطلاق SR في RYR قنوات يتم تنظيمه بشكل تصاعدي، (PP1) وهو بروتين فوسفاتيز 1، RYR الحيوانات إلى أن الإنزيم المسؤول بشكل أساسي عن إزالة فسفرة في. قصور القلب. توفر هذه التغيرات الخلوية عدة أهداف محتملة للأدوية المستقبلية

إن آلية التعويض الجوهرية الأكثر وضوحاً هي تضخم عضلة القلب. حيث تساعد زيادة كتلة العضلات في الحفاظ على أداء القلب. ومع ذلك، بعد التأثير المفيد الأولي، يمكن أن يؤدي تضخم العضلات إلى تغييرات إقفارية، وضعف في ملء الانبساط، وتغيرات في هندسة البطينين. إن إعادة البناء هو المصطلح المطبق على التمدد (بخلاف ذلك بسبب التمدد السلي) والتغيرات البنيوية البطيئة الأخرى التي تحدث في عضلة القلب المجهد. وقد يشمل ذلك تكاثر خلايا النسيج الضام وكذلك خلايا عضلة القلب غير الطبيعية مع بعض الخصائص الكيميائية الحيوية لخلايا عضلة القلب الجنينية. وفي النهاية، تموت خلايا عضلة القلب الفاشلة بمعدل متسارع من خلال موت الخلايا المبرمج، مما يجعل خلايا عضلة القلب المتبقية عرضة لضغط أكبر

Pathophysiology of Cardiac Performance

إن أداء القلب يعتمد على أربعة عوامل أساسية

1. الحمل المسبق: عندما يتم رسم بعض مقاييس أداء البطين الأيسر مثل حجم النبضة أو عمل النبضة كدالة لضغط ملء البطين الأيسر أو طول الألياف الانبساطية، فإن الرسم البياني الناتج يسمى منحني وظيفة البطين الأيسر (الشكل 13-4). يمثل الطرف الصاعد (>15 مم زئبق ضغط الملء) العلاقة الكلاسيكية لفرانك ستارلينج الموصوفة في نصوص علم وظائف الأعضاء. بعد حوالي 15 مم زئبق، يوجد هضبة للأداء. تؤدي الأحمال المسبقة التي تزيد عن 20-25 مم زئبق إلى احتقان رئوي. كما هو مذكور أعلاه 15 عادة ما يزداد الحمل المسبق في قصور القلب بسبب زيادة حجم الدم ونبرة الأوردة. ولأن منحني وظيفة القلب الفاشل أقل، يتم الوصول إلى الهضبة عند قيم أقل بكثير من عمل النبضة أو الناتج. يؤدي زيادة طول الألياف أو ضغط الملء إلى زيادة الطلب على الأكسجين في عضلة القلب، كما هو موضح في الفصل 12. يعد تقليل ضغط الملء المرتفع هو هدف تقييد الملح والعلاج المدر للبول في قصور القلب. تعمل أيضًا أدوية توسيع الأوعية الدموية (على سبيل المثال، النتروجليسرين) على تقليل التحميل المسبق عن طريق إعادة توزيع الدم بعيدًا عن الصدر إلى الأوردة الطرفية

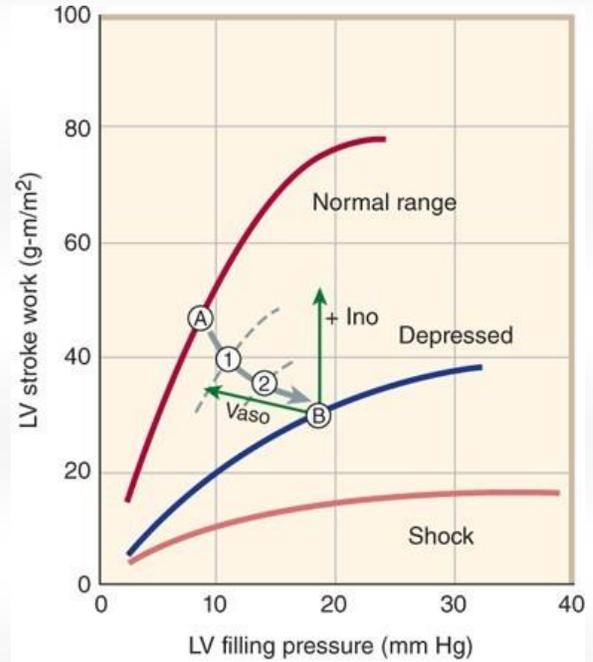
2. الحمل اللاحق: الحمل اللاحق هو المقاومة التي يجب أن يضخ القلب الدم ضدها، وهو نتيجة لمقاومة الأهر ومقاومة الأوعية الدموية الجهازية. ضغط الدم الانقباضي هو المقياس الذي يمكن الوصول إليه سريريًا للحمل اللاحق مقابل حجم السكتة الدماغية. وكما هو موضح في الشكل 13-2، مع انخفاض الناتج القلبي في الفشل المزمن، تحدث زيادة منعكسة في المقاومة الوعائية الجهازية، والتي يتم التوسط فيها جزئيًا من خلال زيادة تدفق الدم الودي والكاتيكولامينات الدائرية وجزئيًا من خلال تنشيط نظام الرينينانجيوتنسين. كما يشارك إندوثيلين، وهو ببتيد قوي مضيق للأوعية الدموية. وهذا يمهد الطريق لاستخدام الأدوية التي تقلل من توتر الشرايين في قصور القلب

3. الانقباض: تظهر عضلة القلب التي تم الحصول عليها من خلال خزعة من المرضى الذين يعانون من فشل مزمن منخفض الإنتاج انخفاضًا في الانقباض الجوهري. ومع انخفاض الانقباض في القلب، يحدث انخفاض في سرعة تقلص العضلات، ومعدل تطور وناتج السكتة الدماغية الذي تم تحقيقه (انظر الشكل 13-4). ومع ذلك، لا يزال القلب قادرًا عادةً، (dp/dt) الضغط داخل البطين على زيادة بعض الشيء في كل هذه المقاييس الخاصة بالانقباض استجابةً للأدوية المؤثرة على التقلص العضلي

4. معدل ضربات القلب: معدل ضربات القلب هو أحد العوامل الرئيسية التي تحدد الناتج القلبي. ومع انخفاض الوظيفة الجهرية للقلب في حالة الفشل وانخفاض حجم السكتة الدماغية، فإن زيادة معدل ضربات القلب - من خلال التنشيط الودي لمستقبلات بيتا الأدرينالية - هي أول آلية تعويضية تدخل حيز التنفيذ للحفاظ على الناتج القلبي. ومع ذلك، فإن تسرع القلب يحد من وقت ملء الانبساط وتدفق الشريان التاجي، مما يزيد من الضغط على القلب. وبالتالي، قد تفيد أدوية إبطاء القلب المرضى الذين يعانون من ارتفاع معدل ضربات القلب

الشكل 13-4

العلاقة بين أداء البطين الأيسر وضغط الملاء لدى المرضى المصابين باحتشاء عضلة القلب الحاد، وهو سبب مهم لقصور القلب، يشير الخط العلوي إلى النطاق للأفراد الأصحاء الطبيعيين. عند مستوى معين من التمارين الرياضية، يعمل القلب عند نقطة مستقرة على سبيل المثال، النقطة أ. في قصور القلب، يتم تحويل الوظيفة إلى الأسفل وإلى اليمين، عبر النقطتين 1 و 2، حتى تصل أخيرًا إلى أن يحرك نقطة التشغيل إلى الأعلى عن طريق زيادة عمل السكتة القلبية (+ Ino) "النقطة ب. من شأن عقار إنوتروبي إيجابي" خالص أن يحرك النقطة إلى اليسار عن طريق تقليل ضغط الملاء. عادة ما يؤدي العلاج الناجح إلى (Vaso) من شأن موسع الأوعية الدموية علم وظائف الأعضاء المرضى، الطبعة السابعة: Sodeman TM، Sodeman WA Jr، كلا التأثيرين. (تمت إعادة إنتاجه بإذن من فيلادلفيا، بنسلفانيا: سوندرز/السفير؛ 1985



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

BASIC PHARMACOLOGY OF DRUGS USED IN HEART FAILURE

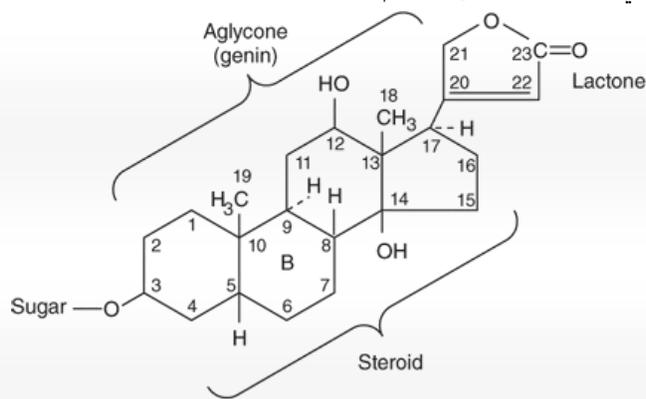
تتضمن الأدوية المستخدمة أولاً في قصور القلب المزمن مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (الفصلان 11 و 17)، ومدرات البول (الفصل 15)، وأدوية أخرى لا تسبب تأثيرات كبيرة على الآلية الانقباضية للقلب. لا تعد العوامل المؤثرة على التقلص العضلي الإيجابية هي الأدوية الأولى ولا الأدوية الوحيدة المستخدمة في قصور القلب، ولكننا نبدأ مناقشتنا للأساس الدوائي لهذه الحالة بمجموعة العوامل المؤثرة على التقلص العضلي الإيجابية لأن الأدوية الأولية المستخدمة في هذه الحالة (مدرات البول، ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، ومضادات بيتا، وحاصرات بيتا) تمت مناقشتها بمزيد من التفصيل في فصول أخرى.

ديجيتاليس

الديجيتاليس هو اسم جنس من النباتات التي توفر أغلب الجليكوسيدات القلبية المفيدة طبيياً، مثل الديجوكسين. وقد عُرفت مثل هذه النباتات منذ آلاف السنين، ولكنها كانت تستخدم بشكل غير منتظم وبمخاطر متفاوتة حتى عام 1785، عندما نشر ويليام (Digitalis) ويذرينج، الطبيب وعالم النبات الإنجليزي، دراسة وصفت التأثيرات السريية لمستخلص من نبات القفاز الأرجواني (وهو مصدر رئيسي لهذه العوامل، purpurea).

كيمياء

إن جميع الجليكوسيدات القلبية، أو الكاردينوليدات . التي يشكل الديجوكسين النموذج الأولي لها . تجمع بين نواة سترويدية مرتبطة بحلقة لاکتون عند الموضع 17 وسلسلة من السكريات عند الكربون 3 من النواة. ولأنها تفتقر إلى مجموعة قابلة للتأين بسهولة، فإن قابليتها للذوبان لا تعتمد على درجة الحموضة. يتم الحصول على الديجوكسين من نبات القفاز الأبيض، ولكن العديد من النباتات الشائعة (مثل الدفلى، وزنبق الوادي، وحشيشة اللبن، وغيرها) تحتوي على جليكوسيدات قلبية ذات خصائص مماثلة، ويؤدي تناولها في بعض الأحيان إلى التسمم



حركية الدواء

الديجوكسين، الجليكوسيد القلبي الوحيد المستخدم حاليًا في الولايات المتحدة، يتم امتصاصه بنسبة 65-80% بعد تناوله عن طريق الفم. ويتراوح امتصاص الجليكوسيدات الأخرى من صفر إلى ما يقرب من 100%. وبمجرد وجودها في الدم، تنتشر جميع الجليكوسيدات القلبية على نطاق واسع إلى الأنسجة، بما في ذلك الجهاز العصبي المركزي.

لا يتم استقلاب الديجوكسين على نطاق واسع لدى البشر؛ حيث يتم إفراز ما يقرب من ثلثي الكمية دون تغيير عن طريق الكلى وتتناسب تصفية الديجوكسين من الكلى مع تصفية الكرياتينين، ويبلغ عمر النصف 36-40 ساعة لدى المرضى الذين يتمتعون بوظائف كلوية طبيعية. تتوفر معادلات ومخططات توضيحية لضبط جرعة الديجوكسين لدى المرضى الذين يعانون من ضعف في <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4227958/>، ووظائف الكلى، على سبيل المثال

الديناميكية الدوائية

لديجوكسين تأثيرات قلبية وعائية متعددة مباشرة وغير مباشرة، مع عواقب علاجية وسامة. بالإضافة إلى ذلك، له تأثيرات غير مرغوب فيها على الجهاز العصبي المركزي والأمعاء

، على المستوى الجزيئي، تعمل جميع الجليكوسيدات القلبية المفيدة علاجياً على تثبيط نا⁺/ بوتاسيوم + أدينوسين ثلاثي الفوسفات وهو الناقل المرتبط بالغشاء والذي يُطلق عليه غالباً مضخة الصوديوم (انظر الشكل 13-1). وعلى الرغم من وجود العديد من الأشكال المتماثلة من أدينوسين ثلاثي الفوسفات هذا وحساسيته متفاوتة للجليكوسيدات القلبية، إلا أنها محفوظة بشكل كبير في التطور، مما يشير إلى الأهمية القصوى لهذا النشاط في وظيفة الخلية. وقد تم توثيق تثبيط هذا الناقل على مدى معظم نطاق جرعة الديجيتاليس على نطاق واسع في جميع الأنسجة التي تمت دراستها. ومن المحتمل أن يكون هذا التأثير المثبط مسؤولاً إلى حد كبير عن التأثير العلاجي - التقلص العضلي الإيجابي (زيادة الانقباض) - بالإضافة إلى جزء كبير من سمية الديجيتاليس. وقد تمت دراسة تأثيرات أخرى على المستوى الجزيئي للديجيتاليس في القلب وسيتم مناقشتها أدناه. دفعت حقيقة وجود مستقبل للجليكوسيدات القلبية على مضخة الصوديوم بعض الباحثين إلى اقتراح وجود ستيريود داخلي يشبه الديجيتاليس، ربما أوبين أو مارينو بوفاجينين. علاوة على بما في ذلك موت الخلايا المبرمج، ونمو الخلايا وتميزها، والمناعة، واستقلاب $Na^+/K^+ATPase$ ذلك، تم افتراض وظائف إضافية ل الكاربوهيدرات. وقد تم استنتاج أدلة غير مباشرة على مثل هذا النشاط الشبيه بالديجيتاليس من الدراسات السريرية التي أظهرت بعض التأثير الوقائي للأجسام المضادة للديجوكسين في تسمم الحمل

أ. التأثيرات القلبية

1. التأثيرات الميكانيكية

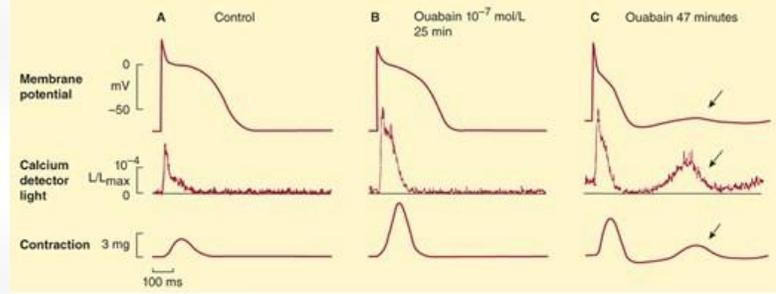
تزيد الجليكوسيدات القلبية من انقباض الساركومير القلبي عن طريق زيادة تركيز الكالسيوم الحر في محيط البروتينات الانقباضية أثناء الانقباض. إن زيادة تركيز الكالسيوم هي نتيجة لعملية من خطوتين: أولاً، زيادة تركيز الصوديوم داخل الخلايا بسبب تثبيط (في الشكل 13-1 NCX)؛ وثانياً، انخفاض نسبي في طرد الكالسيوم من الخلية بواسطة مبادل الصوديوم والكالسيوم $Na^+/K^+ATPase$ للإطلاق الانقباضي. وقد تم SR في SERCA بسبب زيادة الصوديوم داخل الخلايا. يتم حجز الكالسيوم السيتوبلازمي المتزايد بواسطة اقتراح آليات أخرى ولكن لم يتم دعمها جيداً

النتيجة الصافية لعمل تركيزات علاجية من جليكوسيد القلب في المختبر هي زيادة مميزة في انقباض القلب (الشكل 13-5، المسار السفلي، اللوحان أ و ب). في المستحضرات المعزولة لعضلة القلب، يزداد معدل تطور التوتر والاسترخاء، مع حدوث تغيير بسيط أو عدم حدوث أي تغيير في الوقت اللازم لبلوغ التوتر ذروته. يحدث هذا التأثير في عضلة القلب الطبيعية والضعيفة، ولكن في المريض السليم، يتم تعديل الاستجابات من خلال ردود الفعل القلبية الوعائية وعلم وظائف الأعضاء المرضية لقصور القلب

الشكل 13-5

تأثيرات جليكوسيد القلب، أوبين، على أنسجة القلب المعزولة. يوضح التتبع العلوي إمكانات الفعل التي تم استثارتها أثناء فترة التحكم (أ)، وفي وقت مبكر من المرحلة "العلاجية" (ب)، وفي وقت لاحق، عندما تكون السمية موجودة (ج). يوضح التتبع الأوسط الضوء ويتناسب مع تركيز الكالسيوم (L_{max} ، بالنسبة إلى الحد الأقصى الممكن) $aequorin$ (ل) المنبعث من بروتين الكشف عن الكالسيوم الحر داخل الخلايا. يسجل التتبع السفلي التوتر الذي تثيره إمكانات الفعل. تُظهر المرحلة المبكرة من عمل أوبين (ب) تقصيراً طفيفاً

في إمكانات الفعل وزيادة ملحوظة في تركيز الكالسيوم الحر داخل الخلايا والتوتر الانقباضي. ترتبط المرحلة السامة (ج) باستقطاب و P. Hess جهد الراحة، وتقصير ملحوظ في جهد الفعل، وظهور استقطاب تذبذبي، وزيادة الكالسيوم، والانكماش (الأسهم). (بإذن من H. Gil Wier)



Source: Todd W. Vanderah: Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

التأثيرات الكهربائية 2.

إن تأثيرات الديجيتاليس على الخواص الكهربائية للقلب عبارة عن مزيج من التأثيرات المباشرة واللاإرادية. وتتضمن التأثيرات المباشرة إطالة مبكرة وقصيرة لجهد الفعل، يتبعها تقصير (خاصة مرحلة الهضبة). ومن المحتمل أن يكون الانخفاض في مدة جهد الفعل نتيجة لزيادة توصيل البوتاسيوم الناجم عن زيادة الكالسيوم داخل الخلايا (انظر الفصل 14). ويمكن ملاحظة كل هذه التأثيرات عند التركيزات العلاجية في غياب السمية الواضحة (الجدول 2-13)

الجدول 2-13

تأثير الديجوكسين على الخواص الكهربائية لأنسجة القلب.

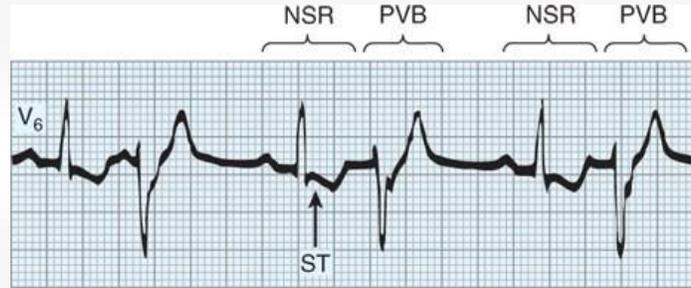
Tissue or Variable	Effects at Therapeutic Dosage	Effects at Toxic Dosage
Sinus node	↓ Rate	↓ Rate
Atrial muscle	↓ Refractory period	↓ Refractory period, arrhythmias
Atrioventricular node	↓ Conduction velocity, ↑ refractory period	↓ Refractory period, arrhythmias
Purkinje system, ventricular muscle	Slight ↓ refractory period	Extrasystoles, tachycardia, fibrillation
Electrocardiogram	↑ PR interval, ↓ QT interval	Tachycardia, fibrillation, arrest at extremely high dosage

عند تركيبات أعلى، يتم تقليل جهد الغشاء الساكن (يصبح أقل سلبية) نتيجة لتثبيط مضخة الصوديوم وانخفاض البوتاسيوم داخل الخلايا. ومع تقدم السمية، تظهر إمكانات استقطابية لاحقة متذبذبة بعد إمكانات الفعل المستحثة بشكل طبيعي (الشكل 5-13)

بالحمل الزائد لمخازن الكالسيوم (DADs)، المعروفة أيضًا باسم الاستقطابات اللاحقة المتأخرة) اللوحة ج). ترتبط الإمكانيات اللاحقة داخل الخلايا والتذبذبات في تركيز أيونات الكالسيوم الحرة داخل الخلايا. عندما تصل الإمكانيات اللاحقة إلى العتبة، فإنها تثير إمكانيات الفعل (استقطابات مبكرة، "نبضات" خارج الخلية) مقترنة بإمكانيات الفعل الطبيعية السابقة. إذا وصلت الإمكانيات اللاحقة في نظام بوركينجي الموصل بانتظام إلى العتبة بهذه الطريقة، فسيتم تسجيل النبض المزوج على مخطط كهربية القلب (الشكل 13-6). مع المزيد من التسمم، فإن كل جهد عمل يتم استثارته بعد الجهد سوف يثير بحد ذاته جهدًا لاحقًا يتجاوز العتبة، وسوف تنشأ تسرع القلب الذاتي. وإذا سُمح لمثل هذا التسرع بالتقدم، فقد يتدهور إلى الرجفان. وفي حالة الرجفان البطيني، فإن عدم انتظام ضربات القلب سوف يكون مميّزًا بسرعة ما لم يتم تصحيحه.

الشكل 13-6

هي نبضات إيقاع NSR سجل تخطيط كهربية القلب يظهر ازدواجية النبض الناتجة عن الديجيتال. المجمعات التي تحمل علامة هي نبضات بطينية مبكرة وهي PVB منخفضة. المجمعات التي تحمل علامة ST مقلوبة وشريحة T جيبية طبيعية؛ توجد موجة المظاهر الكهربائية القلبية للاستقطابات التي تثيرها الجهد اللاحق التذبذي المتأخر كما هو موضح في الشكل 13-5. (أعيد إنتاجها بإذن Goldman MJ: Principles of تخطيط القلب الكهربائي السريري، الطبعة الثانية عشرة. نيويورك، نيويورك: ماكجرو هيل؛ 1986



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

إن التأثيرات اللاإرادية للجليكوسيدات القلبية على القلب تشمل كلاً من الجهازين السمبثاوي واللاودي. وعند الجرعات العلاجية المنخفضة، تسود التأثيرات الانتقائية للقلب واللاودي. والواقع أن هذه التأثيرات التي يمكن حجبها بواسطة الأتروبين تشكل جزءاً كبيراً من التأثيرات الكهربائية المبكرة للديجيتاليس (انظر الجدول 13-2). وينطوي هذا التأثير على تحسيس مستقبلات الضغط، وتحفيز العصب المبهم المركزي، وتسهيل انتقال المسكارين عند المشبك بين النهايات العصبية والخلايا العضلية. ولأن الأعصاب الكولينية أكثر ثراءً في الأذنين، فإن هذه التأثيرات تؤثر على وظيفة العقدة الأذينية والعقدة البطينية أكثر من وظيفة بوركينجي أو البطين وبعض التأثيرات المحاكاة للكولين مفيدة في علاج بعض اضطرابات نظم القلب. وعند المستويات السامة، يزيد الديجيتاليس من تدفق الدم إلى الجهاز السمبثاوي. وهذا التأثير ليس ضرورياً لسمية الديجيتاليس النموذجية ولكنه يزيد من حساسية عضلة القلب. ويضخم من جميع التأثيرات السامة للدواء.

تشمل المظاهر القلبية الأكثر شيوعًا لتسمم الديجيتاليس إيقاع الوصلة الأذينية البطينية، والاستقطاب البطيني المبكر، وإيقاع القلب ثنائي التوائم، وتسارع القلب البطيني، والحصار الأذيني البطيني من الدرجة الثانية. ومع ذلك، يُزعم أن الديجيتاليس يمكن أن يسبب أي اضطراب في نظم القلب تقريبًا.

B. التأثيرات على الأعضاء الأخرى

تؤثر الجليكوسيدات القلبية على جميع الأنسجة القابلة للإثارة، بما في ذلك العضلات الملساء والجهاز العصبي المركزي. والجهاز الهضمي هو الموقع الأكثر شيوعًا لتسمم الديجيتاليس خارج القلب. وتشمل التأثيرات فقدان الشهية والغثيان والقيء والإسهال. ويحدث هذا التسمم جزئيًا بسبب التأثيرات المباشرة على الجهاز الهضمي وجزئيًا بسبب أفعال الجهاز العصبي المركزي.

تشمل تأثيرات الجهاز العصبي المركزي تحفيز العصب المبهم ومنطقة تحفيز المستقبلات الكيميائية. وفي حالات أقل شيوعًا، يتم ملاحظة الارتباك والهلوسة - وخاصة عند كبار السن - واضطرابات الرؤية. وقد يشمل التأثير الأخير انحرافات في إدراك الألوان. يعد تضخم الثدي من التأثيرات النادرة التي تم الإبلاغ عنها عند الرجال الذين يتناولون الديجيتاليس.

C. التفاعلات مع البوتاسيوم والكالسيوم والمغنيسيوم

؛ وبالتالي، يعمل ارتفاع $Na^+/K^+ATPase$ يتفاعل البوتاسيوم والديجيتاليس بطريقتين. أولاً، يعمل كل منهما على تثبيط ارتباط الآخر بـ البوتاسيوم في الدم على تقليل التأثيرات المثبطة للإنزيمات التي تقوم بها الجليكوسيدات القلبية، في حين يعمل نقص البوتاسيوم في الدم على تسهيل هذه التأثيرات. ثانياً، يعمل ارتفاع البوتاسيوم في الدم على تثبيط زيادة التلقائية القلبية (انظر الفصل 14). وبالتالي فإن زيادة البوتاسيوم خارج الخلية بشكل معتدل قد تقلل من التأثيرات السامة للديجيتاليس.

يعمل أيون الكالسيوم على تسهيل التأثيرات السامة للجليكوسيدات القلبية من خلال تسريع التحميل الزائد لمخزون الكالسيوم داخل الخلايا والذي يبدو أنه مسؤول عن الأتمتة غير الطبيعية الناجمة عن الديجيتال. وبالتالي فإن فرط كالسيوم الدم يزيد من خطر عدم انتظام ضربات القلب الناجم عن الديجيتال. إن تأثيرات أيون المغنيسيوم معاكسة لتأثيرات الكالسيوم. تتطلب هذه التفاعلات تقييماً دقيقاً لإلكتروليتات المصل لدى المرضى الذين يعانون من عدم انتظام ضربات القلب الناجم عن الديجيتال.

OTHER POSITIVE INOTROPIC DRUGS USED IN HEART FAILURE

تُبدل جهود كبيرة لإيجاد عوامل مؤثرة على العضلة القلبية أكثر أماناً لأن الجليكوسيدات القلبية لها نافذة علاجية ضيقة للغاية وقد لا تقلل من الوفيات في قصور القلب المزمن. الأدوية المؤثرة على العضلة القلبية الإيجابية المتاحة حالياً مفيدة لبعض المرضى الذين يعانون من قصور القلب الحاد مع انخفاض العضلة القلبية الحرقفية؛ ونادراً ما تكون مفيدة، وغالباً ما تكون ضارة، في الفشل المزمن. وقصور القلب مع الحفاظ على العضلة القلبية الحرقفية.

البيريدينات

وهو نشط عن طريق الفم وكذلك عن طريق الحقن ولكنه (PDE3) ميلرينون هو مركب ثنائي البيريدين يثبط إنزيم الفوسفوديستيراز 3، متوفر فقط في شكل حقن. ويبلغ عمر النصف لإزالته 3-6 ساعات، مع إفراز 10-40% منه في البول. لم يعد مركب آخر أقدم إينامرينون، متوفرًا في الولايات المتحدة

الديناميكية الدوائية

تزيد البيريدينات من انقباض عضلة القلب عن طريق زيادة تدفق الكالسيوم إلى الداخل في القلب أثناء جهد الفعل؛ كما قد تغير أيضًا الحركات داخل الخلايا للكالسيوم عن طريق التأثير على جهد الفعل. بالإضافة إلى ذلك، لها تأثير مهم في توسيع الأوعية الدموية. يؤدي وزيادة الانقباض وتوسع الأوعية الدموية cAMP تثبيط الفوسفوديستيراز إلى زيادة في

تشمل سمية إينامرينون الغثيان والقيء؛ كما تم الإبلاغ عن عدم انتظام ضربات القلب وقلة الصفائح الدموية وتغيرات في إنزيمات الكبد لدى عدد كبير من المرضى. وكما هو مذكور، فإن هذا الدواء غير متوفر في الولايات المتحدة. ويبدو أن ميلرينون أقل عرضة للتسبب في سمية نخاع العظام والكبد، ولكنه يسبب عدم انتظام ضربات القلب. ويستخدم ميلرينون الآن عن طريق الوريد فقط لعلاج قصور القلب الحاد أو التفاقم الشديد لقصور القلب المزمن

منبهات مستقبلات بيتا أدريالين

تتم مناقشة علم الأدوية العام لهذه العوامل في الفصل 9. الدوبامين هو منشط بيتا 1 الانتقائي الذي تم استخدامه على نطاق واسع في المرضى الذين يعانون من قصور القلب الحاد غير المعوض. يمكن لهذا الدواء الوريدي أن ينتج زيادة في الناتج القلبي مع انخفاض في ضغط ملء البطين. غالبًا ما يحدث بعض تسرع القلب وزيادة في استهلاك الأكسجين لعضلة القلب. لذلك، فإن احتمالية حدوث الذبحة الصدرية أو عدم انتظام ضربات القلب لدى المرضى المصابين بمرض الشريان التاجي كبيرة، كما هو الحال مع تسرع القلب الذي يصاحب استخدام أي منشط بيتا. قد يفيد تسريب الدوبامين المتقطع بعض المرضى الذين يعانون من قصور القلب المزمن. وقد تم استخدام الدوبامين أيضًا في علاج قصور القلب الحاد وقد يكون مفيدًا بشكل خاص إذا كانت هناك حاجة لرفع ضغط الدم

الأدوية المؤثرة على التقلص العضلي الإيجابية قيد البحث

الاستاروكسيم هو مشتق ستيريدي قيد البحث يزيد من الانقباض عن طريق تثبيط نا+/بوتاسيوم أتباز (مثل الجليكوسيدات القلبية) قد يجعل الإجراء الأخير الدواء أقل تسببًا في عدم انتظام ضربات SR. ولكن يبدو أنه يسهل بالإضافة إلى ذلك عزل الكالسيوم بواسطة القلب من الديجيتاليس

ويبدو أن عقار ليفوسيميندان، وهو عقار يزيد من حساسية نظام التروبونين للكالسيوم، يثبط أيضاً إنزيم الفسفوديستيراز ويسبب بعض توسع الأوعية الدموية بالإضافة إلى تأثيراته المؤثرة على التقلص العضلي. وتشير بعض التجارب السريرية إلى أن هذا العقار قد يكون مفيداً في علاج مرضى قصور القلب، وقد تمت الموافقة على العقار في بعض البلدان ولكن ليس في الولايات المتحدة.

أوميكامتيف ميكاربيل هو عقار حقني تجريبي ينشط الميوسين القلبي ويطيل الانقباض دون زيادة استهلاك القلب للأكسجين. وقد ثبت أنه يقلل من علامات قصور القلب في النماذج الحيوانية، وأظهرت التجارب السريرية على المرضى الذين يعانون من قصور القلب زيادة في وقت الانقباض وحجم السكتة الدماغية وانخفاض معدل ضربات القلب وحجم الانقباض والانبساط. لا يزال العقار قيد الدراسة.

DRUGS WITHOUT POSITIVE INOTROPIC EFFECTS USED IN HEART FAILURE

هذه العوامل. وليس الأدوية المؤثرة على التقلص العضلي. هي العلاجات الأولية لقصور القلب المزمن. والأدوية الأكثر استخداماً هي مدرات البول، ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين، ومضادات الألدوستيرون، وحاصرات بيتا (انظر الجدول 13-1). وفي حالات الفشل الحاد، تلعب مدرات البول وموسعات الأوعية الدموية أدواراً أساسية. وتعد مثبطات من الإضافات الحديثة إلى هذه المجموعة SGLT2

مدرات البول

إن مدرات البول، وخاصة الفوروسيميد، هي أدوية الاختيار الأول في علاج قصور القلب، وقد تمت مناقشتها بالتفصيل في الفصل الخامس عشر. فهي تعمل على تقليل احتباس الملح والماء، وتقلل من الودمة من خلال التأثيرات الكلوية، وتقلل من أعراض قصور القلب. ولا تؤثر هذه المدرات بشكل مباشر على انقباض القلب؛ وتتمثل الآلية الرئيسية لعملها الديناميكي في قصور القلب في تقليل الضغط الوريدي والحمل الأولي للبطين. ويشكل تقليل حجم القلب، الذي يؤدي إلى تحسين كفاءة المضخة، أهمية كبرى في حالات قصور الانقباض. وفي حالات قصور القلب المرتبط بارتفاع ضغط الدم، يعمل خفض ضغط الدم أيضاً على تقليل الحمل الأولي. كما تتمتع مدرات البول المضادة للستيرويدات مثل سيرونولاكوتون وإيبليرون (انظر الفصل الخامس عشر)، بفائدة إضافية تتمثل في تقليل معدلات الإصابة والوفيات لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب الشديد والذين يتلقون أيضاً مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين والعلاجات القياسية الأخرى. تتمثل إحدى الآليات المحتملة لهذه الفائدة في تراكم الأدلة على أن الألدوستيرون قد هو Finerenone. يسبب أيضاً تليفاً في عضلة القلب والأوعية الدموية وخلقاً في مستقبلات الضغط بالإضافة إلى تأثيراته الكلوية. مضاد للمعادن القشرية غير الستيرويدية وقد يكون أقل عرضة للتسبب في فرط بوتاسيوم الدم.

مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين، والعوامل ذات الصلة

تم تقديم مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين مثل الكابتوبريل في الفصل الحادي عشر، وتمت مناقشتها مرة أخرى في الفصل السابع عشر. تعمل هذه الأدوية متعددة الاستخدامات على تقليل المقاومة الطرفية وبالتالي تقليل الحمل اللاحق؛ كما تعمل على تقليل احتباس الملح والماء (عن طريق تقليل إفراز الألدوستيرون) وبالتالي تقليل الحمل المسبق. كما يعمل انخفاض مستويات الأنجيوتنسين في الأنسجة على تقليل النشاط الودي من خلال تقليل التأثيرات قبل المشبكية للأنجيوتنسين على إطلاق النورأدرينالين. أخيرًا، تعمل هذه الأدوية على تقليل إعادة تشكيل القلب والأوعية الدموية على المدى الطويل، وهو التأثير الذي قد يكون مسؤولاً عن الانخفاض الملحوظ في الوفيات والمرض (انظر علم الأدوية السريرية)

مثل لوسارتان (انظر الفصلين 11 و17) لها تأثيرات مفيدة مماثلة. بالاشتراك مع AT1 يبدو أن حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ساكوبيتريل، تمت الموافقة الآن على فالسارتان لعلاج قصور القلب مع فرط نشاط الغدة الكظرية. يجب أخذ حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين في الاعتبار عند مرضى قصور القلب الذين لا يتحملون مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين بسبب السعال المستمر. أظهرت التجارب السريرية لعلاج قصور القلب أن عقار أليسكيرين، وهو مثبط الرنين المعتمد لعلاج ارتفاع ضغط الدم، ليس له فائدة حاسمة.

موسعات الأوعية الدموية تعتبر موسعات الأوعية الدموية فعالة في حالات قصور القلب الحاد لأنها تعمل على تقليل الحمل الأولي (من خلال توسع الأوردة)، أو تقليل الحمل اللاحق (من خلال توسع الشرايين)، أو كليهما. تشير بعض الأدلة إلى أن توسيع الأوعية الدموية على المدى الطويل باستخدام الهيدرالازين ودينترات إيزوسورييد يمكن أن يقلل أيضًا من إعادة تشكيل القلب بشكل ضار. ومع ذلك، فإن علاج التعويض الحاد لا يبطئ بشكل موثوق من تقدم الفشل المزمن في معظم المرضى.

الداخلي، في حالات الفشل (BNP) تمت الموافقة على استخدام نيسريتيد، وهو شكل اصطناعي من ببتيدي الدماغ المدر للصدويوم في خلايا العضلات الملساء ويقلل من التوتر الوريدي CGMP القلبي الحاد (وليس المزمن). يزيد هذا الببتيد المؤلف من مستويات والشرايين في المستحضرات التجريبية. كما يسبب إدرار البول. ومع ذلك، فشلت التجارب الكبيرة التي أجريت على مرضى قصور القلب في إظهار انخفاض في الوفيات أو إعادة الدخول إلى المستشفى. يتمتع الببتيد بنصف عمر قصير يبلغ حوالي 18 دقيقة ويتم إعطاؤه كجرعة وريدية سريعة متبوعة بالتسريب المستمر. انخفاض ضغط الدم المفرط هو التأثير الضار الأكثر شيوعًا. أدت التقارير عن تلف الكلى الشديد والوفيات إلى تحذيرات إضافية بشأن هذا العامل، ويجب استخدامه بحذر شديد. تم الحصول على نتائج مختلطة وهما ببتيديان آخران لتوسيع الأوعية الدموية. إن النهج الأحدث لتعديل نظام الببتيد المدر، serelaxin و ularitide مماثلة مع والببتيد المدر للصدويوم الأذيني BNP للصدويوم هو تثبيط إنزيم إندوببتيديز المحايدي، نييريليسين، والذي يتحمل مسؤولية تحلل والبراديكينين، والببتيدات الأخرى. ساكوبيتريل هو دواء أولي يتم استقلابه إلى مثبط نييريليسين، II بالإضافة إلى الأنجيوتنسين، (ANP). نشط. تمت الموافقة على استخدام مزيج من فالسارتان بالإضافة إلى ساكوبيتريل في علاج قصور القلب مع انكماش العضلة القلبية أن تركيبة الدواء هذه متفوقة على إينالابريل في تقليل مستويات ترويونين تي عالية (PIONEERHF) وقد أكدت دراسة حديثة كبيرة

الحساسية وإعادة إدخال المرضى المصابين بقصور القلب مع انكماش العضلة القلبية الحاد إلى المستشفى. لسوء الحظ، لا يتحسن قصور القلب مع انكماش العضلة القلبية بنفس الطريقة باستخدام هذا الدواء المركب

الذاتية في البلازما لدى أغلب المرضى المصابين بقصور القلب وترتبط بشدة المرض. يعد قياس مقدمة البلازما BNP ترتفع تركيزات اختبائًا تشخيصيًا أو تنبؤيًا مفيدًا وقد تم استخدامه كعلامة بديلة في التجارب السريرية NTproBNP

وهو ببنتيد مشابه يتم إنتاجه في الكلى. كاربيريتيد وأولاريتيد، على التوالي، هما، urodilatin و ANP تتضمن الببتيدات ذات الصلة، نظائر اصطناعية تجريبية لهذه الببتيدات الذاتية وهما في التجارب السريرية (انظر الفصل 15). وقد ثبت أن بوسنتان وتيزوسنتان مثبطات تنافسية نشطة عن طريق الفم للإندوثيلين (انظر الفصل 17)، لهما بعض الفوائد في نماذج الحيوانات التجريبية المصابة بقصور القلب، لكن النتائج في التجارب البشرية كانت مخيبة للآمال. تمت الموافقة على بوسنتان للاستخدام في ارتفاع ضغط الدم الرئوي. له تأثيرات ماسخة وتسمم الكبد بشكل كبير

يتم الإشارة إليها حاليًا فقط. SR. من Ca^{2+} وقد تقلل من تسرب RyR يُعتقد أن العديد من العوامل الأحدث تعمل على تثبيت قناة إذا تم تأكيد هذا الإجراء لتقليل تصلب الانبساط، فسيكون مفيدًا. (S44121، JTV519، TRV027، على سبيل المثال) بأرقام الكود بشكل خاص في الفشل الانبساطي مع الحفاظ على كسر القذف

حاصرات مستقبلات بيتا أدريالين

يستجيب معظم المرضى المصابين بقصور القلب المزمن بشكل إيجابي لبعض حاصرات بيتا على الرغم من حقيقة أن هذه الأدوية يمكن أن تسبب فشل القلب الحاد (انظر الفصل 10). أظهرت الدراسات التي أجريت على بيسوبرولول وكارفيديلول وميتوبرولول ونيبيفولول انخفاضًا في الوفيات لدى المرضى المصابين بقصور القلب الشديد المستقر، لكن هذا التأثير لم يُلاحظ مع حاصرات بيتا أخرى، وهي البوسيندولول. لا يوجد فهم كامل للعمل المفيد لحاصرات بيتا، لكن الآليات المقترحة تشمل التخفيف من الآثار الضارة للتركيزات العالية من الكاتيكولامينات الذاتية (بما في ذلك موت الخلايا المبرمج)، وزيادة تنظيم مستقبلات بيتا، وانخفاض معدل ضربات القلب، وانخفاض إعادة البناء من خلال تثبيط النشاط المولد للانقسام الخلوي للكاتيكولامينات

الأدوية المضادة للسكري

، كانت الأدوية المستخدمة في علاج مرض السكري من النوع الثاني موضع قلق بسبب ارتباط مرض السكري بالأحداث القلبية. لذلك من المثير للاهتمام أن مجموعتين من هذه العوامل تفيد المرضى الذين يعانون من قصور القلب مع أو بدون مرض السكري من النوع التي تزيد من إفراز الصوديوم الكلوي SGLT2 الثاني. الجليفلوزينات، على سبيل المثال، إمباغليفلوزين وداباجليفلوزين، هي مثبطات (NHE) وكذلك إفراز الجلوكوز (انظر الفصل 41). ولها تأثيرات معقدة في القلب، بما في ذلك تثبيط مبادل الصوديوم والهيدروجين كما أنها تبطئ تطور مرض الكلى المزمن. وقد ثبت أن هذه الأدوية تقلل من الوفيات ATP وتقليل استخدام الجلوكوز لإنتاج والاستشفاء بسبب قصور القلب لدى المرضى المصابين أو غير المصابين بمرض السكري من النوع الثاني. ويبدو أن هذا تأثير فتوي

وقصور (HFREF) تمت الموافقة على استخدام إمبراغليفلوزين في كل من قصور القلب مع قصور القلب مع قصور القلب الاحتقاني ؛ تمت الموافقة على استخدام داباغليفلوزين حاليًا لعلاج قصور القلب مع قصور القلب (HFpEF) القلب مع قصور القلب الاحتقاني يستخدمان في علاج مرض السكري GLP1 لقد ثبت أن الليراجلوتيد والسيماجلوتيد، وهما منبهان لمستقبلات (HFREF) الاحتقاني (انظر الفصل 41) والسمنة (انظر الفصل 16)، يعملان على تقليل الوفيات الناجمة عن أمراض القلب والأوعية الدموية وكذلك معدلات احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية غير المميّنة والاستشفاء بسبب قصور القلب. وقد تمت الموافقة على استخدامهما في علاج قصور القلب مع انكماش العضلة القلبية

أدوية أخرى

تمت الموافقة على استخدام مافاكمتن، وهو مثبط للميوسين، في علاج اعتلال عضلة القلب الضخامي الانسدادي. تعمل هذه الحالة على تقليل الناتج القلبي وغالبًا ما ترتبط بأعراض قصور القلب. قد يعمل مافاكمتن (وكذلك حاصرات بيتا)، عن طريق إبطاء انقباض البطينين، على تحسين القذف وزيادة الناتج القلبي. يبدو أن البروتينات التنظيمية العصبية لها تأثيرات قلبية وعصبية. لقد ثبت أن بروتين نيوريجولين جي جي إف 2 (سيماجلرمين) يفيد وظيفة القلب في العديد من النماذج الحيوانية لقصور القلب. وقد ثبت أن فيريسيجوات، وهو محفز قابل للذوبان لإنزيم غوانيلات سيكليز، له فائدة صغيرة ولكنها مهمة في معدلات الوفاة والاستشفاء. تمت الموافقة على استخدامه عن طريق الفم في حالات الفشل الحاد المعوض

CLINICAL PHARMACOLOGY OF DRUGS USED IN HEART FAILURE

تصدر مجموعات الخبراء الأمريكية والأوروبية إرشادات تفصيلية (انظر المراجع). تحدد إرشادات الكلية الأمريكية لأمراض لإدارة قصور القلب المزمن أربع مراحل في تطور قصور القلب (الجدول 3-13). المرضى (ACC/AHA) القلب/جمعية القلب الأمريكية في المرحلة (أ) معرضون لخطر كبير بسبب أمراض أخرى ولكن لا تظهر عليهم علامات أو أعراض قصور القلب. مرضى المرحلة (ب) لديهم أدلة على أمراض القلب البنيوية ولكن لا تظهر عليهم أعراض قصور القلب. مرضى المرحلة (ج) لديهم أمراض القلب البنيوية وأعراض الفشل، والأعراض تستجيب للعلاج العادي. غالبًا ما يجب إدخال المرضى في المرحلة (ج) إلى المستشفى بسبب التعويض الحاد، وبعد الخروج، غالبًا ما يتراجع تعويضهم مرة أخرى، مما يتطلب إعادة دخول المستشفى. مرضى المرحلة (د) لديهم قصور في القلب مقاوم للعلاج العادي، وتكون هناك حاجة إلى تدخلات خاصة (مثل العلاج بإعادة المزامنة، وزرع الأعضاء)

الجدول 3-13

تصنيف وعلاج قصور القلب المزمن

ACC/AHA Stage ¹	NYHA Class ²	Description	Management
A	Prefailure	No symptoms but risk factors present ³	Treat obesity, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, etc
B	I	Symptoms with severe exercise	Diuretic, ACEI/ARB, β blocker,
C	II/III	Symptoms with marked (class II) or mild (class III) exercise	Add SGLT2I, aldosterone antagonist, digoxin ; CRT, ARNI, hydralazine/nitrate ⁴
D	IV	Severe symptoms at rest	Maximal medical therapy, transplant, LVAD

تصنيف الكلية الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية¹

تصنيف جمعية القلب في نيويورك²

تشمل عوامل الخطر ارتفاع ضغط الدم، واحتشاء عضلة القلب، ومرض السكري³

بالنسبة لمجموعات سكانية مختارة، على سبيل المثال، الأميركيين من أصل أفريقي⁴

ARB، جمعية القلب الأمريكية؛، ACEI، الكلية الأمريكية لأمراض القلب؛ ACC،
علاج إعادة CRT، مثبط مستقبلات الأنجيوتنسين بالإضافة إلى مثبط نيبيريليسين؛، ARNI حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين؛
مثبط ناقل الصوديوم SGLT2I، جمعية القلب في نيويورك؛ NYHA، جهاز مساعدة البطين الأيسر؛ LVAD مزمنة القلب؛
والجلوكوز²

يتم وصف شدة قصور القلب عادةً وفقاً لمقياس وضعته جمعية نيويورك للقلب. يرتبط الفشل من C، بمجرد الوصول إلى المرحلة
الدرجة الأولى بعدم وجود قيود على الأنشطة العادية والأعراض التي تحدث فقط مع ممارسة تمارين أكبر من المعتاد. يتميز الفشل من
الدرجة الثانية بالحد الطفيف من الأنشطة ويؤدي إلى التعب والخفقان مع النشاط البدني العادي. يؤدي الفشل من الدرجة الثالثة إلى
التعب وضيق التنفس وتسارع القلب مع نشاط بدني أقل من المعتاد، ولكن لا توجد أعراض في حالة الراحة. يرتبط الفشل من الدرجة
الرابعة بالأعراض حتى عندما يكون المريض في حالة راحة.

MANAGEMENT OF CHRONIC HEART FAILURE

تم توضيح الخطوات الرئيسية في إدارة المرضى المصابين بقصور القلب المزمن في الجدولين 3-13 و4-13. تشير التحديتات التي تم إدخالها على إرشادات الكلية الأمريكية لأمراض القلب وجمعية القلب الأمريكية إلى أن علاج المرضى المعرضين لخطر كبير (المرحلتين أ و ب) يجب أن يركز على السيطرة على ارتفاع ضغط الدم، وعدم انتظام ضربات القلب، وفرط شحميات الدم، والسكري، إذا كان موجودًا. الرجفان الأذيني شائع بشكل متزايد لدى المرضى الأكبر سنًا، ويمكن أن يكون تصحيح عدم انتظام ضربات القلب هذا مفيدًا جدًا. بمجرد ظهور أعراض وعلامات الفشل، يتم الدخول في المرحلة ج، ويجب البدء في العلاج النشط للفشل

الجدول 4-13

الفرق بين قصور القلب الانقباضي والانقباضي

Variable or Therapy	Systolic Heart Failure	Diastolic Heart Failure
Cardiac output	Decreased	Decreased
Ejection fraction	Decreased	Normal
Diuretics	↓ Symptoms; first-line therapy if edema present	Use with caution ¹³
ACEIs	↓ Mortality in chronic HF	May help to ↓ LVH
ARBs, SGLT2I	↓ Mortality in chronic HF	May be beneficial
ARNI	↓ Symptoms and NT-proBNP	↓ Symptoms and NT-proBNP
Aldosterone inhibitors	↓ Mortality in chronic HF	May be useful
Beta blockers, ¹⁴ ivabradine	Beta blocker ↓ mortality in chronic HF, ivabradine reduces hospitalizations	Useful to ↓ HR, ↓ BP
Calcium channel blockers	No or small benefit ¹⁵	Useful to ↓ HR, ↓ BP
Digoxin	May reduce symptoms	Little or no role
Nitrates	May be useful in acute HF ¹⁶	Use with caution ¹
PDE inhibitors	May be useful in acute HF	Very small study in chronic HF was positive

¹³ Avoid excessive reduction of filling pressures.

¹⁴ Limited to certain β blockers (see text).

¹⁵ Benefit, if any, may be due to BP reduction.

¹⁶ Useful combined with [hydralazine](#) in selected patients, especially African Americans.

Positive inotropes

↓ Symptoms, hospitalizations

Not recommended

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor inhibitor plus neprilysin inhibitor; BP, blood pressure; HF, heart failure; HR, heart rate; LVH, left ventricular hypertrophy; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PDE, phosphodiesterase; SGLT2i, sodiumglucose transporter 2 inhibitor.

SODIUM REMOVAL

إن إزالة الصوديوم . عن طريق الحد من تناول الملح في النظام الغذائي واستخدام مدر للبول . هي الركيزة الأساسية في علاج قصور القلب المصحوب بأعراض، وخاصة إذا كان هناك وذمة. وسوف نناقش استخدام مدرات البول بمزيد من التفصيل في الفصل الخامس عشر وفي حالات الفشل الخفيف للغاية، قد يُجَرَّب استخدام مدر للبول من نوع الثيازيد، ولكن عادة ما يكون استخدام عامل حلقي مثل الفوروسيميد ضرورياً. ويؤدي فقدان الصوديوم إلى فقدان ثانوي للبوتاسيوم، وهو أمر خطير بشكل خاص إذا كان المريض سيتلقى العلاج بالديجيتاليس. ويمكن علاج نقص بوتاسيوم الدم باستخدام مكملات البوتاسيوم أو من خلال إضافة مثبتات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو مدر للبول يحافظ على البوتاسيوم مثل سيرونولاكتون. وربما ينبغي النظر في استخدام سيرونولاكتون أو إبلرينون في علاج جميع المرضى الذين يعانون من قصور القلب المتوسط أو الشديد، لأن كلاهما يبدو أنه يقلل من معدلات الإصابة والوفيات أيضاً في إدرار البول، وربما ترجع فائدتها في علاج قصور القلب جزئياً إلى هذا التأثير SGLT2 كما تسبب مثبتات

مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين

في المرضى الذين يعانون من خلل في البطين الأيسر ولكن بدون وذمة، يجب أن يكون مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين هو الدواء الأول المستخدم. وقد أظهرت العديد من الدراسات الكبيرة بوضوح أن مثبتات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين تفوق كل من الدواء الوهمي وموسعات الأوعية الدموية ويجب اعتبارها، إلى جانب مدرات البول، كعلاج أولي لقصور القلب المزمن. ومع ذلك، لا يمكن لمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أن تحل محل الديجوكسين في المرضى الذين يتلقون بالفعل الجليكوسيد لأن المرضى الذين يتوقفون عن الديجوكسين تتدهور حالتهم أثناء العلاج بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين

من خلال تقليل الحمل الأولي والحمل اللاحق لدى المرضى الذين لا تظهر عليهم أعراض، تعمل مثبتات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (مثل إينالابريل) على إبطاء تقدم توسع البطين وبالتالي إبطاء الدوامة الهابطة لقصور القلب. وبالتالي، فإن مثبتات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين مفيدة لجميع الفئات الفرعية من المرضى - من أولئك الذين لا تظهر عليهم أعراض إلى أولئك الذين يعانون من فشل مزمن شديد. ويبدو أن هذه الفائدة هي تأثير فئة؛ أي أن جميع مثبتات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين تبدو فعالة

تأثيرات هيموديناميكية مفيدة مماثلة لتلك التي (على سبيل المثال، لوسارتان، ARBS) AT1 II تنتج حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين تنتجها مثبتات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. ومع ذلك، تشير التجارب السريرية الكبيرة إلى أنه عند استخدامها بمفردها، فإن تكون أفضل للمرضى الذين لا يتحملون مثبتات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (عادة AT1 II حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين فالسارتان، مجتمعة مع مثبط النيبريليزين، AT1 II بسبب السعال). على النقيض من ذلك، فإن حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ساكوبيتريل (إنترستو)، لها فائدة إضافية في قصور القلب مع انخفاض معدل ضربات القلب، ويوصى بها في إرشادات عام 2016

حاصرات بيتا وحاصرات القنوات الأيونية

يعتمد علاج مرضى قصور القلب باستخدام حاصرات بيتا على فرضية مفادها أن تسارع القلب المفرط والآثار الضارة لمستويات الكاتيكولامين المرتفعة على القلب تساهم في تدهور حالة قصور القلب. وتشير نتائج التجارب السريرية بوضوح إلى أن مثل هذا العلاج مفيد إذا تم البدء به بحذر وبجرعات منخفضة، على الرغم من أن حجب التأثيرات الداعمة للكاتيكولامينات بشكل حاد يمكن أن

يؤدي إلى تفاقم قصور القلب. قد تكون هناك حاجة إلى عدة أشهر من العلاج قبل ملاحظة التحسن؛ وعادة ما يتكون هذا التحسن من ارتفاع طفيف في كسر القذف، وتباطؤ معدل ضربات القلب، وانخفاض الأعراض. وكما ذكرنا أعلاه، لم تثبت جميع حاصرات بيتا فعاليتها، ولكن ثبت أن بيسوبرولول وكارفيديلول وميتوبرولول ونيبيفولول تقلل من الوفيات

وعلى النقيض من ذلك، يبدو أن أدوية حجب الكالسيوم ليس لها دور في علاج المرضى المصابين بقصور القلب. وقد تؤدي تأثيراتها المثبطة على القلب إلى تفاقم الفشل. ومن ناحية أخرى، قد يكون إبطاء معدل ضربات القلب باستخدام إيفابرادين (أحد حاصرات مستقبلات إيفاء، انظر الفصل 12) مفيداً

موسعات الأوعية الدموية

يمكن تقسيم أدوية توسيع الأوعية الدموية إلى موسعات شريانية انتقائية، وموسعات وريدية، وأدوية ذات تأثيرات توسيع وعائية غير انتقائية. يجب أن يعتمد اختيار العامل على علامات وأعراض المريض وقياسات الدورة الدموية. وبالتالي، في المرضى الذين يعانون من ضغوط ملء عالية والذين يكون ضيق التنفس هو العرض الرئيسي لديهم، فإن موسعات الأوردة مثل النترات طويلة المفعول ستكون أكثر فائدة في تقليل ضغوط الملء وأعراض احتقان الرئة. في المرضى الذين يكون التعب بسبب انخفاض الناتج البطيني الأيسر لديهم أحد الأعراض الأساسية، قد يكون موسع الشرايين مثل الهيدرالازين مفيداً في زيادة الناتج القلبي الأمامي. في معظم المرضى الذين يعانون من فشل مزمن شديد يستجيب بشكل سيئ للعلاجات الأخرى، تنطوي المشكلة عادةً على كل من ضغوط الملء المرتفعة ومقاومة الناتج. في هذه الظروف، يكون توسيع كل من الشرايين والأوردة مطلوباً. يتوفر مزيج ثابت من الهيدرالازين ودينترات إيزوسوربيد في وقد تم التوصية باستخدامه لدى الأشخاص السود. ومع ذلك، وكما ذكر أعلاه، لم، (BiDil) صورة دينترات إيزوسوربيد/هيدرالازين. يثبت أن ببتيدات توسيع الأوعية الدموية تقلل من الوفيات أو إعادة الدخول إلى المستشفى بسبب قصور القلب الاحتقاني

ديجيتاليس

يُستطَبَق الديجوكسين في المرضى الذين يعانون من قصور القلب والرجفان الأذيني. وعادةً ما يُعطى الديجوكسين فقط عندما تفشل مدرات البول ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في السيطرة على الأعراض. ولن يتحسن قصور القلب الناتج عن الديجوكسين إلا في حوالي 50% من المرضى الذين يتمتعون بإيقاع جيبي طبيعي (وعادةً أولئك الذين يعانون من خلل انقباضي موثق). وإذا اتُخذ القرار باستخدام جليكوسيد القلب، فإن الديجوكسين هو الدواء المختار في معظم الحالات (وهو الدواء الوحيد المتوفر في الولايات المتحدة). وعندما تكون الأعراض خفيفة، فإن التحميل البطيء (التحويل إلى جرعة رقمية) بجرعة 0125-025 مجم/يوم يكون أكثر أماناً وفعاليتها مثل الطريقة السريعة (05-075 مجم كل 8 ساعات لثلاث جرعات، تليها جرعة 0125-025 مجم/يوم)

قد يكون تحديد المستوى الأمثل لتأثير الديجيتاليس صعباً. ومن المؤسف أن التأثيرات السامة قد تحدث قبل اكتشاف التأثيرات العلاجية. يُعد قياس مستويات الديجوكسين في البلازما مفيداً للمرضى الذين يبدو عليهم مقاومة أو حساسية غير عادية؛ ويكون تركيز نانوجرام/مل أو أقل مناسباً؛ وقد تكون هناك حاجة إلى تركيبات أعلى في المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني 1

ولأنه يتمتع بتأثير إيجابي معتدل ولكنه مستمر في تقلص العضلات، فإن الديجيتاليس قادر نظرياً على عكس كل علامات وأعراض قصور القلب. ورغم أن التأثير الصافي للدواء على الوفيات مختلط، فإنه يقلل من دخول المستشفى والوفيات الناجمة عن قصور القلب التدريجي على حساب زيادة الوفيات المفاجئة. ومن المهم أن نلاحظ أن معدل الوفيات ينخفض لدى المرضى الذين تقل تركيزات الديجوكسين في المصل لديهم عن 09 نانوجرام/مل، ولكنه يرتفع لدى أولئك الذين تزيد مستويات الديجوكسين لديهم عن 15 نانوجرام/مل.

الاستخدامات السريرية الأخرى للديجيتاليس

في بعض الأحيان، يكون الديجيتاليس مفيداً في علاج عدم انتظام ضربات القلب الأذيني بسبب تأثيراته الانتقائية على الجهاز العصبي اللاودي. في حالة الرجفان الأذيني والرجفان، يساعد التأثير المثبط للدواء على التوصيل الأذيني البطيني في التحكم في معدل البطين المرتفع بشكل مفرط. كما تم استخدام الديجيتاليس في التحكم في عدم انتظام ضربات القلب الأذيني الانتبائي والعقدي الأذيني البطيني في الوقت الحاضر، يفضل استخدام حاصرات قنوات الكالسيوم والأدينوزين في هذا التطبيق. يُمنع الديجوكسين بشكل صريح في المرضى المصابين بمتلازمة وولف باركنسون وايت والرجفان الأذيني (انظر الفصل 14)

سمية

على الرغم من فوائده المحدودة ومخاطره المعروفة، لا يزال الديجيتاليس يستخدم بشكل غير مناسب، كما أن سميته شائعة. لا يتطلب علاج السمية التي تتجلى في تغيرات بصرية أو اضطرابات في الجهاز الهضمي عموماً أكثر من تقليل جرعة الدواء. إذا كان هناك عدم انتظام في ضربات القلب، فقد يكون العلاج الأكثر قوة ضرورياً. يجب مراقبة مستوى الديجيتاليس في المصل وتركيز البوتاسيوم وتخطيط كهربية القلب دائماً أثناء علاج سمية الديجيتاليس الكبيرة. يجب مراقبة الشوارد وتصحيحها إذا كانت غير طبيعية. غالباً ما تتفاقم عدم انتظام ضربات القلب الناجم عن الديجيتاليس بسبب إعادة تنظيم نظم القلب بالكهرباء؛ يجب حجز هذا العلاج للرجفان البطيني إذا كان عدم انتظام ضربات القلب ناتجاً عن الديجيتاليس

في حالات التسمم الشديد بالديجوكسين، يكون مستوى البوتاسيوم في المصل مرتفعاً بالفعل في وقت التشخيص (بسبب فقدان البوتاسيوم من الحيز داخل الخلايا للعضلات الهيكلية والأنسجة الأخرى). وعادة ما يتم تثبيت التلقائية، وقد تتسبب العوامل المضادة لاضطراب النظم في توقف القلب. ويجب أن يشمل العلاج إدخال جهاز تنظيم ضربات القلب المؤقت على الفور وإعطاء أجسام مضادة للديجوكسين. وتتعرف هذه الأجسام المضادة (الأجسام المضادة للديجوكسين) على الجليكوسيدات القلبية من العديد من النباتات بالإضافة إلى الديجوكسين. وهي مفيدة للغاية في عكس التسمم الشديد بمعظم الجليكوسيدات. وكما ذكرنا سابقاً، فقد تكون مفيدة أيضاً في حالات تسمم الحمل وما قبل تسمم الحمل

إعادة مزامنة القلب وعلاج تعديل انقباض القلب

واسع، على سبيل المثال، أكبر من 120 مللي ثانية، من ضعف تزامن QRS يعاني المرضى الذين لديهم إيقاع جيبي طبيعي وفاصل انقباض البطين الأيمن والأيسر. يؤدي ضعف تزامن انقباض البطين إلى انخفاض الناتج القلبي. وقد ثبت أن إعادة التزامن، مع تنظيم ضربات القلب في البطين الأيسر أو البطينين، يقلل من الوفيات لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب المزمن والذين كانوا يتلقون بالفعل العلاج الطبي الأمثل. ولأن السبب المباشر للوفاة في قصور القلب الشديد غالبًا ما يكون عدم انتظام ضربات القلب، يتم إعادة زرع جهاز تنظيم ضربات القلب/مزيل الرجفان ثنائي البطين.

في مخطط كهربية القلب إلى زيادة الانقباض، ربما عن طريق QRS يؤدي تطبيق تيار كهربائي قصير عبر عضلة القلب أثناء كل انحراف في القلب السليم. الدراسات السريرية الأولية لهذا العلاج بتعديل انقباض القلب جارية، Ca^{2+} زيادة إطلاق

MANAGEMENT OF DIASTOLIC HEART FAILURE

الآن العلاج الأولي SGLT2 تدعم معظم السلطات استخدام مجموعات الأدوية الموصوفة أعلاه (الجدول 13-4). تعتبر مثبطات لفشل القلب مع الحفاظ على الجزء المقذوف. يعد التحكم في ارتفاع ضغط الدم مهمًا بشكل خاص، ويجب علاج فرط شحميات الدم، ويجب مراعاة إعادة التوعية إذا كان مرض الشريان التاجي موجودًا. مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين مفيدة أيضًا. في كل من أشكال انخفاض كسر القذف والحفاظ على كسر القذف، قد يؤدي ظهور الرجفان الأذيني إلى تقليل الناتج القلبي بشكل كبير ويؤدي إلى نوبة من التعويض الحاد. الرجفان الأذيني شائع في فشل القلب مع الحفاظ على الجزء المقذوف، و

إن التحكم في إيقاع القلب أمر مرغوب فيه في كلا الشكلين. فإذا كان عدم انتظام ضربات القلب مقاومًا للتصحيح، فقد يكون التحكم في معدل ضربات القلب مفيدًا. وحتى في إيقاع الجيوب الأنفية، يحد تسرع القلب من وقت ملء الدم. لذلك، قد تكون الأدوية التي تبطئ ضربات القلب، مثل إيفابرادين، مفيدة، على الأقل من الناحية النظرية.

MANAGEMENT OF ACUTE HEART FAILURE

SUMMARY Drugs Used in Heart Failure					
Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions	
DIURETICS					
<ul style="list-style-type: none"> • Furosemide 	Loop diuretic: Decreases NaCl and KCl reabsorption in thick ascending limb of the loop of Henle in the nephron (see Chapter 15)	Increased excretion of salt and water • reduces cardiac preload and afterload • reduces pulmonary and peripheral edema	Acute and chronic heart failure • severe hypertension • edematous conditions	Oral and IV • duration 2–4 h • Toxicity: Hypovolemia, hypokalemia, orthostatic hypotension, ototoxicity, sulfonamide allergy	
<ul style="list-style-type: none"> • SGLT2 inhibitors 	Decreases sodium and glucose reabsorption in the proximal tubule; inhibits cardiac sodium-hydrogen exchanger; probable other effects (see Chapter 41)	Increased excretion of salt and water • reduces cardiac preload and afterload • reduces pulmonary and peripheral edema	Acute and chronic heart failure • Type2 diabetes	Oral • Duration 24 h • Toxicity: Hypovolemia, genital and urinary infection; contraindicated in type 1 diabetes	

	• Hydrochlorothiazide	Decreases NaCl reabsorption in the distal convoluted tubule	Same as furosemide, but much less efficacious	Mild chronic failure • mild/moderate hypertension • hypercalciuria • has not been shown to reduce mortality	Oral only • duration 10–12 h • Toxicity: Hyponatremia, hypokalemia, hyperglycemia, hyperuricemia, hyperlipidemia, sulfonamide allergy
--	--------------------------	---	---	---	---

يحدث قصور القلب الحاد بشكل متكرر لدى المرضى المصابين بقصور القلب المزمن. وعادة ما ترتبط مثل هذه النوبات بزيادة الجهد المبذول، والعاطفة، والإفراط في تناول الملح، وعدم الالتزام بالعلاج الطبي، أو زيادة الطلب الأيضي الناجم عن الحمى، وفقر الدم، وما إلى ذلك. ومن الأسباب الشائعة والمهمة بشكل خاص للقصور الحاد - مع أو بدون قصور القلب المزمن - احتشاء عضلة القلب الحاد إن قياسات ضغط الدم الشرياني، والنتاج القلبي، ومؤشر عمل السكتة الدماغية، وضغط الشعيرات الدموية الرئوية مفيدة بشكل خاص لدى المرضى المصابين باحتشاء عضلة القلب الحاد وقصور القلب الحاد. غالبًا ما يتم علاج المرضى المصابين باحتشاء عضلة القلب الحاد بإعادة التوعية الطارئة باستخدام إما راب الأوعية التاجية والدعامات، أو عامل تحلل الخثرة. وحتى مع إعادة التوعية، قد يتطور الفشل الحاد لدى مثل هؤلاء المرضى.

العلاج الوريدي هو القاعدة في العلاج الدوائي لقصور القلب الحاد. ومن بين مدرات البول، يعد الفوروسيميد هو الأكثر استخدامًا، وعادةً بجرعات عالية. وتشير دراسة حديثة إلى أن إضافة الأسييتازولاميد إلى جرعة عالية قياسية من الفوروسيميد له فائدة إضافية مهمة. الدوبامين أو الدوبامين من الأدوية المؤثرة على التقلص العضلي الإيجابي مع بداية سريعة وفترات قصيرة من العمل؛ وهي أكثر فائدة في المرضى الذين يعانون من فشل معقد بسبب انخفاض ضغط الدم الشديد. تمت الموافقة على استخدام ليفوسيميدان في الفشل الحاد في أوروبا، وقد ثبت عدم الدونية ضد الدوبامين. تشمل موسعات الأوعية الدموية المستخدمة في المرضى الذين يعانون من التعويض الحاد نتروبروسيد ونيتروجلوسرين ونيسيريتيد. غالبًا ما يؤدي تقليل الحمل اللاحق إلى تحسين كسر القذف، لكن لم يتم توثيق تحسين البقاء على قيد الحياة. ستعاني مجموعة فرعية صغيرة من المرضى الذين يعانون من قصور القلب الحاد من نقص صوديوم الدم المخفف، ويرجع ذلك على الأرجح إلى زيادة نشاط الفازوبريسين. تمت الموافقة على عقار كونيفابتان، وهو مضاد لعلاج نقص صوديوم الدم الناتج عن زيادة حجم الدم عن طريق الحقن. وقد أشارت بعض التجارب السريرية، V1a و V2 لمستقبلات ذات الصلة (تولفابتان) قد يكون لها تأثير مفيد في بعض المرضى الذين يعانون من قصور V2 إلى أن هذا العقار ومضادات مستقبلات القلب الحاد ونقص صوديوم الدم. ومع ذلك، لا يبدو أن مضادات الفازوبريسين تقلل من الوفيات. وتجري التجارب السريرية حاليًا على منشط الميوسين، أو ميكامتيف ميكارييل.

- Three other loop diuretics: *Bumetanide* and *torseamide* similar to *furosemide*; *ethacrynic acid* not a sulfonamide
- Many other thiazides: All basically similar to *hydrochlorothiazide*, differing only in pharmacokinetics

ALDOSTERONE ANTAGONISTS

• Spironolactone	Blocks cytoplasmic aldosterone receptors in collecting tubules of nephron • possible membrane effect	Increased salt and water excretion • reduces remodeling	Chronic heart failure • aldosteronism (cirrhosis, adrenal tumor) • hypertension • has been shown to reduce mortality	Oral • duration 24–72 h (slow onset and offset) • Toxicity: Hyperkalemia, antiandrogen actions
-------------------------	--	---	--	---

• *Eplerenone*: Similar to *spironolactone*; more selective antimineralocorticoid effect; no significant antiandrogen action; has been shown to reduce mortality

ANGIOTENSIN ANTAGONISTS

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors: • Captopril	Inhibits ACE • reduces AngII formation by inhibiting conversion of AngI to AngII	Arteriolar and venous dilation • reduces aldosterone secretion • reduces cardiac remodeling	Chronic heart failure • hypertension • diabetic renal disease • has been shown to reduce mortality	Oral • half-life 2–4 h but given in large doses so duration 12–24 h • Toxicity: Cough, hyperkalemia, angioneurotic edema • Interactions: Additive with other angiotensin antagonists
Angiotensin receptor blockers (ARBs): • Losartan	Antagonize AngII effects at AT ₁ receptors	Like ACE inhibitors	Like ACE inhibitors • used in patients intolerant to ACE inhibitors • has been shown to reduce mortality	Oral • duration 6–8 h • Toxicity: Hyperkalemia, angioneurotic edema • Interactions: Additive with other angiotensin antagonists

- *Benazepril, enalapril, many other ACE inhibitors: Like captopril*
- *Candesartan, valsartan, many other ARBs: Like losartan*

BETA BLOCKERS

• Carvedilol	Competitively blocks b ₁ receptors (see Chapter 10)	Slows heart rate • reduces blood pressure • poorly understood other effects	Chronic heart failure: To slow progression • reduce mortality in moderate and severe heart failure • many other indications in Chapter 10	Oral • duration 10–12 h • Toxicity: Bronchospasm, bradycardia, atrioventricular block, acute cardiac decompensation • see Chapter 10 for other toxicities and interactions
---------------------	---	---	---	---

- *Metoprolol, bisoprolol, nebivolol*: Select group of β blockers that have been shown to reduce heart failure mortality

CARDIAC GLYCOSIDE

• Digoxin (other glycosides are used outside the USA)	Na ⁺ /K ⁺ -ATPase inhibition results in reduced Ca ²⁺ expulsion and increased Ca ²⁺ stored in sarcoplasmic reticulum	Increases cardiac contractility • cardiac parasympathomimetic effect (slowed sinus heart rate, slowed atrioventricular	Chronic symptomatic heart failure • rapid ventricular rate in atrial fibrillation • has not been shown to reduce mortality but does reduce rehospitalization	Oral, parenteral • duration 36–40 h • Toxicity: Nausea, vomiting, diarrhea • cardiac arrhythmias
--	--	--	--	---

conduction)

VASODILATORS

Venodilators: <ul style="list-style-type: none"> Isosorbide dinitrate 	Releases nitric oxide (NO) • activates guanylyl cyclase (see Chapter 12)	Venodilation • reduces preload and ventricular stretch	Acute and chronic heart failure • angina	Oral • duration 4–6 h • <i>Toxicity:</i> Postural hypotension, tachycardia, headache • <i>Interactions:</i> Additive with other vasodilators and synergistic with phosphodiesterase type 5 inhibitors
Arteriolar dilators: <ul style="list-style-type: none"> Hydralazine 	Probably increases NO synthesis in endothelium (see Chapter 11)	Reduces blood pressure and afterload • results in increased cardiac output	Hydralazine plus nitrates may reduce mortality in African Americans	Oral • duration 8–12 h • <i>Toxicity:</i> Tachycardia, fluid retention, lupus-like syndrome
Combined arteriolar and venodilator: <ul style="list-style-type: none"> Nitroprusside 	Releases NO spontaneously • activates guanylyl cyclase	Marked vasodilation • reduces preload and afterload	Acute cardiac decompensation • hypertensive emergencies (malignant hypertension)	IV only • duration 1–2 min • <i>Toxicity:</i> Excessive hypotension, thiocyanate and cyanide toxicity • <i>Interactions:</i> Additive with other vasodilators

BETA-ADRENOCEPTOR AGONISTS

<ul style="list-style-type: none"> Dobutamine 	Beta ₁ -selective agonist • increases cAMP synthesis	Increases cardiac contractility, output	Acute decompensated heart failure	IV only • duration a few minutes • <i>Toxicity:</i> Arrhythmias • <i>Interactions:</i> Additive with other sympathomimetics
<ul style="list-style-type: none"> Dopamine 	Dopamine receptor agonist • higher doses activate β and α adrenoceptors	Increases renal blood flow • higher doses increase cardiac force and blood pressure	Acute decompensated heart failure • shock	IV only • duration a few minutes • <i>Toxicity:</i> Arrhythmias • <i>Interactions:</i> Additive with sympathomimetics

BIPYRIDINES

<ul style="list-style-type: none"> Milrinone 	Phosphodiesterase type 3 inhibitor • decreases cAMP breakdown	Vasodilator; lower peripheral vascular resistance • also increases cardiac contractility	Acute decompensated heart failure • increases mortality in chronic failure	IV only • duration 3–6 h • <i>Toxicity:</i> Arrhythmias • <i>Interactions:</i> Additive with other arrhythmogenic agents
---	---	--	--	--

NATRIURETIC PEPTIDE

<ul style="list-style-type: none"> Nesiritide 	Activates BNP receptors, increases cGMP	Vasodilation • diuresis	Acute decompensated heart failure • has not been shown to reduce mortality	IV only • duration 18 min • <i>Toxicity:</i> Renal damage, hypotension, may increase mortality
--	---	-------------------------	--	--

NEPRILYSIN INHIBITOR

<ul style="list-style-type: none"> • Sacubitril (used only in combination with valsartan [ARNI]) 	Inhibits neprilysin, thus reducing breakdown of ANP and BNP; valsartan inhibits action of angiotensin on its receptors	Vasodilator	Chronic failure • combination reduces mortality and rehospitalizations in HFrEF	Oral • duration 12 h • used only in combination with ARB • Not Hypotension, angioedema
--	---	-------------	---	---

على الرغم من أن تعليمات الاستخدام لم تعد مكتوبة باللغة اللاتينية، إلا أن العديد من الاختصارات اللاتينية المستخدمة في الصيدلة (وبعض الاختصارات الأخرى المدرجة أدناه) لا تزال قيد الاستخدام. ومعرفة هذه الاختصارات ضرورية للصيدلي الذي يصرف الدواء. وغالبًا ما تكون مفيدة للطبيب الذي يصفه. يتم سرد بعض الاختصارات التي لا تزال مستخدمة في الجدول 1-66.

PREPARATIONS AVAILABLE			
		GENERIC NAME	AVAILABLE AS
		DIURETICS	
			(See Chapter 15)
		DIGITALIS	
		Digoxin	Generic, Lanoxin, Lanoxicaps
		DIGITALIS ANTIBODY	

		Digoxin immune fab (ovine)	Digibind, DigiFab	
		SYMPATHOMIMETICS USED IN HEART FAILURE		
		Dobutamine	Generic, DOBUTamine	
		Dopamine	Generic, Intropin	
		ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS		
		Benazepril	Generic, Lotensin	
		Captopril	Generic, Capoten	
		Enalapril	Generic, Vasotec, Vasotec I.V.	
		Fosinopril	Generic, Monopril	
		Lisinopril	Generic, Prinivil, Zestril	
		Moexipril	Univasc	
		Perindopril	Aceon	

Cimetidine

Inhibits hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes. (Ranitidine, famotidine, and nizatidine do not.) May inhibit the renal tubular secretion of weak bases. See also Acid-reducing agents.

Antivirals: [P] Decreased metabolism of amprenavir, atazanavir, boceprevir, daclatasvir, darunavir, delavirdine, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, rilpivirine, ritonavir, saquinavir, and tipranavir.

Benzodiazepines: [P] Decreased metabolism of alprazolam, chlordiazepoxide, diazepam, halazepam, prazepam, and clorazepate but not oxazepam, lorazepam, or temazepam.

Carmustine: [NE] Increased bone marrow suppression.

Dofetilide: [NP] Decreased renal excretion of dofetilide.

Eplerenone: [P] Decreased metabolism of eplerenone.

Ergot alkaloids: [P] Decreased metabolism of ergot alkaloids.

HMG-CoA reductase inhibitors: [P] Decreased metabolism of lovastatin, simvastatin, and, to a lesser extent, atorvastatin.

Kinase inhibitors: [NP] Decreased metabolism of abemaciclib, acalabrutinib, alectinib, alpelisib, asciminib, axitinib, belumosudil, bosutinib brigatinib, cabozantinib, capmatinib, ceritinib cobimetinib, copanlisib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, duvelisib, encorafenib, entrectinib, erdafitinib, erlotinib, fedratinib, fostamatinib, gefitinib, gilteritinib, ibrutinib, idelalisib, imatinib, infigratinib, lapatinib, larotrectinib, lortatinib, midostaurin, mococertinib, neratinib, nilotinib, osimertinib, pacritinib, palbociclib, pazopanib, pemigatinib, pexidartinib, ponatinib, regorafenib, ribociclib, ripretinib, ruxolitinib, selpercatinib, sorafenib, sunitinib, tepotinib, tivozanib, tucatinib, upadacitinib, vandetanib, vemurafenib, and zanubrutinib.

Lidocaine: [P] Decreased metabolism of lidocaine.

Opioid analgesics: [NP] Decreased elimination of alfentanil, fentanyl, methadone, oxycodone, and sufentanil.

Phenytoin: [NP] Decreased phenytoin metabolism.

Phosphodiesterase inhibitors: [NP] Decreased metabolism of phosphodiesterase inhibitor.

Procainamide: [P] Decreased renal excretion of procainamide.

Quinidine: [P] Decreased metabolism of quinidine.

Theophylline: [P] Decreased theophylline metabolism.

Tizanidine: [NP] Decreased tizanidine metabolism.

See also Anticoagulants, oral; Antidepressants, tricyclic; Azole antifungals; β -Adrenoceptor blockers; Calcium channel blockers; Carbamazepine.

Colchicine

Susceptible to changes in CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein transport.

Amiodarone: [P] Decreased colchicine metabolism and transport. Expect similar interactions with dronedarone.

Antivirals: [P] Amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdine, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir, and telaprevir inhibit the metabolism of colchicine. Efavirenz and etravirine increase the metabolism of colchicine.

Carbamazepine: [P] Increased metabolism of colchicine.

Cobicistat: [P] Decreased metabolism of colchicine.

Conivaptan: [P] Decreased metabolism of colchicine.

Cyclosporine: [P] Decreased colchicine elimination.

Dabrafenib: [NP] Increased colchicine elimination.

Ivosidenib: [NP] Increased colchicine elimination.

يجب على الطبيب الصيدلاني أن يشرحا لكل مريض التعليمات الخاصة بكيفية وموعد تناول الأدوية ومدة العلاج والغرض من الدواء (لا ينبغي لأي منهما أن يفترض أن الآخر سوف يفعل ذلك). وعلاوة على ذلك، يجب كتابة اسم الدواء والغرض من تناوله ومدة العلاج على كل ملصق حتى يمكن التعرف على الدواء بسهولة في حالة تناول جرعة زائدة. قد توفر التعليمات "تناول الدواء حسب التوجيهات" الوقت الذي يستغرقه كتابة الأوامر ولكنها غالبًا ما تؤدي إلى عدم الامتثال وارتباك المريض وخطأ الدواء. يجب أن تكون التعليمات الاستخدام واضحة وموجزة لمنع السمية والحصول على أكبر قدر من الفوائد من العلاج.

Quinapril	Generic, Accupril
Ramipril	Generic, Altace
Trandolapril	Generic, Mavik
ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS	
Candesartan	Atacand
Eprosartan	Generic, Teveten
Irbesartan	Generic, Avapro
Losartan	Generic, Cozaar
Olmesartan	Benicar
Telmisartan	Generic, Micardis
Valsartan	Diovan
BETA BLOCKERS	
Bisoprolol	Generic, Zebeta
Carvedilol	Generic, Coreg
Metoprolol	Generic, Lopressor, Toprol XL
Nebivolol	Bystolic
ALDOSTERONE ANTAGONISTS	
Eplerenone	Generic, Inspra
Spirolactone	Generic, Aldactone
OTHER DRUGS AND COMBINATIONS	

		Bosentan	Tracleer		
		Dapagliflozin	Farxiga		
		Empagliflozin	Jardiance		
		Hydralazine	Generic		
		Hydralazine plus isosorbide dinitrate	BiDil		
		Isosorbide dinitrate	Generic, Isordil		

إجابة دراسة الحالة

تعاني المريضة من انخفاض في نسبة القذف مع قصور القلب الانقباضي، وربما يكون ذلك نتيجة ثانوية لارتفاع ضغط الدم. يجب علاج قصور القلب لديها أولاً، ثم التحكم بعناية في ارتفاع ضغط الدم. عولجت في البداية بمدر للبول (فوروسيميد، 40 مجم مرتين يوميًا). في هذا العلاج، كانت تعاني من ضيق في التنفس أقل عند بذل مجهود ويمكنها أيضًا الاستلقاء بشكل مسطح دون ضيق في التنفس. تمت إضافة مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (إينالابريل، 20 مجم مرتين يوميًا)، وعلى مدار الأسابيع القليلة التالية استمرت في الشعور بالتحسن. نظرًا لاستمرار ضيق التنفس عند ممارسة الرياضة وتورم الكاحل الخفيف، تمت إضافة داباجليفلوزين 10 مجم يوميًا مع تحسن متواضع آخر. استقر ضغط الدم عند 140/90 مم زئبق، وسيتم تثقيف المريضة بشأن العلاقة بين ارتفاع 10 ضغط الدم لديها وقصور القلب والحاجة إلى تحسين التحكم في ضغط الدم. سيتم مراقبة الدهون في الدم، والتي هي حاليًا ضمن النطاق الطبيعي.

REFERENCES

أحمد أ. وآخرون: فعالية الديجوكسين في خفض معدل الوفيات لمدة عام واحد في قصور القلب المزمن في تجربة مجموعة أبحاث [PubMed: 19101235]. المجلة الأمريكية لأمراض القلب 2009؛ 103: 82

Corticosteroids: [P] Increased corticosteroid metabolism.

Cyclosporine: [P] Increased [cyclosporine](#) metabolism and possible decreased [carbamazepine](#) metabolism.

Dabrafenib: [NP] Increased [carbamazepine](#) metabolism.

Danazol: [P] Decreased [carbamazepine](#) metabolism.

Digitalis glycosides: [P] Increased [digoxin](#) elimination.

Enzalutamide: [P] Increased [carbamazepine](#) metabolism.

Eplerenone: [P] Increased metabolism of [eplerenone](#).

Ergot alkaloids: [P] Increased metabolism of ergot alkaloids.

Fluvoxamine: [NP] Decreased [carbamazepine](#) metabolism.

Estrogens: [P] Increased estrogen metabolism.

Everolimus: [P] Increased metabolism of [everolimus](#).

Haloperidol: [P] Increased [haloperidol](#) metabolism.

HMG-CoA reductase inhibitors: [P] Increased metabolism of [lovastatin](#), [simvastatin](#), and, to a lesser extent, [atorvastatin](#).

Isoniazid: [P] Decreased [carbamazepine](#) metabolism.

Ivosidenib: [NP] Increased [carbamazepine](#) metabolism.

Kinase inhibitors: [P] Increased metabolism of [abemaciclib](#), [acalabrutinib](#), [alectinib](#), [alpelisib](#), [asciminib](#), [axitinib](#), [belumosudil](#), [bosutinib](#), [brigatinib](#), [cabozantinib](#), [capmatinib](#), [ceritinib](#), [cobimetinib](#), [copanlisib](#), [crizotinib](#), [dabrafenib](#), [dasatinib](#), [duvelisib](#), [encorafenib](#), [entrectinib](#), [erdafitinib](#), [erlotinib](#), [fedratinib](#), [fostamatinib](#), [gefitinib](#), [gilteritinib](#), [ibrutinib](#), [idelalisib](#), [imatinib](#), [infigratinib](#), [lapatinib](#), [larotrectinib](#), [lorlatinib](#), [midostaurin](#), [mobocertinib](#), [neratinib](#), [nilotinib](#), [osimertinib](#), [pacritinib](#), [palbociclib](#), [pazopanib](#), [pemigatinib](#), [pexidartinib](#), [ponatinib](#), [regorafenib](#), [ribociclib](#), [ripretinib](#), [ruxolitinib](#), [selpercatinib](#), [sorafenib](#), [sunitinib](#), [tepotinib](#), [tivozanib](#), [tucatinib](#), [upadacitinib](#), [vandetanib](#), [vemurafenib](#), and [zanubrutinib](#). Decreased metabolism of [carbamazepine](#) by [ceritinib](#), [cobimetinib](#), [crizotinib](#), [dasatinib](#), [duvelisib](#), [erlotinib](#), [idelalisib](#), [imatinib](#), [lapatinib](#), [larotrectinib](#), [nilotinib](#), [pacritinib](#), [palbociclib](#), [regorafenib](#), [ribociclib](#), [tucatinib](#), and [ruxolitinib](#).

Lumacaftor: [P] Increased [carbamazepine](#) metabolism.

Macrolide antibiotics: [P] [Clarithromycin](#), [erythromycin](#), and [telithromycin](#) inhibit the elimination of [carbamazepine](#).

Mitotane: [NP] Increased [carbamazepine](#) metabolism.

Nefazodone: [NP] Decreased [carbamazepine](#) metabolism.

Opioid analgesics: [P] Increased elimination of [alfentanil](#), [fentanyl](#), [methadone](#), [oxycodone](#), and [sufentanil](#).

Phenytoin: [P] Increased [carbamazepine](#) and [phenytoin](#) metabolism.

Rifabutin: [P] Increased [carbamazepine](#) metabolism.

Rifampin: [P] Increased [carbamazepine](#) metabolism.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): [NE] [Fluoxetine](#) and [fluvoxamine](#) decrease [carbamazepine](#) metabolism.

Sirolimus: [P] Increased [sirolimus](#) metabolism.

St. John's wort: [P] Increased [carbamazepine](#) metabolism.

Tacrolimus: [P] Increased [tacrolimus](#) metabolism.

Theophylline: [NP] Increased [theophylline](#) metabolism.

See also Anticoagulants, oral; Antidepressants, tricyclic; Antineoplastic agents; Azole antifungals; Calcium channel blockers.

Ivabradine	Corlanor
Liraglutide	Victoza
Milrinone	Generic, Primacor
Nesiritide	Natrecor
Sacubitril plus valsartan	Entresto
Semaglutide	Ozempic

عدم تناول ثلاث وجبات منتظمة يوميا

Anker SD et al: Empagliflozin كسر القذف مع الحفاظ على قصور القلب في. N Engl J Med 2021385:1451؛
[PubMed: 34449189]

UpToDate 2022. بورلاوج بي ايه، كولوتشي دلبيو اس: علاج وتوقع فشل القلب مع الحفاظ على كسر القذف
<http://www.UpToDate.com>.

بورج آر سي وآخرون: الديجوكسين يقلل من مدة دخول المستشفى لمدة 30 يومًا لجميع الأسباب لدى المرضى الأكبر سنًا المصابين
بقصور القلب الانقباضي المزمن. المجلة الأمريكية للطب 2013؛ 126: 701 [PubMed: 23490060]

براونوالد إي: الجليفلوزينات في علاج أمراض القلب والأوعية الدموية. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2022؛ 386:2024
35613023 [PubMed:

Cleland JCF et al: مجلة نيو إنجلاند الطبية. معدل الإصابة والوفيات في قصور القلب. تأثير إعادة مزامنة القلب على معدل الإصابة والوفيات في قصور القلب. مجلة نيو إنجلاند الطبية: تجربة:
2005352:1539؛ [PubMed: 15753115]

Cleland JCF et al: تجربة: تأثيرات منشط الميوسين القلبي، أوميكامتيف ميكاريبييل، على وظيفة القلب في قصور القلب الانقباضي: تجربة:
مزدوجة التعمية، خاضعة للتحكم الوهمي، متقاطعة، من المرحلة الثانية. لانسييت 2011؛ 378: 676 [PubMed: 21856481]

Colucci WS: نظرة عامة على إدارة قصور القلب مع انخفاض كسر القذف لدى البالغين: UpToDate 2022.
<http://www.UpToDate.com>.

UpToDate، 2022. كولوٲشي دبلو إس: علاج قصور القلب الحاد غير المعوض: علاجات محددة
<http://www.UpToDate.com>.

[PubMed: إلسون دي إم، فيلكر جي إم: العلاج بمدرات البول في قصور القلب. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2017؛ 377:1964-29141174]

Fitchett D et al: نتائج قصور القلب مع إمبراغليفلوزين في المرضى المصابين بداء السكري من النوع 2 المعرضين لخطر الإصابة: نتائج تجربة EMPAREG OUTCOME. 1526:37؛2016. مجلة القلب الأوروبية [PubMed: 26819227]

Hasenfuss G, Teerlink JR: عوامل التقلص العضلي القلبي: العوامل الحالية والاتجاهات المستقبلية. مجلة القلب الأوروبية. 201132:1838. [PubMed: 21388993]

Heidenreich PA et al: 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2022;145:e895. [PubMed: 35363499]

Kozhuharov N et al: تأثير استراتيجية توسيع الأوعية الدموية الشاملة مقابل الرعاية المعتادة على معدل الوفيات وإعادة دخول GALACTIC العشوائية السريرية. JAMA 2019؛ 322: 2292. [PubMed: 31846016]

علاج تسمم الحمل لدى النساء المصابات بعامل شبيه (Fab) لام جي كيه وآخرون: شظية جسم مضاد للديجوكسين، ربط المستضد. المجلة الأمريكية لأمراض النساء والتوليد 2013؛119:209. DEEP بالديجيتاليس: تحليل ثانوي لتجربة

Lingrel JB: الأهمية الفسيولوجية لموقع ارتباط السترويدات القلبية/الأوبايين بـ Na, KATPase. Annu Rev Physiol 201072:395. [PubMed: 20148682]

Lothar A, Hein L: علم الأدوية لعلاج قصور القلب: من العلوم الأساسية إلى العلاجات الجديدة. Pharmacol Ther 2016166:136. [PubMed: 27456554]

مارسو إس بي وآخرون: ليراجلوتيد والنتائج القلبية الوعائية في مرض السكري من النوع 2. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2016؛311:375. [PubMed: 27295427]

Mullens W et al: الأسييتازولاميد في قصور القلب الحاد المعوض مع زيادة حجم الدم. N Engl J Med 2022387:1185. [PubMed: 36027559]

- Mahtani KR et al: تقليل تناول الملح لعلاج قصور القلب: مراجعة منهجية. JAMA Intern Med 2018;178:1693-1699. [PubMed: 30398532]
- Metra M et al: تأثيرات السيريلاكسين في المرضى المصابين بقصور القلب الحاد. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2019;381:716-724. [PubMed: 31433919]
- JAMA 2020;324:488-495. مورفي إس بي، إبراهيم إس إي، جانوزي جيه إل: قصور القلب مع انخفاض كسر القذف: مراجعة منهجية. [PubMed: 32749493]
- Mol Interv 2008;36:1-10. نيومان را وآخرون: الجلوكوسيدات القلبية كعوامل علاجية جديدة للسرطان. [PubMed: 18332483]
- Packer M et al: تأثير عقار أولاريتيد على معدل الوفيات القلبية الوعائية في حالات قصور القلب الحاد. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2017;376:1956-1964. [PubMed: 28402745]
- Papi L et al: تسمم غير متوقع مزدوج قاتل من نبات الدفلى. Am J Forensic Med Pathol 2012;33:93-97. [PubMed: 21926903]
- باري تي جيه وآخرون: تأثيرات جرعة نيوريجولين جي جي إف 2 (سيماجليرمين ألفا) وتكرار العلاج على وظيفة البطين الأيسر لدى المرضى بعد احتشاء عضلة القلب. مجلة الأدوية الأوروبية 2017;76:796-802. [PubMed: 27993643]
- Ponikowski P et al: 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2016;18:2129-2162.
- Pöss J, Link M, Böhm M: العلاج الدوائي لقصور القلب الحاد: العلاج الحالي والأهداف الجديدة. Clin Pharmacol Ther 2013;94:499-507. [PubMed: 23863875]
- Redfield MM, Borlaug BA: قصور القلب مع الحفاظ على كسر القذف. JAMA 2023;329:827-835. [PubMed: 36917048]
- Samsky MD et al: صدمة قلبية بعد احتشاء عضلة القلب الحاد. JAMA 2021;326:1840-1848. [PubMed: 34751704]
- Singh AK, Singh R: مراجعة منهجية وتحليل تلوي للدراسات: SGLT2 دخول المستشفى بسبب قصور القلب باستخدام مثبتات. Expert Rev Clin Pharmacol 2019;12:299-310. [PubMed: 30817235]

سليمان إس دي وآخرون: تثبيط أنجيوتنسين بريليزين في قصور القلب مع الحفاظ على كسر القذف. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2019؛ ودوره في أمراض القلب (RyR2) تاور واي، فريشمان دبليو إتش: مستقبل الريانودين القلبي [PubMed: 31475794] 381: 1609. [PubMed: 15831148] مجلة كارديول ريف 2005؛ 13: 142

تأثير كسر القذف على النتائج السريرية لدى المرضى الذين عولجوا باستخدام أوميكامتيف ميكارييلي في Teerlink JR et al: GALACTICHF. J Am Coll Cardiol 202178:97؛. [PubMed: 34015475]

استئصال الرجفان الأذيني بالقسطرة لدى المرضى المصابين بقصور القلب: تحليل تلوي للتجارب العشوائية Turagam MK et al: الخاضعة للرقابة. Ann Intern Med 2019170:41؛. [PubMed: 30583296]

تثبيط أنجيوتنسين بريليزين في قصور القلب الحاد المتدهور. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2019؛ 380: 539 Velazquez EJ et al: [PubMed: 30415601]

يانسي سي دبليو وآخرون: تحديث 2017 الذي ركز على العلاج الدوائي الجديد لقصور القلب من قبل الجمعية الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية/جمعية القلب الأمريكية: تحديث لإرشادات الجمعية الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية لعام 2013

إدارة قصور القلب: تقرير صادر عن فريق عمل الكلية الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية المعني بالمبادئ التوجيهية e137. [PubMed: 28455343] للممارسة السريرية وجمعية قصور القلب الأمريكية. الدورة 2017؛ 136

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل الرابع عشر: العوامل المستخدمة في عدم انتظام ضربات القلب

روبرت د. هارفي؛ أوغسطس أو. جرانت

CASE STUDY

دراسة الحالة

تأتي معلمة متقاعدة تبلغ من العمر 69 عامًا ولديها تاريخ من الخفقان وضيق التنفس المتقطع والتعب منذ شهر واحد. ولديها تاريخ (bpm) رجفانًا أذينيًا مع استجابة بطينية تبلغ 122 نبضة في الدقيقة (ECG) من ارتفاع ضغط الدم. يُظهر تخطيط كهربية القلب وعلامات تضخم البطين الأيسر. يتم إعطاؤها مضاد التخثر ريفاروكسابان وبدأت في تناول ميتوبرولول ممتد المفعول بجرعة 50 مجم / يوم. بعد 7 أيام، يعود إيقاعها إلى إيقاع الجيوب الأنفية الطبيعي تلقائيًا. ومع ذلك، على مدار الشهر التالي، استمرت في المعاناة من الخفقان المتقطع والتعب. يوثق تسجيل تخطيط كهربية القلب المستمر على مدى فترة 48 ساعة نوبات الرجفان %الأذيني بمعدلات ضربات قلب تتراوح بين 88 و 114 نبضة في الدقيقة. يظهر مخطط صدى القلب نسبة قذف البطين الأيسر 38 (طبيعية $\leq 60\%$) دون أي خلل موضعي في حركة الجدار. في هذه المرحلة، هل ستبدأ العلاج بدواء مضاد لاضطراب النظم للحفاظ على إيقاع الجيوب الأنفية الطبيعي، وإذا كان الأمر كذلك، فما هو الدواء الذي ستختاره؟

إن عدم انتظام ضربات القلب مشكلة شائعة في الممارسة السريرية، حيث يحدث في ما يصل إلى 25% من المرضى الذين يعالجون بالديجيتاليس، و50% من المرضى الذين يخضعون للتخدير، وأكثر من 80% من المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب الحاد. وقد يتطلب عدم انتظام ضربات القلب العلاج لأن الإيقاعات السريعة أو البطيئة أو غير المتزامنة يمكن أن تقلل من الناتج القلبي. وقد تؤدي بعض حالات عدم انتظام ضربات القلب إلى حدوث اضطرابات نظمية أكثر خطورة أو حتى مميتة؛ على سبيل المثال، يمكن أن تؤدي الاستقطابات البطينية المبكرة إلى الرجفان البطيني. وفي مثل هؤلاء المرضى، قد تكون الأدوية المضادة لاضطرابات ضربات القلب منقذة للحياة. من ناحية أخرى، أدت مخاطر الأدوية المضادة لاضطرابات ضربات القلب - وخاصة حقيقة أنها يمكن أن تؤدي إلى حدوث عدم انتظام ضربات القلب المميت في بعض المرضى - إلى إعادة تقييم مخاطرها وفوائدها النسبية. وبشكل عام، يجب تجنب علاج عدم انتظام ضربات القلب بدون أعراض أو أعراض طفيفة لهذا السبب.

يمكن علاج عدم انتظام ضربات القلب بالأدوية التي تمت مناقشتها في هذا الفصل والعلاجات غير الدوائية مثل أجهزة تنظيم ضربات القلب، وتقييم نظم القلب، والاستئصال بالقسطرة، والجراحة. يصف هذا الفصل علم الأدوية للأدوية التي تقمع عدم انتظام ضربات

القلب من خلال العمل المباشر على غشاء الخلية القلبية. تتم مناقشة طرق العلاج الأخرى بإيجاز (انظر المربع: العلاج غير الدوائي
(لاضطرابات ضربات القلب، لاحقًا في الفصل

العلاج غير الدوائي لاضطرابات نظم القلب

لقد تم الاعتراف منذ أكثر من 100 عام بأن إعادة الدخول في النماذج البسيطة المختبرية (مثل حلقات الأنسجة الموصلة) كانت تنقطع بشكل دائم عن طريق قطع دائرة إعادة الدخول. يتم تطبيق هذا المفهوم الآن في عدم انتظام ضربات القلب مع مسارات تشريحية محددة - مثل إعادة الدخول الأذيني البطيني باستخدام مسارات إضافية، وإعادة دخول العقدة الأذينية البطينية، والرجفان الأذيني، وبعض أشكال عدم انتظام ضربات القلب البطيني - عن طريق العلاج باستخدام استئصال القسطرة بالترددات الراديوية أو البرودة الشديدة، الاستئصال بالتبريد. يمكن إجراء رسم خرائط لمسارات إعادة الدخول والاستئصال عن طريق قسطرة يتم إدخالها إلى القلب من الشرايين والأوردة الطرفية. أظهرت الدراسات أيضًا أن الرجفان الأذيني الانتبائي والمستمر قد ينشأ من واحد أو أكثر من الأوردة الرئوية. يمكن علاج كلا النوعين من الرجفان الأذيني عن طريق عزل الأوردة الرئوية كهربائيًا باستخدام الترددات الراديوية أو العلاج بالتبريد أو أثناء جراحة القلب المصاحبة. ولأن العلاج بالقسطرة يمكن أن يشفي الرجفان الأذيني بشكل دائم في كثير من الأحيان، ولأنه لا ينطوي على آثار جانبية للأدوية، فقد أصبح علاجًا شائعًا جدًا للرجفان الأذيني المزمن.

وهناك شكل آخر من أشكال العلاج غير الدوائي يتمثل في جهاز مزيل الرجفان القابل للزرع، وهو جهاز قادر على اكتشاف وعلاج اضطرابات نظم القلب القاتلة المحتملة مثل الرجفان البطيني. ويستخدم جهاز مزيل الرجفان القابل للزرع الآن على نطاق واسع في علاج المرضى الذين تم إنعاشهم من اضطرابات نظم القلب هذه، وقد أظهرت العديد من التجارب أن علاج جهاز مزيل الرجفان القابل للزرع يقلل من الوفيات بين المرضى المصابين بمرض الشريان التاجي الذين يعانون من كسر الكفد $\geq 30\%$ وبين المرضى الذين يعانون من قصور القلب من الدرجة الثانية أو الثالثة وليس لديهم تاريخ سابق من اضطرابات نظم القلب. ويعكس الاستخدام المتزايد للعلاجات المضادة لاضطرابات نظم القلب غير الدوائية التقدم المحرز في التكنولوجيات ذات الصلة والتقدير المتزايد لمخاطر العلاج الطويل الأمد بالأدوية المتاحة حاليًا.

ELECTROPHYSIOLOGY OF NORMAL CARDIAC RHYTHM

تنشأ النبضة الكهربائية التي تسبب انقباض القلب الطبيعي على فترات منتظمة في العقدة الجيبية الأذينية (الشكل 1-14)، وعادةً بتردد يتراوح بين 60-100 نبضة في الدقيقة. وتنتشر هذه النبضة بسرعة عبر الأذنين وتدخل العقدة الأذينية البطينية، التي تعد عادةً المسار الوحيد للتوصيل بين الأذنين والبطينين. ويكون التوصيل عبر العقدة الأذينية البطينية بطيئًا، إذ يتطلب حوالي 0.15 ثانية (يوفر هذا التأخير الوقت اللازم لانقباض الأذنين لدفع الدم إلى البطينين). ثم تنتشر النبضة عبر نظام هيس بوركينجي وتغزو جميع أجزاء البطينين، بدءًا من السطح الشغافي بالقرب من القمة وانتهاءً بالسطح التاموري عند قاعدة القلب. ويكتمل تنشيط عضلة القلب البطينية بالكامل في أقل من 0.1 ثانية. ونتيجة لذلك، يكون انقباض البطين متزامنًا وفعالًا من الناحية الديناميكية الدموية. تمثل عدم انتظام ضربات القلب نشاطًا كهربائيًا ينحرف عن الوصف أعلاه نتيجة لخلل في بدء النبضة و/أو انتشار النبضة.

تمثيل تخطيطي للقلب والنشاط الكهربائي الطبيعي للقلب (التسجيلات داخل الخلايا من المناطق المشار إليها وتخطيط كهربية القلب وخلايا بوركنجي نشاط منظم ضربات القلب (استقطاب (AV) والعقدة الأذينية البطينية (SA) تُظهر العقدة الجيبية الأذينية (ECG)). P الطور الرابع). يُعد تخطيط كهربية القلب مظهرًا على سطح الجسم لموجات استقطاب وإعادة استقطاب القلب. يتم توليد الموجة من خلال إعادة T من خلال استقطاب العضلات البطينية، ويتم توليد الموجة QRS من خلال استقطاب الأذنين، ويتم توليد إلى الوقت المطلوب QRS هي مقياس لوقت التوصيل من الأذنين إلى البطين، وتشير مدة PR استقطاب البطين. وبالتالي، فإن فترة مدة جهد الفعل البطيني QT لتنشيط جميع خلايا البطين (أي وقت التوصيل داخل البطين). تعكس فترة

Ionic Basis of Membrane Electrical Activity

(Na+) إن الاستثارة الكهربائية للخلايا القلبية هي وظيفة التوزيع غير المتساوي للأيونات عبر الغشاء البلازمي - وخاصة الصوديوم والنفاذية النسبية للغشاء لكل أيون. يتم إنشاء التدرجات من خلال آليات - (Cl-) والكلوريد (Ca2+) والكالسيوم (K+) والبوتاسيوم النقل التي تحرك هذه الأيونات عبر الغشاء ضد تدرجات تركيزها. وأهم آليات النقل هذه هي مضخة الصوديوم/البوتاسيوم/الأدينوزين ثلاثي الفوسفات، أو مضخة الصوديوم، الموصوفة في الفصل 13. وهي مسؤولة عن الحفاظ على تركيز الصوديوم داخل الخلايا منخفضًا وتركيز البوتاسيوم داخل الخلايا مرتفعًا بالنسبة لتركيزاتها خارج الخلايا. تحافظ آليات النقل الأخرى على تدرجات الكالسيوم والكلوريد.

،نتيجة للتوزيع غير المتساوي، عندما يصبح الغشاء نافذًا لأيون معين، يميل هذا الأيون إلى التحرك لأسفل تدرج تركيزه. ومع ذلك نظرًا لطبيعته المشحونة، تتأثر حركة الأيون أيضًا بالاختلافات في الشحنة الكهربائية عبر الغشاء، أو الجهد عبر الغشاء. يشار إلى فرق لهذا الأيون، وبالنسبة للكاتيون أحادي التكافؤ عند درجة (E_{ion}) الجهد الكافي لتعويض أو موازنة تدرج تركيز أيون باسم جهد التوازن: حرارة فيسيولوجية، يمكن حسابه بواسطة نسخة معدلة من معادلة نيرنست

$$E_{ion} = 61 \times \log\left(\frac{C_e}{C_i}\right)$$

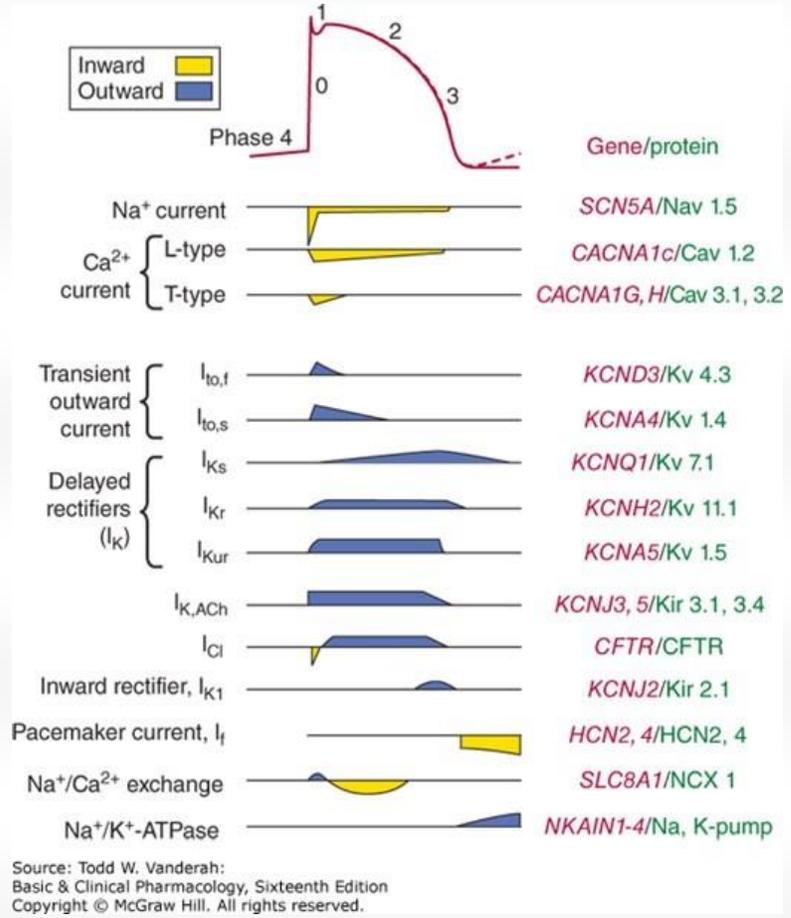
هما تركيزات الأيونات خارج الخلية وداخلها على التوالي. وبالتالي، فإن حركة الأيون عبر غشاء الخلية هي دالة على الفرق C_e و C_i حيث بين الجهد عبر الغشاء والجهد المتوازن. يُعرف هذا أيضًا باسم "التدرج الكهروكيميائي" أو "القوة الدافعة"

إن النفاذية النسبية للغشاء للأيونات المختلفة تحدد الجهد عبر الغشاء. ومع ذلك، فإن الأيونات التي تساهم في هذا الاختلاف في الجهد غير قادرة على الانتشار بحرية عبر الغشاء الدهني للخلية. وتعتمد نفاذيتها على القنوات المائية (بروتينات محددة تشكل المسام). وتوضح الشكل 14-2 القنوات الأيونية التي يُعتقد أنها تساهم في الجهد الفعل القلبي. ومعظم القنوات أيونية النوعية نسبيًا ويتم التحكم في التيار الناتج عن تدفق الأيونات من خلالها بواسطة "بوابات" (أجزاء مرنة من سلاسل الببتيد التي تشكل بروتينات القناة). ويُعتقد أن قنوات الصوديوم والكالسيوم وبعض قنوات البوتاسيوم لها نوعان من البوابات - واحدة تفتح القناة أو تنشطها

وأخرى تغلقها أو تعطلها. وبالنسبة لغالبية القنوات المسؤولة عن الجهد الفعل القلبي، يتم التحكم في حركة هذه البوابات من خلال تغيرات الجهد عبر غشاء الخلية؛ أي أنها حساسة للجهد. ومع ذلك، فإن بعض القنوات هي في الأساس ربيطة وليست بوابات جهد علاوة على ذلك، يمكن تعديل نشاط العديد من قنوات الأيونات ذات الجهد الكهربائي من خلال مجموعة متنوعة من العوامل الأخرى، بما في ذلك تركيزات الأيونات النافذة، ونشاط التمثيل الغذائي للأنسجة، ومسارات إشارات الرسول الثانوي.

الشكل 14-2

رسم تخطيطي لتغيرات نفاذية الأيونات وعمليات النقل التي تحدث أثناء جهد الفعل. يشير اللون الأصفر إلى الداخل التيارات الغشائية (المستقطبة)؛ يشير اللون الأزرق إلى التيارات الغشائية الخارجية (المستقطبة من جديد). تم تحديد أنواع فرعية متعددة من تيارات البوتاسيوم والكالسيوم، مع حساسيات مختلفة للأدوية المحظورة. يسرد الجانب الأيمن من الشكل الجينات والبروتينات المسؤولة عن كل نوع من القنوات أو الناقلات.



إن المضخات والمبادلات التي تساهم بشكل غير مباشر في جهد الغشاء عن طريق إنشاء تدرجات أيونية (كما تمت مناقشته أعلاه) يمكن أن تساهم أيضًا بشكل مباشر بسبب التيار الذي تولدها من خلال التبادل غير المتساوي للأيونات المشحونة عبر الغشاء. يشار خلال معظم جهد (NCX) إلى مثل هذه الناقلات بأنها "مولدة للكهرباء". ومن الأمثلة المهمة على ذلك مبادل الصوديوم والكالسيوم الفعّل القلبي، يربط هذا المبادل حركة أيون كالسيوم واحد خارج الخلية لكل ثلاثة أيونات صوديوم تتحرك إلى الداخل، وبالتالي يولد تيارًا صافياً داخلياً أو مزيلاً للاستقطاب. على الرغم من أن هذا التيار يكون صغيراً عادةً أثناء الانبساط، عندما تكون تراكيز الكالسيوم داخل الخلايا منخفضة، فإن الإطلاق التلقائي للكالسيوم من مواقع التخزين داخل الخلايا يمكن أن ينشط آلية التبادل هذه، مما يولد تياراً مزيلاً للاستقطاب يساهم في نشاط جهاز تنظيم ضربات القلب بالإضافة إلى الأحداث المسببة لاضطراب النظم والتي تسمى الاستقطابات اللاحقة المتأخرة (انظر أدناه).

The Active Cell Membrane

في الخلايا الأذينية والبطينية، يكون جهد الغشاء الانبساطي (المرحلة 4) مستقرًا جدًا عادةً. وذلك لأنه يهيمن عليه نفاذية البوتاسيوم وهذا يحافظ على جهد الغشاء بالقرب من (IK1) أو توصيله والتي ترجع إلى نشاط القنوات التي تولد تيار بوتاسيوم مصحح للداخل كما يفسر سبب وجود (مليمول/لتر $K_i = 150$ مليمول/لتر و $K_e = 5$ حوالي 90 مللي فولت عندما يكون) EK، جهد توازن البوتاسيوم تأثيرات كبيرة للتغيرات الصغيرة في تركيز البوتاسيوم خارج الخلايا على جهد الغشاء الساكن لهذه الخلايا. على سبيل المثال، يؤدي زيادة البوتاسيوم خارج الخلايا إلى تحويل جهد التوازن في اتجاه إيجابي، مما يتسبب في إزالة استقطاب جهد الغشاء الساكن. ومع ذلك، من المهم ملاحظة أن البوتاسيوم فريد من نوعه حيث يمكن للتغيرات في التركيز خارج الخلايا أن تؤثر أيضًا على نفاذية قنوات البوتاسيوم والتي يمكن أن تنتج بعض التأثيرات غير البديهية (انظر المربع: تأثيرات البوتاسيوم)

تأثيرات البوتاسيوم

يمكن أن يكون للتغيرات في البوتاسيوم في المصل تأثيرات عميقة على النشاط الكهربائي للقلب. يمكن أن تؤدي زيادة البوتاسيوم في، إذا كان الاستقطاب كبيرًا بدرجة كافية. EK المصل، أو فرط بوتاسيوم الدم، إلى استقطاب جهد الغشاء الساكن بسبب التغيرات في فقد يؤدي ذلك إلى تعطيل بعض قنوات الصوديوم، مما يؤدي إلى زيادة مدة الفترة المقاومة وتباطؤ انتشار النبضات. وعلى العكس من ذلك، فإن انخفاض البوتاسيوم في المصل، أو

نقص بوتاسيوم الدم، يمكن أن يؤدي إلى فرط استقطاب جهد الغشاء الساكن. يمكن أن يؤدي هذا إلى زيادة نشاط جهاز تنظيم ضربات القلب بسبب زيادة تنشيط قنوات جهاز تنظيم ضربات القلب، وخاصة في أجهزة تنظيم ضربات القلب الكامنة (على سبيل المثال، خلايا بوركينجي)، والتي تكون أكثر حساسية للتغيرات في البوتاسيوم في المصل من خلايا جهاز تنظيم ضربات القلب الطبيعية.

بالإضافة إلى التأثيرات على التدرج الكهروكيميائي للبوتاسيوم، يمكن للتغيرات في البوتاسيوم في المصل أن تنتج أيضًا تأثيرات تبدو متناقضة إلى حد ما، وخاصة فيما يتعلق بمدة جهد الفعل. وذلك لأن التغيرات في البوتاسيوم في المصل تؤثر أيضًا على تدرج البوتاسيوم.

الموصلية (زيادة البوتاسيوم تزيد الموصلية، في حين أن انخفاض البوتاسيوم يقلل الموصلية)، وهذا التأثير غالبًا ما يكون تسود هذه الظاهرة. ونتيجة لذلك، يمكن لفرط بوتاسيوم الدم أن يقلل من مدة الجهد المحتمل، ويمكن لنقص بوتاسيوم الدم أن يطيل مدة الجهد المحتمل. ومن المحتمل أن يساهم تأثير البوتاسيوم هذا في الزيادة الملحوظة في الحساسية لعوامل مضادات عدم انتظام ضربات القلب التي تحجب قنوات البوتاسيوم (الكينيدين أو السوتالول) أثناء نقص بوتاسيوم الدم، مما يؤدي إلى إطالة جهد الفعل بشكل ملحوظ والميل إلى التسبب في عدم انتظام ضربات القلب على شكل تورساد دي بوينت

ومن وجهة نظر وظيفية، يمكن وصف سلوك القنوات (INa) إن الارتفاع (المرحلة 0) لجهد الفعل يرجع إلى تيار الصوديوم الداخلي المسؤولة عن هذا التيار من حيث ثلاث حالات (الشكل 14-3). ومن المعروف الآن أن هذه الحالات تمثل في الواقع تكوينات مختلفة لقنوات الصوديوم (m) لبروتين القناة. يؤدي استقطاب الغشاء بواسطة نبضة تنتشر من الخلايا المجاورة إلى فتح بوابات التنشيط (انظر الشكل 14-3، الوسط)، وتزداد نفاذية الصوديوم بشكل ملحوظ. ثم يصبح الصوديوم خارج الخلية قادرًا على الانتشار إلى أسفل حوالي (ENa)، تدرجه الكهروكيميائي داخل الخلية، مما يتسبب في تحرك جهد الفعل الغشائي بسرعة كبيرة نحو جهد توازن الصوديوم (ملي مول/لتر). ونتيجة لذلك، تكون أقصى سرعة للارتفاع لجهد الفعل Nai = 10 ملي مول/لتر و Nae = 140 ملي فولت عندما +70 h عند إزالة الاستقطاب يتبعه على الفور إغلاق بوابات m سريعة جدًا. إن هذا التدفق المكثف للصوديوم قصير جدًا لأن فتح بوابات وتعطيل هذه القنوات (انظر الشكل 14-3، على اليمين). يساهم هذا التعطيل في مرحلة إعادة الاستقطاب المبكرة لجهد الفعل (المرحلة 1). في بعض الخلايا العضلية القلبية، ترجع المرحلة 1 أيضًا إلى زيادة قصيرة في نفاذية البوتاسيوم بسبب نشاط القنوات التي (Ito, f و Ito, s) تولد تيارات خارجية سريعة وبطيئة عابرة

الشكل 14-3

تمثيل تخطيطي لدورات قنوات الصوديوم عبر حالات تكوينية مختلفة أثناء جهد الفعل القلبي. تعتمد التحولات بين حالات الراحة تظهر الجهود النموذجية لكل h. وبوابة التعطيل بالرمز m والتنشيط والتعطيل على جهد الغشاء والوقت. تظهر بوابة التنشيط بالرمز حالة أسفل كل مخطط قناة كدالة للوقت. يشير الخط المنقط إلى ذلك الجزء من جهد الفعل الذي تكون فيه معظم قنوات الصوديوم غير نشطة كليًا أو جزئيًا وغير متاحة لإعادة التنشيط

قد يظل جزء صغير من قنوات الصوديوم التي يتم تنشيطها أثناء الصعود مفتوحًا بالفعل حتى المراحل اللاحقة من جهد الفعل، مما ومع ذلك، فإن الاستقطاب المستمر أثناء الهضبة (المرحلة 2) يرجع في المقام الأول إلى (INaL) يؤدي إلى توليد تيار صوديوم متأخر نشاط قنوات الكالسيوم. ولأن جهد التوازن للكالسيوم، مثل الصوديوم، إيجابي للغاية، فإن هذه القنوات تولد تيارًا داخليًا مزيلاً للاستقطاب. تنشيط قنوات الكالسيوم القلبية وتتوقف عن النشاط بطريقة تبدو مشابهة لقنوات الصوديوم، ولكن في حالة النوع الأكثر تحدث التحولات بشكل أبطأ وبجهود أكثر إيجابية. بعد التنشيط، تتوقف هذه القنوات في ("L" النوع) شيوعًا من قنوات الكالسيوم النهائية عن النشاط مما يقلل من نفاذية الكالسيوم، وتبدأ نفاذية البوتاسيوم في الزيادة، مما يؤدي إلى إعادة الاستقطاب النهائي (المرحلة 3) لجهد الفعل. هناك نوعان من قنوات البوتاسيوم مهمان بشكل خاص في إعادة الاستقطاب في المرحلة 3. إنها تولد ما، كما يتم مساعدة إعادة الاستقطاب (IKs) والتنشيط البطيء (IKr) يشار إليه باسم التيارات البوتاسيومية المؤجلة التنشيط السريع وخاصة في أواخر المرحلة 3، من خلال قنوات البوتاسيوم المؤجلة المسؤولة عن جهد الغشاء الساكن

من الجدير بالذكر أن تيارات البوتاسيوم المتأخرة من النوع المعدل تلعب أيضًا أدوارًا مهمة في إعادة استقطاب أنواع معينة من خلايا مهمًا بشكل خاص في إعادة استقطاب جهد (IKur) القلب. على سبيل المثال، يعد تيار البوتاسيوم المتأخر المنشط بسرعة فائقة

الذي تولدها (IK,ACh) الفعل الأذيني. كما يتأثر جهد الغشاء الساكن وإعادة استقطاب الخلايا العصبية الأذينية أيضًا بتيار البوتاسيوم القنويات التي يتحكم فيها الناقل العصبي الباراسمبثاوي الأستيل كولين.

تشبه خلايا بوركنجي الخلايا الأذينية والبطينية من حيث أنها تولد جهد فعل سريع الارتفاع بسبب نشاط قنوات الصوديوم. ومع ذلك على عكس الخلايا الأذينية والبطينية، فإن جهد الغشاء أثناء المرحلة الرابعة يظهر استقطابًا تلقائيًا. ويرجع هذا إلى وجود قنوات تنظيم لأن القنوات، (If) "ضربات القلب التي تولد تيارًا منظمًا لاستقطاب الخلايا إلى الداخل. يُشار إلى هذا أحيانًا باسم التيار "المضحك المعنية لها خاصية غير عادية تتمثل في تنشيطها عن طريق فرط استقطاب الغشاء. في بعض الظروف، يمكن لخلايا بوركنجي أن تعمل كمنظمات لضربات القلب عن طريق الاستقطاب تلقائيًا وبدء جهد فعل ينتشر بعد ذلك في جميع أنحاء عضلة القلب البطينية. ومع ذلك، في ظل الظروف العادية، يتم تحفيز جهد الفعل في خلايا بوركنجي بواسطة النبضات التي تنشأ في العقدة الأذينية الجيبية ويتم توصيلها إلى هذه الخلايا من خلال العقدة الأذينية البطينية.

يرجع نشاط تنظيم ضربات القلب في العقدة الجيبية الأذينية إلى الاستقطاب التلقائي أثناء المرحلة الرابعة من جهد الفعل أيضًا (انظر الشكل 14-1). يتوسط هذا الاستقطاب الانبساطي جزئيًا نشاط قنوات تنظيم ضربات القلب (إذا). ويُعتقد أيضًا أنه يرجع إلى التيار الداخلي الصافي الناتج عن مبادل الصوديوم والكالسيوم، والذي يتم تنشيطه عن طريق الإطلاق التلقائي للكالسيوم من مواقع التخزين داخل الخلايا. وعلى عكس جهد الفعل في خلايا بوركنجي، يؤدي الاستقطاب التلقائي في العقدة الجيبية الأذينية إلى إطلاق جهد الفعل، لأعلى والذي يرجع في المقام الأول إلى زيادة نفاذية الكالسيوم، وليس الصوديوم. ولأن قنوات الكالسيوم المعنية تفتح أو تنشط ببطء فإن أقصى سرعة صعود لجهد الفعل في خلايا العقدة الجيبية الأذينية تكون بطيئة نسبيًا. يحدث إعادة الاستقطاب عندما تغلق قنوات الكالسيوم لاحقًا بسبب عدم التنشيط وتفتح قنوات البوتاسيوم من النوع المصحح المتأخر.

تتضمن عملية مماثلة توليد إمكانات الفعل في العقدة الأذينية البطينية. على الرغم من أن المعدل الجوهري للاستقطاب الانبساطي التلقائي في العقدة الأذينية البطينية هو 100٪، إلا أن هذا المعدل لا يزال مرتفعًا. تكون العقدة الأذينية البطينية أسرع عادةً من الخلايا البركنجية، لكنها لا تزال أبطأ من معدل الاستقطاب في العقدة الأذينية البطينية لذلك، يتم تحفيز جهد الفعل في العقدة الأذينية البطينية عادةً بواسطة النبضات التي تنشأ في العقدة الأذينية البطينية وتنتقل إلى العقدة الأذينية البطينية عبر الأذنين. من المهم أن ندرك أن سرعة جهد الفعل الصاعد هي عامل رئيسي يحدد سرعة توصيل النبضات نظرًا لأن جهد الفعل الصاعد في خلايا العقدة الأذينية البطينية يتم توسطه بواسطة قنوات الكالسيوم، والتي تفتح أو تنشط ببطء نسبيًا، فإن توصيل النبضات عبر العقدة الأذينية البطينية يكون بطيئًا. يساهم هذا في التأخير بين انقباض الأذنين والبطين.

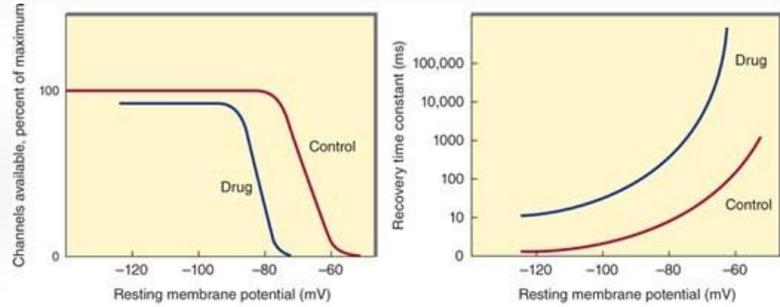
يتأثر النشاط الكهربائي في العقدة الجيبية الأذينية والعقدة الأذينية البطينية بشكل كبير بالجهاز العصبي اللاإرادي (انظر الفصل 6) يعمل التنشيط الودي لمستقبلات بيتا الأدرينالية على تسريع نشاط منظم ضربات القلب في العقدة الجيبية الأذينية وانتشار النبضات عبر العقدة الأذينية البطينية من خلال تعزيز نشاط منظم ضربات القلب وقناة الكالسيوم على التوالي. وعلى العكس من ذلك، يعمل التنشيط اللاودي لمستقبلات المسكارين على إبطاء نشاط منظم ضربات القلب وسرعة التوصيل عن طريق تثبيط نشاط هذه القنوات، وكذلك عن طريق زيادة توصيل البوتاسيوم عن طريق تشغيل قنوات البوتاسيوم المنشطة بالأستيل كولين.

The Effect of Membrane Potential on Excitability

إن العامل الرئيسي في الفسيولوجيا المرضية لاضطرابات نظم القلب وتأثيرات العوامل المضادة لاضطرابات نظم القلب هو العلاقة بين الجهد الغشائي والتأثير الذي يحدثه على القنوات الأيونية المسؤولة عن استثارة الخلية. فخلال هضبة جهد الفعل الأذيني أو البطيني أو خلية بوركينجي، يتم تعطيل معظم قنوات الصوديوم، مما يجعل الخلية مقاومة أو غير قابلة للإثارة. وعند إعادة الاستقطاب، يحدث مما يجعل القنوات متاحة مرة أخرى للإثارة. وهذه (h) وفقاً لمصطلحات الشكل 14-3، تُعاد فتح بوابات) التعافي من عدم التنشيط عملية تعتمد على الوقت والجهد. والوقت الفعلي المطلوب لتعافي عدد كافٍ من قنوات الصوديوم من عدم التنشيط حتى يمكن توليد استجابة جديدة منتشرة يسمى فترة المقاومة. ولا يحدث التعافي الكامل للاستثارة عادةً إلا بعد اكتمال إعادة استقطاب جهد الفعل وبالتالي، يمكن أن تتأثر المقاومة أو الاستثارة بعوامل تغير إما مدة جهد الفعل أو جهد الغشاء الساكن. يمكن أن تتأثر هذه العلاقة بشكل كبير أيضاً بفئات معينة من العوامل المضادة لاضطراب النظم. أحد الأمثلة على ذلك الأدوية التي تسد قنوات الصوديوم. يمكنها تقليل مدى ومعدل التعافي من عدم التنشيط (الشكل 14-4). يمكن أن تكون التغيرات في المقاومة الناتجة عن التعافي المتغير من عدم التنشيط أو مدة جهد الفعل المتغيرة مهمة في نشوء أو قمع بعض اضطرابات نظم القلب. يمكن أن يؤدي انخفاض عدد قنوات الصوديوم المتاحة إلى تقليل الاستثارة. في بعض الحالات، قد يؤدي ذلك إلى أن تصبح الخلية مقاومة تماماً أو غير قابلة للإثارة. في حالات أخرى، قد يكون هناك انخفاض في نفاذية الصوديوم القصوى. يمكن أن يقلل هذا من أقصى سرعة صعودية لجهد الفعل، مما سيؤدي بدوره إلى تقليل سرعة توصيل جهد الفعل

الشكل 14-4

تعتمد وظيفة قناة الصوديوم على جهد الغشاء الذي يسبق الحافز. على اليسار: يتم تحديد جزء قنوات الصوديوم المتاحة للفتح استجابةً لحافز بواسطة جهد الغشاء الذي يسبق الحافز مباشرة. ينتج الانخفاض في الجزء المتاح عند استقطاب جهد الراحة في غياب في القنوات اعتماداً على الجهد. يوضح المنحنى المسمى عقار تأثير عقار مخدر موضعي h عقار (منحنى التحكم) عن إغلاق بوابات مضاد لاضطراب النظم. يتم تعطيل معظم قنوات الصوديوم أثناء هضبة جهد الفعل. على اليمين: يعتمد الثابت الزمني للتعافي من عدم التنشيط بعد إعادة الاستقطاب أيضاً على جهد الراحة. في غياب العقار، يحدث التعافي في أقل من 10 مللي ثانية عند جهود راحة طبيعية (-85 إلى -95 مللي فولت). تتعافى الخلايا المستقطبة بشكل أبطأ (لاحظ المقياس اللوغاريتمي). في وجود دواء يمنع قنوات الصوديوم، يزداد ثابت زمن التعافي، ولكن الزيادة تكون أكبر بكثير عند الإمكانيات المستقطبة مقارنة بالإمكانات الأكثر سلبية



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

في الخلايا مثل تلك الموجودة في العقدة الجيبية الأذينية والعقدة الأذينية البطينية، حيث يتم تحديد الاستثارة من خلال توفر قنوات الكالسيوم، تكون الاستثارة أكثر حساسية للأدوية التي تسد هذه القنوات. ونتيجة لذلك، يمكن لحاصرات قنوات الكالسيوم أن تقلل من نشاط منظم ضربات القلب في العقدة الجيبية الأذينية وكذلك سرعة التوصيل في العقدة الأذينية البطينية.

MECHANISMS OF ARRHYTHMIAS

هناك العديد من العوامل التي قد تؤدي إلى تفاقم عدم انتظام ضربات القلب أو تعجيلها: نقص التروية، نقص الأكسجين، الحمض أو القلاء، اضطرابات الإلكتروليت، التعرض المفرط للكاتيكولامينات، التأثيرات اللاإرادية، سمية الأدوية (مثل الديجيتاليس أو الأدوية المضادة لاضطرابات ضربات القلب)، الإفراط في شد ألياف القلب، ووجود أنسجة متندبة أو مريضة. ومع ذلك، فإن جميع عدم انتظام ضربات القلب تنتج عن (1) اضطرابات في تكوين النبضات و/أو (2) اضطرابات في توصيل النبضات.

Disturbances of Impulse Formation

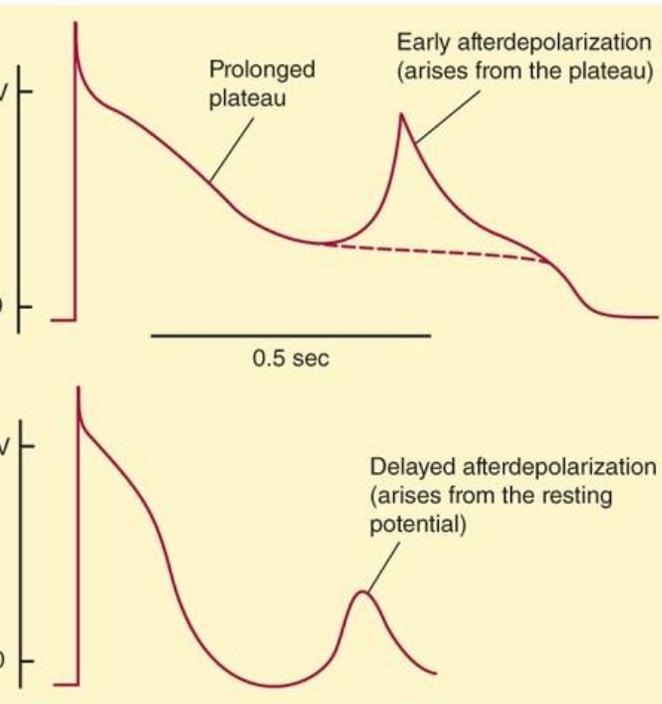
يتم تنظيم نشاط تنظيم ضربات القلب من خلال النشاط الودي والنشاط اللاودي (انظر أعلاه). لذلك، فإن العوامل التي تعاكس أو تعزز هذه التأثيرات يمكن أن تغير تكوين النبضات الطبيعي، مما يؤدي إلى بقاء القلب أو تسرع القلب. كما وجد أن الطفرات الجينية تعمل على تغيير نشاط تنظيم ضربات القلب الطبيعي.

في ظل ظروف معينة، يمكن أن تتولد نشاط غير طبيعي من أجهزة تنظيم ضربات القلب الكامنة، وهي الخلايا التي تظهر استقطابًا بطيئًا في المرحلة الرابعة حتى في ظل الظروف الطبيعية (على سبيل المثال، خلايا بوركنجي). وتكون هذه الخلايا عرضة بشكل خاص لنشاط جهاز تنظيم ضربات القلب المتسارع، وخاصة في ظل ظروف مثل نقص بوتاسيوم الدم. كما يمكن أن تكون الشذوذ في تكوين النبضات والتي تحدث أثناء المرحلة 3 من (EADs) نتيجة للاستقطاب اللاحق (الشكل 14-5). ويمكن أن تكون إما استقطابات لاحقة مبكرة والتي تحدث أثناء المرحلة 4. وعادة ما يتم تحفيز الاستقطاب اللاحقة المبكرة (DADs) جهد الفعل، أو استقطابات لاحقة متأخرة في QT بواسطة عوامل تطيل مدة جهد الفعل. وعندما يحدث هذا الإطالة في الخلايا البطينية، غالبًا ما يكون هناك زيادة مقابلة في فترة الطويلة الخلقية QT ويمكن أن يحدث مثل هذا التأثير بسبب الطفرات الجينية المرتبطة بمتلازمة (ECG) مخطط كهربية القلب

(انظر المربع: الأساس الجزيئي والوراثي لاضطرابات نظم القلب). يمكن لعدد من الأدوية (العوامل المضادة لاضطراب النظم وكذلك غير المضادة لاضطراب النظم) أن تنتج متلازمة فترة كيو تي "المكتسبة" أو المستحثة بالأدوية، والتي ترجع عادةً إلى حجب قنوات البوتاسيوم المؤجلة سريعة التنشيط. تتفاقم العديد من أشكال متلازمة فترة كيو تي بسبب عوامل أخرى تطيل مدة جهد الفعل، بما في ذلك نقص بوتاسيوم الدم وبطء معدل ضربات القلب. من ناحية أخرى، غالبًا ما تحدث متلازمة فترة كيو تي عندما يكون هناك تراكم زائد للكالسيوم داخل الخلايا (انظر الفصل 13)، وخاصة عند تسارع معدل ضربات القلب. يُعتقد أنها مسؤولة عن عدم انتظام ضربات القلب المرتبط بتسمم الديجيتاليس، وزيادة تحفيز الكاتيولامين، ونقص تروية عضلة القلب.

الشكل 5-14

هناك نوعان من النشاط غير الطبيعي، الاستقطاب المبكر (في الأعلى) والاستقطاب المتأخر (في الأسفل). وفي كلتا الحالتين، تنشأ الاستقطابات غير الطبيعية أثناء أو بعد جهد الفعل المثار بشكل طبيعي. لذلك يشار إليها غالبًا باسم الأتمة "المُحفَّزة"؛ أي أنها تتطلب جهد فعل طبيعي لبدء حدوثها.



Todd W. Vanderah:
Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الأساس الجزيئي والوراثي لاضطرابات نظم القلب

من الممكن الآن تحديد الأساس الجزيئي للعديد من اضطرابات نظم القلب الخلقية والمكتسبة. وأفضل مثال على ذلك هو عدم (الشكل 14-8)، والذي يرتبط بإطالة فترة torsades de pointes انتظام ضربات القلب البطيني المتعدد الأشكال المعروف باسم (خاصة عند بداية عدم انتظام ضربات القلب)، والإغماء، والموت المفاجئ. ويمثل هذا إطالة جهد الفعل لبعض خلايا البطين QT على الأقل (الشكل 14-1). ومن الناحية النظرية، يمكن أن يُعزى التأثير إما إلى زيادة التيار الداخلي (اكتساب الوظيفة) أو انخفاض التيار الخارجي (فقدان الوظيفة) أثناء هضبة جهد الفعل. ويُعتقد أن إطالة جهد الفعل تولد استقطابات لاحقة مبكرة (الشكل 14-14- torsades de pointes والتي تؤدي بعد ذلك إلى حدوث 5)

وقد حددت الدراسات الجينية الجزيئية ما يصل إلى 1400 طفرة مختلفة في 15 جيناً على الأقل من جينات القنوات الأيونية التي (KCNH2) تنتج متلازمة كيو تي الطويلة الخلقية (الجدول 14-1). تؤدي طفرات فقدان الوظيفة في جينات قنوات البوتاسيوم إلى انخفاض تيار الهضبة الخارجي، في حين تتسبب طفرات اكتساب الوظيفة في جين (KCNJ2) و (KCNQ1) و (KCNE1) و (KCNE2) و (SCN5A) قناة الصوديوم في زيادة تيار الهضبة الداخلي. تساهم الطفرات في جينات أخرى (CACNA1c) أو جين قناة الكالسيوم (SCN5A) قناة الصوديوم في تغيير النشاط الكهربائي من خلال آليات أكثر تعقيداً (مثل ANK2)

الطويلة يثير الآن احتمال تطوير QT إن تحديد الآليات الجزيئية الدقيقة التي تكمن وراء الأشكال المختلفة من متلازمات فترة علاجات محددة للأفراد الذين يعانون من تشوهات جزيئية محددة. والواقع أن عقار ميكسليتين الذي يعمل على حجب قنوات الطويلة الخلقية، في حين استُخدمت QT الصوديوم قادر على تصحيح المظاهر السريرية للنوع الفرعي الثالث من متلازمة فترة حاصرات بيتا لمنع عدم انتظام ضربات القلب الناجم عن التحفيز الودي لدى المرضى الذين يعانون من النوع الفرعي الأول من الطويلة QT متلازمة فترة

وقد تم التعرف أيضاً على الأساس الجزيئي للعديد من اضطرابات نظم القلب الخلقية الأخرى المرتبطة بالموت المفاجئ. وتم التعرف على ثلاثة أشكال على الأقل من متلازمة كيو تي القصيرة التي ترتبط بطفرات اكتساب الوظيفة في جينات قنوات البوتاسيوم يمكن أن يحدث تسرع القلب البطيني المتعدد الأشكال الكاتيولامي، وهو مرض يتميز. (KCNJ2) و (KCNQ1) و (KCNH2) المختلفة من البروتينات المعبر (CASQ2) و (hRyR2) بالإغماء الناجم عن الإجهاد أو الانفعال، بسبب طفرات في جينين مختلفين على الأقل عنها في الشبكة الساركوبلازمية التي تتحكم في توازن الكالسيوم داخل الخلايا. وقد تم ربط الطفرات في جينين مختلفين لقنوات الأيون بأشكال خلقية من متلازمة الجيوب الأنفية المريضة. وقد ارتبطت عدة أشكال من متلازمة بروجادا، التي تتميز (SCN5A) و (HCN4) الذي يتميز بضعف، (PCCD) بشكل مستمر، واضطراب التوصيل القلبي التدريجي ST بالرجفان البطيني المصاحب لارتفاع القطعة التوصيل في نظام هيس بوركينجي وحصار الحزمة اليمنى أو اليسرى مما يؤدي إلى حصار الأذيني البطيني الكامل، بطفرات فقدان ويحدث شكلاً واحداً على الأقل من أشكال الرجفان الأذيني العائلي بسبب طفرة اكتساب (SCN5A) الوظيفة في جين قناة الصوديوم (KCNQ1) الوظيفة في جين قناة البوتاسيوم

الجدول 14-1

الأساس الجزيئي والجيني لبعض اضطرابات نظم القلب

Type	Chromosome Involved	Defective Gene	Ion Channel or Proteins Affected	Result
LQT-1	11	KCNQ1	I _{Ks}	LF
LQT-2	7	KCNH2 (HERG)	I _{Kr}	LF
LQT-3	3	SCN5A	I _{Na}	GF
LQT-4	4	ANK2	Ankyrin-B ¹⁷	LF
LQT-5	21	KCNE1 ¹⁸	I _{Ks}	LF
LQT-6	21	KCNE2 ¹⁹	I _{Kr}	LF
LQT-7 ²⁰	17	KCNJ2	I _{Kir}	LF
LQT-8 ²¹	12	CACNA1C	I _{Ca}	GF
SQT-1	7	KCNH2	I _{Kr}	GF
SQT-2	11	KCNQ1	I _{Ks}	GF
SQT-3	17	KCNJ2	I _{Kir}	GF
CPVT-16	1	RYR2	Ryanodine receptor	GF
CPVT-2	1	CASQ2	Calsequestrin	LF
Sick sinus syndrome	15 or 3	HCN4 or SCN5A ⁷	I _f or I _{Na}	LF
Brugada syndrome	3	SCN5A	I _{Na}	LF
PCCD	3	SCN5A	I _{Na}	LF

¹⁷ Ankyrins are intracellular proteins that associate with a variety of transport proteins including Na⁺ channels, Na⁺/K⁺-ATPase, Na⁺, Ca²⁺ exchange, and Ca²⁺ release channels.

¹⁸ KCNE1 encodes an auxiliary subunit that together with the pore forming subunit encoded by KCNQ1 creates the functional channel responsible for I_{Ks}.

¹⁹ KCNE2 encodes an auxiliary subunit that together with the pore forming subunit encoded by KCNH2 creates the functional channel responsible for I_{Kr}.

²⁰ Also known as Andersen-Tawil syndrome; multisystem disorder, including periodic paralysis.

²¹ Also known as Timothy syndrome; multisystem disorder, including autism.

Familial atrial fibrillation	11	KCNQ1	I _{ks}	GF
------------------------------	----	-------	-----------------	----

داخل الخلايا Ca^{2+} عدم انتظام ضربات القلب البطيني متعدد الأشكال الكاتيكولاميني؛ قد تؤدي الطفرات في قناة إطلاق Ca^{2+} ، أثناء التحفيز Ca^{2+} في الشبكة الساركوبلازمية أو زيادة إطلاق Ca^{2+} العازل، كالكويسترين، إلى زيادة تسرب Ca^{2+} أو بروتين الأدرينالي، مما يتسبب في حدوث عدم انتظام ضربات القلب.

(SCN5A) تيار منظم ضربات القلب في الخلايا العقدية الجيبية الأذينية؛ وتتسبب الطفرات في جين قناة الصوديوم HCN4 يشفر 7 في حدوث عيوب في التوصيل.

متلازمة SQT، اضطراب التوصيل القلبي التقدمي؛ PCCD الطويلة؛ QT متلازمة، LQT فقدان الوظيفة؛ LF اكتساب الوظيفة؛ GF، القصيرة QT.

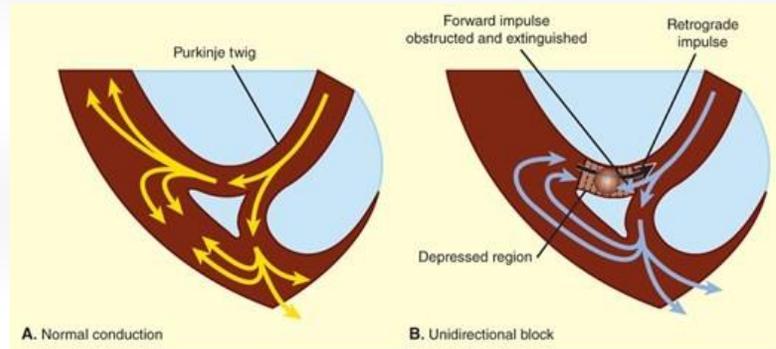
Disturbances of Impulse Conduction

يؤثر الشكل الأكثر شيوعًا لاضطراب التوصيل على العقدة الأذينية البطينية، مما يتسبب في درجات مختلفة من انسداد القلب. يمكن في تخطيط القلب PR أن تكون النتيجة تباطؤًا بسيطًا في انتشار النبضات عبر العقدة الأذينية البطينية، وهو ما ينعكس في زيادة فترة الكهربي. في الحالات القصوى، يمكن أن تكون النتيجة انسدادًا كاملاً للقلب، حيث لا يتم توصيل النبضات من الأذنين إلى البطينين في هذه الحالة، يجب توليد نشاط البطين بواسطة جهاز تنظيم ضربات القلب الكامن، مثل خلية بوركينجي، أو بواسطة جهاز تنظيم ضربات القلب الاصطناعي. نظرًا لأن العقدة الأذينية البطينية تكون عادةً تحت التأثير المنشط للجهاز العصبي السمبثاوي، مما يبطئ التوصيل، يمكن أحيانًا تخفيف انسداد الأذيني البطيني عن طريق عوامل مضادة للمسكارين مثل الأتروبين.

إن الشكل الخطير من أشكال اضطراب التوصيل يتضمن إعادة الدخول (المعروفة أيضًا باسم "حركة السيرك"). في هذه الحالة، تعود دفعة واحدة إلى مناطق القلب وتثيرها أكثر من مرة. قد يقتصر مسار الدفعة العائدة على مناطق صغيرة جدًا، مثل الأنسجة داخل العقدة الأذينية البطينية أو بالقرب منها أو حيث يلامس أحد ألياف بوركينجي جدار البطين (الشكل 14-6)، أو قد يشمل أجزاء كبيرة من الأذنين أو البطينين. يتم تحديد بعض أشكال إعادة الدخول تشريحيًا بشكل صارم. على سبيل المثال، في متلازمة وولف باركنسون وايت، تتكون دائرة إعادة الدخول من أنسجة الأذنين والعقدة الأذينية البطينية وأنسجة البطين ووصلة أذينية بطينية إضافية (حزمة كينت، مسار الالتفافية). اعتمادًا على عدد الرحلات ذهابًا وإيابًا عبر المسار الذي تقوم به دفعة عائدة قبل أن تموت، قد يتجلى عدم انتظام ضربات القلب في شكل نبضة واحدة أو بضع نبضات إضافية أو في شكل تسرع القلب المستمر. كما يمكن للنبضات الدائرية أن تطلق "نبضات فرعية" يمكن أن تنتشر إلى بقية أجزاء القلب. وفي حالات مثل الرجفان الأذيني أو البطيني، قد تتعرج دوائر إعادة الدخول المتعددة عبر القلب في مسارات عشوائية على ما يبدو، مما يؤدي إلى فقدان الانقباض المتزامن.

الشكل 14-6

مخطط تخطيطي لدائرة إعادة الدخول التي قد تحدث في فروع متفرعة صغيرة لنظام بوركينجي حيث تدخل جدار البطين. أ: عادة: تتفرع الإثارة الكهربائية حول الدائرة، وتنتقل إلى فروع البطين، وتنطفئ عند الطرف الآخر من الدائرة بسبب تصادم النبضات. ب: تتطور منطقة من الانسداد أحادي الاتجاه في أحد الفروع، مما يمنع انتقال النبضة التقدمية في موقع الانسداد، ولكن النبضة التراجعية قد تنتشر عبر موقع الانسداد إذا وجدت النبضة أنسجة قابلة للإثارة؛ أي أن فترة المقاومة أقصر من زمن التوصيل. ثم تعيد هذه النبضة إثارة الأنسجة التي مرت بها سابقاً، وينشأ عدم انتظام ضربات القلب عند إعادة الدخول.

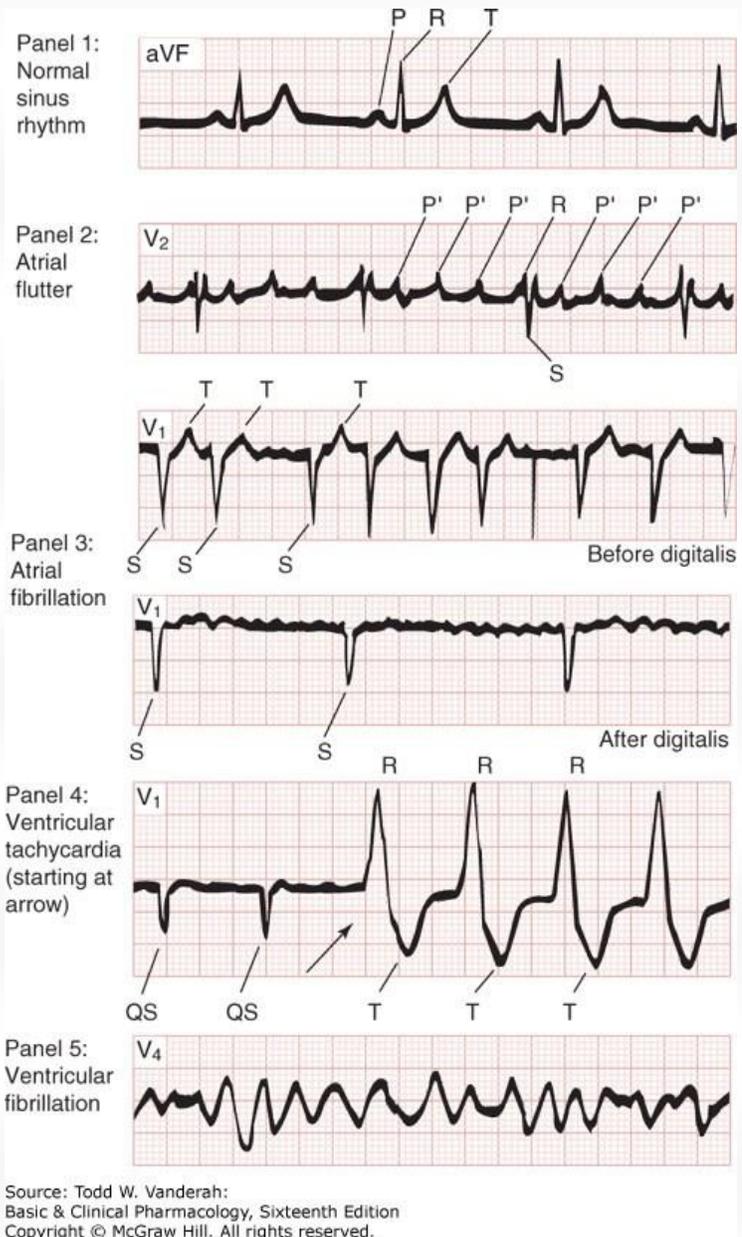


Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

يوضح الشكل 14-6 مثالاً لكيفية حدوث إعادة الدخول. في هذا السيناريو، هناك ثلاثة عناصر رئيسية: (1) الأول هو عائق (تشريحي أو فسيولوجي) أمام توصيل النبضات المتجانسة، وبالتالي إنشاء دائرة يمكن لجبهة الموجة المعاد دخولها أن تنتشر حولها. (2) العنصر الثاني هو كتلة أحادية الاتجاه في نقطة ما في الدائرة. أي أن شيئاً ما قد حدث بحيث يواجه النبض الذي يصل إلى الموقع في البداية أنسجة مقاومة. يمكن أن يحدث هذا في ظل ظروف مثل نقص التروية، والتي تسبب زيادة في البوتاسيوم خارج الخلية مما يؤدي إلى استقطاب جهد الغشاء الساكن جزئياً، مما يؤدي إلى إبطاء تعافي قناة الصوديوم من عدم التنشيط وإطالة فترة المقاومة في المنطقة المصابة. (3) أخيراً، يجب أن يكون وقت التوصيل حول الدائرة طويلاً بما يكفي بحيث بحلول الوقت الذي تعود فيه النبضة إلى الموقع بعد السفر حول العائق، لم تعد الأنسجة مقاومة. بعبارة أخرى، يجب أن يتجاوز زمن التوصيل حول الدائرة مدة الفترة المقاومة الفعالة في منطقة الحصار أحادي الاتجاه. تظهر مخططات كهربائية القلب التمثيلية لاضطرابات نظم القلب المهمة في الشكلين 14-7 و14-8.

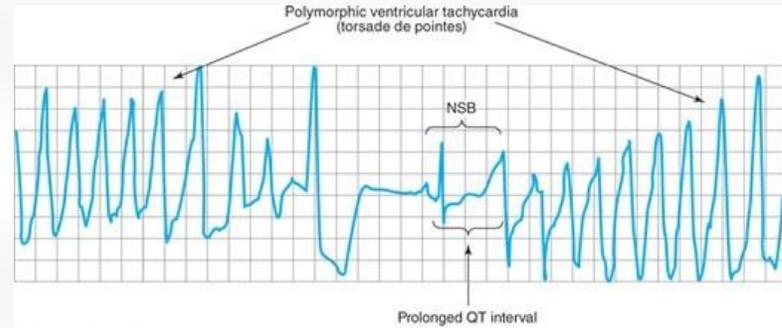
الشكل 14-7

مخططات كهربائية القلب لإيقاع جيبي طبيعي وبعض اضطرابات نظم القلب الشائعة. يتم وضع علامات على الانحرافات في كل سجل تخطيط كهربائي للقلب باستثناء اللوحة 5، حيث يكون النشاط الكهربائي غير منظم (P، Q، R، S، و T) الرئيسية Goldman MJ: Principles of Clinical Electrocardiography. 11th ed. New York: McGraw Hill 1982. (أعيد إنتاجها بإذن من



الشكل 8-14

تخطيط القلب لمريض مصاب بمتلازمة كيو تي الطويلة أثناء نوبتين من الالتواءات البطينية. يظهر تسرع القلب البطيني المتعدد الأشكال مع فترة كيو تي طويلة للغاية، تليها (NSB) في بداية التتبع ويتوقف تلقائيًا في منتصف اللوحة. يتبع ذلك نبضة جيبية طبيعية واحدة على الفور نوبة أخرى من تسرع القلب البطيني من نوع الالتواءات. تشمل الأعراض المعتادة الدوخة أو فقدان الوعي المؤقت



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

يمكن أن يحدث الانسداد أحادي الاتجاه نتيجة لإطالة مدة الفترة المقاومة بسبب تثبيط نشاط قنوات الصوديوم في الخلايا الأذينية والبطينية وخلايا بوركينجي. وفي العقدة الأذينية البطينية، قد يكون أيضًا نتيجة لانخفاض نشاط قنوات الكالسيوم. وقد تفعل الأدوية التي تلغي إعادة الدخول ذلك عن طريق تقليل الاستثارة بشكل أكبر عن طريق حجب قنوات الصوديوم (انظر الشكل 14-4) أو قنوات الكالسيوم، وبالتالي تحويل منطقة الانسداد أحادي الاتجاه إلى حجب ثنائي الاتجاه. قد تكون الأدوية التي تسد تيارات البوتاسيوم، المعاد استقطابها فعالة أيضًا في تحويل منطقة الانسداد أحادي الاتجاه إلى حجب ثنائي الاتجاه عن طريق إطالة مدة جهد الفعل وبالتالي زيادة مدة الفترة المقاومة.

BASIC PHARMACOLOGY OF THE ANTIARRHYTHMIC AGENTS

آليات العمل

تنتج اضطرابات نظم القلب عن نشاط غير طبيعي لمنظم ضربات القلب أو انتشار غير طبيعي للنبضات. وبالتالي، فإن هدف علاج اضطرابات نظم القلب هو تقليل نشاط منظم ضربات القلب غير الطبيعي وتعديل التوصيل أو المقاومة في دوائر إعادة الدخول لتعطيل حركة السيرك. الآليات الدوائية الرئيسية المتاحة حاليًا لتحقيق هذه الأهداف هي (1) حصار قناة الصوديوم، (2) حصار التأثيرات اللاإرادية الودية في القلب، (3) إطالة فترة المقاومة الفعالة، و(4) حصار قناة الكالسيوم.

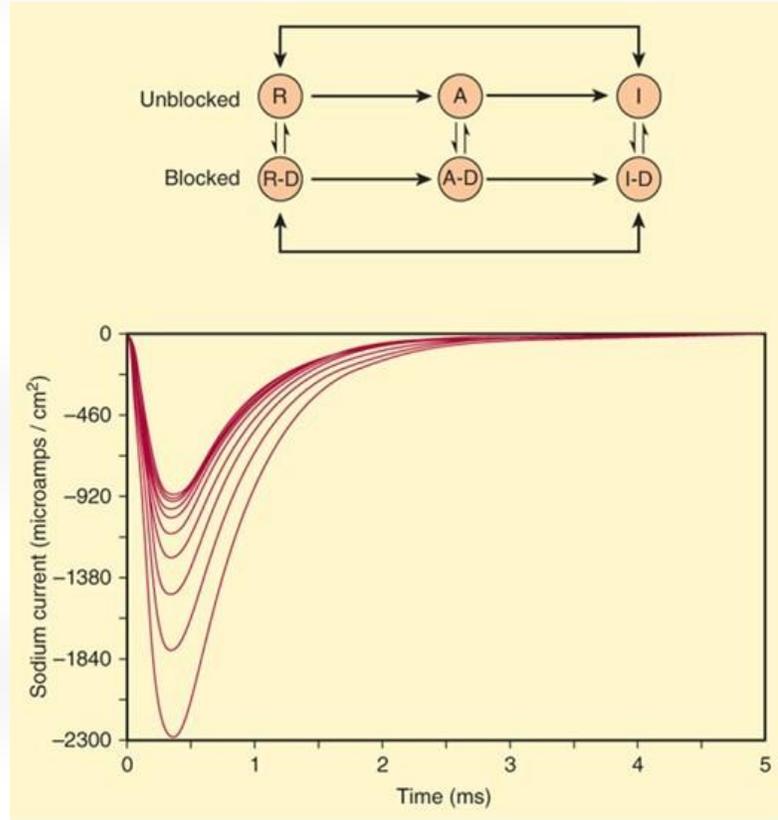
إن الأدوية المضادة لاضطراب النظم تقلل من تلقائية أجهزة تنظيم ضربات القلب غير الطبيعية أكثر من تلك الخاصة بالعقدة الجيبية الأذينية. كما أنها تقلل من التوصيل والإثارة وتزيد من فترة المقاومة بدرجة أكبر في الأنسجة المستقطبة مقارنة بالأنسجة المستقطبة بشكل طبيعي. ويتم تحقيق ذلك بشكل أساسي عن طريق حجب قنوات الصوديوم أو الكالسيوم في الخلايا المستقطبة بشكل انتقائي (الشكل 14-9). ترتبط الأدوية المضادة لاضطراب النظم المفيدة علاجياً بسهولة بالقنوات النشطة (أي أثناء المرحلة 0) أو القنوات

غير النشطة (أي أثناء المرحلة 2) ولكنها ترتبط بشكل ضعيف أو لا ترتبط على الإطلاق بالقنوات المستريحة. لذلك، تعمل هذه الأدوية على حجب النشاط الكهربائي عندما يكون هناك تسرع في القلب (دورات متكررة من التنشيط والتعطيل في فترة زمنية قصيرة) أو عندما يكون هناك فقدان كبير لإمكانية الراحة (العديد من القنوات غير النشطة أثناء الراحة). غالبًا ما يوصف هذا النوع من عمل الدواء بأنه يعتمد على الاستخدام أو يعتمد على الحالة؛ أي أن القنوات التي يتم استخدامها بشكل متكرر، أو التي تكون في حالة غير نشطة، تكون أكثر عرضة للحجب. إن القنوات الموجودة في الخلايا الطبيعية والتي يتم انسدادها بواسطة عقار ما أثناء دورات التنشيط والتعطيل الطبيعية سوف تفقد العقار بسرعة من المستقبلات أثناء فترة الراحة من الدورة (انظر الشكل 14-9). أما القنوات الموجودة في عضلة القلب التي تعاني من الاستقطاب المزمن (أي التي يكون جهدها في حالة الراحة أكثر إيجابية من -75 م فولت) فإنها تتعافى من الانسداد ببطء شديد إن حدث ذلك على الإطلاق (انظر أيضًا اللوحة اليمنى، الشكل 14-4)

الشكل 14-9

حجب قنوات الصوديوم المعتمد على الحالة والتردد بواسطة الأدوية المضادة لاضطراب النظم. أعلى: رسم تخطيطي لآلية التأثير المثبط الانتقائي للأدوية المضادة لاضطراب النظم على قنوات الصوديوم. يوضح الجزء العلوي من الشكل مجموعة القنوات التي (غير مُنشَّط). يحدث التعافي عبر $I \rightarrow A$ (مُنشَّط) $\rightarrow R$ (مُستريح) $\rightarrow R$: تتحرك عبر دورة من النشاط أثناء جهد الفعل في غياب الأدوية $R \rightarrow I$ مسار

التي تعمل عن طريق حجب قنوات الصوديوم أن ترتبط بمستقبلاتها في القنوات، كما هو (D) يمكن للأدوية المضادة لاضطراب النظم يختلف ارتباط الأدوية بالمستقبل ID و AD و RD موضح بواسطة الأسهم الرأسية، لتكوين مجتمعات قنوات دوائية، يشار إليها باسم حسب حالة القناة. ترتبط معظم حاصرات قنوات الصوديوم بمستقبل القناة النشط وغير النشط بقوة أكبر بكثير من ارتباطها بالقناة ونتيجة لذلك، فإن النشاط R. إلى I أبطأ بكثير من التعافي من RD إلى حالة ID المستريحة. علاوة على ذلك، يكون التعافي من حالة من شأنه أن يفضل حصار القنوات (I المزيد من القنوات في حالة) السريع (التنشيط المتكرر وتعطيله) وإزالة استقطاب الجهد الساكن وقمع الخلايا غير المنتظمة بشكل انتقائي. أسفل: انخفاض تدريجي لتيار الصوديوم الداخلي (انحرافات لأسفل) في وجود مشتق ليدوكائين. المنحنى الأكبر هو تيار الصوديوم الأولي الناتج عن خطوة جهد إزالة الاستقطاب؛ يتم تقليل سعة تيار الصوديوم اللاحقة Grant AO و Starmer CF بشكل تدريجي بسبب التكتل المتراكم السابق والتكتل أثناء كل استقطاب. (تم إعادة إنتاجه بإذن من ،آليات التكتل المعتمد على الاستخدام لقنوات الصوديوم في الأغشية القابلة للإثارة بواسطة التخدير الموضعي: Strauss HC و Biophys J. 1984;1527: (1) 46)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

في الخلايا ذات الأتمتة غير الطبيعية، تعمل معظم هذه الأدوية على تقليل منحدر الطور الرابع عن طريق حجب قنوات الصوديوم أو الكالسيوم، وبالتالي تقليل نسبة نفاذية الصوديوم (أو الكالسيوم) إلى نفاذية البوتاسيوم. ونتيجة لذلك، يستقر جهد الغشاء أثناء الطور الرابع بالقرب من جهد توازن البوتاسيوم. بالإضافة إلى ذلك، قد تزيد بعض العوامل من العتبة (تجعلها أكثر إيجابية). تعمل الأدوية التي تحجب مستقبلات بيتا الأدرينالية بشكل غير مباشر على تقليل منحدر الطور الرابع عن طريق حجب التأثير الكرونوتروبي الإيجابي للنورإبينفرين في القلب.

في حالات عدم انتظام ضربات القلب عند العودة إلى الحالة الطبيعية، والتي تعتمد على التوصيل المنخفض بشكل حرج، تعمل معظم العوامل المضادة لاضطرابات ضربات القلب على إبطاء التوصيل بشكل أكبر من خلال إحدى الآليتين أو كليهما: (1) انخفاض الحالة الثابتة في عدد القنوات المتاحة غير المسدودة، مما يقلل التيارات المثيرة إلى مستوى أقل من المستوى المطلوب للانتشار (انظر الشكل 4-14، على اليسار)؛ و(2) إطالة وقت التعافي للقنوات التي لا تزال قادرة على الوصول إلى الحالة المريحة والمتاحة، مما يزيد

من فترة المقاومة الفعالة (انظر الشكل 14-4، على اليمين). ونتيجة لذلك، لا تتمكن الانقباضات المبكرة من الانتشار على الإطلاق؛ تنتشر النبضات اللاحقة بشكل أبطأ وتكون عرضة لحصار التوصيل ثنائي الاتجاه.

وباستخدام هذه الآليات، تستطيع الأدوية المضادة لاضطراب النظم أن تقمع الأتمتة غير الطبيعية والتوصيل غير الطبيعي الذي يحدث في الخلايا المستقطبة. فتجعلها صامتة كهربائياً. في حين تؤثر بشكل ضئيل على النشاط الكهربائي في الأجزاء المستقطبة عادة من القلب. ولكن مع زيادة الجرعة، تعمل هذه العوامل أيضاً على تثبيط التوصيل في الأنسجة الطبيعية، الأمر الذي يؤدي في نهاية المطاف إلى عدم انتظام ضربات القلب الناجم عن الدواء. وعلاوة على ذلك، فإن تركيز الدواء الذي يكون علاجياً (مضاداً لاضطراب النظم) في ظل الظروف الأولية للعلاج قد يصبح "مسبباً لاضطراب النظم" (مسبباً لاضطراب النظم) أثناء تسارع ضربات القلب (مزيد من تطور الانسداد)، أو الحمض (التعافي الأبطأ من الانسداد بالنسبة لمعظم الأدوية)، أو فرط بوتاسيوم الدم، أو نقص التروية.

SPECIFIC ANTIARRHYTHMIC AGENTS

تصنيف سينغ فوغان وويليامز للعوامل المضادة لاضطراب النظم هو المخطط الأكثر استخداماً. يجب النظر إلى هذا التصنيف كطريقة لتصنيف تأثيرات الأدوية. يقدم المخطط آليات محتملة للتأثير العلاجي للأدوية وهو مفيد أيضاً في التنبؤ بالآثار الجانبية المحتملة للأدوية. يحدد المخطط أربع فئات من تأثيرات الأدوية:

1. إن الفعل من الفئة 1 هو حصار قناة الصوديوم. المكون السريع (المرحلة 0) والمكون البطيء (المرحلة 2) من إمكانات الفعل ذات الاستجابة السريعة وحركية الانفصال (APD) الاختلافات في مدة جهد الفعل C و B و A يتم حظرها بخصوصية مختلفة. يعكس تقسيم العمل إلى 1 على B ولديها حركية انفصال متوسطة. لا تؤثر أدوية الفئة 1 (APD) على إطالة مدة جهد الفعل A عن القناة. تعمل أدوية الفئة 1 ولديها (APD) على مدة جهد الفعل C أو قد تقصرها، ولديها حركية انفصال سريعة. لا تؤثر أدوية الفئة 1 (APD) على مدة جهد الفعل انفصال بطيء.
2. إن الفئة الثانية من الأدوية تعمل على تثبيط مستقبلات بيتا الأدرينالية. وتعمل الأدوية التي تعمل على هذا التثبيط على تقليل نشاط بيتا الأدرينالية في القلب. ويتم مناقشة المجموعة الفرعية من حاصرات مستقبلات بيتا في الفصل العاشر.
3. تعمل معظم الأدوية التي لها هذا التأثير على حجب المكون السريع لتيار البوتاسيوم APD. يتجلى تأثير الفئة 3 في إطالة فترة الـ IKr، المصحح المتأخر.
4. تتمثل وظيفة الفئة 4 في حصار تيار الكالسيوم في القلب. يعمل هذا الإجراء على إبطاء التوصيل في المناطق التي يعتمد فيها جهد الفعل المساعد على الكالسيوم، على سبيل المثال، العقدة الجيبية الأذينية والعقدة الأذينية البطينية.

قد يكون لدواء معين عدة فئات من العمل كما هو موضح من خلال تأثيراته على الغشاء وتخطيط كهربية القلب (الجدولان 2-14 و14-3). على سبيل المثال، يشترك الأميودارون في جميع فئات العمل الأربع. وعادة ما تتم مناقشة الأدوية وفقًا لفئة العمل السائدة بعض العوامل المضادة لاضطراب النظم، مثل الأدينوزين والمغنيسيوم، لا تتناسب بسهولة مع هذا المخطط ويتم وصفها بشكل منفصل.

الجدول 2-14

التأثيرات الغشائية للأدوية المضادة لاضطراب النظم.

Drug	Block of Sodium Channels		Refractory Period		Calcium Channel Blockade	Effect on Pacemaker Activity	Sympatholytic Action
	Normal Cells	Depolarized Cells	Normal Cells	Depolarized Cells			
Adenosine	0	0	0	0	+	0	+
Amiodarone	+	+++	↑↑	↑↑	+	↓↓	+
Diltiazem	0	0	0	0	+++	↓↓	0
Disopyramide	+	+++	↑	↑↑	+	↓	0
Dofetilide	0	0	↑	?	0	0	0
Dronedarone	+	+	na	na	+	na	+
Esmolol	0	+	0	na	0	↓↓	+++
Flecainide	+	+++	0	↑	0	↓↓	0
Ibutilide	0	0	↑	?	0	0	0
Lidocaine	0	+++	↓	↑↑	0	↓↓	0
Mexiletine	0	+++	0	↑↑	0	↓↓	0
Procainamide	+	+++	↑	↑↑↑	0	↓	+
Propafenone	+	++	↑	↑↑	+	↓↓	+
Propranolol	0	+	↓	↑↑	0	↓↓	+++
Quinidine	+	++	↑	↑↑	0	↓↓	+
Sotalol	0	0	↑↑	↑↑↑	0	↓↓	++

Verapamil	0	+	0	↑	+++	↓↓	+
Vernakalant ²²	+	+	+	+	na	0	na

Drug	Effect on SA Nodal Rate	Effect on AV Nodal Refractory Period	P R Interval	QRS Duration	Q T Interval	Usefulness in Arrhythmias		
						Supraventricular	Ventricular	Half-Life
Adenosine	↓↑	↑↑↑	↑↑↑	0	0	++++	?	<10 s
Amiodarone	↓↓ ²³	↑↑	Variable	↑	↑↑↑↑	+++	+++	(weeks)
Diltiazem	↑↓	↑↑	↑	0	0	+++	-	4–8 h
Disopyramide	↑↓ ^{1,24}	↑↓ ₂	↑↓ ₂	↑↑	↑↑	+	+++	7–8 h
Dofetilide	↓(?)	0	0	0	↑↑	++	None	7 h
Dronedarone					↑	+++	-	24 h
Esmolol	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+	+	10 min
Flecainide	None, ↓	↑	↑	↑↑↑	0	+ ²⁵	++++	20 h
Ibutilide	↓(?)	0	0	0	↑↑	++	?	6 h
Lidocaine	None ¹	None	0	0	0	None ²⁶	+++	1–2 h
Mexiletine	None ¹	None	0	0	0	None	+++	8–20 h
Procainamide	↓ ¹	↑↓ ₂	↑↓ ₂	↑↑	↑↑	+	+++	3–4 h
Propafenone	0, ↓	↑	↑	↑↑↑	0	+	+++	5–7 h
Propranolol	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+	+	5 h
Quinidine	↑↓ _{1,2}	↑↓ ₂	↑↓ ₂	↑↑	↑↑	+	+++	6 h
Sotalol	↓↓	↑↑	↑↑	0	↑↑↑	+++	+++	7–12 h

Verapamil	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+++	-	7 h
Vernakalant		↑	↑			+++	-	2 h

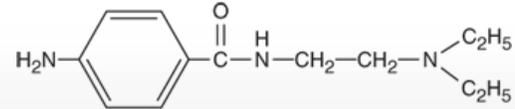
SODIUM CHANNEL-BLOCKING DRUGS (CLASS 1)

وهي أقدم مجموعة من الأدوية. INa، الأدوية ذات التأثير المخدر الموضوعي تعمل على سد قنوات الصوديوم وتقليل تيار الصوديوم المضادة لاضطراب النظم ولا تزال تستخدم على نطاق واسع.

بروكيناميد (المجموعة الفرعية 1أ)

التأثيرات القلبية

في تخطيط QRS من خلال حجب قنوات الصوديوم، يعمل البروكيناميد على إبطاء ارتفاع جهد الفعل، وإبطاء التوصيل، وإطالة مدة (تأثير من الفئة 3) من خلال حجب قنوات البوتاسيوم غير النوعية. قد يكون APD كهربية القلب. كما يعمل الدواء على إطالة فترة الدواء أقل فعالية إلى حد ما من الكينيدين (انظر أدناه) في قمع نشاط منظم ضربات القلب غير الطبيعي ولكنه أكثر فعالية في حجب قنوات الصوديوم في الخلايا المستقطبة.



Procainamide

يملك البروكيناميد تأثيرات مثبتة مباشرة على العقدة الجيبية الأذينية والعقدة البطينية، ولا يتم موازنة هذه التأثيرات إلا قليلاً عن طريق الحصار المبهم الناجم عن الدواء.

التأثيرات خارج القلب

يملك البروكيناميد خصائص حجب العقدة العصبية. يعمل هذا التأثير على تقليل مقاومة الأوعية الدموية الطرفية وقد يسبب انخفاض ضغط الدم، وخاصة عند استخدامه عن طريق الوريد. ومع ذلك، في التركيزات العلاجية، تكون تأثيراته الوعائية الطرفية أقل وضوحاً من تأثيرات الكينيدين. يرتبط انخفاض ضغط الدم عادةً بالتسريب السريع المفرط للبروكيناميد أو وجود خلل شديد في البطين الأيسر.

سمية

وتحفيز عدم انتظام ضربات القلب، QT تشمل التأثيرات السامة للقلب للبروكيناميد إطالة جهد الفعل بشكل مفرط، وإطالة فترة والإغماء. كما يمكن أن يحدث تباطؤ مفرط في التوصيل. وقد يؤدي ذلك إلى حدوث عدم انتظام ضربات قلب جديد.

من الآثار الجانبية المزعجة للعلاج بالبروكينايميد على المدى الطويل متلازمة تشبه الذئبة الحمامية وتتكون عادة من آلام المفاصل والتهاب المفاصل. وفي بعض المرضى، يحدث التهاب الجنبه أو التهاب التامور أو مرض الرئة النسيجي. ونادراً ما يسبب البروكينايميد الذئبة الكلوية. أثناء العلاج على المدى الطويل، تحدث تشوهات مصلية (على سبيل المثال، زيادة مستوى الأجسام المضادة للنواة) في جميع المرضى تقريباً، وفي غياب الأعراض، لا تشكل هذه الشذوذات مؤشراً للتوقف عن العلاج الدوائي. يصاب حوالي ثلث المرضى الذين يتلقون علاجاً بالبروكينايميد على المدى الطويل بهذه الأعراض القابلة للعكس المرتبطة بالذئبة

، وتشمل الآثار الجانبية الأخرى الغثيان والإسهال (في حوالي 10% من الحالات)، والطفح الجلدي، والحمى، والتهاب الكبد (>5%)، وندرة الكريات المحببة (حوالي 02%)

الحركية الدوائية والجرعات

يمكن إعطاء بروكينايميد بأمان عن طريق الوريد والعضلات. الدواء متوفر الآن في شكل وريد فقط في الولايات المتحدة. يمتلك أحد متورط في حدوث التواءات NAPA نشاطاً من الدرجة 3. وقد ثبت أن التراكم المفرط لـ (NAPA، ناسيتيل بروكينايميد) المستقلبات في الأطراف أثناء العلاج ببروكينايميد، وخاصة في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي. يقوم بعض الأفراد بأسيتلة بروكينايميد ومع ذلك، يبدو أن متلازمة الذئبة أقل شيوعاً لدى هؤلاء المرضى. NAPA بسرعة ويطورون مستويات عالية من

وعن طريق الإخراج الكلوي بنسبة متساوية تقريباً بكل من NAPA يتم التخلص من بروكينايميد عن طريق التمثيل الغذائي الكبدي إلى هذه الطرق. يبلغ عمر النصف الخاص به 3-4 ساعات فقط، مما يستلزم تناول جرعات متكررة أو استخدام تركيبة بطيئة الإطلاق عن طريق الكلى. يجب تقليل جرعة بروكينايميد في المرضى الذين يعانون من الفشل NAPA (الممارسة المعتادة). يتم التخلص من أطول NAPA الكلوي. يتطلب انخفاض حجم التوزيع والتصفية الكلوية المرتبطة بقصور القلب أيضاً تقليل الجرعة. عمر النصف لـ NAPA، بكثير من عمر بروكينايميد، وبالتالي يتراكم بشكل أبطأ. وبالتالي، من المهم قياس مستويات البلازما لكل من بروكينايميد و. وخاصة في المرضى الذين يعانون من ضعف الدورة الدموية أو الكلى

إذا كانت هناك حاجة إلى تأثير سريع للبروكينايميد، فيمكن إعطاء جرعة تحميل وريدية تصل إلى 12 مجم/كجم بمعدل 03 مجم/كجم/دقيقة أو أقل. تتبع هذه الجرعة جرعة صيانة تتراوح من 2 إلى 5 مجم/دقيقة، مع مراقبة دقيقة لمستويات البلازما. يرتفع أكبر من 20 ميكروجرام/مل NAPA خطر السمية المعدية المعوية أو القلبية عند تركيزات بلازما أكبر من 8 ميكروجرام/مل أو تركيزات

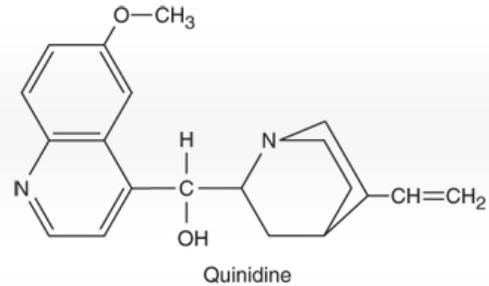
الاستخدام العلاجي

يُعد البروكينايميد فعالاً ضد أغلب اضطرابات نظم القلب الأذيني والبطيني. ولم يعد الاستخدام طويل الأمد خياراً متاحاً في الولايات المتحدة. ويُعد البروكينايميد الدواء الثاني أو الثالث (بعد الليدوكاين أو الأميودارون) في أغلب وحدات العناية التاجية لعلاج اضطرابات نظم القلب البطيني المستمرة المرتبطة باحتشاء عضلة القلب الحاد

الكينيدين (المجموعة الفرعية 1أ)

التأثيرات القلبية

في QRS إن الكينيدين له تأثيرات مشابهة لتلك التي للبروكايناميد: فهو يبطئ من ارتفاع جهد الفعل، ويبطئ التوصيل، ويبطئ مدة تخطيط كهربية القلب، عن طريق حصار قنوات الصوديوم. كما يطيل الدواء مدة جهد الفعل عن طريق حصار العديد من قنوات المفرطة وتحريض عدم انتظام ضربات القلب. كما تنتج QT وتشمل تأثيراته القلبية السامة إطالة فترة ITO البوتاسيوم، بما في ذلك التركيزات السامة من الكينيدين حصارًا مفرطًا لقنوات الصوديوم مع إبطاء التوصيل في جميع أنحاء القلب. كما أن له تأثيرات معتدلة مضادة للمسكارين في القلب.



التأثيرات خارج القلب

لوحظت تأثيرات معاكسة على الجهاز الهضمي من إسهال وغثيان وقيء لدى ثلث إلى نصف المرضى. كما لوحظت متلازمة الصداع والدوار والطنين (التسمم بالسيثونيزم) عند تركيزات سامة من الدواء. ونادرًا ما لوحظت تفاعلات مناعية أو فردية، بما في ذلك قلة الصفيحات الدموية والتهاب الكبد والوذمة الوعائية والوذمة والحمى.

الحركية الدوائية والاستخدام العلاجي

يتم امتصاص الكينيدين بسهولة من الجهاز الهضمي ويتم التخلص منه في المقام الأول عن طريق التمثيل الغذائي الكبدي. نادرًا ما يتم استخدامه بسبب الآثار الجانبية القلبية وخارج القلب وتوافر الأدوية المضادة لاضطراب النظم التي تتحمل بشكل أفضل. الكينيدين مفيد في علاج المرضى المصابين بمتلازمة بروجادا الذين رفضوا أو لا يستطيعون تحمل تكلفة زراعة جهاز تنظيم ضربات القلب القابل للزرع (ICD).

ديسويراميد (المجموعة الفرعية 1أ)

التأثيرات القلبية

إن تأثيرات الديسويراميد تشبه إلى حد كبير تأثيرات البروكايناميد والكينيدين. كما أن تأثيراته المضادة للمسكارين في القلب أكثر وضوحًا من تأثيرات الكينيدين. لذلك، يجب إعطاء دواء يبطئ التوصيل الأذيني البطيني مع الديسويراميد عند علاج الرفرفة الأذينية أو الرجفان

يمكن أن تتسبب التركيزات السامة من ديسوبيراميد في حدوث جميع الاضطرابات الكهربائية الفسيولوجية الموصوفة تحت عنوان الكينيدين. وبسبب تأثيره السلبي على التقلص العضلي، قد يتسبب ديسوبيراميد في حدوث قصور القلب عند المرضى الذين يعانون من اكتئاب سابق لوظيفة البطين الأيسر. وبسبب هذا التأثير، لا يُستخدم ديسوبيراميد كعامل مضاد لاضطراب النظم من الخط الأول في الولايات المتحدة. ولا ينبغي استخدامه في المرضى الذين يعانون من قصور القلب.

إن النشاط الأتروبييني الذي يتمتع به عقار ديسوبيراميد مسؤول عن أغلب الآثار الجانبية العرضية للعقار: احتباس البول (في أغلب الأحيان، ولكن ليس حصريًا، عند المرضى الذكور المصابين بتضخم البروستاتا)، وجفاف الفم، وعدم وضوح الرؤية، والإمساك، وتفاقم الجلوكوما الموجودة مسبقًا. وقد تتطلب هذه الآثار التوقف عن تناول العقار.

الحركية الدوائية والجرعات

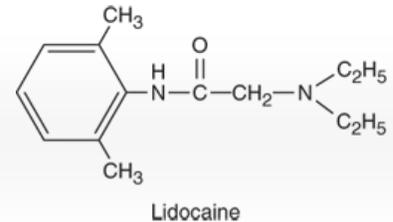
في الولايات المتحدة الأمريكية، يتوفر ديسوبيراميد للاستخدام عن طريق الفم فقط. الجرعة الفموية النموذجية من ديسوبيراميد هي، معجم ثلاث مرات في اليوم، ولكن تم استخدام ما يصل إلى 1 جرام/يوم. في المرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف الكلى 150، يجب تقليل الجرعة. نظرًا لخطر الإصابة بقصور القلب، لا ينصح بجرعات التحميل.

الاستخدام العلاجي

يعد عقار ديسوبيراميد فعالاً في علاج مجموعة متنوعة من اضطرابات نظم القلب فوق البطيني. ومع ذلك، في الولايات المتحدة الأمريكية، تمت الموافقة عليه فقط لعلاج اضطرابات نظم القلب البطيني.

الليدوكاين (المجموعة الفرعية 1ب)

يتميز الليدوكاين بانخفاض معدل السمية ودرجة عالية من الفعالية في علاج عدم انتظام ضربات القلب المرتبط باحتشاء عضلة القلب الحاد. وفي حالة عدم انتظام ضربات القلب، يتم استخدامه عن طريق الوريد فقط.

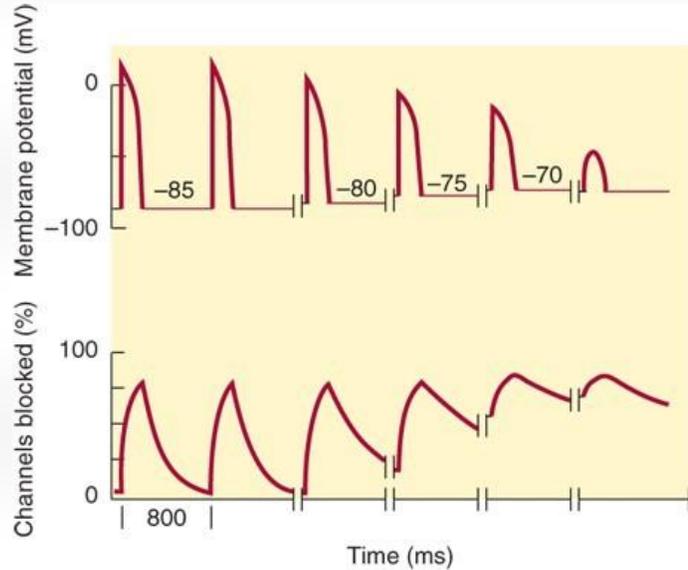


التأثيرات القلبية

يحجب الليدوكاين قنوات الصوديوم النشطة وغير النشطة بحركية سريعة (الشكل 10-14)؛ ويضمن حجب الحالة غير النشطة تأثيرات أكبر على الخلايا ذات إمكانات الفعل الطويلة مثل خلايا بوركينجي والبطين، مقارنة بالخلايا الأذينية. وتؤدي الحركية السريعة عند إمكانات الراحة الطبيعية إلى التعافي من الحجب بين إمكانات الفعل وعدم التأثير على التوصيل. وفي الخلايا المستقطبة، يؤدي التعطيل المتزايد وحركية فك الارتباط الأبطأ إلى تثبيط التوصيل بشكل انتقائي. ويؤثر تأثير ضئيل على تخطيط كهربية القلب في إيقاع الجيوب الأنفية الطبيعي.

الشكل 10-14

.محاكاة حاسوبية لتأثير جهد الغشاء الساكن على حجب وفك حجب قنوات الصوديوم بواسطة الليدوكاين أثناء استقطاب الغشاء. التتبع العلوي: جهد الفعل في خلية عضلة البطين. التتبع السفلي: النسبة المئوية للقنوات المسدودة بواسطة الدواء. يظهر مقطع زمني يبلغ 800 مللي ثانية. يُشار إلى مرور الوقت الإضافي من خلال الانقطاعات في التتبع. الجانب الأيسر: عند جهد الراحة الطبيعي -85 مللي فولت، يتحد الدواء مع القنوات المفتوحة (النشطة) وغير النشطة أثناء كل جهد فعل، ولكن يتم عكس الحجب بسرعة أثناء الانبساط لأن تقارب الدواء لمستقبله منخفض للغاية عندما تستعيد القناة حالتها الساكنة عند -85 مللي فولت. الوسط: يتم محاكاة الإصابة الأيضية، على سبيل المثال، نقص التروية بسبب انسداد الشريان التاجي، مما يسبب استقطابًا تدريجيًا بمرور الوقت. مع نشوء إمكانات الفعل اللاحقة من المزيد من الإمكانات المستقطبة، تزداد نسبة القنوات المسدودة لأن المزيد من القنوات تظل في الحالة غير النشطة عند إمكانات سلبية أقل (الشكل 14-4، اليسار)، ويزداد الثابت الزمني لفك الانسداد أثناء الانبساط بسرعة عند إمكانات راحة سلبية أقل (الشكل 14-4، اليمين). اليمين: بسبب ارتباط الدواء بشكل ملحوظ، يؤدي انسداد التوصيل وفقدان الاستثارة في هذه الأنسجة إلى؛ أي أن الأنسجة "المريضة" (المستقطبة) يتم قمعها بشكل انتقائي.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

سمية

يعد الليدوكاين أحد أقل حاصرات قنوات الصوديوم المستخدمة حاليًا تأثيرًا سامًا على القلب. التأثيرات المسببة لاضطراب النظم، بما في ذلك توقف العقدة الأذينية البطينية، وتفاقم ضعف التوصيل، واضطرابات نظم البطين، غير شائعة مع استخدام الليدوكاين. في الجرعات الكبيرة، وخاصة في المرضى الذين يعانون من قصور القلب، قد يسبب الليدوكاين انخفاض ضغط الدم - جزئيًا عن طريق تثبيط انقباض عضلة القلب.

إن الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لليدوكاين . مثل الآثار الجانبية لمخدر موضعي آخر. هي آثار عصبية: تنميل، ورعشة، وغثيان، ودوار واضطرابات سمعية، وتشوش في الكلام، وتشنجات. وتحدث هذه الآثار عادة لدى كبار السن أو المرضى المعرضين للخطر أو عند إعطاء جرعة كبيرة من الدواء بسرعة كبيرة. وترتبط الآثار بالجرعة وعادة ما تكون قصيرة الأمد؛ وتستجيب النوبات للديازيبام الوريدي وبوجه عام، إذا تم تجنب مستويات البلازما التي تزيد عن 9 ميكروجرام/مل، فإن الليدوكاين يتحملة الجسم بشكل جيد.

الحركية الدوائية والجرعات

نظرًا لاستقلاب الليدوكاين الأولي المكثف في الكبد، يظهر 3% فقط من الليدوكاين المتناول عن طريق الفم في البلازما. وبالتالي، يجب إعطاء الليدوكاين عن طريق الحقن. يبلغ عمر النصف لليدوكاين من ساعة إلى ساعتين. في البالغين، يجب أن تتبع جرعة تحميل من 150 إلى 200 مجم يتم إعطاؤها على مدار حوالي 15 دقيقة (كحقنة واحدة أو سلسلة من الحقن البطيئة) حقنة صيانة من 2 إلى 4 150

مجم / دقيقة لتحقيق مستوى علاجي في البلازما من 2 إلى 6 ميكروجرام / مل. يعد تحديد مستويات الليدوكائين في البلازما ذا قيمة كبيرة في تعديل معدل التسريب. يحتاج المرضى العرضيون المصابون باحتشاء عضلة القلب أو أي مرض حاد آخر إلى تركيزات أعلى (ويتحملونها). قد يكون هذا نتيجة لزيادة جليكوبروتين حمض ألفا 1 في البلازما، وهو بروتين تفاعلي في المرحلة الحادة يرتبط بالليدوكائين، مما يجعل الدواء الحر متاح لممارسة تأثيراته الدوائية أقل.

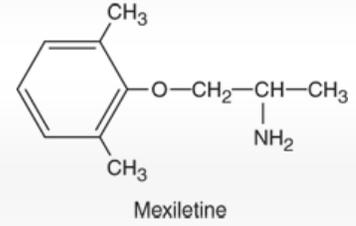
في المرضى الذين يعانون من قصور القلب، قد ينخفض حجم توزيع الليدوكائين وتصفية الجسم الكلية. لذلك، يجب تقليل كل من جرعات التحميل والصيانة. نظرًا لأن هذه التأثيرات متوازنة مع بعضها البعض، فقد لا يزيد عمر النصف بقدر ما هو متوقع من تغييرات التصفية وحدها. في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد، ينخفض تصفية البلازما بشكل ملحوظ وغالبًا ما يزداد حجم التوزيع؛ قد يزيد عمر النصف للإزالة في مثل هذه الحالات ثلاثة أضعاف أو أكثر. في أمراض الكبد، يجب تقليل جرعة الصيانة، ولكن يمكن إعطاء جرعات التحميل المعتادة. يحدد عمر النصف للإزالة الوقت للوصول إلى حالة الاستقرار. على الرغم من أنه يمكن تحقيق تركيزات حالة الاستقرار في 8-10 ساعات في المرضى العاديين والمرضى الذين يعانون من قصور القلب، فقد تكون هناك حاجة إلى 24-36 ساعة في أولئك الذين يعانون من أمراض الكبد. الأدوية التي تقلل من تدفق الدم في الكبد (على سبيل المثال، بروبرانولول، سيميتيدين) تقلل من تصفية الليدوكائين وبالتالي تزيد من خطر السمية ما لم يتم تقليل معدلات التسريب. مع استمرار التسريب لأكثر من 24 ساعة، تنخفض التصفية وترتفع تركيزات البلازما. لا يوجد لمرض الكلى تأثير كبير على التخلص من الليدوكائين.

الاستخدام العلاجي

الليدوكائين هو العامل المفضل لإنهاء تسرع القلب البطيني والوقاية من الرجفان البطيني بعد إعادة تنظيم نظم القلب في حالة نقص التروية الحاد. ومع ذلك، فإن الاستخدام الوقائي الروتيني لليدوكائين في هذه الحالة قد يؤدي في الواقع إلى زيادة معدل الوفيات الإجمالي، ربما عن طريق زيادة حدوث توقف الانقباض، ولا يعد معيارًا للرعاية. يقوم معظم الأطباء بإعطاء الليدوكائين عن طريق الوريد فقط للمرضى الذين يعانون من عدم انتظام ضربات القلب.

ميكسليتين (المجموعة الفرعية 1ب)

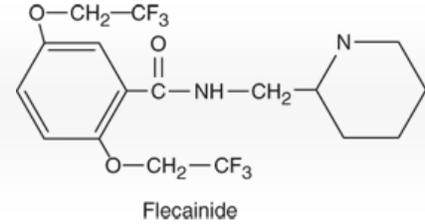
الميكسليتين هو مركب نشط فمويًا من الليدوكائين. وتتشابه تأثيراته الكهربائية الفيزيولوجية ومضادة لاضطراب النظم مع تأثيرات الليدوكائين. (يمارس الفينيتوين المضاد للاختلاج [انظر الفصل 24] تأثيرات كهربية فيزيولوجية مماثلة وقد تم استخدامه كمضاد وقد يكون مفيدًا في علاج QT لاضطراب النظم). يستخدم الميكسليتين في علاج عدم انتظام ضربات القلب البطيني. فهو يقصر فترة يبلغ عمر النصف للإزالة 8-20 ساعة ويسمح بالإعطاء عن طريق الفم مرتين أو ثلاث مرات في اليوم. LQT3 المرضى الذين يعانون من الجرعة اليومية المعتادة من الميكسليتين هي 600-1200 مجم / يوم. تُرى الآثار الضارة المرتبطة بالجرعة بشكل متكرر عند الجرعات العلاجية. وهي عصبية في الغالب، بما في ذلك الرعشة وعدم وضوح الرؤية والخمول. الغثيان أيضًا هو أحد الآثار الشائعة.



كما أظهر الميكسليتئين فعالية كبيرة في تخفيف الألم المزمن، وخاصة الألم الناتج عن اعتلال الأعصاب السكري وإصابة الأعصاب. الجرعة المعتادة هي 450-750 مجم/يوم عن طريق الفم. هذا الاستخدام خارج نطاق العلامة

فليكابنيد (المجموعة الفرعية 1ج)

الفليكابنيد هو مانع قوي لقنوات الصوديوم والبوتاسيوم مع حركية بطيئة لإزالة الحجب. (لاحظ أنه على الرغم من أنه يحجب قنوات يستخدم حاليًا للمرضى الذين لديهم قلوب طبيعية يعانون من عدم انتظام QT البوتاسيوم معينة، إلا أنه لا يطيل جهد الفعل أو فترة ضربات القلب فوق البطيني. ليس له تأثيرات مضادة للمسكارين



يعتبر الفليكابنيد فعالاً للغاية في تثبيط الانقباضات البطينية المبكرة. ومع ذلك، قد يسبب تفاقماً شديداً لعدم انتظام ضربات القلب حتى عند إعطاء جرعات طبيعية للمرضى الذين يعانون من عدم انتظام ضربات القلب البطيني السابق وأولئك الذين يعانون من (CAST) احتشاء عضلة القلب السابق وانفصال البطين. وقد تم إثبات ذلك بشكل كبير في تجربة قمع عدم انتظام ضربات القلب والتي تم إنهاؤها قبل الأوان بسبب زيادة بمعدل ضعفين ونصف في معدل الوفيات لدى المرضى الذين يتلقون الفليكابنيد وأدوية يتم امتصاص الفليكابنيد جيداً وبلغ نصف عمره حوالي 20 ساعة. يتم التخلص منه عن طريق التمثيل. C. مماثلة من المجموعة 1 الغذائية الكبدي والكلية. الجرعة المعتادة من الفليكابنيد هي 100-200 مجم مرتين في اليوم

بروبافينون (المجموعة الفرعية 1ج)

يتشابه البروبافينون في بعض بنيته مع البروبرانولول كما أنه يمتلك نشاطاً ضعيفاً في حجب مستقبلات بيتا. طيف تأثيره يشبه إلى حد كبير طيف تأثير الكينيدين، لكنه لا يطيل من جهد التأثير. حركيته في حجب قنوات الصوديوم تشبه تلك الموجودة في الفليكابنيد. يتم استقلاب البروبافينون في الكبد، بمتوسط عمر نصف يبلغ 5-7 ساعات. الجرعة اليومية المعتادة من البروبافينون هي 450-900

مجم/يوم مقسمة على ثلاث جرعات. يستخدم الدواء في المقام الأول لعلاج عدم انتظام ضربات القلب فوق البطيني. الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي الطعم المعدني والإمساك؛ كما يمكن أن يحدث تفاقم عدم انتظام ضربات القلب.

BETA-ADRENOCEPTOR-BLOCKING DRUGS (CLASS 2)

إن عقار بروبرانولول والأدوية المشابهة له لها خصائص مضادة لاضطراب النظم بسبب تأثيرها على مستقبلات بيتا وتأثيراتها المباشرة على الغشاء. وكما هو موضح في الفصل العاشر، فإن بعض هذه الأدوية لها انتقائية لمستقبلات بيتا 1 القلبية، وبعضها له نشاط محايي للودي، وبعضها له تأثيرات مباشرة ملحوظة على الغشاء، وبعضها يطيل من جهد الفعل القلبي. إن المساهمات النسبية لتأثيرات حجب بيتا والتأثيرات المباشرة على الغشاء في التأثيرات المضادة لاضطراب النظم لهذه الأدوية ليست معروفة بالكامل. وعلى الرغم من أن حاصرات بيتا جيدة التحمل إلى حد ما، فإن فعاليتها في قمع الاستقطاب البطيني غير الطبيعي أقل من فعالية حاصرات قنوات الصوديوم. ومع ذلك، هناك أدلة جيدة على أن هذه العوامل يمكن أن تقلل من حدوث الاحتشاء المتكرر والوفاة المفاجئة لدى المرضى الذين يتعافون من احتشاء عضلة القلب الحاد (انظر الفصل العاشر). لقد أثبتت حاصرات بيتا غير الانتقائية مثل بروبرانولول ونادولول أنها المجموعة الفرعية الأكثر فعالية من حاصرات بيتا للوقاية من عدم انتظام ضربات القلب وعلاجه.

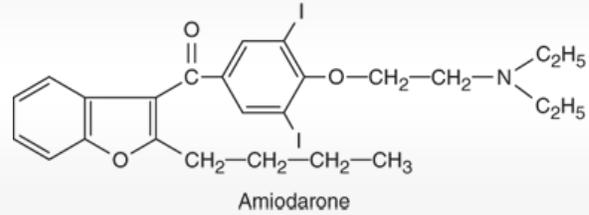
هو عبارة عن حاصرات بيتا قصيرة المفعول تستخدم عن طريق الوريد كدواء مضاد لاضطراب النظم أثناء العمليات Esmolol هو دواء غير انتقائي لحاصرات بيتا Sotalol. الجراحية وغيرها من اضطرابات النظم الحادة. راجع الفصل 10 لمزيد من المعلومات. يطيل من جهد الفعل (الفئة 3 من الفعل)

DRUGS THAT PROLONG EFFECTIVE REFRACTORY PERIOD BY PROLONGING THE ACTION POTENTIAL (CLASS 3)

تعمل هذه الأدوية على إطالة أمد جهد الفعل، عادةً عن طريق حجب قنوات البوتاسيوم في عضلة القلب أو عن طريق تعزيز التيار الداخلي، على سبيل المثال، من خلال قنوات الصوديوم. إن إطالة جهد الفعل بواسطة أغلب هذه الأدوية تظهر الخاصية غير المرغوبة "الاعتماد العكسي على الاستخدام": إن إطالة جهد الفعل تكون أقل وضوحًا في المعدلات السريعة (حيثما يكون ذلك مرغوبًا) وأكثر وضوحًا في المعدلات البطيئة، حيث يمكن أن تساهم في خطر حدوث الالتواءات العضلية.

إلا أن هناك تباينًا كبيرًا بين الأدوية في ميلها إلى التسبب في حدوث QT، على الرغم من أن معظم الأدوية في هذه الفئة تسبب إطالة فترة المفرطة وحدها قد لا QT بشكل كبير. تشير الدراسات الحديثة إلى أن إطالة فترة QT تورسادي بوينت على الرغم من إطالة فترة استقرار جهد QT تكون أفضل مؤشر على تورسادي بوينت الناجم عن الأدوية. تشمل العوامل المهمة الأخرى بالإضافة إلى إطالة فترة الفعل وتطور الشكل المثلث (التثليث)، والاعتماد العكسي على الاستخدام، وتشتت زمن إعادة الاستقطاب عبر البطينين.

في الولايات المتحدة الأمريكية، تمت الموافقة على استخدام الأميودارون عن طريق الفم والوريد لعلاج عدم انتظام ضربات القلب البطيئ الخطير. ومع ذلك، فإن الدواء فعال للغاية أيضًا في علاج عدم انتظام ضربات القلب فوق البطيني مثل الرجفان الأذيني. وعلى الرغم من الطيف الواسع من الآثار الجانبية، إلا أنه أصبح الآن الدواء الأكثر استخدامًا للتحكم في الإيقاع لدى المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني. يتمتع الأميودارون بحركية دوائية غير عادية وآثار جانبية مهمة خارج القلب. حصل درونيدارون، وهو نظير يفتقر إلى لعلاج الرجفان الأذيني والرجفان (FDA) ذرات اليود، على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية



التأثيرات القلبية

أثناء الإعطاء 1Kz. عن طريق حجب (على تخطيط القلب الكهربائي QT وفترة) يطيل الأميودارون بشكل ملحوظ مدة جهد الفعل أيضًا. تطول مدة جهد الفعل بشكل موحد على مدى واسع من معدلات ضربات القلب؛ أي أن الدواء ليس له IKs المزمن، يتم حجب تأثير عكسي يعتمد على الاستخدام. على الرغم من تصنيفه الحالي كعامل من الفئة 3، فإن الأميودارون يحجب أيضًا قنوات الصوديوم المعطلة بشكل كبير. يعزز تأثيره المطيل لجهد الفعل هذا التأثير. يتمتع الأميودارون أيضًا بتأثيرات ضعيفة في حجب قنوات الأدرينالية والكالسيوم. تشمل عواقب هذه التأثيرات إبطاء معدل ضربات القلب وتوصيل العقدة الأذينية البطينية. قد يفسر الطيف الواسع من بشكل كبير QT التأثيرات فعاليته العالية نسبيًا وانخفاض معدل حدوث الالتواءات القلبية على الرغم من إطالة فترة

التأثيرات خارج القلب

يسبب الأميودارون توسع الأوعية الدموية الطرفية. ويظهر هذا التأثير بشكل واضح بعد الإعطاء الوريدي وقد يكون مرتبطًا بعمل الناقل.

سمية

قد يسبب الأميودارون ببطء القلب المصحوب بأعراض وانسداد القلب لدى المرضى الذين يعانون من أمراض الجيوب الأنفية أو العقدة الأذينية البطينية. يتراكم الدواء في العديد من الأنسجة، بما في ذلك القلب (10-50 مرة أكثر من البلازما)، والرئة، والكبد والجلد، ويتركز في الدموع. السمية الرئوية المرتبطة بالجرعة هي التأثير الضار الأكثر أهمية. حتى عند تناول جرعة منخفضة تبلغ 200 مجم/يوم أو أقل، يمكن ملاحظة تليف رئوي مميت في 1% من المرضى. قد تتطور اختبارات وظائف الكبد غير الطبيعية والتهاب الكبد التحسسي أثناء علاج الأميودارون ويجب مراقبة اختبارات وظائف الكبد بانتظام. تؤدي الرواسب الجلدية إلى التهاب الجلد الضوئي وتغير لون الجلد إلى اللون الأزرق الرمادي في المناطق المعرضة للشمس، مثل المناطق الخدينية. بعد بضعة أسابيع من العلاج، توجد

رواسب صغيرة في القرنية بدون أعراض لدى جميع المرضى الذين عولجوا بالأميودارون تقريبًا. تتطور الهالات في المجالات البصرية الطرفية لبعض المرضى. عادة لا يكون التوقف عن تناول الدواء ضروريًا. في حالات نادرة، قد يتطور التهاب العصب البصري إلى العمى.

كما أنه مصدر محتمل لكميات كبيرة من اليود غير (T3) إلى ثلاثي يودوثيرونين (T4) يمنع الأميودارون التحويل الطرقي للثيروكسين العضوي. قد يؤدي الأميودارون إلى قصور الغدة الدرقية أو فرط نشاطها. فرط نشاط الغدة الدرقية الناتج عن الأميودارون من النوع الأول هو نتيجة للإنتاج المفرط للثيروكسين وهو أشبه بمرض جريفز. التهاب الغدة الدرقية الناتج عن الأميودارون من النوع الثاني هو نتيجة لالتهاب الغدة الدرقية المدمر. علاج كل شكل من أشكال التهاب الغدة الدرقية مختلف. يتم علاج فرط نشاط الغدة الدرقية الناتج عن الأميودارون من النوع الأول باستخدام الثيونايميدات؛ يتم علاج النوع الثاني باستخدام بريدنيزولون. يجب تقييم وظيفة الغدة الدرقية قبل بدء العلاج ويجب مراقبتها بشكل دوري. نظرًا لأن التأثيرات تم وصفها في كل جهاز عضو تقريبًا، فيجب إعادة تقييم علاج الأميودارون كلما ظهرت أعراض جديدة لدى المريض، بما في ذلك تقاوم عدم انتظام ضربات القلب

حركية الدواء

والمستقلب، CYP3A4 يتم امتصاص الأميودارون بشكل متغير مع توفر حيوي يتراوح بين 35-65%. يخضع للأبيض الكبدية بواسطة، الرئيسي،

ديسثيلامبيودارون، هو دواء نشط بيولوجيًا. نصف عمر الإخراج معقد، مع مكون سريع من 3 إلى 10 أيام (50% من الدواء) ومكون أبطأ من عدة أسابيع. بعد التوقف عن تناول الدواء، تستمر التأثيرات لمدة 1 إلى 3 أشهر. يمكن ملاحظة مستويات الأنسجة القابلة للقياس لمدة تصل إلى عام واحد بعد التوقف عن تناول الدواء. عادة ما يتم تحقيق جرعة تحميل إجمالية تبلغ 10 جرام بجرعات يومية تتراوح من 08 إلى 12 جرام. جرعة الصيانة هي 200 إلى 400 مجم يوميًا. يمكن تحقيق التأثيرات الدوائية بسرعة عن طريق متواضعًا مع هذا الطريق من الإعطاء، في حين أن بقاء القلب وحصار الأذيني البطيني قد QT التحميل الوريدي. يكون تأثير إطالة فترة يكونان مهمين

يحتوي الأميودارون على العديد من التفاعلات الدوائية المهمة، ويجب مراجعة جميع الأدوية عند بدء تناول الدواء وعند تعديل، وترتفع مستوياته بالأدوية التي تثبط هذا الإنزيم، على سبيل المثال، CYP3A4 الجرعة. يعتبر الأميودارون ركيزة لسيتوكروم الكبد على سبيل المثال، ريفامبين، تقلل تركيز الأميودارون عند تناولها، CYP3A4 السيميتيدين. الأدوية التي تحفز H2 حاصرات الهيستامين وقد يؤدي إلى مستويات عالية من الأدوية، بما في ذلك P450 معاً. يثبط الأميودارون العديد من إنزيمات السيتوكروم الستاتينات والديجوكسين والوارفارين. يجب تقليل جرعة الوارفارين بمقدار الثلث إلى النصف بعد بدء تناول الأميودارون، ويجب مراقبة أوقات البروثرومبين عن كثب

الاستخدام العلاجي

تعتبر الجرعات المنخفضة (100-200 مجم/يوم) من الأميودارون فعالة في الحفاظ على إيقاع الجيوب الأنفية الطبيعي لدى المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني. كما أن الدواء فعال في الوقاية من تسرع القلب البطيني المتكرر. ولا يرتبط بزيادة معدل الوفيات لدى

(ICD) المرضى المصابين بأمراض الشرايين التاجية أو قصور القلب. وفي العديد من المراكز، نجح جهاز تنظيم ضربات القلب المزروع في العلاج الدوائي كطريقة علاج أساسية لتسرع القلب البطيئ، ولكن يمكن استخدام الأميودارون لتسرع القلب البطيئ كعلاج مساعد لتقليل تكرار تفرجات جهاز تنظيم ضربات القلب غير المريحة. ويزيد الدواء من عتبة تنظيم ضربات القلب وإزالة الرجفان، وتتطلب هذه الأجهزة إعادة الاختبار بعد الوصول إلى جرعة الصيانة. وفي المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني، والاستجابة البطينية السريعة، وقصور القلب، يكون الأميودارون الوريدي مفيدًا للتحكم في استجابة البطين؛ قد لا يتم تحمل حاصرات قنوات الكالسيوم بشكل جيد في حالة وجود قصور في القلب.

درونيديارون

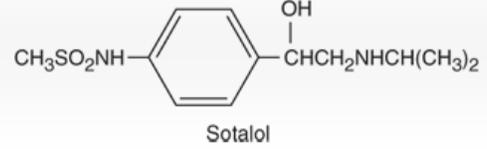
يعتبر الدرونيديارون نظيرًا بنيويًا للأميودارون حيث تتم إزالة ذرات اليود من حلقة الفينيل وإضافة مجموعة ميثان سلفونيل إلى حلقة البنزوفوران. كان الهدف من التصميم هو القضاء على تأثير الدواء الأصلي على استقلاب الثيروكسين وتعديل عمر النصف للدواء. لم يتم الإبلاغ عن أي خلل في الغدة الدرقية أو سمية رئوية في الدراسات قصيرة المدى. ومع ذلك، تم الإبلاغ عن سمية الكبد، بما في ذلك IKs وIKr حالتان شديتان تتطلبان زرع الكبد. مثل الأميودارون، يتمتع الدرونيديارون بتأثيرات متعددة القنوات، بما في ذلك حجب كما أن له تأثير حجب بيتا أدريالين. يبلغ عمر نصف الدواء 24 ساعة ويمكن إعطاؤه مرتين يوميًا بجرعة ثابتة تبلغ 400 mg Na. وCa مجم.

تزداد عملية امتصاص عقار درونيديارون بمقدار الضعف إلى ثلاثة أضعاف عند تناوله مع الطعام، ويجب إبلاغ المرضى بهذه المعلومات كجزء من تعليمات الجرعات. تتم عملية التخلص من عقار درونيديارون بشكل أساسي عن طريق الكلى. فهو يثبط الإفراز، الأنبوبي للكرياتينين، مما يؤدي إلى زيادة الكرياتينين في المصل بنسبة 10-20%؛ ومع ذلك، نظرًا لأن معدل الترشيح الكبيبي لا يتغير ولا ينبغي تناوله مع مثبطات قوية لهذا الإنزيم، مثل CY3A4 فلا يلزم إجراء أي تعديلات. يعتبر عقار درونيديارون ركيزة ومثبطًا لإنزيم الأزول والعوامل المضادة للفطريات المماثلة.

يعمل عقار درونيديارون على استعادة إيقاع الجيبي في نسبة صغيرة من المرضى (>15%) المصابين بالرجفان الأذيني. فهو ينتج انخفاضًا يتراوح بين 10 إلى 15 نبضة في الدقيقة في معدل البطين مقارنةً بالعلاج الوهمي. وفي أحد التقارير، ضاعف عقار درونيديارون الفاصل الزمني بين نوبات تكرار الرجفان الأذيني لدى المرضى المصابين بالرجفان الأذيني الانتياي. وأشارت الدراسات الأولية إلى انخفاض معدل الوفيات أو الاستشفاء لدى المرضى المصابين بالرجفان الأذيني. ومع ذلك، تم إنهاء دراسة حول تأثيرات عقار درونيديارون في الرجفان الأذيني الدائم في عام 2011 بسبب زيادة خطر الوفاة والسكتة الدماغية وفشل القلب. يجب أن يكون استخدام عقار درونيديارون مصحوبًا بالتزام باستعادة إيقاع الجيبي. تم إنهاء تجربة عقار درونيديارون في قصور القلب المتقدم قبل الأوان بسبب زيادة معدل الوفيات. يحمل العقار "صندوقًا أسودًا" تحذيرًا ضد استخدامه في قصور القلب الحاد أو المتقدم (الفئة الرابعة)

سوتالول

يتمتع السوتالول بتأثيرات حجب مستقبلات بيتا الأدرينالية (الفئة 2) وإطالة جهد الفعل (الفئة 3). تم تصنيع الدواء على هيئة خليط والليزومات في تأثيرات إطالة D تكمن جميع أنشطة حجب مستقبلات بيتا الأدرينالية في الليزومير؛ ويشترك Lsotalol و D راسمي من جهد الفعل. لا يكون تأثير حجب بيتا الأدرينالية انتقائيًا للقلب ويكون في أقصاه عند جرعات أقل من تلك المطلوبة لإطالة جهد الفعل.



يتم امتصاص السوتالول جيدًا عن طريق الفم مع توفر حيوي يصل إلى 100% تقريبًا. لا يتم استقلابه في الكبد ولا يرتبط بروتينات البلازما. يتم الإخراج بشكل أساسي عن طريق الكلى في شكله غير المتغير مع عمر نصف يبلغ حوالي 12 ساعة. نظرًا لحركته الدوائية البسيطة نسبيًا، يُظهر السوتالول تفاعلات دوائية مباشرة قليلة. إن التأثير الضار القلبي الأكثر أهمية هو امتداد تأثيره الدوائي: حدوث تورسادي بوينت المرتبط بالجرعة والذي يقترب من 6% عند أعلى جرعة يومية موصى بها. قد يعاني المرضى الذين يعانون من قصور القلب الواضح من مزيد من الاكتئاب في وظيفة البطين الأيسر أثناء العلاج بالسوتالول.

تمت الموافقة على السوتالول لعلاج عدم انتظام ضربات القلب البطيني الذي يهدد الحياة والحفاظ على إيقاع الجيب الأنفي لدى المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني. كما تمت الموافقة عليه لعلاج عدم انتظام ضربات القلب فوق البطيني والبطيني في الفئة العمرية للأطفال. يعمل السوتالول على تقليل عتبة إزالة الرجفان القلبي.

دوفيتيليد

يتمتع دواء دوفيتيليد بتأثير إطالة جهد الفعل من الفئة 3. ويحدث هذا التأثير عن طريق حصار يعتمد على الجرعة للمكون السريع في حالات نقص بوتاسيوم الدم. ولا ينتج دواء دوفيتيليد أي حصار ذي IKr ويزداد حصار (IKr) لتيار البوتاسيوم المصحح المتأخر صلبة لقنوات البوتاسيوم الأخرى أو قناة الصوديوم. وبسبب بطء معدل التعافي من الحصار، فإن مدى الحصار لا يُظهر اعتمادًا كبيرًا على تردد التحفيز. ومع ذلك، يُظهر دواء دوفيتيليد إطالة أقل لجهد الفعل بمعدلات سريعة بسبب الأهمية المتزايدة لقنوات بترددات أعلى IKs البوتاسيوم الأخرى مثل.

إن عقار دوفيتيليد متاح حيويًا بنسبة 100%. ويزيد عقار فيراباميل من تركيز دوفيتيليد الأقصى في البلازما عن طريق زيادة تدفق الدم المعوي. ويتم التخلص من ثمانين بالمائة من الجرعة الفموية دون تغيير عن طريق الكلى؛ ويتم التخلص من الباقي في البول على هيئة نواتج أيضية غير نشطة. وتعمل مشبطات آلية إفراز الكاتيون الكلوي، مثل السيميتيدين، على إطالة عمر النصف لعقار دوفيتيليد. ونظرًا ومخاطر عدم انتظام ضربات القلب البطيني ترتبط ارتباطًا مباشرًا بتركيز البلازما، فيجب أن تستند جرعة عقار QT لأن تأثيرات إطالة فترة (QTc) المصححة QT دوفيتيليد إلى تقدير تصفية الكرياتينين. ويجب البدء في العلاج بالدوفيتيليد في المستشفى بعد قياس فترة أساسية أكبر من 450 ميلي ثانية (500 ميلي ثانية في QT الأساسية ونسبة البوتاسيوم في المصل، ونسبة المغنيسيوم +2). إن وجود فترة

وجود تأخير في التوصيل داخل البطين)، وبطء القلب أقل من 50 نبضة في الدقيقة، ونقص بوتاسيوم الدم هي موانع نسبية لاستخدامه إلى $500 \leq$ ملي ثانية هي إشارة لتقليل الجرعة QT قبل الجرعة الثانية والجرعات اللاحقة؛ وزيادة فترة QT أثناء التحميل، يتم قياس فترة أو التوقف عن تناول الدواء

تمت الموافقة على استخدام عقار دوفيتيليد للحفاظ على إيقاع الجيوب الأنفية الطبيعي لدى المرضى المصابين بالرجفان الأذيني. كما أنه فعال في استعادة إيقاع الجيوب الأنفية الطبيعي لدى المرضى المصابين بالرجفان الأذيني

إيبوتيليد

لتيار البوتاسيوم (IKr) يعمل الإيبوتيليد، مثل الدوفيتيليد، على إبطاء إعادة استقطاب القلب عن طريق حجب المكون السريع المصحح المتأخر. كما تم اقتراح تنشيط تيار الصوديوم المتأخر إلى الداخل كآلية إضافية لإطالة جهد العمل. بعد الإعطاء الوريدي، يتم تصفية الإيبوتيليد بسرعة عن طريق التمثيل الغذائي الكبدي ويبلغ متوسط عمر النصف للإزالة 6 ساعات. يتم إفراز المستقلبات عن طريق الكلى

يستخدم الإيبوتيليد الوريدي في التحويل الحاد للرفرفة الأذينية والرجفان الأذيني إلى إيقاع جيب طبيعي. يكون الدواء أكثر فعالية في QT الرفرفة الأذينية من الرجفان الأذيني، مع متوسط وقت لإنهاء الرجفان الأذيني 20 دقيقة. التأثير الضار الأكثر أهمية هو إطالة فترة يحتاج المرضى إلى مراقبة تخطيط كهربية القلب المستمرة لمدة 4 ساعات بعد تسريب torsades de pointes المفردة و إلى خط الأساس QTc الإيبوتيليد أو حتى تعود فترة

CALCIUM CHANNEL-BLOCKING DRUGS (CLASS 4)

تم تقديم هذه الأدوية، والتي يعد فيراباميل النموذج الأولي لها، لأول مرة كعوامل مضادة للذبحة الصدرية، وتمت مناقشتها بالتفصيل في الفصل 12. كما أن فيراباميل وديلتيازيم لهما تأثيرات مضادة لاضطراب النظم. لا تشترك ثنائي هيدروبيريدين (مثل نيفيديبين) في الفعالية المضادة لاضطراب النظم وقد تسبب في حدوث اضطرابات النظم

فيراباميل

التأثيرات القلبية

وبالتالي، يكون تأثيره أكثر وضوحًا في الأنسجة التي تنشط بشكل L. يحجب فيراباميل قنوات الكالسيوم النشطة وغير النشطة من النوع متكرر، وتلك التي تكون أقل استقطابًا تمامًا في حالة الراحة، وتلك التي يعتمد تنشيطها حصريًا على تيار الكالسيوم، مثل العقدة الأذينية البطينية والعقدة الأذينية البطينية. يتم إطالة وقت التوصيل في العقدة الأذينية البطينية وفترة المقاومة الفعالة باستمرار من

خلال التركيزات العلاجية. عادةً ما يبطئ فيراباميل العقدة الأذينية البطينية من خلال تأثيره المباشر، ولكن تأثيره الخافض لضغط الدم قد يؤدي أحياناً إلى زيادة منعكسة صغيرة في معدل العقدة الأذينية البطينية

يمكن لفيراباميل أن يثبط الاستقطاب اللاحق المبكر والمتأخر، وقد يلغي الاستجابات البطيئة التي تنشأ في الأنسجة شديدة الاستقطاب.

التأثيرات خارج القلب

يسبب الفيراباميل توسع الأوعية الدموية الطرفية، وهو ما قد يكون مفيداً في علاج ارتفاع ضغط الدم واضطرابات التشنج الوعائي الطرفية. كما أن تأثيراته على العضلات الملساء تنتج عدداً من التأثيرات خارج القلب (انظر الفصل 12)

سمية

إن التأثيرات السامة للقلب التي يسببها عقار فيراباميل مرتبطة بالجرعة وعادة ما يمكن تجنبها. ومن الأخطاء الشائعة إعطاء عقار فيراباميل عن طريق الوريد لمريض يعاني من عدم انتظام ضربات القلب البطيئي الذي تم تشخيصه خطأً على أنه عدم انتظام ضربات القلب فوق البطيئي. وفي هذه الحالة، قد يحدث انخفاض ضغط الدم والرجفان البطيئي. وقد تحد التأثيرات السلبية للعقار من فائدته السريرية في علاج مرضى القلب (انظر الفصل 12). ويمكن أن يسبب عقار فيراباميل حصاراً أذينيًا بطيئًا عند استخدامه بجرعات كبيرة. أو في المرضى المصابين بمرض العقدة الأذينية البطينية. ويمكن علاج هذا الحصار بالأتروبين ومحفزات مستقبلات بيتا

تشمل التأثيرات خارج القلب الضارة الإمساك، والتعب، والعصبية، والوذمة الطرفية

الحركية الدوائية والجرعات

يبلغ عمر النصف للفيراباميل حوالي 4-7 ساعات. ويتم استقلابه على نطاق واسع بواسطة الكبد؛ وبعد تناوله عن طريق الفم، لا تتجاوز نسبة التوافر البيولوجي له حوالي 20%. لذلك، يجب تناول الفيراباميل بحذر في المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكبد أو ضعف تدفق الدم إلى الكبد

في المرضى البالغين الذين لا يعانون من قصور القلب أو مرض العقدة الأذينية البطينية أو العقدة الأذينية البطينية، يمكن استخدام فيراباميل عن طريق الحقن لإنهاء تسرع القلب فوق البطيئي، على الرغم من أن الأدينوزين هو العامل الأول. جرعة فيراباميل هي جرعة أولية مقدارها 5 مجم تُعطى على مدى 2-5 دقائق، تليها جرعة ثانية مقدارها 5 مجم بعد بضع دقائق إذا لزم الأمر. بعد ذلك، يمكن إعطاء جرعات تتراوح من 5 إلى 10 مجم كل 4 إلى 6 ساعات، أو يمكن استخدام التسريب المستمر بمقدار 04 ميكروجرام/كجم/دقيقة

،الجرعات الفموية الفعالة أعلى من الجرعات الوريدية بسبب عملية التمثيل الغذائي الأولي وتتراوح من 120 مجم إلى 640 مجم يوميًا مقسمة إلى ثلاث أو أربع جرعات

الاستخدام العلاجي

تسرع القلب فوق البطيني هو المؤشر الرئيسي لاضطراب نظم القلب الذي يستدعي استخدام فيراباميل. يفضل استخدام الأدينوزين أو فيراباميل على العلاجات القديمة (بروبرانولول، ديجوكسين، إيدروفونيوم، عوامل قابضة للأوعية الدموية، وتقويم نظم القلب) لإنهاء الرجفان الأذيني. يمكن أن يقلل فيراباميل أيضًا من معدل البطين في الرجفان الأذيني والرفرفة ("التحكم في المعدل"). نادرًا ما يحول الرجفان الأذيني والرجفان إلى إيقاع من جيبي. فيراباميل مفيد أحيانًا في عدم انتظام ضربات القلب البطيني. ومع ذلك، يمكن أن يسبب فيراباميل الوريدي في مريض يعاني تسرع القلب البطيني المستمر انهيارًا هيموديناميكيًا

ديلتيازيم

يبدو أن الديلتيازيم مماثل في فعاليته للفيراباميل في علاج عدم انتظام ضربات القلب فوق البطيني، بما في ذلك التحكم في معدل ضربات القلب في الرجفان الأذيني. يتوفر شكل وريدي من الديلتيازيم للإشارة الأخيرة ويسبب انخفاض ضغط الدم أو بطء ضربات القلب بشكل غير متكرر نسبيًا

MISCELLANEOUS ANTIARRHYTHMIC AGENTS & OTHER DRUGS THAT ACT ON CHANNELS

إن بعض العوامل المستخدمة في علاج عدم انتظام ضربات القلب لا تتفق مع التنظيم التقليدي للفئات 1-4. وتشمل هذه العوامل الديجيتاليس (انظر الفصل 13)، والأدينوزين، والمغنيسيوم، والبتواسيوم. كما أصبح من الواضح أن بعض الأدوية غير المضادة لاضطرابات ضربات القلب، مثل الأدوية التي تعمل على نظام الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون، وزيت السمك، والستاتينات، يمكن أن تقلل من تكرار حدوث تسرع القلب والرجفان لدى المرضى المصابين بأمراض القلب التاجية أو قصور القلب الاحتقاني

الأدينوزين

الآلية والاستخدام السريري

الأدينوزين هو نيوكليوسيد يحدث بشكل طبيعي في جميع أنحاء الجسم. يبلغ عمر النصف له في الدم أقل من 10 ثوانٍ. تتضمن آلية وتثبيط تيار الكالسيوم. نتائج هذه الإجراءات هي فرط الاستقطاب وقمع جهد الفعل + K عمله القلبية تنشط تيار تصحيح داخلي ل المعتمد على الكالسيوم. عند إعطائه كجرعة، يثبط الأدينوزين بشكل مباشر التوصيل العقدي الأذيني البطيني ويزيد من فترة مقاومة العقدة الأذينية البطينية ولكنه له تأثيرات أقل على العقدة الأذينية البطينية. يعد الأدينوزين حاليًا الدواء المفضل للتحويل السريع لتسرع القلب فوق البطيني الانتيايبي إلى إيقاع جيبي بسبب فعاليته العالية (90-95%) ومدة عمله القصيرة جدًا. عادة ما يتم إعطاؤه بجرعة 6 ملغ تليها، إذا لزم الأمر، جرعة 12 ملغ. أحد المتغيرات غير الشائعة لتسرع القلب البطيني هو الحساسية للأدينوزين. يكون

الدواء أقل فعالية في وجود حاصرات مستقبلات الأدينوزين مثل الثيوفيلين أو الكافيين، ويتم تعزيز تأثيراته بواسطة مثبطات امتصاص الأدينوزين مثل ديبيريديامول.

سمية

يسبب الأدينوزين احمرار الوجه في حوالي 20% من المرضى وضيق التنفس أو حرقان الصدر (ربما مرتبط بتشنج قضيبي) في أكثر من 10%.

قد يحدث تحريض على حدوث حصار أذيني أذيني عالي الدرجة، ولكن هذا يحدث لفترة قصيرة جدًا. وقد يحدث الرجفان الأذيني. وتشمل السموم الأقل شيوعًا الصداع وانخفاض ضغط الدم والغثيان والتنعيم.

إيفابرادين

في العقدة الجيبية الأذينية ودوره المهم في نشاط جهاز تنظيم If إن التعبير الموضعي للتيار "المضحك" الناتج عن فرط الاستقطاب فهو يبطل نشاط جهاز تنظيم If. ضربات القلب يوفر هدفًا علاجيًا جذابًا للتحكم في معدل ضربات القلب. إيفابرادين هو مانع انتقائي ل ضربات القلب عن طريق تقليل الاستقطاب الانبساطي لخلايا العقدة الجيبية الأذينية. وهو مانع للقناة المفتوحة يظهر حجبًا يعتمد على الاستخدام. وعلى عكس عوامل خفض معدل ضربات القلب الأخرى مثل حاصرات بيتا، فإنه يقلل من معدل ضربات القلب دون If التأثير على انقباض عضلة القلب أو إعادة استقطاب البطين أو التوصيل داخل القلب. عند التركيزات العلاجية، لا يكون حجب كاملاً. ونتيجة لذلك، يتم الاحتفاظ بالتحكم اللاإرادي في معدل جهاز تنظيم ضربات القلب في العقدة الجيبية الأذينية.

إن ارتفاع معدل ضربات القلب هو عامل مهم لتحديد عتبة نقص التروية لدى مرضى الشريان التاجي ومؤشر تشخيصي لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني. وقد تم إثبات التأثيرات المضادة للذبحة الصدرية ومضادة لنقص التروية لإيفابرادين لدى مرضى الشريان التاجي والذبحة الصدرية المستقرة المزمنة. وفي التجارب السريرية الخاضعة للرقابة، أثبت إيفابرادين فعاليته مثل حاصرات بيتا في السيطرة على الذبحة الصدرية. وفي المرضى الذين يعانون من خلل في البطين الأيسر ومعدلات ضربات قلب أعلى من 70 نبضة في الدقيقة، قلل إيفابرادين من متوسط معدل ضربات القلب ونقاط النهاية المركبة للوفيات القلبية الوعائية والاستشفاء.

،إن عدم انتظام ضربات القلب الجيبي غير المناسب هو اضطراب غير شائع يتميز بأعراض متعددة، بما في ذلك الخفقان، والدوار وعدم تحمل الانتصاب، وارتفاع معدل ضربات القلب. يشمل العلاج التقليدي حاصرات بيتا وحاصرات قنوات الكالسيوم غير ثنائية هيدروبيريدين. أظهرت تقارير الحالات الأخيرة وتجربة سريرية واحدة أن إيفابرادين يوفر بديلاً فعالاً لإبطاء معدل ضربات القلب لدى المرضى الذين يعانون من عدم انتظام ضربات القلب الجيبي غير المناسب. يتم إعطاء الدواء بجرعات تتراوح من 5 إلى 10 مجم في شبكية العين. يقتصر هذا التأثير الجانبي على نفاذية If حسب الحاجة. وقد تم وصف اضطرابات بصرية تعزى إلى حجب قنوات إيفابرادين المنخفضة في حاجز الدم في الدماغ. يستخدم إيفابرادين لعدة مؤشرات في أماكن أخرى ولكنه معتمد حاليًا للاستخدام فقط في قصور القلب في الولايات المتحدة.

رانولازين

تم تطوير الرانولازين في الأصل كعامل مضاد للذبحة الصدرية، وتمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء. وقد أظهرت المبكر INa الدراسات اللاحقة خصائص مضادة لاضطراب النظم تعتمد على حصار قنوات الأيونات المتعددة. يحجب الدواء حيث يتمتع الأخير بحساسية أعلى بعشرة أضعاف للدواء. يعتمد حصار كلا مكوني تيار، INaL، والمكون المتأخر لتيار الصوديوم INaL يؤدي حصار كل من IKr الصوديوم على التردد والجهد. يحجب الرانولازين أيضًا المكون السريع لتيار المعدل المتأخر للبوتاسيوم في الخلايا APD. INaL و IKr ؛ يعتمد التأثير الصافي على المساهمة النسبية لـ (APD) إلى تأثيرات معاكسة على مدة جهد الفعل IKr و APD. في الخلايا العضلية المعزولة من الفئران التي تحمل طفرات QT. وفترة APD العضلية البطينية الطبيعية، يكون التأثير الصافي هو إطالة APD. في الخلايا العضلية الأذينية الطبيعية، يكون التأثير الصافي هو إطالة APD. يكون التأثير الصافي هو تقصير QT، طويلة مرتبطة بـ بمعدلات سريعة، على سبيل المثال أثناء تسرع القلب، ينشأ جهد الفعل الأذيني من الغشاء غير المستقطب بالكامل ويؤدي إلى والتيارات المتبقية من البوتاسيوم في التركيزات Ica يكون للرانولازين تأثير ضئيل نسبيًا على INa. انخفاض معتمد على الجهد في العلاجية.

وقد ثبت أن عقار رانولازين له خصائص مضادة لاضطرابات نظم القلب في كل من عدم انتظام ضربات القلب الأذيني والبطيني. فهو يمنع تحريض الرجفان الأذيني وقد ينهيه. وهو يخضع حاليًا لتجارب سريرية بالاشتراك مع عقار درونيدارون لقمع الرجفان الأذيني لقد ثبت أن عقار رانولازين يعمل على تثبيط تسرع القلب البطيني في النماذج الإقفارية وفي تجربة سريرية كبرى لتأثيراته في مرض الشريان التاجي. لم يحصل العقار بعد على موافقة إدارة الغذاء والدواء كعقار مضاد لاضطراب النظم

فيرناكالانت

هو حاصر لقنوات متعددة الأيونات، مما يضعه في عدة فئات من العمل المضاد لاضطراب النظم. يسبب حصارًا Vernakalant IK، بحجب تيار البوتاسيوم المسكاريني Vernakalant يعتمد على التردد والجهد للمكونات المبكرة والمتأخرة لتيار الصوديوم. يقوم Ito والذي يتم تنشيطه بشكل دائم في الرجفان الأذيني. كما يقوم الدواء بحجب قنوات البوتاسيوم التي يتم تنشيطها مبكرًا، ACh، تلعب تيارات قنوات البوتاسيوم هذه دورًا أكثر بروزًا في الأذنين منه في إعادة استقطاب البطين. نتيجة لذلك، لا ينتج Ikur في أوروبا ولكن Vernakalant تمت الموافقة على Torsades de pointes. لا ينتج QT. سوى إطالة خفيفة لفترة Vernakalant عن طريق الوريد لإنهاء الرجفان الأذيني بسرعة في Vernakalant لم تتم الموافقة عليه بعد من قبل إدارة الغذاء والدواء، ويمكن إعطاء المرضى الذين لا يعانون من أمراض القلب البنيوية أو يعانون منها بشكل طفيف. في تجربة مقارنة مباشرة، أثبت عقار فيرناكالانت فعالية أكبر من الدواء الوهمي أو الأميودارون في إنهاء الرجفان الأذيني في فترة 90 دقيقة. هذا التأثير السريع نسبيًا يقلل من فترة المراقبة المطلوبة للآثار الجانبية غير المرغوب فيها بعد تناول الدواء. بطء القلب الجيبي وانخفاض ضغط الدم هما الآثار الجانبية القلبية الوعائية الوحيدة الملحوظة

المغنيسيوم

تم استخدام المغنيسيوم في الأصل لعلاج المرضى الذين يعانون من عدم انتظام ضربات القلب الناجم عن الديجيتال والذين يعانون من نقص المغنيسيوم في الدم، وقد وجد أن تسريب المغنيسيوم له تأثيرات مضادة لاضطرابات النظم في بعض المرضى الذين لديهم مستويات طبيعية من المغنيسيوم في المصل. لا تُعرف آليات هذه التأثيرات، ولكن من المعروف أن المغنيسيوم يؤثر على وقنوات الصوديوم، وبعض قنوات البوتاسيوم، وقنوات الكالسيوم. يبدو أن العلاج بالمغنيسيوم مناسب للمرضى $Na^+/K^+ATPase$ الذين يعانون من عدم انتظام ضربات القلب الناجم عن الديجيتال إذا كان نقص المغنيسيوم موجودًا؛ كما يُشار إليه في بعض المرضى الذين يعانون من الالتواءات القلبية حتى لو كان المغنيسيوم في المصل طبيعيًا. الجرعة المعتادة هي 1 جرام (كبريتات) تُعطى عن طريق الوريد على مدى 20 دقيقة وتكرر مرة واحدة إذا لزم الأمر. ينتظر الفهم الكامل لتأثير المغنيسيوم ومؤشرات استخدامه كدواء مضاد لاضطرابات النظم المزيد من التحقيق.

البوتاسيوم

لقد تمت مناقشة أهمية تركيبات أيونات البوتاسيوم داخل وخارج غشاء الخلية القلبية في وقت سابق من هذا الفصل. يمكن تلخيص تأثيرات زيادة البوتاسيوم في المصل على النحو التالي (1) عمل إزالة الاستقطاب الكامن أثناء الراحة و(2) عمل تثبيت كامن للغشاء، والذي يحدث الأخير بسبب زيادة نفاذية البوتاسيوم. يؤدي نقص بوتاسيوم الدم إلى زيادة خطر حدوث استقطاب لاحق مبكر ومتأخر ونشاط منظم ضربات القلب غير الطبيعي، وخاصة في وجود الديجيتاليس. يؤدي فرط بوتاسيوم الدم إلى تثبيط منظم ضربات القلب غير الطبيعي (يتطلب فرط بوتاسيوم الدم الشديد قمع العقدة الجيبية الأذينية) ويبطئ التوصيل. نظرًا لأن البوتاسيوم غير الكافي والفائض قد يؤديان إلى عدم انتظام ضربات القلب، فإن علاج البوتاسيوم موجه نحو تطبيع تدرجات البوتاسيوم وتجمعاته في الجسم.

PRINCIPLES IN THE CLINICAL USE OF ANTIARRHYTHMIC AGENTS

إن الفارق بين الفعالية والسمية ضيق بشكل خاص في حالة الأدوية المضادة لاضطراب النظم. ولا بد من دراسة المخاطر والفوائد بعناية (انظر المربع: مبادئ استخدام الأدوية المضادة لاضطراب النظم المطبقة على الرجفان الأذيني)

مبادئ استخدام الأدوية المضادة لاضطراب النظم المطبقة على الرجفان الأذيني

%الرجفان الأذيني هو أكثر أنواع عدم انتظام ضربات القلب المستمرة شيوعًا التي يتم ملاحظتها سريريًا. يزداد انتشاره من حوالي 05 في الأفراد الذين تقل أعمارهم عن 65 عامًا إلى 10% في الأفراد الذين تزيد أعمارهم عن 80 عامًا. عادة ما يكون التشخيص بسيطًا عن طريق تخطيط كهربية القلب. قد يمكن تخطيط كهربية القلب أيضًا من تحديد احتشاء عضلة القلب السابق وتضخم البطين الأيسر والإثارة البطينية المسبقة. فرط نشاط الغدة الدرقية هو سبب قابل للعلاج مهم للرجفان الأذيني، ويجب الحصول على لوحة الغدة الدرقية في وقت التشخيص لاستبعاد هذا الاحتمال. مع التاريخ السريري والفحص البدني كدليل، يجب تقييم وجود ومدى مرض القلب الأساسي، ويفضل استخدام تقنيات غير جراحية مثل تخطيط صدى القلب

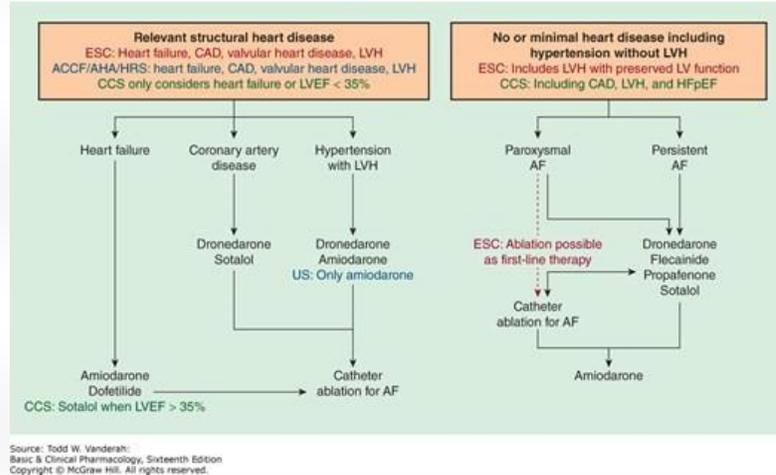
يبدأ علاج الرجفان الأذيني لتخفيف أعراض المريض ومنع مضاعفات فشل القلب الناجم عن الجلطات الدموية وتسارع القلب، نتيجة لإطالة أمد عدم التحكم في معدل ضربات القلب. الهدف الأولي للعلاج هو التحكم في معدل ضربات البطين. يتم تحقيق ذلك عادة باستخدام عقار حاصرات قنوات الكالسيوم بمفرده أو بالاشتراك مع حاصرات بيتا أدرينالية. قد يكون الديجوكسين مفيداً في وجود فشل القلب. الهدف الثاني هو استعادة والحفاظ على إيقاع الجيوب الأنفية الطبيعي. تظهر العديد من الدراسات أن التحكم في المعدل (الحفاظ على معدل البطين في نطاق 60-80 نبضة في الدقيقة) له نتيجة أفضل من حيث الفائدة والمخاطر من التحكم في الإيقاع (التحويل إلى إيقاع جيبي طبيعي) في صحة المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني على المدى الطويل. إذا اعتُبر التحكم في الإيقاع مرغوباً فيه، يتم عادةً استعادة إيقاع الجيوب الأنفية عن طريق تقويم نظم القلب بالتيار المستمر في الولايات المتحدة. هذه هي أيضاً الاستراتيجية المفضلة في حالات الطوارئ، على سبيل المثال، الرجفان الأذيني المرتبط بانخفاض ضغط الدم أو الذبحة الصدرية. بالنسبة لاستعادة إيقاع الجيوب الأنفية الاختياري، يمكن استخدام جرعة فموية كبيرة واحدة من بروفاينون أو فليكاينيد، بشرط توثيق السلامة في البداية في بيئة مراقبة. يمكن أن يعمل الإيبوتيليد الوريدي أيضاً على استعادة إيقاع الجيوب الأنفية على الفور.

يعتمد اختيار الدواء للحفاظ على إيقاع الجيوب الأنفية الطبيعي على وجود ونوع مرض القلب الكامن. ويرد مثال لخوارزمية اختيار الدواء في الشكل 11-14. إذا لم يكن من الممكن تصحيح الرجفان الأذيني أو إذا تكرر، فسيتم النظر في العلاج بالاستئصال (انظر (المربع: العلاج غير الدوائي لاضطرابات نظم القلب والشكل 11-14).

تظل الأدوية المضادة لاضطراب النظم هي الاستراتيجية المفضلة للتحكم في إيقاع القلب. ومع ذلك، فإن المقارنة بين الاستراتيجيات الأولية للحفاظ على إيقاع القلب الطبيعي تخضع حالياً للتجارب السريرية. وقد تم تحديد الدور الأساسي لمضادات التخثر الفموية في الوقاية من السكتة الدماغية. تحدد الإرشادات حالياً المرضى المعرضين لخطر معين والذين يجب أن يخضعوا لمضادات التخثر على المدى الطويل.

الشكل 11-14

يعتمد اختيار علاجات التحكم في إيقاع القلب على وجود وطبيعة أي مرض قلبي كامن. يمكن تقسيم المرضى إلى فئتين عريضتين أولئك الذين يعانون من أمراض القلب الكامنة وأولئك الذين لا يعانون منها. يقع المرضى الذين يعانون من قصور القلب، وكسر القذف في (LVH) وأمراض صمامات القلب، وتضخم البطين الأيسر، (CAD) أقل من 35٪، ومرض الشريان التاجي (LVEF) البطيني الأيسر الفئة الأولى. تشمل الفئة الثانية المرضى الذين يعانون من تضخم البطين الأيسر الخفيف وفشل القلب ولكن مع الحفاظ على كسر (AHA) وجمعية القلب الأمريكية، (ACCf) تستند التوصيات إلى إرشادات مؤسسة الكلية الأمريكية لأمراض القلب. (HFpEF) القذف الجمعية الأوروبية لأمراض القلب؛ ESC الرجفان الأذيني؛ AF. (CCS) وجمعية أمراض القلب الكندية، (HRS) وجمعية إيقاع القلب البطين الأيسر، LV.



تقييم المعالجة المسبقة

هناك عدة خطوات مهمة يجب اتخاذها قبل البدء بأي علاج مضاد لاضطراب النظم:

- يجب التخلص من السبب. يجب التعرف على العوامل المسببة والتخلص منها إن أمكن. ولا تشمل هذه العوامل الشذوذ في التوازن الداخلي فقط، مثل نقص الأكسجين أو اضطرابات الإلكتروليت (وخاصة نقص بوتاسيوم الدم أو نقص مغنيسيوم الدم)، بل تشمل أيضاً العلاج الدوائي والحالات المرضية الكامنة مثل فرط نشاط الغدة الدرقية أو أمراض القلب. ومن المهم فصل هذه الركيزة غير الطبيعية عن العوامل المحفزة، مثل نقص تروية عضلة القلب، أو توسع القلب الحاد، أو انقطاع النفس أثناء النوم، والتي قد تكون قابلة للعلاج والعكس بوسائل مختلفة.
- يجب التوصل إلى تشخيص دقيق. يجب التوصل إلى تشخيص دقيق لاضطراب نظم القلب. على سبيل المثال، قد يؤدي سوء استخدام عقار فيراباميل لدى المرضى الذين يعانون من تسرع القلب البطيني والذين يتم تشخيصهم خطأً على أنهم تسرع القلب فوق البطيني إلى انخفاض ضغط الدم الشديد والسكتة القلبية. ومع توفر أساليب متطورة بشكل متزايد لتحديد آليات اضطراب نظم القلب الأساسية وإثبات صحتها، فقد يكون من الممكن توجيه بعض الأدوية نحو آليات اضطراب نظم القلب المحددة.
- تحديد الحالة الأساسية. إن وجود مرض القلب الكامن هو عامل حاسم في تحديد اختيار الدواء لعلاج عدم انتظام ضربات القلب لدى مريض معين. والسؤال الرئيسي هنا هو ما إذا كان القلب غير طبيعي من الناحية البنيوية. وهناك عدد قليل من الأدوية المضادة لاضطرابات ضربات القلب التي تم توثيق سلامتها لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب الاحتقاني أو مرض القلب الإقفاري والواقع أن بعض الأدوية تشكل خطراً موثقاً للإصابة باضطرابات ضربات القلب في حالات مرضية معينة، على سبيل المثال، الأدوية لدى المرضى الذين يعانون من مرض القلب الإقفاري. وينبغي إنشاء خط أساس موثوق يمكن من خلاله الحكم على C من الفئة 1 فعالية أي علاج لاحق.

التدخل المضاد لاضطراب النظم. هناك عدة طرق متاحة الآن لمثل هذا التحديد الأساسي. وتشمل هذه الطرق المراقبة المتنقلة المطولة، والدراسات الكهربائية الفسيولوجية التي تعيد إنتاج اضطراب النظم المستهدف، وإعادة إنتاج اضطراب النظم المستهدف من خلال ممارسة التمارين على جهاز المشي، أو استخدام المراقبة عبر الهاتف لتسجيل اضطرابات النظم المتفرقة ولكن المصحوبة بأعراض.

4. التشكيك في الحاجة إلى العلاج. إن مجرد التعرف على خلل في نظم القلب لا يتطلب بالضرورة علاج عدم انتظام ضربات القلب التي أشرنا إليها سابقاً مبرراً ممتازاً للعلاج المحافظ (CAST) وقد قدمت تجربة قمع عدم انتظام ضربات القلب

الفوائد والمخاطر

من الصعب تحديد فوائد العلاج المضاد لاضطراب النظم. ويمكن تصور نوعين من الفوائد: تقليل الأعراض المرتبطة باضطراب النظم، مثل الخفقان، والإغماء، أو السكتة القلبية؛ وتقليل الوفيات على المدى الطويل. ومن بين الأدوية التي تمت مناقشتها هنا، تم استخدام حاصرات بيتا فقط

يرتبط هذا التأثير بشكل مؤكد بانخفاض معدل الوفيات لدى المرضى الذين لا تظهر عليهم أعراض نسبيًا، ولم يتم تحديد الآلية الكامنة وراء هذا التأثير (انظر الفصل 10).

إن العلاج المضاد لاضطراب النظم يحمل معه عدداً من المخاطر. ففي بعض الحالات، يرتبط خطر حدوث رد فعل سلبي بشكل واضح بجرعات عالية أو تركيزات عالية في البلازما. ومن الأمثلة على ذلك الرعشة الناجمة عن الليدوكايين أو تسمم الدم الناجم عن الكينيدين. وفي حالات أخرى، لا ترتبط ردود الفعل السلبية بتركيزات عالية في البلازما (على سبيل المثال، ندرة الكريات البيض الناجمة عن البروكايناميد). وبالنسبة للعديد من ردود الفعل السلبية الخطيرة الناتجة عن الأدوية المضادة لاضطراب النظم، يبدو الجمع بين العلاج الدوائي وأمراض القلب الكامنة أمراً مهماً.

كما تم التعرف على العديد من المتلازمات المحددة التي تؤدي إلى استفزاز عدم انتظام ضربات القلب عن طريق الأدوية المضادة لاضطراب النظم، ولكل منها آلية مرضية فيزيولوجية أساسية وعوامل خطر. فالأدوية مثل الكينيدين والسوتالول والإيبوتيليد والدوفيتيليد، والتي تعمل - على الأقل جزئياً - عن طريق إبطاء إعادة الاستقطاب وإطالة جهد الفعل القلبي، يمكن أن تؤدي إلى إطالة بشكل ملحوظ واضطرابات ضربات القلب. ويتطلب علاج اضطرابات ضربات القلب التعرف على اضطراب ضربات القلب QT فترة وسحب أي عامل مسبب، وتصحيح نقص بوتاسيوم الدم، والعلاج بالمناورات لزيادة معدل ضربات القلب (التحفيز أو الإيزوبروتيرينول)؛ ويبدو أن المغنيسيوم الوريدي فعال أيضاً، حتى في المرضى الذين لديهم مستويات طبيعية من المغنيسيوم.

يمكن أن تؤدي الأدوية التي تبطل التوصيل بشكل ملحوظ، مثل فليكانيد، أو تركيزات عالية من الكينيدين، إلى زيادة تواتر عدم انتظام ضربات القلب عند إعادة الدخول، وخاصة تسرع القلب البطيني لدى المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب السابق والذين قد يكون لديهم دائرة إعادة دخول محتملة. يتكون العلاج هنا من التعرف على العامل المسبب، وسحب العامل المسبب، وإعطاء الصوديوم الوريدي لحجب أحادي الاتجاه.

إجراء العلاج المضاد لاضطراب النظم

تحدد درجة إلحاح الحالة السريرية مسار ومعدل بدء العلاج بالدواء. وعندما تكون هناك حاجة إلى اتخاذ إجراء فوري بالدواء، يفضل استخدام الطريق الوريدي. ويمكن تحقيق مستويات الدواء العلاجية عن طريق إعطاء جرعات وريدية بطيئة متعددة. ويمكن اعتبار العلاج بالأدوية فعالاً عندما يتم قمع عدم انتظام ضربات القلب المستهدف (وفقاً للمقياس المستخدم لقياسه عند خط الأساس) وتكون السمية غائبة. وعلى العكس من ذلك، لا ينبغي اعتبار العلاج بالأدوية غير فعال ما لم تحدث السمية في وقت لا يتم فيه قمع عدم انتظام ضربات القلب.

يمكن أن يكون مراقبة تركيزات الأدوية في البلازما مكماً مفيداً لإدارة العلاج المضاد لاضطراب النظم. كما تعد تركيزات الأدوية في البلازما مهمة أيضاً في تحديد الالتزام أثناء العلاج طويل الأمد وكذلك في الكشف عن تفاعلات الأدوية التي قد تؤدي إلى تركيزات عالية جداً عند جرعات منخفضة من الأدوية أو تركيزات منخفضة جداً عند جرعات عالية.

تركيبات الأدوية المضادة لاضطراب النظم

تختلف الحاجة الملحة إلى التحكم في الإيقاع بين الرجفان الأذيني وتسارع القلب البطيني أو الرجفان. في الرجفان الأذيني، يمكن التحكم في معدل استجابة البطين عادةً باستخدام أدوية حاصرة العقدة الأذينية البطينية. يمكن تأجيل استعادة إيقاع الجيوب الأنفية بأمان، أو يمكن قبول حالة الرجفان الأذيني على المدى الطويل. على النقيض من ذلك، فإن تسارع القلب البطيني أو النبضات البطينية المبكرة المتكررة والمعقدة غير مستقرة بطبيعتها وتتطلب علاجًا فوريًا وفعالًا. تهدف استراتيجية تركيبات الأدوية المضادة لاضطراب النظم إلى استغلال الميزة المحتملة لاستخدام عقارين بآليات عمل مختلفة، كل منهما بجرعة أقل لتقليل الآثار الضارة. حاصرات قنوات الصوديوم هي الفئة الرئيسية من الأدوية المستخدمة لعلاج أو منع تكرار عدم انتظام ضربات القلب البطيني. الأميودارون هو الدواء الأكثر فعالية لعلاج عدم انتظام ضربات القلب البطيني. قد يكون عمل حجب القنوات المتعددة هو أساس فعاليته. تتضمن إحدى الاستراتيجيات اختيار تركيبة الدواء على أساس الأميودارون وإضافة حاصرات قنوات الصوديوم. وتتضمن استراتيجية بديلة اختيار دواء آخر من الفئة 3 وحاصرات قنوات الصوديوم. وقد يؤدي الدواء من الفئة 3 إلى إطالة قنوات الصوديوم في الحالة غير النشطة وتعزيز تأثيرات أدوية الفئة 1. ومن المؤسف أنه لا توجد سوى دراسات قليلة حول تركيبات الأدوية المضادة لاضطراب النظم في البيئات السريرية. وقد فحصت إحدى الدراسات تركيبة الأميودارون مع ديسوپيراميد أو فليكاينيد أو بروبافينون في المرضى الذين يعانون من تمدد بطيني معقد. وقد ثبت أن تركيبة الأميودارون مع فليكاينيد هي الأكثر فعالية. وفحصت دراسة أخرى تركيبة جرعة منخفضة من السوتالول مع بروكايनाميد أو كينيدين. وقد أدت تركيبات الأدوية هذه إلى إطالة فترة مقاومة العلاج بشكل كبير وكانت أكثر فعالية في فترات اقتران قصيرة. ومع ذلك، لم يتم تحمل تركيبة الأدوية بشكل جيد، حيث توقف حوالي 50٪ من المرضى عن تناول التركيبة. ومن المتوقع أن يكون خطر حدوث الالتواءات القلبية مرتفعًا مع أي من التركيبتين.

الفرق الأكثر وضوحًا بين جهد الفعل الأذيني والبطيني هو المدة والمرحلة النهائية لجهد الفعل. مع زيادة المعدل فوق 4/ثانية، يتم بدء جهد الفعل الأذيني المتتالي عند جهد غشائي أكثر استقطابًا. بالنسبة لحاصرات قنوات الصوديوم التي ترتبط بسهولة أكبر بالقنوات المعطلة، تعمل جهودات الغشاء المستقطبة على تعزيز حصار القناة، مما يجعل هذه الأدوية أكثر فعالية نسبيًا. يتم تعزيز هذا التأثير عن طريق إطالة مدة جهد الفعل الأذيني. تم فحص تركيبة الدواء المكونة من جرعة منخفضة من درونيدارون ورائولازين في تجربة قلة هذا المزيج من رائولازين ودرونيدارون من عبء الرجفان الأذيني لدى المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني. HARMONY. الانتياي عند مقارنته بأي عقار بمفرده

SUMMARY Antiarrhythmic Drugs

Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
CLASS 1A				
<ul style="list-style-type: none"> • Procainamide 	<p>I_{Na} (primary) and I_{Kr} (secondary) blockade</p>	<p>Slows conduction velocity and pacemaker rate • prolongs action potential duration and dissociates from I_{Na} channel with intermediate kinetics • direct depressant effects on sinoatrial (SA) and atrioventricular (AV) nodes</p>	<p>Pre-excited atrial arrhythmias and ventricular arrhythmias • drug of second choice for most sustained ventricular arrhythmias associated with acute myocardial infarction</p>	<p>Oral,* IV, IM • eliminated by hepatic metabolism to N-acetylprocainamide (NAPA; see text) and renal elimination • NAPA implicated in torsades de pointes in patients with renal failure • Toxicity: Hypotension • long-term therapy produces reversible lupus-related symptoms</p>
<p>*The oral formulation is no longer available in the USA.</p> <p>Quinidine: Similar to procainamide but more toxic (cinchonism, torsades); rarely used in arrhythmias; see Chapter 52 for • malaria</p> <p>Disopyramide: Similar to procainamide but significant antimuscarinic effects; may precipitate heart failure; not commonly • used</p>				
CLASS 1B				
<ul style="list-style-type: none"> • Lidocaine 	<p>Sodium channel (I_{Na}) blockade</p>	<p>Blocks activated and inactivated channels with fast kinetics • does not prolong and may</p>	<p>Ventricular tachycardias and for prevention of ventricular fibrillation after cardioversion</p>	<p>IV • first-pass hepatic metabolism • reduce dose in patients with heart failure or liver disease •</p>

			shorten action potential		Toxicity: Neurologic symptoms
<ul style="list-style-type: none"> • Mexiletine: Orally active congener of lidocaine; used in ventricular arrhythmias, chronic pain syndromes 					
CLASS 1C					
<ul style="list-style-type: none"> • Flecainide 	Sodium channel (I _{Na}) blockade	Dissociates from channel with slow kinetics • no change in action potential duration	Supraventricular arrhythmias in patients with normal heart • do not use in ischemic conditions (postmyocardial infarction)	Oral • hepatic and kidney metabolism • half-life ~20 h • Toxicity: Proarrhythmic	
<ul style="list-style-type: none"> • Propafenone: Orally active, weak β-blocking activity; supraventricular arrhythmias; hepatic metabolism 					
CLASS 2					
<ul style="list-style-type: none"> • Propranolol 	β -Adrenoceptor blockade	Direct membrane effects (sodium channel block) and prolongation of action potential duration • slows SA node automaticity and AV nodal conduction velocity	Atrial arrhythmias and prevention of recurrent infarction and sudden death Congenital long QT	Oral, parenteral • duration 4–6 h • Toxicity: Asthma, AV blockade, acute heart failure • Interactions: With other cardiac depressants and hypotensive drugs	

• **Esmolol**: Short-acting, IV only; used for intraoperative and other acute arrhythmias

CLASS 3

• Amiodarone	Blocks I_{K_r} , I_{Na} , I_{Ca-L} channels, β adrenoceptors	Prolongs action potential duration and QT interval • slows heart rate and AV node conduction • low incidence of torsades de pointes	Serious ventricular arrhythmias and supraventricular arrhythmias	Oral, IV • variable absorption and tissue accumulation • hepatic metabolism, elimination complex and slow • Toxicity : Bradycardia and heart block in diseased heart, peripheral vasodilation, pulmonary and hepatic toxicity • hyper- or hypothyroidism. • Interactions : Many, based on CYP metabolism
• Dofetilide	I_{K_r} block	Prolongs action potential, effective refractory period	Maintenance or restoration of sinus rhythm in atrial fibrillation	Oral • renal excretion • Toxicity : Torsades de pointes (initiate in hospital with monitoring) • Interactions : Additive with other QT-prolonging drugs

• **Sotalol**: β -Adrenergic and I_{K_r} blocker, direct action potential prolongation properties, use for ventricular arrhythmias, atrial fibrillation
 • **Ibutilide**: Potassium channel blocker, may activate inward current; IV use for conversion in atrial flutter and fibrillation
 • **Dronedarone**: Amiodarone derivative; multichannel actions, reduces mortality in patients with atrial fibrillation
 • **Vernakalant**: Investigational in the USA, multichannel actions in atria, prolongs atrial refractoriness, effective in cardioversion of atrial flutter and atrial fibrillation

CLASS 4

• Verapamil	Calcium channel (I_{Ca-L} type) blockade	Slows SA node automaticity and AV nodal conduction velocity • decreases cardiac contractility • reduces blood pressure	Supraventricular tachycardias, hypertension, angina	Oral, IV • hepatic metabolism • caution in patients with hepatic dysfunction • Toxicity & Interactions : See Chapter 12
--------------------	---	--	---	--

• **Diltiazem**: Similar to verapamil

MISCELLANEOUS

• Adenosine	Activates inward rectifier I_K • blocks I_{Ca}	Very brief, usually complete AV blockade	Paroxysmal supraventricular tachycardias	IV only • duration 10–15 s • Toxicity : Flushing, chest tightness, dizziness • Interactions : Minimal
• Magnesium	Poorly understood • interacts with Na^+/K^+ -ATPase, K^+ , and Ca^{2+} channels	Normalizes or increases plasma Mg^{2+}	Torsades de pointes • digitalis-induced arrhythmias	IV • duration dependent on dosage • Toxicity : Muscle weakness in overdose
•	Increases K^+	Slows ectopic pacemakers • slows	Digitalis-induced	Oral, IV • Toxicity : Reentrant arrhythmias,

سرعة التوصيل في الرجفان أو السكتة القلبية في حالة الجرعة الزائدة

يجب أن تكون تعليمات الاستخدام (العنصر [11]) خاصة بالدواء والمريض. وكلما كانت التعليمات أبسط، كان ذلك أفضل؛ وكلما كان عدد الجرعات (والأدوية) في اليوم أقل، كان ذلك أفضل. يعد عدم امتثال المريض (المعروف أيضًا بعدم الالتزام، الفشل في الالتزام بنظام الدواء) سببًا رئيسيًا لفشل العلاج. لمساعدة المرضى على تذكر تناول أدويتهم، غالبًا ما يعطي الأطباء تعليمات بتناول الأدوية في أوقات الوجبات أو حولها وعند النوم. ومع ذلك، من المهم الاستفسار عن عادات الأكل لدى المريض وأنماط الحياة الأخرى، لأن العديد من المرضى لا يفعلون ذلك.



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
SODIUM CHANNEL BLOCKERS	
Disopyramide	Generic, Norpace, Norpace CR
Flecainide	Generic, Tambocor
Lidocaine	Generic, Xylocaine
Mexiletine	Generic, Mexitil
Procainamide	Generic, Pronestyl, Procan-SR
Propafenone	Generic, Rythmol
Quinidine sulfate (83% quinidine base)	Generic

Quinidine gluconate (62% quinidine base)	Generic
Quinidine polygalacturonate (60% quinidine base)	Cardioquin
BETA BLOCKERS LABELED FOR USE AS ANTIARRHYTHMICS	
Acebutolol	Generic, Sectral
Esmolol	Generic, Brevibloc
Propranolol	Generic, Inderal
ACTION POTENTIAL–PROLONGING AGENTS	
Amiodarone	Generic, Cordarone
Dofetilide	Tikosyn
Dronedarone	Multaq

إجابة دراسة الحالة

تعاني المريضة من أعراض واضحة أثناء نوبات الرجفان الأذيني المتكررة. ولديها عوامل خطر متعددة للإصابة بالجلطات الدموية (العمر، والجنس الأنثوي، وارتفاع ضغط الدم). وبالتالي، فهي مرشحة لتلقي مضادات التخثر مدى الحياة. وكان الوارفارين هو الدواء القياسي. أما مثبطات العامل العاشر (مثل أبيكسابان، وريفاروكسابان) ومثبطات الثرومبين المباشرة (مثل دابيجاتران) فهي فئات أحدث من مضادات التخثر التي تقدم بدائل أكثر قبولا لدى المريض ولكن بتكلفة أعلى. إن معدل ضربات القلب الأقصى في الرجفان الأذيني لدى هذه المريضة ليس مرتفعاً بشكل خاص. ويبدو أن الحفاظ على إيقاع الجيوب الأنفية مهم في هذه المريضة. ويوضح مخطط صدى القلب ضعف وظيفة البطين الأيسر. وسيكون اختيار دواء يتحملة مرضى قصور القلب ولديه قدرة موثقة على تحويل الرجفان الأذيني أو منعه، مثل دوفيتيليد أو أميودارون، مناسباً. وقد عولجت المريضة بالدوفيتيليد. أظهر مخطط صدى القلب

المتكرر بعد ثلاثة أشهر نسبة قذف 48%. إن استخدام الاستئصال بالقسطرة لعلاج النوبة الأولية من الرجفان الأذيني ليس هو العلاج القياسي ولكنه يخضع للتجارب السريرية.

REFERENCES

Ibutilide	Generic, Corvert
Sotalol	Generic, Betapace
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	
Diltiazem	Generic, Cardizem
Verapamil	Generic, Calan, Isoptin
MISCELLANEOUS	
Adenosine	Generic, Adenocard
Magnesium sulfate	Generic

يجب أن تعكس كمية الدواء الموصوف المدة المتوقعة للعلاج، والتكلفة، والحاجة إلى الاتصال المستمر بالعيادة أو الطبيب، وإمكانية إساءة الاستخدام، وإمكانية السمية أو الجرعة الزائدة. يجب أيضاً مراعاة الأحجام القياسية التي يتوفر بها المنتج وما إذا كانت هذه هي الوصفة الأولية للدواء أو وصفة متكررة أو إعادة تعبئة. إذا كانت هناك حاجة إلى 10 أيام من العلاج لعلاج عدوى العقديات بشكل فعال، فيجب وصف كمية مناسبة للدورة الكاملة. غالباً ما يتم وصف حبوب منع الحمل لمدة عام واحد أو حتى موعد الفحص التالي؛ ومع ذلك، قد لا يتمكن بعض المرضى من تحمل تكلفة إمداد عام واحد في وقت واحد؛ لذلك، يمكن طلب إمداد لمدة 3 أشهر، مع تعليمات إعادة التعبئة لتجديدها ثلاث مرات أو لمدة عام واحد (العنصر [12]). تحدد بعض خطط الطرف الثالث (التأمين) كمية الدواء التي يمكن صرفها - غالباً إلى إمداد شهر واحد فقط. أخيراً، عند وصف الأدوية التي سُنستخدام لعلاج مرض مزمن لأول مرة يجب أن تكون الكمية الأولية صغيرة، مع إعادة تعبئة كميات أكبر. والغرض من بدء العلاج بكمية صغيرة من الدواء هو تقليل التكلفة إذا لم يستطع المريض تحمله. وبمجرد تحديد أن عدم تحمل الدواء ليس مشكلة، فإن شراء كمية أكبر بشكل أقل تكراراً يكون أحياناً أقل تكلفة. وتجدر الإشارة إلى أن بعض شركات التأمين والولايات تفرض الآن قيوداً على كمية المواد الأفيونية لكل وصفة طبية

Med Lett 201961:137؛. مجهول: أدوية الرجفان الأذيني

Antzelevitch C, Burashnikov A: مجلة. Electrophysiol Clin نظرة عامة على الآليات الأساسية لاضطراب نظم القلب. 20113:23؛. [PubMed: 21892379]

Bezzina CR et al: علم الوراثة للموت القلبي المفاجئ؛. Circ Res 20151919 :116 ؛. [PubMed: 26044248]

بوراشنيكوف أ، أنتزليفيتش ج: دور حصار قناة الصوديوم المتأخر في علاج الرجفان الأذيني. أدوية القلب والأوعية الدموية 201327:79؛.

[بميد: 23108433]

Catterall WA, Linaeus MJ, Gamal EIDin TM: بنية ودوائية قنوات الصوديوم والكالسيوم ذات البوابات الجهدية. Annu Rev Pharmacol Toxicol 202060:133. [PubMed: 31537174]

Chinitz JS et al: التحكم في معدل ضربات القلب أو إيقاعها في حالة الرجفان الأذيني: تحديثات وخلافات. Am J Med 2012125:1049. [PubMed: 22939360]

Cho HC, Marban E: العلاجات البيولوجية لاضطرابات نظم القلب: هل يمكن للجينات والخلايا أن تحل محل الأدوية والأجهزة؟. Circ Res 2010106:674. [PubMed: 20203316]

Das MK, Zipes DP: J. الأدوية المضادة لاضطراب النظم وغير المضادة لاضطراب النظم للوقاية من الموت القلبي المفاجئ. Cardiovasc Pharmacol 201055:438. [PubMed:

20509177]

Echt DS et al, for the CAST Investigators: معدل الوفيات والاعتلالات المرضية لدى المرضى الذين يتلقون عقار إنكينيد أو فليكايينيد أو دواء وهمي. تجربة قمع عدم انتظام ضربات القلب. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 1991؛ 324:781-1900101 [PubMed: 1900101]

الشريف ن، بوجدير م: دور العلاج الدوائي في اعتلالات القنوات الأيونية في القلب. فارماكول ثير 2015؛ 155: 132 [PubMed: 26376080]

ElSherif N, Turitto G: اضطرابات الإلكتروليت واضطرابات نظم القلب. مجلة أمراض القلب 2011؛ 18: 233 [PubMed: 21660912]

Fedida D: Vernakalant (RSD1235): عامل مضاد للرجفان الأذيني جديد. Expert Opin Investig Drugs 2007؛ 16:519-17371199 [PubMed: 17371199]

فoster في وآخرون: إرشادات الجمعية الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية/الجمعية الأوروبية لأمراض القلب لإدارة المرضى المصابين بالرجفان الأذيني. الدورة الدموية 2006؛ 114: 700

جورج آل: الأساس الجزيئي والوراثي للموت القلبي المفاجئ. مجلة الاستثمار السريري 2013؛ 123: 75 [PubMed: 23281413]

Grant AO: قنوات الأيونات القلبية. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009؛ 2:185-19808464 [PubMed: 19808464]

Hondeghem LM: في حدوث عدم انتظام ضربات القلب QT و TRIaD المساهمات النسبية لـ J Cardiovasc Electrophysiol 2007؛ 18:655-17488264 [PubMed: 17488264]

Kolettis TM: مرض الشريان التاجي وعدم انتظام ضربات القلب البطيني: الفسيولوجيا المرضية والعلاج. Curr Opin Pharm 2013؛ 13:210-201313:210

Lee SD et al: الآليات الكهربية الفسيولوجية للفعالية المضادة لاضطراب النظم لمزيج من السوتالول والأدوية من الفئة 1أ: القضاء على الفئمة العكسي. J Am Coll Cardiol 1997؛ 29:100-8996301 [PubMed: 8996301]

Behr ER: Advances in the management of atrial fibrillation. Clin Med 2012؛ 12:544.

Marrus SB, Nerbonne JM: هل هذا أمر؟ إعادة تشكيل الكهراء على المدى القصير والطويل في القلب. Channels 2008؛ 2:117-20082:117

[ببميد: 18849659]

أنكرينز. جي سيل بيول 200؛1565:115 V: موهلر بيجاي، جراموليني أو، بينيت

مونفريدي أو، مالتسيف في إيه، لاکاتا إي جي: المفاهيم الحديثة المتعلقة بأصل ضربات القلب. علم وظائف الأعضاء 2013؛ 28:74
[PubMed: 23455768]

مورادي ف: استئصال القسطرة لاضطرابات نظم القلب فوق البطيني: أحدث التطورات. مجلة كهرباء القلب والأوعية الدموية 2004؛
15: 124. [PubMed: 15028093]

؛ الجمع بين الرانولازين ودرونيدارون في علاج الرجفان الأذيني: التآزر الميكانيكي Reiffel JA et al: The HARMONY TRIAL
Circ Arrhythm Electrophysiol 20158:1048؛. [PubMed: 26226999]. والعلاجي

HCN أهداف علاجية جديدة في أمراض القلب وفشل القلب وعدم انتظام ضربات القلب: قنوات Roubille F, Tardif JC:
Circulation 2013127:1986؛. [PubMed: 23671179]

آليات حجب قنوات الصوديوم المعتمدة على الاستخدام في الأغشية القابلة للإثارة Starmer FC, Grant AO, Strauss HC:
[PubMed: 6331543]. بواسطة التخدير الموضعي. مجلة بيوفيس 1984؛15:46

Veerakul G, Nademanec K: 76:2713؛2012. متلازمة بروجادا: عقدان من التقدم. مجلة سيرك [PubMed: 23149437]

Vizzardi E et al: 353 :17؛ 2012. مجلة علاج القلب والأوعية الدموية 2012؛ 17: 353

وآخرون: العلاج المضاد لاضطراب النظم الذي يستهدف مستقبلات الريانودين. نيويورك أكاد ساي Wehrens XHT
2001047:366؛.

Wolbrette D et al: Dronedarone لعلاج الرجفان الأذيني والرجفان الأذيني: الموافقة والفعالية Vasc Health Risk Manag
20106:517؛. [PubMed: 20730068]

CASE STUDY

دراسة الحالة

/ رجل يبلغ من العمر 65 عامًا لديه تاريخ من مرض السكري وأمراض الكلى المزمنة مع مستوى الكرياتينين الأساسي 22 ملجم / ديسيلتر. على الرغم من خمسة أدوية مختلفة لخفض ضغط الدم، فإن ضغط دمه في العيادة هو 176/92 مم زئبق؛ يعاني من ضيق تنفس خفيف عند بذل مجهود ووذمة 2-3+ عند الفحص. كان يتناول فوروسيميد 80 مجم مرتين في اليوم لمدة عام الآن. في زيارة العيادة، تمت إضافة هيدروكلوروثيازيد 25 مجم يوميًا لتحسين التحكم في ضغط الدم وأيضًا لعلاج أعراض وعلامات زيادة السوائل بعد أسبوعين، حضر المريض إلى قسم الطوارئ بأعراض الضعف وفقدان الشهية والضعف العام. أصبح ضغط دمه الآن 91/58 مم زئبق، وفقد 15 كجم في غضون أسبوعين. اختبارات المعملية مهمة لكرياتينين المصل 108 مجم / ديسيلتر. ما الذي أدى إلى إصابة الكلى الحادة؟ ما هو سبب فقدان الوزن؟ ما هي الاحتياطات التي كان من الممكن اتخاذها لتجنب هذا الاستشفاء؟

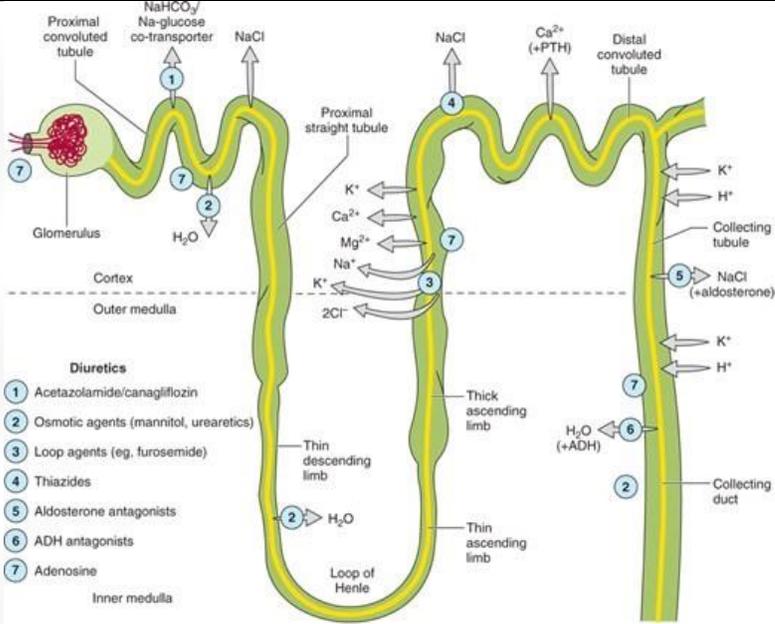
إن الشذوذ في حجم السوائل وتركيبه الإلكتروليت من الاضطرابات السريرية الشائعة والمهمة. والأدوية التي تمنع وظائف النقل المحددة في الأنابيب الكلوية هي أدوات سريرية قيمة في علاج هذه الاضطرابات. وعلى الرغم من وصف العديد من العوامل التي تزيد من حجم البول (مدرات البول) منذ العصور القديمة، إلا أنه لم يتم وصف مثبطات أنزيم الكربونيك أنهيدراز لأول مرة إلا في عام 1937 1957 ولم يتوفر عامل مدر للبول أكثر فائدة وقوة إلا في عام 1937 1957

من الناحية الفنية، "مدر البول" هو عامل يزيد من حجم البول، في حين أن "مدر الصوديوم" يسبب زيادة في إفراز الصوديوم الكلوي و العوامل المائية تزيد من إفراز الماء الخالي من المواد المذابة. ولأن المواد المدرة للصوديوم تزيد دائمًا تقريبًا من إفراز الماء، فإنها تسمى عادةً مدرات للبول. أما مدرات البول التناضحية ومضادات الهرمونات المضادة لإدرار البول (انظر العوامل التي تغير إفراز الماء) فهي من المواد المائية وليست مدرات للصوديوم بشكل مباشر؛ ومع ذلك، نظرًا لأنها تزيد من حجم البول، فإن مدرات البول لا تزال مصطلحًا صحيحًا لوصفها. ومؤخرًا، تم تطوير فئة جديدة تمامًا من العوامل التي تمنع نقل اليوريا. وتؤدي هذه العوامل إلى زيادة إنتاج البول وزيادة إفراز اليوريا ولكنها لا تزيد من إفراز الإلكتروليتات. ورغم أنها من الناحية الفنية من المواد المائية، إلا أنها تُشار إليها أيضًا باسم مدرات اليوريا. وهذه العوامل غير متاحة للعلاج حتى الآن ولكنها في مراحل بحثية مبكرة.

ينقسم هذا الفصل إلى ثلاثة أقسام. يغطي القسم الأول آليات النقل الرئيسية في الأنابيب الكلوية. ينقسم النيفرون من الناحية البنوية والوظيفية إلى عدة أجزاء (الشكل 1-15، الجدول 1-15). كما تتم مناقشة العديد من المواد ذاتية المفعول التي تمارس تأثيرات متعددة ومعقدة على وظائف الكلى (الأدينوزين والبروستاجلاندين والبيوروديلاتين، وهو مادة ذاتية المفعول كلوية وثيقة الصلة ببيتيد الأدين المدر للصوديوم). يصف القسم الثاني علم الأدوية الخاص بالعوامل المدرة للبول. تمارس العديد من مدرات البول تأثيراتها على بروتينات نقل الغشاء المحددة في الخلايا الظهارية الأنبوبية الكلوية. تمارس مدرات البول الأخرى تأثيرات تناضحية تمنع إعادة امتصاص الماء (مانيتول)، أو تمنع الإنزيمات (أسيتازولاميد)، أو تتداخل مع مستقبلات الهرمونات في الخلايا الظهارية الكلوية (الفابتانات، أو مضادات الفازوبريسين). ترتبط فسيولوجيا كل جزء من أجزاء النيفرون ارتباطًا وثيقًا بالخصائص الدوائية الأساسية للأدوية التي تعمل هناك، والتي تمت مناقشتها في القسم الثاني. يصف القسم الثالث من الفصل التطبيقات السريرية لمدرات البول.

الشكل 1-15

(PTH)؛ هرمون جارات الدرقية (ADH) أنظمة النقل الأنبوبي ومواقع عمل مدرات البول. الهرمون المضاد لإدرار البول



Source: Todd W. Vanderah:
 Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
 Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الجدول 1-15

الأجزاء الرئيسية للنيفرون ووظائفها.

Segment	Functions	Water Permeability	Primary Transporters and Drug Targets at Apical Membrane	Diuretic with Major Action
Glomerulus	Formation of glomerular filtrate	Extremely high	None	None
Proximal convoluted tubule (PCT)	Reabsorption of 65% of filtered $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{CA}^{2+}$, and Mg^{2+} ; 85% of NaHCO_3 , and nearly 100% of glucose and amino acids. Isosmotic reabsorption of water	Very high	Na/H^{27} (NHE3), carbonic anhydrase; $\text{Na}/\text{glucose}$ cotransporter 2 (SGLT2)	Carbonic anhydrase inhibitors, Adenosine antagonists (under investigation)
Proximal tubule, straight segments	Secretion and reabsorption of organic acids and bases, including uric acid and most diuretics	Very high	Acid (eg, uric acid) and base transporters	None
Thin descending limb of Henle's loop	Passive reabsorption of water	High	Aquaporins	None
Thick ascending limb of Henle's loop (TAL)	Active reabsorption of 15–25% of filtered $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$; secondary reabsorption of CA^{2+} and Mg^{2+}	Very low	$\text{Na}/\text{K}/2\text{Cl}$ (NKCC2)	Loop diuretics
Distal convoluted tubule (DCT)	Active reabsorption of 4–8% of filtered Na^+ and Cl^- ; CA^{2+} reabsorption under parathyroid hormone control	Very low	Na/Cl (NCC)	Thiazides

Cortical collecting tubule (CCT)	Na ⁺ reabsorption (2–5%) coupled to K ⁺ and H ⁺ secretion	Variable ²⁸	Na channels (ENaC), K channels, ¹ H ⁺ transporter, ¹ aquaporins	K ⁺ -sparing diuretics Adenosine antagonists (under investigation)
Medullary collecting duct	Water reabsorption under vasopressin control	Variable ²	Aquaporins	Vasopressin antagonists

PROXIMAL TUBULE

والجلوكوز، والأحماض الأمينية، والمواد المذابة (NaCl) وكوريد الصوديوم (NaHCO₃) يتم إعادة امتصاص بيكربونات الصوديوم يتم إعادة امتصاص أيونات (PCT، الأنبوب الملتيوي القريب) العضوية الأخرى عبر أنظمة نقل محددة في الأنبوب القريب المبكر عبر المسار الخلوي. يتم إعادة امتصاص الماء بشكل سلبي، من خلال كل من المسار الخلوي (بوساطة قناة مائية (K⁺) البوتاسيوم والمسار الخلوي (من المحتمل أن يكون بوساطة كلودين 2). من المهم أن نفاذية الماء في الأنبوب [AQP1] محددة، أكوابورين 1 الملتيوي القريب عالية جدًا، وبالتالي، يتم الحفاظ على الضغط الاسموزي للسائل الأنبوبي القريب عند مستوى ثابت تقريبًا، والتدرج من تجويف الأنبوب إلى النسيج الخلالي المحيط صغير جدًا. مع معالجة السائل الأنبوبي على طول الأنبوب القريب، تنخفض التركيزات للحمية لمعظم المواد المذابة نسبة إلى تركيز الإينولين، وهو مؤشر تجريبي يتم ترشيحه ولكن لا يتم إفرازه ولا امتصاصه و65% من NaHCO₃ و85% من (Na⁺) بواسطة الأنابيب الكلوية. يتم إعادة امتصاص حوالي 66% من أيونات الصوديوم المفلترة و60% من الماء، وكل الجلوكوز والأحماض الأمينية المفلترة تقريبًا بواسطة الأنبوب القريب في البشر الطبيعيين K⁺.

NaHCO₃ من بين المواد المذابة المختلفة التي يتم إعادة امتصاصها في الأنبوب القريب، فإن أكثرها صلة بالتأثير المدر للبول هي حتى وقت قريب، من بين مدرات البول المتاحة حاليًا، كانت مجموعة واحدة فقط (مثبطات أنهيدراز الكربونيك، التي تمنع NaCl و من خلال عمل PCT تبدأ إعادة امتصاص بيكربونات الصوديوم بواسطة PCT. تعمل بشكل أساسي في (NaHCO₃ إعادة امتصاص Na⁺ الموجود في الغشاء اللامي للخلية الظهارية للأنبوب القريب (الشكل 2-15). يسمح نظام النقل هذا ل (NHE3) Na⁺/H⁺ مبادل من داخل الخلية. كما هو الحال في جميع أجزاء النيفرون، تضخ (H⁺) بدخول الخلية من تجويف الأنبوب في مقابل بروتون منخفض Na⁺ المعاد امتصاصه إلى النسيج الخلالي من أجل الحفاظ على تركيز Na⁺ في الغشاء القاعدي الجانبي Na⁺/K⁺ATPase (حمض الكربونيك)، الذي يتم H₂CO₃ لتكوين (HCO₃⁻) داخل الخلايا. يتحد أيون الهيدروجين المفرز في التجويف مع البيكربونات إلى خلية H₂CO₃ بواسطة أنزيم الكربونيك أنهيدراز. يدخل ثاني أكسيد الكربون الناتج عن تجفيف H₂O و CO₂ تجفيفه بسرعة إلى بتسهيل من أنزيم الكربونيك أنهيدراز داخل H₂CO₃ الأنبوب القريب بالانتشار البسيط، حيث يتم إعادة ترطيبه مرة أخرى إلى خارج HCO₃⁻ يكون أيون الهيدروجين متاحًا للنقل بواسطة مبادل الصوديوم/الهيدروجين، ويتم نقل H₂CO₃ الخلايا. بعد تفكك الخلية بواسطة ناقل غشائي قاعدي جانبي (انظر الشكل 2-15). وبالتالي فإن إعادة امتصاص البيكربونات بواسطة الأنبوب القريب تعتمد على نشاط أنزيم الكربونيك أنهيدراز. يمكن تثبيط هذا الإنزيم بواسطة الأسيتازولاميد ومثبطات أنزيم الكربونيك أنهيدراز الأخرى.

وإعادة امتصاص البيكربونات في الخلية الأنبوبية الملتهبة القريبة. توجد (NHE3 عبر) تبادل الصوديوم/الهيدروجين في الغشاء القمي في الغشاء القاعدي الجانبي للحفاظ على مستويات الصوديوم والبوتاسيوم داخل الخلايا ATPase/مضخة الصوديوم/البوتاسيوم ضمن النطاق الطبيعي. وبسبب التوازن السريع، تكون تركيزات المواد المذابة متساوية تقريبًا في السائل الخلالي والدم. يوجد أنهيدراز ناقل الصوديوم/الجلوكوز، SGLT2، في أماكن أخرى بالإضافة إلى الحافة الفرشاة للغشاء اللامي (CA) الكربونيك علاج (؛ انظر الشكل 15-22 SGLT) وفي الآونة الأخيرة، تمت الموافقة على مثبطات ناقل الجلوكوز والصوديوم المشارك، الأيزوفورم 2 داء السكري. ويتحمل ناقل الجلوكوز والصوديوم المشارك مسؤولية إعادة امتصاص الكثير من الجلوكوز الذي يتم ترشيحه بواسطة بواسطة هذه الأدوية سوف يصاحبه زيادة في إفراز SGLT2 الكبيبات. ورغم عدم الإشارة إليه كعوامل مدرة للبول، فإن تثبيط الصوديوم والجلوكوز (انظر أدناه). ويُعتقد أن الخصائص المدرة للبول تنجم بشكل أساسي عن إدرار البول التناضحي، على الرغم من أن هذه العوامل لها خصائص مدرة للصوديوم بشكل واضح أيضًا. وقد ثبت مؤخرًا أن الجلديفلوزينات تقلل بالفعل من محتوى الصوديوم في الجسم بالكامل، وهو تأثير مفيد في حالات قصور القلب.

تفرز هذه الأنظمة (S2 الجزء) توجد أنظمة إفراز الأحماض العضوية في الثلث الأوسط من الجزء المستقيم من الأنبوب القريب، ومدرات البول، [NSAIDs] مجموعة متنوعة من الأحماض العضوية (حمض البولييك، والأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية والمضادات الحيوية، وما إلى ذلك) في السائل اللامي من الدم. وبالتالي تساعد هذه الأنظمة في توصيل مدرات البول إلى الجانب اللامي من الأنبوب، حيث تعمل معظمها. توجد أيضًا أنظمة إفرازية قاعدية عضوية (الكرياتينين، والكولين، وما إلى ذلك)، في الأجزاء المبكرة من الأنبوب القريب (S2) والمتوسطة (S1).

LOOP OF HENLE

عند الحد الفاصل بين الخطوط الداخلية والخارجية للنخاع الخارجي، يفرغ الأنبوب القريب في الطرف النازل الرقيق لحلقة هنلي. يتم استخراج الماء من الطرف النازل لهذه الحلقة بواسطة القوى التناضحية الموجودة في النسيج الخلالي النخاعي شديد التوتر. وكما هو الحال في الأنبوب القريب، فإن المواد المذابة غير المنفذة للماء مثل المانيتول تعارض استخراج الماء هذا وبالتالي يكون لها نشاط مائي. الطرف الصاعد الرقيق غير منفذ للماء نسبيًا ولكنه منفذ لبعض المواد المذابة

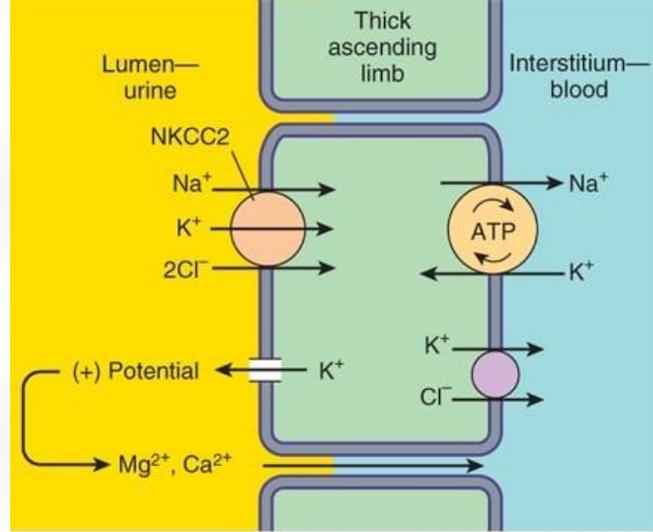
الذي يتبع الطرف الرقيق لحلقة هنلي، يعيد امتصاص كلوريد الصوديوم بنشاط من التجويف، (TAL) إن الطرف الصاعد السميك (حوالي 25% من الصوديوم المصفي)، ولكن على عكس الأنبوب القريب والطرف الهابط الرقيق لحلقة هنلي، فهو غير منفذ للماء تقريبًا. وبالتالي فإن إعادة امتصاص الملح في الطرف الصاعد السميك يخفف من سائل الأنبوب، ولهذا السبب، يُطلق على الطرف الصاعد السميك اسم الجزء المخفف. تساهم الأجزاء النخاعية من الطرف الصاعد السميك في فرط التوتر النخاعي وبالتالي تلعب أيضًا دورًا مهمًا في تركيز البول بواسطة القناة الجامعة

يُسمى) $Na^+/K^+/2Cl^-$ إن نظام نقل كلوريد الصوديوم في الغشاء اللامي للوصلة للمفاوية الطرفية هو ناقل مشارك من النوع 2 ل (الشكل 15-3). يتم حظر هذا الناقل بشكل انتقائي بواسطة عوامل مدرة للبول تُعرف باسم مدرات البول العروية (سيتم NKCC2)

محايد كهربائيًا في حد ذاته (يتم نقل كاتيونين وأنيونين معًا)، فإن $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ مناقشتها لاحقًا في الفصل). على الرغم من أن ناقل عمل الناقل يساهم في تراكم البوتاسيوم الزائد داخل الخلية. يتسبب الانتشار الخلفي لهذا البوتاسيوم في تجويف الأنبوب (عبر قناة في حدوث جهد كهربائي إيجابي للتجويف يوفر القوة الدافعة لإعادة امتصاص الكاتيونات - بما في ذلك المغنيسيوم (ROMK) والكالسيوم - عبر المسار الخلوي. وبالتالي، فإن تثبيط نقل الملح في الوصلة للمفاوية الطرفية بواسطة مدرات البول العروية، والذي يقلل من الجهد الإيجابي للتجويف، يسبب زيادة في إفراز الكاتيونات ثنائية التكافؤ في البول بالإضافة إلى كلوريد الصوديوم.

الشكل 3-15

مسارات نقل الأيونات عبر الأغشية للمعية والقاعدية الجانبية للخلية الطرفية الصاعدة السميكة. تعمل الإمكانيات الكهربائية الموجبة للتجويف الناتجة عن الانتشار الخلفي للبوتاسيوم على دفع إعادة امتصاص الكاتيون ثنائي التكافؤ (وأحادي التكافؤ) عبر المسار بين. هو الناقل الأساسي في الغشاء الممي NKCC2 . الخلايا



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

DISTAL CONVOLUTED TUBULE

ومثله كممثل الأنبوب الملتوي (DCT). يتم إعادة امتصاص حوالي 10% فقط من كلوريد الصوديوم المصفي في الأنبوب الملتوي البعيد البعيد لحلقة هنلي، فإن هذا الجزء غير منفذ للماء نسبيًا، كما أن إعادة امتصاص كلوريد الصوديوم يزيد من تخفيف السائل الأنبوبي. (الشكل 15-4) آلية نقل كلوريد الصوديوم في الأنبوب الملتوي البعيد هي ناقل مشترك كهربائيًا حساس للثيازيدات.

مسارات نقل الأيونات عبر الأغشية القاعدية الجانبية واللمفية للخلية الأنبوبية الملتوية البعيدة. كما هو الحال في جميع الخلايا هو الناقل الأساسي للصوديوم والكلوريد في الغشاء NCC. الأنبوبية، توجد مضخة الصوديوم والبوتاسيوم في الغشاء القاعدي الجانبي (PTH). مستقبل هرمون الغدة جار الدرقية، R. القاعدي الجانبي. فلا توجد إمكانية إيجابية للتجويف في هذا الجزء، ولا TAL، كما يحدث في DCT لا يتم إعادة تدويره عبر الغشاء القمي لـ K^+ نظرًا لأن بنشاط بواسطة Ca^{2+} خارج تجويف الأنبوب بواسطة القوى الكهربائية. بدلاً من ذلك، يتم إعادة امتصاص Mg^{2+} و Ca^{2+} يتم دفع القاعدي الجانبي (انظر الشكل 4-15). يتم تنظيم هذه العملية Na^+/Ca^{2+} القمية ومبادل Ca^{2+} عبر قناة DCT الخلية الظهارية بواسطة هرمون الغدة جار الدرقية.

COLLECTING TUBULE SYSTEM

يتكون نظام الأنابيب الجامعة الذي يربط الأنبوب الكلوي المتوسع بالحوض الكلوي والحالب من عدة أجزاء أنبوبية متسلسلة الأنبوب الواصل، والأنبوب الجامع، والقناة الجامعة (المكونة من اتصال أنبوبين جامعين أو أكثر). وعلى الرغم من أن أجزاء الأنابيب هذه قد تكون مميزة تشريحيًا، إلا أن التدرجات الفسيولوجية تكون أكثر تدريجية، ومن حيث النشاط المدر للبول، من الأسهل التفكير % في هذا المركب على أنه جزء واحد من النيفرون يحتوي على عدة أنواع من الخلايا المتميزة. نظام الأنابيب الجامعة مسؤول عن 2-5 فقط من إعادة امتصاص كلوريد الصوديوم بواسطة الكلوي. وعلى الرغم من هذه المساهمة الصغيرة، فإنه يلعب دورًا مهمًا في فسيولوجيا الكلوي وفي العمل المدر للبول. وباعتباره الموقع النهائي لإعادة امتصاص كلوريد الصوديوم، فإن نظام التجميع مسؤول عن التنظيم الدقيق لحجم سوائل الجسم وتحديد تركيز الصوديوم النهائي في البول. وعلاوة على ذلك، فإن نظام التجميع هو الموقع الذي تمارس فيه القشرانيات المعدنية تأثيرًا كبيرًا. وأخيرًا، هذا هو الموقع الأكثر أهمية لإفراز البوتاسيوم بواسطة الكلوي والموقع الذي تحدث فيه تقريبًا جميع التغيرات التي تحدث في توازن البوتاسيوم بسبب مدرات البول.

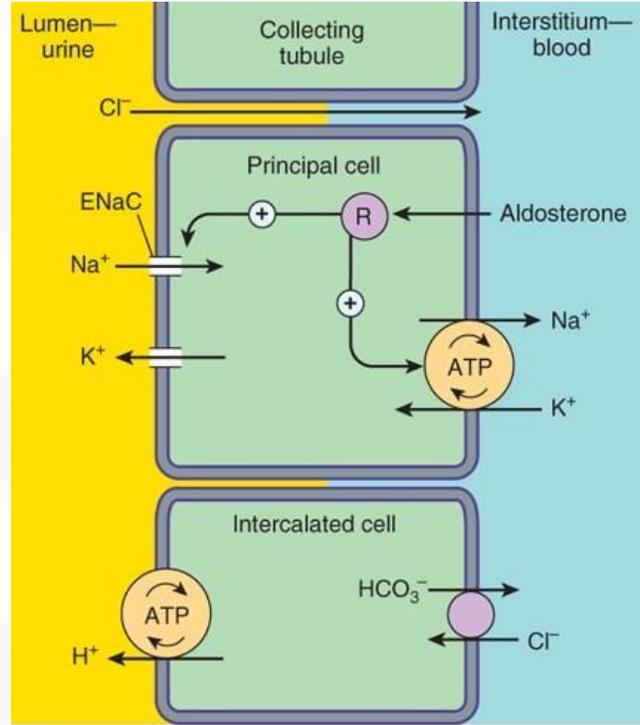
تختلف آلية إعادة امتصاص كلوريد الصوديوم في نظام الأنابيب الجامعة عن الآليات الموجودة في أجزاء الأنابيب الأخرى. الخلايا هي المواقع (α ، β) الرئيسية هي المواقع الرئيسية لنقل الصوديوم والبوتاسيوم والماء (الشكلان 5-15 و 6-15)، والخلايا المتداخلة متشابهة جدًا، باستثناء أن مواقع الغشاء لـ α و β الخلايا المتداخلة. (β خلايا) أو البيكربونات (α خلايا) الأساسية لإفراز الهيدروجين والأيونات الأخرى، على Na^+ معكوسة. لا تحتوي الخلايا الرئيسية على أنظمة نقل مشتركة قمية لـ Cl^-/HCO_3^- ومبادل $H^+ATPase$ نظرًا لأن هذه القنوات Na^+ و K^+ عكس الخلايا في أجزاء النيفرون الأخرى. تُظهر أغشية الخلايا الرئيسية قنوات أيونية منفصلة ل يؤدي إلى حركة صافية للشحنة عبر الغشاء. نظرًا لأن دخول الصوديوم إلى الخلية الرئيسية K^+ أو Na^+ تستبعد الأيونات، فإن نقل يهيمن على إفراز البوتاسيوم في التجويف، فإن جهدًا كهربائيًا سلبيًا للتجويف يتراوح من 10 إلى 50 ملي فولت. ثم يتم نقل الصوديوم الذي يدخل الخلية الرئيسية من السائل الأنبوبي مرة أخرى إلى الدم عبر مضخة الصوديوم/البوتاسيوم (الشكل 5-15). يعمل الجهد الكهربائي السلبي للتجويف الذي يتراوح من 10 إلى 50 ملي فولت على دفع نقل الكلوريد إلى الدم عبر المسار بين الخلايا ويسحب

البوتاسيوم من الخلايا عبر قناة البوتاسيوم في الغشاء القمي. وبالتالي، هناك علاقة مهمة بين توصيل الصوديوم إلى نظام الأنايب التجميعية والإفراز الناتج للبوتاسيوم. تعمل مدرات البول الموجودة في المنبع على زيادة توصيل الصوديوم إلى هذا الموقع وتعزيز إفراز البوتاسيوم. إذا تم توصيل الصوديوم إلى نظام التجميع مع أنيون لا يمكن إعادة امتصاصه بسهولة مثل الكلوريد (على سبيل المثال، فإن الجهد السبلي للتجويف يزداد، HCO_3^-).

يتم تعزيز إفراز البوتاسيوم. هذه الآلية، جنباً إلى جنب مع إفراز الألدوستيرون المعزز بسبب استنزاف الحجم، هي الأساس لمعظم هدر وإفرازها المقترن (ENaC) البوتاسيوم الناجم عن مدرات البول. يتم تنظيم إعادة امتصاص الصوديوم عبر قناة الصوديوم الظهارية بالبوتاسيوم بواسطة الألدوستيرون. يزيد هذا الهرمون الستيرويدي، من خلال تأثيره على نسخ الجينات، من نشاط كل من قنوات القاعدي الجانبي. يؤدي هذا إلى زيادة الجهد الكهربائي عبر الظهارة وزيادة كبيرة في كل من إعادة $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ الغشاء القمي و امتصاص الصوديوم وإفراز البوتاسيوم.

الشكل 15-5

Na^+ مسارات نقل الأيونات عبر الأغشية اللمعية والقاعدية الجانبية للأنايب الجامعة وخلايا القنوات الجامعة. الانتشار الداخلي لـ مستقبل الألدوستيرون، K^+ و R وتدفق Cl^- يترك جهداً سلبياً لللمعة، مما يدفع إعادة امتصاص (ENaC) عبر قناة الصوديوم الظهارية.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الشكل 6-15

نقل الماء عبر الأغشية للمعية والقاعدية الجانبية لخلايا القناة الجامعة. في الأعلى، توجد نفاذية منخفضة للماء في غياب الهرمون في الأسفل، في وجود الهرمون المضاد لإدرار البول، يتم إدخال الأكوابورينات في الغشاء القمي، مما يزيد (ADH) المضاد لإدرار البول بشكل كبير من نفاذية الماء.

V2 مستقبل الفازوبريسين، V2 قنوات ماء الأكوابورين القاعدية الجانبية؛ AQP3، AQP4 قنوات ماء الأكوابورين القمية؛ AQP2. كما أن نظام الأنابيب التجميعية هو الموقع الذي يتم فيه تحديد تركيز البول النهائي. بالإضافة إلى دورها في التحكم في امتصاص الصوديوم وإفراز البوتاسيوم (انظر الشكل 5-15)، تحتوي الخلايا الرئيسية أيضًا على نظام منظم من قنوات المياه (الشكل 6-15) في نفاذية هذه الخلايا للماء من خلال (AVP)، والذي يُسمى أيضًا الفازوبريسين الأرجيني، (ADH) يتحكم الهرمون المضاد لإدرار البول تنظيم إدخال قنوات المياه المشكلة مسبقًا

هي (CNS) في الغشاء القمي. مستقبلات الفازوبريسين في الأوعية الدموية والجهاز العصبي المركزي (aquaporin2, AQP2) بواسطة Gs، من خلال عملية مقترنة بروتين V2 تعمل مستقبلات V2 وتلك الموجودة في الكلى هي مستقبلات V1، مستقبلات يتم تجميع الأنبوب التجمي، ADH في غياب cAMP.

بشكل ملحوظ من نفاذية الماء، وهذا يؤدي إلى تكوين بول ADH (والقناة) غير منفذة للماء، ويتم إنتاج البول المخفف. يزيد هرمون في الأغشية القمية لخلايا القناة الجامعة في (UTA, UTA1) UT1 أيضًا إدخال جزيئات ناقل اليوريا ADH أكثر تركيزًا. يحفز هرمون النخاع.

يلعب تركيز اليوريا في النخاع دورًا مهمًا في الحفاظ على الضغط الاسموزي العالي للنخاع وبالتالي في تركيز البول. يتم تنظيم إفراز هرمون من خلال الضغط الاسموزي في المصل وحالة الحجم. هناك فئة جديدة من الأدوية، وهي الفابتانات (انظر العوامل التي تغير ADH والتي تعمل على مستقبل الفازوبريسين؛ بعض الفابتانات أكثر انتقائية من غيرها، ADH إفراز الماء)، وهي مناهضات لهرمون V2 لمستقبلات

RENAL AUTACOIDS

تظهر العديد من المركبات المنتجة محليًا تأثيرات فسيولوجية داخل الكلى، وبالتالي يشار إليها باسم العوامل الذاتية أو العوامل الباراكينية. ويبدو أن العديد من هذه العوامل الذاتية (الأدينوزين والبروستاجلاندين واليوروديلاتين) لها تأثيرات مهمة على علم الأدوية المدرة للبول. ونظرًا لأن هذه التأثيرات معقدة، فسوف يتم التعامل معها بشكل مستقل عن أجزاء الأنابيب الفردية التي تمت مناقشتها أعلاه.

الأدينوزين

الأدينوزين هو ريبونوكليوسيد غير مفسفر تمت دراسة تأثيره في الكلى بشكل مكثف. وكما هو الحال في جميع الأنسجة، ترتفع تركيزات وعلى النقيض من معظم الأعضاء الأخرى، في الكلى التي تعاني من نقص ATP الأدينوزين في الكلى استجابة لنقص الأكسجين واستهلاك (GFR) الأكسجين، يقلل الأدينوزين في الواقع من تدفق الدم ومعدل الترشيح الكبيبي. ومع ذلك، ربما يكون أحد هذه (A1، A2a، A2b، و A3) هناك أربعة مستقبلات أدينوسين مميزة على الشريان الوارد قبل الكبيبي، وكذلك الشريان الكلوي المحيطي A1 ذا أهمية. يوجد مستقبل الأدينوسين (A1) المستقبلات فقط ومعظم أجزاء الأنابيب الأخرى. ومن المعروف أن الأدينوسين يؤثر على نقل الأيونات في الشريان الكلوي المحيطي، والشريان الكلوي من تدفق الدم (على الشريان الوارد A1 عبر مستقبلات) المحيطي النخاعي، والأنابيب الجامعة. بالإضافة إلى ذلك، يقلل الأدينوسين وهو أيضًا جزيء الإشارة الرئيسي في عملية التغذية الراجعة الأنبوبية الكبيبية. وقد وجد أن مضادات مستقبلات (GFR) إلى الكبيبية

وبالتالي تظهر نشاطًا مدركًا للبول (انظر أدناه). ومن المثير للاهتمام بشكل خاص أنه على NHE3 الأدينوسين تمنع عمومًا تعزيز نشاط عكس مدرات البول الأخرى التي تعمل في اتجاه مجرى الأنابيب المجمعة، فإن مضادات الأدينوزين لا تسبب إهدار البوتاسيوم

البروستاجلاندين

تساهم البروستاجلاندينات بشكل كبير في وظائف الكلى وفي وظائف العديد من الأعضاء الأخرى (انظر الفصل 18). يتم تصنيع خمسة في الكلى ولها مستقبلات في هذا [TXA2] والثرومبوكسان، PGE2، PGI2، PGD2، PGF2α) أنواع فرعية من البروستاجلاندين الذي يعمل على) PGE2 العضو. لم يتم فهم دور بعض هذه المستقبلات في وظائف الكلى بشكل كامل بعد. ومع ذلك، فقد ثبت أن على تثبيط PGE2 يلعب دورًا في نشاط بعض مدرات البول. من بين العديد من أفعاله، يعمل (EP2، EP3، وربما EP1) مستقبلات في الأنابيب المجمعة. تساهم هذه الأفعال التي يقوم بها ADH من حلقة هنلي ونقل الماء بوساطة TAL إعادة امتصاص الصوديوم في بشكل كبير في فعالية مدرات البول العروية كمدر للبول. وبالتالي فإن حصار تخليق البروستاجلاندين باستخدام مضادات PGE2. التهاب غير الستيرويدي يمكن أن يتداخل مع نشاط مدرات البول العروية

الببتيدات

ANP إدرار البول من خلال عدة آليات مختلفة. يتم تصنيع (انظر الفصل 17، CNP وBNP وANP) تحفز الببتيدات المدرة للصوديوم في المقام الأول من الجهاز العصبي المركزي. الببتيد الرابع المدر للصوديوم، اليوروديالين، يشبه CNP في القلب، بينما يأتي BNP إلى حد كبير ولكنه يتم تصنيعه ويعمل فقط في الكلى. يتم تصنيع اليوروديالين في الخلايا الظهارية للأنابيب البعيدة ويحد ANP هيكلًا في نظام الأنابيب التجميعية Na⁺/K⁺ATPase من إعادة امتصاص الصوديوم من خلال التأثيرات على قنوات امتصاص الصوديوم و السفلي. بالإضافة إلى ذلك، من خلال التأثيرات على العضلات الملساء الوعائية، فإنه يقلل من الوارد الكبيبي ويزيد من النغمة الحركية الوعائية الصادرة الكبيبية. تسبب هذه التأثيرات زيادة في معدل الترشيح الكبيبي، مما يزيد من النشاط المدر للصوديوم. أولاريتيد هو ببتيد معاد التركيب يحاكي نشاط اليوروديالين

من معدل الترشيح الكبيبي من خلال التأثيرات على توتر الأوعية الدموية الشريانية الكبيبية وتظهر BNP وANP تزيد الببتيدات القلبية بنشاط مدر للبول ضئيل جدًا. هناك ثلاثة عوامل في هذه المجموعة قيد الاستخدام السريري أو CNP أيضًا نشاطًا مدركًا للبول. يتمتع وأولاريتيد (يوروديالين، قيد البحث). تمت دراسة أولاريتيد، (متوفر فقط في اليابان، ANP) وكاربيريتيد، (BNP) قيد البحث: نيسريتيد. الوريدي على نطاق واسع لاستخدامه في قصور القلب الحاد

من الناحية التجريبية، يمكن أن يحسن وظائف القلب والأوعية الدموية ويعزز إدرار البول دون تقليل تصفية الكرياتينين، ولكن لم في قصور القلب المعوض (BNP محاكاة) يثبت بعد أنه مفيد سريريًا. لم تظهر دراسة الدراسة الحادة للفعالية السريعة لنيسريتيد تحسنًا في النتائج مع نيسريتيد مقارنة بالرعاية المنتظمة في المرضى الذين يعانون من قصور القلب (ASCENDHF)

الدوبامين ومضادات الدوبامين

الدوبامين هو هرمون تنتجه الغدة الكظرية بالإضافة إلى إنتاجه في المخ والأمعاء. وقد ثبت أن تناول جرعات منخفضة من الدوبامين يزيد من إنتاج البول من خلال توسع الأوعية الدموية في الشرايين الكلوية. ولم يتم تحديد دوره في علاج المرضى الذين يعانون من زيادة قصير المفعول وقد ثبت A1 السوائل بشكل واضح ومن المرجح أن يكون دوره طفيفًا. فينولدوبام هو ناهض لمستقبلات الدوبامين أيضًا أنه يتمتع بخصائص مدرة للبول.

BASIC PHARMACOLOGY OF DIURETIC AGENTS

CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS

انظر) PCT يتواجد أنزيم الكربونيك أنهيدراز في العديد من مواقع النيفرون، ولكن الموقع السائد لهذا الإنزيم هو الخلايا الظهارية في في السيتوبلازم كما H_2CO_3 إلى CO_2 عند الغشاء اللامي وإعادة ترطيب CO_2 إلى H_2CO_3 الشكل (15-2)، حيث يحفز إزالة الماء من. هو موضح سابقًا.

.وتسبب إدرار البول $NaHCO_3$ من خلال منع أنزيم الكربونيك أنهيدراز، تعمل المثبطات على تثبيط إعادة امتصاص

كانت مثبطات الأنهيدراز الكربوني هي رواد مدرات البول الحديثة. تم اكتشافها في عام 1937 عندما وجد أن السلفوناميدات المضادة للبكتيريا تسبب إدرار البول القلوي والحماض الأيضي المفرط الكلور. مع تطور العوامل الأحدث، نادرًا ما تستخدم مثبطات الأنهيدراز الكربوني كمدرات للبول، ولكن لا يزال لها العديد من التطبيقات المحددة التي تمت مناقشتها أدناه. مثبط الأنهيدراز الكربوني النموذجي هو الأستيتازولاميد.

حركية الدواء

يتم امتصاص مثبطات الكربونيك أنهيدراز بشكل جيد بعد تناولها عن طريق الفم. تظهر زيادة في درجة حموضة البول من إدرار البول في غضون 30 دقيقة، وتصل إلى أقصاها بعد ساعتين، وتستمر لمدة 12 ساعة بعد جرعة واحدة. يتم إفراز الدواء عن طريق HCO_3^- من الأنبوب القريب S2 الإفراز في القطعة

لذلك، يجب تقليل الجرعة في حالة القصور الكلوي

الديناميكية الدوائية

بشكل كبير. عند الجرعة الآمنة PCT يؤدي تثبيط نشاط أنزيم الكربونيك أنهيدراز إلى تثبيط إعادة امتصاص حمض الهيدروكلوريك في السطحي. لا يزال من الممكن امتصاص PCT القصى من المثبط، يتم تثبيط 85% من قدرة إعادة امتصاص حمض الهيدروكلوريك في بعض حمض الهيدروكلوريك في مواقع أخرى من النيفرون بواسطة آليات مستقلة عن أنزيم الكربونيك أنهيدراز، وبالتالي فإن التأثير الإجمالي لجرعة الأسيتازولاميد القصى هو تثبيط إعادة امتصاص حمض الهيدروكلوريك في الكلية بالكامل بنسبة 45% فقط. ومع ذلك، فإن تثبيط أنزيم الكربونيك أنهيدراز يسبب خسائر كبيرة في حمض الهيدروكلوريك وحمض أميني مفرط الكلور (الجدول 2-15) يؤدي إلى زيادة إعادة امتصاص كلوريد الصوديوم بواسطة HCO_3^- في الترشيح الكببي وحقيقة أن استنفاد HCO_3^- وبسبب انخفاض بقية النيفرون، فإن فعالية الأسيتازولاميد المدرة للبول تنخفض بشكل كبير مع الاستخدام على مدى عدة أيام

الجدول 2-15

تغيرات في أنماط إلكتروليت البول ودرجة حموضة الجسم استجابةً للأدوية المدرة للبول

Group	Urinary Electrolytes			Body pH
	NaCl	NaHCO_3	K+	
Carbonic anhydrase inhibitors	+	+++	+	↓
Loop agents	++++	0	+	↑
Thiazides	++	+	+	↑
Loop agents plus thiazides	+++++	+	++	↑
K+-sparing agents	+	(+)	-	↓

زيادة؛ -، نقصان؛ 0، لا تغيير؛ ↓، حموضة؛ ↑، قلاء، +،

والسوائل المعتمد على أنزيم الكربونيك أنهيدراز HCO_3^- في الوقت الحاضر، تتضمن التطبيقات السريرية الرئيسية للأسيتازولاميد نقل في مواقع أخرى غير الكلى، على الرغم من أنه يستخدم أيضًا لإدرار البول في حالة وجود قلاء أيضي، وأحيانًا لقطاع جهاز التنفس من الدم إلى الخلط المائي، وعلى نحو مماثل، يتضمن تكوين السائل الدماغي الشوكي HCO_3^- الصناعي. يفرز الجسم الهدي للعين

من الدم (الاتجاه المعاكس لذلك في HCO_3^- على الرغم من أن هذه العمليات تزيل HCO_3^- بواسطة الضفيرة المشيمية إفراز (CSF) الأنبوب القريب)، إلا أنها مثبتة بشكل مماثل بواسطة مثبتات أنزيم الكربونيك أنهيدراز

المؤشرات السريرية والجرعات

(الجدول 3-15)

الجدول 3-15

مثبطات الكربونيك أنهيدراز المستخدمة عن طريق الفم في علاج الجلوكوما.

Drug	Usual Oral Dosage
Dichlorophenamide	50 mg 1–3 times daily
Methazolamide	50–100 mg 2–3 times daily

A. الجلوكوما

يؤدي تقليل تكوين الخلط المائي بواسطة مثبتات الكربونيك أنهيدراز إلى خفض ضغط العين. هذا التأثير مفيد في علاج الجلوكوما لدى بعض المرضى، مما يجعله المؤشر الأكثر شيوعًا لاستخدام مثبتات الكربونيك أنهيدراز (انظر الجدول 3-10). تتوفر عوامل نشطة موضعيًا تعمل على خفض ضغط العين دون التسبب في تأثيرات كلوية أو جهازية (دورزولاميد، برينزولاميد)

B. قلوية البول

إن حمض البوليك والسيستين غير قابلين للذوبان نسبيًا وقد يشكلان حصوات في البول الحمضي. لذلك، في حالة بيلة السيستين، وهو اضطراب في إعادة امتصاص السيستين، يمكن تعزيز ذوبان السيستين عن طريق زيادة درجة الحموضة في البول إلى 7-7.5 باستخدام HCO_3^- مثبتات الكربونيك أنهيدراز. في حالة حمض البوليك، يلزم رفع درجة الحموضة إلى 6-6.5 فقط. في غياب إعطاء عن طريق الفم. ونتيجة لذلك، ثبت أن HCO_3^- تأثيرات الأسيتازولاميد لمدة 2-3 أيام فقط، لذا فإن العلاج المطول يتطلب تناول هذه العوامل ذات فائدة محدودة لهذا المؤشر. وعلى عكس المتوقع، فقد ثبت أن الأسيتازولاميد يؤدي إلى تكوين بلورات حادة في بعض الحالات النادرة، مما يؤدي أحيانًا إلى إصابة حادة شديدة في الكلى (على سبيل المثال، يمكن أن تتكون بلورات فوسفات الكالسيوم في البول القلوي). قد يتبلور الأسيتازولاميد نفسه ويرسب في الأنابيب الكلوية ويسبب انسدادًا داخل الأنابيب الكلوية مما يؤدي إلى إصابة حادة في الكلى

C. القلاء الأيضي

يتم علاج القلاء الأيضي بشكل عام عن طريق تصحيح الشذوذ في إجمالي البوتاسيوم في الجسم، أو الحجم داخل الأوعية الدموية، أو مستويات الكورتيكوستيرويدات المعدنية. ومع ذلك، عندما يكون القلاء بسبب الإفراط في استخدام مدرات البول لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب الشديد، فقد يكون من الممكن استبدال الحجم داخل الأوعية الدموية موانع الاستعمال. في هذه الحالات، يمكن أن يكون الأسييتازولاميد مفيداً في تصحيح القلاء الكلوي بالإضافة إلى إنتاج إدرار بول إضافي صغير لتصحيح زيادة حجم البول. يمكن أيضاً استخدام الأسييتازولاميد لتصحيح القلاء الأيضي بسرعة والذي قد يظهر بعد تصحيح الحمض التنفسي.

D. مرض المرتفعات الحاد

قد يعاني مسافرو الجبال الذين يصعدون بسرعة فوق ارتفاع 3000 متر من الضعف والدوار والأرق والصداع والغثيان. وعادة ما تكون الأعراض خفيفة وتستمر لبضعة أيام. وفي الحالات الأكثر خطورة، قد يشكل الوذمة الرئوية أو الدماغية التي تتطور بسرعة خطراً على الحياة. ويعمل الأسييتازولاميد على مواجهة القلاء التنفسي الذي يحدث عند الصعود إلى ارتفاعات عالية من خلال زيادة إفراز البيكربونات في البول وبالتالي تقليل أعراض داء المرتفعات. كما أن هذا الحمض الأيضي المركزي الخفيف وحمض السائل الدماغي الشوكي مفيد أيضاً في علاج انقطاع النفس أثناء النوم. ويبدو أن الجرعات المنخفضة التي تصل إلى 125 مجم مرتين يومياً فعالة مثل الجرعات الأعلى لعلاج داء المرتفعات الحاد؛ وما زال التحقيق جارياً فيما إذا كانت الجرعات الأصغر (625 مجم مرتين يومياً) يمكن أن تكون فعالة بنفس القدر لهذا المؤثر.

E. استخدامات أخرى

وقد استُخدمت مثبطات أنزيم الكربونيك أنهيدراز كمساعدات في علاج الصرع وفي بعض أشكال الشلل الدوري الناجم عن نقص بوتاسيوم الدم. وهي مفيدة أيضاً في علاج المرضى الذين يعانون من تسرب السائل الدماغي الشوكي (الذي يحدث عادةً بسبب ورم أو صدمة في الرأس، ولكن غالباً ما يكون مجهول السبب). ومن خلال تقليل معدل تكوين السائل الدماغي الشوكي والضغط داخل الجمجمة، يمكن لمثبطات أنزيم الكربونيك أنهيدراز إبطاء معدل تسرب السائل الدماغي الشوكي بشكل كبير. كما أنها تزيد من إفراز الفوسفات في البول أثناء فرط فوسفات الدم الشديد. وأخيراً، قد يكون للأسييتازولاميد دور في علاج مرض منيير، ومرض السكري الكاذب الكلوي، وارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة مجهول السبب، وانقطاع النفس المركزي أثناء النوم (من غير المرجح أن يكون انقطاع النفس الانسدادي أثناء النوم)، ومتلازمة كلاين ليفين (نوبات فرط النوم والاضطرابات المعرفية والسلوكية).

سمية

A. الحمض الأيضي الناتج عن ارتفاع نسبة الكلور في الدم

في الجسم بسبب مثبطات الكربونيك أنهيدراز (انظر HCO_3^- من المتوقع أن تنتج الحمضات عن انخفاض مزمن في مخزونات الجدول 15-2) وتحد من فعالية هذه الأدوية كمدر للبول لمدة يومين أو ثلاثة أيام. وعلى عكس التأثير المدر للبول، تستمر الحمضات طالما استمر تناول الدواء.

B. حصوات الكلى

تحدث فوسفات البول وفرط كالسيوم البول أثناء الاستجابة البيكربوناتية لمثبطات أنزيم الكربونيك أنهيدراز. كما قد ينخفض إفراز العوامل المذيبة (مثل السترات) عن طريق الكلى مع الاستخدام المزمن. إن أملاح فوسفات الكالسيوم غير قابلة للذوبان نسبيًا عند درجة الحموضة القلوية، مما يعني أن احتمالية تكوين حصوات الكلى من هذه الأملاح تزداد.

C. فقدان البوتاسيوم الكلوي

يتم إعادة امتصاصه جزئيًا، مما (HCO_3^- مع) يمكن أن يحدث إهدار البوتاسيوم لأن الصوديوم المتزايد المقدم إلى الأنبوب التجميعي يزيد من الجهد الكهربائي السلبي في ذلك الجزء ويعزز إفراز البوتاسيوم. يمكن مواجهة هذا التأثير عن طريق الإعطاء المتزامن لكوريد البوتاسيوم أو مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم. من الناحية النظرية، يعد إهدار البوتاسيوم مشكلة مع أي مدر للبول يزيد من توصيل الصوديوم إلى الأنبوب التجميعي.

بالإضافة إلى إهدار البوتاسيوم، يمكن أن تؤدي مثبطات الكربونيك أنهيدراز إلى إهدار الفوسفور، وقد تم الإبلاغ حتى عن نقص فوسفات الدم العرضي مع هذه العوامل. لذلك، يجب مراقبة كل من البوتاسيوم والفوسفور في المصل لدى المرضى الذين يتلقون علاجًا مزمنًا بهذه العوامل.

D. السموم الأخرى

يعد النعاس والتنميل من الأعراض الشائعة بعد تناول جرعات كبيرة من الأسييتازولاميد. وقد تتراكم مثبطات الكربونيك أنهيدراز لدى المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي، مما يؤدي إلى تسمم الجهاز العصبي. وقد تحدث أيضًا تفاعلات فرط الحساسية (الحمى DRESS) والطفح الجلدي وقمع نخاع العظم والتهاب الكلية الخلالي، بما في ذلك متلازمة

موانع الاستعمال

(سريع الامتصاص NH_3 عن طريق تحويله إلى) في البول NH_4^+ يؤدي مثبط الكربونيك أنهيدراز إلى قلوية البول مما يقلل من إفراز. وقد يساهم في تطور فرط الأمونيا واعتلال الدماغ الكبدي لدى المرضى الذين يعانون من تليف الكبد.

SODIUM GLUCOSE COTRANSPORTER 2 (SGLT2) INHIBITORS

في الفرد الطبيعي، يعيد الأنبوب الملثوي القريب امتصاص كل الجلوكوز الذي تصفيه الكبيبات تقريبًا. يحدث تسعون بالمائة من إعادة (انظر الشكل 15-2)، ولكن تثبيط هذا الناقل باستخدام الأدوية المتاحة حاليًا سيؤدي إلى إفراز SGLT2 امتصاص الجلوكوز من خلال الجلوكوز بنسبة 30-50٪ فقط من الكمية المرشحة. على الرغم من أننا نعرف عن ناقل الصوديوم / الجلوكوز في الأنبوب القريب منذ و SGLT2 (dapagliflozin) سنوات عديدة، إلا أن مثبطات قناة النقل هذه لم يتم تطويرها إلا مؤخرًا. تتوفر حاليًا خمسة مثبطات II [متوفر في اليابان وروسيا]. وقد ثبت أن الأنجيوتنسين ipragliflozin و ertugliflozin و empagliflozin و canagliflozin و SGLT2. وبالتالي، قد يؤدي حصار محور رينين أنجيوتنسين ألدوستيرون إلى انخفاض توفر AT1. عبر مستقبل SGLT2 يحفز إنتاج

حركية الدواء

بسرعة بواسطة الجهاز الهضمي. يبلغ عمر النصف للإزالة للداباغليفلوزين 10-12 ساعة، ويفرز ما SGLT2 يتم امتصاص مثبطات (حوالي 2٪ فقط من الدواء يفرز دون تغيير في البول). على Oglucuronide يصل إلى 70٪ من الجرعة المعطاة في البول في شكل 3 الرغم من أن مستويات الدواء أعلى مع الفشل الكلوي الأكثر شدة، فإن إفراز الجلوكوز في البول ينخفض أيضًا مع تفاقم مرض الكلى المزمن. يوصى بعدم تجاوز جرعة كاناجليفلوزين 100 مجم / يوم مع معدل ترشيح كبيبي تقديري يتراوح بين 45 و 59. لم يُنصح بالأدوية في الأصل للمرضى الذين يعانون من فشل كلوي أكثر شدة أو مرض كبد متقدم، على الرغم من أن التجارب متعددة المراكز شملت مرضى بمعدل ترشيح كبيبي منخفض يصل إلى 30 مل / دقيقة دون EMPAREG و CREDENCE الكبيرة بما في ذلك دراسات أي أحداث سلبية رئيسية موثقة. ما إذا كانت فعالية الأدوية ستبدأ في التضاؤل مع مرض الكلى الأكثر تقدمًا لم يتم تحديده بعد. تعتبر التفاعلات الدوائية من الأمور التي يجب أخذها في الاعتبار عند تناول هذه الأدوية. على سبيل المثال، يؤدي تناول ريفامبين في نفس الوقت إلى تقليل التعرض الكلوي للداباغليفلوزين بنسبة 22٪.

المؤشرات السريرية

كان المؤشر الرئيسي المعتمد لاستخدام هذه الأدوية هو العلاج من الخط الثالث لمرض السكري (انظر الفصل 41). وقد تم الآن إثبات الحماية القلبية والكلوية بوضوح باستخدام هذه الأدوية، وقد تجاوزت الآن علاج مرض السكري كمؤشر رئيسي لها. ستعمل بنسبة 5-10٪، على غرار عوامل خفض السكر عن طريق الفم الأخرى. مثبطات A1c على تقليل الهيموجلوبين SGLT2 مثبطات إلى فقدان الوزن في المتوسط بمقدار 32 كجم مقابل زيادة الوزن بمقدار SGLT2 لها تأثيرات طفيفة أخرى. ستؤدي مثبطات SGLT2 كجم مع جليبيزيد. لم يتم تحديد مقدار هذا الانخفاض بشكل واضح بسبب التأثير المدر للبول، ولكن من الجدير بالذكر أن 12 تسبب أيضًا انخفاضًا في ضغط الدم الانقباضي بمعدل 51 مم زئبق، مقارنة بزيادة في ضغط الدم الانقباضي بحوالي SGLT2 مثبطات مم زئبق بعد بدء تناول سيتاجليبتين. في إحدى الدراسات، أدى الإبراجليفلوزين إلى زيادة في حجم البول من اليوم الأول إلى اليوم 1 الثالث. وكان هناك انخفاض في وزن الجسم بمقدار 07 كجم بحلول اليوم الثالث مقارنة باليوم الأول. وزاد إفراز كل من الصوديوم

والبوتاسيوم في البول مع استخدام الإيبراجليفلوزين، لكن تركيزات كلا من الإلكتروليتات في المصل ظلت ثابتة. وبالتالي، فمن المرجح أن يكون جزءه على الأقل من فقدان الوزن ناتجًا عن التأثير المدر للبول للأدوية

هناك أدلة متزايدة على أن هذه الأدوية تحمي القلب والكلية أيضًا في مرضى السكري المعرضين للخطر وغير المصابين بالسكري. وقد اقترح أن حماية الكلية تنبع من انخفاض الضغط داخل الكبيبات على غرار الضغط الناتج عن مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ومع ذلك، قد يكون التأثير المفيد الرئيسي نتيجة للتحكم بشكل أفضل في ضغط الدم. على غرار مثبطات الإنزيم المحول (ACE) للأنجيوتنسين، ترتبط هذه الأدوية بانخفاض أولي في معدل الترشيح الكبيبي يتبعه تباطؤ في تقدم مرض الكلية المزمن. من المرجح أن يكون هذا التأثير المفيد تأثيرًا فئويًا. في عام 2020، تمت الموافقة على استخدام داباغليفلوزين في قصور القلب مع انخفاض كسر القذف، مع أو بدون مرض السكري. كما ثبت أن داباغليفلوزين يمكن أن يزيد من إنتاج البول ويقلل من الحاجة إلى زيادة جرعات مدر البول في المرضى الذين يعانون من قصور القلب الحاد دون التسبب في تفاقم وظائف الكلية. على الرغم من أن هذه النتائج تتناقض إلى وأظهرت دراسة أخرى أيضًا انخفاض ضغط الشريان SGLT2. حد ما مع الزيادة الطفيفة في الكرياتينين في المصل مع بدء مثبطات الرئوي لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الرئوي والذين عولجوا بامباغليفلوزين

الآثار الجانبية

نتيجة لهذه الأدوية. وفي الوقت الحالي، ليس من الواضح إلى أي مدى تساهم (AKI) وقد وردت مؤخرًا تقارير عن إصابة كلوية حادة. التأثيرات المدرة للبول وخفض ضغط الدم لهذه الأدوية في الإصابة الكلوية الحادة المبلغ عنها

بانخفاض معدل الإصابة بنقص سكر الدم (35% مقابل 48% مع الجلبيبيزيد). كما يزيد معدل الإصابة SGLT2 يرتبط علاج مثبطات بالعدوى الفطرية التناسلية لدى النساء بمقدار ستة أضعاف ويزيد خطر الإصابة بعدوى المسالك البولية قليلاً (88% مقابل 61%) وقد ثبت أن كل هذه العوامل ليس لها أي تأثير أو تأثير ضئيل على تركيزات الإلكتروليت في المصل

LOOP DIURETICS

تعمل مدرات البول العروية على تثبيط إعادة امتصاص كلوريد الصوديوم بشكل انتقائي في القناة الكلوية الطلائية. ونظرًا للقدرة الكبيرة التي يتمتع بها هذا الجزء على امتصاص كلوريد الصوديوم وحقيقة أن التأثير المدر للبول لهذه الأدوية لا يقتصر على تطور الحمض، كما هو الحال مع مثبطات الأنهيدراز الكربوني، فإن مدرات البول العروية هي أكثر عوامل إدرار البول فعالية المتاحة حاليًا

كيمياء

العقاران النموذجيان لهذه المجموعة هما الفوروسيميد وحمض الإيثاكرينيك (الجدول 4-15). وتظهر هياكل هذه المدرات في الشكل بالإضافة إلى الفوروسيميد، فإن البوميتانيد والتورسيميد من مدرات البول العروية القائمة على السلفوناميد 7-15

الجدول 4-15

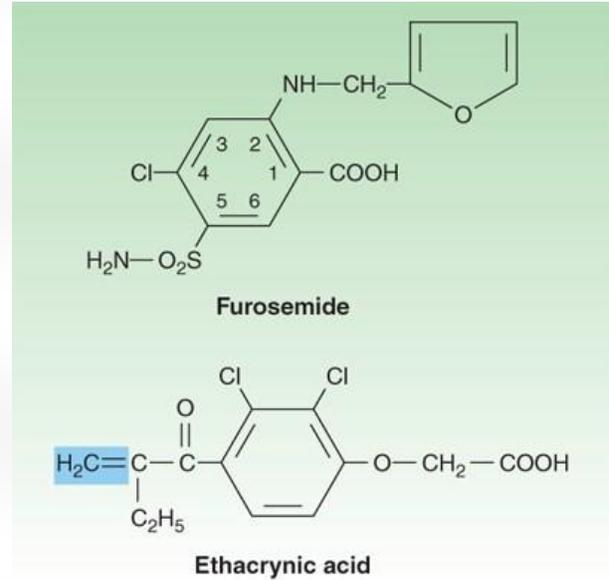
الجرعات النموذجية لمدّرات البول العروية

Drug	Total Daily Oral Dose ¹
Bumetanide	0.5–2 mg
Ethacrynic acid	50–200 mg
Furosemide	20–80 mg
Torsemide	5–20 mg

كجرعة واحدة أو مقسمة على جرعتين 1

الشكل 7-15

مدرات البول الحلقية ذات الحلقتين. المجموعة الميثيلينية المظللة على حمض الإيثاكرينيك تفاعلية ويمكن أن تتحد مع مجموعات السلفهيدريل الحرة.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

حمض الإيثاكرينيك - ليس مشتقًا من السلفوناميد - هو مشتق من حمض الفينوكسي أسيتيك يحتوي على مجموعات الكيتون والميثيلين المجاورة (انظر الشكل 15-7). تشكل مجموعة الميثيلين (المظللة في الشكل) مركبًا إضافيًا مع مجموعة السلفهيدريل الحرة في السيستين. يبدو أن مركب السيستين هو الشكل النشط للدواء

ولكن لم تعد تستخدم بسبب سميتها TAL كما تعمل مدرات البول الزئبقية العضوية أيضًا على تثبيط نقل الملح في الـ

حركية الدواء

يتم امتصاص مدرات البول العروية بسرعة. يتم التخلص من الفوروسيميد بشكل رئيسي عن طريق الكلى عن طريق الترشيح الكبيبي والإفراز الأنبوبي. يتم التخلص من البوميتانيد بنسبة 50٪ عن طريق الكلى و 50٪ عن طريق الكبد، في حين يتم التخلص من التورسيميد بشكل رئيسي عن طريق الكبد. يكون امتصاص التورسيميد عن طريق الفم أسرع (ساعة واحدة) من الفوروسيميد (2-3 ساعات) ويكاد يكون كاملاً كما هو الحال مع الإغطاء الوريدي. الحركية الدوائية للبوميتانيد مماثلة لتلك الخاصة بالتورسيميد، ولكن البوميتانيد هو مدر للبول عروة أقوى بكثير. مدة تأثير الفوروسيميد عادة ما تكون 2-3 ساعات. يستمر تأثير التورسيميد 4-6 ساعات يعتمد نصف العمر على وظائف الكلى. نظرًا لأن عوامل العروة تعمل على الجانب اللمعي من الأنبوب، فإن نشاطها المدر للبول يرتبط بإفرازها من الأنبوب القريب. قد ينتج انخفاض في إفراز مدرات البول العروية عن الإغطاء المتزامن لعوامل مثل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية أو البروبيسينيد، والتي تتنافس على إفراز الحمض الضعيف في الأنبوب القريب. تم تحديد مستقلبات حمض الإيثاكرينيك والفوروسيميد، ولكن ليس من المعروف ما إذا كان لهما أي نشاط مدر للبول. يحتوي عقار تورسيميد على مستقلب نشط واحد على

الأقل بنصف عمر أطول بكثير من نصف عمر المركب الأصلي. نظرًا للتوافر البيولوجي المتغير للفوروسيميد والتوافر البيولوجي الأكثر ثباتًا للتورسيميد والبوميتانيد، فإن الجرعات المكافئة لهذه العوامل غير متوقعة وتعتمد أيضًا على وظائف الكلى، ولكن التقديرات معروضة في الجدول 5-15. على الرغم من أن نتائج الدراسة التي قارنت النتائج المتعلقة باستخدام مدرات البول العروية المختلفة كانت غير متسقة، فقد تكون هناك فائدة لاستخدام عقار تورسيميد مقارنة بالفوروسيميد والبوميتانيد في تقليل حالات الاستشفاء وربما تقليل نوبات إصابة الكلى الحادة لدى مرضى قصور القلب. ولم تظهر أي فائدة فيما يتعلق بالوفيات في أي من الدراسات.

الجدول 5-15

القوة النسبية لمدرات البول العروية

Drug	Equivalent Dose ¹
Furosemide	20 mg
Torsemide	10 mg
Bumetanide	0.5 mg
Ethacrynic acid	~50 mg

الجرعات تقريبية حيث أن التوافر البيولوجي للفوروسيميد متغير¹

الديناميكية الدوائية

والذي ينقل الصوديوم (TAL) الناقل الموجود في تجويف الكلية الكلوية، NKCC2 تعمل مدرات البول العروية على تثبيط ناقل والبوتاسيوم والكلوريد إلى الكلية. ومن خلال تثبيط هذا الناقل، تعمل مدرات البول العروية على تقليل إعادة امتصاص كلوريد الصوديوم وتقلل أيضًا من احتمالية إعادة امتصاص البوتاسيوم (انظر الشكل 15-3). تعمل هذه الإمكانية الإيجابية عادةً على دفع إعادة امتصاص الكاتيون ثنائي التكافؤ في تجويف الكلية الكلوية (انظر الشكل 15-3)، ومن خلال تقليل هذه الإمكانية، تتسبب مدرات البول العروية في زيادة إفراز المغنيسيوم والكالسيوم. يمكن أن يؤدي الاستخدام المطول إلى نقص كبير في المغنيسيوم لدى بعض المرضى. ومع ذلك، ربما لا يكون نقص المغنيسيوم عميقًا مثل ذلك الذي تسببه مدرات البول الثيازيدية. نظرًا لأنه يمكن زيادة الامتصاص المعوي الناتج عن فيتامين د وإعادة امتصاص الكلى الناتج عن هرمون الغدة جار الدرقية للكالسيوم، فإن مدرات البول العروية لا تسبب بشكل عام نقص الكالسيوم في الدم. ومع ذلك، في الاضطرابات التي تسبب ارتفاع الكالسيوم في الدم، يمكن تعزيز عن طريق العلاج باستخدام مدرات البول العروية مع التسريب الملحي Ca²⁺ إفراز

الذي يشارك في تخليق البروستاجلاندين من COX2، وقد ثبت أيضًا أن مدرات البول العروية تحفز التعبير عن السيكلوأوكسجيناز وبالتالي يشارك في التأثيرات TAL نقل الملح في PGE2، حمض الأراكيدونيك. يثبط واحد على الأقل من هذه البروستاجلاندينات، الكلوية لمدرات البول العروية. يمكن لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية (مثل الإندوميثاسين)، التي تثبط نشاط السيكلوأوكسجيناز أن تتداخل مع تأثيرات مدرات البول العروية عن طريق تقليل تخليق البروستاجلاندين في الكلى. يكون هذا التداخل ضئيلًا في الأشخاص الطبيعيين، ولكنه قد يكون مهمًا في المرضى المصابين بمتلازمة الكلى أو تليف الكبد.

تؤثر العوامل الحلقية بشكل مباشر على تدفق الدم عبر العديد من الأوعية الدموية. يزيد الفوروسيميد من تدفق الدم الكلوي من خلال تأثير البروستاجلاندين على الأوعية الدموية الكلوية. كما ثبت أن كل من الفوروسيميد وحمض الإيثاكرينيك يقللان من احتقان الرئة وضغوط ملى البطين الأيسر في قصور القلب قبل حدوث زيادة ملحوظة في الناتج البولي. ترجع هذه التأثيرات على توتر الأوعية الدموية الطرفية أيضًا إلى إطلاق البروستاجلاندين الكلوي الذي يسببه مدرات البول.

المؤشرات السريرية والجرعات

تشمل أهم المؤشرات لاستخدام مدرات البول العروية الودمة الرئوية الحادة وغيرها من الحالات الودمية. غالبًا ما يعمل علاج زيادة السوائل أيضًا كعامل فعال لخفض ضغط الدم، وخاصة في وجود قصور كلوي. تتم مناقشة استخدام مدرات البول العروية في هذه الحالات أدناه. بالنسبة للجرعة، انظر الجدول 15-4. تشمل المؤشرات الأخرى لاستخدام مدرات البول العروية فرط كالسيوم الدم وفرط بوتاسيوم الدم والفشل الكلوي الحاد والجرعة الزائدة من الأنيون

A. فرط بوتاسيوم الدم

في حالات فرط بوتاسيوم الدم الخفيف - أو بالتزامن مع الإدارة الحادة لفرط بوتاسيوم الدم الشديد من خلال تدابير أخرى (بما في ذلك العلاج الدوائي مثل الديكستروز بالإضافة إلى الأنسولين، ومضادات بيتا 2، والكالسيوم، ومواد ربط البوتاسيوم [سلفونات البولسترين الصوديوم، والباتيرومر، وسيكلوسيليكات الصوديوم الزركونيوم])، والغسيل الكلوي) - يمكن لمدرات البول العروية أن تعزز بشكل كبير إفراز البوتاسيوم في البول. إذا كان المريض يعاني من نقص أو زيادة في حجم الدم، فيجب أن يصاحب إعطاء مدرات البول العروية تسريب كلوريد الصوديوم والماء، عادةً في شكل محلول ملحي عادي، للحفاظ على زيادة حجم الدم وتعزيز إفراز البوتاسيوم

B. الفشل الكلوي الحاد

يمكن لعوامل الحلقة أن تزيد من معدل تدفق البول وتعزز إفراز البوتاسيوم في الفشل الكلوي الحاد. ومع ذلك، لا يمكنها منع أو تقصير مدة الفشل الكلوي. يمكن لعوامل الحلقة أن تزيد في الواقع من تفاقم تكوين القالب في المايلوما واعتلال الكلية الخفيف السلسلة لأن المايلوما Bence Jones والذي يتجمع بعد ذلك مع بروتينات TammHorsfall البعيد يعزز إفراز بروتين CI- زيادة تركيز

C. جرعة زائدة من الأنيون

يجب TAL. تعتبر مدرات البول العروية مفيدة في علاج الابتلاع السام للبروميدي والفلورايد واليوديد، والتي يتم إعادة امتصاصها في إعطاء محلول ملحي لتعويض الخسائر البولية من الصوديوم وتوفير الكلوريد، وذلك لتجنب استنزاف حجم السوائل خارج الخلايا.

D. اضطراب طيف التوحد

على مدى السنوات الثلاث والعشرين الماضية، ظهرت العديد من التقارير والدراسات التي تؤكد أن عقار البوميتانيد قد يكون مفيداً في علاج اضطراب طيف التوحد. ووجدت إحدى الدراسات أن قياسات السيبتوكين قد تكون مفيدة لتحديد من سيستجيب للعلاج. وأظهرت دراسة أخرى تحسناً في القدرات التواصلية والإدراكية.

سمية

A. قلاء أيضا ناتج عن نقص بوتاسيوم الدم

من خلال تثبيط إعادة امتصاص الملح في القناة الكلوية الطلائية، تعمل مدرات البول العروية على زيادة توصيل الصوديوم إلى القناة الجامعة. ويؤدي زيادة توصيل الصوديوم إلى زيادة إفراز البوتاسيوم والهيدروجين بواسطة القناة، مما يتسبب في قلاء أيضا ناتج عن نقص بوتاسيوم الدم (انظر الجدول 15-2). هذه السمية شائعة وتعتمد على حجم إدرار البول ويمكن عكسها عن طريق استبدال البوتاسيوم وتصحيح نقص حجم الدم. وقد وجدت دراسة واحدة على الأقل أن مكملات البوتاسيوم عند بدء تناول مدرات البول العروية، بغض النظر عن تركيز البوتاسيوم في المصل، من شأنها أن تحسن معدلات البقاء على قيد الحياة.

B. السمية الأذنية

تسبب مدرات البول العروية أحياناً فقدان السمع المرتبط بالجرعة والذي يكون عادةً قابلاً للعكس. وهو أكثر شيوعاً لدى المرضى الذين يعانون من انخفاض وظائف الكلى أو الذين يتلقون أيضاً عوامل سامة للأذن مثل المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية. تحدث واضطراب تركيزات الأيونات في، (NKCC1 عبر) السمية الأذنية نتيجة لتثبيط نقل الصوديوم/الكلوريد/البوتاسيوم في الأذن الداخلية.

C. ارتفاع حمض البوليك

يمكن أن تسبب مدرات البول العروية ارتفاع حمض البوليك في الدم وتؤدي إلى نوبات النقرس. ويحدث هذا بسبب زيادة امتصاص حمض البوليك في الأنبوب القريب بسبب نقص حجم الدم. ويمكن منع ذلك باستخدام جرعات أقل لتجنب تطور نقص حجم الدم.

D. نقص مغنيسيوم الدم

إن نقص المغنيسيوم هو نتيجة متوقعة للاستخدام المزمّن لعوامل العروة ويحدث غالبًا لدى المرضى الذين يعانون من نقص المغنيسيوم الغذائي. ويمكن عكس ذلك عن طريق تناول مستحضرات المغنيسيوم عن طريق الفم، ولكن هذا غالبًا ما يكون معقدًا بسبب الإسهال.

E. الحساسية وردود الفعل الأخرى

جميع مدرات البول العروية، باستثناء حمض الإيثاكرينيك، هي من مجموعة السلفوناميدات. لذلك، فإن الطفح الجلدي، وفرط الحمضات، ونادرًا ما التهاب الكلية الخلالي هي آثار جانبية عرضية لهذه الأدوية. كما تم الإبلاغ عن حالات نادرة من تفاعل الدواء مع مع الفوروسيميد. وعادة ما تختفي هذه السمية بسرعة بعد سحب الدواء (DRESS) متلازمة فرط الحمضات والأعراض الجهازية. وتكون التفاعلات التحسسية أقل شيوعًا مع حمض الإيثاكرينيك.

نظرًا لأن حلقة هنلي مسؤولة بشكل غير مباشر عن إعادة امتصاص الماء بواسطة القناة التجميعية السفلية، فإن مدرات البول العروية يمكن أن تسبب جفافًا شديدًا. نقص صوديوم الدم أقل شيوعًا من الثيازيدات (انظر أدناه). في الواقع، تعمل مدرات البول العروية بشكل عام على الوقاية من التسبب في نقص صوديوم الدم، ولكن نادرًا ما يصاب المرضى الذين يزيدون من تناول الماء استجابة للعثش الناجم عن نقص حجم الدم بنقص صوديوم الدم مع عوامل الحلقة.

يمكن أن تسبب عوامل العروة فرط كالسيوم البول، مما قد يؤدي إلى نقص كالسيوم الدم الخفيف وفرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي. من ناحية أخرى، يمكن أن يكون لعوامل العروة التأثير المعاكس (فرط كالسيوم الدم) في المرضى الذين يعانون من نقص حجم الدم والذين لديهم سبب آخر - خفي سابقًا - لفرط كالسيوم الدم، مثل سرطان الثدي النقيلي أو سرطان الخلايا الحرشفية في الرئة. قد يؤدي العلاج المدر للبول العروي طويل الأمد إلى تفاقم نقص الثيامين لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب. كما تم الإبلاغ عن أن الفوروسيميد يسبب البورفيريا الكاذبة، وقد يؤدي الاستخدام المزمّن المطول إلى زيادة خطر الإصابة بالكسور. نادرًا ما تسبب إعطاء البوميتانيد عن طريق الوريد في ألم سطحي للجلد في موقع الحقن، وهو تأثير لم يُشاهد مع مدرات البول العروية الأخرى. بالإضافة إلى ذلك، أدى التسريب المستمر للبوميتانيد إلى آلام عضلية هيكلية عامة في 38٪ من المرضى الذين تلقوه في إحدى الدراسات - وهو التأثير الذي اختفى بعد إيقاف التسريب.

موانع الاستعمال

قد تظهر تفاعلات حساسية متبادلة مع الفوروسيميد والبوميتانيد والتورسيميد لدى المرضى الذين يعانون من حساسية تجاه السلفوناميدات الأخرى، ولكن يبدو أن هذا نادر جدًا. إن الإفراط في استخدام أي مدر للبول أمر خطير في حالة تليف الكبد أو الفشل الكلوي أو قصور القلب.

THIAZIDES

تم اكتشاف مدرات البول الثيازيدية في عام 1957، نتيجة للجهود المبذولة لتصنيع مثبطات أنزيم الكربونيك أنهيدراز الأكثر فعالية PCT. وليس DCT وأن تأثيرها يتركز بشكل أساسي في NaHCO_3 وقد اتضح بعد ذلك أن الثيازيدات تثبط نقل كلوريد الصوديوم وليس تحتفظ بعض أعضاء هذه المجموعة بنشاط مثبط كبير لأنزيم الكربونيك أنهيدراز (على سبيل المثال، كلورثاليدون). الثيازيد النموذجي (HCTZ) هو هيدروكلوروثيازيد

الكيمياء والحركية الدوائية

مثل مثبطات الكربونيك أنهيدراز ومدرات البول ثلاثية الحلقات، تحتوي جميع الثيازيدات على مجموعة سلفوناميد غير مستبدلة (الشكل 8-15).

الشكل 8-15

هيدروكلوروثيازيد والعوامل ذات الصلة

يمكن إعطاء جميع الثيازيدات عن طريق الفم، ولكن هناك اختلافات في استقلالها. الكلوروثيازيد، وهو الأصل للمجموعة، ليس قابلاً للذوبان في الدهون بشكل كبير ويجب إعطاؤه بجرعات كبيرة نسبياً. إنه الثيازيد الوحيد المتاح للإعطاء عن طريق الحقن. ومع ذلك HCTZ تمكنت إحدى المجموعات من اختبار مستحلب الزيت في الماء من الميتولازون للحقن الوريدي في الفئران بنتائج جيدة. يعتبر أقوى بكثير ويجب استخدامه بجرعات أقل بكثير (الجدول 6-15). يتم امتصاص الكلوروثاليدون ببطء وله مدة عمل أطول. على الرغم من أن إنداباميد يفرز في المقام الأول عن طريق الجهاز الصفراوي، إلا أن ما يكفي من الشكل النشط يتم تصفيته عن طريق الكلى من المرجح أن يكون بيندروفلوميثيازيد هو أقل مدرات البول الثيازيدية الموصوفة. يتم إفراز DCT لممارسة تأثيره المدر للبول في جميع الثيازيدات بواسطة نظام إفراز الأحماض العضوية في الأنبوب القريب ويتنافس مع إفراز حمض البوليك بواسطة هذا النظام. ونتيجة لذلك، قد يؤدي استخدام الثيازيد إلى تثبيط إفراز حمض البوليك ورفع مستوى حمض البوليك في المصل

الجدول 6-15

الثيازيدات ومدرات البول ذات الصلة

Drug	Total Daily Oral Dose	Frequency of Daily Administration
Bendroflumethiazide	2.5–10 mg	Single dose
Chlorothiazide	0.5–2 g	Two divided doses
Chlorthalidone ¹	25–50 mg	Single dose
Hydrochlorothiazide	25–100 mg	Single dose
Hydroflumethiazide	12.5–50 mg	Two divided doses
Indapamide ¹	2.5–10 mg	Single dose
Methyclothiazide	2.5–10 mg	Single dose
Metolazone ¹	2.5–10 mg	Single dose
Polythiazide	1–4 mg	Single dose
Quinethazone ¹	25–100 mg	Single dose
Trichlormethiazide	1–4 mg	Single dose

ليس ثيازيدًا بل سلفوناميدًا مشابهًا نوعيًا للثيازيدات¹

الديناميكية الدوائية

عن طريق منع ناقل الصوديوم/الكوريد DCT تمنع الثيازيدات إعادة امتصاص كلوريد الصوديوم من الجانب اللمفي للخلايا الظهارية في حيث تمنع مدرات البول العروية إعادة امتصاص الكالسيوم، تعمل الثيازيدات في الواقع، TAL وعلى النقيض من الموقف في (NCC) على تعزيز إعادة امتصاص الكالسيوم. وقد افترض أن هذا التعزيز ينتج عن تأثيرات في كل من الأنابيب الملتوية القريبة والبعيدة. في DCT، الأنبوب القريب، يؤدي استنزاف الحجم الناجم عن الثيازيد إلى تعزيز امتصاص الصوديوم وإعادة امتصاص الكالسيوم السلبي. في يؤدي خفض الصوديوم داخل الخلايا عن طريق حصار دخول الصوديوم الناجم عن الثيازيد إلى تعزيز تبادل الصوديوم/الكالسيوم في الغشاء القاعدي الجانبي (انظر الشكل 4-15) ويزيد من إعادة امتصاص الكالسيوم بشكل عام. على الرغم من أن الثيازيدات وحدها

نادراً ما تسبب فرط كالسيوم الدم نتيجة لإعادة الامتصاص المعززة هذه، إلا أنها قد تكشف عن فرط كالسيوم الدم الناتج عن أسباب أخرى (على سبيل المثال، فرط نشاط الغدة جار الدرقية الأولي، والسرطان، والساركويد). تكون الثيازيدات مفيدة أحياناً في الوقاية من حصوات الكلى المحتوية على الكالسيوم الناتجة عن فرط كالسيوم البول. كما قد تقلل بشكل متواضع من خطر الإصابة بالكسور الناتجة عن هشاشة العظام

يعتمد تأثير الثيازيدات جزئياً على إنتاج البروستاجلاندين الكوي. وكما هو موضح في حالة مدرات البول العروية، يمكن أيضاً تثبيط تأثير الثيازيدات بواسطة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في ظل ظروف معينة

المؤشرات السريرية والجرعات

المؤشرات الرئيسية لاستخدام مدرات البول الثيازيدية هي (1) ارتفاع ضغط الدم، (2) قصور القلب، (3) حصوات الكلى بسبب فرط كالسيوم البول مجهول السبب، و(4) مرض السكري الكاذب الكوي (الجدول 15-6). بالإضافة إلى ذلك، فقد ثبت أن الثيازيدات تزيد من كثافة المعادن في العظام لدى النساء، ولكن هذا التأثير ليس قوياً بما يكفي للتوصية بهذه العوامل لهذا الغرض. يتم وصف استخدام الثيازيدات في كل من هذه الحالات أدناه في علم الأدوية السريرية لمدرات البول

سمية

A. قلاء أيضا ناتج عن نقص بوتاسيوم الدم

وتتشابه هذه السمية مع تلك التي لوحظت مع مدرات البول العروية (انظر النص السابق والجدول 15-2). وفي إحدى الدراسات كان خطر نقص بوتاسيوم الدم أعلى لدى النساء والأشخاص الذين يعانون من نقص الوزن وأولئك الذين يتناولونها منذ أكثر من 5 سنوات

B. ضعف تحمل الكربوهيدرات

قد يحدث ارتفاع سكر الدم لدى المرضى المصابين بمرض السكري الواضح أو الذين يعانون من اختبارات تحمل الجلوكوز غير الطبيعية بشكل طفيف. ويحدث ذلك عند تناول جرعات أعلى من هيدروكلوريد الزيفون (<50 مجم/يوم) ولم يتم رصده عند تناول جرعات 125 مجم/يوم أو أقل. ويعود هذا التأثير إلى ضعف إفراز الأنسولين من البنكرياس وانخفاض استخدام الأنسجة للجلوكوز والتسبب في فرط استقلاب ATP وللثيازيدات تأثير ضعيف يعتمد على الجرعة وخارج الهدف لتحفيز قنوات البوتاسيوم الحساسة لـ خلايا بيتا، وبالتالي تثبيط إفراز الأنسولين. ويتفاقم هذا التأثير بسبب نقص بوتاسيوم الدم، وبالتالي يمكن عكس ارتفاع سكر الدم. الناجم عن الثيازيد جزئياً بتصحيح نقص بوتاسيوم الدم

C. ارتفاع نسبة الدهون في الدم

% بنسبة تتراوح بين 5 (LDL) تسبب التيازيادات زيادة في نسبة الكوليسترول الكلي في المصل والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة و15%. وقد تعود هذه المستويات إلى مستوياتها الأساسية بعد الاستخدام لفترة طويلة

D. نقص صوديوم الدم

الناجم عن ADH نقص صوديوم الدم هو أحد الآثار الجانبية المهمة لمدرات البول الثيازيدية. وهو ناتج عن مزيج من ارتفاع هرمون نقص حجم الدم، وانخفاض قدرة الكلى على التخفيف، وزيادة العطش. ويمكن الوقاية منه عن طريق تقليل جرعة الدواء أو الحد من ونقص صوديوم الدم الناجم عن الثيازيد. والنساء KCNJ1 تناول الماء. وقد أظهرت الدراسات الجينية وجود صلة بين تعدد أشكال المسنات هن الأكثر عرضة للإصابة بنقص صوديوم الدم نتيجة لاستخدام الثيازيد. ووجدت دراسة سويدية أن ربع المرضى الذين دخلوا المستشفى بسبب نقص صوديوم الدم كانوا يعانون من نقص صوديوم الدم بسبب استخدام الثيازيد

E. ضعف استقلاب حمض البوليك والنقرس

تعتبر مدرات البول الثيازيدية من أكثر مدرات البول ارتباطًا بتطور النقرس. وقد وجدت إحدى الدراسات الكبيرة أن مدرات البول الثيازيدية تزيد من خطر الإصابة بالنقرس فقط لدى الرجال الذين تقل أعمارهم عن 60 عامًا وليس لدى النساء أو الرجال الأكبر سنًا %وقد وجد أن زيادة الخطر في هذه المجموعة من المرضى لا تتجاوز 1

F. ردود الفعل التحسسية

الثيازيديات هي سلفوناميدات وتشارك في التفاعل المتبادل مع أعضاء آخرين من هذه المجموعة الكيميائية. نادرًا ما يحدث حساسية للضوء أو التهاب الجلد المعمم. تعد التفاعلات التحسسية الخطيرة نادرة للغاية ولكنها تشمل فقر الدم الانحلالي وقلة الصفيحات والتهاب البنكرياس النخري الحاد

G. سرطان الجلد

من المرجح أن تزيد مدرات البول الثيازيدية من حدوث سرطانات الجلد. ويبدو أن هذا التأثير يعتمد على درجة التعرض للدواء. وليس من الواضح ما إذا كان هذا ينطبق فقط على سرطانات الخلايا الحرشفية والخلايا القاعدية أو ما إذا كان يشمل أيضًا الأورام الميلانينية وقد أبلغ ثلاثة مؤلفين على الأقل عن زيادة خطر الإصابة بالورم الميلانيني، لكن القليل منهم لم يظهروا هذه الزيادة في الخطر. ووجد تحليل تلوي لأكثر من 10 ملايين شخص أن نسبة احتمالات الإصابة بالورم الميلانيني زادت بنسبة 110، وسرطان الخلايا القاعدية بنسبة 105، وسرطان الخلايا الحرشفية بنسبة 135. وقد يرتبط البندروفلوميثايزيد بانخفاض خطر الإصابة بسرطان الجلد

H. السموم الأخرى

قد يحدث ضعف وإرهاق وتنميل مشابه لتلك التي تحدث عند استخدام مثبتات الكربونيك أنهيدراز. وقد تم الإبلاغ عن العجز الجنسي ولكن من المحتمل أن يكون مرتبطًا بنقص الحجم. وقد تم الإبلاغ عن حالات من الجلوكوما الحادة بسبب نقص صوديوم الدم الناجم عن مدرات البول الثيازيدية. يكون نقص المغنيسيوم في الدم أكثر احتمالية مع مدرات البول الثيازيدية مقارنة بمدرات البول العروية وعادة ما يُرى بعد استخدام الدواء لأكثر من عام. قد تشمل السميات النادرة أيضًا الذئبة الجهازية ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة وسرطان الخلايا ميركل وانصباب المشيمية في العينين.

موانع الاستعمال

إن الإفراط في استخدام أي مدر للبول يشكل خطورة على المرضى الذين يعانون من تليف الكبد، أو الفشل الكلوي الحدي، أو قصور القلب (انظر النص التالي).

POTASSIUM-SPARING DIURETICS

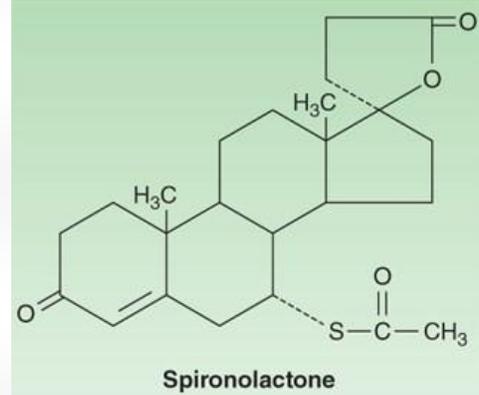
تمنع مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم إفراز البوتاسيوم عن طريق معارضة تأثيرات الألدوستيرون في الأنابيب الجامعة. قد يحدث تثبيط عن طريق التضاد الدوائي المباشر لمستقبلات القشرانيات المعدنية (سيبرونولاكتون، إبليرينون) أو عن طريق تثبيط تدفق الصوديوم عبر القنوات الأيونية في الغشاء اللامي (أميلورايد، تريامترين). أخيرًا، يعمل عقار أولاريتيد (يوروديلاين معاد التركيب)، والذي لا يزال قيد البحث حاليًا، على تثبيط امتصاص الصوديوم ونادرونات الصوديوم/البوتاسيوم في الأنابيب الجامعة ويزيد من معدل الترشيح الكبيبي من خلال تأثيراته الوعائية. يعمل عقار نيسرينيد، المتوفر للاستخدام الوريدي فقط، على زيادة معدل الترشيح الكبيبي. وتثبيط إعادة امتصاص الصوديوم في الأنابيب الجامعة والقريبة.

الكيمياء والحركية الدوائية

تظهر بنية سيبرونولاكتون وأميلورايد في الشكل 9-15.

الشكل 9-15

مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

سيرونولاكتون هو ستيرويد صناعي يعمل كمضاد تنافسي للألدوستيرون. يتم تحديد بداية ومدة تأثيره بشكل كبير من خلال سيرونولاكتون، والتي يتم إنتاجها في الكبد ولها عمر نصف طويل (12-20 وحوالي 14 ساعة، على α المستقبلات النشطة كانرينون و 7 التوالي). يرتبط سيرونولاكتون بألفة عالية ويمنع بشكل قوي مستقبلات الأندروجين، والتي تعد مصدرًا مهمًا للآثار الجانبية عند الذكور (خاصة التثدي وانخفاض الرغبة الجنسية). ومع ذلك، لا يبدو أن سيرونولاكتون يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي عند النساء ويمكن استخدامه لعلاج الثعلبة عند النساء المصابات بهذا التشخيص. إبليرينون هو نظير سيرونولاكتون مع انتقائية أكبر بكثير لمستقبلات القشرانيات المعدنية. وجدت دراسة واحدة على الأقل أن إبليرينون فعال مثل سيرونولاكتون لعلاج قصور القلب الاحتقاني. إنه أقل نشاطًا بمئات المرات على مستقبلات الأندروجين والبروجيستيرون من سيرونولاكتون، وبالتالي فإن الإبليرينون له آثار جانبية أقل بكثير (على سبيل المثال، تضخم الثدي). كانرينوات هو مضاد لمستقبلات القشرانيات المعدنية يمكن إعطاؤه عن طريق الوريد.

تعد فينيرون وإيزاكسينون وأبارارينون من العوامل الجديدة في هذه الفئة، ولا يزال أبارارينون عاملاً تجريبياً. وهي مضادات غير سترويدية للمعادن القشرية تعمل على تقليل التراكم النووي لمستقبلات الماينرالوكورتيكويد بكفاءة أكبر من سيرونولاكتون. ومثل كمثل الإبليرينون، يرتبط فينيرون بشكل أقل نشاطًا بمستقبلات الأندروجين والبروجسترون. ويتراكم فينيرون بشكل مماثل في القلب والكلى، في حين أن تركيز الدواء في الإبليرينون في الكلى أعلى بثلاث مرات من تركيزه في القلب، كما أن تركيز سيرونولاكتون في الكلى أكثر

تفضيلاً. وبسبب هذا التأثير، قد يثبت فينبرون أنه مفيد لحماية القلب. يؤدي فينبرون إلى فرط بوتاسيوم الدم بشكل أقل (ولكن لا يزال مهمًا) من سيرونولاكتون أو إبليرينون لأسباب غير مفهومة ولكن ربما بسبب ميله المنخفض إلى التراكم في الكلى. كما أنه لا يمتلك تأثيرًا كبيرًا في خفض ضغط الدم مثل سيرونولاكتون أو إبليرينون. وجدت دراسة أولية أن الفينبرينون فعال مثل سيرونولاكتون في تقليل نسبة الألبومين في البول إلى الكرياتينين. قد يكون التأثير الخافض لضغط الدم لهذا العامل أدنى من تأثير الأعضاء الآخرين في المجموعة. كما ثبت أن الإيزاكسرينون يقلل من بيلة الألبومين في مرضى السكري من النوع 2 في الدراسات الأولية. وهو متاح سريريًا في اليابان منذ عام 2019. بالمقارنة مع الفينبرينون، يتمتع الإيزاكسرينون بنصف عمر أطول وتقارب أعلى لمستقبلات القشرانيات المعدنية، وتأثير أقوى في خفض ضغط الدم. يبدو أن معدل حدوث فرط بوتاسيوم الدم مع كل من هذين العاملين أقل مقارنة هو عامل تجريبي في هذه الفئة يُعتقد أنه يتمتع بنشاط مثبط DSR71167. بحاصرات مستقبلات القشرانيات المعدنية الستيرويدية لكربونيك أنهيدراز بالإضافة إلى نشاط مضاد للقشرانيات المعدنية وبالتالي يكون أقل عرضة للتسبب في فرط بوتاسيوم الدم

الأميلوريد والتريامترين مثبطان مباشران لقناة تدفق الصوديوم في القناة الكلوية المغلفة للصفائح الدموية. يتم استقلاب التريامترين في الكبد، ولكن الإخراج الكلوي هو الطريق الرئيسي لإخراج الشكل النشط والمستقلبات. ولأن التريامترين يتم استقلابه على نطاق واسع فإن عمره النصفى أقصر ويجب إعطاؤه بشكل متكرر أكثر من الأميلوريد (الذي لا يتم استقلابه)

وأفضل هذه المركبات دراسة (CYP11b2) إن أحدث فئة من مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم هي مثبطات إنزيم ألدوستيرون سينثيز المطلوب لتخليق CYP11b1 مقارنة بإنزيم CYP11b2 هو باكسدروستات، الذي يحتوي على نسبة 1:100 انتقائية لإنزيم الكورتيزول)، ويخفض مستويات الألدوستيرون بشكل فعال. وفي دراسة من المرحلة الثانية، تم توزيع 248 مريضًا يعانون من ارتفاع ضغط الدم المقاوم للعلاج بشكل عشوائي لتلقي دواء وهمي أو باكسدروستات بثلاث جرعات مختلفة. انخفض ضغط الدم الانقباضي بمعدل 1020 ملم زئبق في الذراع التدخلي بجرعة 052 ملجم مقارنة بـ 11 ملم زئبق في الذراع الوهمي. لم يتم تحديد التأثير المدر للبول لهذه العوامل بشكل جيد حتى الآن، ولكن يبدو أن خطر ارتفاع البوتاسيوم في الدم أقل من خطر مثبطات مستقبلات القشرانيات المعدنية. قد تكون الفعالية أقل أيضًا، وهناك حاجة إلى أبحاث إضافية لتقييم مخاطرها وفائدتها السريرية بشكل كامل

الديناميكية الدوائية

تقلل مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم من امتصاص الصوديوم في الأنابيب والقنوات التجميعية (انظر الشكل 155). يتم تنظيم امتصاص الصوديوم (وإفراز البوتاسيوم) في هذا الموقع بواسطة الألدوستيرون، كما هو موضح أعلاه. تتداخل مضادات الألدوستيرون مع هذه العملية. لوحظت تأثيرات مماثلة فيما يتعلق بالتعامل مع الهيدروجين بواسطة الخلايا المتداخلة في الأنبوب التجميعي، مما يفسر جزئيًا الحمض الأيضي الذي يُرى مع مضادات الألدوستيرون (انظر الجدول 15-2)

يرتبط سيرونولاكتون وإبليرينون بمستقبلات القشرانيات المعدنية ويحد من نشاط الألدوستيرون. لا يمنع أميلوريد وتريامترين ؛ انظر (ENaC) الألدوستيرون ولكنهما يتداخلان بدلاً من ذلك بشكل مباشر مع دخول الصوديوم من خلال قنوات الصوديوم الظهارية

الشكل 15-5) في الغشاء القمي للأنبوب التجميحي. نظرًا لأن إفراز البوتاسيوم يقترن بدخول الصوديوم في هذا الجزء، فإن هذه العوامل أيضًا مدرات بول فعالة للحفاظ على البوتاسيوم

تعتمد تأثيرات مضادات الألدوستيرون على إنتاج البروستاجلاندين الكلوي. يمكن تثبيط تأثيرات مدرات البول التي تحافظ على البوتاسيوم بواسطة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في ظل ظروف معينة

المؤشرات السريرية والجرعات

إن مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم مفيدة للغاية في حالات زيادة القشرانيات المعدنية أو فرط الألدوستيرونية (وتسمى أيضًا الألدوستيرونية)، بسبب فرط الإفراز الأولي (متلازمة كون، إنتاج هرمون قشر الكظر خارج الرحم) أو فرط الألدوستيرونية الثانوي الذي يحدث بسبب فشل القلب، أو تليف الكبد، أو متلازمة الكلى، أو حالات أخرى مرتبطة بانخفاض الحجم الفعال داخل الأوعية الدموية) (الجدول 15-7). إن استخدام مدرات البول مثل الثيازيدات أو عوامل العروة يمكن أن يسبب أو يزيد من انكماش الحجم وقد، إلى مواقع النيفرون البعيدة Na^+ يسبب فرط الألدوستيرونية الثانوي. في حالة زيادة إفراز القشرانيات المعدنية والتوصيل المفرط ل يحدث هدر البوتاسيوم الكلوي. يمكن استخدام مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم من أي نوع في هذا الوضع لتثبيط استجابة إفراز البوتاسيوم

الجدول 15-7

مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم والمستحضرات المركبة

Trade Name	Potassium-Sparing Agent	Hydrochlorothiazide
Aldactazide	Spironolactone 25 mg	50 mg
Aldactone	Spironolactone 25, 50, or 100 mg	—
Dyazide	Triamterene 37.5 mg	25 mg
Dyrenium	Triamterene 50 or 100 mg	—
Inspira1	Eplerenone 25, 50, or 100 mg	—
Maxzide	Triamterene 75 mg	50 mg
Maxzide-25 mg	Triamterene 37.5 mg	25 mg
Midamor	Amiloride 5 mg	—
Moduretic	Amiloride 5 mg	50 mg

تمت الموافقة حاليًا على استخدام الإلبيريونون فقط في علاج ارتفاع ضغط الدم1

وقد وجد أيضًا أن الجرعات المنخفضة من الإلبيريونون (25-50 مجم / يوم) قد تتداخل مع بعض التأثيرات التليفية والالتهابية للألدوستيرون. وبذلك، يمكن أن تبطئ تطور بيلة الألبومين في مرضى السكري. ومن الجدير بالذكر أن الإلبيريونون وجد أنه يقلل من عيوب تدفق الدم في عضلة القلب بعد احتشاء عضلة القلب. في إحدى الدراسات السريرية، خفض الإلبيريونون معدل الوفيات بنسبة (مقارنة بالعلاج الوهمي) في المرضى الذين يعانون من قصور القلب الخفيف إلى المتوسط بعد احتشاء عضلة القلب. قد يقلل 15% سيبرونولاكتون أيضًا من حدوث تكرار الرجفان الأذيني في المرضى بعد استئصال القسطرة بالترددات الراديوية، وهناك بيانات تشير إلى أن فينيرون قد يقلل من خطر الإصابة بالرجفان الأذيني في المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى المزمنة ومرض السكري من النوع 2 من المحتمل أن تقلل جميع مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية من خطر الإصابة بالرجفان الأذيني؛ ومع ذلك، لا يزال من غير الواضح ما إذا كان هذا يرجع إلى تأثيرات مباشرة على الخلايا العضلية القلبية أو تأثيرات على البوتاسيوم في المصل

مما يؤدي إلى زيادة إعادة امتصاص ENaC، متلازمة ليدل هي اضطراب نادر سائد جسيمي يحدث بسبب تنشيط الطفرات في الصوديوم وإفراز البوتاسيوم في القنوات الجامعة. وقد ثبت أن عقار أميلورايد مفيد في هذه الحالة، في حين أن سيبرونولاكتون له فعالية محدودة حيث لا ترتفع مستويات الألدوستيرون عادة في هذه الحالة. كما أن عقار أميلورايد مفيد لعلاج مرض السكري الكاذب الكلوي، على الرغم من أنه تمت دراسته فقط في المرضى المصابين بمرض السكري الكاذب الناجم عن الليثيوم

وقد أظهر سيبرونولاكتون أيضًا تأثيرات مفيدة لدى النساء اللاتي عولجن من حب الشباب وعلاج تساقط الشعر عند النساء. (التأثير متواضع في هذا التشخيص). قد تظل الجرعات التي تقل عن 200 مجم يوميًا فعالة. يمكن أن يكون معدل الاستجابة الكاملة حوالي 25% في حين أن معدل الاستجابة الجزئية يصل إلى 80% لعلاج حب الشباب. كما وجد أن سيبرونولاكتون يقلل من خطر الإصابة، 25% بسرطان البروستاتا لدى الرجال الذين يعالجون من قصور القلب بنسبة خطر تبلغ 055

سمية

A. فرط بوتاسيوم الدم

على عكس معظم مدرات البول الأخرى، تعمل مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم على تقليل إفراز البوتاسيوم في البول (انظر الجدول ويمكن أن تسبب ارتفاعًا خفيفًا أو متوسطًا أو حتى مهددًا للحياة في البوتاسيوم في الدم. يزداد خطر حدوث هذه المضاعفات (2-15 بشكل كبير بسبب أمراض الكلى (حيث قد ينخفض إفراز البوتاسيوم إلى الحد الأقصى) أو بسبب استخدام أدوية أخرى تقلل أو تثبط نشاط الرينين (حاصرات بيتا، مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، أليسكيرين) أو نشاط الأنجيوتنسين 2 (مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين). نظرًا لأن معظم العوامل المدرة للبول الأخرى تؤدي إلى فقدان البوتاسيوم، فإن ارتفاع البوتاسيوم في الدم يكون أكثر شيوعًا عند استخدام مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم كعامل مدر للبول وحيد، وخاصة في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي. مع تركيبات الجرعة الثابتة من مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم ومدرات البول الثيازيدية، يتم تخفيف نقص بوتاسيوم الدم والقلاء الأيضي الناجم عن الثيازيد. ومع ذلك، نظرًا للاختلافات في التوافر البيولوجي لمكونات الأشكال ذات الجرعات الثابتة، فإن الآثار الجانبية المرتبطة بالثيازيد غالبًا ما تسود. لذلك، فمن الأفضل عمومًا ضبط جرعات العقارين بشكل منفصل.

التي نُشرت في عام 1999، أن المرضى الذين يعانون من قصور القلب الانقباضي، (RALES) أظهرت دراسة تقييم الألدكتور العشوائية الشديدة يمكنهم الاستفادة من إضافة سيبرونولاكتون إلى علاج مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. وبعد ذلك أظهر تحليل كبير أنه ارتفعت معدلات استخدام سيبرونولاكتون، والدخول إلى المستشفى بسبب فرط بوتاسيوم الدم، والوفيات، RALES بعد نشر دراسة بين المرضى الذين دخلوا المستشفى بسبب فرط بوتاسيوم الدم في السنوات التالية. لذلك، لا ينبغي استخدام سيبرونولاكتون أو استخدامه بحذر شديد ومراقبة دقيقة للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي كبير

B. الحمض الأيضي الناتج عن ارتفاع نسبة الكالسيوم في الدم

من خلال تثبيط إفراز أيون الهيدروجين بالتوازي مع إفراز أيون البوتاسيوم، يمكن لمدرات البول المحافظة على أيون البوتاسيوم أن تسبب حموضة مماثلة لتلك التي تحدث في الحمض الأنبوبي الكلوي من النوع الرابع

C. تضخم الثدي عند الرجال

قد تسبب الستيرويدات الاصطناعية اختلالات في الغدد الصماء من خلال تأثيرها على مستقبلات الستيرويدات الأخرى. وقد تم الإبلاغ عن تضخم الثدي والعجز الجنسي وفرط تنسج البروستاتا الحميد (نادراً جداً) مع سيرونولاكسون. ولم يتم الإبلاغ عن مثل هذه التأثيرات مع الإبليرينون، ربما لأنه أكثر انتقائية من سيرونولاكسون لمستقبلات القشرانيات المعدنية وغير فعال تقريباً على مستقبلات الأندروجين أو البروجسترون.

D. الفشل الكلوي الحاد

تم الإبلاغ عن أن الجمع بين التريامتين والإندوميثاسين يسبب الفشل الكلوي الحاد. ولم يتم الإبلاغ عن ذلك مع مدرات البول الأخرى التي تحافظ على البوتاسيوم.

E. حصوات الكلى

يعتبر التريامتين قابلاً للذوبان قليلاً وقد يترسب في البول، مما يسبب حصوات الكلى.

موانع الاستعمال

قد تسبب العوامل الموفرة للبوتاسيوم ارتفاع شديد في البوتاسيوم في الدم، بل وحتى مميتاً، لدى المرضى المعرضين لذلك. والمرضى الذين يعانون من قصور كلوي مزمن معرضون بشكل خاص لذلك، ونادراً ما ينبغي علاجهم بهذه المدرات. ويجب التوقف عن تناول البوتاسيوم عن طريق الفم في حالة تناول مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم. كما أن الاستخدام المتزامن للعوامل الأخرى التي تثبط نظام الرينين أنجيوتنسين (حاصرات بيتا، ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين) يزيد من احتمالية ارتفاع البوتاسيوم في الدم. وقد يعاني المرضى المصابون بأمراض الكبد من ضعف في عملية التمثيل الغذائي للتريامتين، القوية (مثل الإريثروميسين CYP3A4 والسيرونولاكسون؛ لذلك يجب تعديل جرعات هذه العوامل بعناية. ويمكن لمثبطات والفلوكونازول، والدبليتازيم، وعصير الجريب فروت) أن تزيد بشكل ملحوظ من مستويات الإبليرينون في الدم ولكن ليس السيرونولاكسون.

AGENTS THAT ALTER WATER EXCRETION (AQUARETICS)

مدرات البول التناضحية

الأنبوب القريب والطرف النازل من حلقة هنلي نافذان للماء بحرية (انظر الجدول 1-15). أي عامل نشط تناضحيًا يتم ترشيحه بواسطة الكبيبة ولكن لا يتم إعادة امتصاصه يسبب احتباس الماء في هذه الأجزاء ويعزز إدرار البول المائي. يمكن استخدام مثل هذه العوامل لتقليل الضغط داخل الجمجمة وتعزيز الإزالة السريعة للسموم الكلوية. مدرات البول التناضحية النموذجية هي المانيتول. لا

يستخدم الجلوكوز سريريًا كمدر للبول ولكنه غالبًا ما يسبب إدرار البول التناضحي (البول السكري) في المرضى الذين يعانون من ارتفاع سكر الدم.

حركية الدواء

يمتص الجهاز الهضمي المانيتول بشكل ضعيف، وعند تناوله عن طريق الفم، فإنه يسبب الإسهال الاسموزي بدلاً من إدرار البول للحصول على تأثير جهازية، يجب إعطاء المانيتول عن طريق الوريد. لا يتم استقلاب المانيتول ويتم إفرازه عن طريق الترشيح الكبيبي في غضون 30-60 دقيقة، دون أي إعادة امتصاص أو إفراز أنبوبي مهم. يجب استخدامه بحذر في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي خفيف (انظر أدناه).

الديناميكية الدوائية

إن مدرات البول التناضحية لها تأثيرها الرئيسي في الأنبوب القريب والطرف النازل من حلقة هنلي. ومن خلال التأثيرات التناضحية في الأنبوب التجميبي. إن وجود مادة مذابة غير قابلة لإعادة الامتصاص مثل المانيتول يمنع ADH فإنها تعارض أيضًا عمل هرمون الامتصاص الطبيعي للماء من خلال فرض قوة تناضحية معادلة. ونتيجة لذلك، يزداد حجم البول. إن زيادة تدفق البول تقلل من وقت التلامس بين السائل والظهارة الأنبوبية، وبالتالي تقلل من امتصاص الصوديوم وكذلك إعادة امتصاص الماء. إن إدرار الصوديوم الناتج يكون أقل من إدرار الماء، مما يؤدي في النهاية إلى فرط صوديوم الدم.

المؤشرات السريرية والجرعات

أ. خفض الضغط داخل الجمجمة والعين

تعمل مدرات البول التناضحية على تغيير قوى ستارلينج بحيث يخرج الماء من الخلايا ويقلل الحجم داخل الخلايا. يستخدم هذا التأثير لتقليل الضغط داخل الجمجمة في الحالات العصبية ولتقليل الضغط داخل العين قبل الإجراءات الطبية للعين. يتم إعطاء جرعة من 1-2 جرام / كجم مانيتول عن طريق الوريد. يجب أن ينخفض الضغط داخل الجمجمة، والذي يجب مراقبته، في غضون 60-90 دقيقة. في بعض الأحيان يؤدي الانخفاض السريع في تركيز المصل عند بدء غسيل الكلى (من إزالة السموم البولية) إلى ظهور أعراض. يستخدم العديد من أطباء أمراض الكلى أيضًا مانيتول لمنع الآثار الجانبية عند بدء غسيل الكلى للمرضى لأول مرة. الأدلة على الفعالية في هذا الوضع محدودة

سمية

أ. توسيع الحجم خارج الخلية

يتم توزيع المانيتول بسرعة في الحيز خارج الخلايا ويستخرج الماء من الخلايا. قبل إدرار البول، يؤدي هذا إلى توسع الحجم خارج الخلايا ونقص صوديوم الدم. يمكن أن يؤدي هذا التأثير إلى تعقيد فشل القلب وقد يؤدي إلى وذمة رئوية وردية. غالبًا ما يتم ملاحظة الصداع والغثيان والقيء لدى المرضى الذين يعالجون بمدرات البول التناضحية

B. الجفاف وفرط بوتاسيوم الدم وفرط صوديوم الدم

إن الإفراط في استخدام المانيتول دون تعويض كافٍ بالماء قد يؤدي في النهاية إلى جفاف شديد وفقدان الماء الحر وفرط صوديوم الدم. ومع استخراج الماء من الخلايا، يرتفع تركيز البوتاسيوم داخل الخلايا، مما يؤدي إلى فقدان الخلايا وفرط بوتاسيوم الدم. ويمكن تجنب هذه المضاعفات من خلال الاهتمام الدقيق بتركيبة أيونات المصل وتوازن السوائل

C. نقص صوديوم الدم

عند استخدامه في المرضى الذين يعانون من ضعف شديد في وظائف الكلى، لا يمكن إفراز المانيتول الذي يتم إعطاؤه عن طريق الحقن ويتم الاحتفاظ به في الدم. وهذا يسبب استخراجًا تناضحيًا للماء من الخلايا، مما يؤدي إلى نقص صوديوم الدم دون انخفاض في تركيز المانيتول في المصل

D. الفشل الكلوي الحاد

وقد تم وصف الفشل الكلوي الحاد بشكل جيد مع استخدام المانيتول. ويعتقد أن التأثير يتوسطه زيادة الضغط الاسموزي. وقد تم تقدير معدل الإصابة الكلوية الحادة مع استخدام المانيتول بنحو 6-7٪ من المرضى الذين يتلقون الدواء

مضادات الهرمونات المضادة لإدرار البول

غير المناسب ADH ومتلازمة إفراز هرمون (CHF) تتسبب مجموعة متنوعة من الحالات الطبية، بما في ذلك قصور القلب الاحتقاني غالبًا ما يصاب مرضى قصور القلب الاحتقاني الذين يتناولون مدرات ADH في احتباس الماء نتيجة للإفراز المفرط لهرمون (SIADH)، ADH البول بنقص صوديوم الدم الثانوي للإفراز المفرط لهرمون

حتى وقت قريب، كان يتم استخدام عاملين غير انتقائيين، الليثيوم (انظر الفصل 29) والديميكوسيكليين (دواء مضاد للميكروبات من ولم يتم تحديد آلية هذا ADH مجموعة التراسيكليين تمت مناقشته في الفصل 44)، وذلك لتداخلهما المعروف مع نشاط هرمون التداخل بشكل كامل لأي من هذين العاملين. ويستخدم الديميكوسيكليين أكثر من الليثيوم بسبب الآثار السلبية العديدة التي يسببها والتي أسفرت عن (vaptans) ADH تناول الليثيوم. ومع ذلك، يتم استبدال الديميكوسيكليين الآن بسرعة بعدة مضادات مستقبلات نتائج سريرية مشجعة

في الأوعية الدموية والجهاز العصبي V1 يتم التعبير عن مستقبلات V2 و V1b و V1a، هناك ثلاثة مستقبلات معروفة للفازوبريسين بشكل خاص في الكلى. يظهر كونيفابتان (المتاح حاليًا للاستخدام الوريدي فقط) نشاطًا V2 المركزي، بينما يتم التعبير عن مستقبلات V2 و V1a ضد كل من مستقبلات

، هو دواء أولي لتولفابتان ويجري دراسته للاستخدام الوريدي. العوامل الفموية لتولفابتان، ليكسيغابتان، موزافابتان OPC61815 تمت الموافقة على استخدام موزافابتان في اليابان منذ عام 2006، وتم التخلي عن V2 وساتافابتان نشطة بشكل انتقائي ضد مستقبل ساتافابتان لمزيد من التطوير في عام 2009، وكان ليكسيغابتان قيد التحقيق لعلاج مرض الكلى المتعدد الكيسات (ومع ذلك، اعتبارًا فعال للغاية في علاج نقص، (FDA) من عام 2022 تم التخلي عنه أيضًا). تولفابتان، الذي وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية صوديوم الدم وكمكمل للعلاج المدر للبول القياسي في المرضى الذين يعانون من قصور القلب الاحتقاني

حركية الدواء

إن عمر النصف للكونيفابتان والديميكوسيكليين هو 5-10 ساعات، في حين أن عمر النصف للتولفابتان هو 12-24 ساعة

الديناميكية الدوائية

في الأنبوب التجمعي. ويعد كل من عقار كونيفابتان ADH تعمل مضادات الهرمون المضاد لإدرار البول على تثبيط تأثيرات هرمون الناتج CAMP المباشرة، في حين يعمل كل من الليثيوم والديميكوسيكليين على تقليل ADH وتولفابتان من مضادات مستقبلات هرمون. من خلال آليات غير معروفة ADH عن هرمون

المؤشرات السريرية والجرعات

A. ADH متلازمة الإفراز غير المناسب لهرمون

عندما يفشل تقييد الماء في تصحيح الخلل. يحدث هذا عادةً في SIADH تُستخدم مضادات الهرمونات المضادة لإدرار البول لإدارة العيادات الخارجية، حيث لا يمكن فرض تقييد الماء، ولكن يمكن أن يحدث في المستشفى عندما تكون هناك حاجة إلى كميات كبيرة من السوائل الوريدية لأغراض أخرى. يمكن استخدام ديميكوسيكليين (600-1200 مجم / يوم) أو تولفابتان (60-75 مجم / يوم) قد يكون البدء بجرعات أقل من تولفابتان ضروريًا في مواقف معينة. يجب الحفاظ على مستويات البلازما المناسبة. SIADH لعلاج من ديميكوسيكليين (2 ميكروجرام / مل) عن طريق المراقبة، ولكن لا تتم مراقبة مستويات تولفابتان بشكل روتيني. على عكس ديميكوسيكليين أو تولفابتان، يتم إعطاء كونيفابتان عن طريق الوريد ولا يصلح للاستخدام المزمن في العيادات الخارجية

B. أسباب أخرى لارتفاع هرمون مضاد لإدرار البول

كما يرتفع مستوى هرمون مضاد لإدرار البول استجابة لانخفاض حجم الدم الفعال المتداول، كما يحدث غالبًا في قصور القلب وبسبب ارتفاع مستويات هرمون مضاد لإدرار البول، قد يحدث نقص صوديوم الدم. وكما هو الحال في إدارة هرمون مضاد لإدرار البول، فإن تقييد الماء هو العلاج المفضل غالبًا. وفي المرضى الذين يعانون من قصور القلب، غالبًا ما يكون هذا النهج غير ناجح نظرًا لزيادة العطش والعدد الكبير من الأدوية الفموية المستخدمة. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من قصور القلب، قد يكون الكونيفابتان بواسطة هذا الدواء يؤدي إلى انخفاض مقاومة الأوعية الدموية V1a الوريدي مفيدًا بشكل خاص لأنه وجد أن حصار مستقبلات الطرفية وزيادة الناتج القلبي. وقد تمت دراسة تولفابتان مؤخرًا كمساعد للعلاج المدر للبول في المرضى الذين يعانون من قصور القلب تشير هذه الدراسات إلى أن العلاج بتولفابتان سيؤدي إلى زيادة تركيز الصوديوم في المصل، وزيادة في إخراج البول، وانخفاض في وزن الجسم، وعدم حدوث تغيير في مستويات الكرياتينين في المصل. كما أظهر تولفابتان فعاليته في علاج زيادة السوائل ونقص صوديوم الدم لدى الأطفال المصابين بمتلازمة الكلى

c. مرض الكلى المتعدد الكيسات السائد

في الكلى CAMP يعد الفازوبريسين محفزًا رئيسيًا لإنتاج CAMP. يُعتقد أن نمو الكيس في مرض الكلى المتعدد الكيسات يتم بواسطة في الكلى قد يؤخر تطور مرض الكلى المتعدد الكيسات. في تجربة استباقية كبيرة ومتعددة المراكز، كان V2 يُفترض أن تثبيط مستقبلات التولفابتان قادرًا على تقليل الزيادة في حجم الكلى وإبطاء تطور الفشل الكلوي على مدار فترة متابعة مدتها 3 سنوات. ومع ذلك، في هذه التجربة، شهدت مجموعة التولفابتان حدودًا بنسبة 9٪ لنتائج اختبار وظائف الكبد غير الطبيعية مقارنة بنسبة 2٪ في مجموعة الدواء الوهمي. أدى هذا إلى إيقاف الدواء في بعض المرضى. ومع ذلك، كانت جرعات التولفابتان المستخدمة في هذه التجربة أعلى بكثير من الجرعات المستخدمة لعلاج نقص صوديوم الدم، ومع الجرعات المنخفضة من التولفابتان المستخدمة في علاج نقص صوديوم الدم، لم يتم الإبلاغ عن سمية الكبد

سمية

A. مرض السكري الكولي الكاذب

قد يسبب ارتفاعًا شديدًا في مستوى الصوديوم ADH إذا لم تتم مراقبة مستوى الصوديوم في المصل عن كثب، فإن أي مضاد لهرمون في الدم ومرض السكري الكاذب الكولي. إذا تم استخدام الليثيوم لعلاج اضطراب نفسي، فيمكن علاج مرض السكري الكاذب الكولي باستخدام مدر للبول من مجموعة الثيازيد أو الأميلورايد (انظر قسم مرض السكري الكاذب). كان هناك ما لا يقل عن ثلاثة تقارير عن استخدام هيدروكلوروثيازيد وتقرير واحد عن استخدام تريكلورميثيازيد بنجاح لعلاج كثرة التبول لدى المرضى الذين يعالجون بالتولفابتان لعلاج مرض الكلى المتعدد الكيسات

B. الفشل الكلوي

وقد تم الإبلاغ عن أن كل من الليثيوم والديميكولوسيكليين يسببان الفشل الكلوي الحاد. كما أن العلاج بالليثيوم لفترة طويلة قد يسبب أيضًا التهاب الكلية الخلالي المزمن.

c. آخر

يعد جفاف الفم والعطش من الأعراض الشائعة مع العديد من هذه الأدوية. قد يسبب التولفابتان انخفاض ضغط الدم. وقد تم العثور على العديد من الآثار الجانبية المرتبطة بالعلاج بالليثيوم والتي تمت مناقشتها في الفصل 29. يجب تجنب الديميكولوسيكليين في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد (انظر الفصل 44) وفي الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 12 عامًا. قد يسبب التولفابتان أيضًا ارتفاعًا في اختبارات وظائف الكبد وهو مضاد استقلاب نسبيًا في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد النشط. ومع ذلك، تم استخدام التولفابتان بنجاح لعلاج زيادة حجم الدم مع الحاجة الأقل إلى مدرات البول عن طريق الفم في تليف الكبد.

اليوريا

في خلايا القناة UTA يعتمد تركيز البول النخاعي إلى حد كبير على حركة اليوريا في الكلى. وقد تم وصف عائلتين من ناقلات اليوريا. يوجد في الأوعية المستقيمة الهابطة والعديد من الأنسجة خارج UTB الجامعة النخاعية الداخلية والطرف النازل الرقيق لهينلي. يوجد وهي حاليًا في دراسات ما قبل السريرية. هذه العوامل عبارة (PU14، على سبيل المثال) و UTB و UTA الكلى. تم تطوير مثبطات كل من عن عوامل مائية تزيد من إفراز اليوريا والماء ولكنها لا تزيد من إفراز الصوديوم. وقد ثبت أن مثبطات نقل اليوريا تعمل على إبطاء الزيادة في الضغط الاسموزي للبول التي تظهر بعد تناول الديدزوموبريسين. قد تثبت هذه العوامل فائدتها في الحالات الوذمية وحتى في ؛ ومع ذلك، فإن دورها السريري المحتمل مقارنة بدور الفابتانات لا يزال يتعين تحديده SIADH.

DIURETIC COMBINATIONS

العوامل الحلقية والثيازيدات

بعض المرضى يقاومون الجرعة المعتادة من مدرات البول العروية أو يصبحون مقاومين بعد الاستجابة الأولية. ونظرًا لأن هذه العوامل لها عمر نصف قصير

قد يكون سبب عدم الاستجابة هو وجود فترة زمنية مفرطة بين الجرعات. قد يزداد احتباس الصوديوم الكلوي بشكل (ساعات 2-6) كبير خلال الفترة الزمنية التي لم يعد فيها الدواء نشطًا. ومن المأمول أن تكون عمليات التسريب المستمرة لمدرات البول مفيدة في علاج المرضى الذين يعانون من قصور القلب ومقاومة مدرات البول. لم تظهر إحدى الدراسات عالية الجودة فائدة للتسريب المستمر لمدرات البول مقارنة بجرعات الحقن في جميع المرضى الذين يعانون من زيادة السوائل. (لم تقتصر الدراسة على المرضى الذين يعانون من مقاومة مدرات البول) ومع ذلك، أظهرت دراسة أحدث أن التسريب المستمر للفوروسيميد في المرضى الذين يعانون من

قصور كلوي معتدل وفشل قلبي حاد غير معوض أدى إلى زيادة إنتاج البول وفقدان المزيد من الوزن مقارنة بنفس جرعة الفوروسيميد التي تم إعطاؤها في جرعات حقن.

بعد تقليل الفاصل الزمني بين الجرعات للعوامل الحلقية أو زيادة الجرعة إلى الحد الأقصى، قد يظهر استخدام عقارين يعملان في مواقع مختلفة من النيفرون تآزرًا كبيرًا. غالبًا ما تؤدي العوامل الحلقية والثيازيدات مجتمعة إلى إدرار البول عندما لا يكون أي من العقارين فعالًا على الإطلاق. هناك عدة أسباب لهذه الظاهرة.

عندما يتم حظر الآخر. وبالتالي فإن تثبيط كليهما يمكن أن ينتج عنه DCT أو TAL أولاً، يمكن أن تزيد إعادة امتصاص الملح في كل من استجابة مدرة للبول أكثر من مجرد مدرة إضافية. ثانيًا، غالبًا ما تنتج مدرات البول الثيازيدية إدرارًا خفيفًا للصدويوم في الأنبوب القريب وبالتالي فإن الجمع بين مدرات البول العروية والثيازيدات يمكن TAL والذي عادة ما يكون مخفيًا عن طريق زيادة إعادة الامتصاص في أن يقلل من إعادة امتصاص الصدويوم، إلى حد ما، من جميع الأجزاء الثلاثة.

الميتولازون هو عقار شبيه بالثيازيد يستخدم عادة في علاج المرضى الذين لا يستجيبون لعوامل الحلقة وحدها، ولكن من المرجح أن تكون مركبات الثيازيد الأخرى بجرعات متساوية بنفس الفعالية. وعلاوة على ذلك، يتوفر الميتولازون فقط في مستحضر فموي، في حين يمكن إعطاء الكلوروثيازيد عن طريق الحقن.

إن الجمع بين مدرات البول العروية والثيازيدات يمكن أن يحرك كميات كبيرة من السوائل، حتى في المرضى الذين لم يستجيبوا لعوامل منفردة. لذلك، فإن مراقبة الدورة الدموية الدقيقة أمر ضروري. لا ينصح بالاستخدام الروتيني للمرضى الخارجيين ولكن قد يكون ممكنًا مع الحذر الشديد والمتابعة الدقيقة. علاوة على ذلك، فإن إهدار البوتاسيوم شائع للغاية وقد يتطلب إعطاء البوتاسيوم عن طريق الحقن مع مراقبة دقيقة لحالة السوائل والكهارل. أول تجربة عشوائية واسعة النطاق للعلاج المركب بمدرات البول العروية والثيازيدية مزيج من مدرات البول العروية مع مدرات البول (CLOTOTIC) في المرضى الذين يعانون من قصور القلب جارية حاليًا في تجربة الثيازيدية في المرضى الذين يعانون من قصور القلب المعوض). تشير الخبرة السريرية إلى أنه في المرضى الخارجيين، يمكن التخفيف من الآثار الضارة للثيازيدات كعلاج إضافي لمدرات البول العروية من خلال العلاج بجرعات منخفضة غير متكررة. يبدأ العلاج بمدرات البول الإضافية مع ميتولازون بجرعة 25 مجم أسبوعيًا ويتم زيادتها ببطء حسب الحاجة، مع المراقبة الدقيقة لضغط دم المريض وتركيز البوتاسيوم في المصل.

مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم ومدرات البول الأنبوية القلبية أو العوامل الحلقية أو الثيازيدات

غالبًا ما يتطور نقص بوتاسيوم الدم لدى المرضى الذين يتناولون مثبطات كربونات الأنهيدراز أو مدرات البول العروية أو الثيازيدات. يمكن عادةً إدارة هذا عن طريق تقييد كلوريد الصدويوم الغذائي أو عن طريق تناول مكملات كلوريد البوتاسيوم الغذائية. عندما لا يمكن إدارة نقص بوتاسيوم الدم بهذه الطريقة، يمكن أن يؤدي إضافة مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم إلى خفض إفراز البوتاسيوم بشكل كبير. على الرغم من أن هذا النهج آمن بشكل عام، فيجب تجنبه أو استخدامه بحذر في المرضى الذين يعانون من قصور الكلى وفي أولئك الذين يتلقون مضادات الأنجيوتنسين مثل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، حيث يمكن أن يتطور لديهم فرط بوتاسيوم

الدم المهدد للحياة استجابة لمدرات البول الموفرة للبيوتاسيوم. ومع ذلك، لأغراض إدرار البول، يبدو أن إضافة الثيازيد إلى مدرات البول الموفرة للبيوتاسيوم أكثر فعالية من إضافة سيبرونولاكتون إلى عوامل العروة.

CLINICAL PHARMACOLOGY OF DIURETIC AGENTS

يظهر في الجدول 2-15 ملخص لتأثيرات مدرات البول على إفراز الإلكتروليت في البول.

EDEMATOUS STATES

إن أحد الأسباب الشائعة لاستخدام مدرات البول هو تقليل الوذمة الطرفية أو الرئوية التي تتراكم نتيجة لأمراض القلب أو الكلى أو الأوعية الدموية التي تقلل من تدفق الدم إلى الكلى. ويُحس بهذا الانخفاض على أنه نقص في حجم الدم الشرياني الفعال ويؤدي إلى احتباس الملح والماء، مما يؤدي إلى توسع حجم الدم ويؤدي في النهاية إلى تكوين الوذمة. ويمكن للاستخدام الحكيم لمدرات البول تحريك هذه الوذمة الخلالية دون انخفاض كبير في حجم البلازما. ومع ذلك، فإن العلاج المدر للبول السريع بشكل مفرط قد يعرض حجم الدم الشرياني الفعال للخطر ويقلل من تدفق الدم إلى الأعضاء الحيوية. لذلك، فإن استخدام مدرات البول لتحريك الوذمة يتطلب مراقبة دقيقة للحالة الديناميكية الدموية للمريض وفهم الفسيولوجيا المرضية للمرض الأساسي.

سكتة قلبية

عندما ينخفض الناتج القلبي بسبب قصور القلب، فإن التغيرات الناتجة في ضغط الدم وتدفق الدم إلى الكلى يتم الشعور بها على أنها نقص حجم الدم وتؤدي إلى احتباس الملح والماء في الكلى. تؤدي هذه الاستجابة الفسيولوجية في البداية إلى زيادة الحجم داخل الأوعية الدموية والعودة الوريدية إلى القلب وقد تعيد جزئيًا الناتج القلبي إلى وضعه الطبيعي (انظر الفصل 13).

إذا تسبب المرض الأساسي في تدهور الناتج القلبي على الرغم من توسع حجم البلازما، تستمر الكلى في الاحتفاظ بالملح والماء، والذي يتسرب بعد ذلك من الأوعية الدموية ويصبح وذمة بينية أو رئوية. في هذه المرحلة، يصبح استخدام مدرات البول ضروريًا لتقليل تراكم الوذمة، وخاصة في الرئتين. قد يؤدي تقليل احتقان الأوعية الدموية الرئوية باستخدام مدرات البول في الواقع إلى تحسين الأكسجين وبالتالي تحسين وظيفة عضلة القلب. يمكن أن يؤدي تقليل الحمل المسبق إلى تقليل حجم القلب، مما يسمح له بالعمل بطول ألياف أكثر كفاءة. يتم التعامل مع الوذمة المرتبطة بقصور القلب عمومًا باستخدام مدرات البول العروية. في بعض الحالات، قد يصبح احتباس الملح والماء شديدًا لدرجة أن الجمع بين الثيازيدات ومدرات البول العروية أمر ضروري.

عند علاج مريض قصور القلب باستخدام مدرات البول، يجب أن نتذكر دائمًا أن الناتج القلبي لدى هؤلاء المرضى يتم الحفاظ عليه جزئيًا من خلال ضغوط التعبئة العالية. لذلك، فإن الإفراط في استخدام مدرات البول قد يقلل من العائد الوريدي ويزيد من ضعف الناتج القلبي. هذا أمر بالغ الأهمية بشكل خاص في قصور البطين الأيمن للقلب. إن احتقان الأوعية الدموية الجهازية، وليس الرئوي هو السمة المميزة لهذا الاضطراب. يؤدي تقلص الحجم الناجم عن مدرات البول إلى تقليل العائد الوريدي ويمكن أن يؤثر سلبيًا على

النتاج القلبي إذا انخفض ضغط تعبئة البطين الأيسر إلى أقل من 15 مم زئبق (انظر الفصل 13). يؤدي انخفاض النتاج القلبي، الناتج عن خلل في البطين الأيسر أو الأيمن، في النهاية أيضًا إلى خلل في وظائف الكلى ناتج عن انخفاض ضغوط التروية.

القلاء الأيضي الناجم عن مدرات البول، والذي يتفاقم بسبب نقص بوتاسيوم الدم، هو تأثير سلبي آخر قد يزيد من إضعاف وظيفة القلب. يمكن علاج هذه المضاعفات باستبدال البوتاسيوم واستعادة الحجم داخل الأوعية الدموية بالمحلول الملحي؛ ومع ذلك، قد يمنع فشل القلب الشديد استخدام المحلول الملحي حتى في المرضى الذين تلقوا علاجًا مفرطًا بمدرات البول. في هذه الحالات، يساعد الاستخدام الإضافي لأسييتازولاميد و/أو مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم في تصحيح القلاء.

من بين التسممات الخطيرة الأخرى الناتجة عن استخدام مدرات البول لدى مرضى القلب نقص بوتاسيوم الدم. ويمكن أن يؤدي نقص بوتاسيوم الدم إلى تفاقم عدم انتظام ضربات القلب الكامنة ويساهم في تسمم الديجيتاليس. ويمكن تجنب ذلك عادة من خلال جعل المريض يقلل من تناول الصوديوم أثناء تناول مدرات البول، وبالتالي تقليل توصيل الصوديوم إلى الأنبوب التجميحي المفرز للبوتاسيوم. يجب على المرضى الذين لا يلتزمون بنظام غذائي منخفض الصوديوم تناول مكملات كلوريد البوتاسيوم عن طريق الفم أو مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم.

في الآونة الأخيرة، كان هناك اهتمام باستخدام الفابتان في قصور القلب، ليس فقط لعلاج نقص صوديوم الدم ولكن أيضًا لعلاج زيادة حجم الدم. تقل احتمالية حدوث خلل في وظائف الكهارل عند استخدام مزيج من مدرات البول والفابتان مقارنة بجرعات أعلى من مدرات البول وحدها. هناك بعض الأدلة على أن استخدام الفابتان في قصور القلب على الأقل في الأمد القريب سيققل من حدوث تدهور وظائف الكلى، على الرغم من أن الفائدة على المدى الطويل مشكوك فيها.

أمراض الكلى والفشل الكلوي

تتداخل مجموعة متنوعة من الأمراض مع الدور الحاسم الذي تلعبه الكلى في الحفاظ على توازن حجم الدم. ورغم أن بعض اضطرابات الكلى تسبب إهدار الملح، فإن معظمها يسبب احتباس الملح والماء. وعندما يكون الفشل الكلوي حادًا (معدل الترشيح الكبيبي > 5 مل/دقيقة)، فإن العوامل المدرة للبول لا تقدم سوى القليل من الفائدة، لأن الترشيح الكبيبي غير كافٍ لتوليد أو دعم استجابة مدرة للصوديوم. ومع ذلك، يمكن علاج عدد كبير من المرضى، وحتى مرضى غسيل الكلى، الذين يعانون من درجات أخف من القصور الكلوي الشديد (معدل الترشيح الكبيبي 5-15 مل/دقيقة)، باستخدام مدرات البول بنجاح إلى حد ما. وهناك أدلة منخفضة الجودة على أن استمرار مدرات البول في مرضى أمراض الكلى في مرحلتها النهائية يؤدي إلى تقليل دخول المستشفى، وانخفاض معدل الإصابة بانخفاض ضغط الدم أثناء غسيل الكلى، وزيادة أقل في الوزن بين جلسات غسيل الكلى.

لا يزال هناك اهتمام بالسؤال حول ما إذا كان العلاج بمدرات البول يمكن أن يغير من شدة الفشل الكلوي الحاد أو نتائجه. وذلك لأن أشكال الفشل الكلوي الحاد "غير قليلة البول" لها نتائج أفضل من الفشل الكلوي الحاد "قليل البول" (>400-500 مل / 24 ساعة من إخراج البول). أظهرت جميع الدراسات التي أجريت تقريبًا لمعالجة هذا السؤال أن العلاج بمدرات البول يساعد في إدارة السوائل على المدى القصير لبعض هؤلاء المرضى المصابين بالفشل الكلوي الحاد، ولكن ليس له تأثير على النتيجة على المدى الطويل.

تظهر العديد من أمراض الكبيبات، مثل تلك المرتبطة بمرض السكري أو الذئبة الحمامية الجهازية، احتباسًا للملح والماء في الكلى. لا يُعرف سبب احتباس الصوديوم هذا على وجه التحديد، ولكنه ربما يتعلق باضطراب في تنظيم الدورة الدموية الدقيقة الكلوية ووظيفة الأنابيب الكلوية من خلال إطلاق المواد المضيق للأوعية الدموية والبروستاجلاندين والسيبتوكينات والوسطاء الآخرين. عندما يتطور الوذمة أو ارتفاع ضغط الدم لدى هؤلاء المرضى، يمكن أن يكون العلاج المدر للبول فعالاً للغاية.

ترتبط أشكال معينة من أمراض الكلى، وخاصة اعتلال الكلية السكري، غالبًا بتطور فرط بوتاسيوم الدم في مرحلة مبكرة نسبيًا من الفشل الكلوي. غالبًا ما يكون هذا بسبب الحمض الأنبوبي الكلوي من النوع الرابع. في هذه الحالات، تعمل مدرات البول الثيازيدية أو العروية على تعزيز إفراز البوتاسيوم عن طريق زيادة توصيل الملح إلى الأنبوب التجميعي المفرز للبوتاسيوم.

غالبًا ما يعاني المرضى المصابون بأمراض الكلى المؤدية إلى متلازمة الكلى من مشاكل معقدة في إدارة الحجم. قد يعاني هؤلاء المرضى من احتباس السوائل في شكل استسقاء أو وذمة ولكن لديهم انخفاض في حجم البلازما بسبب انخفاض ضغوط البلازما الجسمية. هذه هي الحال غالبًا في المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية "التغير الضئيل". في هؤلاء المرضى، قد يؤدي استخدام مدرات البول إلى مزيد من الانخفاض في حجم البلازما مما قد يضعف معدل الترشيح الكبيبي وقد يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم الانتصابي. ترتبط معظم الأسباب الأخرى لمتلازمة الكلى بالاحتباس الأولي للملح والماء بواسطة الكلى، مما يؤدي إلى زيادة حجم البلازما وارتفاع ضغط الدم على الرغم من انخفاض ضغط البلازما الجرمي. في هذه الحالات، قد يكون العلاج بمدرات البول مفيدًا في التحكم في المكون المعتمد على الحجم لارتفاع ضغط الدم. قد يكون إضافة فابتان إلى مدرات البول العروية مفيدًا ولكنه يحتاج إلى مزيد من الدراسة في المرضى المصابين بمتلازمة الكلى.

عند اختيار مدر للبول للمريض المصاب بأمراض الكلى، هناك عدد من القيود المهمة. يجب تجنب الأسييتازولاميد عادةً لأنه يسبب ويمكن أن يؤدي إلى تفاقم الحمض. قد تسبب مدرات البول الموفرة للبوتاسيوم ارتفاع البوتاسيوم في الدم. يُعتقد أن NaHCO_3 إفراز مدرات البول الثيازيدية غير فعالة عندما ينخفض معدل الترشيح الكبيبي إلى أقل من 30 مل/دقيقة، على الرغم من أن معدل الترشيح الكبيبي الدقيق الذي لم يعد من المفيد عنده لا يزال موضع نقاش، وكما تبين مؤخرًا، قد يكون أقل مما كان متصورًا سابقًا. بالإضافة إلى ذلك، وجد أنه يمكن استخدام الثيازيدات لتقليل جرعة مدرات البول العروية بشكل كبير اللازمة لتعزيز إدرار البول لدى مريض يبلغ معدل الترشيح الكبيبي لديه 5-15 مل/دقيقة. وبالتالي، فإن مدرات البول العروية عالية الجرعة (حتى 500 ملغ/يوم من الفوروسيميد) أو مزيج من الميتولازون (25-10 ملغ/يوم) مع الفوروسيميد (40-80 ملغ/يوم) قد تكون مفيدة في علاج زيادة حجم البول لدى مرضى غسيل الكلى أو ما قبل غسيل الكلى. وأخيرًا، على الرغم من أن الإفراط في استخدام مدرات البول يمكن أن يضعف وظائف الكلى لدى جميع المرضى، إلا أن العواقب تكون أكثر خطورة بشكل واضح لدى المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى الكامنة.

تليف الكبد

غالبًا ما يرتبط مرض الكبد بالوذمة والاستسقاء بالتزامن مع ارتفاع ضغوط هيدروستاتيكا الوريد الباطني وانخفاض ضغوط البلازما الأرومية. تشمل آليات احتباس الصوديوم بواسطة الكلى في هذا الوضع انخفاض تدفق الدم الكلوي (بسبب التغيرات الوعائية

،(الجهازية)، وانخفاض حجم البلازما (بسبب تكوين الاستسقاء)، وانخفاض الضغط الأرومية (نقص ألبومين الدم). بالإضافة إلى ذلك، قد يكون هناك احتباس أولي للصوديوم بسبب ارتفاع مستويات الألدوستيرون في البلازما

عندما تصبح حالات الاستسقاء والوذمة شديدة، يمكن أن يكون العلاج بمدرات البول مفيدًا للغاية. ومع ذلك، غالبًا ما يكون مرضى تليف الكبد مقاومين لمدرات البول العروية بسبب انخفاض إفراز الدواء في السائل الأنبوبي وبسبب مستويات الألدوستيرون المرتفعة على النقيض من ذلك، فإن الوذمة الكبدية تستجيب بشكل غير عادي لسبيرولاكتون وإيبيلرينون. قد يكون الجمع بين مدرات البول العروية ومضاد مستقبلات الألدوستيرون مفيدًا في بعض المرضى. ومع ذلك، يلزم توخي الحذر الشديد في استخدام مضادات الألدوستيرون في مرضى تليف الكبد الذين يعانون من قصور كلوي خفيف بسبب احتمال التسبب في فرط بوتاسيوم الدم الخطير

من المهم أن نلاحظ أن الإفراط في استخدام مدرات البول في هذه الحالة قد يكون كارثيًا، حتى أكثر من فشل القلب. يمكن أن يؤدي العلاج القوي بمدرات البول إلى استنزاف ملحوظ لحجم الأوعية الدموية، ونقص بوتاسيوم الدم، والقلاء الأيضي. متلازمة الكبد الكلوية واعتلال الدماغ الكبدي هي العواقب المؤسفة للاستخدام المفرط لمدرات البول في مريض تليف الكبد. يُمنع استخدام الفابتان نسبيًا في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد لأن دراسة أجريت على التولفابتان في علاج مرضى يعانون من مرض الكلى المتعدد التكيّسات السائد أدت إلى زيادة إنزيمات الترانساميناس في بعض المرضى الذين عولجوا بجرعات عالية من التولفابتان. ومع ذلك، قد يثبت التولفابتان بجرعات منخفضة أنه مفيد في علاج بعض المرضى الذين يعانون من تليف الكبد (أولئك الذين لا يعانون من تلف الكبد المستمر) والذين يعانون من نقص صوديوم الدم أو زيادة السوائل. وقد ثبت أن استخدام هذا العامل يقلل من الحاجة إلى ضخ الألبومين ودرجة تراكم الاستسقاء في مجموعة من المرضى الذين يعانون من تليف الكبد المعوض. وقد وجدت دراسة أخرى واسعة النطاق أن عقار تولفابتان فعال في علاج المرضى المصابين بتليف الكبد. وعلى هذا، فبالرغم من أنه من الصحيح أن عقار تولفابتان لا ينبغي استخدامه أو استخدامه بحذر شديد في علاج المرضى المصابين بالتهاب الكبد النشط، إلا أنه قد يكون علاجًا مفيدًا في علاج المرضى المصابين بأمراض الكبد المتعبة وتليف الكبد

وذمة مجهولة السبب

الوذمة مجهولة السبب (احتباس الملح المتقلب والوذمة) هي متلازمة توجد غالبًا لدى النساء في سن 20 إلى 30 عامًا. وعلى الرغم من الدراسة المكثفة، لا تزال الفسيولوجيا المرضية غامضة. تشير بعض الدراسات إلى أن الاستخدام المتقطع السري لمدرات البول قد يساهم في الواقع في حدوث المتلازمة ويجب استبعاده قبل متابعة العلاج الإضافي. في حين تم استخدام سيبرونولاكتون لعلاج الوذمة مجهولة السبب، فمن المحتمل أن يتم إدارتها بتقييد معتدل للملح فقط إذا أمكن. تم أيضًا استخدام جوارب الضغط ولكن يبدو أن فوائدها متفاوتة

NONEDEMATOUS STATES

ارتفاع ضغط الدم

إن التأثيرات المدرة للبول والموسعة للأوعية الدموية الخفيفة للثيازيدات مفيدة في علاج جميع المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الأساسي تقريبًا وقد تكون كافية للعديد منهم (انظر أيضًا الفصل 11). وعلى الرغم من أن هيدروكلوروثيازيد هو مدر البول الأكثر استخدامًا لعلاج ارتفاع ضغط الدم، إلا أن كلورثاليدون قد يكون أكثر فعالية بسبب عمره النصفي الأطول بكثير. مؤخرًا، كانت هناك العديد من الدراسات التي تبحث في ما إذا كان كلورثاليدون متفوقًا على هيدروكلوروثيازيد في علاج المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم. وبالنظر إلى هذه الدراسات مجتمعة، فإنها تدعم الاستنتاج القائل بأن كلورثاليدون هو مدر بول ثيازيدي أكثر فعالية، وأكثر فعالية في التحكم في ضغط الدم، ولكنه أيضًا له آثار جانبية أكثر. لم تظهر أكبر دراسة ذات صلة انخفاضًا أكبر في الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية والوفيات مع استخدام كلورثاليدون مقارنة بهيدروكلوروثيازيد؛ ومع ذلك، ربما كانت فترة المتابعة قصيرة جدًا لرؤية التأثير.

عادة ما يتم حجز مدرات البول العروية للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي خفيف (معدل الترشيح الكبيبي $> 30-40$ مل/دقيقة) أو قصور القلب. وقد ثبت أن التقييد المعتدل لتناول الصوديوم الغذائي (60-100 ملي مكافئ/يوم) يعمل على تعزيز تأثيرات مدرات البول. في ارتفاع ضغط الدم الأساسي وتقليل هدر البوتاسيوم الكلوي. يمكن إضافة مدرات بول موفرة للبوتاسيوم لتقليل هدر البوتاسيوم. وجدت دراسة حديثة أن الكلورثاليدون لا يزال له تأثيرات خافضة لضغط الدم حتى في مرض الكلى المزمن في المرحلة الرابعة.

وقد دارت مناقشات حول ما إذا كان ينبغي استخدام الثيازيدات كعلاج أولي في علاج ارتفاع ضغط الدم. والحقيقة أن فعاليتها المتواضعة تحد في بعض الأحيان من استخدامها كعلاج وحيد. ومع ذلك، فقد أظهرت دراسة كبيرة للغاية أجريت على أكثر من 30 ألف مشارك أن مدرات البول غير المكلفة مثل الثيازيدات تؤدي إلى نتائج مماثلة أو أفضل من تلك التي تم التوصل إليها مع مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو مثبطات قنوات الكالسيوم، وهو ما يعزز أهمية العلاج بالثيازيدات في علاج ارتفاع ضغط الدم.

ورغم أن مدرات البول غالبًا ما تكون ناجحة كعلاج وحيد، فإنها تلعب أيضًا دورًا مهمًا في علاج المرضى الذين يحتاجون إلى عدة أدوية للسيطرة على ضغط الدم. وتعمل مدرات البول على تعزيز فعالية العديد من العوامل، وخاصة مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وعادة ما يحتاج المرضى الذين يعالجون بموسعات الأوعية الدموية القوية مثل الهيدرالازين أو المينوكسيديل إلى مدرات البول في نفس الوقت لأن موسعات الأوعية الدموية تسبب احتباسًا كبيرًا للملح والماء. وهناك أيضًا أدلة متزايدة تشير إلى أن سيبرونولاكتون قد يكون العامل الوحيد الأكثر فعالية في علاج ارتفاع ضغط الدم المقاوم للأدوية، وقد يمتد هذا التأثير إلى مرضى غسيل الكلى.

حصوات الكلى

يحتوي ما يقرب من ثلثي حصوات الكلى على فوسفات الكالسيوم أو أكسالات الكالسيوم. وعلى الرغم من وجود العديد من الحالات،

الطبية، (فرط نشاط الغدة جار الدرقية، وفرط فيتامين د، والساركويد، والأورام الخبيثة، وما إلى ذلك) التي تسبب فرط كالسيوم البول، يُظهر العديد من المرضى الذين يعانون من مثل هذه الحصوات خللاً في إعادة امتصاص الكالسيوم الأنبوبي القريب. يمكن علاج ذلك وبالتالي تقليل من تركيز الكالسيوم في البول. يجب DCT ذلك باستخدام مدرات البول الثيازيديّة، التي تعزز إعادة امتصاص الكالسيوم في

زيادة تناول السوائل، ولكن يجب تقليل تناول الملح، لأن كلوريد الصوديوم الغذائي الزائد سيطنى على التأثير الخافض للكالسيوم للثيازيدات. لا ينبغي تقييد الكالسيوم الغذائي، حيث يمكن أن يؤدي هذا إلى توازن سلبي للكالسيوم الكلي في الجسم. قد تحدث حصوات الكالسيوم أيضًا بسبب زيادة امتصاص الأمعاء للكالسيوم، أو قد تكون مجهولة السبب. في هذه الحالات، تكون الثيازيدات فعالة أيضًا ولكن يجب استخدامها كعلاج مساعد مع تدابير أخرى.

فرط كالسيوم الدم

يمكن أن يكون فرط كالسيوم الدم حالة طبية طارئة (انظر الفصل 42). نظرًا لأن مدرات البول العروية تقلل من إعادة امتصاص الكالسيوم بشكل كبير، فقد تكون فعالة جدًا في تعزيز إدرار الكالسيوم. ومع ذلك، يمكن لمدرات البول العروية وحدها أن تسبب انكماشًا ملحوظًا في الحجم. إذا حدث هذا، فإن مدرات البول العروية غير فعالة (وربما تكون عكسية) لأن إعادة امتصاص الكالسيوم في الأنبوب القريب ستعزز. وبالتالي، يجب إعطاء محلول ملحي في نفس الوقت مع مدرات البول العروية إذا كان من المقرر الحفاظ على إدرار البول الفعال للكالسيوم. النهج المعتاد هو حقن محلول ملحي طبيعي وفوروسيميد (80-120 مجم) عن طريق الوريد. بمجرد بدء إدرار البول، يمكن مطابقة معدل تسريب المحلول الملحي مع معدل تدفق البول لتجنب استنزاف الحجم. يمكن إضافة كلوريد البوتاسيوم إلى تسريب المحلول الملحي حسب الحاجة.

مرض السكري الكاذب

(مرض السكري الكاذب العصبي أو المركزي) أو بسبب عدم ADH يحدث مرض السكري الكاذب إما بسبب نقص إنتاج هرمون التكميلي أو أحد نظائره يكون فعالاً فقط في ADH (مرض السكري الكاذب الكلوي). إن إعطاء هرمون ADH الاستجابة الكافية لهرمون مرض السكري الكاذب المركزي. يمكن لمدرات البول الثيازيدية أن تقلل من كثرة التبول وكثرة العطش في مرض السكري الكاذب ADH الكلوي، والذي لا يستجيب لمكملات هرمون

.وقد وجد أن مدرات البول الثيازيدية مفيدة في علاجه، NDI الليثيوم، المستخدم في علاج الاضطراب ثنائي القطب، هو سبب شائع لكان يُعتقد سابقًا أن هذا التأثير المفيد المتناقض على ما يبدو للثيازيدات يتم توسطه من خلال تقليل حجم البلازما، مع انخفاض الماء وانخفاض توصيل السوائل إلى أجزاء NaCl مصاحب في معدل الترشيح الكبيبي، مما يؤدي إلى زيادة إعادة الامتصاص القريب ل يسبب زيادة الضغط الاسموزي في HCTZ من المعروف الآن أن، Li+ المستحث بواسطة NDI التخفيف السفلية. ومع ذلك، في حالة أيضًا إلى زيادة HCTZ يؤدي aquaporin2 في تعبير Li+ النخاع الداخلي (الحلينة) وتصحيحيًا جزئيًا للانخفاض المستحث بواسطة من النفرون. وبالتالي، يتم تقليل الحد الأقصى لحجم البول المخفف الذي يمكن CCT و DCT التعبير عن ناقلات الصوديوم في أجزاء إن تقييد الصوديوم الغذائي يمكن أن يعزز التأثيرات المفيدة للثيازيدات على حجم NDI إنتاجه بشكل كبير بواسطة الثيازيدات في البول في هذا الوضع. يجب مراقبة مستويات الليثيوم في المصل بعناية في هؤلاء المرضى، لأن مدرات البول قد تقلل من تصفية الليثيوم في الكلى وترفع مستويات الليثيوم في البلازما إلى النطاق السام (انظر الفصل 29). يمكن أيضًا عكس كثرة التبول الناجمة عن الليثيوم جزئيًا بواسطة الأميلورايد أو حتى تريامترين، الذي يمنع دخول الليثيوم إلى خلايا القناة الجامعة، تمامًا كما يمنع دخول

الصوديوم. وكما ذكر أعلاه، فإن الثيازيدات مفيدة أيضًا في أشكال أخرى من مرض السكري الكروي الكاذب. لم يتضح بعد ما إذا كان هذا من خلال نفس الآلية التي تم استخدامها في علاج مرض السكري الكروي الكاذب.

وقد وجد أن الأسييتازولاميد فعال في علاج كثرة التبول في مرض السكري الكاذب الكلوي مع عدد أقل من الأحداث السلبية

حماية الكلى والقلب

عادة ما يتم التعبير عن قوة المحلول على أنها كمية المذاب في المذيب الكافي لصنع 100 مل؛ على سبيل المثال، محلول كلوريد البوتاسيوم بنسبة 20% يحتوي على 20 جرامًا من كلوريد البوتاسيوم لكل ديسيلتر (جم/ديسيلتر) من المحلول النهائي. يجب كتابة كل من التركيز والحجم بشكل صريح.

SUMMARY Diuretic Agents						
Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions		
CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS						
<ul style="list-style-type: none"> Acetazolamide, others 	Inhibition of the enzyme prevents dehydration of H_2CO_3 and hydration of CO_2 in the proximal convoluted tubule	Reduce reabsorption of HCO_3^- , causing self-limited diuresis • hyperchloremic metabolic acidosis • reduce body pH, • reduce intraocular pressure	Glaucoma, mountain sickness, edema with alkalosis	Oral and topical preparations available • duration of action ~8–12 h • Toxicity: Metabolic acidosis, renal stones, hyperammonemia in cirrhotics		
<ul style="list-style-type: none"> Brinzolamide, dorzolamide: Topical for glaucoma 						
SGLT2 INHIBITORS						

<ul style="list-style-type: none"> • Canagliflozin 	<p>Inhibition of sodium/glucose cotransporter (SGLT2) in the PCT results in decreased Na+ and glucose reabsorption</p>	<p>Inhibition of glucose reabsorption lowers serum glucose concentration, and reduced Na+ reabsorption causes mild diuresis</p>	<p>Diabetes mellitus; approved for the treatment of hyperglycemia, not as a diuretic</p>	<p>Available orally. Half-life 10–12 h • not recommended in severe renal or liver disease</p>
---	--	---	--	---

وقد ثبت أن مضادات الألدوستيرون تحمي القلب لدى المرضى المصابين بأمراض القلب. وبالإضافة إلى ذلك، قد تمارس فائدة إضافية في خفض نسبة الألبومين في البول لدى مرضى السكري والبيبة الدقيقة. وقد كان استخدامها محدوداً لدى المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكلى بسبب زيادة خطر التسبب في ارتفاع البوتاسيوم في الدم. وفي دراسة علاج قصور القلب المحفوظ الوظيفة كان خطر حدوث الأحداث القلبية الوعائية أقل في المجموعة التي عولجت، (TOPCAT) باستخدام مضادات الألدوستيرون كان لدى المجموعة الفرعية، TOPCATAmericas بالسيبرولاكتون ولكن فقط إذا كان لديهم ارتفاع ضغط الدم المقاوم. وفي دراسة من المرضى الذين يعانون من قصور القلب الاحتقاني معدل أعلى من تدهور وظائف الكلى إذا بدأوا في تناول السيبرولاكتون - ولكن حتى بين هؤلاء المرضى كانت هناك معدلات منخفضة من الوفيات القلبية الوعائية. وحتى في مرضى غسل الكلى، ثبت أن استخدام مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية بجرعات منخفضة يقلل من الوفيات القلبية الوعائية

أدى فينيريون إلى تقليل حدوث (FIDELIODKD) في دراسة تأثير فينيريون في نتائج مرض الكلى المزمن في مرضى السكري من النوع 2 مرض الكلى في مرحلته النهائية و/أو انخفاض معدل الترشيح الكبيبي المقدر بنسبة <40% من 211% إلى 178%. كما أدى أيضًا إلى %تقليل حدوث تطور مرض الكلى المزمن والنتائج القلبية الوعائية. وكان خطر ارتفاع البوتاسيوم في الدم مع فينيريون 28

كما أظهرت الدراسات أن كلاً من الأميلورايد والتريامتين قللا من البروتين في البول لدى المرضى المصابين بمرض الكلى البروتيني بنسبة مع خفض ضغط الدم. وكان ارتفاع البوتاسيوم في الدم مرة أخرى أحد الآثار السلبية. وكما ذكرنا سابقاً، فقد ثبت أيضًا أن 30-40% تحمي القلب والكلى SGLT2 مثبطات

خطر الإصابة بنقص صوديوم الدم مع فئات مختلفة من مدرات البول

وفي إحدى الدراسات الإسكندنافية الكبيرة، كانت نسبة احتمالات نقص صوديوم الدم مع مدرات البول العروية 061، ومع الأميلورايد ومع سيبرونولاكتون 196 مقارنة بالضوابط المطابقة. ولم تتم دراسة المخاطر مع مدرات البول الثيازيدية ولكن افترض أنها 169، أعلى من ذلك. وبالتالي، يبدو أن مدرات البول العروية من غير المرجح أن ترتبط بنقص صوديوم الدم وقد تقلل من المخاطر

- *Dapagliflozin, empagliflozin, etc: Similar to canagliflozin*

LOOP DIURETICS

• Furosemide	Inhibition of the Na/K/2Cl transporter in the ascending limb of Henle's loop	Marked increase in NaCl excretion, some K wasting, hypokalemic metabolic alkalosis, increased urine Ca and Mg	Pulmonary edema, peripheral edema, heart failure, hypertension, acute hypercalcemia, anion overdose	Oral and parenteral preparations • duration of action 2–4 h • <i>Toxicity:</i> Ototoxicity, hypovolemia, K wasting, hyperuricemia, hypomagnesemia
---------------------	--	---	---	---

- *Bumetanide, torsemide: Sulfonamide loop agents like furosemide*
- *Ethacrynic acid: Not a sulfonamide but has typical loop activity and some uricosuric action*

THIAZIDES

• Hydrochlorothiazide	Inhibition of the Na/Cl transporter in the distal convoluted tubule	Modest increase in NaCl excretion • some K wasting • hypokalemic metabolic alkalosis • decreased urine Ca	Hypertension, mild heart failure, nephrolithiasis, nephrogenic diabetes insipidus	Oral • duration 8–12 h • <i>Toxicity:</i> Hypokalemic metabolic alkalosis, hyperuricemia, hyperglycemia, hyponatremia
------------------------------	---	---	---	---

- *Metolazone: Popular for use with loop agents for synergistic effects*
- *Chlorothiazide: Only parenteral thiazide available (IV)*
- *Chlorthalidone: Long half-life (50–60 h) due to binding to red blood cells*

POTASSIUM-SPARING DIURETICS

• Spironolactone	Pharmacologic antagonist of aldosterone in collecting tubules • weak antagonism of androgen receptors	Reduces Na retention and K wasting in kidney • poorly understood antagonism of aldosterone in heart and vessels	Aldosteronism from any cause • hypokalemia due to other diuretics • post-myocardial infarction	Slow onset and offset of effect • duration 24–48 h • <i>Toxicity:</i> Hyperkalemia, gynecomastia (spironolactone , not eplerenone) • additive interaction with other K-retaining drugs
• Amiloride	Blocks epithelial sodium channels in collecting tubules	Reduces Na retention and K wasting • increases lithium clearance	Hypokalemia from other diuretics • reduces lithium-induced polyuria • Liddle syndrome	Orally active • duration 24 h • <i>Toxicity:</i> Hyperkalemic metabolic acidosis

- *Eplerenone, finerenone, esaxerenone: Like spironolactone, more selective for aldosterone receptor*
- *Triamterene: Mechanism like amiloride, much less potent, more toxic*

OSMOTIC DIURETICS

• Mannitol	Physical osmotic effect on tissue water distribution because it is retained in the vascular compartment	Marked increase in urine flow, reduced brain volume, decreased intraocular pressure, initial hyponatremia, then hypernatremia	Renal failure due to increased solute load (rhabdomyolysis, chemotherapy), increased intracranial pressure, glaucoma	IV administration • <i>Toxicity:</i> Nausea, vomiting, headache
-------------------	---	---	--	---

VASOPRESSIN (ADH) ANTAGONISTS

رطل (رطل) = 1 كيلوجرام (كجم) 22



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Acetazolamide	Generic, Diamox
Amiloride	Generic, Midamor, combination drugs*
Bendroflumethiazide	Naturetin, combination drugs*
Brinzolamide (for ocular conditions)	Azopt
Bumetanide	Generic, Bumex
Canagliflozin	Invokana
Chlorothiazide	Generic, Diuril
Chlorthalidone	Generic, Hygroton, Thalitone, combination drugs*
Conivaptan	Vaprisol
Dapagliflozin	Farxiga

		Demeclocycline	Generic, Declomycin		
		Dichlorphenamide	Diclofenamide		
		Dorzolamide (for ocular conditions)	Generic, Trusopt		
		Empagliflozin	Jardiance		
		Eplerenone	Inspra		
		Ertugliflozin	Steglatro		

• Conivaptan	Antagonist at V1a and V2 ADH receptors	Reduces water reabsorption, increases plasma Na concentration, vasodilation	Hyponatremia, congestive heart failure	IV only, usually continuous • Toxicity: Infusion site reactions, thirst, polyuria, hypernatremia
• Tolvaptan	Selective antagonist at V2 ADH receptors	Reduces water reabsorption, increases plasma Na concentration	Hyponatremia, SIADH	Oral • duration 12–24 h • Toxicity: Polyuria (frequency), thirst, hypernatremia

قطرة = 1 مل 20

Esaxerenone	Minnebro
Ethacrynic acid	Edecrin
Finerenone	Kerendia
Furosemide	Generic, Lasix, others
Hydrochlorothiazide	Generic, Esidrix, Hydro-DIURIL, combination drugs*
Hydroflumethiazide	Generic, Saluron
Indapamide	Generic, Lozol
Ipragliflozin	Suglat
Mannitol	Generic, Osmitol
Methazolamide (for ocular conditions)	Generic, Neptazane
Methyclothiazide	Generic, Aquatensen, Enduron
Metolazone	Generic, Mykrox, Zaroxolyn (<i>Note: Bioavailability of Mykrox is greater than that of Zaroxolyn</i>)
Nesiritide	Natreacor
Polythiazide	Renese, combination drugs*
Quinethazone	Hydromox
Spironolactone	Generic, Aldactone, combination drugs*
Tolvaptan	Samsca, Jynarque
Torsemide	Generic, Demadex
Triamterene	Dyrenium
Trichlormethiazide	Generic, Diurese, Naqua, others

*Combination drugs: see [Table 15–6](#).

إجابة دراسة الحالة

يوضح هذا المريض إدرار البول الدرامي الذي يمكن تحقيقه لدى المرضى الذين يتلقون علاجاً مدرّاً للبول العروبي المزمن بعد إضافة مدرّ للبول من نوع الثيازيد. يتوافق انخفاض ضغط الدم الانقباضي وفقدان الوزن مع إدرار البول السريع الذي تحقق لدى هذا المريض، مع نقص حجم الدم الذي أعقب ذلك. وقد أدى هذا التأثير الآن إلى إصابة كلوية حادة لدى هذا المريض الذي يعاني من مرض كلوي متقدم مسبقاً. توضح هذه الحالة الحاجة إلى مراقبة دقيقة للغاية للمرضى الخارجيين بعد إضافة مدرّات البول الثيازيدية إلى علاج مدرّات البول العروبية المزمنة (خاصةً إذا كانوا يعانون من مرض كلوي مزمن مسبقاً). غالباً ما يتم تحقيق ذلك بشكل أفضل في بيئة المرضى الداخليين.

REFERENCES

أبو مراد رم وآخرون: إصابة الكلى الحادة غير البولية التي تتطلب غسيل الكلى بعد استخدام الأسييتازولاميد في جراحة إعتام عدسة العين. Am J Case Rep 202122؛:e931319. [بميد: 33888675]

الارتباط بين هيدروكلوروثيازيد وخطر الإصابة بسرطان الخلايا الحرشفية الموضعي والغزوي وسرطان Adalsteinsson JA et al: J Am Acad Dermatol 202184:669؛. [PubMed: 32791082]

للعلاج ارتفاع ضغط الدم في مرض الكلى المزمن المتقدم Chlorthalidone Agarwal R et al: N Engl J Med 2021385:2507؛. [PubMed: 34739197]

صياغة وتوصيف وتأثيرات مدر البول لمستحلب ميتولازون وريدي جديد Ahlschwede KM et al. Drug Res 202272:299؛. علي إس بي وآخرون: تفاعل دوائي مع زيادة الحمضات ومتلازمة الأعراض الجهازية الثانوية للأسييتازولاميد المرتبطة بارتفاع ملحوظ في مستوى البروكالسيتونين BMJ Case Rep 202114؛:e236966. [PubMed: 33462002]

النتائج الرئيسية في مرضى ارتفاع ضغط الدم المعرضين للخطر الذين ALLHAT: لمجموعة البحث التعاونية ALLHAT ضباط ومنسقو تم توزيعهم عشوائياً على مشبّطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات قنوات الكالسيوم مقابل مدر البول: تجربة العلاج (ALLHAT). JAMA 20022981 :288 ؛. [PubMed: 12479763]

Bakris GL et al: تأثير الفينرينون على البول الألبوميني لدى المرضى المصابين باعتلال الكلية السكري. JAMA 2015314:884. [PubMed: 26325557]

Bakris GL et al: تأثير الفينرينون على نتائج مرض الكلى المزمن في مرض السكري من النوع 2. N Engl J Med 2020383:2219. [PubMed: 33264825]

Beldhuis IE et al: Spironolactone in patients with heart failure, conservation ejection fraction and تدهور وظائف الكلى. J Am Coll Cardiol 202177:1211. [PubMed: 33663739]

Berger C et al: المدر للبول بالاشتراك مع CARRESSHF المرضى الذين يعانون من قصور القلب الحاد الذين عولجوا بروتوكول Berger C et al: المدر للبول بالاشتراك مع CARRESSHF المرضى الذين يعانون من قصور القلب الحاد الذين عولجوا بروتوكول Arch Cardiovasc Dis 2020113:679. [PubMed: 32948466]

Berl T et al: التولفابتان عن طريق الفم آمن وفعال في حالات نقص صوديوم الدم المزمن. J Am Soc Nephrol 201021:705. [PubMed: 20185637]

بوكرانتر تي وآخرون: مدرات البول الثيازيدية وخطر الكسور بين مرضى ارتفاع ضغط الدم. نتائج من قاعدة بيانات الرعاية الأولية e94. مجلة ارتفاع ضغط الدم 2015؛ 33 (SPCCD). السويدية لأمراض القلب والأوعية الدموية

Brater DC: آلية عمل مدرات البول. UpToDate، 2013. <http://www.uptodate.com>.

برينر بي إم (المحرر): كتاب الكلى لبرينر وريكتور، الطبعة الثامنة، دار سوندرز للنشر، 2008.

بيرنز إل جيه وآخرون: سيبرونولاكتون لعلاج تساقط الشعر النمطي عند النساء. مجلة الأكاديمية الأمريكية للأمراض الجلدية 202083:276. [PubMed: 32259535]

Cagliani JA et al: Fenoldopam يزيد من إنتاج البول لدى مرضى الجراحة المصابين بقلة البول والذين يعانون من حالات حرجة Fenoldopam Cureus 202113:e20445. [PubMed: 35047282]

Carney K et al: هل يزيد هيدروكلوروثيازيد من حدوث سرطان الجلد والشفاه والفم في المملكة المتحدة؟ Evid Based Dent 202223:38. [PubMed: 35338330]

سيفالو ديليو تي وآخرون: فعالية وأمان كاناجليفلوزين مقابل جليمبيريد في المرضى المصابين بداء السكري من النوع 2 الذين لا يتم نتائج 52 أسبوعًا من تجربة عشوائية مزدوجة التعمية من (CANTATASU) التحكم في حالتهم بشكل كافٍ باستخدام الميتفورمين المرحلة 3. لانسيت 2014؛ 382: 941

Charaya K et al: دراسة تجريبية: تأثير علاج الداباجليفلوزين على وظائف الكلى واستخدام مدرات البول في قصور القلب الحاد: دراسة تجريبية: Open Heart 20229؛e001936.
[ببميد: 35609943]

Chekka LMS et al: مقارنات بين الأعراق المختلفة للتأثيرات الخافضة لضغط الدم والأيضية للهيدروكلوروثيازيد والكلورثاليدون: المجلة الأمريكية للطب
2021134:918؛ [PubMed: 33434556]

كريسانت إس جي وآخرون: التأثيرات الخافضة لضغط الدم والحماية للقلب المتفوقة للكلورثاليدون مقارنة بالهيدروكلوروثيازيد. عقاقير اليوم 2021؛ 291: 57.

Crit Care Med 200937:761؛ [PubMed: 19325376]. كوبر بي إي: إدرار البول في الفشل الكلوي: عالج المريض، وليس ناتج البول

Doggrell SA: Finerenone هل وصلنا إلى مرحلة استخدام مضاد مستقبلات القشرانيات المعدنية غير الستيرويدية لعلاج مرض Pharmacother 202122:1253؛ [PubMed: 33764251] رأي الخبراء؟

دروكر إيه إم وآخرون: العلاقة بين أدوية خفض ضغط الدم وخطر الإصابة بسرطان الجلد لدى الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا: دراسة قائمة على السكان
[مجلة: 33846199]. E508: كماج 2021; 193

إليسون دي إتش: علم الصيدلة السريرية في استخدام مدرات البول. مجلة الجمعية الأمريكية لطب الكلى 2019؛ 14: 1248
[PubMed: 30936153]

إرنست إم إي، موسر إم: استخدام مدرات البول في المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم. مجلة الطب الإنجليزي 2009؛ 2153: 361
[PubMed: 19940300]

- Acta Paediatr 2021;110:110-114. فرنيل وآخرون: بوميثانيد لعلاج التوحد: تجربة مفتوحة على ستة أطفال [PubMed: 33336381]
- فيليباتوس جي وآخرون: فينيرينون يقلل من الرجفان الأذيني المبكر لدى المرضى المصابين بأمراض الكلى المزمنة ومرض السكري من النوع 2. مجلة الكلية الأمريكية لأمراض القلب 2021؛ 78: 142 [PubMed: 34015478]
- فريمان إم دبليو وآخرون: المرحلة الثانية من تجربة باكسدروستات لعلاج ارتفاع ضغط الدم المقاوم للعلاج. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 2023؛ 388: 395-405 [PubMed: 36342143]
- فعالية الأسييتازولاميد للوقاية من داء المرتفعات الحاد: مراجعة منهجية وتحليل تلوي وتحليل متسلسل للتجارب: Gao D et al: Ann Thorac Med 2021;16:337-344. السيرية العشوائية [PubMed: 34820021]
- جارج في وآخرون: الاستخدام طويل الأمد لسيبرولاكتون لعلاج حب الشباب لدى النساء: سلسلة حالات من 403 مريضة. مجلة الأكاديمية الأمريكية للأمراض الجلدية 2021؛ 1348: 84 [PubMed: 33434594]
- الفشل الكلوي في تليف الكبد. إن إنجل جي ميد 200؛ 1279: 361-366. [مجلة: 19776409] Ginés P، Schrier RW
- هيدروكلوروثيازيد وخطر الإصابة بأنواع فرعية من الورم الميلانيني: Habel LA et al: Pharmacoepidemiol Drug Saf 2021;30:1396-1403. [PubMed: 33960576]
- هاو سي إم، بريير إم دي: التنظيم الفسيولوجي للبروستاجلاندين في الكلى. Annu Rev Physiol 2008;70:357-384. [PubMed: 17988207]
- مضادات الفازوبريسين: التقدم والوعد. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2006؛ 355: 146-154. Hays RM
- الألم المرتبط بالتسريب الوريدي المستمر للبوميثانيد: سلسلة حالات: Herges LB et al: Crit Care Nurse 2021;41:44-51. [PubMed: 33791769]
- هيرت بي إم وآخرون: تأثير التعرض للسيبرولاكتون على الإصابة بسرطان البروستاتا بين الرجال المصابين بقصور القلب: دراسة دوائية وبائية. Br J Clin Pharmacol 2021;87:1801-1811. [PubMed: 32986870]

Hosui A et al: يمكن أن يؤدي الإعطاء المبكر لتولفابتان إلى تحسين معدلات البقاء على قيد الحياة لدى المرضى المصابين
بالاستسقاء الكبدى. J Clin Med 202110:294. [PubMed: 33466878]

Hripcsak G et al: مقارنة بين نتائج القلب والأوعية الدموية والسلامة لكورثاليدون مقابل هيدروكلوروثيازيد لعلاج ارتفاع ضغط
الدم. JAMA Intern Med
2020180:542. [PubMed: 32065600]

Huynh HL et al: استخدام الثيازيد والبنية الدقيقة للهيكل العظمي: نتائج من دراسة متعددة الأعراق. Bone Rep
202216:101589. [PubMed: 35601882]

Inoue M et al: Triamterene in nephrogenic diabetes insipidus ...

Hypertens. إيتو س وآخرون: التأثيرات الخافضة لضغط الدم وسلامة الإيساكسرينون في المرضى الذين يعانون من خلل كلوي معتدل
Res 202144:489. [PubMed:
33323991]

لعلاج مرض السكري من النوع 2 مع البول الزلالي الدقيق. مجلة الجمعية (CS3150) إيتو س وآخرون: فعالية وأمان الإيزاكسرينون
الأمريكية السريرية لعلم وظائف الأعضاء
201914:1161. [PubMed: 31248950]

Jankovic SM et al: الحركية الدوائية السريرية والديناميكيات الدوائية للإيزاكسرينون، مضاد جديد لمستقبلات القشرانيات
المعدنية: مراجعة. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 202247:291. [PubMed: 35190999]

Jansson PS et al: متلازمة الضائقة التنفسية الحادة المتكررة الناجمة عن هيدروكلوروثيازيد والمعالجة بالأكسجين الغشائي خارج
الجسم. J Emerg Med 201855:836. [PubMed: 30314927]

Juurlink DN et al: معدلات ارتفاع البوتاسيوم في الدم بعد نشر دراسة تقييم الألدكتورون العشوائية. مجلة نيو إنجلاند الطبية
2004351:543. [PubMed:
15295047]

باستخدام داباغليفلوزين يقلل من محتوى الصوديوم في الأنسجة: تجربة عشوائية محكمة SGLT2 تثبيط: Karg MV et al: Cardiovasc Diabetol 20185 :17 ؛ [PubMed: 29301520]

كيبوم بي سي تي وآخرون: يرتبط الثيازيد وليس مدرات البول العروية بنقص المغنيسيوم في عموم السكان. علم الأدوية الوباي 201827:1166؛ [PubMed: 30095199]

كيم جي إتش وآخرون: التأثير المضاد لإدرار البول لهيدروكلوروثيازيد في مرض السكري الكلوي الناجم عن الليثيوم يرتبط بزيادة تنظيم الأوكابورين 2، وناقل كلوريد الصوديوم، وقناة الصوديوم الظهارية. مجلة الجمعية الأمريكية لنيفرول 2004؛ 15: 2836 [PubMed: 15504936]

Klein JD, Sands JM: نقل اليوريا والإمكانات السريرية لمضادات اليوريا. Curr Opin Nephrol Hypertens 201625:1؛ [PubMed: 26575397]

كوجيسو تي وآخرون: تأثير الاستمرار في إعطاء التولفابتان على مرضى تليف الكبد المصابين بالاستسقاء. مجلة بي إم سي فارماكول 2018؛ 19: 87 [PubMed: 30563565]

Kramers BJ et al: تقرير حالة: مدر للبول من مجموعة الثيازيد لعلاج كثرة التبول الناجم عن التولفابتان. BMC Nephrol 201819:157؛ [PubMed: 29970015]

V2 تأثيرات هيدروكلوروثيازيد وميتفورمين على ترطيب الكلى وحماية الكلى بواسطة مضاد مستقبل الفازوبريسين Kramers BJ et al: Clin J Am Soc Nephrol 202217:507؛ [PubMed: 35314480]

مقارنة بين الكورثاليدون والسيبرونولاكتون كعلاج مدر للبول إضافي في المرضى الذين يعانون من قصور القلب الحاد: Llacer P et al: [PubMed: 35167653] مجلة القلب الأوروبية لرعاية القلب والأوعية الدموية الحادة 2022؛ 11: 350

Lee C, Burnett J: البيبتيدات المدرة للصوديوم والتطبيقات العلاجية. Heart Fail Rev 200712:131؛ [PubMed: 17440808]

ليرن م وآخرون: التأثير المضاد للبروتين لأميلورايد في المرضى الأطفال المصابين بمتلازمة الكلى المقاومة للكورتيكوستيرويد

Nefrologia 202141:304؛.

NHANES 1999-2018. لين زد وآخرون: نقص بوتاسيوم الدم المرتبط بالهيدروكلوروثيازيد المستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم في

J Hum Hypertens 2022.

[النشر الإلكتروني قبل الطباعة]

لوكس إيه إم، سوينسون إي آر: اعتبارات الدواء والجرعات في الوقاية من مرض المرتفعات وعلاجه. مجلة الصدر 2008؛ 133: 744

[PubMed:

18321903]

مانهايمر ب وآخرون: العلاقة بين مدرات البول الثيازيدية التي تم البدء في تناولها حديثاً والاستشفاء بسبب نقص صوديوم الدم. مجلة

الصيدلة السريرية الأوروبية

202177:1049؛. [PubMed: 33452584]

مانهايمر ب وآخرون: مدرات البول غير الثيازيدية والاستشفاء بسبب نقص صوديوم الدم: دراسة حالة قائمة على السكان. كلين

إندوكرينول 2021؛ 95: 520

Matsue Y et al: الفعالية السريرية لتولفابتان في المرضى الذين يعانون من قصور القلب الحاد واختلال وظائف الكلى: دراسة

AQUAMARINE. J Card Fail

201622:423؛. [PubMed: 26915749]

Meena J et al: فعالية وأمان العلاج المركب باستخدام التولفابتان والفوروسيميد في الأطفال المصابين بمتلازمة الكلى والوذمة: دراسة

مستقبلية المقاومة: Indian J Pediatr 202289:699؛. [PubMed: 35080742]

Messerli FH et al: مقارنة بين نتائج القلب والأوعية الدموية والسلامة لكورتاليدون مقابل هيدروكلوروثيازيد لعلاج ارتفاع ضغط

الدم. JAMA Intern Med 20201133:180؛. [PubMed: 32568361]

Nakao K et al: يؤدي تناول عقار تولفابتان لفترة طويلة إلى تحسين الانخفاض السنوي في معدل الترشيح الكببي المقدر لدى

المرضى الخارجيين المصابين بقصور القلب المزمن. Heart Vessels 202136:1175؛. [PubMed: 33580283]

وهو مضاد جديد لمستقبلات القشرانيات المعدنية له نشاط مثبط لكاربونيوك أنهيدراز، يفصل بين، DSR71167: نارياي تي وآخرون
2015354:2؛. Pharmacol Exp Ther 2015354:2؛. إفراف الصوديوم في البول وارتفاع البوتاسيوم في المصل لدى الفئران

تأثيرات إمباغديفلوزين على ضغط الشريان الرئوي لدى المرضى المصابين بقصور القلب: نتائج من تجربة Nassif ME et al:
الدورة الدموية. EMBRACEHF. 2021143:1673؛. [PubMed: 33550815]

J Clin دور الأستيلازولاميد في انقطاع النفس أثناء النوم عند مستوى سطح البحر: مراجعة منهجية وتحليل تلوي: Ni YN et al:
Sleep Med 202117:1295؛. [PubMed: 33538687]

زيادة إعادة امتصاص الكالسيوم السليبي وانخفاض وفرة قنوات المغنيسيوم يفسران نقص كالسيوم البول ونقص Nijenhuis T et al:
J Clin Invest 20051651:115؛. [PubMed: 15902302]. مغنيسيوم الدم الناجم عن الثيازيد

AURORA. J Clin نيشينو م وآخرون: التغيير الزمني في التأثير الوقائي الكلوي لتولفابتان على المرضى المصابين بقصور القلب: دراسة
Med 202211:977؛. [PubMed: 35207249]

استخدام مدرات البول الثيازيدية وخطر الإصابة بجميع أنواع سرطان الجلد: مراجعة منهجية وتحليل تلوي: Nochaiwong S et al:
محدث. السرطانات 202214:2566؛. [PubMed: 35626169]

أولد إنجبرينك آر إتش جي وآخرون: تأثيرات مدرات البول من النوع الثيايدي والمثلية للثيازيد على الأحداث القلبية الوعائية والوفيات
ارتفاع ضغط الدم 2015؛ 65: 1033 [PubMed: 25733241]

استخدام هيدروكلوروثيازيد وخطر الإصابة بسرطان الخلايا المبركبية والأورام الجلدية الخبيثة الملحقة: دراسة Pedersen SA et al:
J Am Acad Dermatol 201980:460؛. [PubMed: 29913261]. حالة وشاهد على مستوى البلاد

بي إتش وآخرون: استخدام عقار جديد غير ستيرويدي مضاد لمستقبلات القشرانيات المعدنية، وهو فينيريون، لعلاج قصور القلب
[PubMed: 29668577] e0254:المزمن: مراجعة منهجية وتحليل تلوي. الطب (بالتيمور) 2018؛ 97

Perkovic V et al: Canagliflozin and renal results in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med

2019;380:2295. [PubMed:30990260] Phylactou M et al: Indapamideinduced dual choroidal effusion in
pseudophakic patient. BMJ Case Rep 2018.

Poinas A et al: FASCE، تجربة عشوائية مزدوجة التعمية. التجارب
202021:571؛ [PubMed: 32586344]

Qinyang L et al: التباين المناعي السلوكي المرتبط باستجابة العلاج للبيوميثانيد لدى الأطفال الصغار المصابين باضطراب طيف
التوحد. Transl Psychiatry 202212:228؛. [PubMed: 35660740]

روبرتس إي إي وآخرون: استخدام سيرونولاكتون لعلاج حب الشباب لدى الإناث المراهقات. طب الأطفال والأمراض الجلدية
202138:72 ؛. [PubMed: 33009838]

سايمييا م وآخرون: فعالية التولفابتان عن طريق الفم لعلاج الوذمة الشديدة ونقص صوديوم الدم لدى مريض مصاب بمتلازمة الكلى
CEN المقاومة. تقرير حالة
202110:523؛. [PubMed: 33904139]

Sakaida I et al: فعالية وسلامة التولفابتان في العالم الحقيقي في مرضى تليف الكبد المصابين بالوذمة الكبدية: نتائج دراسة مراقبة
[PubMed: 32388692] ؛ 55: J Gastroenterol 2020800 (دراسة START) ما بعد التسويق

وهو دواء أولي لتولفابتان للإعطاء، OPC61815 ساتون وآخرون: الحرائك الدوائية، والديناميكيات الدوائية، والفعالية، والسلامة ل
عن طريق الوريد، في المرضى المصابين بقصور القلب الاحتقاني، دراسة عشوائية مزدوجة التعمية، متعددة المراكز، من المرحلة
[PubMed: 86:699:2022 مجلة سيرك 34511586]

Schneider R et al: دراسة: خطر الإصابة بسرطان الجلد لدى المستخدمين الجدد للثيازيدات ومدرات البول الشبيهة بالثيازيد: دراسة: [PubMed: 33609289] مجموعة باستخدام مجموعة مقارنة نشطة. مجلة الأمراض الجلدية البريطانية 2021؛ 185: 343

Schnermann J, Huang Y, Mizel D: إعادة امتصاص السوائل في الأنابيب الملتوية القريبة للفتران مع حذف جينات claudin2 و/أو aquaporin1. Am J Physiol Renal Physiol 2013305:F1352. [PubMed: 24049145]

شارغورودسكي وآخرون: علاج ارتفاع ضغط الدم باستخدام الثيازيدات: الفائدة أو الضرر - تأثير مدرات البول الثيازيدية منخفضة وعالية الجرعات على مرونة الشرايين والمعايير الأيضية لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم مع عدم تحمل الجلوكوز أو بدونه. مجلة [PubMed: 17684458] متلازمة القلب والأوعية الدموية 2007؛ 2:16

شين دبليو وآخرون: تأثير الأميلورايد على البول البروتيني لدى المرضى المصابين بمرض الكلى البروتيني. مجلة الكلى الأمريكية 2021؛ 52: 368. [PubMed: 33957621]

شليباك إم جي، ماسي بي إم: التحدي السريري لمتلازمة القلب الكوي. سيركيوليشن 2004؛ 110:1514 [PubMed: 15381655]

سيبل س وآخرون: ارتباط استمرار تناول مدرات البول العروية عند بدء غسيل الكلى بالنتائج السريرية. مجلة الجمعية الأمريكية لطب الكلى 2019؛ 14: 95 [ببميد: 30567905]

Sica DA, Gehr TWB: استخدام مدرات البول في المرحلة الخامسة من مرض الكلى المزمن ومرض الكلى في المرحلة النهائية: Curr Opin Nephrol Hypertens 200312:483. [PubMed: 12920394]

Sosenko T et al: عندما يكشف ألم الصدر عن المزيد: حالة الذئبة الحمامية الجهازية الناجمة عن الهيدروكلوروثيازيد. Am J Case Rep 201920:26. [ببميد: 30613100]

Suzuki Y et al: Tolvaptan مع الكبد المعوض من تليف الكبد الذين يعانون من ضخ الألبومين في المرضى الذين يعانون من تليف الكبد المعوض مع Tolvaptan. Acta Gastroenterol Belg 2021؛ 84:57. [PubMed: 33639694]

Tager T et al: Comparative effective of loop medicates on deaths in the treatment of patients with chronic heart failure—A multi-center propensity score matched analysis. Int J Cardiol 2019;289:83. [PubMed: 30827731]

Takeuchi T et al: التأثيرات المدرة للبول لمثبط ناقل الجلوكوز والصوديوم 2 في المرضى المصابين بداء السكري من النوع 2 وفشل القلب. مجلة أمراض القلب الدولية 2015201:1؛. [PubMed: 26278671]

تاكيمورا ه وآخرون: طريقة جديدة معتمدة للتنبؤ بخطر إعادة الدخول إلى المستشفى بسبب تفاقم قصور القلب وفعالية العلاج المحسن لمدرات البول باستخدام التولفابتان. PLoS One 201813؛.

TovarPalacio C et al: خصوصية الأيونات ومدرات البول للبروتينات الكيميرية بين ناقلات الصوديوم والبتواسيوم وكوريد. Am J Physiol 2004287؛:F570.

تسوجيموتو تي وآخرون: استخدام سيبرونولاكتون وتحسين النتائج لدى المرضى المصابين بقصور القلب مع الحفاظ على كسر القذف e018827. [PubMed: 33222584]

Uchiyama k et al: تأثيرات ثلاثي كلورو ميثايزيد في مرضى داء الكلى المتعدد التكيسات السائد جسدًا الذين يتلقون التولفابتان: تجربة عشوائية متبادلة محكمة. Sci Rep 202117666 ؛ 11: [PubMed: 34480075]

فاكلافيك جيه وآخرون: تأثير سيبرونولاكتون في ارتفاع ضغط الدم الشرياني المقاوم: تجربة عشوائية مزدوجة التعمية خاضعة للتحكم (ASPIRANTEXT). الطب (بالتيمور) 2014؛ 93:e162. [PubMed: 25501057]

Vasilakou D et al: مثبطات ناقل الجلوكوز الصوديوم 2 لمرض السكري من النوع 2: مراجعة منهجية وتحليل تلوي: Ann Intern Med 2013;262:159. [PubMed: 24026259]

Verkman AS et al: مثبطات الجزيئات الصغيرة لناقلات اليوريا. Subcell Biochem 2014;73:165. [PubMed: 25298345]

وادي وآخرون: أباررينون في المرضى المصابين باعتلال الكلية السكري: نتائج دراسة عشوائية مزدوجة التعمية وخاضعة للتحكم بالدواء الوهمي في المرحلة الثانية ودراسة تمديد مفتوحة. Clin Exp Nephrol 2021;120:25. [PubMed: 32974732]

Wakai A, Roberts I, Schierhout G: مانيتول لعلاج إصابات الدماغ الرضحية الحادة. قاعدة بيانات كوكرين للمراجعة النظامية. 2007;1:CD001049.

في علاج ارتفاع ضغط الدم (MRB) وان ن وآخرون: إسكسرينون، وهو مانع جديد لمستقبلات القشرانيات المعدنية غير الستيرويدية في أمراض الكلى المزمنة. مجلة ارتفاع ضغط الدم البشري 2021؛ 35: 148 [PubMed: 32661269]

وانج دبلو وآخرون: استئصال القسطرة بالترددات الراديوية مع سيرونولكتون في علاج الرجفان الأذيني: دراسة عشوائية محكمة بمرکز واحد. كلين كارديول 2021؛ 44:1120 [PubMed: 34076288]

وانر سي وآخرون: إمباغليفلوزين وتطور مرض الكلى في مرض السكري من النوع 2. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2016؛ 375: 323 [PubMed: 27299675]

وي سي وآخرون: استخدام سيرونولكتون لا يزيد من خطر تكرار الإصابة بسرطان الثدي لدى النساء: تحليل بأثر رجعي. مجلة الأكاديمية الأمريكية للأمراض الجلدية 2020؛ 83:1021 [PubMed: 32446820]

Wongboonsin J et al: العلاج بالأسيتازولاميد في المرضى الذين يعانون من قصور القلب: تحليل تلوي: J Clin Med 2019;8:E349.

Zheng Z et al: الاستخدام المستمر مقابل المتقطع للفوروسيميد في المرضى الذين يعانون من قصور القلب واختلال وظائف الكلى: ESC Heart Fail 2021;18:2070. [PubMed: 33689236]

Zhu Y et al: سلامة وفعالية مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية منخفضة الجرعة في مرضى غسيل الكلى: تحليل تلوي: الطب 2021؛ 100: e24882. [PubMed: 33663116]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل السادس عشر: الهيستامين والسيروتونين وأدوية مكافحة السمنة وقلويدات

الإرجوت بيرترام ج. كاتزونج

CASE STUDY

دراسة الحالة

كان أحد الأطباء الذين يتمتعون بصحة جيدة ويبلغ من العمر 45 عامًا يحضر اجتماعًا في فندق لقضاء العطلات يعاني من الدوخة واحمرار الجلد فوق الرأس والصدر وتسارع القلب أثناء تناول العشاء في المطعم. وبعد فترة وجيزة، ظهرت على طبيب آخر على نفس الطاولة علامات وأعراض مماثلة مع انخفاض ضغط الدم الانتصابي الواضح. تضمنت القائمة سلطة خضراء وسمك مقلي مع الأرز وفطيرة التفاح. ما التشخيص المحتمل؟ كيف تعالج هؤلاء المرضى؟

تحتوي العديد من الأنسجة على مواد تسبب، عند إطلاقها بواسطة منبهات مختلفة، تأثيرات فسيولوجية مثل احمرار الجلد، والألم أو الحكّة، وتشنج القصبات الهوائية. بعض هذه المواد موجودة أيضًا في الأنسجة العصبية ولها وظائف متعددة. الهيستامين هي أمينات نشطة بيولوجيًا تعمل كناقلات عصبية وتوجد أيضًا في الأنسجة غير (5HT هيدروكسي تريبتامين، 5) والسيروتونين العصبية، ولها تأثيرات فسيولوجية ومرضية معقدة من خلال أنواع فرعية متعددة من المستقبلات، وغالبًا ما يتم إطلاقها محليًا. جنبًا إلى جنب مع الببتيدات الذاتية (انظر الفصل 17)، والبروستاجلاندين والليوكوترينات (انظر الفصل 18)، والسيبتوكينات (انظر الفصل 55). فإنها تشكل مجموعة الأدوية الذاتية،

وبسبب تأثيراتها الطرفية الواسعة وغير المرغوبة إلى حد كبير، لا يوجد للهيستامين ولا السيروتونين أي تطبيق سريري في علاج المرض ومع ذلك، فإن المركبات التي تنشط بشكل انتقائي بعض أنواع المستقبلات الفرعية أو تعاكس بشكل انتقائي أفعال هذه الأمينات لها قيمة سريرية كبيرة. لذلك، يركز هذا الفصل على علم الأدوية الأساسي للهيستامين والسيروتونين وعلم الأدوية السريري لنظائر المحفزات الأكثر انتقائية والأدوية المضادة. يبدو أن السمنة، وهي حالة غير مفهومة جيدًا، تنطوي على العديد من المستقبلات، بما في ذلك بعض مستقبلات الهيستامين والسيروتونين. تتم مناقشتها في قسم خاص بعد مناقشة السيروتونين ومثبطاته. تتم مناقشة قلويدات الإرجوت، المركبات ذات النشاط المحفز الجزئي للسيروتونين والعديد من المستقبلات الأخرى، في نهاية الفصل

HISTAMINE

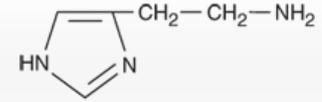
تم تصنيع الهيستامين في عام 1907 وتم عزله لاحقًا من أنسجة الثدييات. كانت الفرضيات المبكرة المتعلقة بالأدوار الفسيولوجية المحتملة للهيستامين في الأنسجة مبنية على أوجه التشابه بين تأثيرات الهيستامين المعطى عن طريق الوريد وأعراض الصدمة التأقية وإصابة الأنسجة. لوحظت اختلافات ملحوظة بين الأنواع، ولكن في البشر، يعد الهيستامين وسيطًا مهمًا للتفاعلات التحسسية الفورية (مثل الشرى) والتفاعلات الالتهابية، على الرغم من أنه يلعب دورًا متواضعًا فقط في الحساسية المفرطة. يلعب الهيستامين دورًا مهمًا في إفراز حمض المعدة (انظر الفصل 62) ويعمل كناقل عصبي ومنظم عصبي (انظر الفصلين 6 و 21). تشير الأدلة إلى أن الهيستامين يلعب أيضًا دورًا في الوظائف المناعية والكيميائية لخلايا الدم البيضاء.

BASIC PHARMACOLOGY OF HISTAMINE

الكيمياء والحركية الدوائية

يتواجد الهيستامين في النباتات وكذلك في الأنسجة الحيوانية وهو أحد مكونات بعض السموم والإفرازات اللاذعة.

وهو تفاعل يحفز إنزيم هيستيدين ديكاربوكسيلاز في L-histidine يتكون الهيستامين عن طريق نزع الكربوكسيل من الحمض الأميني أنسجة الثدييات. وبمجرد تكوينه، يتم تخزين الهيستامين أو تعطيله بسرعة. ويتم إفراز كمية ضئيلة جدًا من الهيستامين دون تغيير وحمض methylimidazoleacetic وحمض Nmethylhistamine وتتضمن المسارات الأيضية الرئيسية التحويل إلى ترتبط بعض الأورام (الخلايا البدنية الجهازية، الشرى الصباغي، سرطان المعدة، وأحيانًا سرطان الدم. (IAA) imidazoleacetic. النقوي) بزيادة أعداد الخلايا البدنية أو الخلايا القاعدية وزيادة إفراز الهيستامين ومستقبلاته



Histamine

يتم عزل معظم الهيستامين الموجود في الأنسجة وربطه في حبيبات (حويصلات) في الخلايا البدنية أو الخلايا القاعدية؛ ويرتبط محتوى الهيستامين في العديد من الأنسجة بشكل مباشر بمحتوى الخلايا البدنية. والشكل المرتبط من الهيستامين غير نشط بيولوجيًا، ولكن كما هو موضح أدناه، يمكن للعديد من المحفزات أن تؤدي إلى إطلاق الهيستامين في الخلايا البدنية، مما يسمح للأمين الحر بممارسة تأثيره على الأنسجة المحيطة. وتوجد الخلايا البدنية بكثرة بشكل خاص في مواقع إصابة الأنسجة المحتملة - الأنف والفم والقدمين؛ والأسطح الداخلية للجسم؛ والأوعية الدموية، وخاصة عند نقاط الضغط والتشعبات

يوجد الهيستامين غير الخلوي البدين في العديد من الأنسجة، بما في ذلك المخ، حيث يعمل كناقل عصبي. تشير الأدلة القوية إلى أن الناقل العصبي الداخلي الهيستامين يشارك في العديد من وظائف المخ مثل التحكم في الغدد الصماء العصبية، وتنظيم القلب والأوعية الدموية، وتنظيم الحرارة ووزن الجسم، والنوم والإثارة (انظر الفصل 21)

في قاع المعدة. تطلق الخلايا (ECL) إن الموقع غير العصبي الثاني المهم لتخزين وإطلاق الهيستامين هو الخلايا المعوية الكرومافينية المعوية الكرومافينية الهيستامين، وهو أحد المواد الأساسية التي تفرز حمض المعدة، لتنشيط الخلايا الجدارية المنتجة للحمض في الغشاء المخاطي (انظر الفصل 62)

تخزين وإطلاق الهيستامين

يمكن إطلاق مخزون الهيستامين في الخلايا البدينة من خلال عدة آليات

أ. الإطلاق المناعي

إن العمليات المناعية مسؤولة عن الآلية المرضية الفسيولوجية الأكثر أهمية لإطلاق الهيستامين في الخلايا البدينة والخلايا القاعدية مرتبطة بأغشيتها السطحية، فإنها تتفتت على نحو متفجر عند IgE فإذا أصبحت هذه الخلايا حساسة بواسطة أجسام مضادة من نوع تعرضها للمستضد المناسب (انظر الشكل 5-55، مرحلة المؤثر). ويتطلب هذا النوع من الإطلاق أيضًا الطاقة والكالسيوم. ويؤدي ووسطاء آخرين يتم تخزينهم معًا في الحبيبات. (ATP) التفتت إلى الإطلاق المتزامن للهيستامين وأدينوسين ثلاثي الفوسفات والهيستامين الذي يتم إطلاقه بواسطة هذه الآلية هو وسيط في التفاعلات التحسسية الفورية (النوع الأول)، مثل حمى القش والشرى والتي تنشط سلسلة المتممات IgM أو IgG الحاد. كما أن المواد التي يتم إطلاقها أثناء التفاعلات المناعية التي يتم تنشيطها بواسطة تطلق أيضًا الهيستامين من الخلايا البدينة والخلايا القاعدية

يبدو أن الهيستامين يعمل على تعديل إطلاقه وإطلاق وسطاء آخرين من الخلايا البدينة الحساسة في بعض الأنسجة من خلال آلية التحكم بالتغذية الراجعة السلبية التي تتوسطها مستقبلات الهيستامين 2. في البشر، تظهر الخلايا البدينة في الجلد والخلايا القاعدية آلية التغذية الراجعة السلبية هذه؛ بينما لا تظهر الخلايا البدينة في الرئة هذه الآلية

وبذلك، قد يعمل الهيستامين على الحد من شدة رد الفعل التحسسي في الجلد والدم

يلعب الهيستامين الداخلي دورًا منظمًا في مجموعة متنوعة من الاستجابات الالتهابية والمناعية. فعند إصابة الأنسجة، يتسبب الهيستامين المنطلق في توسع الأوعية الدموية الموضعي وتسرب الوسطاء الذين يحتويان على البلازما للالتهاب الحاد (المكمل، البروتين المنشط) والأجسام المضادة. يمتلك الهيستامين جاذبية كيميائية نشطة للخلايا الالتهابية (العدلات، والخلايا الحمضية والخلايا القاعدية، والخلايا الوحيدة، والخلايا الليمفاوية). يثبط الهيستامين إطلاق محتويات الليزوزوم والعديد من وظائف الخلايا ربما يتم تعديل إطلاق الببتيدات من H4 أو H2 التائية والخلايا الليمفاوية. يتم التوسط في معظم هذه الأفعال بواسطة مستقبلات قبل المشبكية H3 الأعصاب استجابة للالتهاب بواسطة الهيستامين الذي يعمل على مستقبلات

ب. الإطلاق الكيميائي والميكانيكي

يمكن لبعض الأمينات، بما في ذلك الأدوية مثل المورفين والتوبوكورارين، أن تحل محل الهيستامين من شكله المرتبط داخل الخلايا. لا يتطلب هذا النوع من الإطلاق طاقة ولا يرتبط بإصابة الخلايا البدينة أو التحبيب الانفجاري. يؤدي فقدان الحبيبات من الخلايا البدينة أيضًا إلى إطلاق الهيستامين، لأن أيونات الصوديوم في السائل خارج الخلايا تحل محل الأمين بسرعة من المركب. تسبب إصابة الخلايا البدينة الكيميائية والميكانيكية التحبيب وإطلاق الهيستامين. المركب 48/80، وهو دواء تجريبي، يطلق الهيستامين بشكل انتقائي من الخلايا البدينة للأنسجة من خلال عملية التحبيب الطردي التي تتطلب الطاقة والكالسيوم.

الديناميكية الدوائية أ. آلية العمل

يمارس الهيستامين تأثيره البيولوجي من خلال الاتحاد مع مستقبلات محددة تقع على غشاء الخلية. وقد تم تحديد أربعة مستقبلات ؛ وهي موصوفة في الجدول 1-16. وعلى عكس مستقبلات الناقل الأميني الأخرى التي تمت H1-H4 مختلفة للهيستامين وتم تسميتها مناقشتها في الفصول السابقة، لم يتم العثور على عائلات فرعية ضمن هذه الأنواع الرئيسية، على الرغم من وصف متغيرات الوصل المختلفة لعدة أنواع من المستقبلات.

الجدول 1-16

أنواع فرعية لمستقبلات الهيستامين

Receptor Subtype	Distribution	Postreceptor Mechanism	Partially Selective Agonists	Partially Selective Antagonists or Inverse Agonists
H1	Smooth muscle, endothelium, brain	G _q , ↑ IP ₃ , DAG	Histaprofen	Mepyramine, ¹ triprolidine, cetirizine
H2	Gastric mucosa, cardiac muscle, mast cells, brain	G _s , ↑ cAMP	Amthamine	Cimetidine, ¹ ranitidine, ¹ famotidine, ¹ tiotidine
H3	Presynaptic autoreceptors and heteroreceptors: brain, myenteric plexus, other neurons	G _i , ↓ cAMP	R-α-Methylhistamine, imetit, immepip	Thioperamide, ¹ iodophenpropit, clobenpropit, ¹ tiprolisant (pitolisant), ¹ proxyfan

H4	Eosinophils, neutrophils, mast cells, CD4 T cells	Gi, ↓ cAMP	Clobenpropit, imetit, clozapine	Thioperamide1
----	---	------------	------------------------------------	---------------

ناهض عكسي-1

ثلاثي فوسفات الإينوزيتول، IP3 ثنائي أسيل الجلسرين؛ DAG أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي؛ cAMP

(GPCR). لقد تم استنساخ جميع أنواع مستقبلات الهيستامين الأربعة وهي تنتمي إلى عائلة كبيرة من مستقبلات البروتين المقترن على التوالي من ارتباطها ببعضها HT1 بشكل كبير ويبدو أنها أكثر ارتباطًا بمستقبلات المسكارين و H2 و H1 تختلف هياكل مستقبلات متشابهة بنسبة 40% تقريبًا ولكنها لا تبدو وثيقة الصلة بأي مستقبل هيستامين آخر. وقد ثبت أن H3 و H4 البعض. إن مستقبلات مستقبلات الهيستامين الأربعة لها نشاط تكويني في بعض الأنظمة؛ وبالتالي، يجب اعتبار بعض مضادات الهيستامين التي كانت تعتبر في من الجيل الأول H1 السابق مضادات دوائية تقليدية الآن منبهات عكسية (انظر الفصلين 1 و 2). والواقع أن العديد من حاصرات والثاني تعمل كمنبهات عكسية. وعلاوة على ذلك، قد يكون الجزيء الواحد منبهًا عند أحد مستقبلات الهيستامين ومنبهًا أو منبهًا مضادًا أو ناهضًا معاكسًا لمستقبلات H4 عكسيًا عند مستقبل آخر. على سبيل المثال، يعد كلوبينبروبين، وهو ناهض لمستقبلات (انظر الجدول 1-16) H3.

توجد في الغالب قبل المشبكية. يؤدي H3 على الأغشية ما بعد المشبكية، في حين أن مستقبلات H2 و H1 في المخ، توجد مستقبلات الموجودة في البطانة، وخلايا العضلات الملساء، والنهايات العصبية، عادةً إلى زيادة تحلل الفوسفواينوزيتول، H1 تنشيط مستقبلات الموجودة في الغشاء المخاطي، H2 والكالسيوم داخل الخلايا. يؤدي تنشيط مستقبلات (IP3) وزيادة ثلاثي فوسفات الإينوزيتول

Gs. داخل الخلايا عبر (cAMP) للمعدة، وخلايا عضلة القلب، وبعض الخلايا المناعية، إلى زيادة أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي إينوزيتول (IP3DAG) مما يؤدي إلى تنشيط سلسلة Gq بـ H2 في ظل ظروف معينة، قد يرتبط مستقبل β_2 ومثل مستقبل الأدرينالية إلى تقليل إطلاق الناقل من الخلايا العصبية الهستامينية H3 ثلاثي فوسفات ثنائي أسيل الجلوسرين). يؤدي تنشيط مستقبلات 1،4،5 وانخفاض تدفق الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم، cAMP مع انخفاض Gi وغيرها من الخلايا العصبية، وربما يحدث ذلك عن طريق بشكل أساسي على كريات الدم البيضاء في نخاع العظام والدم المتداول. تتمتع H4 في النهايات العصبية. توجد مستقبلات N من النوع بتأثيرات كيميائية مهمة للغاية على الخلايا الحمضية والخلايا البدينة. وفي هذا الدور، تلعب دورًا في الانتهاب H4 مستقبلات والحساسية. قد تعدل أيضًا إنتاج هذه الأنواع من الخلايا وقد تتوسط، جزئيًا، التأثيرات المعترف بها سابقًا للهستامين على إنتاج السيبتوكين.

ب. تأثيرات الهستامين على الأنسجة والأعضاء

يمارس الهستامين تأثيرات قوية على العضلات الملساء والقلبية، وعلى بعض الخلايا البطانية والعصبية، وعلى الخلايا الإفرازية في المعدة، وعلى الخلايا الالتهابية. ومع ذلك، فإن الحساسية للهستامين تختلف اختلافًا كبيرًا بين الأنواع. فحنازير غينيا حساسة بشكل رائع؛ والبشر والكلاب والقطط أقل حساسية إلى حد ما؛ والفئران والجرذان أقل حساسية بكثير.

1. الجهاز العصبي

هو عنصر H1 الهستامين هو منه قوي للنهايات العصبية الحسية، وخاصة تلك التي تتوسط الألم والحكة. هذا التأثير الذي يتوسطه مهم في الاستجابة الشروية وردود الفعل على لسعات الحشرات والقراص. تشير بعض الأدلة إلى أن التركيزات العالية الموضعية يمكن أن تؤدي أيضًا إلى إزالة استقطاب النهايات العصبية الصادرة (المحورية) (انظر الاستجابة الثلاثية، البند 8 في هذه القائمة). في الفئران و H1 تلعب مستقبلات H1. وربما في البشر، يتم تعديل الخلايا العصبية التنفسية التي تشير إلى الشهييق والزفير بواسطة مستقبلات. أدوارًا مهمة في الشهية والشبع؛ تسبب الأدوية المضادة للذهان التي تمنع هذه المستقبلات زيادة كبيرة في الوزن (انظر الفصل 29) H3 قبل المشبكية أدوارًا مهمة في تعديل إطلاق العديد من H3 قد تشارك هذه المستقبلات أيضًا في إدراك الألم. تلعب مستقبلات من إطلاق الناقلات الأستيل كولين والأمين والبيبتيد في مناطق مختلفة من الدماغ وفي H3 الناقلات في الجهاز العصبي. تقلل منشطات وهو مضاد أو منه معاكس لمستقبلات الهستامين 3، يعمل (BF2649، تيبروليسانت) الأعصاب الطرفية. يبدو أن عقار بيتوليسانت على تقليل النعاس لدى المرضى المصابين بالخدار

2. الجهاز القلبي الوعائي

في البشر، يؤدي حقن الهيستامين أو تسريبه إلى انخفاض في ضغط الدم الانقباضي والانبساطي وزيادة في معدل ضربات القلب. تحدث تغيرات ضغط الدم بسبب عمل الهيستامين الموسع للأوعية الدموية على الشرايين الصغيرة والعضلات العاصرة قبل الشعيرات الدموية؛ وتتضمن زيادة معدل ضربات القلب كلاً من الأفعال التحفيزية للهيستامين على القلب وتسارع القلب الانعكاسي. قد يحدث أيضًا احمرار الوجه والشعور بالدفع والصداع أثناء تناول الهيستامين، بما يتفق مع توسع الأوعية الدموية. يحدث توسع الأوعية الدموية الناتج عن جرعات صغيرة من الهيستامين بسبب تنشيط مستقبلات الهيستامين من النوع الأول ويتم التوسط فيه بشكل أساسي عن طريق إطلاق أكسيد النيتريك من البطانة (انظر الفصل 19). عادة ما يكون انخفاض ضغط الدم مصحوبًا بتسرع القلب لتوسع الأوعية الدموية والتحفيز المباشر H2 بواسطة CAMP الانعكاسي. تعمل الجرعات العالية من الهيستامين على تنشيط عملية للقلب. في البشر، يمكن عادةً مقاومة التأثيرات القلبية الوعائية للجرعات الصغيرة من الهيستامين باستخدام مضادات مستقبلات H1 الهيستامين.

في أوعية الدورة الدموية الدقيقة، وخاصة الأوعية الدموية H1 تنتج الوذمة الناجمة عن الهيستامين عن تأثير الأمين على مستقبلات خلف الشعيرات الدموية. ويرتبط هذا التأثير بانفصال الخلايا البطانية، مما يسمح بانتقال السوائل والجزيئات الكبيرة مثل البروتينات الصغيرة إلى الأنسجة المحيطة بالأوعية الدموية. وهذا التأثير مسؤول عن الشرى، الذي يشير إلى إطلاق الهيستامين في الجلد. وتشير دراسات الخلايا البطانية إلى أن الأكتين والميوسين داخل هذه الخلايا يسببان انكماشًا، مما يؤدي إلى انفصال الخلايا البطانية وزيادة نفاذيتها.

تشمل التأثيرات القلبية المباشرة للهيستامين زيادة الانقباض وزيادة معدل ضربات القلب. يتم التوسط في هذه التأثيرات بشكل أساسي في عضلة الأذنين البشرية، يمكن للهيستامين أيضًا أن يقلل من الانقباض؛ يتم التوسط في هذا التأثير بواسطة H2 بواسطة مستقبلات الأهمية الفسيولوجية لهذه التأثيرات القلبية غير واضحة. ترجع بعض العلامات والأعراض القلبية الوعائية للحساسية H1. مستقبلات المفرطة إلى الهيستامين المفرز، على الرغم من أن العديد من الوسطاء الآخرين متورطون وهم أكثر أهمية بكثير من الهيستامين في البشر.

3. العضلات الملساء القصبية

في خنزير غينيا، يكون هذا التأثير H1 في كل من البشر وخنزير غينيا، يسبب الهيستامين انقباض القصبات الهوائية بواسطة مستقبلات سبب الوفاة بسبب سمية الهيستامين، ولكن في البشر الذين لديهم مجاري هوائية طبيعية، لا يكون انقباض القصبات الهوائية بعد جرعات صغيرة من الهيستامين ملحوظًا. ومع ذلك، فإن مرضى الربو حساسون جدًا للهيستامين. ربما يمثل انقباض القصبات الهوائية الذي يحدث لدى هؤلاء المرضى استجابة عصبية مفرطة النشاط، لأن هؤلاء المرضى يستجيبون أيضًا بشكل مفرط للعديد من المحفزات الأخرى، ويمكن حجب الاستجابة للهيستامين بواسطة أدوية حجب الجهاز العصبي اللاإرادي مثل عوامل حجب العقدة (انظر الفصل 20). على الرغم من أن استفزاز الميثاكوولين أكثر شيوعًا، فقد تم استخدام H1 وكذلك بواسطة مضادات مستقبلات

الاختبارات باستخدام جرعات صغيرة من الهيستامين المستنشق في تشخيص فرط نشاط القصبات الهوائية لدى المرضى الذين يُشتبه في إصابتهم بالربو أو التليف الكيسي. قد يكون هؤلاء الأفراد أكثر حساسية للهيستامين (والميثاكولين) بمقدار 100 إلى 1000 مرة من الأشخاص العاديين. ومن الغريب أن بعض الأنواع (مثل الأرناب) تستجيب للهيستامين بتوسع القصبات الهوائية، مما يعكس هيمنة مستقبلات الهيستامين 2 في مجاريها الهوائية.

4. العضلات الملساء للجهاز الهضمي

يسبب الهيستامين انقباض العضلات الملساء المعوية، ويُعد انقباض الأمعاء الدقيقة لدى خزير غينيا نتيجة للهيستامين اختبارًا حيويًا قياسيًا لهذا الأمين. لا تتمتع أمعاء الإنسان بنفس حساسية أمعاء خزير غينيا، ولكن الجرعات الكبيرة من الهيستامين قد تسبب H1. الإسهال، ويرجع هذا جزئيًا إلى هذا التأثير. يتم التوسط في هذا الفعل للهيستامين من خلال مستقبلات

5. أعضاء العضلات الملساء الأخرى

في البشر، يكون للهيستامين عمومًا تأثيرات طفيفة على العضلات الملساء للعين والمسالك البولية التناسلية. ومع ذلك، قد تتعرض النساء الحوامل اللاتي يعانين من تفاعلات الحساسية المفرطة للإجهاض نتيجة لانقباضات الرحم الناجمة عن الهيستامين، وفي بعض الأنواع تكون حساسية الرحم كافية لتشكيل الأساس للتحليل البيولوجي

6. الأنسجة الإفرازية

لقد تم التعرف منذ فترة طويلة على الهيستامين باعتباره منبهًا قويًا لإفراز حمض المعدة، وبدرجة أقل، لإنتاج البيبسين المعدي والعامل الجوهري. ويحدث هذا التأثير نتيجة لتنشيط مستقبلات الهيستامين على الخلايا الجدارية للمعدة ويرتبط بزيادة نشاط داخل الخلايا. ولا تعمل المحفزات الأخرى لإفراز حمض المعدة مثل الأسيتيل كولين +Ca²⁺ وتركيز، cAMP أدينيلات سيكليز، وتركيز على الرغم من إمكانية تقليل تأثيراتها القصبية على إنتاج الحمض - ولكن لا يمكن إلغاؤها - بواسطة cAMP والجاسترين على زيادة مضادات مستقبلات الهيستامين. ويتم مناقشة هذه التأثيرات بمزيد من التفصيل في الفصل 62. كما يحفز الهيستامين الإفراز في الأمعاء الدقيقة والغليظة. وعلى النقيض من ذلك، تعمل محفزات الهيستامين الانتقائية لمستقبلات الهيستامين على تثبيط إفراز الحمض المحفز بالطعام أو البنثاغاسترين في العديد من الأنواع

يؤثر الهيستامين بشكل أقل بكثير على نشاط الأنسجة الغدية الأخرى عند التركيزات العادية. يمكن أن تؤدي التركيزات العالية جدًا إلى إطلاق الكاتيكولامين من نخاع الغدة الكظرية

7. التأثيرات الأيضية

إلى أن غياب هذا المستقبل يؤدي إلى زيادة تناول الطعام H3 تشير الدراسات الحديثة التي أجريت على الفئران التي فقدت مستقبلات وانخفاض إنفاق الطاقة والسمنة. كما أظهرت الدراسات مقاومة الأنسولين وزيادة مستويات الليبتين والأنسولين في الدم. ولم يُعرف مفيدة في علاج H3 يلعب دورًا مشابهًا لدى البشر، ولكن الأبحاث جارية لتحديد ما إذا كانت مستقبلات H3 بعد ما إذا كان مستقبل السمنة.

8. "الاستجابة الثلاثية"

يؤدي حقن الهيستامين داخل الجلد إلى ظهور بقع حمراء مميزة، وتورم، واستجابة للتوهج. ويشمل التأثير ثلاثة أنواع منفصلة من الخلايا: العضلات الملساء في الدورة الدموية الدقيقة، والبطانة الغشائية الشعرية أو الوريدية، والنهايات العصبية الحسية. وفي موقع الحقن، يظهر احمرار بسبب توسع الأوعية الصغيرة، يتبعه قريبًا ظهور انتفاخ متورم في موقع الحقن وتوهج أحمر غير منتظم يحيط بالانتفاخ. ويقال إن التوهج ناتج عن منعكس محوري. وقد يصاحب هذه التأثيرات إحساس بالحكة

قد تحدث تأثيرات موضعية مماثلة عن طريق حقن مواد تحرير الهيستامين (المركب 48/80، والمورفين، وما إلى ذلك) داخل الجلد أو عن طريق وضع المستضدات المناسبة على جلد الشخص الحساس. وعلى الرغم من أنه يمكن منع معظم هذه التأثيرات الموضعية قد تكون متورطة أيضًا H3 و H2 إلا أن مستقبلات الهيستامين، H1 عن طريق جرعات كافية من عامل حجب مستقبلات الهيستامين

9. تأثيرات أخرى ربما تتوسطها مستقبلات الهيستامين

يبدو أن الهيستامين يلعب دورًا في H1 و H3 بالإضافة إلى التحفيز الموضعي لنهايات الأعصاب الطرفية المسببة للألم عبر مستقبلات ونظائر، H2 الإحساس بالألم في الجهاز العصبي المركزي. وقد ثبت أن عقار بوريمايد، وهو مرشح مبكر لتأثير حجب مستقبلات لها تأثير مسكن للألم بشكل كبير في القوارض عند إعطائها للجهاز، H3 أو H2 أو H1 أحدث ليس لها تأثير ملحوظ على مستقبلات العصبي المركزي. ويقال إن تأثير المسكنات مماثل لما تنتجه المواد الأفيونية، ولكن لم يتم الإبلاغ عن التسامح أو الاكتئاب التنفسي أو الإمساك. وقد يحدث تفاقم للأفيونيات التي يتم إعطاؤها في نفس الوقت

مضادات الهيستامين الأخرى

تؤدي الاستبدالات الصغيرة في حلقة إيميدازول الهيستامين إلى تعديل انتقائية المركبات للأنواع الفرعية لمستقبلات الهيستامين بشكل كبير. وقد تم إدراج بعض هذه الأنواع في الجدول 1-16

CLINICAL PHARMACOLOGY OF HISTAMINE

الاستخدامات السريرية

في مختبرات وظائف الرئة، نادرًا ما يتم استخدام رذاذ الهيستامين كاختبار استفزازي لفرط نشاط الشعب الهوائية. لا توجد للهيستامين أي تطبيقات سريرية أخرى حالية.

السمية وموانع الاستعمال

ترتبط التأثيرات الضارة لإطلاق الهيستامين، مثل تلك التي تحدث بعد تناول الهيستامين، بالجرعة. يتم ملاحظة الاحمرار، وانخفاض ضغط الدم، وتسارع القلب، والصداع، والشرى، وتضيق القصبات الهوائية، واضطراب الجهاز الهضمي. يتم ملاحظة هذه التأثيرات أيضًا بعد تناول الأسماك الفاسدة (تسمم الأسماك السكومبرويدية)، والهيستامين الناتج عن عمل البكتيريا في لحم الأسماك المخزنة بشكل غير صحيح هو العامل المسبب الرئيسي.

لا ينبغي إعطاء الهيستامين للمرضى الذين يعانون من الربو (إلا كجزء من اختبار وظيفة الرئة الذي يتم مراقبته بعناية) أو للمرضى الذين يعانون من مرض القرحة النشط أو النزيف في الجهاز الهضمي.

HISTAMINE ANTAGONISTS

يمكن الحد من تأثيرات الهيستامين المفرز في الجسم بعدة طرق. فالمضادات الفسيولوجية، وخاصة الأدرينالين، لها تأثيرات معاكسة لتلك التي يفرزها الهيستامين في العضلات الملساء، ولكنها تعمل عند مستقبلات مختلفة. وهذا مهم من الناحية السريرية لأن حقن الأدرينالين يمكن أن يكون منقذًا للحياة في حالات الحساسية المفرطة الجهازية وفي حالات أخرى يحدث فيها إفراز هائل للهيستامين. وغيره من الوسطاء الأكثر أهمية.

ويبدو أن IgE تعمل مثبتات الإطلاق على تقليل تحبيب الخلايا البدينة الناتج عن التحفيز المناعي عن طريق تفاعل المستضد الكرومولين والنيدوكروميل لهما هذا التأثير (انظر الفصل 20) وقد تم استخدامهما في علاج الربو. ويبدو أيضًا أن منبهات مستقبلات بيتا 2 الأدرينالية قادرة على تقليل إطلاق الهيستامين.

تمثل مضادات مستقبلات الهيستامين نهجًا ثالثًا لتقليل الاستجابات التي يسببها الهيستامين. لأكثر من 70 عامًا، كانت المركبات متاحة لمقاومة العديد من تأثيرات الهيستامين على العضلات الملساء. ومع ذلك، لم يكن من الممكن مقاومة نشاط الهيستامين المحفز لحمض المعدة إلا بعد وصف مضاد مستقبلات الهيستامين 2 بوريمايد في عام 1972. أدى تطوير مضادات مستقبلات الهيستامين الانتقائية إلى علاج أكثر فعالية لمرض الجهاز الهضمي (انظر الفصل 62). تمت الموافقة على مضاد مستقبلات الهيستامين

الانتقائي/مضاد عكسي، بيتوليزانت (المعروف أيضًا باسم تيبروليزانت) لعلاج الخدار. لا تتوفر مضادات مستقبلات الهيستامين الانتقائية للاستخدام السريري حتى الآن. ومع ذلك، تم تطوير مضادات مستقبلات الهيستامين التجريبية القوية والانتقائية جزئيًا أو مضادات عكسية، ثيوبراميد وكلوبينروبوت.

HISTAMINE RECEPTOR ANTAGONISTS

H₁-RECEPTOR ANTAGONISTS

في علاج H₁ لقد تم استخدام المركبات التي تعمل على حجب الهيستامين بشكل تنافسي أو تعمل كمنشطات عكسية لمستقبلات الحالات التحسسية لسنوات عديدة، وفي المناقشة التالية يشار إليها باسم مضادات الهيستامين. يتم تسويق العديد من مضادات حاليًا في الولايات المتحدة. يتوفر عدد كبير منها بدون وصفة طبية، سواء بمفردها أو في تركيبات مركبة مثل "حبوب H₁ الهيستامين البارد" و"مساعداة النوم" (انظر الفصل 64)

H₁ أساسيات علم الصيدلة لمضادات مستقبلات الهيستامين

الكيمياء والحركية الدوائية

بشكل ملائم إلى أدوية من الجيل الأول وأدوية من الجيل الثاني. وتتميز هاتان المجموعتان H1 تنقسم مضادات مستقبلات الهيستامين بالتأثيرات المهدئة القوية نسبيًا لمعظم أدوية الجيل الأول. كما أن أدوية الجيل الأول أكثر عرضة لحجب المستقبلات اللاإرادية. أما من الجيل الثاني فهي أقل تأثيرًا على التهدئة، ويرجع ذلك جزئيًا إلى انخفاض توزيعها في الجهاز H1 مضادات مستقبلات الهيستامين. عبارة عن أمينات مستقرة ذات بنية عامة موضحة في الشكل 1-16 H1 العصبي المركزي. وجميع مضادات مستقبلات الهيستامين وترد جرعات بعض هذه الأدوية في الجدول 2-16.

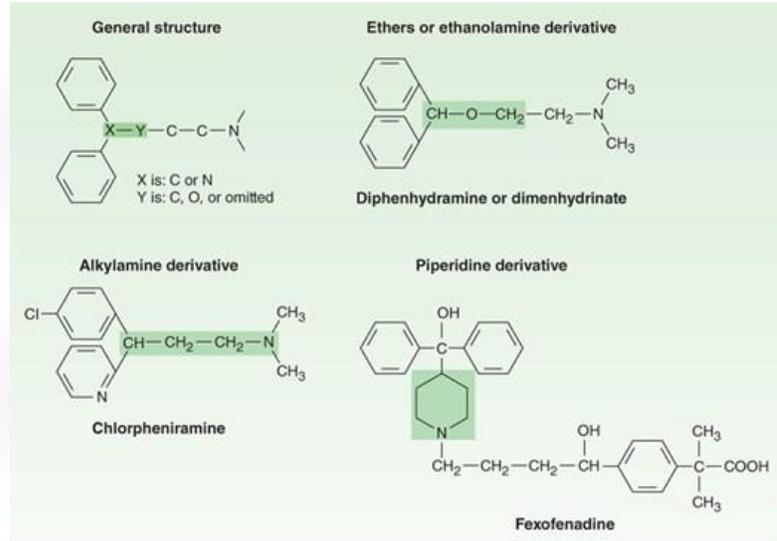
الشكل 1-16

الحد الأدنى = 1 قطرة 1 (gtt)

Drugs	Usual Adult Dose	Anticholinergic Activity	Comments
FIRST-GENERATION ANTIHISTAMINES			
Ethanolamines			
Carbinoxamine (Clistin)	4–8 mg	+++	Slight to moderate sedation
Dimenhydrinate (salt of diphenhydramine) (Dramamine)	50 mg	+++	Marked sedation; anti-motion sickness activity
Diphenhydramine (Benadryl, etc)	25–50 mg	+++	Marked sedation; anti-motion sickness activity
Piperazine derivatives			

		Hydroxyzine (Atarax, etc)	15–100 mg	nd	Marked sedation
		Cyclizine (Marezine)	25–50 mg	—	Slight sedation; anti-motion sickness activity

وأمثلة على المجموعات الفرعية الرئيسية. تعتمد أسماء المجموعات الفرعية H1 البنية العامة لأدوية مضادات مستقبلات الهيستامين على الأجزاء المظلمة.



Source: Todd W. Vanderah:
 Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
 Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الجدول 2-16

في الاستخدام السريري H1 بعض الأدوية المضادة للهيستامين.
 ولم يتم العثور على أي بيانات.

مل 1000 = (qt) كوارت 1

Meclizine (Bonine, etc)	25–50 mg	—	Slight sedation; anti-motion sickness activity
Alkylamines			
Brompheniramine (Dimetane, etc)	4–8 mg	+	Slight sedation
Chlorpheniramine (Chlor-Trimeton, etc)	4–8 mg	+	Slight sedation; common component of OTC “cold” medication
Phenothiazine derivative			
Promethazine (Phenergan, etc)	10–25 mg	+++	Marked sedation; antiemetic; α -block
Miscellaneous			
Cyproheptadine (Periactin, etc)	4 mg	+	Moderate sedation; significant antiserotonin activity; mixed evidence for use as an appetite stimulant
SECOND-GENERATION ANTIHISTAMINES			
Piperidine			
Fexofenadine (Allegra, etc)	60 mg	—	
Miscellaneous			
Loratadine (Claritin, etc), desloratadine (Clarinex)	10 mg (desloratadine, 5 mg)	—	Longer action; used at 5 mg dosage

Cetirizine (Zyrtec, etc)

5-10 mg

—

يتم امتصاص هذه العوامل بسرعة بعد تناولها عن طريق الفم، حيث تصل إلى ذروة تركيزها في الدم خلال 1-2 ساعة. وهي موزعة على من الجيل الأول الجهاز العصبي المركزي بسهولة. يتم استقلاب بعضها على H1 نطاق واسع في جميع أنحاء الجسم، وتدخل حاصرات نطاق واسع، في المقام الأول عن طريق الأنظمة الميكروسومية في الكبد. يتم استقلاب العديد من عوامل الجيل الثاني عن طريق نظام P450. وبالتالي فهي عرضة لتفاعلات مهمة عندما تمنع أدوية أخرى (مثل الكيتوكونازول) هذا النوع الفرعي من إنزيمات CYP3A4، تتمتع معظم الأدوية بمدة فعالة من 4 إلى 6 ساعات بعد جرعة واحدة، ولكن ميكليزين والعديد من عوامل الجيل الثاني لها مدة أطول حيث تبلغ مدة عملها 12 إلى 24 ساعة. العوامل الأحدث أقل قابلية للذوبان في الدهون بشكل كبير من أدوية الجيل الأول وهي ركائز في حاجز الدم في الدماغ؛ ونتيجة لذلك، تدخل الجهاز العصبي المركزي بصعوبة أو لا تدخله على الإطلاق Pglycoprotein لناقل على مستقبلات نشطة. تتوفر المستقبلات النشطة للهيدروكسيزين والتيرفينادين واللوراتادين على H1 تحتوي العديد من مضادات شكل أدوية (سيتيريزين، وفيكسوفينادين، وديسلوراتادين، على التوالي)

الديناميكية الدوائية

تعمل مضادات مستقبلات الهيستامين المحايدة ومضادات مستقبلات الهيستامين العكسية على تقليل أو منع تأثير الهيستامين من خلال الارتباط التنافسي العكسي بمستقبلات الهيستامين. وقد ثبت بوضوح أن العديد من هذه المضادات تعمل كمضادات عكسية ومن الممكن أن تعمل جميعها وفقًا لهذه الآلية. فهي لا تتمتع بقوة تُذكر عند مستقبلات الهيستامين وقوة ضئيلة عند مستقبلات الهيستامين. على سبيل المثال، يمكن لهذه العوامل أن تمنع تمامًا الانقباض الذي يحدثه الهيستامين في العضلات الملساء في القصبات الهوائية أو الجهاز الهضمي، ولكن إفراز حمض المعدة المحفز بالهيستامين وتحفيز القلب لا يتأثران.

إن مضادات مستقبلات الهيستامين من الجيل الأول لها العديد من التأثيرات بالإضافة إلى حجب تأثيرات الهيستامين. ومن المحتمل أن يكون العدد الكبير من هذه التأثيرات ناتجًا عن تشابه البنية العامة (انظر الشكل 16-1) مع بنية الأدوية التي لها تأثيرات على مستقبلات الكولين المسكارينية ومستقبلات الأدرينالية ألفا والسيروتونين ومستقبلات التخدير الموضعي. بعض هذه التأثيرات ذات قيمة علاجية وبعضها غير مرغوب فيه.

1. التخدير

إن التأثير الشائع لمضادات الهيستامين من الجيل الأول هو التهدئة، ولكن شدة هذا التأثير تختلف بين المجموعات الفرعية الكيميائية (انظر الجدول 16-2) وبين المرضى أيضًا. يكون التأثير بارزًا بدرجة كافية مع بعض العوامل لجعلها مفيدة كـ "مساعدات للنوم" (انظر الفصل 64) وغير مناسبة للاستخدام أثناء النهار. يشبه التأثير تأثير بعض الأدوية المضادة للمسكارين ويعتبر مختلفًا تمامًا عن التهدئة غير المثبطة التي تنتجها الأدوية المهدئة والمنومة. لم يتم الإبلاغ عن الاستخدام القهري. عند الجرعات العادية، يُظهر الأطفال أحيانًا

(والبالغون نادرًا) الإثارة بدلاً من التهدئة. عند مستويات جرعات سامة عالية جدًا، قد تسبق الغيبوبة تحفيز ملحوظ، وإثارة، وحتى نوبات. لا تمتلك مضادات الهيستامين من الجيل الثاني تأثيرات مهدئة أو منشطة أو قليلة. كما أن هذه الأدوية (أو مستقبلاتها النشطة) لها تأثيرات ذاتية أقل بكثير من مضادات الهيستامين من الجيل الأول

2. تأثيرات مضادة للغثيان ومضادة للقيء

تتمتع العديد من مضادات مستقبلات الهيستامين من الجيل الأول بنشاط كبير في منع دوار الحركة (انظر الجدول 16-2). وهي أقل فعالية ضد نوبة دوار الحركة الموجودة بالفعل. وقد تم استخدام بعض مضادات مستقبلات الهيستامين من الجيل الأول، ولا سيما دوكسيلامين (في بينديكتين)، على نطاق واسع في الماضي في علاج الغثيان والقيء أثناء الحمل (انظر أدناه). وعلى الرغم من سحب في عام 2013 على تركيبة مماثلة تجمع بين دوكسيلامين (FDA) بينديكتين في عام 1983، فقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية والبيريدوكسين (ديكيجيس)

3. تأثيرات مضادة لمرض باركنسون

وخاصة ديفينهيدرامين، بتأثيرات قمعية حادة كبيرة للأعراض خارج الهرمية المرتبطة، H1، تتمتع بعض مضادات مستقبلات الهيستامين ببعض الأدوية المضادة للذهان. يتم إعطاء هذا الدواء عن طريق الحقن لعلاج ردود الفعل العصبية الحادة الناتجة عن مضادات الذهان.

4. تأثيرات مضادة للمسكارين

تتمتع العديد من عوامل الجيل الأول، وخاصة تلك التي تنتمي إلى المجموعات الفرعية من الإيثانولامين والإيثيلينديامين، بتأثيرات مشابهة للأتروبين على مستقبلات المسكارين الطرفية. وقد يكون هذا التأثير مسؤولاً عن بعض الفوائد (غير المؤكدة) المبلغ عنها لسيلان الأنف غير التحسسي، ولكنه قد يسبب أيضًا احتباس البول وعدم وضوح الرؤية

5. إجراءات حجب مستقبلات الأدرينالية

وخاصة تلك الموجودة في المجموعة الفرعية من H1، يمكن إثبات التأثيرات المثبطة لمستقبلات ألفا للعديد من مضادات الهيستامين. الفينوثيازين، على سبيل المثال، بروميثازين

قد يؤدي هذا الإجراء إلى انخفاض ضغط الدم الانتصابي لدى الأفراد المعرضين لذلك. ولا يشكل حصار مستقبلات بيتا أهمية كبيرة

6. إجراءات منع السيروتونين

وقد تم إثبات تأثيرات قوية في حجب مستقبلات السيروتونين لبعض مضادات الهيستامين من الجيل الأول، وخاصة السيبروهيبتادين. يتم الترويج لهذا الدواء كعامل مضاد للسيروتونين ويتم مناقشته مع تلك المجموعة الدوائية. ومع ذلك، فإن تركيبته تشبه تركيب مضادات الهيستامين من مجموعة الفينوثيازين، وهو عامل قوي في حجب مستقبلات الهيستامين من الجيل الأول

7. التخدير الموضعي

إن العديد من مضادات مستقبلات الهيستامين من الجيل الأول هي مواد مخدرة موضعية قوية. فهي تسد قنوات الصوديوم في الأغشية القابلة للإثارة بنفس الطريقة التي تسد بها البروكايين والليدوكائين. إن الديفينهيدرامين والبروميثازين أقوى في الواقع من البروكايين كمخدرات موضعية. وهي تستخدم أحياناً لإنتاج التخدير الموضعي للمرضى الذين يعانون من حساسية تجاه أدوية التخدير الموضعي التقليدية. كما أن عددًا صغيرًا من هذه العوامل يسد قنوات البوتاسيوم؛ وسوف نناقش هذا الإجراء أدناه (انظر قسم السمية).

8. أفعال أخرى

مثل السيتريزين، تمنع إطلاق الخلايا البدينة للهيستامين وبعض الوسائط الأخرى، H1 بعض مضادات مستقبلات الهيستامين (انظر أدناه). الآلية H4 وقد يعكس تأثير مستقبلات الهيستامين H1 للالتهاب. لا يرجع هذا التأثير إلى حصار مستقبلات الهيستامين غير مفهومة تمامًا ولكنها قد تلعب دورًا في التأثيرات المفيدة لهذه الأدوية في علاج الحساسية مثل التهاب الأنف أو الحكة. وقد ثبت أن (مثل تيرفينادين وأكريفاستين) تمنع ناقل البروتين السكري الموجود في الخلايا السرطانية H1 بعض مضادات مستقبلات الهيستامين وظهارة الأمعاء والشعيرات الدموية في الدماغ. أهمية هذا التأثير غير معروفة.

H1 علم الصيدلة السريرية لمضادات مستقبلات الهيستامين

الاستخدامات السريرية

تُستخدم حاصرات مستقبلات الهيستامين من الجيل الأول بشكل شائع في الصيدليات التي لا تحتاج إلى وصفة طبية. ويساهم انتشار الحالات التحسسية والسلامة النسبية للأدوية في هذا الاستخدام المفرط. ومع ذلك، فإن حقيقة أنها تسبب التهذئة تساهم في استخدام العوامل الأقدم (مثل الدوكسيلامين والديفينهيدرامين) كمساعدات للنوم أثناء الليل فضلاً عن زيادة استخدام مضادات الهيستامين من الجيل الثاني التي لا تحتاج إلى وصفة طبية لتجنب التأثير المهدئ.

أ. ردود الفعل التحسسية

هي الأدوية الأولى المستخدمة لمنع أو علاج أعراض الحساسية. في التهاب الأنف التحسسي H1 غالبًا ما تكون مضادات الهيستامين هي الأدوية الثانية بعد الجلوكوكورتيكويدات التي يتم إعطاؤها عن طريق رذاذ الأنف. في H1 (حمى القش)، تكون مضادات الهيستامين هي الأدوية المفضلة وغالبًا ما تكون فعالة جدًا H1 الشرى، حيث يكون الهيستامين غالبًا الوسيط الأساسي، تكون مضادات الهيستامين غير H1 إذا تم إعطاؤها قبل التعرض. ومع ذلك، في الربو القصبي، الذي ينطوي على العديد من الوسطاء، تكون مضادات الهيستامين فعالة إلى حد كبير.

قد يحدث الوذمة الوعائية نتيجة لإطلاق الهيستامين، ولكن يبدو أن الكينينات الببتيدية التي لا تتأثر بالعوامل المضادة للهيستامين تستمر في التسبب في الوذمة الوعائية. وفي حالة التهاب الجلد التأتبي، تُستخدم الأدوية المضادة للهيستامين مثل ديفينهيدرامين في H1 محل مضادات الهيستامين H4 الغالب بسبب تأثيرها المهدئ، مما يقلل من الشعور بالحكة. وقد تحل مضادات الهيستامين حالة التهاب الجلد التأتبي (انظر أدناه).

المستخدمة لعلاج الحالات التحسسية مثل حمى القش بهدف تقليل التأثيرات المهدئة؛ H1 عادةً ما يتم اختيار مضادات الهيستامين في الولايات المتحدة الأمريكية، تعد الألكيلامينات والجيل الثاني من الأدوية غير المهدئة هي الأدوية الأكثر استخدامًا. ومع ذلك، فإن التأثير المهدئ والفعالية العلاجية للأدوية المختلفة تختلف بشكل كبير بين الأفراد. بالإضافة إلى ذلك، قد تتضاءل الفعالية السريرية لمجموعة واحدة مع الاستمرار في الاستخدام، وقد يؤدي التحول إلى مجموعة أخرى إلى استعادة فعالية الدواء لأسباب لم يتم تفسيرها حتى الآن.

تُستخدم مضادات الهيستامين من الجيل الثاني بشكل أساسي لعلاج التهاب الأنف التحسسي والشرى المزمن. وقد أشارت العديد من المقارنات المزدوجة التعمية مع العوامل الأقدم (مثل الكلورفينيرامين) إلى فعالية علاجية متساوية تقريبًا. ومع ذلك، فإن التخدير

والتدخل في التشغيل الآمن للآلات، والذي يحدث في حوالي 50% من الأشخاص الذين يتناولون مضادات الهيستامين من الجيل الأول، حدث في حوالي 7% فقط من الأشخاص الذين يتناولون عوامل الجيل الثاني. والأدوية الأحدث أعلى بكثير، حتى في التركيبات العامة التي لا تحتاج إلى وصفة طبية.

B. دوار الحركة واضطرابات الدهليزي

من الجيل الأول هي العوامل الأكثر فعالية المتاحة H1 يعد سكوبولامين (انظر الفصل 8) وبعض مضادات مستقبلات الهيستامين للوقاية من دوار الحركة.

الأدوية المضادة للهيستامين التي تتمتع بأكبر قدر من الفعالية في هذا التطبيق هي ديفينهيدرامين وبروميثازين. ديمينهيدرينات، الذي يتم الترويج له حصريًا تقريبًا لعلاج دوار الحركة، هو ملح ديفينهيدرامين وله فعالية مماثلة. كما أن البيبيرازينات (سيكليزين وميكليزين) لها نشاط كبير في منع دوار الحركة وهي أقل تخديراً من ديفينهيدرامين في معظم المرضى. الجرعة هي نفس الجرعة الموصى بها أكثر فعالية في منع دوار الحركة عند دمجها مع H1 للاضطرابات التحسسية (انظر الجدول 16-2). كل من سكوبولامين ومضادات الإيفيدرين أو الأمفيتامين.

وقد زعم أن مضادات الهيستامين الفعالة في الوقاية من دوار الحركة مفيدة أيضًا في متلازمة منيير، ولكن فعاليتها في الحالة الأخيرة لم يتم إثباتها.

C. الغثيان والقيء أثناء الحمل

لاستخدامها في علاج "غثيان الصباح". وقد تم H1 وقد أجريت دراسات على العديد من الأدوية المضادة لمستقبلات الهيستامين سحب مشتقات البيبيرازين من هذا الاستخدام عندما ثبت أن لها تأثيرات مشوهة في القوارض. وتم الترويج للدوكسيلامين، وهو أحد الإيثانولامين، لاستخدامه في هذا الاستخدام كمكون من مكونات البندكتين، وهو دواء يصرف H1 مضادات مستقبلات الهيستامين بوصفة طبية ويحتوي أيضًا على البيريدوكسين. وقد تم نشر التأثيرات المشوهة المحتملة للدوكسيلامين على نطاق واسع في الصحافة العامة بعد عام 1978 نتيجة لتقارير حالات قليلة عن تشوهات الأجنة التي حدثت بعد تناول الأم للبندكتين. ومع ذلك، لم تكشف العديد من الدراسات الاستشرافية الكبيرة عن أي زيادة في حالات العيوب الخلقية، مما يبرر إعادة تقديم منتج مماثل

سمية

أعلاه. وقد تم استخدام العديد من هذه H1 تم وصف الطيف الواسع من التأثيرات غير المضادة للهيستامين لمضادات الهيستامين. التأثيرات (التهدئة، التأثير المضاد للمسكارين) لأغراض علاجية، وخاصة في العلاجات المتاحة دون وصفة طبية (انظر الفصل 64) ومع ذلك، فإن هذين التأثيرين يشكلان أكثر التأثيرات غير المرغوب فيها شيوعًا عند استخدام هذه الأدوية لحجب مستقبلات الهيستامين الطرفية.

تشمل التأثيرات السامة الأقل شيوعًا للاستخدام الجهازي الإثارة والتشنجات عند الأطفال وانخفاض ضغط الدم الانتصابي تشبه تأثيرات الجرعة الزائدة H1 والاستجابات التحسسية. تعد حساسية الدواء شائعة نسبيًا بعد الاستخدام الموضعي لمضادات الجهازية الشديدة من العوامل القديمة تأثيرات الجرعة الزائدة من الأترويين ويتم علاجها بنفس الطريقة (انظر الفصلين 8 و 58). قد تؤدي الجرعة الزائدة من أستيميزول أو تيرفينادين إلى عدم انتظام ضربات القلب؛ قد يحدث نفس التأثير عند الجرعة العادية عن طريق التفاعل مع مثبطات الإنزيم (انظر تفاعلات الأدوية). لم تعد هذه الأدوية تُسوق في الولايات المتحدة

تفاعلات الأدوية

، وقد حدثت اضطرابات نظم القلب البطيني المميتة لدى العديد من المرضى الذين تناولوا أيًا من العوامل المبكرة من الجيل الثاني تيرفينادين أو أستيميزول، بالاشتراك مع كيتوكونازول أو إيتراكونازول أو المضادات الحيوية من مجموعة الماكروليد مثل إريثروميسين وتسبب زيادة كبيرة في CYP3A4 تعمل هذه الأدوية المضادة للميكروبات على تثبيط عملية التمثيل الغذائي للعديد من الأدوية بواسطة في القلب والتي تساهم في (IKR) HERG تركيزات مضادات الهيستامين في الدم. وتتضمن آلية هذه السمية حصار قنوات البوتاسيوم إعادة استقطاب جهد الفعل (انظر الفصل 14). والنتيجة هي إطالة وتغيير في شكل جهد الفعل، وتؤدي هذه التغييرات إلى اضطرابات نظم القلب. وقد تم سحب كل من تيرفينادين وأستيميزول من السوق الأمريكية اعترافًا بهذه المشاكل. وفي حالة توفرهما، يجب اعتبار تيرفينادين وأستيميزول موانعًا للمرضى الذين يتناولون كيتوكونازول أو إيتراكونازول أو الماكروليدات والمرضى الذين يعانون من أمراض. وأثبت أنه يزيد مستويات تيرفينادين في الدم بشكل كبير CYP3A4 الكبد. كما أن عصير الجريب فروت يثبط أيضًا

التي تسبب تخديرًا كبيرًا، فإن الاستخدام المتزامن لأدوية أخرى تسبب تثبيط الجهاز العصبي H1 بالنسبة لمضادات الهيستامين المركزي ينتج عنه تأثيرات مضافة ويمنع استخدامه أثناء القيادة أو تشغيل الآلات. وعلى نحو مماثل، فإن التأثيرات الحجبية اللاإرادية لمضادات الهيستامين القديمة تضاف إلى تأثيرات الأدوية المضادة للمسكارين والحاصرات ألفا

H2-RECEPTOR ANTAGONISTS

استند تطوير مضادات مستقبلات الهيستامين 2 إلى ملاحظة مفادها أن مضادات مستقبلات الهيستامين 1 ليس لها تأثير على إفراز الحمض الناتج عن الهيستامين في المعدة. وقد أدى التلاعب الجزيئي بجزيء الهيستامين إلى إنتاج أدوية تمنع إفراز الحمض ولا تسبب تأثيرات مضادة أو مناهضة لمستقبلات الهيستامين 1. ومثلها كمثل مستقبلات الهيستامين الأخرى، فإن مستقبلات الهيستامين 2 تظهر نشاطًا تكوينيًا، وبعض مضادات مستقبلات الهيستامين 2 هي مضادات معاكسة

أدى ارتفاع معدل انتشار مرض القرحة الهضمية إلى خلق اهتمام كبير بالإمكانات العلاجية لمضادات مستقبلات الهيستامين 2 عند اكتشافها لأول مرة

على الرغم من أن هذه العوامل ليست الأكثر فعالية المتاحة، فإن قدرتها على تقليل إفراز حمض المعدة بسُمية منخفضة للغاية جعلتها تحظى بشعبية كبيرة كمستحضرات بدون وصفة طبية. تتم مناقشة هذه الأدوية بالتفصيل في الفصل 62

H3- & H4-RECEPTOR ANTAGONISTS

حاليًا للاستخدام السريري العام، إلا أن هناك اهتمامًا كبيرًا بإمكانياتها H4 أو H3 على الرغم من عدم توفر ربيطات انتقائية لمستقبلات ذات قيمة في اضطرابات النوم، والنوم القهري، والسمنة، والاضطرابات H3 العلاجية. قد تكون الربيطات الانتقائية لمستقبلات يقلل من دورات النوم لدى الفئران الطافرة، H3 الإدراكية والنفسية. وقد ثبت أن عقار تيبروليزانت، وهو منشط عكسي لمستقبلات H3، ومع ذلك H3 و H1 والبشر المصابين بالنوم القهري. وقد ثبت أن زيادة السمنة تحدث لدى الفئران التي فقدت جينات مستقبلات تغذية من التغذية لدى نماذج الفئران البدنية. وكما ذكرنا في الفصل 29، فإن العديد من الأدوية H3 فإن منشطات عكس مستقبلات (وتسبب زيادة الوزن) H3 المضادة للذهان غير التقليدية لها تقارب كبير لمستقبلات

بإمكانية في الحالات H4 تتمتع حاصرات H4. لديها أيضًا تقارب لمستقبل H3 فإن بعض ربيطات H3 و H4 نظرًا للتشابه بين مستقبلات الانتقائية H4 الالتهابية المزمنة مثل الربو، حيث تلعب الخلايا الحمضية والخلايا البدنية دورًا بارزًا. لم تتم الموافقة على استخدام ربيطة H4، على سبيل المثال، ديفينهيدرامين (H1 في البشر، ولكن بالإضافة إلى عوامل البحث المدرجة في الجدول 1-16، فإن العديد من حاصرات قد تكون مفيدة H4 سيتيريزين، لوراتادين) تُظهر بعض التقارب لهذا المستقبل. اقترحت العديد من الدراسات أن مضادات مستقبلات في التهاب الجلد التأتبي، والحكة، والربو، والتهاب الأنف التحسسي، وحالات الألم

SEROTONIN (5-HYDROXYTRYPTAMINE)

كان من المعروف أنه عندما يُسمح للدم بالتجلط، يتم إطلاق مادة قابضة للأوعية، (5HT) قبل التعرف على 5هيدروكسي تريبتامين الدموية (منشطة) من الجلطة إلى المصل. كانت هذه المادة تسمى السيروتونين. أثبتت الدراسات المستقلة وجود منبه للعضلات الملساء في الغشاء المخاطي المعوي. كان هذا يسمى إنترامين. أدى تخليق 5هيدروكسي تريبتامين في عام 1951 إلى التعرف على السيروتونين والإنترامين باعتبارهما نفس المستقبل لـ 5هيدروكسي تريبتوفان

السيروتونين هو ناقل عصبي مهم، وهو هرمون موضعي في الأمعاء، ومكون لعملية تخثر الصفائح الدموية، ويُعتقد أنه يلعب دورًا في الصداق النصفي والعديد من الحالات السريرية الأخرى، بما في ذلك متلازمة الكارسينويد. هذه المتلازمة هي مظهر غير عادي من أورام

الكارسينويد، وهي ورم خبيث من خلايا الكروموفين المعوية. في المرضى الذين لا يمكن استئصال الورم جراحياً، قد يشكل مضاد السيروتونين علاجاً مفيداً.

BASIC PHARMACOLOGY OF SEROTONIN

الكيمياء والحركية الدوائية

مثل الهيستامين، يتم توزيع السيروتونين على نطاق واسع في الطبيعة، حيث يوجد في أنسجة النباتات والحيوانات والسموم عن طريق هيدروكسيل حلقة الإندول متبوعاً بإزالة Ltryptophan واللسعات. يتم تصنيفه في الأنظمة البيولوجية من الحمض الأميني الكربوكسيل من الحمض الأميني (الشكل 2-16)

بواسطة تريبتوفان هيدروكسيلاز 1 هو الخطوة التي تحدد المعدل ويمكن منعه بواسطة الكلوروفينيل ألانين C5 إن الهيدروكسيل في الكلوروأمفيتامين. وقد تم استخدام هذه العوامل تجريبياً لتقليل تخليق السيروتونين في متلازمة الكارسينويد (؛ فينكلونين PCPA)، ولكنها سامة للغاية للاستخدام السريري العام. تمت الموافقة على تيلوتريستات إيثيل، وهو مثبط هيدروكسيلاز نشط عن طريق الفم لعلاج الإسهال الناتج عن ورم الكارسينويد.

الشكل 2-16

تركيب السيروتونين والميلاتونين من الليتريتوفان

بعد التخليق، يتم تخزين الأمين الحر في حويصلات أو يتم إبطال نشاطه بسرعة، وعادة ما يتم ذلك عن طريق الأكسدة بواسطة في الغدة الصنوبرية، يعمل السيروتونين كمقدمة للميلاتونين، وهو هرمون منشط للخلايا الصبغية. (MAO) أوكسيداز أحادي الأمين وله تأثيرات معقدة في العديد من الأنسجة. في الثدييات (بما في ذلك البشر)، يوجد أكثر من 90٪ من السيروتونين في الجسم في خلايا الكرومافين المعوية في الجهاز الهضمي. في الدم، يوجد السيروتونين في الصفائح الدموية، والتي تكون قادرة على تركيز الأمين عن طريق المشابهة لتلك الموجودة في غشاء النهايات العصبية السيروتونينية. بمجرد نقله إلى الصفائح (SERT) آلية نقل السيروتونين النشطة يتم حظره بواسطة ريزيرين. يوجد (VAT) في الحويصلات بواسطة ناقل مرتبط بالحويصلات HT الدموية أو النهايات العصبية، يتركز 5 السيروتونين أيضًا في نوى النخاع الشوكي في جذع الدماغ، والتي تحتوي على أجسام خلوية من الخلايا العصبية السيروتونينية التي تقوم بتصنيع وتخزين وإطلاق السيروتونين كناقل. يمكن استنفاد السيروتونين المخزن بواسطة الريزيرين بنفس الطريقة التي يستنفد بها هذا الدواء الكاتيكولامينات من الحويصلات في الأعصاب الأدرينالية ونخاع الغدة الكظرية (انظر الفصل 6)

تشارك الخلايا العصبية السيروتونينية في الدماغ في العديد من الوظائف المنتشرة مثل المزاج والنوم والشهية وتنظيم درجة الحرارة فضلاً عن إدراك الألم وتنظيم ضغط الدم والقيء (انظر الفصل 21). يشارك السيروتونين بوضوح في الاكتئاب النفسي (انظر الفصل 30) ويبدو أيضًا أنه يشارك في حالات مثل القلق والصداع النصفي. توجد الخلايا العصبية السيروتونينية في الجهاز العصبي المعوي (30) للجهاز الهضمي وحول الأوعية الدموية. في القوارض (ولكن ليس في البشر)، يوجد السيروتونين أيضًا في الخلايا البدينة

إن وظيفة السيروتونين في الخلايا المعوية الكرومافينية ليست مفهومة بالكامل. تقوم هذه الخلايا بتخليق السيروتونين، وتخزين الأمين ومواد أخرى في حبيبات، وتطلق السيروتونين استجابة للمحفزات الميكانيكية (ATP) في مركب مع ثلاثي فوسفات الأدينوزين المختلفة في الأمعاء (انظر الفصل 62). ينتشر HT والعصبية. يتفاعل هذا السيروتونين بطريقة باراكينية مع العديد من مستقبلات 5 بعض السيروتونين المنطلق في الأوعية الدموية ويتم امتصاصه وتخزينه في الصفائح الدموية

ويتم أكسدة المنتج الوسيط، 5هيدروكسي إندول أسيتالدهيد، بواسطة ألدهيد، MAO يتم استقلاب السيروتونين بواسطة هو HIAA في البشر الذين يتناولون نظامًا غذائيًا طبيعيًا، فإن إفراز 5. (5HIAA) ديهيدروجينيز إلى حمض 5هيدروكسي إندول أسيتيك على مدار 24 ساعة كاختبار تشخيصي للأورام التي تنتج كميات زائدة HIAAمقياس لتخليق السيروتونين. لذلك، يمكن استخدام إفراز 5 من السيروتونين، وخاصة الورم الكارسينويدي. تحتوي بعض الأطعمة (مثل الموز) على كميات كبيرة من السيروتونين أو أسلافه ويجب حظرها أثناء مثل هذه الاختبارات التشخيصية

الديناميكية الدوائية

A. آليات العمل

يمارس السيروتونين العديد من الأفعال، ومثل الهيستامين، يُظهر العديد من الاختلافات بين الأنواع، مما يجعل التعميمات صعبة. تتم وساطة أفعال السيروتونين من خلال عدد كبير بشكل ملحوظ من مستقبلات غشاء الخلية. مستقبلات السيروتونين التي تم وصفها تلك التي أعطيت الأرقام من 1 إلى HT حتى الآن مدرجة في الجدول 3-16. تم تحديد سبع عائلات من الأنواع الفرعية لمستقبلات 5

سته منها تنطوي على مستقبلات مقترنة بالبروتين ج من النوع المعتاد من السيرنتين عبر الغشاء السبعة وواحدة قناة أيونية، (7) هو عضو في عائلة النيكوتيني من بروتينات قنوات الصوديوم والبوتاسيوم (5HT3) مرتبطة. المستقبل الأخير

الجدول 3-16

الأنواع الفرعية لمستقبلات السيروتونين المعترف بها حاليًا. (انظر أيضًا الفصل 21)

Receptor Subtype	Distribution	Postreceptor Mechanism	Partially Selective Agonists	Partially Selective Antagonists
5-HT _{1A}	Raphe nuclei, hippocampus	G _i , ↓ cAMP	8-OH-DPAT, ¹ repinotan	WAY1006351
5-HT _{1B}	Substantia nigra, globus pallidus, basal ganglia	G _i , ↓ cAMP	Sumatriptan, L694247 ¹	
5-HT _{1D}	Brain	G _i , ↓ cAMP	Sumatriptan, eletriptan	
5-HT _{1E}	Cortex, putamen	G _i , ↓ cAMP		
5-HT _{1F}	Cortex, hippocampus	G _i , ↓ cAMP	Lasmiditan	
5-HT _{1P}	Enteric nervous system	G _o , slow EPSP	5-Hydroxyindalpine	Renzapride
5-HT _{2A}	Platelets, smooth muscle, cerebral cortex	G _q , ↑ IP ₃	α-Methyl-5-HT, DOI ₁	Ketanserin
5-HT _{2B}	Stomach fundus	G _q , ↑ IP ₃	α-Methyl-5-HT, DOI ₁	RS1274451
5-HT _{2C}	Choroid, hippocampus, substantia nigra	G _q , ↑ IP ₃	α-Methyl-5-HT, DOI ₁ , ¹ lorcaserin	Mesulergine
5-HT ₃	Area postrema, sensory and enteric nerves	Receptor is an Na ⁺ /K ⁺ ion channel	2-Methyl-5-HT, mchlorophenylbiguanide	Granisetron, ondansetron, others

5-HT ₄	CNS and myenteric neurons, smooth muscle	G _s , ↑ cAMP	BIMU8,1 renzapride, metoclopramide	GR1138081
5-HT _{5A,B}	Brain	↓ cAMP		
5-HT _{6,7}	Brain	G _s , ↑ cAMP		Clozapine (5-HT ₇)

Alexander SPH، Mathie A، Peters JA: Guide to receptors and channels (GRAC). Br J Pharmacol 2011;164 (Suppl 1):S16–17، 116–117. cAMP، أحادي فوسفات، ثلاثي فوسفات الإينوزيتول، IP3 الجهد الإثارة بعد المشبكية؛ EPSP الأدينوزين الحلقي؛

B. تأثيرات على الأنسجة والأعضاء

1. الجهاز العصبي.

يوجد السيروتونين في مجموعة متنوعة من المواقع في الدماغ. تتم مناقشة دوره كناقل عصبي وعلاقته بأفعال الأدوية التي تعمل في الجهاز العصبي المركزي في الفصلين 21 و 30. السيروتونين هو أيضًا مقدمة للميلاتونين في الغدة الصنوبرية (انظر الشكل 16-2؛ انظر يخضع حاليًا للتجارب السريرية، له بعض التأثير المضاد HT1A وهو منشط 5، Repinotan المربع: علم الأدوية الميلاتونين). يبدو أن للألم عند جرعات أعلى مع عكس الاكتئاب التنفسي الناجم عن المواد الأفيونية

علم الأدوية الميلاتونين

الميلاتونين هو نايتيل 5 ميثوكسي تريبتامين (انظر الشكل 16-2)، وهو منتج بسيط من السيروتونين الميثوكسيلي والنايسيتيلي يوجد في الغدة الصنوبرية. يتم إنتاجه وإطلاقه في المقام الأول في الليل ويبدو أنه يلعب دورًا في الدورة النهارية للحيوانات وسلوك، النوم واليقظة لدى البشر. تم تحديد مستقبلات الميلاتونين في الجهاز العصبي المركزي والعديد من الأنسجة الطرفية. في الدماغ في أغشية الخلايا العصبية في النواة فوق التصالب البصري في منطقة تحت المهاد، وهي منطقة MT1 و MT2 توجد مستقبلات عبر الغشاء السبعة. نتيجة Gi عبارة عن مستقبلات مقترنة بروتين MT1 و MT2. مرتبطة - من تجارب الآفات - بالإيقاع اليومي هو إنزيم؛ الارتباط بهذا الجزيء له دور فسيولوجي غير MT3، ارتباط المستقبلات هي تثبيط أدنيلات سيكليز. المستقبل الثالث مرتبطًا MT2 إلى النعاس، في حين قد يكون مستقبل MT1 محدد بشكل جيد، ربما يتعلق بضغط العين. يؤدي تنشيط مستقبل بمزامنة الضوء والظلام للساعة البيولوجية. كما تم ربط الميلاتونين أيضًا باستقلاب الطاقة والسمنة، كما أن تناول العامل يقلل من وزن الجسم في نماذج حيوانية معينة. ومع ذلك، فإن دوره في هذه العمليات غير مفهوم جيدًا، ولا يوجد دليل على أن الميلاتونين نفسه له أي قيمة في السمنة لدى البشر. تشير دراسات أخرى إلى أن الميلاتونين له تأثيرات مضادة للموت الخلوي في النماذج التجريبية. تشير الأبحاث الحديثة إلى تورط مستقبلات الميلاتونين في الاضطرابات الاكتئابية. قد يستجيب الأرق المرتبط باضطراب طيف التوحد للميلاتونين

يتم الترويج للميلاتونين تجاريًا كمساعد للنوم من قبل صناعة المكملات الغذائية (انظر الفصل 65). تدعم الأدبيات الواسعة استخدامه في تحسين اضطراب الرحلات الجوية الطويلة. لهذا الغرض، يتم استخدامه بجرعات فموية تتراوح من 05 إلى 5 مجم

معتمد لعلاج الأرق طبيًا. لا MT2 و MT1 وعادةً ما يتم إعطاؤه في وقت النوم المقصود. راملتيون هو منشط انتقائي لمستقبلات يسبب هذا الدواء الإدمان (ليس مادة خاضعة للرقابة)، ويبدو أنه أكثر فعالية من الميلاتونين (ولكن أقل فعالية من البنزوديازيبينات) يبلغ عمر النصف CYP1A2 ولا ينبغي استخدامه في الأفراد الذين يتناولون مثبطات P450 كمنوم. يتم استقلابه بواسطة إنزيمات له من 1 إلى 3 ساعات ومستقلب نشط يبلغ عمر النصف له ما يصل إلى 5 ساعات. قد يزيد راملتيون من مستويات هرمون الأحدث والذي تمت الموافقة عليه لعلاج اضطراب النوم والاستيقاظ MT2 و MT1 هو أحد محفزات Tasimelteon. البرولاكتين HT2B ومضاد ضعيف لمستقبلات 5 MT2 و MT1 وهو محفز لمستقبلات Agomelatine غير المستمر لمدة 24 ساعة. أما فقد تمت الموافقة عليه في أوروبا للاستخدام في علاج اضطراب الاكتئاب الشديد، HT2C و5

في الجهاز الهضمي وفي مركز القيء في النخاع في منعكس القيء (انظر الفصل 62). وهي مهمة بشكل خاص في HT3 تشارك مستقبلات 5 أيضًا أدوارًا مهمة في HT4 و HT1P5 القيء الناجم عن المحفزات الكيميائية مثل أدوية العلاج الكيميائي للسرطان. تلعب مستقبلات 5 وظيفة الجهاز العصبي المعوي

مثل الهيستامين، السيروتونين هو منبه قوي للألم والحكة النهايات العصبية الحسية وهو مسؤول عن بعض الأعراض التي تسببها لسعات الحشرات والنباتات. بالإضافة إلى ذلك، السيروتونين هو منشط قوي للنهايات الحساسة للكيمواويات الموجودة في فراش على هذه النهايات العصبية الواردة بالمنعكس الكيميائي (المعروف أيضًا HT3 الأوعية الدموية التاجية. يرتبط تنشيط مستقبلات 5 باسم منعكس بيزولدياريس). تتكون الاستجابة المنعكسة من بطء القلب وانخفاض ضغط الدم بشكل ملحوظ، والدور الفسيولوجي لها غير مؤكد. يتم التوسط في بطء القلب عن طريق تدفق العصب المبهم إلى القلب ويمكن منعه بواسطة الأترويين. انخفاض ضغط الدم هو نتيجة لانخفاض الناتج القلبي الناتج عن بطء القلب. يمكن لمجموعة متنوعة من العوامل الأخرى تنشيط منعكس المستقبل الكيميائي. وتشمل هذه الأدوية منبهات مستقبلات الكولين النيكوتينية وبعض الجلوكوسيدات القلبية، على سبيل المثال، أواباين

على الرغم من عدم وجود الخلايا العصبية السيروتونينية أسفل موقع الإصابة في النخاع الشوكي للبالغين، فإن النشاط التكويني يقلل من تشنج العضلات الهيكلية بعد هذا HT2 قد يلعب دورًا بعد مثل هذه الإصابة - يبدو أن إعطاء مثبطات HT 5 لمستقبلات 5 النوع من الإصابة

2. الجهاز التنفسي

يملك السيروتونين تأثيرًا منشطًا مباشرًا صغيرًا على العضلات الملساء في القصبات الهوائية لدى البشر الطبيعيين، ربما عن طريق ويبدو أيضًا أنه يسهل إطلاق الأستيل كولين من النهايات العصبية المبهمة في القصبات الهوائية. وفي المرضى HT2A مستقبلات 5 المصابين بمتلازمة الكارسينويد، تحدث نوبات من تضيق القصبات الهوائية استجابة لمستويات مرتفعة من الأمين أو الببتيدات التي

يتم إطلاقها من الورم. وقد يسبب السيروتونين أيضًا فرط التنفس نتيجة لرد فعل المستقبل الكيميائي أو تحفيز النهايات العصبية الحسية في القصبات الهوائية.

3. الجهاز القلبي الوعائي

وفي البشر، يعتبر HT2 يسبب السيروتونين انقباض العضلات الملساء للأوعية الدموية بشكل مباشر، وذلك من خلال مستقبلات 5 السيروتونين من المواد المقبضة للأوعية الدموية القوية باستثناء العضلات الهيكلية والقلب، حيث يعمل على توسيع الأوعية الدموية.

وجود خلايا بطانة الأوعية الدموية. عندما تتلف البطانة، تضيق HT يتطلب جزء على الأقل من توسع الأوعية الدموية الناجم عن 5 وكما ذكرنا سابقًا، يمكن أن يؤدي السيروتونين أيضًا إلى تباطؤ القلب الانعكاسي عن طريق تنشيط HT. الأوعية التاجية بواسطة 5 على نهايات الأعصاب المستقبلية الكيميائية. غالبًا ما يُرى استجابة ضغط الدم ثلاثية الطور بعد حقن السيروتونين HT3 مستقبلات 5 في الحيوانات التجريبية. في البداية، يحدث انخفاض في معدل ضربات القلب، والنتاج القلبي، وضغط الدم بسبب استجابة المستقبل الكيميائي. بعد هذا الانخفاض، يرتفع ضغط الدم نتيجة لتضييق الأوعية الدموية. المرحلة الثالثة هي مرة أخرى انخفاض في ضغط الدم يُعزى إلى توسع الأوعية الدموية في الأوعية التي تغذي العضلات الهيكلية. على النقيض من ذلك، تبدو الأوعية الرئوية والكولية حساسة للغاية لتأثير السيروتونين المضيق للأوعية الدموية.

HT4، HT2 5 و HT1A 5 الذي يعمل على مستقبلات 5، HT تشير الدراسات التي أجريت على الفئران التي فقدت جينها إلى أن 5، باعتلال الصمامات HT2B ضروري للتطور الطبيعي لقلب الجنين. من ناحية أخرى، يرتبط التعرض المزمن للبالغين لمستقبلات 5 HT2B محمية من تضخم القلب. تشير الدراسات الأولية إلى أن مضادات HT2B وتكون الفئران البالغة التي تفتقر إلى جين مستقبل 5. يمكن أن تمنع تطور ارتفاع ضغط الدم الرئوي في النماذج الحيوانية.

كما يعمل السيروتونين على تضيق الأوردة، ويبدو أن تضيق الأوردة مع زيادة ملء الشعيرات الدموية هو المسؤول عن الاحمرار الذي يُلاحظ بعد تناول السيروتونين أو إطلاقه من ورم كارسينويد. وللسيروتونين تأثيرات كرونوتروبيكية وتقلصية إيجابية مباشرة صغيرة على القلب، والتي ربما لا تكون ذات أهمية سريرية. ومع ذلك، فإن ارتفاع مستوى السيروتونين في الدم لفترة طويلة (الذي يحدث في متلازمة الكارسينويد) يرتبط بالتغيرات المرضية في الشغاف (التليف تحت البطيني)، والتي قد تؤدي إلى خلل في الصمامات أو الكهرياء.

وعلى النقيض من التجمع الذي يحدث أثناء HT2 يتسبب السيروتونين في تجمع الصفائح الدموية عن طريق تنشيط مستقبلات 5 تكوين الجلطة الدموية الطبيعية، لا يصاحب هذه الاستجابة إطلاق السيروتونين المخزن في الصفائح الدموية. والدور الفسيولوجي لهذا التأثير غير واضح.

4. الجهاز الهضمي

السيروتونين منه قوي للعضلات الملساء في الجهاز الهضمي، حيث يزيد من قوة العضلات ويسهل حركة الأمعاء. ويحدث هذا التأثير بالإضافة إلى التأثير المحفز على الخلايا العقدية الموجودة HT2 نتيجة للتأثير المباشر للسيروتونين على مستقبلات العضلات الملساء 5 في HT4 أيضاً. ويؤدي تنشيط مستقبلات 5 HT7 و5 HT1A في الجهاز العصبي المعوي (انظر الفصل 6). وقد تشارك مستقبلات 5 الجهاز العصبي المعوي إلى زيادة إطلاق الأسيتيل كولين وبالتالي يتوسط التأثير المعزز للحركة أو "الحركي" لمنشطات السيروتونين الانتقائية مثل سيسابريد. وهذه العوامل مفيدة في العديد من اضطرابات الجهاز الهضمي (انظر الفصل 62). ويرتبط الإفراط في إنتاج السيروتونين (والمواد الأخرى) في الورم السرطاني بالإسهال الشديد. ولا يؤثر السيروتونين إلا قليلاً على الإفرازات المعوية، والتأثيرات التي يحدثها تكون مثبطة بشكل عام.

5. العضلات الهيكلية والعين

على أغشية العضلات الهيكلية، ولكن دورها الفسيولوجي غير مفهوم. وكما تمت مناقشته في المربع، فإن HT2 توجد مستقبلات 5 متلازمة السيروتونين مرتبطة بانقباضات العضلات الهيكلية وتتسارع عند إعطاء مثبطات أكسيداز أحادي الأمين مع منبهات وعلى (؛ انظر الفصل 30 SSRI). وخاصة مضادات الاكتئاب من فئة مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية الرغم من أن ارتفاع درجة حرارة الجسم في متلازمة السيروتونين ينتج عن الانقباض المفرط للعضلات، إلا أن متلازمة السيروتونين ربما تكون ناجمة عن تأثير الجهاز العصبي المركزي لهذه الأدوية (الجدول 4-16 والمربع: متلازمة السيروتونين والمتلازمات المماثلة)

الجدول 4-16

خصائص متلازمة السيروتونين ومتلازمات ارتفاع الحرارة الأخرى

Syndrome	Precipitating Drugs	Clinical Presentation	Therapy ¹
Serotonin syndrome	SSRIs, second-generation antidepressants, MAOIs, linezolid , tramadol , meperidine , fentanyl , ondansetron , sumatriptan , MDMA, LSD, St. John's wort, ginseng	Hypertension, hyperreflexia, tremor, clonus, hyperthermia, hyperactive bowel sounds, diarrhea, mydriasis, agitation, coma; onset within hours	Sedation (benzodiazepines), paralysis, intubation, and ventilation; consider 5-HT ₂ block with cypheptadine or chlorpromazine
Neuroleptic malignant syndrome	D ₂ -blocking antipsychotics	Acute severe parkinsonism; hypertension, hyperthermia, normal or reduced bowel sounds; onset over 1–3 days	Diphenhydramine (parenteral), cooling if temperature is very high, sedation with benzodiazepines

Malignant hyperthermia	Volatile anesthetics, succinylcholine	Hyperthermia, muscle rigidity, hypertension, tachycardia; onset within minutes	Dantrolene, cooling
------------------------	---------------------------------------	--	---------------------

يجب التوقف عن تناول الأدوية المسببة للمرض على الفور. العلاج الأولي مكتوب بخط عريض¹.

ميثيلين ديوكسي ميثامفيتامين (إكستاسي)؛، MDMA ثنائي إيثيل أميد حمض الليسرجيك، مثبطات أكسيداز أحادي الأمين؛، LSD، مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية

متلازمة السيروتونين والمتلازمات المشابهة

يؤدي فرط السيروتونين المشبكي إلى متلازمة خطيرة قد تؤدي إلى الوفاة، ويتم تشخيصها على أساس تاريخ تناول عقار سيروتونين خلال الأسابيع الأخيرة والنتائج الجسدية. وتشارك هذه المتلازمة في بعض الخصائص مع متلازمة الخبيثة المضادة للدهان وفرط الحرارة الخبيث، ولكن الفسيولوجيا المرضية لها وعلاجها مختلفان تمامًا (انظر الجدول 4-16)

كما تشير الأدوية التي تسبب متلازمة السيروتونين، تحدث عندما يؤدي تناول جرعة زائدة من عقار واحد، أو الاستخدام المتزامن لعدة عقاقير، إلى زيادة النشاط السيروتونين في الجهاز العصبي المركزي. وهي حالة يمكن التنبؤ بها وليست فردية، ولكن الأشكال الأخف قد يتم تشخيصها بشكل خاطئ بسهولة. في نماذج الحيوانات التجريبية، يمكن عكس العديد من علامات المتلازمة عن الأخرى أيضًا. لا قيمة لدانترولين، على عكس HT؛ ومع ذلك، قد تشارك مستقبلات HT25 طريق إعطاء مضادات مستقبلات 5 MH. علاج

هو اضطراب فردي وليس من الممكن التنبؤ به ويبدو أنه مرتبط بفرط الحساسية للتأثيرات المسببة لمرض باركنسون NMS إن في الشبكة RYR1 بخلل وراثي في قناة الكالسيوم MH في بعض الأفراد. ويرتبط D2 لمضادات الذهان التي تحجب مستقبلات الساركوبلازمية للعضلات الهيكلية مما يسمح بإطلاق الكالسيوم بشكل غير منضبط من الشبكة الساركوبلازمية عند إعطاء الأدوية (المحفزة (انظر الفصل 27)

تعمل على خفض ضغط العين. ويمكن HT2A تشير الدراسات التي أجريت على نماذج حيوانية للجلكوما إلى أن منبهات مستقبلات 5 المماثلة HT2 منع هذا التأثير بواسطة الكيتانسرين ومضادات مستقبلات 5

CLINICAL PHARMACOLOGY OF SEROTONIN

منبهات السيروتونين

لا توجد تطبيقات سريرية للسيروتونين كدواء. ومع ذلك، فقد ثبتت قيمة العديد من مستقبلات السيروتونين الانتقائية. فقد حظي بالاهتمام باعتباره مضاداً فعالاً للقلق غير البنزوديازيبيني (انظر الفصل 22). ويبدو أن قمع HT1A بوسبيرون، وهو منشط لمستقبلات 5 في الجهاز العصبي المركزي، وكان ديكسفينفلورامين، وهو منشط انتقائي HT2C الشهية يرتبط بعمل المنشط عند مستقبلات 5 يستخدم على نطاق واسع كمضاد للشهية ولكن تم سحبه بسبب اعتلال صمامات القلب. كما وافقت إدارة الغذاء، HT2C للمستقبلات 5 كدواء لفقدان الوزن ولكن تم سحبه (انظر المربع HT2C والدواء على استخدام لوركاسيرين، وهو منشط أكثر انتقائية لمستقبلات 5 (علاج السمنة

علاج السمنة

يُقال إن أغلب أنحاء العالم تشهد "وباء السمنة". وتُظهر الإحصائيات أنه في الولايات المتحدة والعديد من البلدان الأخرى، يعاني إلى 40% من السكان من زيادة في الوزن عن الوزن المثالي، وأن الوزن الزائد (وخاصة الدهون في منطقة البطن) يرتبط غالباً 30% بالمتلازمة الأيضية وزيادة مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والسكري والسرطان والخرف. ولأن سلوك الأكل هو تعبير عن عمليات الغدد الصماء والجهاز العصبي والنفسي، فإن الوقاية من السمنة وعلاجها يشكلان تحدياً كبيراً. ونظراً لانتشارها، فهناك اهتمام علمي ومالي كبير بتطوير العلاج الدوائي لهذه الحالة

، على الرغم من أنه يمكن تعريف السمنة بأنها زيادة في الأنسجة الدهنية، فمن المهم ملاحظة أن الدهون البيضاء (تخزين الطاقة) وليس الدهون البنية (استهلاك الطاقة)، هي الأنسجة المسؤولة في المقام الأول عن الإصابة بالأمراض المرتبطة بالسمنة. يتم تحديد المحسوب من مؤشر كتلة الجسم = الوزن (بالكيلوجرام) / الطول (بالمتر)، (BMI) السمنة حالياً من خلال مؤشر كتلة الجسم

باستخدام هذا المقياس، يتم تعريف نطاق مؤشر كتلة الجسم الطبيعي على أنه 185-249؛ زيادة الوزن، 25-299؛ السمنة، 30-؛ والسمنة المفرطة (أي المعرضة لخطر شديد)، ≤ 40 . (الأشخاص الذين يعانون من نقص الوزن، أي أولئك الذين لديهم مؤشر 399 كتلة الجسم > 18 ، لديهم أيضًا خطر متزايد [ولكن أقل] للإصابة بمشاكل صحية) قد يكون لدى بعض الأفراد ذوي العضلات الشديدة مؤشر كتلة جسم أعلى من 25 ولا يعانون من الدهون الزائدة؛ ومع ذلك، يرتبط مقياس مؤشر كتلة الجسم عمومًا بدرجة السمنة وخطر الإصابة بالأمراض. هناك مقياس ثانٍ، قد يكون مؤشرًا أفضل لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، وهو نسبة قياس الخصر إلى طول الجسم؛ حيث يكون خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية أقل إذا كانت هذه النسبة أقل من ويرى الخبراء أن العلاج الدوائي مبرر في المرضى الذين يعانون من عوامل خطر متزايدة ومؤشر كتلة الجسم ≤ 27 وفي أولئك. 05. الذين لا يعانون من أمراض مصاحبة ولكن مؤشر كتلة الجسم ≤ 30 .

ورغم أن سبب السمنة يمكن أن يُصاغ ببساطة باعتباره كمية الطاقة المتناولة (السعرات الحرارية الغذائية) التي تتجاوز كمية الطاقة، المستخرجة (التمثيل الغذائي أثناء الراحة بالإضافة إلى التمارين الرياضية)، فإن الفسيولوجيا الفعلية للتحكم في الوزن معقدة للغاية وما زالت الفسيولوجيا المرضية للسمنة غير مفهومة بشكل جيد. فالعديد من الهرمونات والآليات العصبية تنظم كمية الطاقة المتناولة (الشهية، الشبع)، والمعالجة (الامتصاص، التحويل إلى دهون، جليكوجين، إلخ)، وكمية الطاقة المستخرجة (التوليد الحراري، عمل العضلات). وربما يبدو أن حقيقة أن عددًا كبيرًا من الهرمونات تعمل على تقليل الشهية تقدم العديد من الأهداف للعلاج الدوائي لإنقاص الوزن، ولكن على الرغم من البحث المكثف، لم ينجح أي علاج دوائي متاح باستثناء الأرداداف في الحفاظ على فقدان الوزن بنسبة تزيد عن 10% لمدة عام واحد. وعلاوة على ذلك، فإن الجوانب الاجتماعية والنفسية للأكل تشكل تأثيرات قوية مستقلة عن آليات التحكم الفسيولوجية أو تعتمد عليها جزئيًا فقط. وعلى النقيض من العلاج الدوائي، فإن جراحة إنقاص الوزن تحقق بسهولة فقدانًا مستدامًا للوزن بنسبة 10-40%. وعلاوة على ذلك، فإن الجراحة التي تتجاوز المعدة والأمعاء الدقيقة العلوية (ولكن ليس الربط التقييدي البسيط) تعكس بسرعة بعض جوانب متلازمة التمثيل الغذائي حتى قبل فقدان الوزن بشكل كبير. حتى فقدان 5-10% من الوزن يرتبط بانخفاض ضغط الدم وتحسين السيطرة على نسبة السكر في الدم. تشمل التدابير الجسدية الأخرى للحد من الأكل الباليونات التي يتم نفخها في المعدة والاحتفاظ بها هناك. يعد هيدروجيل السليلوز في كبسولة تذوب في المعدة وتتمدد مع امتصاصها للماء أحدث إضافة إلى العوامل المعتمدة للاستخدام في إدارة السمنة. تؤثر النباتات المعوية أيضًا على الكفاءة الأيضية، وتشير الأبحاث التي أجريت على الفئران إلى أن تغيير الميكروبيوم يمكن أن يؤدي إلى زيادة الوزن أو خسارته.

غير الانتقائية مثل فينفلورامين HT2 حتى ما يقرب من 15 عامًا مضت، كانت مثبطات الشهية الأكثر شيوعًا ونجاحًا هي مثبطات 5 HT2 وديكسفينفلورامين. وعند دمجها مع فينترمين مثل فينلين وديكسفين، كانت فاعليتها متوسطة. ومع ذلك، وجد أن مثبطات 5 هذه تسبب ارتفاع ضغط الدم الرئوي وعيوب صمام القلب وتم سحبها.

تتضمن العقاقير القديمة التي لا تزال متاحة في الولايات المتحدة وبعض البلدان الأخرى فينيل بروبانولامين، وبزفيتامين، وأمفيتامين، وميثامفيتامين، وفينترمين، وداي إيثيل بروبون، ومازيندول، وفينديميترزين. هذه العقاقير كلها تحاكي الأمفيتامين وهي مثبطة للشهية في الجهاز العصبي المركزي؛ وهي مفيدة بشكل عام فقط خلال الأسابيع القليلة الأولى من العلاج. سميتها كبيرة وتشمل ارتفاع ضغط الدم (مع خطر النزيف الدماغي) والإدمان.

probably safer than the single-agent **amphetamine** mimics. **Mirabegron**, a β_3 adrenoceptor agonist approved for the treatment for overactive bladder (see **Chapter 9**), is of possible future interest because β_3 agonists activate brown fat to consume more energy. **Sibutramine** and **rimonabant** were marketed for several years but were withdrawn because of increasing evidence of cardiovascular and other toxicities. Much current research is aimed at peptides that mimic endogenous peptides involved in satiety and glucose homeostasis. The glucagon-like peptide, **GLP-1**, was identified early as a modulator of **glucagon** and **insulin** secretion and was found to reduce food consumption and body weight in experimental animals. Very short half-life required discovery or synthesis of modified GLP-1 analogs, and **semaglutide**, **exenatide**, **lixisenatide**, **liraglutide**, **albiglutide**, and **dulaglutide** have all been tested and appear to be the most efficacious anti-obesity drugs currently available. All are administered subcutaneously; **semaglutide** is also available for oral use. Further molecular modification to include **glucagon**, **amylin**, or other metabolic peptide agonism has been successfully investigated in animals. Agonist molecules that combine GLP-1 peptide structure with estrogen, **dexamethasone**, or thyroxin have been developed and are investigational.

Because of the moderate efficacy and the toxicity of currently available drugs, intensive research continues. Because of the redundant physiologic mechanisms for control of body weight, it seems likely that polypharmacy targeting multiple pathways will be needed to achieve success.

السيماجلوتيد والليبراجلوتيد والأورليستات والفينتيرمين وهيدروجيل السليلوز هي الأدوية الوحيدة المعتمدة حاليًا في الولايات المتحدة لعلاج السمنة. بالإضافة إلى ذلك، تتوفر عوامل مركبة (الفيننتيرمين بالإضافة إلى توبراميت والنالتريكسون بالإضافة إلى بوبروبيون) وقد تمت دراسة هذه الأدوية بشكل مكثف، وتم إدراج بعض خصائصها في الجدول 5-16. تم سحب لوركاسيرين في عام 2020 بسبب وجود أدلة على تسببه في السرطان. تشير التجارب السريرية وتقارير المرحلة الرابعة إلى أن هذه العوامل فعالة بشكل متواضع طوال مدة العلاج (حتى عام واحد) وهي

الجدول 5-16
أدوية السمنة وتأثيراتها

Drug or Drug Combination	Drug Group	Possible Mechanism of Action	Dosage	Toxicity
Cellulose-citric acid	Physical expander	Increases fullness sensation		Possible bloating, diarrhea, constipation
Orlistat	GI lipase inhibitor	Reduces lipid absorption	60–120 mg TID PO	Decreased absorption of fat-soluble vitamins , flatulence, fecal incontinence
Lorcaserin (withdrawn)	5-HT _{2c} agonist	Decreases appetite	10 mg PO BID	Headache, nausea, dry mouth, dizziness, constipation; possibly carcinogenic
Naltrexone/bupropion	Opioid antagonist + antidepressant	Unknown	32 mg/360 mg PO TID	Headache, nausea, dizziness, constipation
Phentermine	Sympathomimetic	Norepinephrine release in CNS	30–37.5 mg/d PO	Increased BP, HR; arrhythmias, insomnia, anxiety
Phentermine/topiramate	Sympathomimetic + antiseizure agent	Norepinephrine release plus unknown mechanism	3.75–15 mg/23–92 mg PO	Insomnia, dizziness, nausea, paresthesia, dysgeusia
Semaglutide	GLP-1 agonist	Decreases appetite	2.4 mg/w SC or PO/d	Nausea, vomiting
Setmelanotide	Melanocortin agonist	Corrects rare genetic deficiency	NA	Nausea, skin reactions

Tirzepatide (Phase 3 trials)	Dual insulinotropic and GLP-1 agonist	Decreases appetite	NA	Nausea
------------------------------	---------------------------------------	--------------------	----	--------

مرتين يوميًا؛ ضغط الدم؛ الجهاز العصبي المركزي؛ الجهاز الهضمي؛ معدل ضربات القلب؛ لا توجد بيانات متاحة؛ عن طريق الفم؛ تحت الجلد؛ ثلاث مرات يوميًا؛ أسبوعيًا

والأدوية الأخرى المستخدمة في علاج الصداع النصفي HT1D/1B ناهضات 5

بعد أكثر من قرن من الدراسات المكثفة، لا تزال الفسيولوجيا المرضية للصداع النصفي غير مفهومة بشكل كامل. وعلى الرغم من أن نمط الأعراض ومدة بداية الصداع النصفي تختلف بشكل ملحوظ بين المرضى، فإن شدة الصداع النصفي تبرز العلاج القوي في الغالبية العظمى من الحالات.

(الترينتان، مثل السوماتريبتان) بشكل حصري تقريبًا لعلاج الصداع النصفي الحاد. يتميز HT1D/1B تُستخدم ناهضات مستقبلات 5 الصداع النصفي في شكله "الكلاسيكي" بهالة أو بداية متغيرة المدة قد تتضمن الغثيان والقيء والتنميل والبقع الداكنة في الرؤية أو حتى العمى الجزئي واضطرابات الكلام؛ تتبع الهالة صداعًا شديدًا نابضًا أحادي الجانب يستمر لبضع ساعات إلى يوم أو يومين. يفتقر الصداع النصفي "الشائع" إلى مرحلة الهالة، لكن الصداع مشابه. عادةً ما يتم علاج الصداع النصفي المزمن (الصداع اليومي أو شبه اليومي) وقائيًا. تشمل العوامل الأولية للصداع النصفي المزمن بروبرانولول أو أميتريبتيلين أو توبراميت أو حمض الفالبرويك. تشمل (الخط الثاني بسبب التكلفة)، وحقن توكسين البوتولينوم، والفينلافاكسين، CGRP العوامل الثانوية الأجسام المضادة لمضادات وحاشرات بيتا، أو حاصرات قنوات الكالسيوم

تتضمن الشقيقة انتشار العصب الثلاثي التوائم إلى الشرايين داخل الجمجمة (وربما خارج الجمجمة). تطلق هذه الأعصاب النواقل وهو موسع للأوعية الدموية قوي للغاية؛ (انظر الفصل 17 CGRP) العصبية الببتيدية، وخاصة الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين يبدو أن تسرب البلازما وبروتينات البلازما إلى الحيز المحيط بالأوعية الدموية هو سمة A. والنيوروكينين P قد تشارك أيضًا المادة مشتركة لنماذج الصداع النصفي الحيوانية ويوجد في عينات الخزعة من مرضى الصداع النصفي. ربما يعكس هذا التأثير عمل الببتيدات العصبية على الأوعية. قد يكون التمدد الميكانيكي الناجم عن هذا الوذمة المحيطة بالأوعية الدموية هو السبب المباشر لتنشيط نهايات الأعصاب المسببة للألم في الجافية. يرتبط ظهور الصداع أحيانًا بزيادة ملحوظة في سعة نبضات الشريان الصدغي، ويصاحب تخفيف الألم عن طريق إعطاء علاج فعال أحيانًا انخفاض هذه النبضات

إن آليات عمل الأدوية المستخدمة في علاج الصداع النصفي غير مفهومة بشكل جيد، ويرجع ذلك جزئيًا إلى أنها تشمل مجموعة CGRP وعوامل مضادة لـ CGRP متنوعة من مجموعات الأدوية وفعاليتها. بالإضافة إلى التريبتانات، تشمل هذه الأدوية أجسام مضادة لـ عن طريق الفم، ومسكنات الألم المضادة للالتهابات غير الستيرويدية، وحاشرات مستقبلات بيتا الأدرينالية، وحاشرات قنوات الكالسيوم، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، وقلويدات الإرغوت، والعديد من مضادات النوبات. بعض مجموعات الأدوية هذه فعالة فقط للوقاية وليس للنوبات الحادة

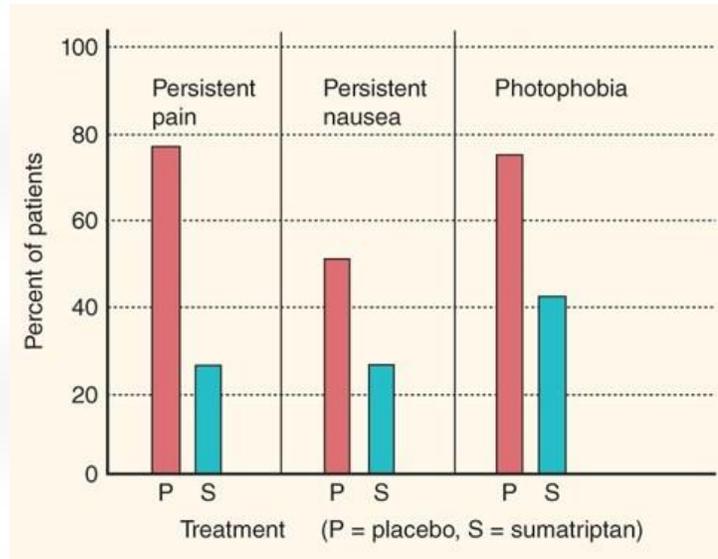
وقد تم اقتراح فرضيتين أساسيتين لتفسير تأثير هذه الأدوية. أولاً، قد تعمل التريبتانات وقلويدات الإرغوت ومضادات الاكتئاب على على النهايات العصبية الثلاثية التوائم قبل المشبكية لمنع إطلاق الببتيدات الموسعة للأوعية HT1D/1B تنشيط مستقبلات 5 الدموية، وقد تعمل مضادات النوبات على قمع إطلاق هذه النهايات العصبية بشكل مفرط. ثانيًا، قد تمنع التأثيرات المضيق للأوعية المباشرة (الترينتان والإرغوت) توسع الأوعية الدموية وتمدد نهايات الألم. ومن الممكن أن تساهم كلتا HT الدموية لمنشطات 5 الأليتين في حالة بعض الأدوية

بعد السوماتريبتان ومثيلاته حاليًا العلاج الأول لنوبات الصداع النصفي الحادة الشديدة لدى معظم المرضى (الشكل 3-16). ومع ذلك لا ينبغي استخدامها في المرضى المصابين بمرض الشريان التاجي. غالبًا ما تكون المسكنات المضادة للالتهابات مثل الأسبرين والإيبوبروفين مفيدة في السيطرة على آلام الصداع النصفي. نادرًا ما تكون هناك حاجة إلى المواد الأفيونية عن طريق الحقن في الحالات المقاومة. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الغثيان والقيء الشديدين، قد يكون الميتوكلوبراميد عن طريق الحقن مفيدًا

الشكل 3-16

تأثيرات السوماتريبتان (734 مريضًا) أو الدواء الوهمي (370 مريضًا) على أعراض الصداع النصفي الحاد بعد 60 دقيقة من حقن 6 ملغ و Wendy JK و Cady RK تحت الجلد. كانت جميع الاختلافات بين الدواء الوهمي والسوماتريبتان ذات دلالة إحصائية. (بيانات من Kirchner JR و Sargent JD و

Rothrock JF, Skaggs H Jr: علاج الصداع النصفي الحاد باستخدام السوماتريبتان تحت الجلد: JAMA 1991 Jun 5;265(21):28312835



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

HT؛ ويمكن رؤية تشابه بنية التريبتان مع نواة HT1B5 و HT1D5 السوماتريبتان والتريبتانات الأخرى هي منبهات انتقائية لمستقبلات 5 في البنية أدناه. توجد هذه الأنواع من المستقبلات في الأوعية الدماغية والسحائية وتتوسط تضيق الأوعية الدموية. توجد أيضًا على الخلايا العصبية وربما تعمل كمستقبلات مثبطة قبل المشبك

من مجموعة التريبتان فعّالة أو أكثر فعالية في علاج الصداع النصفي HT1 في الدراسات السكانية، كانت جميع ناهضات مستقبلات 5 مقارنة بعلاجات الأدوية الحادة القديمة، مثل قلوبيدات الإرغوت التي تُعطى عن طريق الحقن أو الفم أو الشرج. ومع ذلك، قد تختلف فعالية الأدوية الفردية في هذه الفئة لدى المرضى الأفراد. وتختلف الحرائك الدوائية وفعاليات التريبتان بشكل كبير، وهي موضحة في الجدول 6-16. معظم الآثار الجانبية خفيفة وتشمل تغيرات الإحساس (وخز، ودفء، وما إلى ذلك)، والدوخة، وضعف العضلات %وآلام الرقبة، وبالنسبة للسوماتريبتان الذي يُعطى عن طريق الحقن، ردود فعل في موقع الحقن. يحدث انزعاج في الصدر لدى 1-5 من المرضى، وقد تم الإبلاغ عن ألم في الصدر، ربما بسبب قدرة هذه الأدوية على التسبب في تشنج الأوعية التاجية. لذلك فهي ممنوعة في المرضى المصابين بأمراض الشرايين التاجية والمرضى المصابين بالذبحة الصدرية. بالإضافة إلى ذلك، فإن مدة تأثيرها (خاصة ألموتريبتان، وسوماتريبتان، وريزاتريبتان، وزولميتربتان؛ انظر الجدول 6-16) تكون أقصر غالبًا من مدة الصداع. ونتيجة لذلك، قد تكون هناك حاجة إلى عدة جرعات أثناء نوبة الصداع النصفي المطولة، ولكن آثارها الضارة تحد من الجرعة اليومية الآمنة القصوى. ناراتريبتان وإيليتريبتان هما من الأدوية التي توصف لعلاج الصداع النصفي يُمنع استخدامه في المرضى الذين يعانون من ضعف شديد في وظائف الكبد أو الكلى أو متلازمات الأوعية الدموية الطرفية؛ والفروفاتريبتان في المرضى الذين يعانون من أمراض الأوعية الدموية الطرفية؛ والزولميتربتان في المرضى الذين يعانون من متلازمة وولف باركنسون وايت. إن التريبتانات ذات العلامة التجارية باهظة الثمن للغاية؛ وبالتالي يجب استخدام السوماتريبتان العام كلما أمكن ذلك.

الجدول 6-16

الحركية الدوائية للتريبتانات

Drug	Routes	Time to Onset (h)	Single Dose (mg)	Maximum Dose per Day (mg)	Half-Life (h)
Almotriptan	Oral	2.6	6.25–12.5	25	3.3
Eletriptan	Oral	2	20–40	80	4
Frovatriptan	Oral	3	2.5	7.5	27
Naratriptan	Oral	2	1–2.5	5	5.5
Rizatriptan	Oral	1–2.5	5–10	30	2
Sumatriptan	Oral, nasal, subcutaneous, rectal	1.5 (0.2 for subcutaneous)	25–100 (PO), 20 nasal, 6 subcutaneous, 25 rectal	200	2
Zolmitriptan	Oral, nasal	1.5–3	2.5–5	10	2.8

وله فعالية كبيرة في علاج الصداع النصفي. يتميز هذا الدواء بتقارب منخفض HT1F لاسميديتان هو ناهض انتقائي للغاية لمستقبلات 5 الأخرى وجميع المستقبلات اللاإرادية التي تم اختبارها. يفتقر هذا الدواء إلى التأثير المقبض للأوعية الدموية HT للغاية لمستقبلات 5 الذي تتمتع به التريبتانات، مما يشير إلى أمان أفضل على القلب والأوعية الدموية من التريبتانات. يقلل من تسرب البلازما وبروتين البلازما الناجم عن تحفيز العصب الثلاثي التوائم في الأوعية الدموية الجافية، والذي يُعتقد أنه السبب وراء آلام الصداع النصفي ويتم إفراز CYP2D6 لاسميديتان هو جزيء صغير، وهو نشط عن طريق الفم وله عمر نصف يبلغ 6 ساعات. يتم استقلابه بواسطة المستقبلات في البول.

أدوية أخرى تستخدم في علاج الصداع النصفي

هدفًا مهمًا في الوقاية من وعلاج الصداع النصفي والصداع العنقودي. تمت الموافقة حاليًا على العديد من CGRP لقد أصبح مستقبل ويمنع تنشيطه بواسطة الببتيد. يرتبط CGRP لهذا التطبيق. يرتبط إيرينوماب بمستقبل (MABs) الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ويمنعان ارتباطه وتنشيطه. يتم إعطاء هذه الأدوية تحت الجلد مرة واحدة شهريًا. نظرًا CGRP فريمانزوماب وجالكانيزوماب بمستقبل

محجوز للمرضى الذين لا يتم التحكم في CGRP لأنها جديدة ويجب إعطاؤها تحت الجلد ومكلفة للغاية، فإن علاج الأجسام المضادة لـ الجزيئية الصغيرة CGRP الصداع النصفي لديهم بشكل كافٍ بالعوامل الفموية. ريميغيانانت ويوبروجيبانانت هما من مضادات مستقبلات النشطة عن طريق الفم. يتم استخدامهما فقط للعلاج الفوري للنوبات الحادة. تشمل الآثار الضارة المبلغ عنها حتى الآن الغثيان والتعب وجفاف الفم.

وقد تبين أن البروبرانولول والأميترابتيلين وبعض حاصرات قنوات الكالسيوم فعالة في الوقاية من الصداع النصفي لدى بعض المرضى ولكنها لا قيمة لها في علاج الصداع النصفي الحاد. كما تبين أن مضادات الاختلاج مثل حمض الفالبرويك والتوبراميت (انظر الفصل لها بعض الفعالية الوقائية في الصداع النصفي. وقد أفادت التجارب السريرية أن الفلوناريزين، وهو أحد حاصرات قنوات الكالسيوم (24) المستخدمة في أوروبا، يعمل على تقليل شدة النوبة الحادة ومنع تكرارها بشكل فعال. ويبدو أن الفيراباميل يتمتع بفعالية متواضعة في الوقاية من الصداع النصفي.

ناهضات السيروتونين الأخرى في الاستخدام السريري

علاج اضطراب الرغبة الجنسية، HT2A ومضاد لمستقبلات HT1A 5 تمت الموافقة على فليبانسرين، وهو منشط لمستقبلات 5 المنخفضة لدى النساء. ونظرًا لعدم كفاية الأدلة على فعاليته، فقد تم رفض الموافقة عليه في عامي 2010 و2013. وأظهرت التجارب السريرية التي أدت إلى الموافقة عليه في عام 2015 زيادة صغيرة جدًا ولكنها مهمة في الرغبة الجنسية والأنشطة المرضية على مدار عدة أسابيع من الإغناء الفموي اليومي. يُمنع تناول الكحول بسبب زيادة خطر انخفاض ضغط الدم الشديد. تشمل الآثار الضارة الأخرى الإغماء والغثيان والتعب والدوار والنعاس. تمت الموافقة أيضًا على دواء مختلف تمامًا، وهو بريميلانوتيد (منشط لمستقبلات 1A). علاج الرغبة الجنسية المنخفضة لدى النساء (انظر الفصل 37)، MC4 و MC3 الميلانوكورتين

، يستخدم في علاج الارتجاع المعدي المريئي واضطرابات الحركة. وبسبب سميته، HT4 كان سيسابريد، وهو منشط لمستقبلات 5 HT4، أصبح متاحًا الآن للاستخدام الرحيم فقط في الولايات المتحدة. كما يستخدم تيجاسيروود، وهو منشط جزئي لمستقبلات 5. عالي الألفة، لعلاج متلازمة القولون العصبي والإمساك (انظر الفصل 62) HT4 وبروكالوبريد، وهو منشط لمستقبلات 5

تعتبر المركبات مثل الفلوكسيتين ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية الأخرى، التي تعمل على تعديل انتقال السيروتونين عن طريق منع إعادة امتصاص الناقل، من بين الأدوية الأكثر وصفًا لعلاج الاكتئاب والاضطرابات المماثلة. تتم مناقشة هذه الأدوية في الفصل 30.

SEROTONIN ANTAGONISTS

يمكن مقاومة تأثيرات السيروتونين، مثل تأثيرات الهيستامين، بعدة طرق. ومن الواضح أن مثل هذه المقاومة مرغوبة في هؤلاء المرضى النادرين الذين يعانون من ورم كارسينويدي وقد تكون مفيدة أيضًا في بعض الحالات الأخرى.

يمكن تثبيط تخليق السيروتونين بواسطة الكلوروفينيل ألانين والكلوروأمفيتامين. ومع ذلك، فإن هذه العوامل سامة للغاية للاستخدام العام. يمكن تثبيط تخزين السيروتونين باستخدام ريزيربين، ولكن التأثيرات السميثاوية لهذا الدواء (انظر الفصل 11) والمستويات العالية من السيروتونين المتداول الناتجة عن إطلاقه تمنع استخدامه في سرطان الغدة الدرقية. لذلك، فإن حصار المستقبلات هو النهج العلاجي الرئيسي لحالات زيادة السيروتونين.

SEROTONIN RECEPTOR ANTAGONISTS

كما أن مجموعة كبيرة ومتنوعة من الأدوية التي تعمل على مستقبلات أخرى (مثل مستقبلات الأدرينالية ألفا ومستقبلات الهيستامين لها أيضًا تأثيرات حجب مستقبلات السيروتونين. يتمتع الفينوكسي بنزامين (انظر الفصل 10) بتأثير حجب طويل الأمد على (H1) بالإضافة إلى ذلك، فإن قلوبدات الإرغوت التي تمت مناقشتها في الجزء الأخير من هذا الفصل هي منبهات جزئية. HT2 مستقبلات 5 لمستقبلات السيروتونين.

يشبه السيبروهيببتادين مضادات الهيستامين من مجموعة الفينوثيازين من حيث التركيب الكيميائي وله تأثيرات قوية في حجب يمكن التنبؤ بتأثيرات السيبروهيببتادين من خلال تقاربه مع مستقبلات HT2 وكذلك حجب مستقبلات H1 5 مستقبلات الهيستامين يمنع السيبروهيببتادين التأثيرات العضلية الملساء لكلا الأمينين ولكنه لا يؤثر على الإفراز المعدي الذي يحفزه. HT2 و H1 5 الهيستامين. كما أن له تأثيرات مضادة للمسكارين بشكل كبير ويسبب التهذئة.

التطبيقات السريرية الرئيسية للسيبروهيببتادين هي في علاج مظاهر العضلات الملساء للأورام السرطانية (انظر المربع: متلازمة الكارسينويد) وفي الشرى الناجم عن البرد. الجرعة المعتادة للبالغين هي 12-16 مجم / يوم عن طريق الفم في ثلاث أو أربع جرعات مقسمة. له بعض القيمة في متلازمة السيروتونين، ولكن لأنه متاح فقط في شكل أقراص، يجب سحق السيبروهيببتادين وإعطائه عن طريق أنبوب المعدة في زيادة HT2C ويبدو أن هذا الدواء يقلل من تقلصات العضلات بعد إصابة الحبل الشوكي، حيث يرتبط النشاط التكويني لمستقبلات 5 مما يؤدي إلى التقلصات. وتشير الأدلة القصصية إلى بعض الفعالية كمحفز للشهية لدى مرضى السرطان، لكن التجارب Ca²⁺ تيارات التي أجريت على المرضى أظهرت نتائج مختلطة.

متلازمة الكارسينويد

متلازمة الكارسينويد هي أحد مظاهر نوع من الأورام الغدد الصماء العصبية المتميزة التي تنشأ عادة في الجهاز الهضمي ولكن في بعض الأحيان في الرئتين أو الكلى أو المبايض. وعادة ما تكون خبيثة عند التشخيص ولا تستجيب بشكل جيد للعلاج الكيميائي السام للخلايا. عادة ما يفرز الورم الكارسينويد السيروتونين والأمينات الأخرى والبيبتيدات ذات التأثيرات العضلية الملساء، لذلك فإن

العوامل التي تقلل من الإفراز أو تحجب مستقبلات السيروتونين مفيدة في إدارة الاحمرار والإسهال وغيرها من العلامات والأعراض بعيوب الصمامات القلبية والتوصيل لدى هؤلاء المرضى. نظائر السوماتوستاتين (أوكترتيد HT غالبًا ما يرتبط التعرض المزمن لـ 5 أو لانريوتيد) هي الأدوية المضادة للإفراز الأساسية المستخدمة في متلازمة الكارسينويد. يقلل تيلوتريستات، وهو مثبط لهيدروكسيلاز التيروزين، من إنتاج السيروتونين وقد تمت الموافقة عليه مؤخرًا للاستخدام مع أوكترتيد. كما تم استخدام عقار إيفيروليموس وانترفرون ألفا (انظر الفصل 55). وقد تكون مثبطات مستقبلات السيروتونين مثل السيبروهيبتادين مفيدة

في العضلات الملساء والأنسجة الأخرى، ولا توجد تقارير كافية عن نشاطه المضاد HT2 إن الكيتانسرين يحجب مستقبلات 5 الأخرى. ومع ذلك، فإن هذا الدواء يحجب مستقبلات ألفا 1 الأدرينالية الوعائية بقوة. كما يحجب الدواء H1 أو HT2 لمستقبلات 5 على الصفائح الدموية ويعارض تراكم الصفائح الدموية الذي يعززه السيروتونين. ومن المحتمل أن الآلية التي تنطوي HT2 لمستقبلات 5 يتوفر HT2 عليها فعالية الكيتانسرين الخافضة لضغط الدم تتضمن حجب مستقبلات ألفا 1 الأدرينالية أكثر من حجب مستقبلات 5 الكيتانسرين في أوروبا لعلاج ارتفاع ضغط الدم والحالات التشنجية الوعائية، ولكن لم تتم الموافقة عليه في الولايات المتحدة. أما فلا يتمتع بأي تأثير حجب ألفا أو تأثير ضئيل. وقد تم الإبلاغ عن قدرته على تغيير HT2 الريتانسرين، وهو مضاد آخر لمستقبلات 5 وقت النزيف وتقليل تكوين الثرومبوكسان، ربما عن طريق تغيير وظيفة الصفائح الدموية هذا الدواء ونظائره مهمة جدًا في الوقاية من الغثيان والقيء المرتبطين بالجراحة. HT3 أوندانسيترون هو مضاد نموذجي لمستقبلات 5 والعلاج الكيميائي للسرطان. تمت مناقشتها في الفصل 62 الانتقائية الأخرى HT فإن مضادات 5 HT، ونظراً للتأثيرات المتنوعة المنسوبة إلى السيروتونين والطبيعة غير المتجانسة لمستقبلات 5 قد تكون مفيدة سريريًا

THE ERGOT ALKALOIDS

وهو فطر يصيب الأعشاب والحبوب - وخاصة الجاودار - في ظل ظروف Claviceps purpurea تنتج قلويدات الإرجوت بواسطة النمو أو التخزين الرطبة. يقوم هذا الفطر متعدد الاستخدامات بتخليق الهيستامين والأستيل كولين والتيرامين وغيرها من المنتجات α النشطة بيولوجيًا بالإضافة إلى عشرات أو أكثر من قلويدات الإرجوت الفريدة. تؤثر هذه القلويدات على مستقبلات الأدرينالية وربما أنواع أخرى من المستقبلات. يتم إنتاج قلويدات مماثلة بواسطة الفطريات الطفيلية HT ومستقبلات الدوبامين ومستقبلات 5 لعدد من النباتات الأخرى الشبيهة بالأعشاب

إن تناول قلويدات الإرجوت عن طريق الخطأ في الحبوب الملوثة يمكن تتبعه إلى أكثر من 2000 عام من خلال أوصاف أوبئة التسمم بالإرجوت (الإرجوتية). إن التأثيرات الأكثر دراماتيكية للتسمم هي الخرف مع الهلوسة الزهرية؛ وتشنج الأوعية الدموية لفترة طويلة والتي قد تؤدي إلى الفرغرينا؛ وتحفيز العضلات الملساء في الرحم، والتي قد تؤدي في الحمل إلى الإجهاض. في العصور الوسطى، كان التسمم بالإرجوت يسمى نار القديس أنطونيوس نسبة إلى القديس الذي تم طلب مساعدته في تخفيف الألم الحارق الناجم عن نقص التروية الوعائية التشنجية. حدثت أوبئة يمكن التعرف عليها بشكل متقطع حتى العصر الحديث (انظر المربع: التسمم بالإرجوت ليس مجرد مرض قديم) وتفرض مراقبة مستمرة لجميع الحبوب المستخدمة في الغذاء. إن تسمم الحيوانات العاشبة أمر شائع في العديد من المناطق لأن الفطر قد ينمو على أعشاب المراعي.

التسمم بالشقران: ليس مجرد مرض قديم

وكما أثير في النص، فإن أوبئة التسمم بالفطريات الإرجوتية، أو التسمم بالحبوب الملوثة بالفطريات الإرجوتية، معروفة بأنها حدثت بشكل متقطع على مر التاريخ. ومن السهل أن نتخيل الفوضى الاجتماعية التي قد تنتج إذا حدثت آلام نارية، وفرغرينا، وهلوسات وتشنجات، وإجهاضات في وقت واحد بين أفراد مجتمع يؤمن كل أو معظم الناس بالسحر، والمس الشيطاني، وعقاب خارق للطبيعة ينزل بالبشر جزاءً على أفعالهم السيئة. ومن حسن الحظ أن مثل هذه المعتقدات نادرة اليوم. ومع ذلك، فإن التسمم بالفطريات الإرجوتية لم تختف. فقد حدثت مظاهرة مقنعة للغاية للتسمم بالفطريات الإرجوتية في قرية بونت سانت إسبريت الفرنسية الصغيرة في عام 1951. وقد تم وصفها بشكل واضح في المجلة الطبية البريطانية في عام 1951 (جبابي وآخرون، 1951) وفي رواية سردية لاحقة بطول كتاب (فولر، 1968). وقد عانى عدة مئات من الأفراد من أعراض الهلوسة والتشنجات ونقص التروية الدموية. وتوفي العديد منهم. بعد تناول الخبز المصنوع من الدقيق الملوث. وقد وقعت أحداث مماثلة في الآونة الأخيرة عندما أدى الفقر أو المجاعة أو عدم الكفاءة إلى استهلاك الحبوب الملوثة. ولا تزال حالات التسمم بالإرغوت الناجمة عن الإفراط في تناول الأدوية الصيدلانية المحتوية على الإرغوت تُبلغ عنها من حين لآخر.

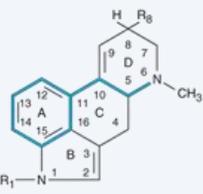
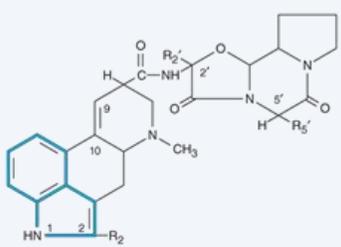
بالإضافة إلى التأثيرات المذكورة أعلاه، تنتج قلويدات الإرجوت مجموعة متنوعة من التأثيرات الأخرى على الجهاز العصبي المركزي والمحيطي. وقد أسفر التحليل التفصيلي للنشاط البنيوي والتعديلات شبه الاصطناعية المناسبة عن عدد كبير من العوامل ذات الأهمية التجريبية والسريية.

BASIC PHARMACOLOGY OF ERGOT ALKALOIDS

الكيمياء والحركية الدوائية

يمكن تحديد عائلتين رئيسيتين من المركبات التي تتضمن نواة الإرجولين رباعية الحلقات: قلويدات الأمين وقلويدات الببتيد (الجدول 7-16). توجد أدوية ذات أهمية علاجية وسمية في كلتا المجموعتين.

or ergoline derivatives (ergot alkaloids).

Amine alkaloids		Peptide alkaloids	
			
	R ₁ R ₃		R ₂ R ₂ ' R ₄ '
6-Methylergoline	—H —H	Ergotamine ¹	—H —CH ₃ —CH ₂ — 
Lysergic acid	—H —COOH	α-Ergocryptine	—H —CH(CH ₃) ₂ —CH ₂ —CH(CH ₃) ₂
Lysergic acid diethylamide (LSD)	—H $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—C—N(CH}_2\text{—CH}_3\text{)}_2 \end{array}$	Bromocriptine	—Br —CH(CH ₃) ₂ —CH ₂ —CH(CH ₃) ₂
Ergonovine (ergometrine)	—H $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_2\text{OH} \\ \parallel \quad \\ \text{—C—NHCHCH}_3 \end{array}$		

hydroergotamine lacks the double bond between carbons 9 and 10.

يتم امتصاص قلويدات الإرغوت بشكل متفاوت من الجهاز الهضمي. الجرعة الفموية من الإرغوتامين أكبر بحوالي 10 مرات من الجرعة العضلية، ولكن يمكن تحسين سرعة الامتصاص ومستويات الدم القصوى بعد الإعطاء عن طريق الفم عن طريق الإعطاء مع الكافيين (انظر أدناه). يتم امتصاص قلويدات الأمين أيضًا من المستقيم والتجويف الفموي وبعد الإعطاء عن طريق جهاز استنشاق الهباء الجوي. يكون الامتصاص بعد الحقن العضلي بطيئًا ولكنه موثوق به عادةً. يتم امتصاص النظائر شبه الاصطناعية مثل بروموكريبتين وكابيرجولين جيدًا من الجهاز الهضمي. يتم استقلاب قلويدات الإرغوت على نطاق واسع في الجسم. يتم هيدروكسيل المستقلبات كما يتم استقلاب قلويدات الببتيد أيضًا، A، الأولية في الحلقة

تم تعديله في جزء الببتيد

الديناميكية الدوائية

أ. آلية العمل

تعمل قلويدات الإرجوت على عدة أنواع من المستقبلات. وكما هو موضح في الخطوط العريضة الملونة في الجدول 16-7، فإن نوى كل من الكاتيكولامينات

(إندوليثيلامين، اللوحة اليمنى) يمكن تمييزهما في نواة الإرجولين. تشمل تأثيراتهما أفعالاً ناهضة HT (فينيثيلامين، اللوحة اليسرى) و5 ؛ HT3؛ أقل بالنسبة ل HT1D5 و HT1A خاصة 5) وناهضة جزئية ومضادة لمستقبلات الأدرينالية ألفا ومستقبلات السيروتونين وأفعال ناهضة أو ناهضة جزئية لمستقبلات الدوبامين في الجهاز العصبي المركزي (الجدول 16-8). علاوة على ذلك، فإن بعض أعضاء عائلة الإرجوت لديهم تقارب كبير لمستقبلات ما قبل المشبك، في حين أن البعض الآخر أكثر انتقائية لمستقبلات ما بعد الوصل. تزيد HT2 هناك تأثير منه قوي على الرحم يبدو أنه يرتبط ارتباطاً وثيقاً بتأثيرات الناهضة أو الناهضة الجزئية لمستقبلات 5. الاختلافات البنيوية من انتقائية بعض أعضاء العائلة لأنواع مستقبلات معينة

الجدول 16-8

تأثيرات قلويدات الإرجوت على العديد من المستقبلات 1

Ergot Alkaloid	α Adrenoceptor	Dopamine Receptor	Serotonin Receptor (5- HT ₂)	Uterine Smooth Muscle Stimulation
Bromocriptine	-	+++	-	0
Ergonovine	++	- (PA)	+++	++
Ergotamine	-- (PA)	0	+ (PA)	+++
Lysergic acid diethylamide (LSD)	0	+++	-- (++ in CNS)	+
Methysergide	+ / 0	+ / 0	--- (PA)	+ / 0

يتم الإشارة إلى تأثيرات المحفز بواسطة +، وتأثيرات المضاد بواسطة -، وعدم وجود تأثير بواسطة 0. يتم الإشارة إلى التقارب 1- تعني محفز جزئي (يمكن الكشف عن تأثيرات المحفز والمضاد) PA -. النسبي للمستقبل بواسطة عدد علامات + أو

ب. تأثيرات على أجهزة الجسم

1. الجهاز العصبي المركزي

وكما تشير الأوصاف التقليدية للتسمم الإرجوتي، فإن بعض القلويدات الطبيعية هي مهلوسات قوية. ويعتبر ثنائي إيثيل أميد حمض مركبًا صناعيًا من مركبات الإرجوت يوضح هذا التأثير بوضوح. وقد استُخدم العقار في المختبر كمضاد ("؛" الحمض LSD) الليسرجيك HT2 الطرفية، ولكن الأدلة الجيدة تشير إلى أن تأثيراته السلوكية تتوسطها تأثيرات منشطة في مستقبلات HT2 5 قوي لمستقبلات 5 قبل الوصلة أو بعد الوصلة في الجهاز العصبي المركزي. وعلى الرغم من الأبحاث المكثفة، لم يتم اكتشاف أي قيمة سريرية للتأثيرات على الجهاز العصبي المركزي. وقد تزايدت إساءة استخدام هذا العقار وانخفضت، لكنه لا يزال منتشرًا على نطاق LSD الدرامية ل واسع. وسوف نناقشه في الفصل 32

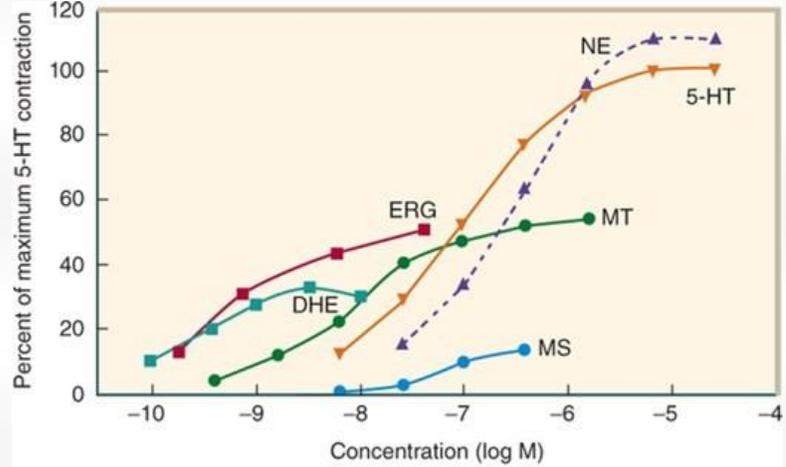
تلعب مستقبلات الدوبامين في الجهاز العصبي المركزي أدوارًا مهمة في التحكم في الحركة خارج الهرمية وتنظيم إطلاق هرمون البرولاكتين من الغدة النخامية. تتم مناقشة تأثير بيتيد الإرجولين بروموكريبتين على الجهاز خارج الهرمي في الفصل 28. من بين جميع مشتقات الإرجوت المتاحة حاليًا، يتمتع البروموكريبتين والكابيرجولين والبيرجوليد بأعلى انتقائية لمستقبلات الدوبامين في الغدة النخامية. تعمل هذه الأدوية بشكل مباشر على قمع إفراز هرمون البرولاكتين من خلايا الغدة النخامية عن طريق تنشيط مستقبلات الدوبامين التنظيمية (انظر الفصل 37). تتنافس على الارتباط بهذه المواقع مع الدوبامين نفسه ومع ناهضات الدوبامين الأخرى مثل الأوبومورفين. ترتبط بألفة عالية وتتفكك ببطء

2. العضلات الملساء الوعائية

تعتمد تأثيرات قلويدات الإرجوت على العضلات الملساء الوعائية على الدواء والنوع والأوعية الدموية، لذا فإن التعميمات قليلة جدًا في البشر، يعمل الإرغوتامين والمركبات المماثلة على تضيق معظم الأوعية الدموية بتركيزات نانومولية (الشكل 16-4). يطول تشنج الأوعية الدموية. يتم حظر هذه الاستجابة جزئيًا بواسطة عوامل حجب ألفا التقليدية. ومع ذلك، يرتبط تأثير الإرغوتامين أيضًا ب عكس الأدرينالين" (انظر الفصل 10) وبحصر الاستجابة لمستقبلات ألفا الأخرى. يعكس هذا التأثير المزدوج تأثير المنشط الجزئي" للدواء (انظر الجدول 16-8). نظرًا لأن الإرغوتامين ينفصل ببطء شديد عن مستقبل ألفا، فإنه ينتج تأثيرات منشطة ومضادة طويلة الأمد جدًا عند هذا المستقبل. هناك تأثير ضئيل أو لا يوجد تأثير على مستقبلات بيتا الأدرينالية

الشكل 16-4

تأثيرات مشتقات الإرجوت على انقباض أجزاء معزولة من شرائط الشريان القاعدي البشري التي تم إزالتها أثناء الجراحة. جميع مشتقات ERG، ديهيدروإرغوتامين؛ DHE، الإرجوت هي منشطات جزئية؛ وكلها أقوى من المنشطات الكاملة، النورإبينفرين والسيروتونين Olesen J, Saxena (تم تعديله بإذن من NE، ميثيلإرغومتين؛ MT، ميثيسرجيد؛ MS، سيروتونين؛ HT، إرغوتامين؛ 5 PR: 5Hydroxytryptamine (آليات الصداع الأولي. فيلادلفيا، بنسلفانيا: دار رافين للنشر؛ 1992)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

على الرغم من أن الكثير من انقباض الأوعية الدموية الناتج عن قلويدات الإرجوت يمكن أن يُعزى إلى تأثيرات جزئية على مستقبلات إن الإرجوتامين والإرجونوفين والميثيسرجيد جميعها لها HT. ألفا الأدرينالية، إلا أن بعضها قد يكون نتيجة لتأثيرات على مستقبلات 5 الوعائية. كان يُعتقد في الأصل أن التأثير الانتقائي الملحوظ لمشتقات الإرجوت المضادة للصداع HT2 تأثيرات جزئية على مستقبلات 5 HT النصفي مرتبط بتأثيراتها على مستقبلات السيروتونين الوعائية. ومع ذلك، تؤكد الفرضيات الحالية على تأثيرها على مستقبلات 5 العصبية قبل الوصلة.

بعد تناول جرعة زائدة من الإرجوتامين والعوامل المشابهة، يكون التشنج الوعائي شديداً ويستمر لفترة طويلة (انظر السمية أدناه). لا يمكن عكس هذا التشنج الوعائي بسهولة باستخدام مضادات ألفا أو مضادات السيروتونين أو مزيج من الاثنين. قد يكون النيتروبروسيد مفيداً في حالة نقص التروية الشديد.

يعتبر الإرجوتامين نموذجياً لقلويدات الإرجوت التي لها تأثير قوي في تضيق الأوعية الدموية. يؤدي هدرجة قلويدات الإرجوت عند الموضعين 9 و 10 (الجدول 6-16) إلى إنتاج مشتقات ثنائي هيدرو لها تأثيرات جزئية مخفضة لتنشيط السيروتونين وتضيق الأوعية الدموية وزيادة تأثيرات حجب مستقبلات ألفا الانتقائية.

3. العضلات الملساء للرحم

، يبدو أن التأثير المنشط لقلويدات الإرغوت على الرحم، كما هو الحال بالنسبة للعضلات الملساء الوعائية، يجمع بين منشطات ألفا ومنشطات السيروتونين، وتأثيرات أخرى. وعلاوة على ذلك، تزداد حساسية الرحم للتأثيرات المنشطة للإرجوت بشكل كبير أثناء الحمل، ربما بسبب هيمنة مستقبلات ألفا 1 على الرحم مع تقدم الحمل. ونتيجة لذلك، يكون الرحم عند اكتمال الحمل أكثر حساسية للإرجوت مقارنة بأوائل الحمل وأكثر حساسية بكثير من العضو غير الحامل.

في جرعات صغيرة جداً، يمكن لمستحضرات الإرغوت أن تثير انقباضاً واسترخاءً إيقاعياً للرحم. عند التركيزات الأعلى، تسبب هذه الأدوية انقباضاً قوياً ومطولاً. في المرضى الذين يعانون من نزيف حاد بعد الولادة (سبب رئيسي لمرض الأم ووفاتها)، تكون جرعات، متزايدة من الأوكسيتوسين عادةً هي العلاج الأول. إذا لزم الأمر، يتم استكمال ذلك بحمض الترانيكساميك، الذي يسهل التجلط وكربوبروست، وهو بروتاجلاندين له تأثير قوي على تحفيز العضلات الملساء. ميثيل إرجونوفين أكثر انتقائية من قلويدات الإرغوت الأخرى في التأثير على الرحم وهو عامل إرجوت مفضل في السيطرة على نزيف ما بعد الولادة كبديل لكربوبروست.

4. أعضاء العضلات الملساء الأخرى

في معظم المرضى، لا يكون لقلويدات الإرغوت تأثير يذكر على العضلات الملساء في القصبات الهوائية أو المسالك البولية، أو لا يكون لها أي تأثير على الإطلاق. ومن ناحية أخرى، يكون الجهاز الهضمي حساساً للغاية. وفي بعض المرضى، قد يحدث الغثيان والقيء والإسهال حتى عند تناول جرعات منخفضة. ويتوافق التأثير مع التأثير على مركز القيء في الجهاز العصبي المركزي وعلى مستقبلات السيروتونين في الجهاز الهضمي.

CLINICAL PHARMACOLOGY OF ERGOT ALKALOIDS

الاستخدامات السريرية

على الرغم من سميتها الكبيرة، لا تزال قلويدات الإرغوت تُستخدم في علاج المرضى الذين يعانون من الصداع النصفي أو خلل في وظائف الغدة النخامية. ولا تُستخدم إلا في حالات نادرة في المرضى بعد الولادة

A. صداع نصفي

إن مشتقات الإرغوت شديدة التخصص في علاج آلام الصداع النصفي؛ فهي ليست مسكنات للألم لأي حالة أخرى. ورغم أن معظم الأطباء والمرضى يفضلون أدوية التريبتان المذكورة أعلاه، فإن العلاج التقليدي بالإرغوتامين يمكن أن يكون فعالاً أيضاً عند إعطائه أثناء بداية النوبة؛ ويصبح أقل فعالية بشكل تدريجي إذا تأخر. ويتوفر تارتترات الإرغوتامين للاستخدام عن طريق الفم وتحت اللسان والتحاميل الشرجية وأجهزة الاستنشاق. وكثيراً ما يتم دمجها مع الكافيين (100 ملجم كافيين لكل تارتترات إرغوتامين 1 ملجم) لتسهيل امتصاص قلويد الإرغوتامين.

إن انقباض الأوعية الدموية الناتج عن الإرغوتامين طويل الأمد ومترامك عندما يتم تناول العقار بشكل متكرر، كما هو الحال في نوبة الصداع النصفي الشديدة. لذلك، يجب إبلاغ المرضى بعناية بأنه لا يجوز تناول أكثر من 6 ملغ من المستحضر الفموي لكل نوبة ولا يجوز تناول أكثر من 10 ملغ في الأسبوع. بالنسبة للنوبات الشديدة جدًا، يمكن إعطاء تارتترات الإرغوتامين، 05-02 ملغ، عن طريق الوريد أو العضل. يفضل بعض الأطباء إعطاء ديهيدروإرغوتامين، 1-05 ملغ عن طريق الوريد، لعلاج الصداع النصفي المستعصي. قد يكون ديهيدروإرغوتامين عن طريق الأنف فعالاً أيضًا. تم سحب ميثيسرجيد، الذي كان يستخدم للوقاية من الصداع النصفي في الماضي، بسبب سميته (انظر أدناه).

B. ارتفاع مستوى هرمون البرولاكتين في الدم

ترتبط مستويات هرمون البرولاكتين في مصل الغدة النخامية الأمامية بإفراز أورام الغدة وكذلك باستخدام مضادات الدوبامين التي وبسبب تأثيرات ردود الفعل السلبية، يرتبط ارتفاع هرمون D2. تعمل مركزيًا، وخاصة الأدوية المضادة للذهان التي تحجب مستقبلات البرولاكتين بانقطاع الطمث والعقم عند النساء وكذلك إفراز اللبن عند كلا الجنسين. ونادرًا ما يرتبط ارتفاع هرمون البرولاكتين الذي يحدث حول نهاية الحمل بقصور القلب؛ وقد تم استخدام الكابريجولين لعلاج هذه الحالة القلبية بنجاح.

إن البروموكريبتين فعال للغاية في خفض مستويات البرولاكتين المرتفعة الناتجة عن أورام الغدة النخامية، وقد ارتبط حتى بتراجع الورم في بعض الحالات. الجرعة المعتادة من البروموكريبتين هي 25 ملجم مرتين أو ثلاث مرات يوميًا. الكابريجولين مشابه ولكن أقوى. كما تم استخدام البروموكريبتين بنفس الجرعة لقمع الإرضاع الفسيولوجي. ومع ذلك، تم الإبلاغ عن سمية قلبية وعائية خطيرة بعد الولادة مرتبطة بالاستخدام الأخير للبروموكريبتين أو بيرجوليد، ولا ينصح بهذا الاستخدام (انظر الفصل 37).

C. نزيف ما بعد الولادة

الرحم عند اكتمال الحمل حساس للغاية للتأثير المنبه للشقران، وحتى الجرعات المعتدلة تسبب تشنجات قويًا ومطولًا للعضلة على عكس الولادة الطبيعية. لذلك، يجب استخدام مشتقات الشقران فقط للسيطرة على النزيف الرحمي بعد الولادة ولا ينبغي إعطاؤها، أبدًا قبل الولادة. الأوكسيتوسين هو العامل المفضل للسيطرة على النزيف بعد الولادة، ولكن إذا كان هذا العامل الببتيدي غير فعال فيمكن تجربة مالميات الإرجونوفين، 02 مجم يتم إعطاؤه عن طريق العضل. عادة ما يكون فعالاً في غضون 1-5 دقائق وهو أقل سمية من مشتقات الشقران الأخرى لهذا الاستخدام. يتم إعطاؤه في وقت ولادة المشيمة أو بعد ذلك مباشرة إذا كان النزيف كبيرًا.

D. تشخيص الذبحة الصدرية المتغيرة

تم استخدام عقار إرجونوفين المعطى عن طريق الوريد لإحداث انقباض سريع للأوعية الدموية أثناء تصوير الشرايين التاجية لتشخيص الذبحة الصدرية المتغيرة في حالة وجود أجزاء تفاعلية من الشرايين التاجية. في أوروبا، تم استخدام عقار ميثيل إرجومتري لهذا الغرض.

E. قصور الدماغ الشيخوخي

تم الترويج لسنوات عديدة لدواء ديهيدروإرغوتوكسين، وهو عبارة عن خليط من ديهيدروإرغوكريبتين وثلاث قلويدات إرغوت بيتيدية هيدروجينية مماثلة (ميسلات إرغوتية)، لتخفيف علامات الشيوخة، ومؤخرًا لعلاج الخرف المصاحب لمرض الزهايمر. لا يوجد دليل على أن هذا الدواء له فائدة كبيرة في هذه الحالات

السمية وموانع الاستعمال

إن التأثيرات السامة الأكثر شيوعاً لمشتقات الإرغوت هي اضطرابات الجهاز الهضمي، بما في ذلك الإسهال والغثيان والقيء. ويرتبط ذلك بتنشيط مركز القيء النخاعي ومستقبلات السيروتونين في الجهاز الهضمي. ونظرًا لأن نوبات الصداع النصفي غالبًا ما ترتبط بهذه الأعراض قبل بدء العلاج، فإن هذه التأثيرات الضارة نادرًا ما تكون موانعًا لاستخدام الإرغوت

إن التأثير السام الأكثر خطورة. والذي يرتبط عادة بالجرعات الزائدة. لعوامل مثل الإرغوتامين والإرغونوفين هو تشنج الأوعية الدموية المطول. وقد يؤدي هذا التحفيز للعضلات الملساء الوعائية إلى الغرغرينا وقد يتطلب البتر. كما تم الإبلاغ عن احتشاء الأمعاء وقد يتطلب الاستئصال. إن تشنج الأوعية الدموية الناجم عن الإرغوت مقاوم لمعظم موسعات الأوعية الدموية، ولكن تسريب جرعات كبيرة من النتروبروسيد أو النتروجليسرين كان ناجحًا في بعض الحالات

وقد ارتبط العلاج المزمن بالميثيسرجيد بتكاثر الأنسجة الضامة في الحيز خلف الصفاق، والتجويف الجنبى، والأنسجة الشغافية للقلب. وقد حدثت هذه التغيرات بشكل خفي على مدى أشهر، وظهرت في صورة استسقاء الكلية (نتيجة لانسداد الحالب) أو نفخة قلبية (نتيجة لتشوه صمامات القلب). وفي بعض الحالات، تطلب تلف الصمام استبداله جراحيًا. ونتيجة لذلك، تم سحب هذا الدواء غير الإرغوتية التي تم HT في متلازمة الكارسينويد واستخدام ناهضات HT 5 من السوق الأمريكية. وقد نتج عن التعرض المزمن لـ 5 الترويج لها في الماضي لفقدان الوزن (فينفلورامين، ديكسفينفلورامين)

وتشمل التأثيرات السامة الأخرى لقلويدات الإرغوت النعاس، وفي حالة الميثيسرجيد، حالات عرضية من التحفيز المركزي والهלוسة. والواقع أن الميثيسرجيد كان يستخدم في بعض الأحيان كبديل لمادة إل إس دي من قبل أعضاء ما يسمى بثقافة المخدرات

،موانع استخدام مشتقات الإرغوت تتمثل في أمراض الأوعية الدموية الانسدادية، وخاصة مرض الشريان التاجي المصحوب بأعراض وأمراض الكولاجين

لا يوجد دليل على أن الاستخدام العادي للإرغوتامين لعلاج الصداع النصفي يشكل خطورة أثناء الحمل. ومع ذلك، ينصح معظم الأطباء بتقييد استخدام مشتقات الإرغوتامين من قبل المريضات الحوامل. يُمنع استخدام مشتقات الإرغوتامين للتسبب في الإجهاض عمدًا لأن الجرعات العالية المطلوبة غالبًا ما تسبب انقباضًا خطيرًا للأوعية الدموية

MARY Drugs with Actions on Histamine and Serotonin Receptors; Ergot Alkaloids

Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
H ₁ ANTIHISTAMINES				
First generation:				
<ul style="list-style-type: none"> • Diphenhydramine 	Competitive antagonism/inverse agonism at H ₁	Reduces or prevents histamine effects on smooth muscle,	IgE immediate allergies; especially hay fever, urticaria •	Oral and parenteral • duration 4–6 h • Body Sedation when used in hay fever, muscarinic blockade symptoms, orthostatic hypotension •

تفاعلات دوائية مهمة.
ملعقة كبيرة (ملعقة كبيرة) = 15 مل 1

	receptors	immune cells • also blocks muscarinic and α adrenoceptors • highly sedative	often used as a sedative, anti-emetic, and anti-motion sickness drug	Interactions: Additive sedation with other sedatives, including alcohol • some inhibition of CYP2D6, may prolong action of some β blockers
Second generation:				
• Cetirizine	Competitive antagonism/inverse agonism at H ₁ receptors	Reduces or prevents histamine effects on smooth muscle, immune cells	IgE immediate allergies; especially hay fever, urticaria	Oral • duration 12–24 h • Toxicity: Sedation and arrhythmias in overdose • Interactions: Minimal
<p>Other first-generation H₁ blockers: Chlorpheniramine is a less sedating H₁ blocker with fewer autonomic effects. Doxylamine, a strongly sedating H₁ blocker, is available over-the-counter in many sleep-aid formulations and in Diclegis (in combination with pyridoxine) for use in nausea and vomiting of pregnancy</p> <p>Other second-generation H₁ blockers: Loratadine, desloratadine, and fexofenadine are very similar to cetirizine •</p>				
H ₂ ANTIHISTAMINES				
• Cimetidine , others (see Chapter 62)				
SEROTONIN AGONISTS 5-HT _{1B/1D} :				
• Sumatriptan	Partial agonist at 5-HT _{1B/1D} receptors	Effects not fully understood • may reduce release of calcitonin gene-related peptide and perivascular edema in cerebral circulation	Migraine and cluster headache	Oral, nasal, parenteral • duration 2 h • Toxicity: Paresthesias, dizziness, coronary vasoconstriction • Interactions: Additive with other vasoconstrictors
<p>• Other triptans (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan): Similar to sumatriptan except for pharmacokinetics (2–6 h duration of action); much more expensive than generic sumatriptan</p>				
5-HT _{1F}				

		• Lasmiditan	Agonist at 5-HT _{1F} receptors	Reduces extravasation from blood vessels in the dura	Acute migraine	Toxicity: dizziness, vertigo, nausea, paresthesias	
		5-HT _{2C} :					
		• Lorcaserin (withdrawn)	Agonist at 5-HT _{2C} receptors	Appears to reduce appetite	Obesity	Oral • duration 11 h • Toxicity: Dizziness, headache, constipation	
		5-HT ₄ :					
						• Tegaserod, prucalopride (see Chapter 62)	

الجدول 1-67

ملعقة صغيرة (ملعقة صغيرة) = 5 مل 1

SEROTONIN
BLOCKERS 5-HT₂:

<ul style="list-style-type: none"> • Ketanserin (not available in USA) 	Competitive blockade at 5-HT ₂ receptors	Prevents vasoconstriction and bronchospasm of carcinoid syndrome	Hypertension • carcinoid syndrome associated with carcinoid tumor	Oral • duration 12–24 h • Toxicity: Hypotension
---	---	--	---	---

5-HT₃:

- Ondansetron, others (see Chapter 62)

ERGOT ALKALOIDS

Vasoselective:

<ul style="list-style-type: none"> • Ergotamine 	Mixed partial agonist effects at 5HT ₂ and α adrenoceptors	Causes marked smooth muscle contraction but blocks α-agonist vasoconstriction	Migraine and cluster headache	Oral, parenteral • duration 12–24 h • Toxicity: Prolonged vasospasm causing angina, gangrene; uterine spasm
--	---	---	-------------------------------	---

Uteroselective:

<ul style="list-style-type: none"> • Ergonovine 	Mixed partial agonist effects at 5HT ₂ and α adrenoceptors	Same as ergotamine • some selectivity for uterine smooth muscle	Postpartum bleeding • migraine headache	Oral, parenteral (methylegonovine) • duration 2–4 h • Toxicity: Same as ergotamine
--	---	---	---	--

CNS selective:

<ul style="list-style-type: none"> • Lysergic acid diethylamide 	Central nervous system 5-HT ₂ and dopamine agonist • 5-HT ₂ antagonist in periphery	Hallucinations • psychotomimetic	None • widely abused	Oral • duration several hours • Toxicity: Prolonged psychotic state, flashbacks
--	---	----------------------------------	----------------------	---

• Bromocriptine, pergolide: Ergot derivatives used in Parkinson disease (see Chapter 28) and prolactinoma (see Chapter 37). Pergolide used in equine Cushing disease





PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME

AVAILABLE AS

قد تتفاعل الأدوية النباتية ("الأعشاب") مع بعضها البعض أو مع الأدوية التقليدية. ومن المؤسف أن الأدوية النباتية أقل دراسة بكثير من الأدوية الأخرى، لذا فإن المعلومات حول تفاعلاتها نادرة. وقد تم وصف بعض التفاعلات الدوائية العشبية في الفصل 65. ويتضمن الجدول 1-67 تفاعلات دوائية حركية ودوائية ديناميكية مختارة قد تؤدي إلى أحداث سلبية ذات أهمية سريرية لدى المرضى.

أونصة (أونصة) حسب الحجم = 30 مليلتر (مل) 1

ANTI-HISTAMINES (H ₁ BLOCKERS) *	
Azelastine	Generic, Astelin (nasal), Optivar (ophthalmic)
Brompheniramine	Brovex, Dimetapp, others
Buclizine	Bucladin-S Softabs
Carbinoxamine	Generic, Histex
Cetirizine	Generic, Zyrtec
Chlorpheniramine	Generic, Chlor-Trimeton
Clemastine	Generic, Tavist
Cyclizine	Generic, Marezine
Cyproheptadine	Generic, Periactin
Desloratadine	Generic, Clarinex
Dimenhydrinate †	Generic, Dramamine
Diphenhydramine	Generic, Benadryl
Doxylamine	Diclegis (combination with pyridoxine), Unisom Sleep Tabs
Epinastine	Generic, Elestat
Fexofenadine	Generic, Allegra
Hydroxyzine	Generic, Vistaril
Ketotifen	Generic, Zaditor

		Levocabastine	Livostin		
		Levocetirizine	Generic, Xyzal		
		Loratadine	Generic, Claritin		
		Meclizine	Generic, Antivert, Bonine		
		Olopatadine	Patanol, Pataday		
		Phenindamine	Nolahist		
		Promethazine	Generic, Phenergan		
		Tripolidine	Generic, Zymine, Tripohist		

أحد العوامل التي قد تغير الاستجابة للأدوية هو تناول أدوية أخرى في نفس الوقت. هناك العديد من الآليات التي قد تتفاعل بها الأدوية، ولكن يمكن تصنيف معظمها على أنها حركية دوائية (امتصاص، توزيع، استقلاب، إخراج)، أو ديناميكية دوائية (تأثيرات مضافة أو تآزرية أو مضادة)، أو تفاعلات مركبة. تتم مناقشة المبادئ العامة لحركية الدواء في الفصلين 3 و4؛ وتتم مناقشة المبادئ العامة لديناميكية الدواء في الفصل 2.

حبة (جرام) = 0065 جرام (جم)، غالبًا ما يتم تقريبها 1

إلى 60 مليجرام (مجم) 15 جرام = 1 جرام

	H ₂ BLOCKERS	
	See Chapter 62.	
	H ₃ BLOCKERS	
	Pitolisant	Wakix
	5-HT AGONISTS	
	Almotriptan	Axert
	Eletriptan	Relpax
	Flibanserin	Addyi
	Frovatriptan	Frova
	Lasmiditan	Reyvow
	Naratriptan	Generic, Amerge
	Prucalopride	Motegrity, Prudac
	Rizatriptan	Generic, Maxalt, Maxalt-MLT
	Sumatriptan	Generic, Imitrex
	Tegaserod	Zelnorm, Zelmac
	Zolmitriptan	Generic, Zomig
	5-HT ANTAGONISTS	
	See Chapter 62.	
	TRYPTOPHAN HYDROXYLASE INHIBITOR	
	Telotristat	Xermelo

		MELATONIN RECEPTOR AGONISTS			
		Ramelteon	Rozerem		
		Tasimelteon	Hetlioz		
		ERGOT ALKALOIDS			
		Dihydroergotamine	Generic, Migranal, D.H.E. 45		
		Ergonovine	Generic, Ergotrate		

INTRODUCTION

يحتوي نص الوصفة الطبية على العناصر [8] إلى [11] التي تحدد الدواء والقوة والكمية التي يجب صرفها والجرعة والتعليمات الكاملة للاستخدام. عند كتابة اسم الدواء (العنصر [8])، يمكن استخدام إما الاسم التجاري (الاسم المسجل) أو الاسم العام (الاسم غير المسجل). تتم مناقشة أسباب استخدام أحدهما أو الآخر أدناه. يجب كتابة قوة الدواء [9] بوحدات مترية. ومع ذلك، يجب أن يكون الطبيب على دراية بالنظامين المستخدمين الآن: المتري والصيدلاني. لأغراض عملية، تعد التحويلات التقريبية التالية مفيدة:

Ergotamine mixtures (include caffeine)	Generic, Cafergot
Ergotamine tartrate	Generic, Ergomar
Methylergonovine	Generic, Methergine
ANTI-CGRP AGENTS	
Erenumab	Aimovig
Galcanezumab	Emgality
Fremanezumab	Ajovy
Rimegepant	Nurtec
Ubrogepant	Ubrelvy
ANTI-OBESITY DRUGS	
Exenatide [‡]	Byetta
Cellulose–citric acid hydrogel	Plenity
Liraglutide	Saxenda, Victoza
Lorcaserin	Belviq
Naltrexone/bupropion	Contrave
Orlistat	Alli, Xenical
Phentermine	Generic, Adipex-P, Lomaira
Phentermine/topiramate	Qsymia
Semaglutide	Ozempic, Wegovy

*Several other antihistamines are available only in combination products with, for example, [phenylephrine](#).

†[Dimenhydrinate](#) is the chlorotheophylline salt of [diphenhydramine](#).

‡Off-label use.

إجابة دراسة الحالة

تظهر على هؤلاء المرضى أعراض وعلامات نمطية ناجمة عن الهيستامين. ولحسن الحظ، لم يعاني أي من المرضى في هذه الحالة من التسمم الغذائي من وذمة حنجرية أو تشنج قصبي كبيرين. تحتوي أنواع معينة من الأسماك، إذا تم حفظها بشكل غير صحيح، على كميات كبيرة من الهيستامين، بسبب تحويل الهيستيدين إلى هيستامين بواسطة البكتيريا الملوثة للأنسجة العضلية. إذا تم استهلاكها بكميات كافية، يمكن امتصاص الهيستامين بما يكفي للتسبب في الصورة السريرية الموصوفة. يطلق على هذه المتلازمة تسمم السكومبرويد. (عائلة أسماك السكومبريدي هي الأكثر ارتباطًا بهذه السمية). عادة ما يكون العلاج بجرعات قصوى من حاصرات كافيًا للسيطرة على الأعراض. ولأن هذا ليس رد فعل تحسسي، فإن إعطاء الأدرينالين ليس، H1 الهيستامين، وخاصة حاصرات Edlow JA: The Deadly Dinner Party: And Other Medical Detective Stories. Yale University Press، 2009). ضروريًا إلا إذا كان انخفاض ضغط الدم أو انسداد مجرى الهواء شديدًا. (انظر

REFERENCES

Histamine

Asero R: الشرى الوليدي. UpToDate، 2022. <http://www.uptodate.com>.

Bond RA, Ijerman AP: التطورات الأخيرة في نشاط المستقبلات التكوينية والنشاط العكسي، وإمكانية اكتشاف أدوية مستقبلات: G. Trend Pharmacol Sci 200627:92؛ البروتين

deShazo RD, Kemp SF: العلاج الدوائي لالتهاب الأنف التحسسي. UpToDate، 2018. <http://www.uptodate.com>.

Feng C et al: التسمم السمكي بالهيستامين (سكومبرويد): مراجعة شاملة: Clin Rev Allerg Immunol 201650:64؛.

Keet C: التعرف على الحساسية المفرطة الناتجة عن الطعام وإدارتها. Pediatr Clin North Am 201158:377؛. [PubMed: 21453808]

مهدي أم، وبستر نر: الهيستامين ومضادات الهيستامين. تحليل الرعاية الدولية 2017؛ 18: 210

McParlin C et al: علاج القيء المفرط أثناء الحمل والغثيان والقيء أثناء الحمل. JAMA 2016;316:1392-1397. [PubMed: 27701665]

مستقبلات الهيستامين. Pharmacol Rev 2015;67:601-630. [PubMed: 26084539]

J. لدى البشر وخنزير غينيا والجرذان والكلاب H2 النشاط التكويني وانتقائية الربطة لمستقبلات الهيستامين. J Pharmacol Exp Therap 2007;321:983-990.

النظام الهيستاميني كهدف للوقاية من السمنة ومتلازمة التمثيل الغذائي. Neuropharmacology 2016;106:3-12. [PubMed: 26164344]

رابانيلي م، بيتنجر سي: الهيستامين ومستقبلات الهيستامين في متلازمة توريت وغيرها من الحالات العصبية النفسية. علم الأدوية العصبية 2016;106:85-92. [PubMed: 26282120]

في التهاب الجلد التأتبي والصدفية H4 دور مستقبل الهيستامين. Br J Pharmacol 2020;177:490-498. [PubMed: 30460986]

ثيوهاريدس تي سي وآخرون: الخلايا البدينة، وتضخم الخلايا البدينة، والاضطرابات ذات الصلة. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2015;373:163-172. [PubMed: 26154789]

في الالتهاب التحسسي: البحث عن مضادات الهيستامين الجديدة. نات H1 وH4 ثورموند آر إل وآخرون: دور مستقبلات الهيستامين ريف دوج ديسكويف 2008;7:41-48. [PubMed: 18172439]

Serotonin

Barrenetxe J et al: الوظائف الفسيولوجية والأبضية للميلاتونين. J Physiol Biochem 2004;60:61-68. [PubMed: 15352385]

J. D'Amico JM et al: HT2/ α 1 مستقبلات لدى الإنسان الشوكي بعد إصابة الحبل الشوكي لدى الإنسان HT2/ α 1 مستقبلات 5. Neurophysiol 2013;109:1473-1478.

[PubMed: 23221402]

CS: Drug-induced valvulopathy: An update. Toxicol Path 2010;38:837.

C: Recognition and treatment of serotonin syndrome. Can Fam Physician 2008;54:988. [PubMed: 18625822]

Jaspers L et al: فعالية وسلامة عقار فليبانسرين لعلاج اضطراب الرغبة الجنسية غير النشطة لدى النساء. مراجعة منهجية وتحليل JAMA Intern Med 2016;153:176-183. [PubMed: 26927498]

Neurology 2018;91:e2222. [PubMed: 30446595] B et al: Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine. Neurology 2018;91:e2222. [PubMed: 30446595]

Neurology 2016;87:39-46. [PubMed: 27469512] Neurology 2016;87:39-46. [PubMed: 27469512]

B et al: Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine. Neurology 2018;91:e2222. [PubMed: 30446595]

E: Triptan therapy in migraine. N Engl J Med 2010;363:63. [PubMed: 20592298]

Porvasnik SL et al: يقلل من ارتفاع ضغط الدم الرئوي، وهو مضاد جديد لمستقبلات 5هيدروكسي تريبتامين 2، PRX08066، J Pharmacol Exp Therap 2010;334:364-371.

HT3. Trends Pharmacol Sci 2013;34:100-107. [PubMed: 23380247] HT3. Trends Pharmacol Sci 2013;34:100-107. [PubMed: 23380247]

[PubMed: 23519210] وانج سي وآخرون: الأساس البنيوي للتعرف الجزيئي على مستقبلات السيروتونين. ساينس 2013;340:610-617. [PubMed: 23519210]

Ergot Alkaloids: Historical

فولر جيه جي: يوم حريق القديس أنطونيوس. ماكميلان، 1968؛ سيجنت، 1969. (رواية تاريخية)

Migraine and Postpartum Hemorrhage: Pharmacology

UpToDate، 2022. بلفورت، ماساتشوستس: نزيف ما بعد الولادة: العلاج الطبي والجراحي الأقل توغلاً
<http://www.uptodate.com>.

داهلوف سي، فان دين برينك أ: ديهيدروإرغوتامين، وإرغوتامين، وميثيسرجيد، وسوماتريبتان - العلوم الأساسية فيما يتعلق بعلاج
الصداع النصفي.
[PubMed: 22444161] الصداع 2012؛707:52

Dierckx RA et al: حقن نترات الصوديوم داخل الشرايين في علاج التسمم الإرجوتي الشديد. Clin Neuropharmacol
1986؛9:542. [PubMed:
3802106]

Dildy GA: نزيف ما بعد الولادة: خيارات جديدة للإدارة. Clin Obstet Gynecol 2002؛45:330. [PubMed: 12048393]

Rev Neurol 785 :177 ؛2021. (باريس). [PubMed:
34275653] والصداع النصفي: من المختبر إلى السرير CGRP: إدفينسون إل

PROMISE2. Neurology
2020؛94:e1365. لبيتون آر بي وآخرون: فعالية وأمان إبتينيزوماب في المرضى الذين يعانون من الصداع النصفي المزمن

Mantegani S et al: مشتقات الإرجولين: تقارب المستقبلات وانتقائيتها. Farmaco 1999؛54:288. [PubMed: 10418123]

Pavitt S et al: فعالية وسلامة حقن فالبروات الصوديوم الوريدية المتكررة في المرضى الأطفال الذين يعانون من اضطرابات الصداع
المزمنة المقاومة. Pediatr Neurol 2022؛128:52. [PubMed: 35093793]

بورتريه كيه، تومسون إف إن جونور: تأثيرات التسمم بالفيستوك على التكاثر في الماشية. مجلة علوم الحيوانات 1992؛70:1594
[PubMed: 1526927]

Schuster NM, Rapoport AM: العلاجات المستهدفة للبيبتيد المرتبط بجين الكالسيبتونين لعلاج الصداع النصفي والصداع العنقودي: مراجعة. Clin Neuropharmacol 201740:169. [PubMed: 28644160]

Schwenk ES et al: الكيتامين لعلاج الصداع النصفي المزمن المقاوم: دراسة تجريبية مراقبة وتحليل الأيض. J Clin Pharmacol 202161:1421. [ببميد: 34125442]

VanderPluym JH et al: العلاجات الحادة للصداع النصفي العرضي لدى البالغين. مراجعة منهجية وتحليل تلوي. JAMA 2021; 325: 2357. [PubMed: 34128998]

Obesity

Bohula EA et al: سلامة القلب والأوعية الدموية للوركاسيرين لدى المرضى الذين يعانون من زيادة الوزن أو السمنة. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2018؛ 379: 1107. [PubMed: 30145941]

Bray GA: العلاج الدوائي للسمنة. UpToDate، 2016. <http://www.uptodate.com>.

Cypess AM: إعادة تقييم الأنسجة الدهنية البشرية. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2022؛ 386:768. [PubMed: 35196429]

Heymsfield SB, Wadden TA: آليات السمنة، وعلم وظائف الأعضاء المرضية، وإدارة السمنة. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2017376:254. [PubMed: 28099824]

Mehta MD, Istfan NW, Apovian CM: السمنة: نظرة عامة على إدارة الوزن. Endocr Pract 202127:626. [PubMed: 33901648]

مولر تي دي وآخرون: العلاج المضاد للسمنة: من حبوب قوس قزح إلى الأدوية المتعددة النظائر. فارماكول ريف 2018؛ 70: 712. [PubMed: 30087160]

بيريولت إل: السمنة لدى البالغين: العلاج الدوائي. UpToDate، 2022. <http://www.uptodate.com>.

تجربة عشوائية خاضعة للرقابة لجرعة 30 مجم من ليراجلوتيد في إدارة الوزن. مجلة نيو إنجلاند الطبية: PiSunyer X et al: 2015373:11؛. [PubMed: 26132939]

روينو دي إم وآخرون: تأثير السيماجلوتيد تحت الجلد أسبوعيًا مقابل الليراجلوتيد اليومي على وزن الجسم لدى البالغين الذين يعانون من زيادة الوزن أو السمنة دون الإصابة بمرض السكري. مجلة نيو إنجلاند الطبية: STEP 8. JAMA 2022327:138؛. [PubMed: 35015037]

سكينر إيه سي وآخرون: المخاطر القلبية الأيضية وشدة السمنة لدى الأطفال والشباب. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2015؛ 373: 1307. [PubMed: 26422721]

سون جيه دبليو، كيم إس: مراجعة شاملة للأدوية الحالية والمستقبلية المضادة للسمنة. مجلة استقلاب السكري 2020؛ 44:802. [PubMed: 33389955]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 17: الببتيدات النشطة للأوعية الدموية

إيان أ. ريد

CASE STUDY

دراسة الحالة

خلال الفحص الروتيني وفي زيارتين للمتابعة، وجد أن رجلاً يبلغ من العمر 45 عامًا يعاني من ارتفاع ضغط الدم (160-165/95-100 مم زئبق). وصف له طبيبه في البداية هيدروكلوروثيازيد، وهو مدر للبول يستخدم عادة لعلاج ارتفاع ضغط الدم. خفض هيدروكلوروثيازيد ضغط دمه لكنه بقي عند مستوى ارتفاع ضغط الدم (145/95 مم زئبق)، وتم إحالته إلى عيادة ارتفاع ضغط الدم بالجامعة. ولأن المريض كان يعاني من ارتفاع نشاط الرينين في البلازما وتركيز الألدوستيرون، فقد تم استبدال هيدروكلوروثيازيد بإينالابريل، وهو مثبط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين. خفض إينالابريل ضغط دمه إلى مستويات طبيعية تقريبًا. ومع ذلك، بعد عدة أسابيع من تناول إينالابريل، عاد المريض يشكو من سعال مستمر. بالإضافة إلى ذلك، تم الكشف عن بعض علامات الوذمة الوعائية كيف يخفض إينالابريل ضغط الدم؟ لماذا يسبب السعال والوذمة الوعائية أحيانًا؟ ما هي الأدوية الأخرى التي يمكن استخدامها لتثبيط نظام الرينينانجيوتنسين وخفض ضغط الدم، دون الآثار الضارة للإينالابريل؟

تلعب مجموعة كبيرة ومتنوعة من الببتيدات أدوارًا مهمة في تنظيم الجهاز القلبي الوعائي من خلال العمل على عدة مستويات في الجسم. تعمل العديد من الببتيدات كهرمونات كلاسيكية، حيث يتم نقلها في الدم من موقع تخليقها للعمل على القلب والأوعية الدموية وغيرها من الأهداف. تعمل الببتيدات الأخرى كمنظمات خارجية أو ذاتية، حيث تعمل بالقرب من موقع تخليقها. توجد العديد من الببتيدات أيضًا في الجهاز العصبي المركزي حيث تعمل كمنظمات عصبية أو منظمات عصبية (انظر الفصل 21)، حيث تنظم مراكز الدماغ المشاركة في التحكم في القلب والأوعية الدموية. يوجد بعضها في الجهازين العصبيين اللاإرادي والمعوي حيث تعمل غالبًا كنواقل مساعدة، مع تأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي والجهاز الهضمي وغيرها من الأجهزة (انظر الفصل 6). يدخل عدد أقل من الببتيدات العصبية إلى الدورة الدموية وتعمل كهرمونات عصبية

، تشمل الببتيدات التي تشارك في التحكم في القلب والأوعية الدموية المقبضات الوعائية الأنجيوتنسين الثاني، والغازوبريسين، واليوروتنسين؛ وموسعات الأوعية الدموية البراديكينين والكينينات ذات الصلة، والببتيدات المدرة، Y، والإندوثيلين، والنيوروببتيد، والنيوروتنسين، والببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين، P، للصدويوم، والببتيد المعوي النشط للأوعية الدموية، والمادة والأدرينوميدولين، والريلاكسين، واليوروكورتينات. هذا التمييز بين المقبض والموسع للأوعية الدموية هو تبسيط مفرط لأنه، اعتمادًا على مستقبلاتها ومسارات الإشارات المرتبطة بها، يمكن لبعض الببتيدات إثارة كلتا الاستجابتين

على الرغم من أن هذه الببتيدات تعتبر بشكل عام فردية، إلا أن العديد منها تنتمي إلى عائلات، تتشابه أعضاؤها في البنية والوظيفة التي تنتمي إلى عائلة التاكنين؛ والببتيد، P، وتعمل على نفس المستقبلات أو مستقبلات ذات صلة. ومن الأمثلة على ذلك المادة المرتبط بجين الكالسيتونين والأدرينوميدولين (عائلة الكالسيتونين)؛ والببتيد المعوي النشط للأوعية الدموية (عائلة إفراز الجلوكاجون)؛ والريلاكسين (عائلة الأنسولين)؛ واليوروكورتين (عائلة هرمون تحرير الكورتيكوتروپين)

في البداية، كان يُنظر إلى العديد من هذه الببتيدات باعتبارها غرائب فسيولوجية، ولكن أظهرت التحقيقات اللاحقة أنها تلعب أدوارًا مهمة ليس فقط في التنظيم الفسيولوجي، ولكن أيضًا في ارتفاع ضغط الدم والعديد من أمراض القلب والأوعية الدموية بما في ذلك قصور القلب. وعلاوة على ذلك، تم تطوير العديد من الأدوية التي تغير التركيب الحيوي أو أفعال الببتيدات. في الإصدارات السابقة من هذا الفصل، غالبًا ما يشار إلى مثل هذه الأدوية بأنها "قيد التطوير" أو "واعدة". يشير الإصدار الحالي من هذا الفصل إلى أن العديد منها قيد الاستخدام السريري الروتيني لعلاج أمراض القلب والأوعية الدموية وغيرها. والواقع أن تطوير الأدوية التي تستهدف الببتيدات النشطة للأوعية الدموية أصبح نشاطًا رئيسيًا لصناعة الأدوية

يركز هذا الفصل على الببتيدات النشطة للأوعية الدموية، مع التركيز على تأثيرها على الجهاز القلبي الوعائي. يتم النظر في الببتيدات المضيق للأوعية الدموية أولاً، تليها الببتيدات الموسعات للأوعية الدموية

VASOCONSTRICTORS

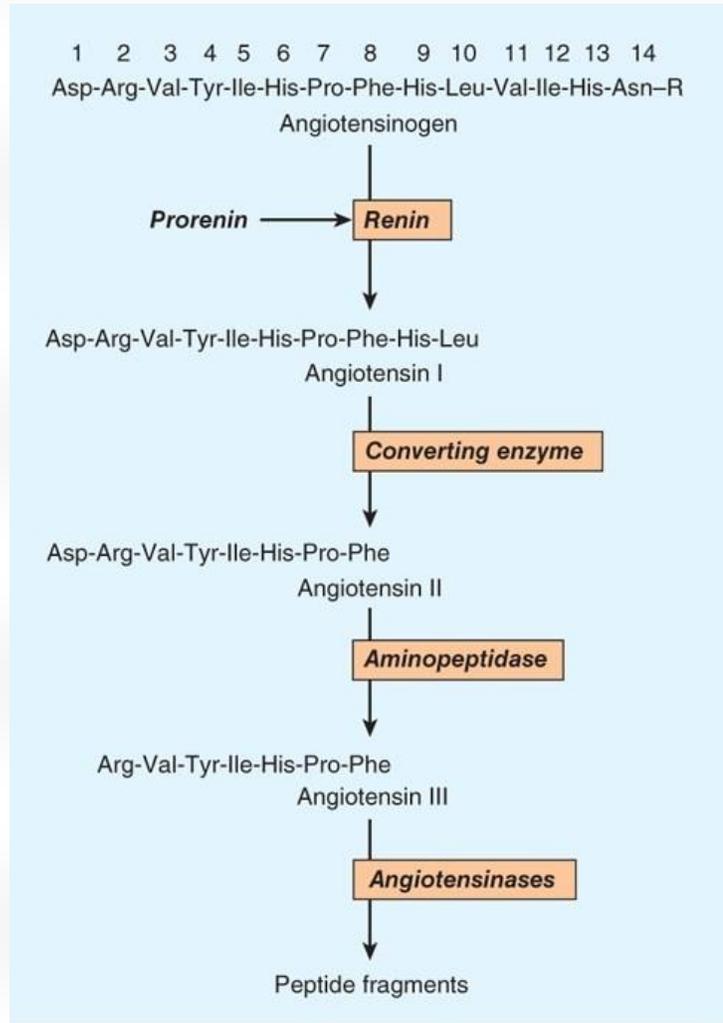
ANGIOTENSIN

تخليق الأنجيوتنسين

في الشكل 1-17. تتضمن الخطوات الرئيسية الانقسام الأنزيمي (ANG II) تم تلخيص مسار تكوين واستقلاب الأنجيوتنسين الثاني بواسطة إنزيم التحويل، وتحلل ANG II إلى ANG I من الأنجيوتنسينوجين بواسطة الرينين، وتحويل (ANG I) للأنجيوتنسين الأول بواسطة العديد من الببتيدازات ANG II.

الشكل 1-17

إلى باقي R كيمياء نظام الرينين أنجيوتنسين. يظهر تسلسل الأحماض الأمينية للطرف الأميني للأنجيوتنسينوجين البشري. يشير الحرف جزئيء البروتين. راجع النص لمعرفة الخطوات الإضافية في تكوين واستقلاب ببتيادات الأنجيوتنسين



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

رينين

من الأنجيوتنسينوجين. يتم تصنيعه كجزء أولي ANG I الرينين هو إنزيم بروتياز أسبارتيل يحفز بشكل خاص الإطلاق المائي للديكاببتيد يتم معالجته أولاً إلى برورينين ثم إلى رينين نشط عن طريق انقسام جزء طرفي غير أميني مكون من 43 حمضاً أمينياً. الرينين النشط هو جليكوبروتين يتكون من 340 حمضاً أمينياً.

ينشأ الرينين النشط في الدورة الدموية في الكلى ويختفي تمامًا بعد استئصال الكلية. داخل الكلية، يتم تصنيع الرينين وتخزينه في الجهاز المجاور للكبيبات في النيفرون. الخلايا الحبيبية المتخصصة التي تسمى الخلايا المجاورة للكبيبات هي موقع تصنيع الرينين وتخزينه وإطلاقه. البقعة الكثيفة هي جزء متخصص من النيفرون يرتبط ارتباطًا وثيقًا بالمكونات الوعائية للجهاز المجاور للكبيبات. المكونات الوعائية والأنبوبية للجهاز المجاور للكبيبات، بما في ذلك الخلايا المجاورة للكبيبات، يتم تغذيتها بواسطة الجهاز العصبي الودي

يوجد البرورينين في الدورة الدموية بمستويات أعلى بكثير من مستويات الرينين النشط. تنخفض مستويات البرورينين في البلازما بعد استئصال الكلية، ولكن تبقى كميات كبيرة. يُعتقد أن البرورينين المتبقي ينشأ في الأنسجة خارج الكلى بما في ذلك الغدة الكظرية والمبيضين والخصيتين والمشيمة وشبكية العين. يمارس البرورينين مجموعة متنوعة من التأثيرات من خلال مستقبل برورينين فريد من نوعه

التحكم في إطلاق الرينين

إن معدل إفراز الرينين بواسطة الكلى هو العامل الأساسي الذي يحدد نشاط نظام الرينين أنجيوتنسين. يتم إفراز الرينين النشط عن طريق الإخراج الخلوي فور تحفيز الجهاز المجاور للكبيبات. يتم إفراز البرورينين بشكل منتظم، وعادةً بمعدل أعلى من معدل الرينين النشط، وبالتالي فإن هذا يفسر حقيقة أن البرورينين يمكن أن يشكل 80-90% من إجمالي الرينين في الدورة الدموية. تتم مناقشة أهمية البرورينين الدائر ومستقبل البرورينين الفريد في نهاية هذا القسم. يتم التحكم في إفراز الرينين النشط من خلال مجموعة متنوعة من ANG II العوامل، بما في ذلك البقعة الكثيفة، ومستقبل الأوعية الدموية الكلوية، والجهاز العصبي الودي، و

A. البقعة الكثيفة

يتم التحكم في إطلاق الرينين جزئيًا بواسطة البقعة الكثيفة، وهي بنية لها ارتباط تشريحي وثيق بالشريان الوارد. تتضمن الخطوة الأولى ثم ترسل البقعة $Na^+/K^+/2Cl^-$ اكتشاف بعض وظائف تركيز كلوريد الصوديوم في الأنبوب البعيد أو توصيله إليه، ربما بواسطة ناقل الكثيفة إشارات إلى التغيرات في إطلاق الرينين بواسطة الخلايا المجاورة للكبيبات بحيث تكون هناك علاقة عكسية بين توصيل كلوريد وأكسيد النيتريك، اللذان (PGE2) E2 (PGE2) الصوديوم أو تركيزه وإطلاق الرينين. تشمل المرشحات المحتملة لنقل الإشارة البروستاجلاندين يحفز إطلاق الرينين، والأدينوزين، الذي يثبطه. نظرًا لأن تناول الصوديوم في عامة السكان مرتفع، فإن إفراز الرينين بواسطة البقعة الكثيفة يكون عادةً عند مستويات أساسية، ولا يزداد إلا عندما ينخفض تناول الصوديوم

B. مستقبلات الضغط الكلوية

يتوسط مستقبل الضغط الوعائي الكلوي علاقة عكسية بين ضغط الشريان الكلوي وإطلاق الرينين. الآلية غير مفهومة تمامًا، لكن يبدو أن الخلايا المجاورة للكبيبات حساسة للتمدد وأن التمدد المتزايد يؤدي إلى انخفاض إطلاق الرينين. قد ينتج الانخفاض عن تدفق وأكسيد النيتريك والأدينوزين PGE2 الكالسيوم الذي يثبط إطلاق الرينين بشكل متناقض إلى حد ما. كما تم ربط عوامل الباراكين

بالتحكم في إطلاق الرينين بواسطة مستقبل الضغط. عند ضغط الدم الطبيعي، يكون إفراز الرينين بواسطة مستقبل الضغط الكلوي منخفضًا؛ ويزداد في حالات انخفاض ضغط الدم.

c. الجهاز العصبي الودي

يحفز النورإبينفرين المفرز من الأعصاب الودية الكلوية إطلاق الرينين بشكل غير مباشر من خلال التنشيط الأدرينالي لمستقبلات الضغط الكلوية وآليات البقعة الكثيفة، وبشكل مباشر من خلال التأثير على الخلايا المجاورة للكبيبات. في البشر، يتم التوسط في التأثير المباشر من خلال مستقبلات بيتا 1 الأدرينالية.

ومن خلال هذه الآلية فإن التنشيط الانعكاسي للجهاز العصبي الودي عن طريق انخفاض ضغط الدم أو نقص حجم الدم يؤدي إلى تنشيط نظام الرينين أنجيوتنسين.

d. الأنجيوتنسين

على تثبيط إطلاق الرينين. وينتج هذا التثبيط عن ارتفاع ضغط الدم الذي يعمل عن طريق مستقبلات الضغط الكلوية ANG II يعمل وآليات البقعة الكثيفة، وعن التأثير المباشر للبيتيد على الخلايا المجاورة للكبيبات. ويتم التثبيط المباشر عن طريق زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلايا ويشكل أساس آلية التغذية الراجعة السلبية قصيرة الحلقة التي تتحكم في إطلاق الرينين. ويؤدي انقطاع هذه التغذية الراجعة بالأدوية التي تثبط نظام الرينين أنجيوتنسين إلى تحفيز إطلاق الرينين.

e. مسارات الإشارات داخل الخلايا

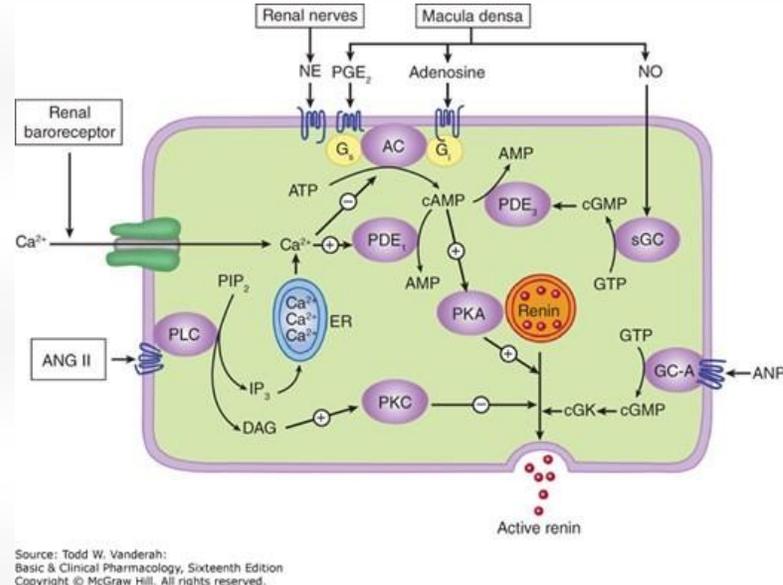
والغوانوزين cAMP: يتم التحكم في إطلاق الرينين بواسطة الخلايا المجاورة للكبيبات من خلال التفاعل بين ثلاثة رسل داخل الخلايا الدوري

دورًا رئيسيًا؛ المناورات التي تزيد من cAMP الحر في السيتوبلازم (الشكل 2-17). يلعب Ca^{2+} وتركيز، (cGMP) أحادي الفوسفات تزيد من إطلاق، cAMP وإعطاء نظائر، cAMP بما في ذلك تنشيط أدينيلات سيكليز، وتثبيط فوسفوديسترازات، cAMP مستويات في الخلايا المجاورة للكبيبات بانخفاض ملحوظ في إفراز الرينين $Gs\alpha$ الرينين. في الدراسات التجريبية، ارتبط النقص الانتقائي لـ القاعدي وفي الاستجابة للعديد من المحفزات لإفراز الرينين.

الشكل 2-17

أدينيلات، AC. المدخلات الفسيولوجية الرئيسية لإطلاق الرينين والتكامل المقترح مع مسارات الإشارة في الخلية المجاورة للكبيبات، ER، ثنائي أسيل جليسرول؛ DAG، G؛ بروتين كيناز، cGK بيتيد الأذين المدر للصوديوم؛ ANP؛ II أنجيوتنسين، ANG II سيكليز؛ أكسيد النيتريك؛ NO، نورإبينفرين؛ NE، إينوزيتول ثلاثي الفوسفات؛ IP3، غوانيلات سيكليز الجسيمات؛ GCA، الشبكة الإندوبلازمية؛

غوانيلات سيكليز القابلة للذوبان. (أعيد إنتاجها بإذن من sGC، C؛ فوسفوليپاز، PLC؛ A؛ بروتين كيناز، PKA؛ فوسفوديستيراز؛ PDE،
Castrop H، Höcherl K، Kurtz A، وآخرون: فسيولوجيا الرينين الكلوي، Physiol Rev 2010673-607:(2)90؛)



من المخازن داخل الخلايا، في حين Ca^{2+} خارج الخلايا أو تعبئة Ca^{2+} داخل الخلايا عن زيادة دخول Ca^{2+} يمكن أن تنتج الزيادة في
غيران cGMP و Ca^{2+} عن تنشيط غوانيليل سيكليز القابل للذوبان أو الجسيمي. يبدو أن cGMP يمكن أن تنتج الزيادة في مستويات
cAMP إطلاق الرينين بشكل غير مباشر، في المقام الأول عن طريق تغيير مستويات

و. التغيير الدوائي في إطلاق الرينين

يتم تعديل إطلاق الرينين بواسطة مجموعة واسعة من العوامل الدوائية. يتم تحفيزه بواسطة موسعات الأوعية الدموية (مثل
الهيدرالازين، والمينوكسيديل، والنيتروبروسيد)، ومضادات مستقبلات بيتا الأدرينالية، ومضادات مستقبلات ألفا الأدرينالية، ومثبطات
الفسفوديستيراز (مثل الثيوفيلين، والميلرينون، والروليبرام)، ومعظم مدرات البول والمخدرات. يمكن تفسير هذا التحفيز من خلال
آليات التحكم الموصوفة للتو. تتم مناقشة الأدوية التي تمنع إطلاق الرينين أدناه

كما أن العديد من الببتيدات التي تمت مناقشتها في هذا الفصل تعمل على تغيير إطلاق الرينين. ويتم تحفيز الإطلاق بواسطة الببتيد
المرتبط بجينات الأدرينوميدولين والبراديكينين والكالسيتونين، ويتم تثبيطه بواسطة الببتيد الأذيني المدر للصوديوم والإندوثيلين
والغازوبريسين P والمادة

أنجيوتنسينوجين

الأنجيوتنسينوجين هو الركيزة البروتينية المتداولة التي يشق منها الرينين أنجيوتنسين 1. يتم تصنيعه في الكبد. الأنجيوتنسينوجين البشري هو جليكوبروتين بوزن جزيئي يبلغ حوالي 57000. تظهر الأحماض الأمينية الأربعة عشر عند الطرف الأميني للجزيء في الشكل لتفاعل الرينين أنجيوتنسينوجين وبالتالي فهو عامل Km في البشر، يكون تركيز الأنجيوتنسينوجين في الدورة الدموية أقل من 1-17 يحدد معدل تكوين الأنجيوتنسين. يزداد إنتاج الأنجيوتنسينوجين عن طريق الكورتيكوستيرويدات والإستروجينات وهرمونات الغدة الدرقية وأنجيوتنسين 2. يرتفع أثناء الحمل وعند النساء اللائي يتناولن موانع الحمل الفموية المحتوية على الإستروجين.

أنجيوتنسين 1

عن طريق إنزيم التحويل (انظر الشكل ANG II له نشاط بيولوجي ضئيل أو لا يوجد له نشاط بيولوجي ويجب تحويله إلى ANG I إن الذي بدوره [desAsp1]angiotensin بواسطة أمينوبيبتيدازات البلازما أو الأنسجة لتكوين ANG I يمكن أيضًا أن يتأثر. (17-1) عن طريق إنزيم التحويل (III المعروف باسم الأنجيوتنسين) [desAsp1]angiotensin II يتحول إلى

(II ببتيديل ديبتيديز، كينيناز، [ACE] إنزيم تحويل الأنجيوتنسين) إنزيم التحويل

إن الإنزيم المحول هو عبارة عن إنزيم ثنائي ببتيديل كربوكسي ببتيدياز له موقعان نشطان يحفزان انقسام ثنائي الببتيد من الطرف الكربوكسيلي لبعض الببتيدات. وأهم ركائزه هي أنزيم الأنجيوتنسين الأول، الذي يحوله إلى أنجيوتنسين الثاني، والبراديكينين، الذي ولكن الأهمية الفسيولوجية لهذه التأثيرات لم يتم، P يعطل نشاطه (انظر كينينز، أدناه). كما يشق الإنزيم المحول الإنكيفالين والمادة تحديدها. يتم منع عمل الإنزيم المحول بواسطة بقايا البروليل قبل الأخيرة في الركيزة، وبالتالي لا يتم تحلل أنجيوتنسين الثاني بواسطة الإنزيم المحول. يتم توزيع الإنزيم المحول على نطاق واسع في الجسم. في معظم الأعضاء، يقع الإنزيم المحول على السطح اللمعي للخلايا البطانية الوعائية وبالتالي يكون على اتصال وثيق بالدورة الدموية.

في الخلايا البطانية الوعائية للكلى والرئتين والقلب والخصيتين. على عكس ACE2 يتم التعبير عن نظير الإنزيم المحول المعروف باسم على موقع نشط واحد فقط ويعمل ككربوكسي ببتيدياز بدلاً من كربوكسي ببتيدياز ثنائي الببتيد. يزيل ACE2 الإنزيم المحول، يحتوي بواسطة ANG 17 (الشكل 17-3)، وهو غير نشط ولكنه يتحول إلى ANG 19 مكوناً ANG I حمض أميني واحد من الطرف المركزي لـ بنشاط موسع للأوعية الدموية، والذي يتوسطه على ما يبدو ANG 17 يتمتع إلى ANG II أيضًا ACE2 يحول ACE. مستقبل بروتين مقترن بنوكليوتيدات جوانين غير متجانس (مستقبل ماس). قد يعمل هذا التوسع في الأوعية الدموية على مواجهة في أنه لا يقوم بتحليل البراديكينين ولا يتم تثبيطه بواسطة ACE أيضًا عن ACE2 المضيق للأوعية الدموية. يختلف ANG II نشاط مثبطات الإنزيم المحول (انظر أدناه)

الشكل 17-3

نظام الرينين أنجيوتنسين الذي يظهر النظام القائم (باللون الأسود) والمسارات التي تم اكتشافها مؤخرًا والتي تتضمن مستقبل
:وأخرون Kurtz A وHöcherl K وCastrop H (باللون الأزرق). (تمت إعادة إنتاجه بإذن من ANG 17 (البرو)رينين (باللون الأحمر) و
Physiology of kidney renin، Physiol Rev 2010 Apr673-607:(2)90؛

يتم ACE2 مما يسهل دخوله إلى الخلايا. وتُظهر الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن SARS-CoV2 بفيروس ACE2 كما يرتبط
تنظيمه بشكل تصاعدي عن طريق مثبطات الإنزيم المحول وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (انظر أدناه)، وقد يكون لهذا آثار على
استخدام هذه الأدوية في مرضى كوفيد-19. وحتى الآن، لم يتم ملاحظة أي نتائج مفيدة أو سلبية، على الرغم من إثارة القلق من أن
سحب الأدوية قد يكون ضارًا في بعض المرضى المعرضين لخطر الإصابة بكوفيد-19.

أنجيوتنسيناز

الذي يبلغ نصف عمره في البلازما من 15 إلى 60 ثانية، من الدورة الدموية بواسطة مجموعة متنوعة من الببتيدات، ANG II يتم إزالة
التي يشار إليها مجتمعة باسم الأنجيوتنسيناز. يتم استقلابه أثناء مروره عبر معظم الأوعية الدموية (الاستثناء الملحوظ هو الرئة)
أو [desAsp1]-angiotensin II - غير نشطة بيولوجيًا، لكن المنتج الأولي لعمل أمينوببتيداز ANG II معظم نواتج أيض
يحتفظ ببعض النشاط البيولوجي. تم التعرف مؤخرًا على ببتيد أنجيوتنسين داخلي آخر يسمى ألاندين. إنه - angiotensin III
Asp. في نهايته الأمينية بدلاً من Ala فقط في وجود ANG 17 ويختلف عن، 17Ala1ANG سباعي الببتيد

II أفعال الأنجيوتنسين

تأثيرات مهمة على العضلات الملساء الوعائية وقشرة الغدة الكظرية والكلية والقلب والدماغ من خلال المستقبلات ANG II يمارس
الموضحة أدناه. ومن خلال هذه التأثيرات، يلعب نظام الرينين أنجيوتنسين دورًا رئيسيًا في تنظيم توازن السوائل والكهارل وضغط الدم
الشرياني. يمكن أن يؤدي النشاط المفرط لنظام الرينين أنجيوتنسين إلى ارتفاع ضغط الدم واضطرابات توازن السوائل والكهارل

ضغط الدم

ANG II هو عامل ضغط قوي - على أساس مولي، أقوى بحوالي 40 مرة من النورأدرينالين. تكون استجابة الضغط لـ ANG II إن
الوريدي سريعة في البداية (10-15 ثانية) وتستمر أثناء التسريب الطويل الأمد. جزء كبير من استجابة الضغط يرجع إلى الانقباض
أيضًا زيادة ضغط الدم من خلال التأثيرات ANG II المباشر للعضلات الملساء الوعائية - وخاصة الشرايين. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لـ
عادةً ببطء القلب الانعكاسي لأن ANG II على الدماغ والجهاز العصبي اللاإرادي. على سبيل المثال، لا يصاحب استجابة الضغط لـ
الببتيد يعمل في نفس الوقت على الدماغ لإعادة ضبط التحكم الانعكاسي لمستقبلات الضغط في معدل ضربات القلب إلى ضغط أعلى
ANG II. هذا الإجراء، الذي يرتبط بانخفاض نعمة العصب المبهم الصادر إلى القلب، يعزز بشكل فعال استجابة الضغط لـ

العقد العصبية اللاإرادية، ويزيد من إطلاق الأدرينالين والنورادرينالين من نخاع الغدة الكظرية، ويسهل انتقال ANG II كما يحفز الإشارات الودية من خلال التأثير على النهايات العصبية الأدرينالية. ويتضمن التأثير الأخير زيادة إطلاق النورادرينالين وتقليل إعادة فلدليه تأثير إيجابي مباشر أقل أهمية على القلب. ولا تزال الأهمية الفسيولوجية لهذه التأثيرات غير واضحة ANG II امتصاصه. أما

من ضغط الدم الشرياني ويحسن فرص ANG II في المرضى الذين يعانون من صدمة توسع الأوعية الدموية الشديدة، يزيد تسريب البقاء على قيد الحياة. وقد وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية كعامل مضيق للأوعية الدموية في علاج صدمة توسع الأوعية الدموية. كما تم استخدامه لمنع انخفاض ضغط الدم أثناء التخدير وبعد تناول جرعة زائدة من مشبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، وقد يكون مفيداً في إصابات الكلى الحادة ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة

قشرة الغدة الكظرية والكلية

، بشكل مباشر على المنطقة الكيببية في قشرة الغدة الكظرية لتحفيز تخليق الألدوستيرون وإطلاقه. عند التركيزات الأعلى ANG II يؤثر على الكلية للتسبب في انقباض الأوعية الدموية الكلوية، وزيادة إعادة ANG II أيضاً تخليق الجلوكوكورتيكويد. يؤثر ANG II يحفز امتصاص الصوديوم الأنبوبي القريب، وتثبيط إطلاق الرينين

الجهاز العصبي المركزي

على الجهاز العصبي المركزي لتحفيز الشرب (تأثير العطش) وزيادة إفراز ANG II بالإضافة إلى تأثيراته المركزية على ضغط الدم، يعمل الأهمية الفسيولوجية لهذه التأثيرات غير معروفة. (ACTH) الفازوبريسين وهرمون قشر الكظر

نمو الخلايا

هو منشط للخلايا العضلية الوعائية والقلبية وقد يساهم في تطور تضخم القلب. كما يمارس مجموعة متنوعة من ANG II إن الأنزيم التأثيرات المهمة على بطانة الأوعية الدموية. والواقع أن فرط نشاط نظام الرينين أنجيوتنسين كان متورطاً كأحد أهم العوامل في تطور مرض الأوعية الدموية المرتبط بارتفاع ضغط الدم. وتشير أدلة كثيرة الآن إلى أن تثبيط نظام الرينين أنجيوتنسين (انظر أدناه) يبطل أو يمنع التغيرات المورفولوجية (إعادة البناء) التي تلي احتشاء عضلة القلب والتي من شأنها أن تؤدي بخلاف ذلك إلى فشل القلب. ويتم من خلال مسارات أخرى، ربما كينازات التيروسين المستقبلية وغير ANG II تحفيز نمو الأوعية الدموية والقلب بواسطة الأنزيم. ومن خلال زيادة نسخ جينات معينة (انظر الفصل 2)، Janus Jak2 المستقبلية مثل كيناز التيروسين

اشتعال

في الاستجابة الالتهابية المرتبطة بالعديد من الأمراض بما في ذلك تصلب الشرايين والتهاب المفاصل والتهاب الكبد ANG II يشارك الدهني والتهاب القولون والتهاب البنكرياس والتهاب الكلية. قد يكون حصار نظام الرينين أنجيوتنسين (انظر أدناه) فعالاً في علاج هذه الأمراض.

مستقبلات الأنجيوتنسين وآلية العمل

مستقبلات الأنجيوتنسين

بالبروتين ج وتقع على الغشاء البلازمي للخلايا ANG II على نطاق واسع في الجسم. ترتبط مستقبلات ANG II تنتشر مستقبلات ANG II، تم تحديد نوعين فرعيين متميزين من مستقبلات ANG II. المستهدفة، مما يسمح بالبدء السريع للإجراءات المختلفة لـ بالتساوي بكل النوعين الفرعيين. تختلف النسبة النسبية للنوعين الفرعيين من نسيج إلى نسيج. يرتبط A T1 و A T2 يطلق عليهما بواسطة مستقبل ANG II في العضلات الملساء الوعائية. يتم التوسط في معظم الإجراءات المعروفة لـ AT1 آخر: تسود مستقبلات في العضلات الملساء الوعائية إلى تنشيط فسفوليبيز AT1 بمستقبلات ANG II يؤدي ارتباط Gq. وهو مستقبل مقترن بالبروتين، AT1، سي وتوليد ثلاثي فوسفات إينوزيتول ودياسيل جليسرول (انظر الفصل 2). تؤدي هذه الأحداث، التي تحدث في غضون ثوانٍ، إلى تقلص العضلات الملساء.

على النقيض من ذلك، فإن تحفيز AT1 مماثلين لتلك الموجودة لدى مستقبل ANG II بنية وتقارياً مع AT2 يمتلك مستقبل AT1. يسبب توسع الأوعية الدموية الذي قد يعمل على مواجهة تضيق الأوعية الدموية الناتج عن تحفيز مستقبل AT2 مستقبلات B2 يعتمد على أكسيد النيتريك وقد ينطوي على مسار مستقبل البراديكينين AT2 يبدو أن توسع الأوعية الدموية الناتج عن مستقبل معاً وقد تشكل ثنائياً غير متماثل، وهو ما قد يكون مهماً أيضاً Mas ومستقبل AT2 تتواجد مستقبلات GMP أكسيد النيتريك بكثافة عالية في جميع الأنسجة أثناء نمو الجنين، وقد تلعب دوراً مهماً في تنظيم التمايز الخلوي ونمو الأعضاء AT2 توجد مستقبلات بسرعة إلى مستوى غير قابل للكشف في العديد من AT2 بحكم وفرتها العالية في أنسجة الجنين المتوسطة. ينخفض التعبير عن الأنسجة بعد الولادة، ولكن تظل مستويات منخفضة في القلب والغدة الكظرية والكلية والدماغ والأنسجة التناسلية. يحدث التنظيم المساعد في بعض حالات المرض بما في ذلك قصور القلب واحتشاء عضلة القلب. في الدراسات على الحيوانات، تم الإبلاغ عن أن ينتج تأثيرات مضادة للالتهابات ومضادة للتكاثر ومضادة للتضخم ومضادة للتليف ومؤيدة للموت الخلوي AT2 تنشيط مستقبلات المفرطة التي يتم توسطها عبر مستقبلات ANG II وتوسع الأوعية الدموية. يمكن أن تساعد هذه التأثيرات في موازنة التأثيرات الضارة لـ وبالتالي الحماية من تطور تلف الأعضاء، AT1.

مستقبلات البرورينين

لسنوات عديدة، كان يُنظر إلى البرورينين على أنه مقدمة غير نشطة للرينين، بدون مستقبل أو وظيفة خاصة به، على الرغم من مستوياته العالية في الدورة الدموية. ومع ذلك، تم وصف مستقبل جديد. يرتبط هذا المستقبل بكل من الرينين والبرورينين، وبالتالي

يشار إليه باسم مستقبل (البرو)رينين. إنه بروتين يحتوي على 350 حمضًا أمينيًا بمجال عبر الغشاء واحد يربط البرورينين بمجال خارج الخلية كبير. تم توطينه في العديد من الأعضاء بما في ذلك الكلى والقلب والعضلات الملساء الوعائية والدماغ والأنسجة الدهنية والكبد والعين والمشيمة.

عندما يرتبط البرورينين بمستقبل (البرو)رينين، يخضع البرورينين لتغيير تكويني ويصبح نشطًا إنزيميًا دون انقسام الجزء الأول. يشار إلى هذا بأنه غير بروتيني لتمييزه عن التنشيط البروتيني مع إزالة الجزء الأول الذي يحدث في الكلى. يؤدي ارتباط البرورينين بالمستقبل إلى تنشيط مسارات الإشارات داخل الخلايا والتي تختلف حسب نوع الخلية. على سبيل المثال، في الخلايا العضلية الملساء الوعائية والتعبير عن الجزيئات المسببة للتليف. وبالتالي، فإن مستويات MAP والمسنجية، يعمل ارتباط البرورينين على تنشيط كينازات البرورينين المرتفعة (كما يحدث، على سبيل المثال، في مرض السكري) قد يكون لها آثار ضارة عبر مسارات مستقلة عن الأنجيوتنسين ومستقلة (انظر الشكل 17-3).

لا تمنع مثبطات الرينين مثل أليسكيرين (انظر أدناه) الإشارات التي يسببها (البرو)رينين. ومع ذلك، تم تصنيع ببتيد اصطناعي يسمى، والذي يتكون من تسلسل الأحماض الأمينية المقابلة لمنطقة "المقبض" في الجزء التالي من البرورينين، (HRP) ببتيدي منطقة المقبض وأثبت أنه يثبط ارتباط البرورينين بمستقبل (البرو)رينين بشكل تنافسي. ومع ذلك، فإن له نشاطًا جزئيًا. إن أحد مضادات مستقبلات مطابق لأول 20 حمضًا أمينيًا من جزء البرورينين، ويحتوي على جميع مواقع ربط مستقبلات، PRO20، (البرو)رينين الأحدث (البرو)رينين، ويعمل كمضاد تنافسي.

تشير الدراسات التي تستخدم هذه المضادات والأساليب الأخرى إلى أن مستقبلات (البرو)رينين تتوسط مجموعة متنوعة من التأثيرات في عدة مواقع (الشكل 17-4). قد يكون للمستقبل أهمية مرضية في ارتفاع ضغط الدم ومتلازمة التمثيل الغذائي والسكري واضطرابات أخرى.

الشكل 17-4

مستقبل (البرونين): لاعب ناشئ في Ramkumar N، Kohan DE: الوظائف المحتملة لمستقبل (البرونين). (أعيد إنتاجه بإذن من Kidney Int 2019;104:11052)؛ ارتفاع ضغط الدم ومتلازمة التمثيل الغذائي

لاحظ أن تركيز البرورينين المطلوب لتنشيط مستقبلات (البرو)رينين أعلى من ذلك الذي يحدث في ظل الظروف الفسيولوجية.

تنشيط نظام الرينين أنجيوتنسين

ونظراً لأهمية نظام الرينين أنجيوتنسين في علاج قصور القلب وارتفاع ضغط الدم وأمراض الكلى وغيرها من الأمراض، فقد تم توجيه جهود كبيرة لتطوير عقاقير تمنعه. وهناك الآن مجموعة كبيرة ومتنوعة من العوامل التي تمنع تكوين أو عمل الأنجيوتنسين الثاني وتعمل بعض هذه العقاقير على منع إطلاق الرينين، ولكن أغلبها يعمل على منع العمل الأنزيمي للرينين، أو منع تحويل الأنجيوتنسين

حاصرات مستقبلات) AT1 الأول إلى الأنجيوتنسين الثاني (مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين)، أو منع مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs)، الأنجيوتنسين

الأدوية التي تمنع إفراز الرينين

الأدوية التي تمنع الجهاز العصبي الودي تعمل على تثبيط إطلاق الرينين. ومن الأمثلة على ذلك بروبرانولول وغيره من الأدوية التي تمنع مستقبلات بيتا الأدرينالية، والتي تعمل عن طريق منع مستقبلات بيتا الكلوية التي تتوسط التحكم الودي في إطلاق الرينين

مثبطات الرينين

وبالتالي ANG II انقسام الانجيوتنسينوجين بواسطة الرينين (انظر الشكلين 1-17 و 3-17) هو الخطوة التي تحدد السرعة في تكوين يمثل هدف منطقي لتثبيط نظام الرينين انجيوتنسين. هناك العديد من مثبطات الرينين انجيوتنسين غير الببتيدية منخفضة الوزن الجزيئي النشطة عن طريق الفم. كان اليسكريين أول مثبط رينين غير ببتيدي تمت الموافقة عليه لعلاج ارتفاع ضغط الدم. في ANG I و ANG II الأشخاص الأصحاء، ينتج اليسكريين انخفاضات تعتمد على الجرعة في نشاط الرينين في البلازما وتركيزات والألدوستيرون في البلازما. في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم، والذين يعانون بعضهم من مستويات مرتفعة من الرينين في البلازما، يثبط اليسكريين نشاط الرينين في البلازما ويسبب انخفاضات مرتبطة بالجرعة في ضغط الدم مماثلة أو أكبر من تلك التي تنتجها مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (انظر أدناه). إن سلامة وتحمل اليسكريين مماثلان لمضادات مستقبلات الأنجيوتنسين. فهو لا يزيد من مستويات البراديكينين ولا يسبب السعال أو الوذمة الوعائية. ومع ذلك، وعلى الرغم من فعاليته في خفض ضغط الدم، إلا أنه لم يثبت أنه يقلل من الوفيات أو النتائج المتعلقة بأمراض القلب والأوعية الدموية. يُمنع استخدام اليسكريين أثناء الحمل

قد يكون تثبيط نظام الرينين أنجيوتنسين باستخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين غير على إطلاق الرينين وبالتالي تزيد من نشاط الرينين في البلازما. كما ANG II كامل لأن الأدوية تعطل تأثير التغذية الراجعة السلبية لـ تعمل أدوية أخرى مضادة لارتفاع ضغط الدم، ولا سيما هيدروكلوروثيازيد ومدرات البول الأخرى، على زيادة نشاط الرينين في البلازما لا يقلل اليسكريين من نشاط الرينين في البلازما الأساسي لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم فحسب، بل يزيل أيضًا الارتفاع الناتج عن مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ومدرات البول، وبالتالي يعزز تأثيراتها المضادة لارتفاع ضغط الدم. لهذا السبب، تم استخدام اليسكريين بالاشتراك مع مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين. ومع ذلك، قد لا ينتج عن هذا الحصار المزدوج فائدة سريرية كبيرة وقد يكون مرتبطًا بآثار ضارة

مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين

إن مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين التي يتم تناولها عن طريق الفم موجهة ضد الموقع النشط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين وهي تستخدم الآن على نطاق واسع. ومن الأمثلة على مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين العديدة المتاحة الكابتوبريل

والإينالابريل. وتختلف هذه الأدوية في بنيتها وحركتها الدوائية، ولكنها قابلة للتبادل في الاستخدام السريري. وتعمل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين على خفض ضغط الدم دون زيادة معدل ضربات القلب وتعزز إفراز الصوديوم في البول. وينتج غياب تسرع القلب عن إعادة ضبط منعكس الضغط إلى ضغط أقل، وهو عكس عمل الأنجيوتنسين 2. وهذا يعزز بشكل فعال التأثير الخافض لضغط الدم لمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ومثبطات أخرى لنظام الرينين أنجيوتنسين)

كما هو موضح في الفصول 11 و 13، فإن مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين فعالة في علاج ارتفاع ضغط الدم، وخفض معدلات الإصابة والوفيات في قصور القلب واختلال وظيفة البطين الأيسر بعد احتشاء عضلة القلب، وتأخير تطور اعتلال الكلية السكري.

لا تعمل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين على منع تحويل الأنجيوتنسين 1 إلى الأنجيوتنسين 2 فحسب، بل تمنع أيضًا تحلل والإينكيفالين. يساهم عمل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين على تثبيط P، مواد أخرى، بما في ذلك البراديكينين، والمادة استقلاب البراديكينين بشكل كبير في تأثيرها الخافض لضغط الدم (الشكل 11-5)؛ في الواقع، تم اقتراح أن زيادة مستويات البراديكينين أكثر أهمية من انخفاض مستويات الأنجيوتنسين 2. يبدو أن البراديكينين مسؤول عن بعض الآثار الجانبية الضارة، بما في ذلك السعال والوذمة الوعائية. يُمنع استخدام هذه الأدوية أثناء الحمل لأنها تسبب تلقًا في كلى الجنين.

حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين

تُستخدم حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين 2 على نطاق واسع الآن. تعد لوسارتان وفالسارتان والعديد من الأدوية الأخرى مضادات عن طريق الفم. فعالية هذه الأدوية في علاج ارتفاع ضغط الدم مماثلة لفعالية AT1 تنافسية فعالة ومحددة لمستقبلات الأنجيوتنسين مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، ولكنها مرتبطة بانخفاض معدل الإصابة بالسعال. مثل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، تحمل حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين على إبطاء تطور اعتلال الكلية السكري، وقد تم الإبلاغ عن أن فالسارتان يقلل من معدل الإصابة بمرض السكري في المرضى الذين يعانون من ضعف تحمل الجلوكوز. كما أن هذه المضادات فعالة في علاج قصور القلب وتوفر بديلًا مفيدًا عندما لا يتم تحمل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين بشكل جيد. يتم تحمل حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين بشكل جيد بشكل عام ولكن لا ينبغي استخدامها من قبل المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى غير السكرية أو أثناء الحمل. بالإضافة إلى ذلك، قد تسبب بعض حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين متلازمة تُعرف باسم اعتلال الأمعاء الشبيهة بالزلال.

مع مثبط النيبريليزين إلى ظهور فئة جديدة من الأدوية ذات الفوائد للمرضى الذين ANG II أدى الجمع بين مضادات مستقبلات يعانون من ارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب (انظر الدور السريري للبتيدات المدرة للصوديوم، أدناه)

متلازمة مارفان هي اضطراب في النسيج الضام يرتبط بمرض الأبهر وغيره من الاضطرابات التي تنطوي على زيادة إشارات عامل النمو فقد تم الاستدلال على أن حصار نظام الرينين أنجيوتنسين قد، TGF β يزيد من مستويات ANG II ونظرًا لأن (TGF β) المحول بيتا قد يكون بنفس فعالية أتينولول، العلاج القياسي لهذه ARB يكون مفيدًا في متلازمة مارفان. تشير الدراسات السريرية إلى أن لوسارتان

المتلازمة. وقد تم الإبلاغ عن أن الإعطاء الموضعي لفالسارتان يعزز التئام الجروح في الفئران والخنازير المصابة بمرض السكري، وهو (انظر أعلاه) AT2 الإجراء الذي قد يتوسطه مستقبلات

وبما أن العلاج المطول بهذه العقاقير يعمل على إزالة AT1. إن حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين المتاحة حالياً انتقائية لمستقبلات وقد يكون AT2 تثبيط إطلاق الرينين ويزيد من مستويات أنجيوتنسين 2 في الدورة الدموية، فقد يكون هناك تحفيز متزايد لمستقبلات يسبب توسع الأوعية الدموية وتأثيرات مفيدة AT2 هذا مهماً في ضوء الأدلة المذكورة أعلاه والتي تشير إلى أن تنشيط مستقبلات قد أظهر أنه ينتج العديد من التأثيرات AT2 وهو منشط انتقائي نشط عن طريق الفم لمستقبلات (C21) أخرى. والواقع أن مركب 21 المفيدة في النماذج الحيوانية لأمراض القلب والأوعية الدموية. والدواء قيد التطوير السريري وقد يمثل الأول من فئة جديدة من أدوية القلب والأوعية الدموية.

إن الفوائد السريرية لمضادات مستقبلات الأنجيوتنسين مماثلة بشكل عام لتلك التي توفرها مثبطات الرينين ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، وليس من الواضح ما إذا كان أي منها يتمتع بمزايا كبيرة على غيره

ملخص: نظام الرينين-الأنجيوتنسين

يعد نظام الرينين أنجيوتنسين نظام تحكم مهم يشارك في تنظيم ضغط الدم وتوازن السوائل والكهارل ووظائف أخرى. وقد ثبت أن ANG II فرط نشاط هذا النظام متورط في ارتفاع ضغط الدم وفشل القلب وأمراض أخرى. تُستخدم الأدوية التي تمنع تكوين أو عمل على نطاق واسع في علاج هذه الأمراض

ANG 17 وتشير الملاحظات الأحدث إلى أن النظام أكثر تعقيداً مما كان متصوراً في الأصل. وعلى وجه التحديد، هناك أدلة على أدوار والذي يعمل من خلال مسارات مستقلة عن (pro)renin؛ ومستقبل Mas والتي ربما تعمل من خلال مستقبل، 17ANG1A1 والأنجيوتنسين. ومع ذلك، لا تزال أهمية هذه النتائج بحاجة إلى تحديد

الفازوبريسين

دورًا مهمًا في التحكم في ضغط الدم على المدى الطويل من خلال تأثيره على (ADH)، الهرمون المضاد لإدرار البول) يلعب الفازوبريسين الكلى لزيادة إعادة امتصاص الماء. تتم مناقشة هذا وغيره من جوانب فسيولوجية الفازوبريسين في الفصلين 15 و37 ولن يتم مراجعتها هنا.

أيضًا دورًا مهمًا في تنظيم ضغط الشرايين من خلال تأثيره المضيق للأوعية الدموية. الفئران المتحولة التي تفتقر إلى الجين AVP يلعب V1a الخاص بمستقبل

من المقاومة الطرفية الكلية عند ضخه بجرعات أقل AVP (انظر أدناه) تظهر انخفاضًا كبيرًا في ضغط الدم مقارنة بفئران التحكم. يزيد من تلك المطلوبة لإنتاج أقصى تركيز للبول. لا تؤدي مثل هذه الجرعات عادةً إلى زيادة ضغط الدم الشرياني لأن نشاط قابض الأوعية الدموية للبيتيد يتم تخفيفه بواسطة انخفاض منعكس في الناتج القلبي. عندما يتم إزالة تأثير هذا المنعكس، على سبيل المثال، في حالة في المرضى الذين يعانون من انخفاض ضغط AVP بشكل كبير. كما تزداد حساسية الضغط لـ AVP الصدمة، تزداد حساسية الضغط لـ من ضغط الدم حتى عندما تكون ردود الفعل لمستقبلات الضغط AVP الدم الانتصابي مجهول السبب. تزيد الجرعات العالية من سليمة.

مستقبلات الفازوبريسين، منبهات الفازوبريسين، ومضادات الفازوبريسين

المضيق للأوعية AVP عمل V1a ؛ وكلها مقترنة بالبروتين ج. تتوسط مستقبلات AVP تم التعرف على ثلاثة أنواع فرعية من مستقبلات العمل المضاد V2 بواسطة هرمون الكورتيكوتروبوات النخامية؛ وتتوسط مستقبلات ACTH إطلاق V1b الدموية؛ وتتوسط مستقبلات وتكوين إينوزيتول ثلاثي الفوسفات، وزيادة تركيز C، للفوسفوليباز Gq عن طريق تنشيط V1a لإدرار البول. يتم التوسط في تأثيرات لأدينيل سيكلاز Gs عن طريق تنشيط V2 الكالسيوم داخل الخلايا. يتم التوسط في تأثيرات

V1 الانتقائية للنشاط المضيق للأوعية أو المضاد لإدرار البول. كان أول منشط محدد لمقبض الأوعية الدموية AVP تم تصنيع نظائر هو selepressin، أو [Phe2، Ile8، Hgn4، Orn(iPr)8]vasopressin، [Phe2، Ile3، Orn8]vasotocin. يتم تصنيعه هو V1a منشط انتقائي قصير المفعول لمستقبلات

و فاسوبريسين (dDAVP) deamino[DArg8]arginine فاسوبريسين 1 V2 تشمل نظائر مضادات البول الانتقائية 1deamino[Val4، DArg8]arginine (dVDAVP).

الذي يستخدم غالبًا بالاشتراك مع النورأدرينالين، مفيد في علاج حالات الصدمة الإنتانية وغيرها من حالات AVP، وقد ثبت أن عقار Terlipressin (triglycyl lysine) كما أن عقار V1a الصدمة الوعائية التوسعية، على الأقل جزئيًا بفضل نشاطه كمنشط لمستقبل وهو نظير اصطناعي للفازوبريسين يتم تحويله إلى فاسوبريسين ليسين في الجسم، فعال أيضًا. ومع ذلك، فإن عقار (vasopressin) الكلوية، وقد يكون لهذا تأثيرات غير مرغوب فيها. لذلك، ركز الاهتمام على V2 يحفز أيضًا مستقبلات Terlipressin وعقار AVP استخدام السيليبيريسين في الصدمة الإنتانية. وهناك تجربتان في المرحلة الثانية جارية، والنتائج الأولية إيجابية. يحسن عقار بالاشتراك مع ميثيل بريدنيزولون من عودة الدورة الدموية التلقائية لدى المرضى الذين يعانون من السكتة القلبية في المستشفى

أيضًا نشاطًا مضادًا AVP d(CH2)5[Tyr(Me)2]AVP يمتلك مضاد البيتيد AVP. تتوفر أيضًا مضادات لفعل تضيق الأوعية الدموية لـ إلى مضاد AVP d(CH2)5[Tyr(Me)2 Dab5]AVP يفنقر مضاد مرتبط AVP. للأوكسيتوسين ولكنه لا يعاكس الفعل المضاد لإدرار البول لـ V1. الأوكسيتوسين ولكنه يتمتع بنشاط أقل ضد

relcovaptan و SRX251 غير الببتيدية النشطة عن طريق الفم، ومن الأمثلة على ذلك V1a تم تطوير مضادات مستقبلات

في تنظيم ضغط الدم في حالات مثل الجفاف AVP مفيدة بشكل خاص في الكشف عن الدور المهم الذي يلعبه V1a كانت مضادات والتزيف. ولديها القدرة على العمل كعوامل علاجية لعلاج حالات متنوعة مثل مرض رينود وارتفاع ضغط الدم وفشل القلب ووذمة الدماغ ودوار الحركة والسرطان والولادة المبكرة وإدارة الغضب. حتى الآن، ركزت معظم الدراسات على فشل القلب؛ وقد تم الحصول مثل تولفابتان، والتي تمت الموافقة عليها حاليًا فقط للاستخدام في نقص صوديوم الدم. تتمتع V2 على نتائج واعدة مع مضادات لعلاج، V1a و V2 وهو دواء له نشاط مضاد لكل من (YM087) أيضًا بإمكانيات، كما تمت الموافقة على كونيفابتان V1a مضادات نقص صوديوم الدم (انظر الفصل 15)

ENDOTHELINS

والمقبض للأوعية (وأكسيد النيتريك PGI2) البطانة هي مصدر مجموعة متنوعة من المواد ذات النشاط الموسع للأوعية الدموية الدموية. وتشمل الأخيرة عائلة الإندوثيلين، وهي ببتيديات قوية للمقبض للأوعية الدموية تم عزلها لأول مرة من الخلايا البطانية الأبهريية التخليق الحيوي والبنية والتصفية

كل شكل متماثل ET3 و ET2، الموصوف أصلاً، وببتيدين مشابهين ET1: (ET) تم التعرف على ثلاثة أشكال متماثلة من الإندوثيلين هو نتاج لجين مختلف ويتم تصنيعه كشكل مسبق يتم معالجته إلى ببتيدي أولي ثم إلى ببتيدي ناضج. تتم المعالجة إلى الببتيديات هو ببتيدي مكون من 21 حمض أميني يحتوي على جسرين ثنائي الكبريتيد ET الناضجة من خلال عمل إنزيم تحويل الإندوثيلين. كل

تنتشر هرمونات الإفراز على نطاق واسع في الجسم. إن هرمون الإفراز 1 هو الهرمون السائد الذي تفرزه بطانة الأوعية الدموية. كما يتم إنتاجه بواسطة الخلايا العصبية والخلايا النجمية في الجهاز العصبي المركزي وفي خلايا بطانة الرحم، وخلايا المسنجة الكلوية، وخلايا سيرتولي، وخلايا الظهارة الثديية، وغيرها من الخلايا. يتم إنتاج هرمون الإفراز 2 بشكل أساسي في الكلى والأمعاء، بينما يوجد هرمون الإفراز 3 بأعلى تركيز في الدماغ ولكنه موجود أيضًا في الجهاز الهضمي والرئتين والكلى. توجد هرمونات الإفراز في الدم بتركيز منخفض؛ ويبدو أنها تعمل بطريقة خارجية أو ذاتية وليس كهرمونات متداولة

والمواد النشطة في (IL1) والإنترلوكين 1 TGFβ بواسطة عوامل النمو والسيبتوكينات، بما في ذلك ET1 يتم زيادة التعبير عن جين ANP والإجهاد الميكانيكي. يتم تثبيط التعبير بواسطة أكسيد النيتريك، والبروستاسيكلين، و AVP، و ANG II الأوعية الدموية بما في ذلك

ETB. والتصفية بواسطة مستقبل neprilysin من الدورة الدموية بسرعة وتتضمن كل من التحلل الأنزيمي بواسطة ETs تتم إزالة

الإجراءات

ألفة ETA منتشران على نطاق واسع في الجسم. تمتلك مستقبلات، ETB و ETA يطلق عليهما، ET يوجد نوعان فرعيان من مستقبلات وتقع على خلايا العضلات الملساء، حيث تتوسط تضيق الأوعية (انظر الشكل 17-5). تمتلك ET3 وألفة منخفضة ل ET1 عالية ل PGI2 وتقع في المقام الأول على الخلايا البطانية الوعائية، حيث تتوسط إطلاق ET3 و ET1 ألفة متساوية تقريبًا ل ETB مستقبلات أيضًا على خلايا العضلات الملساء وتتوسط تضيق الأوعية. يعمل إطلاق أكسيد ETB وأكسيد النيتريك. توجد بعض مستقبلات (ETB و) ETA وتوسع الأوعية الدموية الناتج عن ذلك على موازنة تضيق الأوعية الدموية الناجم عن ETB الناجم عن PGI2 النيتريك و ينتمي كلا النوعين الفرعيين من المستقبلات إلى عائلة مستقبلات المجال عبر الغشائي المقترنة بالبروتين ج.

الشكل 17-5

في بطانة الأوعية الدموية، وتأثيراته المباشرة وغير المباشرة على خلايا العضلات الملساء بوساطة مستقبلات (ET1) تكوين إندوثيلين 1 إنزيم، ECE؛ proET1؛ BigET1، الأرجينين؛ Arg، ببتيد الأدين المدر للصدويوم؛ ANP؛ II؛ الأنجيوتنسين، ANG II و ETB. ETA I2 البروستاجلاندين، PGI2؛ BigET1؛ مقدمة، PreproET1 أكسيد النيتريك؛ NO تحويل الخلايا البطانية؛

تمارس الإيثودينات آثارًا واسعة النطاق في الجسم. وبشكل خاص، فإنها تسبب انقباضًا قويًا يعتمد على الجرعة في معظم الأوعية الدموية. ويؤدي الإغطاء الوريدي للإيثودينات 1 إلى انخفاض سريع وعابر في ضغط الدم الشرياني يتبعه ارتفاع مستمر. وتنشأ استجابة وأكسيد النيتريك من بطانة الأوعية الدموية، في حين ترجع استجابة الضغط إلى الانقباض المباشر PGI2 الخافض عن إطلاق للعضلات الملساء الوعائية. كما تمارس الإيثودينات آثارًا إيجابية مباشرة على القلب وتقلصات زمنية وهي مضيقات قوية للأوعية التاجية. وهي تعمل على الكلى لتسبب انقباض الأوعية الدموية وتقليل معدل الترشيح الكبيبي وإفراز الصوديوم والماء. وفي الجهاز التنفسي، فإنها تسبب انقباضًا قويًا للعضلات الملساء في القصبة الهوائية والشعب الهوائية. وتتفاعل الإيثودينات مع العديد من تمارس مجموعة متنوعة من التأثيرات على الجهاز العصبي ANP و AVP الأنظمة الصماء، مما يزيد من إفراز الرينين والألدوستيرون و هو عامل ET1. المركزي والمحيطي، والجهاز الهضمي، والكبد، والجهاز البولي، والجهاز التناسلي، والعين، والهيكل العظمي، والجلد قوي لخلايا العضلات الملساء الوعائية، وخلايا عضلة القلب، والخلايا الكبيبية المسنجة

بمستقبلاته الوعائية تحفيز فسفوليپاز سي، وتكوين ثلاثي فوسفات إينوزيتول ET1 تتضمن آليات نقل الإشارة الناتجة عن ارتباط PGI2 وإطلاق الكالسيوم من الشبكة الإندوبلازمية، مما يؤدي إلى تضيق الأوعية الدموية. وعلى العكس من ذلك، يؤدي تحفيز تخليق وأكسيد النيتريك إلى انخفاض تركيز الكالسيوم داخل الخلايا وتوسع الأوعية الدموية

مثبطات تخليق الإندوثيلين وعمله

أو ETA باستخدام مضادات المستقبلات والأدوية التي تمنع إنزيم تحويل الإندوثيلين. يمكن حجب مستقبلات ET يمكن حجب نظام غير الانتقائية ETATB بشكل انتقائي، أو يمكن حجب كليهما باستخدام مضادات ETB

والضاغط (ETB) وهو نشط عن طريق الفم ويمنع كل من المثبط المؤقت الأولي ET. بوسنتان هو مضاد غير انتقائي لمستقبلات المطول

الوريدية. تم تطوير مضاد مستقبلات إندوثيلين مزدوج أحدث، وهو ماسيتينتان، عن طريق تعديل بنية ET استجابات (ETA) ،ETA أمبريسينتان، مع انتقائية ETA الإضافية ذات الانتقائية المتزايدة مضادات ET البوسنتان. تشمل مضادات مستقبلات الجديد هو سبارسنتان. يتم تصنيعه عن طريق دمج العناصر ET انتقائية. مضاد مستقبلات ETA وسيتاكسسنتان، وهو أكثر مضادات ومضاد مستقبلات ETA وهو أول مضاد نشط عن طريق الفم له أنشطة ،ETA مع عناصر في مستقبلات AT1 الموجودة في مضادات في مركب واحد AT1.

عن طريق تثبيط إنزيم تحويل الإندوثيلين باستخدام الفوسفوراميدون. الفوسفوراميدون ليس خاصًا بـ ETs يمكن منع تكوين

CGS35066 إنزيم تحويل الإندوثيلين، ولكن هناك مثبطات أكثر انتقائية بما في ذلك

الأدوار الفسيولوجية والمرضية للإندوثيلين

أ. تأثيرات مضادات الإندوثيلين

يؤدي تناول مثبطات الإنزيم المحول للإندوثيلين أو مثبطات الإنزيم المحول للإندوثيلين عن طريق الوريد إلى توسع الأوعية الدموية وخفض ضغط الدم لدى البشر والحيوانات التجريبية. كما يؤدي تناول الأدوية داخل الشرايين إلى توسع الأوعية الدموية ببطء لدى البشر. وتوفر هذه الملاحظات دليلاً على أن نظام الإنزيم المحول للإندوثيلين يشارك في تنظيم توتر الأوعية الدموية في ظروف الراحة ويكون نشاط النظام أعلى لدى الذكور منه لدى الإناث. ويزداد مع تقدم العمر، وهو التأثير الذي يمكن مواجهته من خلال ممارسة التمارين الهوائية بانتظام.

متورطة في مجموعة متنوعة من الأمراض، بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم الرئوي والشرياني، وأمراض ET1 وقد ثبت أن زيادة إنتاج الكلى، والسكري، والسرطان، وقصور القلب، وتصلب الشرايين. والواقع أن مضادات إندوثيلين باستخدام البوسنتان والأمبريستانتان والماسيتينيتان أثبتت فعاليتها وتحملها بشكل عام لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الرئوي الشرياني، وهي حالة مهمة لا يوجد لها سوى عدد قليل من العلاجات الفعالة (انظر المربع: علاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي). والتسمم الكبدي هو أحد الآثار الجانبية المعروفة لمضادات إندوثيلين، ولكنه يرتبط عموماً بالجرعة ويمكن عكسه. وقد تم الإبلاغ عن حالات التهاب الكبد الفردي التي تؤدي إلى فشل الكبد الحاد الذي يؤدي إلى الوفاة باستخدام سيتاكسنتان، وتم سحبه في عام 2010. وتتمتع إندوثيلين ببنية مماثلة لسموم سم الثعبان (السفاروتوكسين)، وقد تم اقتراح استخدام مضادات إندوثيلين كمضادات للسموم

علاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي

ارتفاع ضغط الدم الرئوي مجهول السبب هو حالة تقدمية وقد تؤدي إلى الوفاة؛ وتشمل العلامات والأعراض ضيق التنفس، وألم الصدر، والإغماء، واضطرابات نظم القلب، وفشل القلب الأيمن. وقد ثبت أن تلف الظهارة ونشاط الخلايا الليفية غير الطبيعي متورطان في نشوء هذه الحالة. ويتطلب الأمر مكملات الأكسجين الأنفية المستمرة لمعظم المرضى، كما تُستخدم مضادات التخثر بشكل شائع. وكانت العلاجات الطبية الموجهة إلى مقاومة الأوعية الدموية الرئوية المرتفعة أقل نجاحاً من تلك المستخدمة في ارتفاع ضغط الدم العادي (انظر الفصل 11). بالإضافة إلى مضادات الإندوثيلين المذكورة في النص (تم اعتماد البوسنتان والأمبريستانتان والماسيتينيتان للاستخدام في ارتفاع ضغط الدم الرئوي)، تشمل العوامل النشطة للأوعية الدموية التي تم الترويج لها لعلاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي البروستاجلاندين (إيبوبروستينول وتربروستينيل وإيلوبروست) وأكسيد النيتريك ومثبطات فوسفوديستراز 5 (سيلدينافيل وتادالافيل) وحاصرات قنوات الكالسيوم (نيفيديبين وأملوديبين وديلتيازيم). يزيد ريوسيجوات، وهو بشكل مستقل عن أكسيد النيتريك، ويقلل من ضغط CGMP منشط جزئي صغير لإنزيم غوانيليل سيكليز القابل للدوبان، من الأوعية الدموية الرئوية، ويزيد من مدة التمرين. تمت الموافقة على ريوسيجوات في الولايات المتحدة الأمريكية في عام 2013

ACT333679 الانتقائي ا سيليكسيباج هو دواء أولي غير بروتانويدي يتم تحلله بسرعة إلى ناهض مستقبلات البروستاجلاندين يحتوي على آلية عمل مماثلة للبروستاسيكلين وتمت الموافقة عليه في عام 2015 (انظر الفصل 18). إنه باهظ الثمن بشكل غير يبدو أنه يقلل من ضغط الشريان الرئوي في ارتفاع ضغط (RhoA/Rho kinase (ROCK) عادي. فاسوديل هو مثبط انتقائي تجريبي ل الدم الرئوي. تشير الأدلة المختبرية إلى أن بعض بروتينات المصل قد تمنع نشاط الخلايا الليفية غير الطبيعي. يثبط بيرفينيدون ونيبتيدانيب عوامل النمو المشاركة في تكاثر النسيج الضام وتمت الموافقة على استخدامهما في التفاقم الحاد لارتفاع ضغط الدم الرئوي. في دراسة أولية، أبطأ البنتراكسين البشري المعاد تركيبه 2 تدهور وظائف الرئة لدى المرضى المصابين بالتليف الرئوي مجهول السبب. يشمل العلاج الجراحي للمرض المتقدم إنشاء تحويلة من الأذين الأيمن إلى الأذين الأيسر وزرع الرئة

ومن بين الأهداف الواعدة الأخرى لهذه الأدوية ارتفاع ضغط الدم المقاوم، وأمراض الكلى المزمنة، وأمراض النسيج الضام، والزيغ تحت العنكبوتية. ومن ناحية أخرى، كانت التجارب السريرية للأدوية المستخدمة في علاج قصور القلب مخيبة للآمال. وعلى هذا فإن ارتفاع ضغط الدم الرئوي يظل في الوقت الحاضر الحالة السريرية الوحيدة المعتمدة لعلاج مضادات مستقبلات الإندوثيلين

.تسبب مضادات الإندوثيلين أحياناً انخفاض ضغط الدم الجهازى، وزيادة معدل ضربات القلب، واحمرار الوجه أو الوذمة، والصداع تشمل التأثيرات المحتملة على الجهاز الهضمي الغثيان والقيء والإمساك. نظرًا لتأثيراتها المسببة للتشوهات الخلقية، يُمنع استخدام مضادات الإندوثيلين أثناء الحمل. ارتبط عقار بوسنتان بالتسمم الكبدي المميت، ويجب على المرضى الذين يتناولون هذا الدواء إجراء اختبارات وظائف الكبد شهريًا. يلزم الحصول على نتائج سلبية لاختبار الحمل قبل وصف هذا الدواء للنساء في سن الإنجاب

ب. مثبطات مزدوجة لإنزيم تحويل الإندوثيلين والنيبريليزين

هو دواء أولي يتم تحويله إلى (SLV306) تستخدم استراتيجياً أحدث تثبيطاً مشتركاً لإنزيم تحويل الإندوثيلين والنيبريليسين. داجلوتريل وهو مثبط مختلط لإنزيم تحويل الإندوثيلين والنيبريليسين. وبالتالي، فإنه يثبط في الوقت نفسه تكوين، KC12625 المستقلب النشط وتحلل الببتيدات المدرة للصوديوم. يبدو أن داجلوتريل جيد التحمل مع القليل أو لا يوجد أي من الآثار الجانبية على وظائف الكبد ET والوذمة الملحوظة مع مضادات الإندوثيلين. وقد ثبت أن له تأثيرات مفيدة في قصور القلب وخفض ضغط الدم لدى المرضى المصابين بداء السكري من النوع 2 واعتلال الكلية

NEUROPEPTIDE Y

عبارة عن نظام متعدد الربطة/المستقبلات يتكون من ثلاثة منبهات بولي ببتيدية ترتبط وتنشط أربعة Y عائلة الببتيد العصبي (NPY) وبيبتيد عصبي، (PYY) وبيبتيد، (PP) مستقبلات مميزة ذات تقارب وقوة مختلفين. الببتيدات هي بولي ببتيد البنكرياس يتكون كل ببتيد من 36 حمضًا أمينيًا وله نهاية مركزية مشبعة بالأמידات. يتم إفراز بولي ببتيد البنكرياس بواسطة جزر لانغرهانز بعد تناول الطعام بما يتناسب مع المحتوى الحراري ويبدو أنه يعمل بشكل أساسي في جذع الدماغ والعصب المبهم لتعزيز قمع الشهية

L وتثبيط إفراغ المعدة، وزيادة إنفاق الطاقة؛ كما يمارس تأثيرات مباشرة في الأمعاء. يتم إطلاق بولي ببتيد البنكرياس بواسطة خلايا المعوية في الأمعاء البعيدة بما يتناسب مع تناول الطعام وينتج تأثيرات فقدان الشهية

كهرمونات PP و PYY أحد أكثر الببتيدات العصبية وفرةً في كلٍ من الجهازين العصبيين المركزي والطرفي. فبينما يعمل NPY يُعد في الخلايا العصبية النورادرينالية ويبدو أنه يعمل NPY كناقل عصبي. وفي الجهاز العصبي الودي، غالبًا ما يتمركز NPY عصبية، يعمل NPY كمقبض للأوعية الدموية وكناقل مشارك مع النورادرينالين. ويركز الجزء المتبقي من هذا القسم على

مجموعة متنوعة من التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك زيادة التغذية (وهو أحد أقوى الجزيئات المسببة NPY ينتج للشهية في الدماغ)، وانخفاض ضغط الدم، وانخفاض حرارة الجسم، وكتئاب الجهاز التنفسي، وتنشيط المحور تحت المهاد النخامي، الكظري. وتشمل التأثيرات الأخرى تضيق الأوعية الدموية الدماغية، وتأثيرات كرونوتروبيكية إيجابية وتأثيرات تقلصية على القلب وارتفاع ضغط الدم. يعد الببتيد مضيئًا قويًا للأوعية الدموية الكلوية، ويثبط إفراز الرينين، ويمكن أن يسبب إدرار البول وإدرار الصوديوم. تشمل التأثيرات العصبية قبل الوصلية تثبيط إطلاق الناقل من الأعصاب الودية واللاودية. تشمل التأثيرات الوعائية تكوين NPY تضيق الأوعية الدموية المباشر، وتعزيز عمل مضيقات الأوعية الدموية، وتثبيط عمل موسعات الأوعية الدموية. يعزز الأوعية الدموية وإعادة تشكيل عضلة القلب

وكلها مستقبلات. Y5 و Y4 و Y2 و Y1 تسمى NPY أربعة أنواع فرعية من مستقبلات (PYY و PP و NPY) تتوسط التأثيرات المتنوعة ل ذات أهمية كبيرة في التأثيرات القلبية Y5 و Y2 و Y1 وتثبيط أدينيلات سيكليز. تعد مستقبلات Ca²⁺ مرتبطة بتعبئة Gi مقترنة ببروتين بتقارب كبير مع بولي ببتيد البنكرياس وقد تكون مستقبلية لببتيد Y4 الوعائية وغيرها من التأثيرات الطرفية للببتيد. تتمتع مستقبلات بشكل أساسي في الجهاز العصبي المركزي وقد تشارك في التحكم في تناول الطعام. كما أنها Y5 توجد مستقبلات NPY البنكرياس وليس NPY تتوسط تنشيط المحور تحت المهاد النخامي الكظري بواسطة

هو، BIBP3226، Y1 الانتقائية غير الببتيدية للأبحاث. كما أن أول مضاد غير ببتيدي لمستقبل NPY تتوفر بعض مضادات مستقبلات الأكثر دراسة على الإطلاق. وله عمر نصف قصير في الجسم الحي. وفي النماذج الحيوانية، يمنع الاستجابات الانقباضية والضاغطة SR120107A.؛ وقد تم اختبار الأخير على البشر 409/22 و H409 و BIB03304 ذات الصلة هيكلية Y1 وتشمل مضادات NPY لمستقبل هو أول مضاد غير ببتيدي انتقائي BIIE0246. النشطة عن طريق الفم ولها مدة عمل طويلة Y1 من مضادات SR120819A و في S2367 و MK0557 Y5 المفيدة. وقد تم اختبار مضادات Y4؛ فهو لا يعبر حاجز الدم في الدماغ. لا تتوفر مضادات Y2 لمستقبل التجارب السريرية للسمنة.

في تنظيم القلب والأوعية الدموية. ويبدو الآن أن الببتيد ليس مهمًا في تنظيم الديناميكا NPY كانت هذه الأدوية مفيدة في تحليل دور الدموية في ظل ظروف الراحة الطبيعية ولكنه قد يلعب دورًا في الاضطرابات القلبية الوعائية بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم وتصلب الشرايين ونقص تروية عضلة القلب واحتشاء عضلة القلب وعدم انتظام ضربات القلب وفشل القلب. وقد أشارت دراسات أخرى إلى اضطرابات الأكل والسمنة وإدمان الكحول والقلق والاكتئاب والصرع والألم والسرطان وعلم وظائف الأعضاء العظمية NPY تورط بشكل خاص القدرة على العمل كعوامل مضادة للسمنة Y5 و Y1 قد يكون لمضادات مستقبلات

UROTENSIN

في الأصل في الأسماك، ولكن من المعروف الآن أن الأشكال المتماثلة موجودة في البشر والأنواع (Urotenin II) تم التعرف على البشري هو ببتيد يحتوي على 11 حمضًا أمينيًا. كما تم التعرف على ببتيد يحتوي على ثمانية أحماض أمينية، وهو Urotenin II. الثديية الأخرى في البشر الجهاز العصبي Urotenin II تشمل المواقع الرئيسية للتعبير عن Urotenin II وهو مطابق تقريبًا للنهاية المركزية لـ Urotenin II (URP) ببتيد مرتبط بـ أيضًا Urotenin II المركزي والجهاز القلبي الوعائي والرئتين والكبد والغدد الصماء بما في ذلك الغدة النخامية والبنكرياس والغدة الكظرية. يوجد ولكن تم، Urotenin II في البلازما، وتشمل المصادر المحتملة لهذا الببتيد المتداول القلب والرئتين والكبد والكلية. لم يتم تحديد الحافز لإطلاق. ربط ارتفاع ضغط الدم في بعض الدراسات

قابضًا قويًا للعضلات الملساء الوعائية؛ ويعتمد نشاطه على نوع الأوعية الدموية والنوع الذي تم الحصول منه على Urotenin II في المختبر، يعد مما يجعله ET1 أكثر فعالية من Urotenin II الوعاء. يحدث تضيق الأوعية الدموية في المقام الأول في الأوعية الشريانية، حيث يمكن أن يكون توسع الأوعية الدموية. في الجسم الحي، يكون لـ Urotenin II أقوى قابض للأوعية الدموية معروف. ومع ذلك، في ظل بعض الظروف، قد يسبب تأثيرات هيموديناميكية معقدة، وأبرزها تضيق الأوعية الدموية الإقليمية واكتئاب القلب. في بعض النواحي، تشبه هذه التأثيرات تلك Urotenin II ومع ذلك، يبدو أن دور الببتيد في التنظيم الطبيعي لتوتر الأوعية الدموية وضغط الدم لدى البشر ضئيل. بالإضافة إلى ET1 التي ينتجها، إجراءات تنظيمية للتناضح، ويحفز تراكم الكولاجين والفيبرونيكتين، ويعدل الاستجابة الالتهابية Urotenin II تأثيراته القلبية الوعائية، يمارس. ويمنع إطلاق الأنسولين الناجم عن الجلوكوز

على نطاق واسع في UT تنتشر مستقبلات UT. يُشار إليه باسم مستقبل Gq بواسطة مستقبل مقترن بروتين Urotenin II يتم التحكم في أفعال المخ والحبل الشوكي والقلب والعضلات الملساء الوعائية والعضلات الهيكلية والبنكرياس. توجد على سطح الخلية، ولكن تم أيضًا محددة في نوى خلايا القلب والدماغ. يتم التحكم في بعض تأثيرات الببتيد بما في ذلك تضيق الأوعية Urotenin II ملاحظة مواقع ارتباط الدموية بواسطة مسار نقل الإشارة فوسفوليبيز سي، وإينوزيتول ثلاثي الفوسفات، ودياسيل جليسرول

يبدو أنه يلعب دورًا ثانويًا في الصحة، إلا أن هناك بعض الأدلة التي تشير إلى أنه يشارك في أمراض القلب والأوعية Urotenin II على الرغم من أن في البلازما تزداد في ارتفاع ضغط الدم، وقصور Urotenin II الدموية وغيرها من الأمراض. على وجه الخصوص، تم الإبلاغ عن أن مستويات موضع اهتمام كبير Urotenin II القلب، وتصلب الشرايين، ومرض السكري، والفشل الكلوي. لهذا السبب، كان تطوير مضادات مستقبلات هو مضاد غير ببتيدي نشط عن طريق Urotenin II. Palosuran ("ببتيد مضاد لليوروتنسين") هو مشتق بديل للبنسيلامين من Urotenin II

أظهر تأثيرات مفيدة في النماذج الحيوانية للفشل الكلوي ولكن ليس في مرضى ارتفاع ضغط الدم المصابين باعتلال III الفم لمستقبل لاختبار المرحلة الأولى لعلاج الربو ولكن تبين أنه غير GSK1440115 أكثر قوة. خضع III الكلية السكري من النوع 2. تتوفر مضادات في المرض غير محدد III فعال. وبالتالي، لا يزال دور

VASODILATORS

KININS

التخليق الحيوي للكينينات

الكينينات عبارة عن ببتيدات موسعة للأوعية الدموية قوية تتشكل إنزيمياً من خلال عمل إنزيمات تُعرف باسم الكالديكرينات التي تعمل على ركائز بروتينية تسمى كينينوجينات. يتمتع نظام الكالديكرينيكينين بالعديد من السمات المشتركة مع نظام الرينين أنجيوتنسين

الكالديكرينات

الكالديكرينات هي بروتينات سيرينية موجودة في البلازما (الكالديكرين البلازمي) وفي العديد من الأعضاء (الكالديكرين النسيجي)، بما في ذلك الكلى والبنكرياس والأمعاء والغدد العرقية والغدد اللعابية. يتم إفراز المجموعتين على شكل زيموجينات ويتم تنشيطهما عن طريق تختلف المجموعتان في بنية جيناتها. XIIa الانقسام البروتيني. يتم تنشيط البريكالديكرين البلازمي عن طريق عامل تخثر الدم المنشط ووزنهما الجزيئي وخصوصية الركيزة والكينين المنتج. يمكن للكالديكرين تحويل البرورينين إلى رينين نشط، لكن الأهمية الفسيولوجية لهذا الإجراء غير معروفة

كينوجينات

:توجد كينينوجينات - وهي ركائز الكالديكرينات وسلائف الكينينات - في البلازما واللمف والسائل الخلالي. يوجد كينينوجينان في البلازما ينتج الشكلان عن الوصل التفاضلي. (HMW) وكينينوجين ذو الوزن الجزيئي المرتفع (LMW) كينينوجين ذو الوزن الجزيئي المنخفض لجين كينينوجين لتوليد بروتينات تختلف عند الطرف الطرفي للخلية. يوجد حوالي 15-20% من كينينوجين البلازما الإجمالي في الشكل يُعتقد أن كينينوجين ذو الوزن الجزيئي المنخفض يعبر جدران الشعيرات الدموية ويعمل كركيزة للكالديكرين الأنسجة، بينما HMW يقتصر كينينوجين ذو الوزن الجزيئي المرتفع على مجرى الدم ويعمل كركيزة للكالديكرين البلازما

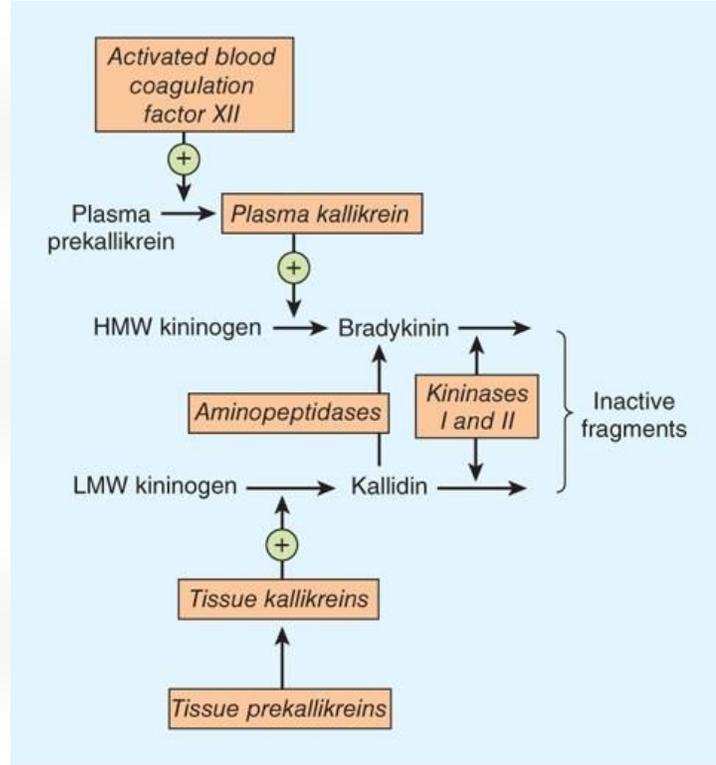
تكوين واستقلاب الكينينات

يظهر المسار الذي يتم به تكوين واستقلاب الكينينات في الشكل 17-6. الكينينات الرئيسيان لدى البشر هما البراديكينين والليسيراديكينين أو الكالدين. يتم إطلاق البراديكينين من كينينوجين ذو الوزن الجزيئي العالي بواسطة كالديكرين البلازمي، بينما يتم

إطلاق الكاليدين من كينينوجين ذو الوزن الجزيئي المنخفض بواسطة كاليكريين الأنسجة. يمكن تحويل الكاليدين إلى براديكينين بواسطة أمينوبيتيداز الأرجينين. الكينينات موجودان في البلازما والبول. البراديكينين هو الكينين السائد في البلازما، بينما الليسبراديكينين هو الشكل البولي الرئيسي.

الشكل 6-17

.كاليدن، ليسبراديكينين (ACE) مماثل لإنزيم تحويل ببتيديل ديببتيديز II نظام الكاليكريكينين. كينيناز



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

يتم استقلاب الكينينات بسرعة (نصف العمر > 15 ثانية) بواسطة إنزيمات إكسوبيبتيديز أو إندوبيبتيديز غير محددة، يشار إليها عادة الذي يتم تصنيعه على ما يبدو في الكبد، هو كربوكسي ببتيداز يطلق، I، باسم كينينات. وقد تم تحديد كينينازين في البلازما. كينيناز موجود في البلازما والخلايا البطانية الوعائية في جميع أنحاء الجسم. وهو مطابق II بقايا الأرجينين الطرفية الكربوكسيلية. كينيناز يعطل الكينينات عن طريق شق ثنائي II الذي تمت مناقشته أعلاه. كينيناز، (ببتيديل ديببتيديز، ACE) لإنزيم تحويل الأنجيوتنسين يتم تحلل البراديكينين بالكامل تقريبًا أثناء مرور واحد عبر I، الببتيد الطرفي الكربوكسيلي فينيل ألانيل أرجينين. مثل الأنجيوتنسين فراش الأوعية الدموية الرئوية. التأثيرات الفسيولوجية والمرضية للكينينات

التأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي

.تنتج الكينينات توسعًا ملحوظًا للشرايين في العديد من الأوعية الدموية، بما في ذلك القلب والعضلات الهيكلية والكلى والكبد والأمعاء وفي هذا الصدد، تكون الكينينات أقوى بنحو 10 مرات على أساس مولي من الهيستامين. قد ينتج توسع الأوعية الدموية عن تأثير

مثبط مباشر للكينينات على العضلات الملساء للشرايين أو قد يحدث عن طريق إطلاق أكسيد النيتريك أو البروستاجلاندين الموسع وعلى النقيض من ذلك، فإن التأثير السائد للكينينات على الأوردة هو الانقباض؛ مرة أخرى، قد PGI₂ و PGE₂ للأوعية الدموية مثل تنتج PGF₂α. ينتج هذا عن التحفيز المباشر للعضلات الملساء الوريدية أو من إطلاق البروستاجلاندين المضيق للأوردة مثل الكينينات أيضًا انقباض معظم العضلات الملساء الحشوية

عند حقنها في الوريد، تنتج الكينينات انخفاضًا سريعًا ولكن قصيرًا في ضغط الدم، وذلك بسبب عملها كموسع للأوعية الدموية. تفشل عمليات الحقن الوريدي للبتيد في إحداث انخفاض مستمر في ضغط الدم؛ ولا يمكن إنتاج انخفاض ضغط الدم لفترة طويلة إلا من خلال زيادة معدل الحقن تدريجيًا. يرجع الانعكاس السريع للاستجابة الخافضة لضغط الدم للكينينات في المقام الأول إلى الزيادات المنعكسة في معدل ضربات القلب وانقباض عضلة القلب والناتج القلبي. في بعض الأنواع، ينتج البراديكينين تغيرًا ثنائي الطور في ضغط الدم - استجابة أولية لانخفاض ضغط الدم تليها زيادة فوق مستوى ما قبل الحقن. قد يكون ارتفاع ضغط الدم بسبب تنشيط منعكس للجهاز العصبي الودي، ولكن في بعض الظروف، يمكن للبراديكينين إطلاق الكاتيكولامينات مباشرة من نخاع الغدة الكظرية وتحفيز العقد الودية. كما يزيد البراديكينين من ضغط الدم عند حقنه في الجهاز العصبي المركزي، ولكن الأهمية الفسيولوجية لهذا التأثير غير واضحة، حيث من غير المرجح أن تعبر الكينين حاجز الدم في الدماغ. (لاحظ، مع ذلك، أن البراديكينين يمكن أن يزيد من نفاذية حاجز الدم في الدماغ لبعض المواد الأخرى). ليس للكينين تأثير ثابت على النهايات العصبية الودية أو اللاودية

يؤدي تمدد الشرايين الناتج عن الكينينات إلى زيادة الضغط والتدفق في فراش الشعيرات الدموية، مما يؤدي إلى تدفق السوائل من الدم إلى الأنسجة. وقد يتم تسهيل هذا التأثير من خلال زيادة نفاذية الشعيرات الدموية الناتجة عن تقلص الخلايا البطانية واتساع الوصلات بين الخلايا، ومن خلال زيادة الضغط الوريدي الثانوي لتضيق الأوردة. ونتيجة لهذه التغييرات، ينتقل الماء والمواد المذابة من الدم إلى السائل خارج الخلايا، ويزداد تدفق الليمف، وقد ينتج عن ذلك الوذمة

إن الدور الذي تلعبه الكينينات الذاتية في تنظيم ضغط الدم غير واضح. ولا يبدو أنها تشارك في التحكم في ضغط الدم في ظروف الراحة. ولكنها قد تلعب دورًا في انخفاض ضغط الدم بعد ممارسة الرياضة

التأثيرات على الغدد الصماء والغدد الصماء الخارجية

كما ذكرنا سابقًا، توجد البريكالكريينات والكاليكريينات في العديد من الغدد، بما في ذلك البنكرياس والكلى والأمعاء والغدد اللعابية والغدد العرقية، ويمكن إطلاقها في السوائل الإفرازية لهذه الغدد. ولا يُعرف وظيفة الإنزيمات في هذه الأنسجة. ونظرًا لأن الكينينات لها تأثيرات ملحوظة على العضلات الملساء، فقد تعمل على تعديل نغمة القنوات اللعابية والبنكرياس، وتساعد في تنظيم حركة الجهاز الهضمي، وتعمل كمنظمات محلية لتدفق الدم. كما تؤثر الكينينات على النقل عبر الظهارة للماء والشوارد والجلوكوز والأحماض الأمينية، وقد تنظم نقل هذه المواد في الجهاز الهضمي والكلى. وأخيرًا، قد تلعب الكاليكريينات دورًا في التنشيط الفسيولوجي لبعض البروهومونات، بما في ذلك البروانسولين والبرورينين

الدور في الالتهاب والألم

من المعروف منذ فترة طويلة أن البراديكينين ينتج الأعراض الأربعة الكلاسيكية للالتهاب - الاحمرار والحرارة الموضعية والتورم والألم. يتم إنتاج الكينين بسرعة بعد إصابة الأنسجة ويلعب دورًا محوريًا في تطوير هذه العمليات الالتهابية والحفاظ عليها. الكينينات هي مواد قوية تسبب الألم عند وضعها على قاعدة البثور أو حقنها داخل الجلد. وهي تسبب الألم عن طريق تحفيز الخلايا الحسية المؤثرة على الجلد والأحشاء.

الدور في الوذمة الوعائية الوراثية

وهو مثبط رئيسي، C1 (C1INH) الوذمة الوعائية الوراثية هي اضطراب وراثي نادر سائد جسي ينتج عن نقص أو خلل في مثبط استرلين إلى تنشيط الكاليكيرين وزيادة تكوين البراديكينين، والذي C1INH للبروتيازات في أنظمة المتمم والتخثر والكاليكيريدينكينين. يؤدي نقص يؤدي عن طريق زيادة نفاذية الأوعية الدموية وغيرها من الإجراءات إلى نوبات متكررة من الوذمة الوعائية في مجاري الهواء والجهاز الهضمي والأطراف والأعضاء التناسلية، والتي يمكن أن تكون منهكة. يمكن علاج الوذمة الوعائية الوراثية بالأدوية التي تمنع تكوين أو أفعال البراديكينين (انظر أدناه).

الأدوار الأخرى للكينينات

وقد ثبت أن الكينينات متورطة في أمراض التهابية حادة بما في ذلك الصدمة الإنتانية، وإصابة الرئة الحادة، ومتلازمة الضائقة التنفسية ويبدو أنها تشارك أيضًا في أمراض التهابية مزمنة بما في ذلك التهاب الأوعية الدموية، وأمراض المناعة الذاتية الالتهابية، والتهاب الأعصاب، والسرطان. ومن ناحية أخرى، قد تلعب الكينينات دورًا وقائيًا في بعض أمراض القلب والأوعية الدموية وإصابات الدماغ B1. الناجمة عن السكتة الدماغية الإقفارية. وتتأثر هذه التأثيرات إلى حد كبير بمستقبلات

مستقبلات الكينين وآليات العمل

تتوسط الأفعال البيولوجية للكينينات مستقبلات محددة تقع على أغشية الأنسجة المستهدفة. وقد تم تعريف نوعين من مستقبلات هنا تعني B على أساس ترتيب قوى المحفزات؛ وكلاهما مستقبلات مقترنة بالبروتين ج. (لاحظ أن B1 و B2 الكينين، يطلق عليهما يليه B2، البراديكينين، وليس مستقبل بيتا الأدرينالي). يُظهر البراديكينين أعلى درجة من الألفة في معظم أنظمة مستقبلات الذي يتوسط انقباض العضلات الملساء الوريدية؛ ويبدو أنه أكثر حساسية B2 ليسبراديكينين. أحد الاستثناءات هو مستقبل لليسبراديكينين.

إلا قليلاً في ظل الظروف الفسيولوجية الطبيعية، ولكنها تتزايد بسرعة وبشكل كبير بعد إصابة B1 لا يتم التعبير عن مستقبلات الأنسجة أو العدوى أو غيرها من المحفزات الالتهابية. ويبدو أنها تشارك في التسبب في بعض الأمراض الالتهابية. وعلى النقيض من بشكل ثابت في أنسجة متعددة ولها توزيع واسع النطاق يتوافق مع التأثيرات المتعددة التي B2 ذلك، يتم التعبير عن مستقبلات تتوسطها هذه المستقبلات

ويحرك العديد من C يعمل ارتباط المحفز على تنشيط الفسفوليباز G. إلى عائلة البروتينات المقترنة بـ B2 و B1 تنتمي مستقبلات ؛ وتوليد ثنائي أسيل الجلسرين، وأكسيد النيتريك، والبروستاجلاندين؛ وتنشيط Ca^{2+} أحداث الإشارات داخل الخلايا بما في ذلك تعبئة ولكن يمكن أن يمارس أيضًا، ERK1/2 إلى إحداث تأثيرات تكثرية من خلال تنشيط B1 يمكن أن يؤدي تحفيز مستقبلات MAPK. تأثيرات مضادة للتكاثر

الأدوية التي تؤثر على نظام الكالسيوم الكينين

تتوفر الأدوية التي تعدل نشاط نظام الكالسيوم الكينين. وقد تم توجيه جهود كبيرة نحو تطوير مضادات مستقبلات الكينين، لأن مثل B1 هذه الأدوية لها إمكانات علاجية كبيرة كعوامل مضادة للالتهابات ومضادة للألم. وتتوفر مضادات تنافسية لكل من مستقبلات [Leu8desArg9]bradykinin الببتيدات B1 للاستخدام البحثي. ومن أمثلة مضادات مستقبلات B2 و التي تم اكتشافها هي أيضًا مشتقات ببتيدية من B2 وكانت أول مضادات مستقبلات Lys[Leu8desArg9]bradykinin والبراديكينين. وقد تم استخدام هذه المضادات من الجيل الأول على نطاق واسع في الدراسات الحيوانية لعلم الأدوية لمستقبلات البشرية B2 الكينين. ومع ذلك، فإن عمر النصف لها قصير، وهي غير نشطة عن طريق الفم، وهي غير نشطة تقريبًا على مستقبلات

يشبه تقارب B2 من الجيل الثاني. وهو عبارة عن عشاري ببتيد له تقارب لمستقبلات B2 إيكاتيبانت (فيرازير) هو مضاد لمستقبلات البراديكينين ويعمل كمضاد تنافسي انتقائي للغاية لهذه المستقبلات. يتم امتصاصه بسرعة بعد تناوله تحت الجلد. إيكاتيبانت فعال في علاج الوذمة الوعائية الوراثية ويمكن تناوله ذاتيًا في المنزل. قد يكون مفيدًا أيضًا في حالات أخرى بما في ذلك الوذمة الوعائية الناجمة عن الأدوية، وأمراض مجرى الهواء، والإصابة الحرارية، والاستسقاء، والتهاب البنكرياس

هذه NPC 18884 و FR 172357 و FR 173657 ؛ ومن الأمثلة على ذلك B2 تم تطوير الجيل الثالث من مضادات مستقبلات المضادات هي عبارة عن ببتيدات غير نشطة عن طريق الفم ذات عمر نصف أطول. وقد تم الإبلاغ عن أنها تمنع انقباض القصبات الهوائية الناجم عن البراديكينين في خنازير غينيا، والالتهاب الناجم عن الكاراجينان في الفئران، والألم الناجم عن الكابسيين في الفئران. هذه المضادات واعدة لعلاج الألم الالتهابي في البشر

في البشر والعديد من أنواع الحيوانات. يقلل من B1 هو مضاد جديد وقوي وانتقائي وفعال عن طريق الفم لمستقبلات SSR240612 السمنة لدى الفئران المصابة بمرض السكري وله أنشطة مسكنة ومضادة للالتهابات لدى الفئران والجرذان. دخل في الدراسات السريرية لعلاج الألم الالتهابي والعصبي، لكن تم إيقاف تطويره.

يمكن تثبيط تخليق الكينينات باستخدام مثبط الكالليكرين أبروتينين. كما يمكن تثبيط تخليق الكينينات باستخدام مستحضرين من سينريز وبيرينيرت، ويستخدمان للوقاية الوريدية أو علاج الوذمة الوعائية الوراثية. كما أن إيكالانتيد، وهو مثبط C1INH بلازما الإنسان ويمكن إعطاؤه عن طريق الحقن تحت الجلد. وقد C1INH كالليكرين بلازما تم تطويره مؤخرًا، فعال أيضًا. إنه أقوى وأكثر انتقائية من أظهر لانايدلوماب، وهو جسم مضاد يثبط كالليكرين البلازما، نتائج واعدة في التجارب السريرية المبكرة. دونيدالورسين هو أوليجونوكليوتيد مضاد للحس معدّل مصمم لتثبيط إنتاج بريكالليكرين البلازما (انظر الشكل 17-6). في التجارب الصغيرة من المرحلتين 2، قلل دونيدالورسين من نشاط بريكالليكرين البلازما وخفض من حدوث نوبات الوذمة الوعائية 1

يمكن منع أفعال الكينينات التي تتوسطها عملية تكوين البروستاجلاندين بشكل غير محدد باستخدام مثبطات تخليق البروستاجلاندين مثل الأسبرين. وعلى العكس من ذلك، يمكن تعزيز أفعال الكينينات باستخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، والتي تمنع تحلل الببتيدات. في الواقع، وكما ذكر أعلاه، يساهم تثبيط استقلاب البراديكينين بواسطة مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين بشكل كبير في تأثيرها الخافض لضغط الدم.

الانتقائية، وقد ثبتت فعاليتها في بعض النماذج الحيوانية لأمراض القلب والأوعية الدموية B2 إن هناك دراسات جارية على منبهات لدى البشر. تتمتع هذه الأدوية بإمكانات علاج ارتفاع ضغط الدم، وتضخم عضلة القلب، وأمراض أخرى

NATRIURETIC PEPTIDES

التركيب والبنية

تحتوي الأذنان والأنسجة الأخرى للتدييات على عائلة من الببتيدات ذات خصائص مدرة للبول ومرتخية للأوعية Ctype وبيتيد (BNP) وبيتيد الدماغ المدر للصوديوم (ANP) الدموية وخصائص أخرى. تشمل العائلة بيتيد الأذنين المدر للصوديوم متغيرة Nterminals و C تشارك الببتيدات في حلقة ثنائية كبريتيد مشتركة مكونة من 17 حمضًا أمينيًا مع (CNP) المدر للصوديوم مع امتداد لأربعة أحماض أمينية عند الطرف الأميني. تتم مناقشة التأثيرات الكلوية ANP الببتيد الرابع، اليوروديلاتين، له نفس بنية لهذه الببتيدات في الفصل 15

بشكل أساسي في الخلايا الأذنية ANP يتم تصنيع preproANP من الطرف الكربوكسيلي لمادة أولية شائعة تسمى ANP يُشتق القلبية، ولكن يتم تصنيعه أيضًا في عضلة القلب البطينية، بواسطة الخلايا العصبية في الجهازين العصبيين المركزي والطرفي، وفي في الدورة الدموية حيث يكون (MRproANP) الأوسط الإقليمي proANP المعروف باسم، proANP الرئتين. يتم إطلاق جزء من

من القلب هو تمدد الأذين عبر قنوات ANP أهم حافز لإطلاق ANP. الناضج ويعتبر مقياسًا أفضل لإنتاج ANP أكثر استقرارًا من عن طريق توسع الحجم، والتغيير من وضع الوقوف إلى وضع الاستلقاء، والإيقاع ANP الأيونات الحساسة للميكانيكا. يزداد إطلاق والإندوثيلين عبر $\alpha 1A$ أيضًا عن طريق التحفيز الودي عبر مستقبلات الأدرينالية ANP الأذيني السريع، وممارسة الرياضة. يزداد إطلاق في البلازما في العديد من ANP يزداد تركيز AVP، وANG II (انظر أدناه)، والجلوكوكورتيكويدات، و ETA النوع الفرعي لمستقبل الحالات المرضية، بما في ذلك فشل القلب، والرجفان الأذيني، وفرط الألدوستيرونية الأولية، والفشل الكلوي المزمن، ومتلازمة إفراز غير المناسب ADH هرمون.

نتيجة لزيادة معدل الترشيح ANP إلى زيادة إفراز الصوديوم وتدفق البول. ويحدث إفراز الصوديوم الناتج عن ANP يؤدي إعطاء مما، AVP إطلاق الرينين والألدوستيرون و ANP الكبيبي وانخفاض إعادة امتصاص الصوديوم في الأنابيب الكلوية القريبة. كما يثبط في توسع الأوعية الدموية، ويقلل من ضغط الدم الشرياني، وينظم التحكم في معدل ANP يزيد من إفراز الصوديوم والماء. كما يتسبب أو منع تأثيره إلى إضعاف الاستجابة المدرة للصوديوم ANP ضربات القلب من خلال انعكاس مستقبلات الضغط. ويؤدي قمع إنتاج تأثيرات مضادة للتضخم والتليف. كما يشارك في تنظيم ANP لتوسع الحجم، ويزيد من ضغط الدم. وعلى المدى الطويل، يمارس عملية التمثيل الغذائي في الجسم، وزيادة تحلل الدهون وأكسدة الدهون، ومستويات الأديبونيكتين، وحساسية الأنسولين.

مرتبط BNP يبدو أن إطلاق ANP في القلب، ولكن في المقام الأول في البطينين. وكما هو الحال مع BNP يتم تصنيع ANP، مثل أنشطة مدرة للصوديوم ومدرة للبول وخافضة لضغط الدم مماثلة لتلك BNP بالحجم؛ في الواقع، قد يتم إفراز الببتيدات معًا. يُظهر غير نشط ولكن مستواه في البلازما يوفر مؤشرًا (NTproBNP) proBNP ولكنه يدور بتركيز أقل. جزء غير طرفي من ANP التي يقوم بها BNP مفيدًا لإطلاق.

بشكل أساسي في بطانة الأوعية الدموية. كما أنه موجود أيضًا في المخ والقلب CNP يتم التعبير عن ANP وBNP على عكس CNP في الدورة الدموية منخفضة ولكنها تزيد في بعض حالات المرض. يتمتع CNP والغضاريف والكلية والأمعاء. تكون مستويات ولكنه موسع للأوعية الدموية وقد يلعب دورًا في تنظيم المقاومة الطرفية. كما ANP وBNP بنشاط مدر للبول ومدرة للصوديوم أقل من أنه محفز قوي لتعظم الغضروف، وهو عمل يستخدم لعلاج الأطفال المصابين بالتقزم (انظر أدناه)

تشمل العوامل التي تؤثر على مستويات الببتيد المدر للصوديوم في البلازما العمر والجنس والعرق والمتغيرات الجينية، فضلًا عن العديد من الاضطرابات القلبية وغير القلبية

وهو يحفز إدرار الصوديوم وإدرار البول. ANP يتم تصنيع اليوروديلاتين في الأنابيب البعيدة للكلية عن طريق المعالجة البديلة لسلائف. بشكل قوي، وبالتالي يعمل كمنظم خارجي لإخراج الصوديوم والماء. كما أنه يريح العضلات الملساء الوعائية

باختصار، يمكن اعتبار نظام الببتيد المدر للصوديوم منظمًا فسيولوجيًا لحجم الدم، حيث يتم إطلاقه استجابة لتوسع الحجم ويعمل بدوره على التسبب في إدرار الصوديوم، وإدرار البول، وتوسع الأوعية الدموية

الديناميكية الدوائية وحركية الدواء

تتم التوسط في الأفعال البيولوجية للبتيدات المدرة للصوديوم من خلال الارتباط بمستقبلات عالية الألفة محددة تقع على سطح NPRC و ANPB (ANPB) و NPRB و ANPA (ANPA) الخلايا المستهدفة (الشكل 17-7). تم تحديد ثلاثة أنواع فرعية من المستقبلات تسمى NPRC على غوانيليل سيكليز في مجالاتها داخل الخلايا. الربيطة الأساسية لمستقبل NPRB و NPRC تحتوي مستقبلات (ANPC). NPRC يمكن ربط مستقبل CNP لكن يبدو أن ربيطة الأساسية هي ANPA، مشابهة في البنية لمستقبل NPRB مستقبل ANP و BNP. بأدينيل سيكليز أو فوسفوليباز سي؛ فهو يرتبط بالبتيدات الثلاثة المدرة للصوديوم ويعمل كمستقبل للتصفية

الشكل 17-7

مستقبلات هرمون النatriوتريك والإشارات داخل الخلايا وعمليات التحلل. يشير التعبير الموجود أعلى كل مستقبل إلى التقارب النسبي إنزيم تحلل IDE، غوانيلات سيكليز من النوع ب؛ GCB، غوانيلات سيكليز من النوع أ؛ GCA، CNP و BNP و ANP، للبتيدات الثلاثة نظام الببتيدات النatriوتريك في: Volpe M، Carnovali M، Mastromarino V؛ نيبريليسين. (مقتبس من NEP، الأنسولين؛ ينابر؛ 130(2):5777 Clin Sci. 2016)؛ الفسيولوجيا المرضية لقصور القلب: من الأساس الجزيئي إلى العلاج

تتمتع الببتيدات المدرة للصوديوم بنصف عمر قصير في الدورة الدموية. يتم استقلالها في الكلى والكبد والرتين بواسطة إنزيم إندوببتيداز نيبريليسين المحايد الموجود في كل مكان، والذي يتحمل أيضًا مسؤولية تحلل الببتيدات الأخرى النشطة في الأوعية اليوروديلاتين أكثر مقاومة للنيبريليسين من الببتيدات المدرة ANPC II. الدورة الدموية بما في ذلك البراديكينين والأدرينوميدولين والإندوثيلين و للصوديوم الأخرى وبالتالي يكون له مدة عمل أطول. يؤدي تثبيط النيبريليسين إلى زيادة مستويات الببتيدات المدرة للصوديوم في بطانة ANPC الدورة الدموية، وبالتالي زيادة إدرار البول. تتم إزالة الببتيدات أيضًا من الدورة الدموية عن طريق الارتباط بمستقبلات، الأوعية الدموية. يرتبط هذا المستقبل بالبتيدات المدرة للصوديوم بنفس القدر من الألفة. يتم استيعاب المستقبل والبتيد المرتبط ويتم تحلل الببتيد إنزيميًا، ثم يعود المستقبل إلى سطح الخلية

الدور السريري للبتيدات المدرة للصوديوم

استجابة لتمدد القلب. ويمثل هذا استجابة تعويضية تفشل في النهاية في منع احتباس ANP و BNP في حالة فشل القلب، يزداد إفراز مع ANP و BNP الصوديوم والماء الناجم عن تنشيط الرينين أنجيوتنسين وغيره من الأنظمة العصبية الهرمونية. وتتناسب الزيادة في له قيمة تشخيصية وتنبؤية كبيرة. والواقع أن (NTproBNP أو MRproANP أو) شدة المرض، كما أن قياس مستوياتها في البلازما يعتبران من قبل البعض المعيار الذهبي لتشخيص وتصنيف فشل القلب، ويوصى باستخدامهما إرشادات الكلية NTproBNP و BNP الأمريكية لأمراض القلب وجمعية القلب الأمريكية

هو اضطراب نظم القلب الأكثر شيوعًا وعامل خطر مهم للسكتة الدماغية الإقفارية. غالبًا ما ترتفع مستويات (AFib) الرجفان الأذيني ومعدل حدوث ANP الببتيد المدر للصوديوم في البلازما لدى المرضى المصابين بالرجفان الأذيني، وقد تم الإبلاغ عن ارتباط بين ارتفاع كجزء من NTproBNP أو MRproANP الرجفان الأذيني والسكتة الدماغية. يوصى بقياس مستويات الببتيد المدر للصوديوم أو

التقييم الروتيني للمرضى المصابين بالرجفان الأذيني. يصاحب العلاج الناجح للرجفان الأذيني باستخدام استئصال القسطرة انخفاض في البلازما قبل العلاج بفعالية العلاج. قد يؤدي زيادة إطلاق الببتيدات المدر للصوديوم أثناء الرجفان ANP في البلازما، وقد يتنبأ ANP الأذيني إلى إدرار البول وإدرار البول.

في تنظيم عملية التمثيل الغذائي في الجسم بالكامل. وعلاوة على ذلك، تشير الدراسات BNP و ANP وكما ذكرنا آنفًا، تشارك الببتيدات الوبائية إلى أن هذه الببتيدات تشارك في بعض الأمراض الأيضية. على سبيل المثال، قد يساهم نقص الببتيد المدر للصوديوم في مسببات السممة ومتلازمة التمثيل الغذائي ومرض السكري من النوع 2. وبالتالي، قد يكون نظام الببتيد المدر للصوديوم أساسًا جزئيًا للربط بين الأمراض الأيضية وأمراض القلب والأوعية الدموية.

التطبيقات العلاجية

معاد التركيب (نيسريتيدي)، أو أولاريتيدي BNP معاد التركيب (كاريرييتيدي)، أو ANP يمكن إعطاء الببتيدات المدرة للصوديوم على هيئة وهو الشكل الاصطناعي من اليوروديلاتين (انظر أعلاه). تنتج هذه الببتيدات توسع الأوعية الدموية وإدرار الصوديوم، وقد تم التحقيق فيها لعلاج قصور القلب الاحتقاني. تمت الموافقة على نيسريتيدي لعلاج قصور القلب الحاد غير المعوض (انظر الفصل 13). أظهر أولاريتيدي تأثيرات مفيدة في النماذج الحيوانية لقصور القلب وفي دراسات المرحلة 1 و 2 على مرضى قصور القلب. ومع ذلك، وعلى الرغم من إحداث تحسينات في الدورة الدموية وتأثيرات مفيدة على وظائف الكلى وضيق التنفس وبنية عضلة القلب ومستويات إندوثيلين، إلا أن أولاريتيدي لم يقلل من الوفيات القلبية الوعائية طويلة الأمد لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب الحاد.

مع نهاية ممتدة ANP هو ببتيد اصطناعي جديد مكون من 40 حمضًا أمينيًا يتكون من نواة مكونة من 28 حمضًا أمينيًا من MANP وهو مقاوم للغاية للتحلل بواسطة ANP إنزيم غوانيليل سيكليز الجزئي بنفس قوة MANP مكونة من 12 حمضًا أمينيًا. ينشط النيبريليزين. لديه القدرة على علاج ارتفاع ضغط الدم الحاد.

يمكن أيضًا زيادة مستويات الببتيدات المدرة للصوديوم في الدورة الدموية عن طريق الأدوية التي تمنع تحللها بواسطة النيبريليزين إلى زيادة إفراز الصوديوم وتوسع الأوعية الدموية، بالإضافة إلى زيادة تعويضية في إفراز الرينين BNP و ANP تؤدي الزيادة الناتجة في فإن هذه الببتيدات ليست فعالة كعلاج وحيد في علاج قصور القلب. ومع ANG II في البلازما. وبسبب زيادة ANG II ومستويات ذلك، أدت هذه الملاحظات إلى تطوير أدوية تجمع بين تثبيط النيبريليزين ومثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين من أجل منع زيادة ANG II في البلازما، أو مع حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين لمنع تأثيرات ANG II.

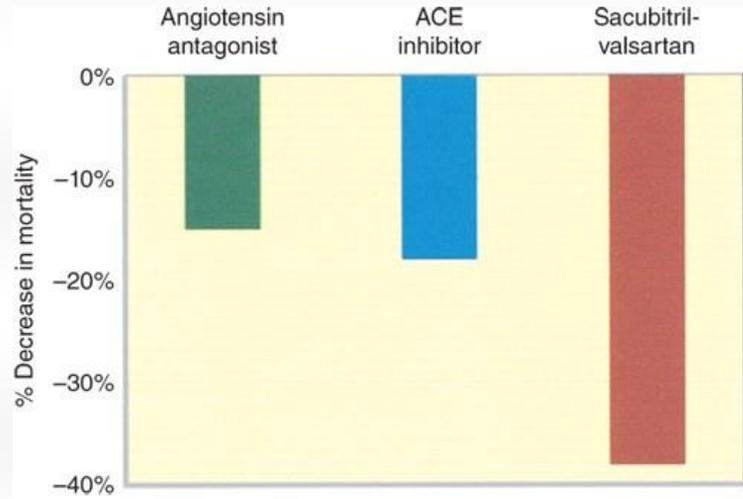
تشمل الأدوية التي تجمع بين تثبيط النيبريليزين وتثبيط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، والمعروفة باسم مثبطات الفاسوببتيداز أوماباتريلات، وسامباتريلات، وفاسيدوتريلات. أوماباتريلات، الذي حظي بأكثر قدر من الاهتمام، يخفف ضغط الدم في النماذج الحيوانية لارتفاع ضغط الدم وكذلك في مرضى ارتفاع ضغط الدم، ويحسن وظائف القلب في المرضى الذين يعانون من قصور القلب لسوء الحظ، يسبب أوماباتريلات حدوثًا كبيرًا للوذمة الوعائية والسعال، على ما يبدو نتيجة لانخفاض استقلاب البراديكينين، ولم تتم الموافقة على استخدامه سريريًا.

إلى زيادة مستويات الببتيد المدر للصوديوم الداخلي (ARNI) يؤدي الجمع بين مثبط مستقبلات الأنجيوتنسين 2 ومثبط النيبريليزين في البلازما في نفس الوقت. مثبط النيبريليزين الأول من فئته، ساكوبيتريل فالسارتان، هو جزيء واحد ANG II مع منع تأثيرات زيادة يتكون من مثبط النيبريليزين المقدم ساكوبيتريل ومضاد مستقبلات الأنجيوتنسين 2 فالسارتان.

في البلازما مع زيادة مستويات الرينين في البلازما و cGMP و ANP في الأشخاص الأصحاء، أدى ساكوبيتريل فالسارتان إلى زيادة مستويات أظهرت التجارب السريرية في المرضى الذين يعانون من قصور القلب العديد من التأثيرات المفيدة لساكوبيتريل فالسارتان، وقد ANG II. ثبت أنه متفوق على تثبيط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حصار مستقبلات الأنجيوتنسين في تقليل خطر الوفاة والاستشفاء بسبب قصور القلب (الشكل 8-17). تشمل الآثار الجانبية انخفاض ضغط الدم وفرط بوتاسيوم الدم وضعف الكلى والوذمة الوعائية، وربما يرجع الأخير إلى زيادة مستويات البراديكينين. تمت الموافقة على ساكوبيتريل فالسارتان، الذي يتم تسويقه تحت الاسم التجاري من قبل إدارة الغذاء والدواء لعلاج قصور القلب مع انخفاض كسر القذف (انظر الفصل 13). لم تتم الموافقة عليه، Entresto لقصور القلب مع الحفاظ على كسر القذف. في المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب الحاد، لم يقلل ساكوبيتريل فالسارتان من حدوث الوفاة عند مقارنته برامبيريل وحده. لقد ثبت أن ساكوبيتريل فالسارتان يعمل على خفض ضغط الدم لدى المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم الأساسي، مقارنة بفالسارتان. كما أن زيادة مستويات الببتيد المدر للصوديوم باستخدام ساكوبيتريل فالسارتان قد تكون أيضًا استراتيجية مفيدة في علاج الأمراض الأيضية.

الشكل 8-17

مقارنة بين الانخفاض في معدل الوفيات الناتج عن استخدام مضاد مستقبلات الأنجيوتنسين، ومثبط الإنزيم المحول، ومضاد مستقبلات الأنجيوتنسين المركب مثبط النيبريليزين ساكوبيتريل فالسارتان (إنترستو) في المرضى المصابين ب قصور القلب. النتائج Volpe M, الخاصة بالأدوية الثلاثة مأخوذة من تجارب منفصلة. يمثل كل شريط تأثير الدواء مقابل الدواء الوهمي. (مقتبس من Carnovali M, Mastromarino V: The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: From molecular basis to treatment, Clin Sci 2016;130(2):5777)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

يعد التقزم مرضًا وراثيًا نادرًا يمنع تكوين العظام داخل الغضروف، مما يؤدي إلى قصر القامة ومضاعفات صحية أخرى. ومن المعروف علاج هذا CNP يزيد من تكوين العظام داخل الغضروف ويحسن نمو الهيكل العظمي، وقد أدى هذا إلى استخدام نظائر CNP أن المرض.

الفوسوريتيد هو نظير سي إن بي يحتوي على 39 حمض أميني وله عمر نصف ممتد في البلازما بسبب زيادة مقاومة النيبريليسين. في الأطفال المصابين بالتقزم، أدى تناول الفوسوريتيد تحت الجلد مرة واحدة يوميًا إلى زيادة مستمرة في سرعة النمو لمدة تصل إلى 42 الدوري البولي. وشملت الآثار الجانبية انخفاضًا مؤقتًا في ضغط الدم GMP شهرًا. وكان هذا مصحوبًا بزيادة في

CNP مكون من 38 حمضًا أمينيًا مقترنًا بحامل بولي إيثيلين جليكول، مصمم لتوفير مستويات CNP هو نظير TransCon CNP في البلازما وكان أكثر CNP38 زيادة مستدامة في transCon CNP جهازية مستدامة أثناء الإعطاء تحت الجلد. في الفئران والقروء، أنتج غير المقترن أو الفوسوريتيد. لم يحدث انخفاض في ضغط الدم. هذا الدواء الأولي قيد CNP38 فعالية في تحفيز نمو العظام من التطوير السريري لعلاج التقزم

VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE

هو ببتيدي يحتوي على 28 حمضًا أمينيًا وينتمي إلى عائلة ببتيديات الجلوكاجون سكريتين (VIP) الببتيدي المعوي النشط للأوعية الدموية ينتشر الببتيدي المعوي النشط للأوعية الدموية على نطاق واسع في الجهازين العصبيين المركزي والطرفي، حيث يعمل كأحد الناقلات العصبية الببتيدي الرئيسية. وهو موجود في الخلايا العصبية قبل المشبكية الكولينية في الجهاز العصبي المركزي، وفي الخلايا العصبية الببتيدي الطرفية التي تعصب أنسجة متنوعة بما في ذلك القلب والرئتين والجهاز الهضمي والجهاز البولي التناسلي والجلد والعينين

والمبيضين والغدة الدرقية. يتم تغذية العديد من الأوعية الدموية بالخلايا العصبية النشطة للأوعية الدموية. يوجد الببتيد المعوي النشط للأوعية الدموية أيضًا في الأعضاء الرئيسية للجهاز المناعي بما في ذلك الغدة الزعترية والطحال والعقد الليمفاوية. على الرغم من في VIP وجود الببتيد المعوي النشط للأوعية الدموية في الدم، حيث يخضع للتحلل السريع، إلا أنه لا يبدو أنه يعمل كهرمون. يشارك مجموعة واسعة من الوظائف البيولوجية بما في ذلك العمليات الأيضية، وإفراز الغدد الصماء والخارجية، وتمايز الخلايا، واسترخاء العضلات الملساء، وتعديل الاستجابة المناعية.

تأثيرات كبيرة على الجهاز القلبي الوعائي. فهو ينتج توسعًا ملحوظًا للأوعية الدموية في معظم الأوعية الدموية وفي هذا VIP يمارس توسعًا للأوعية التاجية ويمارس تأثيرات إيجابية VIP الصدد يكون أكثر فعالية على أساس مولي من الأسيتيل كولين. في القلب، يسبب على التقلص العضلي والزمني. وبالتالي قد يشارك في تنظيم تدفق الدم التاجي وانقباض القلب ومعدل ضربات القلب.

ينتشر كلا المستقبلين على نطاق واسع في الجهاز العصبي. VPAC2 و VPAC1، مستقبلان مقترنان بالبروتين ج VIP تتوسط تأثيرات VIP بألفة عالية لكلا النوعين الفرعيين من المستقبلات. يؤدي ارتباط VIP المركزي والقلب والأوعية الدموية والأنسجة الأخرى. يتمتع وهو المسؤول عن توسع الأوعية الدموية والعديد من التأثيرات الأخرى، CAMP بمستقبلاته إلى تنشيط أدينيلات سيكليز وتكوين أيضًا الارتباط بألفة منخفضة VIP للببتيد. قد تتوسط تأثيرات أخرى تخليق ثلاثي فوسفات الإينوزيتول وتعبئة الكالسيوم. يمكن ل PAC1، بمستقبل الببتيد المنشط لأدينيلات سيكليز النخامية

بإمكانات لعلاج ارتفاع ضغط الدم الجهازية والرئوي وفشل القلب، ولكن هذا VIP نظرًا لتأثيره القوي كموسع للأوعية الدموية، يتمتع وهو شكل مستقر طويل، PB1046 (Vasomera) محدود بسبب عمر النصف القصير في الدورة الدموية. ومع ذلك، تم تطوير من ضغط الدم في النماذج الحيوانية لارتفاع ضغط الدم وارتفاع Vasomera يقلل VPAC2 انتقائي لمستقبلات VIP المفعول من ضغط الدم الشرياني الرئوي وفشل القلب، وقد ثبت أنه آمن وجيد التحمل بعد حقنة واحدة تحت الجلد أو عن طريق الوريد في دراسات المرحلة الأولى في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الأساسي. حصل على تصنيف دواء يتيم لعلاج ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي واعتلال عضلة القلب المرتبط باعتلالات الديستروفين

SUBSTANCE P

PheGlyLeuMet إلى عائلة الببتيدات التاكنينية، والتي تشترك في تسلسل الطرف الكربوكسيلي المشترك (SP) P تنتمي المادة هو ببتيد غير SP. A و B وثلاثة إندوكينينات، هيموكينين 1 وإندوكينينات، A و B الأعضاء الآخرون في هذه العائلة هم النيوركينينات. عبارة عن ببتيدات عشاري A و B مكتمل، في حين أن النيوركينينات

ينتشر البروجسترون على نطاق واسع في الجهازين العصبيين المركزي والطرقي وفي الجهاز القلبي الوعائي. كما أنه موجود في الجهاز الهضمي، حيث قد يعمل كناقل في الجهاز العصبي المعوي وكعامل خارجي (انظر الفصل 6)

أهم عضو في عائلة التاكينين. فهو يمارس مجموعة متنوعة من التأثيرات المركزية التي تجعل الببتيد مسؤولاً عن التوتر والقلق SP يعد في تقلص العضلات SP والاكنتاب والغثيان والقيء. وهو موجود في ألياف الألم الحسية الطرفية ويشارك في الإحساس بالألم. ويتسبب الملساء الوريدية والمعوية والشعب الهوائية. كما يحفز إفراز الغدد اللعابية ويسبب إدرار البول وإدرار الصوديوم بواسطة الكلى. كما تم ربطه بتنظيم الجهاز المناعي والالتهابات

في تنظيم الجهاز القلبي الوعائي على المستويين المركزي والطرفي. في الجهاز العصبي المركزي، توجد الألياف العصبية SP يشارك في كل من عضلة SP في المراكز القلبية الوعائية في الدماغ والحبل الشوكي. في القلب، توجد الألياف المحتوية على SP المحتوية على إلى زيادة تعتمد على الجرعة في الناتج القلبي، ويرجع ذلك في الغالب إلى زيادة SP القلب الأذينية والبطينية. يؤدي التسريب الوريدي ل حول الأوعية الدموية، وخاصة تلك الموجودة في SP حجم السكتة الدماغية. في الجهاز الوعائي، توجد الألياف العصبية المحتوية على ويبدو أنه ينتج عن تأثير على بطانة الأوعية الدموية بواسطة SP الأمعاء والجلد. توسع الأوعية الدموية هو الفعل الوعائي السائد ل تضيق الأوعية الدموية SP أكسيد النيتريك أو عوامل أخرى مشتقة من بطانة الأوعية الدموية. في بعض الأسرة الوعائية، يسبب

والتي تظهر، NK1 وNK2 وNK3 تسمى Gq تتوسطها ثلاثة مستقبلات تاكينيئين مقترنة بروتين B و A والنيوروكينينات SP إن أفعال والذي ينتشر في جميع أنحاء الجسم وهو مستقبل التاكينيئين، NK1 هو الرابطة المفضلة لمستقبل SP. تقاربًا مختلفًا للتاكينيئينات NK2 وNK3 تقاربًا كبيرًا لهذا المستقبل ولكنها تظهر أعلى تقارب لمستقبلات B و A السائد في الدماغ البشري. كما تمتلك النيوروكينينات، في بعض الخلايا NK1. بما في ذلك توسع الأوعية الدموية بواسطة مستقبلات SP يتم التوسط في معظم التأثيرات المركزية والطرفية ل .؛ وفي خلايا أخرى، فإنه ينشط أدينيلات سيكليز C إلى تنشيط فسفوليباز SP يؤدي ارتباط

غير الببتيدية. هذه المركبات انتقائية للغاية ونشطة عن طريق الفم، وتدخل إلى المخ NK1 تم تطوير العديد من مضادات مستقبلات وقد أظهرت التجارب السريرية الحديثة أن هذه المضادات قد تكون مفيدة في علاج الاكتئاب وغيره من الاضطرابات وفي منع القيء الناجم عن العلاج الكيميائي. وأول هذه المضادات التي تمت الموافقة عليها للوقاية من الغثيان والقيء الناجم عن العلاج الكيميائي وما بعد الجراحة هو عقار أبريبيتانت (انظر الفصل 62). وفوسابريبيتانت هو عقار أولي يتحول إلى أبريبيتانت بعد الإغطاء الوريدي وقد يكون بديلاً مفيداً عن طريق الحقن لأبريبيتانت عن طريق الفم

موجودة في مجموعة متنوعة من خلايا الأورام، وتمارس NK1 و SP متورط أيضًا في السرطان. فمستقبلات SPNK1 وقد ثبت أن نظام القدرة على العمل كعوامل مضادة aprepitant تأثيرًا مضعفًا للأورام. وبالتالي، قد يكون للأدوية مثل NK1 مضادات مستقبلات في علاج أمراض القلب والأوعية الدموية NK1 للسرطان. ولم يتم تحديد دور مضادات

غير الببتيدية الانتقائية الجديدة الساريدوتانت والنيبادوتانت والإيبودوتانت. وقد خضعت هذه NK2 تشمل مضادات مستقبلات الأدوية للاختبارات السريرية لعلاج اضطرابات الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي وكذلك القلق، ولكن استخدامها محدود بسبب فعاليتها المنخفضة.

NEUROTENSIN

هو ثلاثي عشر بيتيد تم عزله في البداية من منطقة تحت المهاد ولكن تبين بعد ذلك أنه موجود في الجهاز الهضمي (NT) نيوروتنسين وهو موجود أيضًا في الدم والقلب والرئتين والكبد والبنكرياس والطحال.

يتكون من NT وهو بيتيد شبيه بـ neuromedin N والتي تحتوي أيضًا على proNT/NMN، كجزء من مقدمة أكبر NT يتم تصنيعه؛ يتم إطلاقهما معًا من neuromedin N و NT ستة أحماض أمينية. في المخ، تؤدي معالجة المقدمة في المقام الأول إلى تكوين neuromedin N وبيتيد أكبر يحتوي على تسلسل NT النهايات العصبية. في الأمعاء، تؤدي المعالجة في المقام الأول إلى تكوين بواسطة الأحماض NT الطرف الكربوكسيلي. يتم إفراز كلا الببتيد في الدورة الدموية بعد تناول الطعام. يتم التوسط في معظم نشاط (813) NT، الأمينية الستة عند الطرف الطرفي.

وظيفة مزدوجة كناقل عصبي أو منظم عصبي في الجهاز العصبي المركزي. عند NT مثل العديد من الببتيدات العصبية الأخرى، يؤدي تأثيرات قوية بما في ذلك انخفاض حرارة الجسم، ومضاد الألم، وتعديل انتقال الدوبامين والغلوتامات NT إعطائه مركزيًا، يمارس في الاضطرابات السريرية التي تنطوي على مسارات NT وأنظمة الدوبامين، وقد يشارك NT العصبي. هناك ارتباطات وثيقة بين في القوارض ينتج تأثيرات مماثلة لتلك NT الدوبامين مثل الفصام ومرض باركنسون وإدمان المخدرات. تم إثبات أن الإعطاء المركزي لـ التي تنتجها الأدوية المضادة للدهان.

بشكل وثيق مع الخلايا NT أيضًا في تنظيم القلب والأوعية الدموية. حيث تتواصل الألياف العصبية التي تحتوي على NT كما يشارك أيضًا في الشريان الأورطي NT العضلية الأذينية والبطينية ونظام التوصيل القلبي والأوعية التاجية. كما توجد الألياف التي تحتوي على عن طريق الوريد إلى تسرع القلب وتوسع الأوعية الدموية وانخفاض ضغط NT الصاعد وقوس الأبهر والأوردة الرئوية. ويؤدي إعطاء الدم. كما يؤثر على توتر الأوعية التاجية وتدفق الدم في الأنسجة الجلدية والدهنية والجهاز الهضمي وتوتر العضلات الملساء الوريدية. وقد يشارك أيضًا في ردود الفعل القلبية الوعائية.

له علاقة باضطرابات الدورة الدموية الحادة مثل الصدمة. على سبيل NT هناك أدلة تشير إلى أن انخفاض ضغط الدم الناجم عن لدى المرضى الذين يعانون من صدمة إنتانية وصدمة قلبية وقد يساهم ذلك في NT المثال، تم العثور على مستويات مرتفعة من انخفاض ضغط الدم.

زيادة نفاذية الأوعية الدموية، وزيادة إفراز العديد من هرمونات الغدة النخامية الأمامية، وارتفاع NT تشمل التأثيرات الطرفية الأخرى لسكر الدم، وتثبيط إفراز حمض المعدة والبيبين، وتثبيط حركة المعدة. كما تم وصف التأثيرات على الجهاز المناعي

والمعروفة أيضًا، NTR3 و NTR2 و NTR1 والتي تسمى، NT من خلال ثلاثة أنواع فرعية من مستقبلات NT يتم التوسط في تأثيرات و NTR1 و NTS3 و NTS2 و NTS1 باسم

وهو الوسيط الرئيسي للتأثيرات NTR2 مقارنة ب NT بتقارب أعلى مع NTR1 يتمتع Gq إلى عائلة البروتينات المقترنة ب NTR2 ينتمي ينتمي إلى عائلة من بروتينات الفرز. NTR2 أو NTR1 هو بروتين أحادي الغشاء لا يرتبط هيكلًا ب NTR3 مستقبل NT. المتنوعة ل NTR3/sortilin. وبالتالي يُعرف باسم

كعامل مضاد للذهان بسبب تدهوره السريع في الدورة الدموية وعدم قدرته على عبور حاجز الدم في NT لقد أعاققت عملية استخدام التي تمارس نشاطًا شبيهًا بمضادات الالتهاب في الدراسات التي أجريت على NT(813) الدماغ. ومع ذلك، تم تطوير سلسلة من نظائر الذي يرتبط بشكل تفضيلي NT79؛ و NTR2 و NTR1 الذي يرتبط بألفة عالية مع NT69L الحيوانات. وتشمل هذه المواد المحفزة إلى تحسين الاستقرار الأيضي، PD149163، وقد أدى مادة محفزة أخرى. NTR2 مع

بالإضافة إلى دورها المحتمل كأدوية مضادة للذهان، قد تكون هذه المحفزات مفيدة في علاج الألم وإساءة استخدام المنشطات النفسية ومرض باركنسون. تشمل الآثار الجانبية المحتملة انخفاض حرارة الجسم وانخفاض ضغط الدم. قد يحدث تطور تحمل لبعض تأثيرات المحفزات

هو SR142948A و meclizine (SR48692). SR142948A باستخدام مضادات غير بيتيدية NT يمكن حجب مستقبلات NT الذي يتم إعطاؤه مركزيًا. كما أنه يمنع التأثيرات القلبية الوعائية ل NT مضاد قوي لانخفاض حرارة الجسم وتسكين الآلام الناتج عن الجهازية

CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE

هو أحد أفراد عائلة بيتيدات الكالسيتونين التي تشمل أيضًا الكالسيتونين والأدرينوميدولين (CGRP) الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين هو بيتيد مكون من 37 حمضًا أمينيًا α CGRP و β CGRP في شكلين متماثلين يُطلق عليهما CGRP والأميلين. في البشر، يوجد يتكون عن طريق الربط البديل ل

الذي يتم ترميزه في جين منفصل في نفس المنطقة، في ثلاثة، β CGRP على الكروموسوم 11. يختلف CGRP/جين الكالسيتونين هو الشكل الرئيسي α CGRP بنشاط بيولوجي مماثل، لكن β CGRP و α CGRP أحماض أمينية. يتمتع

للغدة الدرقية. كما أنه منتشر على نطاق واسع في الجهازين العصبيين C بكميات كبيرة في الخلايا CGRP مثل الكالسيتونين، يوجد المركزي والطرفي، والجهازين القلبي الوعائي والجهاز التنفسي، والجهاز الهضمي. في الجهاز القلبي الوعائي، تكون الألياف العصبية

بمعظم العضلات CGRP أكثر وفرة حول الشرايين منها حول الأوردة وفي الأذنين منها في البطنين. ترتبط ألياف CGRP المحتوية على (انظر أعلاه) في بعض هذه المناطق ومع الأستيل كولين في مناطق أخرى P مع المادة CGRP الملساء في الجهاز الهضمي. يوجد

في الجهاز العصبي المركزي، فإنه ينتج مجموعة متنوعة من التأثيرات، بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم وقمع CGRP عندما يتم حقن التغذية. عند حقنه في الدورة الدموية الجهازية، يسبب الببتيد انخفاض ضغط الدم، وتسارع القلب، وتأثير إيجابي في التقلص العضلي هو أقوى موسعات CGRP، عن التأثير القوي لتوسيع الأوعية الدموية للببتيد؛ في الواقع CGRP ينتج التأثير الخافض لضغط الدم ل الأوعية الدموية التي تم اكتشافها حتى الآن. إنه يوسع العديد من الأسرة الوعائية ويزيد من تدفق الدم الجلدي والكروي والتاجي، حيث تكون الدورة التاجية حساسة بشكل خاص. ينتج توسع الأوعية الدموية جزئيًا عن زيادة إنتاج أكسيد النيتريك في الخلايا البطانية والذي يعمل بدوره على استرخاء العضلات الملساء الوعائية الأساسية

وهو مركب يتكون من مستقبل شبيه بالكالسيتونين المقترن، CGRP بشكل أساسي مستقبل CGRP تتوسط التأثيرات البيولوجية ل CGRP تتوسط بعض تأثيرات (RAMP1) وبروتين واحد في مجال الغشاء، وهو بروتين تعديل نشاط المستقبل 1 (CLR) G بالبروتين مستقبل amylin1

يتم التعبير عن كلا المستقبلين في جميع أنحاء الجهاز RAMP1 و (CTR) وهو مركب يتكون من مستقبل الكالسيتونين، (AMY1) العصبي المركزي والجهاز القلبي الوعائي وغيرها من الأجهزة

يشارك في التنظيم الفسيولوجي لضغط الدم. ومع ذلك، قد CGRP وعلى الرغم من تأثيره على القلب والأوعية الدموية، لا يبدو أن يلعب دورًا وقائيًا في أمراض القلب والأوعية الدموية بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم، حيث قد يعمل على مواجهة اليرنين أنجيوتنسين والجهاز العصبي الودي، وفي قصور القلب، حيث يمكن أن يخفف من تضخم القلب والالتهابات وموت الخلايا المبرمج. والواقع أن المؤسّل ذو عمر النصف الأطول من الببتيد الأصلي أظهر نتائج واعدة في النماذج الحيوانية لارتفاع ضغط الدم وقصور CGRP نظير القلب.

من الأعصاب ثلاثية التوائم يلعب دورًا مركزيًا في الفسيولوجيا المرضية للصداع النصفي CGRP هناك الآن أدلة كبيرة على أن إطلاق (انظر الفصل 16). يتم إطلاق الببتيد أثناء نوبات الصداع النصفي، والعلاج الناجح للصداع النصفي باستخدام ناهض السيروتونين إلى حدوث صداع شبيه بالصداع CGRP في الجمجمة. يمكن أن يؤدي الإغطاء الوريدي ل CGRP الانتقائي يعمل على تطبيع مستويات على نطاق CGRP837 تم استخدام CGRP النصفي لدى مرضى الصداع النصفي. تم تطوير مضادات الببتيد وغير الببتيد لمستقبل ولكنه يظهر تقارنًا لمستقبلات أخرى ذات صلة بما في ذلك تلك الخاصة بالأدرينوميدولين (انظر CGRP واسع للتحقيق في أفعال مما يجعلها أكثر انتقائية، RAMP1 و CLR غير الببتيدية الأصغر حجمًا الواجهة بين CGRP أدناه). تستهدف مضادات مستقبلات إنها فعالة في علاج الصداع النصفي، لكن تطويرها كان telcagepant و"gepants" الأمثلة هي CGRP لمستقبل محدودًا بسبب المخاوف بشأن سمية الكبد

يشتمل الجيل الثاني من الجيبانت على أوبروجيبانت، وريميجيبانت، وأوتوجيبانت. تمت الموافقة على أوبروجيبانت وريميجيبانت لعلاج الصداع النصفي الحاد، بينما يمكن استخدام ريميجيبانت وأوتوجيبانت للوقاية من الصداع النصفي. فازيجيبانت هو جيبانت جديد يتم تناوله عن طريق الأنف ويجري البحث عنه كعلاج حاد للصداع النصفي.

أو مستقبله. وحتى الآن، تم تطوير واختبار أربعة أجسام مضادة وحيدة CGRP وقد تم تطوير أجسام مضادة وحيدة النسيلة تستهدف؛ وإبتينيزوماب، وفريمانيزوماب CGRP النسيلة على البشر: إيرينوماب، الذي يستهدف المجال خارج الخلية لمستقبل وهذه الأدوية فعالة ولها ملف جيد للسلامة والتحمل ولكن يجب إعطاؤها تحت الجلد وهي CGRP. وجالكانيوزوماب، التي تستهدف باهظة الثمن للغاية.

المذكورة أعلاه، سيكون من المهم مراقبة التأثيرات القلبية الوعائية لهذه الأدوية المضادة CGRP نظرًا للتأثيرات الوقائية للقلب ل للصداع النصفي. لم يتم الإبلاغ عن أي آثار ضارة حتى الآن.

ADRENOMEDULLIN

في أنسجة ورم القواتم النخاعي الكظري البشري. وهو عبارة عن ببتيد يحتوي على 52 حمضًا أمينيًا (AM) تم اكتشاف الأدرينوميدولين فإن الأدرينوميدولين عضو CGRP مع حلقة ثنائي كبريتيد مكونة من ستة أحماض أمينية وأמיד طرفي، وكلاهما مطلوب للنشاط. ومثل في عائلة ببتيديات الكالسيتونين. وقد تم التعرف على ببتيد مرتبط به يحتوي على 47 حمضًا أمينيًا يسمى الأدرينوميدولين 2 أو إترميدين في البشر والثدييات الأخرى حيث يتم التعبير عنه في العديد من الأعضاء بما في ذلك القلب والكلية.

،ناضجًا AM والذي يتم تقسيمه، ليشكل في النهاية preproAM على هيئة حمض أميني مكون من 185 حمض أميني AM يتم تصنيعه، يتم التعبير عنه في جميع أنسجة الجسم تقريبًا. (MRproAM) متوسط الإقليم AM و، (PAMP) proAM Nterminal 20 وببتيد في منطقة تحت المهاد حيث قد يشارك في AM وتحديث أعلى مستوياته في النخاع الكظري والكلية والأدينين القلبيين والرئتين. يوجد التحكم المركزي في ضغط الدم عن طريق زيادة التدفق الودي. وهو موجود في الدورة الدموية، ويبدو أن المصدر الرئيسي هو الأوعية في البلازما بواسطة الببتيديات بما في ذلك النيبريليزين، مما يؤدي إلى عمر نصف يبلغ حوالي 22 دقيقة AM الدموية. يتم استقلاب

إلى توسع ملحوظ في الأوعية الدموية والذي ينتج عن تأثير مباشر على الأوعية الدموية المقاومة ويؤدي AM يؤدي التسريب الوريدي ل إلى انخفاض المقاومة الطرفية وضغط الدم الشرياني. يؤدي انخفاض ضغط الدم بدوره إلى زيادة تعويضية في معدل ضربات القلب على الكلية ليسبب إدرار البول وإدرار الصوديوم. تشمل AM والناقل القلبي، ومستويات النورإبينفرين والرينين في البلازما. كما يعمل التأثيرات الأخرى التقلص العضلي الإيجابي، وتثبيط تضخم عضلة القلب وانتشارها، وانخفاض إنتاج الكولاجين في الخلايا الليفية القلبية.

وتتشكل هذه المستقبلات عن طريق ثنائيات غير متجانسة لمستقبل شبيه AM2 و AM1 تتوسطها مستقبلات AM إن أفعال وتنتشر المستقبلات على CGRP على التوالي، بطريقة مماثلة لتكوين مستقبل RAMP3 و RAMP2 مع (CLR) بمستقبل الكالسيتونين

نطاق واسع في الجسم. وهي موجودة في الخلايا البطانية الوعائية وخلايا العضلات الملساء، وتنتج توسعة الأوعية الدموية التي يسببها مما يتسبب لاحقاً في توسع خلايا العضلات الملساء، NO من إنتاج AM عن أفعال على كليهما. في الخلايا البطانية، يزيد AM وبالتالي توسع A، مما يؤدي إلى تنشيط بروتين كيناز cAMP من مستويات AM المجاورة. في خلايا العضلات الملساء الوعائية، يزيد CGRP لديه تقارب كبير لمستقبل AM، فإن AM2 و AM1 الأوعية الدموية. بالإضافة إلى الارتباط بمستقبلات

المتداولة في عدد من الحالات المرضية، بما في ذلك الإنتان، وفشل القلب، وارتفاع ضغط الدم الأساسي AM ترتفع مستويات في البلازما بما يتناسب مع شدة هذه الأمراض MRproAM و AM والرئوي، واحتشاء عضلة القلب، والفشل الكلوي. ترتفع مستويات في هذه الحالات بحاجة إلى تحديد، ولكن يُعتقد حالياً أن الببتيد قد يلعب دوراً AM وتظهر واعدة كعلامات تشخيصية. لا تزال أدوار وقائياً، ويخفف من الحمل الزائد على القلب والأوعية الدموية والإصابة بحكم نشاطه الموسع للأوعية الدموية والمدر للصدوديوم يمارس تأثيرات هيموديناميكية وغدد صماء وعضلة قلبية مفيدة في النماذج الحيوانية وفي المرضى الذين AM أظهرت الدراسات أن يعانون من قصور القلب

يمكن إعطاء AM(2252) يمكن منع تأثيره الموسع للأوعية الدموية بواسطة مضاد المستقبل AM. تتوفر أدوية لمنع أو إطالة تأثير عند الطرف PEG عن طريق الوريد كبتيد أصلي ولكن فعاليته محدودة بسبب عمر النصف القصير (22 دقيقة). يؤدي ربط AM AM. الطرفي إلى إطالة عمر النصف مع ترك الطرف الطرفي حرّاً للارتباط بمستقبلات

المرتبط بالجسم AM يظل الطرف الأميني ل. AM. أدريسيزوماب هو جسم مضاد أحادي النسيلة غير محايد ضد الطرف الأميني ل المضاد مكشوقاً، مما يسمح بربط المستقبلات دون تنشيط. يبلغ عمر النصف للجسم المضاد 15 يومًا. يثبط أدريسيزوماب جزئياً في البلازما بحيث يكون هناك زيادة صافية في نشاط AM ولكن بعد إعطاء الجسم المضاد، تحدث زيادة ملحوظة في AM، إشارات من النسيج الخلالي إلى الدم. سيؤدي AM في الدم. آلية هذه الزيادة غير واضحة ولكن تم اقتراح أن الجسم المضاد ينتقل AM الخلالي إلى تقليل تأثيره المباشر على توسيع الأوعية الدموية على العضلات الملساء الوعائية، في حين أن AM الانخفاض الناتج في ملف تعريف أمان ADZ في الدم (معظمها مرتبط بالجسم المضاد) يمكن أن تساعد في تثبيت الحاجز البطاني. أظهر AM الزيادة في واعد في دراسات المرحلة 1 وهناك دراسة في المرحلة 2 قيد التنفيذ. يُنظر إليه بشكل متزايد كعلاج مساعد محتمل لاستعادة وظيفة. بطانة الأوعية الدموية في الصدمة الإنتانية

RELAXIN

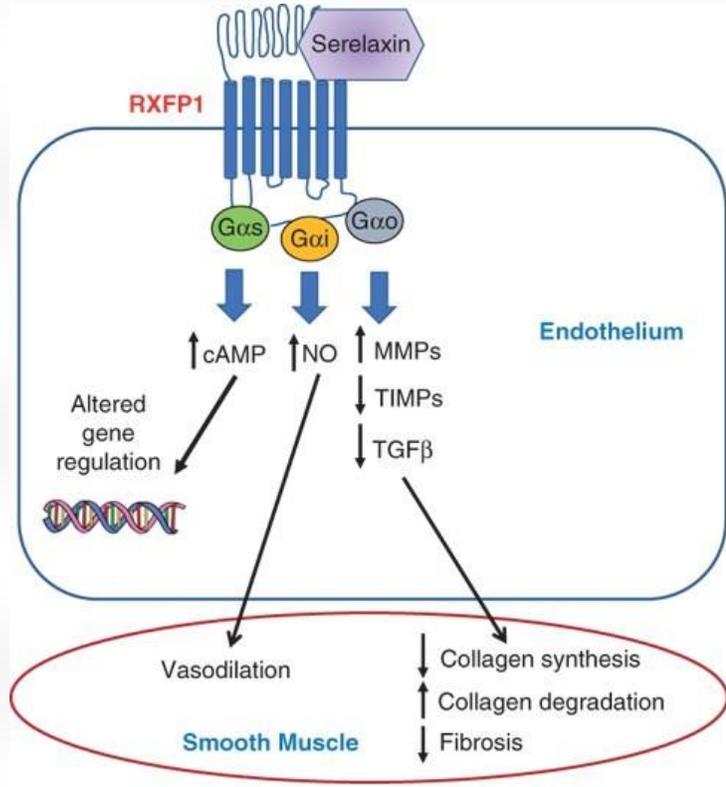
RLX2 و RLX1 والتي تتكون في البشر من ثلاثة ببتيديات (RXFPs) هو عضو في عائلة الريلاكسين من الببتيديات (RLX) الريلاكسين متصلتين برابطة ثنائي كبريتيد B و A وهي أعضاء في عائلة الأنسولين، حيث ترتبط هيكلية بالأنسولين من خلال سلسلتين RLX3. في الدورة الدموية حيث يكون له عمر نصف قصير RLX هو الشكل الرئيسي ل RLX2

هو هرمون مهم أثناء الحمل، فهو مسؤول عن توسع الأوعية الدموية وزيادة النتاج القلبي. ومع ذلك، هناك الآن RLX إن هرمون مجموعة كبيرة من الأدلة التي تشير إلى أن تأثيره يمتد إلى ما هو أبعد من تلك المتعلقة بالتكاثر. على سبيل المثال، لا يتم إنتاج هرمون المتداولة في أمراض RLX في الجهاز التناسلي فحسب، بل وأيضًا في المخ والقلب والكلى والرئتين والكبد. وترتفع مستويات هرمون RLX. مثل ارتفاع ضغط الدم الرئوي، وقصور القلب، وسرطان البروستاتا، والرجفان الأذيني

عن طريق الوريد إلى توسع الأوعية الدموية الجهازية والكلوية، مما يؤدي إلى زيادة الناتج القلبي وتدفق الدم الكلوي RLX يؤدي تناول ومعدل الترشيح الكبيبي. كما يقلل من تخليق الكولاجين ويسبب إعادة تشكيل مفيدة للأوعية الدموية. يتم التوسط في هذه الإجراءات وهو مستقبل مقترن بالبروتين ج يتم التعبير عنه في الدماغ، (RXFP1) بشكل أساسي بواسطة مستقبل ببتيد عائلة الريلاكسين 1 (الشكل 9-17) cAMP و cGMP و NO والكبد والكلى والرئتين والجهاز القلبي الوعائي. تشمل مسارات الإشارة المتعددة

الشكل 9-17

، TIMP ميتالوبروتيناز المصفوفة؛ MMP مستقبل ببتيد عائلة الريلاكسين 1؛ RXFP1. آلية عمل نظير الريلاكسين، السيريلاكسين وآخرون. العلاجات الدوائية الهرمونية الأحدث، Biswas M، Jolly G، Yandrapalli S، مثبط الأنسجة للميتالوبروتيناز. (مقتبس من Expert Rev Endocrinol، لقصور القلب (ميثاب 2018 يناير؛ 13(1):3549)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

البشري. بالإضافة إلى RLX وهو شكل مُعاد التركيب من ببتييد (RLX030) بواسطة السيريلاكسين RLX يمكن محاكاة التأثيرات المفيدة لـ التسبب في توسع الأوعية الدموية الجهازية والكلوية، فقد تم الإبلاغ عن أن السيريلاكسين الذي يتم إعطاؤه عن طريق الوريد يمارس ،تأثيرات مفيدة متعددة على الجهاز القلبي الوعائي بما في ذلك قمع عدم انتظام ضربات القلب والالتهاب وعكس التليف. لسوء الحظ كانت التجارب السريرية الموسعة للمرحلة الثالثة لعلاج قصور القلب الحاد سلبية بشكل عام

من B هو ببتييد يتكون من بقايا 733 من السلسلة B733. ذات عمر نصف أطول وتكلفة أقل في الآونة الأخيرة، تم تطوير محاكيات يمارس تأثيرات RXFP1 هو ناهض غير ببتيدي لمستقبل ML290، يقلل من تليف القلب والكلوي في نماذج القوارض. عقار أحدث RLX. مضادة للتليف في سلالة خلايا الكبد البشرية ولديه إمكانات لعلاج أمراض القلب والأوعية الدموية، على الأقل في الأمد القريب

يتم التعبير عنه بشكل أساسي في الغدد التناسلية. (INSL3) عضو آخر من عائلة ببتييدات الريلاكسين هو الببتييد الشبيه بالأنسولين 3 ولكن يبدو RXFP1 و RLX يرتبط هذا الببتييد ومستقبله ارتباطًا وثيقًا بـ (RXFP2) ويعمل من خلال مستقبل ببتييد عائلة الريلاكسين 2. أنهما يهتمان أكثر بالتكاثر واستقلاب العظام والعضلات

UROCORTINS

والتي تتألف في الثدييات، (CRH) هي أعضاء في عائلة الببتيدات التي تسمى هرمون إطلاق الكورتيكوتروبين (UCNs) اليوروكورتينات على نطاق واسع في UCNs يتم التعبير عن (38) UCN3 و (39) UCN2 و (حمضًا أمينيًا 40) UCN1 و ثلاثة CRH من جميع أنحاء الجهاز العصبي المركزي وفي الجهاز القلبي الوعائي والجهاز الهضمي والجهاز المناعي والكلى والغدد الكظرية والأنسجة الأخرى. وهي موجودة في الدورة الدموية والبول.

في التحكم في إفراغ المعدة عبر UCN2 في القلق والاكتئاب وتعاطي المخدرات. يشارك UCNs في الجهاز العصبي المركزي، تشارك في التحكم في تناول الطعام UCN3 المسارات الودية وقد يساهم في التحكم في المحور تحت المهاد والنخامية والكظرية. يساهم

تأثيرات على الأنظمة القلبية الوعائية والجهاز الهضمي والجهاز التناسلي، وفي نخاع الغدة الكظرية. يؤدي UCNs في المحيط، تمارس في المتطوعين الأصحاء إلى زيادة معدل ضربات القلب والنتاج القلبي، ويقلل من المقاومة الطرفية والضغط UCN2 الإعطاء الجهازى ل داخل الشريان في الساعد توسع الأوعية الدموية والذي يتوسطه أكسيد النيتريك UCN2 الشرياني الانبساطي والمتوسط. يسبب ضخ الثلاثة توسع الأوعية الدموية الكلوية UCNs جزئيًا على الأقل. تسبب جميع

والإندوثيلينات، والببتيدات، ANG II على تعديل تصرفات الببتيدات الأخرى النشطة في الأوعية الدموية بما في ذلك UCNs تعمل المدرة للصوديوم. كما تمارس أيضًا تصرفات معقدة على وظيفة الخلايا البطانية، حيث تشير معظم الأدلة إلى دورها في حماية الخلايا البطانية.

كلا المستقبلين ولكنه يتمتع بتقارب أعلى UCN1 ينشط CRHR1 و CRHR2، من خلال مستقبلين مقترنين بالبروتين ج UCNs تعمل بشكل تفضيلي في الدماغ والغدة النخامية CRHR1 يتم التعبير عن CRHR2 بشكل خاص ب UCN3 و UCN2 يرتبط CRHR2 مع في مناطق الدماغ المنفصلة والأعضاء الطرفية بما في ذلك جميع حجرات القلب والخلايا البطانية CRHR2 بينما يتم التعبير عن العضلات الملساء للشرايين والأوردة.

الدور في قصور القلب

في البلازما لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب وقد تعمل كعلامة حيوية لتشخيص هذا المرض UCN2 ترتفع مستويات NTproBNP له أي قيمة إضافية مقارنة ب UCN2 وتوقعه. ومع ذلك، لا يبدو أن

في المرضى UCN2 في قصور القلب. حيث أدى الإعطاء الوريدي ل UCNs وقد أظهرت العديد من الدراسات التأثيرات المفيدة ل المصابين بقصور القلب الاحتقاني إلى حدوث تغيرات قلبية وعائية مماثلة بشكل عام لتلك الموجودة في الأشخاص الأصحاء، أي زيادة إلى زيادة UCN2 النتاج القلبي وتوسع الأوعية الدموية وانخفاض ضغط الدم. وفي المرضى المصابين بقصور القلب الحاد، أدى إعطاء في المرضى المصابين UCN3 معدل ضربات القلب والنتاج القلبي، وانخفاض المقاومة الوعائية الطرفية والضغط الشرياني. أما إعطاء

بقصور القلب المستقر فقد أدى إلى زيادة مؤشر القلب وانخفاض المقاومة الوعائية الجهازية والضغط الانبساطي دون حدوث تغييرات كبيرة في معدل ضربات القلب أو الضغط الانقباضي.

الدور في ارتفاع ضغط الدم الرئوي

في أنسجة البطين الأيمن لدى المرضى الذين يعانون من فشل البطين الأيمن وفي CRHR2 و UCN2 وقد تم الإبلاغ عن زيادة التعبير عن إلى التخفيف من ارتفاع ضغط الدم الرئوي UCN2 الفئران التي لديها نموذج لارتفاع ضغط الدم الرئوي. وقد أدى التسريب المزمن لـ واختلال وظيفة البطين الأيمن في نموذج الفئران.

تشير هذه الملاحظات مجتمعة إلى أن الخلايا البطانية غير المستقرة لديها القدرة على تشخيص وعلاج قصور القلب وارتفاع ضغط الدم الرئوي. وقد تكون مفيدة أيضًا في أمراض أخرى بما في ذلك مرض القلب الإقفاري وارتفاع ضغط الدم الجهازية.

وهو في المرحلة الثانية من التطوير كعلاج بالتسريب الببتيدي (stresscopin (RT400 كدواء تجريبي يسمى UCN3 يتوفر عقار لقصور القلب الحاد غير المعوض.

VASOACTIVE PEPTIDES: SUMMARY AND PERSPECTIVE

الببتيدات النشطة للأوعية الدموية هي مجموعة متنوعة من الرسل الكيميائية التي تشارك في التحكم في وظائف القلب والأوعية الدموية. وهي لا تقتصر على

تعتبر هذه البروتينات مهمة في التنظيم الفسيولوجي ولكنها أيضًا تسبب أو تساهم في أمراض القلب والأوعية الدموية، وبالتالي فهي أهداف مهمة لتطوير الأدوية.

من الناحية الفسيولوجية، تلعب المواد المقبضة للأوعية الدموية دورًا مهمًا في الدفاع عن ضغط الدم وحجمه ضد انخفاض ضغط. والغازوبريسين والإندوثيلين ANG II الدم ونقص حجم الدم بحكم تأثيرها على الجهاز القلبي الوعائي والكلية. ومن اللاعبين المهمين هنا ومن الناحية المرضية، يمكن للإفراز المفرط للبيبتيدات، بنفس التأثيرات، أن يسبب أو يفاقم أمراض القلب والأوعية الدموية مثل ارتفاع ضغط الدم وفشل القلب وأمراض الكلية. ولهذا السبب، تم تطوير مجموعة واسعة من الأدوية التي تمنع تكوين البيبتيدات (مثل ANG II) مثل حاصرات مستقبلات) مثبطات الرينين والإنزيم المحول للأنجيوتنسين) أو تعمل على معارضة مستقبلاتها

تلعب موسعات الأوعية الدموية دورًا مختلفًا تمامًا، حيث تهتم أكثر بالدفاع ضد فرط حجم الدم والحفاظ على تدفق الدم الأمثل. يتم تحقيق ذلك إلى حد كبير عن طريق زيادة إفراز الصوديوم والماء الكلي، وتوسيع الأوعية الدموية، وفي بعض الحالات، زيادة الناتج القلبي. من الأهمية هنا البيبتيدات المدرة للصوديوم، والتي تلعب دورًا وقائيًا في حالات المرض. على سبيل المثال، في قصور في محاولة لمواجهة الرينين أنجيوتنسين المفرط النشاط والجهاز العصبي الودي. تمارس بيبتيدات ANP وBNP القلب، يتم إطلاق موسعات الأوعية الدموية الأخرى تأثيرًا وقائيًا مماثلًا، على الرغم من أن أدوارها أقل تحديدًا

ونظرًا للتأثيرات المفيدة لموسعات الأوعية الدموية، فقد تم توجيه قدر كبير من الاهتمام لتطوير أدوية تحاكي أو تعزز تأثيراتها. إن استخدام البيبتيدات الأصلية محدود عمومًا بسبب عمر النصف القصير لها، ولكنها قد تكون مفيدة في العلاج قصير الأمد. وهناك نهج، آخر يتلخص في زيادة مستويات البيبتيدات المتداولة باستخدام مثبطات البيبتيداز التي تستقلب البيبتيدات، مثل ساكوبيتريل. ومع ذلك فإن المستويات المرتفعة لبعض البيبتيدات قد تنتج تأثيرات غير مرغوب فيها بما في ذلك السعال (البراديكنين) وانقباض الأوعية والحل لهذه المشكلة هو الجمع بين مثبط البيبتيداز ودواء يمنع التأثير غير المرغوب فيه للبيبتيد. وقد ثبت أن أحد (ANG II) الدموية الأمثلة على مثل هذا الجمع، ساكوبيتريل/فالسارتان، ذو قيمة في علاج قصور القلب جون ر. هورن

تحدد العناصر [6] و [7] هوية المريض بالاسم والعنوان. يجب كتابة اسم المريض وعنوانه بالكامل بوضوح. غالبًا ما يتم إدراج جنس أيضًا (DOB) المريض وعمره أو تاريخ ميلاده

SUMMARY Drugs that Interact with Vasoactive Peptide Systems

Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications
ANGIOTENSIN RECEPTOR ANTAGONISTS			
• Valsartan	Selective competitive antagonist of angiotensin AT1 receptors	Arteriolar dilation • decreased aldosterone secretion • increased sodium and water excretion	Hypertension
• Eprosartan, irbesartan, candesartan, olmesartan, telmisartan: Similar to valsartan			
ANGIOTENSIN RECEPTOR AGONISTS			
• Angiotensin II • Compound 21	AT1 (and AT2) receptor agonist AT2 receptor agonist	Increased blood pressure Beneficial cardiovascular effects	Vasodilatory shock Potential for treatment of cardiovascular disease
CONVERTING ENZYME INHIBITORS			
• Enalapril	Inhibits conversion of angiotensin I to angiotensin II	Arteriolar dilation • decreased aldosterone secretion • increased sodium and water excretion	Hypertension • heart failure
• Captopril and many others: Similar to enalapril			
RENIN INHIBITOR			
• Aliskiren	Inhibits catalytic activity of renin	Arteriolar dilation • decreased aldosterone	Hypertension

الفصل 67: التفاعلات الدوائية الهامة وآليات حدوثها

تحدد العناصر الأربعة الأولى (انظر الأرقام المحاطة بدائرة في الشكل 66-1) من وصفة العيادات الخارجية هوية الطبيب الذي وصف الدواء: الاسم، وتصنيف الترخيص (أي الدرجة المهنية)، والعنوان، ورقم هاتف المكتب. قبل صرف وصفة طبية، يجب على الصيدلي

إثبات حسن نية الطبيب الذي وصف الدواء ويجب أن يكون قادرًا على الاتصال بالطبيب الذي وصف الدواء عبر الهاتف إذا ظهرت أي أسئلة. العنصر [5] هو التاريخ الذي كتبت فيه الوصفة الطبية. يجب أن يكون بالقرب من أعلى نموذج الوصفة الطبية أو في بداية (الهامش الأيسر) أمر الرسم البياني. نظرًا لأن الأمر له أهمية قانونية وعادة ما يكون له علاقة زمنية بتاريخ مقابلة المريض الذي وصف الدواء، فيجب على الصيدلي رفض ملء وصفة طبية دون التحقق منها عبر الهاتف إذا انقضى وقت طويل منذ كتابتها.

		secretion • increased sodium and water excretion	
KININ INHIBITORS			
• Icatibant	Selective antagonist of kinin B2 receptors	Blocks effects of kinins on pain, hyperalgesia, and inflammation	Hereditary angioedema
<p>Cinryze, Berinert: Plasma C1 esterase inhibitors, decrease bradykinin formation, used in hereditary angioedema • Ecallantide: Plasma kallikrein inhibitor • Donidalorsen: Inhibits production of plasma prekallikrien •</p>			
VASOPRESSIN AGONISTS			
• Arginine vasopressin	Agonist of vasopressin V1 (and V2) receptors	Vasoconstriction	Vasodilatory shock
• Selepressin, terlipressin : More selective for V1a receptor			
VASOPRESSIN ANTAGONISTS			
• Conivaptan	Antagonist of vasopressin V1 and V2 receptors	Vasodilation	Potential use in hypertension and heart failure • hyponatremia
<p>Relcovaptan, SRX251: Increased selectivity for V1 receptor • Tolvaptan: Increased selectivity for V2 receptor •</p>			
NATRIURETIC PEPTIDE AGONISTS			
Nesiritide , • Carperitide, M-ANP Vosoritide •	Agonists of natriuretic peptide receptors Agonist of C-type natriuretic peptide receptor	Increased sodium and water excretion • vasodilation Increased endochondral ossification	Potential use in acute hypertension and heart failure Achondroplasia
• Ularitide : Synthetic form of urodilatin			
COMBINED ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME/NEPRILYSIN INHIBITORS (VASOPEPTIDASE INHIBITORS)			

		• Omapatrilat	Decreases breakdown of natriuretic peptides and formation of angiotensin II	Vasodilation • increased sodium and water excretion	Hypertension • heart failure ¹				
		• Sampatrilat, fasidotrilat: Similar to omapatrilat							
		COMBINED ANGIOTENSIN RECEPTOR ANTAGONIST/NEPRILYSIN INHIBITOR							
		• Sacubitril/valsartan	Decreases breakdown of natriuretic peptides and blocks angiotensin II receptors	Vasodilation • increased sodium and water excretion	Heart failure • hypertension ¹				

ENDOTHELIN ANTAGONISTS

<ul style="list-style-type: none"> • Bosentan, macitentan • Sparsentan 	<p>Nonselective antagonists of endothelin ET_A and ET_B receptors</p> <p>Combined ET_A/AT₁ antagonist</p>	<p>Vasodilation</p> <p>Vasodilation</p>	Pulmonary arterial hypertension
--	--	---	---------------------------------

• *Sitaxsentan*, *ambrisentan*: Selective antagonists of ET_A receptors

COMBINED ENDOTHELIN-CONVERTING ENZYME/NEPRILYSIN INHIBITOR

<ul style="list-style-type: none"> • SLV306, daglutril 	Blocks formation of endothelins and breakdown of natriuretic peptides	Vasodilation • increased sodium and water excretion	Heart failure • hypertension ¹
---	---	---	---

VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE AGONIST

<ul style="list-style-type: none"> • PB1046, Vasomera 	Selective agonist of VPAC2 receptors	Vasodilation • multiple metabolic, endocrine, and other effects	Essential and pulmonary hypertension • cardiomyopathy ¹
--	--------------------------------------	---	--

SUBSTANCE P ANTAGONISTS

<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant • Saredutant, nepadutant, ibodutant 	<p>Selective antagonist of tachykinin NK₁ receptors</p> <p>Selective antagonists of tachykinin NK₂ receptors</p>	Blocks several central nervous system effects of substance P	<p>Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting</p> <p>Potential for treatment of respiratory and gastrointestinal disorders and anxiety</p>
--	--	--	--

• *Fosaprepitant*: Prodrug that is converted to *aprepitant*

NEUROTENSIN AGONISTS

<ul style="list-style-type: none"> • PD149163, NT69L, NT79 	Agonists of central neurotensin receptors	Interact with central dopamine systems	Potential for treatment of schizophrenia and Parkinson disease
---	---	---	--

NEUROTENSIN ANTAGONIST

<ul style="list-style-type: none"> • Meclinerant 	Antagonist of central and peripheral neurotensin receptors	Blocks some central and peripheral (vasodilator) actions of neurotensin	None identified
---	--	---	-----------------

CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE AGONIST

<ul style="list-style-type: none"> • Acylated alpha-CGRP 	Agonist of CGRP receptors	Mimics beneficial cardiovascular effects of CGRP	Potential for treatment of hypertension and heart failure
---	---------------------------	--	---

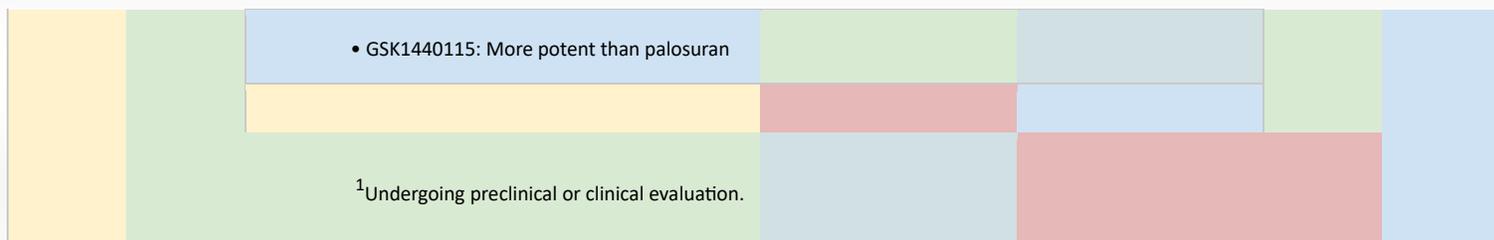
CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE ANTAGONISTS

<ul style="list-style-type: none"> • Telcagepant, olcegepant • Ubrogepant, rimegepant, atogepant • Erenumab 	<p>Antagonists of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor</p> <p>Second-generation CGRP receptor antagonists</p> <p>Monoclonal antibody against the CGRP receptor</p>	<p>Blocks some central and peripheral (vasodilator) actions of CGRP</p> <p>Blocks some central and peripheral (vasodilator) actions of CGRP</p>	<p>Migraine¹</p> <p>Migraine</p> <p>Migraine prevention and treatment</p>
---	--	---	--

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسري، الطبعة السادسة عشر

ELEMENTS OF THE PRESCRIPTION

	• Eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab	Monoclonal antibodies against CGRP		
ADRENOMEDULLIN ANTAGONIST				
	• Adrecizumab	Monoclonal antibody against adrenomedullin receptors	Partly inhibits adrenomedullin signaling Increases plasma adrenomedullin levels	Septic shock ¹
NEUROPEPTIDE Y ANTAGONISTS				
	• BIBP3226	Selective antagonist of neuropeptide Y ₁ receptors	Blocks vasoconstrictor response to neurotensin	Potential antiobesity agent
	BIIE0246: Selective for Y ₂ receptor • MK-0557: Selective for Y ₅ receptor •			
RELAXIN AGONISTS				
	• Serelaxin	Agonist of relaxin family peptide receptor-1	Vasodilation and other cardiovascular actions	Potential for treatment of heart failure and other cardiovascular diseases
	• B7-33, ML290: Longer half-lives than serelaxin			
UROCORTIN AGONIST				
	• Stresscopin, RT-400	Agonist of urocortin receptors	Vasodilation and other cardiovascular effects	Acute heart failure ¹
UROTENSIN ANTAGONISTS				
	• Palosuran	Antagonist of urotensin receptors	Blocks vasoconstrictor action of urotensin	Potential for treatment of diabetic renal failure and asthma ¹





PARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
--------------	--------------

Zumula A et al: Travel medicine. Infect Dis Clin North Am 201226:575. [PubMed: 22963771]

وبالتالي، فإن عناصر ترتيب مخطط المستشفى تعادل العناصر المركزية (5، 8-11، 15) من وصفة العيادات الخارجية

ANGIOTENSIN II	
Angiotensin II	Giapreza
ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS	
	(SEE CHAPTER 11)
ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS	
	(SEE CHAPTER 11)
RENIN INHIBITOR	
Aliskiren	Tekturna
KININ INHIBITOR	
Icatibant	Firazyr
KALLIKREIN INHIBITORS	
C1 esterase inhibitor, human	Cinryze, Berinert
Ecallantide	Kalbitor
AVP RECEPTOR ANTAGONISTS	
Conivaptan	Vaprisol
Tolvaptan	Samsca
SUBSTANCE P ANTAGONIST	
Aprepitant	Emend
NATRIURETIC PEPTIDE AGONIST	
Nesiritide	Natreacor

COMBINED NEPRILYSIN INHIBITOR /
ANGIOTENSIN RECEPTOR ANTAGONIST

Sacubitril/valsartan

Entresto

CGRP ANTAGONISTS

Erenumab

Aimovig

Fremanezumab

Ajovy

Galcanezumab

Emgality

إجابة دراسة الحالة

وبما أن (ANG II) يعمل عقار إينالابريل على خفض ضغط الدم عن طريق منع تحويل الأنجيوتنسين الأول إلى الأنجيوتنسين الثاني الإنزيم المحول يعمل أيضًا على تعطيل البراديكينين، فإن عقار إينالابريل يزيد من مستويات البراديكينين، وهذا مسؤول عن الآثار الجانبية الضارة مثل السعال والوذمة الوعائية. يمكن تجنب هذه المشكلة باستخدام مثبط الرينين، مثل أليسكيرين، أو مضاد مستقبلات الأنجيوتنسين الثاني، مثل فالسارتان، بدلاً من مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، لمنع نظام الرينين-أنجيوتنسين. يمكن أيضًا تجربة عقار حاصر لمستقبلات بيتا الأدرينالية، حيث يمكن لهذه الأدوية، بالإضافة إلى تأثيرها القلبي، أن تمنع إفراز الرينين.

REFERENCES

روين إل جي وآخرون: 2013 إرشادات الممارسة السريرية لجمعية الأمراض المعدية الأمريكية لتطعيم المضيف المصاب بضعف المناعة. Clin Infect Dis 2014;58:309-314. [PubMed: 24421306]

[توقيع] جانيت ب. دو، دكتوراه في الطب

Ubrogapant	Ubrelvy
DRUGS USED IN PULMONARY HYPERTENSION	
Ambrisentan	Letairis
Bosentan	Tracleer
Epoprostenol	Flolan, Veletri
Iloprost	Ventavis
Macitentan	Opsumit
Nintedanib	Ofev
Pirfenidone	Esbriet
Riociguat	Adempas
Selexipag	Uptravi
Treprostinil	Tyvaso, Remodulin

Vasoconstrictors

أنجيوتنسين

أباديري وآخرون: إعادة صياغة موضعية لفالسارتان لعلاج الجروح السكرية المزمنة. مجلة الاستثمار للأمراض الجلدية 2018؛ 138: 434. [PubMed: 29078982]

دور أليسكربين في إدارة ارتفاع ضغط الدم والنتائج الرئيسية لأمراض القلب والأوعية الدموية: مراجعة منهجية: Bjerre HL et al: J Hum Hypertens 2019; 33: 33. [PubMed: 30631130]. وتحليل تلوي

خيار علاجي جديد لصدمة توسع الأوعية الدموية: Angiotensin II: Bussard RL, Busse LW: Ther Clin Risk Manag 2018; 14: 1287. [PubMed: 30100727]

الوذمة الوعائية الوراثية. مجلة الطب الإنجليزي 2020؛ 382: 1136. Busse PJ, Christiansen SC: [PubMed: 32187470]

Clin Sci. في أمراض الكلى والقلب والأوعية الدموية (AT2R) من النوع 2 II تشاو بي إس، ألين تي جيه: مستقبلات الأنجيوتنسين
[PubMed: 27358027]. (لندن) 2016؛ 130: 1307

كروز رودريجز جيه بي، سي يو سي، صديقي تي. مراجعة سردية للدور الحالي لمثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين نبريليزين. آن ترانس
[PubMed: 33850915]. ميد 2021؛ 518: 9

Danser AH: دور مستقبل (البرونين) في مرض ارتفاع ضغط الدم. Am J Hypertens 201528:1187؛. [PubMed:
25890829]

Friis UG et al: تنظيم إفراز الرينين بواسطة الخلايا المجاورة للكبيبات الكلوية: Eur J Physiol 2013465:25؛.

Karnik SS et al: International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin receptors:
Interpreters of pathophysiological angiotensinergic stimuli [corrected]. Pharmacol Rev. 201567:754؛.
[PubMed: 26315714]

ميلر أيه جيه، أرنولد أيه سي: نظام الرينين أنجيوتنسين في التحكم في الجهاز القلبي الوعائي اللاإرادي: التطورات الحديثة والتداعيات
السريية. كلين أوتون
[PubMed: 30413906]. ريس 2019؛ 231: 29

باكر م: هل أصبحت أنظمة الرعاية الصحية الآن مستعدة لتبني عقار ساكوبيبتريل/فالسارتان كنهج مفضل لتثبيط نظام الرينين
أنجيوتنسين في حالات قصور القلب المزمن؟ تتويجًا لرحلة دامت عشرين عامًا. مجلة القلب الأوروبية 2019؛ 40: 3353
[PubMed: 31121027]

Curr Hypertens Rep 201820:41؛. [PubMed:
29717388] للتحكم في ضغط الدم Mas و AT2 باتيل س، حسين ت: ثنائيات مستقبلات

Kidney Int. رامكومار ن، كوهان دي إي: مستقبل (البرو)رينين: لاعب ناشئ في ارتفاع ضغط الدم ومتلازمة التمثيل الغذائي
[PubMed: 201995:1041؛]. 201995:1041؛
30819554]

رانجبار ر وآخرون: الاستخدام العلاجي المحتمل لمثبطات نظام الرينين أنجيوتنسين في علاج الأمراض الالتهابية. مجلة فيزيولوجيا الخلية

2019234:2277؛. [PubMed: 30191985]

Vaduganathan M et al: المرضي المصابين بكوفيد-19. مجلة نيو Reninangiotensinaldosterone مثبطات نظام

382:1653؛2020. إنجلاند الطبية [PubMed: 32227760]

Wieruszewski PM et al: Angiotensin II Infusion for Shock: A multicenter study of postmarketing use.

Chest 2021;159:596. [PubMed: 32882250]

Xu Y et al. تأثير تثبيط نظام الأنجيوتنسين بربليزين مقابل تثبيط نظام الرينين أنجيوتنسين على النتائج الكلوية: مراجعة منهجية. وتحليل تلوي

12:604017:2021. فارماكول [PubMed: 34867310]

الفازوبريسين

Asfar P et al: Selepressin in septic shock: A step towards decatecholaminization? Crit Care Med

2016;44:234. [PubMed: 26672929]

Boucheix OB et al: Selepressin, a new V1A receptor agonist: Hemodynamic comparison with vasopressin

in dogs. Shock 2013;39:533. [PubMed:

23429645]

Jentzer JC, Hollenberg SM. العلاج بالعوامل المثبطة للأوعية الدموية والعوامل المؤثرة على التقلص العضلي في العناية القلبية.

الحرارة. مجلة طب العناية المركزة 36:843؛2021. [PubMed: 32281470]

34:20؛2019. مجلة جراحة القلب. مجلة جراحة القلب في جراحة القلب. [PubMed: 30597665]

Palmer BF: مضادات مستقبلات الفازوبريسين. Curr Hypertens Rep 201517:510؛. [PubMed: 25604388]

إندوثيلينات

Correale M et al: Vasc Health Risk Manag مضادات مستقبلات إندوثيلين في علاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي: أين نقف؟ 2018253 :14 ؛. [PubMed: 30323613]

report AP et al: Endothelin. Pharmacol Rev 2016;68:357. [PubMed: 26956245]

هاريونو أ. وآخرون. إندوثيلين والجهاز القلبي الوعائي: الرحلة الطويلة وإلى أين نحن ذاهبون. علم الأحياء (بازل) 2022؛ 11: 759
[PubMed: 35625487]

Maguire JJ, Davenport AP: Endothelin@25—مضادات مستقبلات جديدة، ومضادات، ومثبطات، وحدود بحثية ناشئة—IUPHAR Review 12. Br J Pharmacol 2014171:5555؛. [PubMed: 25131455]

بوليدوتي وآخرون: مأكيتينتان والمرضية والوفيات في ارتفاع ضغط الدم الرئوي. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2013؛ 369:809
[PubMed: 23984728]

Sidharta PN, van Giersbergen PL, Dingemans J: السلامة والتحمل والحرائك الدوائية والديناميكيات الدوائية: J Clin Pharmacol للماكتينتان، وهو مضاد لمستقبلات الإندوثيلين، في دراسة جرعات متعددة متصاعدة في أشخاص أصحاء
201353:1131؛. [PubMed: 23900878]

نيوروببتيد واي

Saraf R et al: Eur J Pharmacol Neuropeptide Y هو عامل مسبب للأوعية الدموية في تجديد القلب والأوعية الدموية Y Saraf R et al: Eur J Pharmacol 201664 :776 ؛. [PubMed: 26875634]

Tan CMJ et al: Front Physiol 20181281 :9 ؛. [PubMed: 30283345] دور النيوروببتيد Y في صحة القلب والأوعية الدموية والأمراض Y

Thorsell A, Mathé AA: Front Endocrinol (لوزان) Neuropeptide Y في إدمان الكحول والاضطرابات العاطفية Y Thorsell A, Mathé AA: Front Endocrinol 20178:178؛. [PubMed: 28824541]

Zhu P et al: دور النيوروتنيد Y في الفسيولوجيا المرضية لأمراض القلب والأوعية الدموية التصلبية. مجلة أمراض القلب الدولية Y دور النيوروتنيد
2016235 :220 ؛. [PubMed: 27389447]

يوروتنسين

Chatenet D et al: تحديث حول نظام اليوروتنسين: اتجاهات جديدة في تحديد موقع المستقبلات وتنشيطها وتصميم الأدوية: الأوعية الدموية التصلبية.
Front Endocrinol 20133:1؛.

Cheriyann J et al: واليورانتيد على تدفق الدم في الساعد والديناميكا الدموية الجهازية لدى البشر II تأثيرات اليوروتنسين Br J Clin
Pharmacol 200968:518؛. [PubMed: 19843055]

Portnoy A et al: في الربو، GSK1440115، II تأثيرات مضاد مستقبلات اليوروتنسين Front Pharmacol

20134:54؛. [PubMed: 23641215] Sun SL, Liu LM: سايتوكين التهابي II اليوروتنسين J Endocrinol.

2019240؛:R107.

Svistunov AA et al: Urotensin II: Molecular mechanisms of biological activity. Curr Protein Pept Sci
201819:924؛. [PubMed: 28875851]

II، الببتيد المرتبط باليوروتنسين، II يوروتنسين. XCII. فودري إتش وآخرون: الاتحاد الدولي لعلم الأدوية الأساسي والسريري
214 :67؛ 2015. فارماكول ريف [PubMed: 25535277]

Vasodilators

كينينز

(HAE) بورك ك: عقد من التغيير: التطورات الأخيرة في العلاج الدوائي للوذمة الوعائية الوراثية Clin Rev Allergy Immunol
201651:183؛. [PubMed: 27207174]

Dutra RC: Autoimmun Rev 2017;16:192. [PubMed: 27988430]

فاركاس ه، كوهالمي كيه في: إيكاتيبانت لعلاج الوذمة الوعائية الوراثية مع نقص مثبطات سي1 لدى المراهقين والأطفال الذين تزيد
Expert Rev Clin Immunol 2018;14:447. [PubMed: 29757016] ؛ أعمارهم عن عامين. مجلة

[PubMed: 35294812] فيجين إل إم وآخرون. تثبيط بريكاليكربين لعلاج الوذمة الوعائية الوراثية. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2022؛1026:386

.جبرولامي جيه بي وآخرون. كينين ومستقبلات كينين في أمراض القلب والأوعية الدموية والكلية. الأدوية (بازل) 2021؛ 14: 240
[PubMed: 33800422]

لونجهورست إتش جيه وآخرون: النتائج الواقعية في الوذمة الوعائية الوراثية: التجربة الأولى من دراسة نتائج إيكاتيبانت في المملكة
المتحدة.

Clin Immunol 2018;14:28. [PubMed: 30127805] الحساسية والربو

Expert Opin Ther Targets 2018;22:31. [PubMed: 29168929] ؛ قدرتي ف، بدر م: مستقبلات كينين ب1 كهدف علاجي للالتهابات

تادي س، بورتولوتول: كشف الدور المحوري للبراديكينين في نشاط مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. المجلة الأمريكية لأدوية
[PubMed: 27260014] القلب والأوعية الدموية 2016؛ 16: 309

الببتيدات المدرة للصوديوم

Anker SD et al: أُولاريتيد لعلاج قصور القلب الحاد المعوض: من الدراسات ما قبل السريرية إلى السريرية. مجلة القلب الأوروبية: 2015؛ 36:715.

[PubMed: 25670819]

بابا م، يوشيدا ك، إيدا م. التطبيقات السريرية للببتيدات المدرة للصوديوم في قصور القلب والرجفان الأذيني. مجلة العلوم الطبية
الدولية 2019؛ 20:

بيرنتسون جيه وآخرون: ببتيد المدر للصوديوم الأذيني والتنبؤ بالرجفان الأذيني والسكتة الدماغية: مشروع مالمو الوقائي. المجلة
الأوروبية لأمراض القلب

Pfeffer MA et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2021;385:1845-52. [PubMed: 34758252]

48. Curr Atheroscler Rep 2016;18:48. دور تثبيط مستقبلات الأنجيوتنسين نبريليزين في فشل القلب [PubMed: 27324636]

[PubMed: 20884176]. سايتو واي: أدوار الببتيد الأذيني المدر للصوديوم واستخداماته العلاجية. مجلة أمراض القلب 2010;262:56

في الأطفال المصابين بالتنكس. مجلة الطب الإنجليزي C العلاج التناظري للببتيد المدر للصوديوم من النوع: Savarirayan R et al. [PubMed: 31269546] الجديد 2019؛ 381: 25

سليمان، سد. وآخرون: تثبيط مستقبلات الأنجيوتنسين نبريليزين في قصور القلب مع الحفاظ على كسر القذف: الأساس المنطقي PARAGONHF. JACC Heart Fail 2017;5:471-4. [PubMed: 28662936] وتصميم تجربة

تانا دي إم وآخرون: الببتيدات المدرة للصوديوم في قصور القلب مع الحفاظ على نسبة القذف البطيني الأيسر: من الأدلة الجزيئية إلى [PubMed: 31142058] التداعيات السريرية. مجلة العلوم الطبية الدولية 2019؛ 20: 2629

Tsiachris D et al: Biomarkers identifying prognosing of atrial fibrillation ablation. Curr Med Chem 2019;26:925-32. [PubMed: 29557741]

.تسليط الضوء على تركيبة الجرعة الثابتة من عقار فالسارتان ساكوبيتريل لعلاج قصور القلب: الأدلة حتى الآن: VilelaMartin JF. [PubMed: 27274196] مجلة تطوير الأدوية 2016؛ 10: 1627

Clin Sci فولبي م وآخرون: نظام الببتيدات المدرة للصوديوم في الفسيولوجيا المرضية لقصور القلب: من الأساس الجزيئي إلى العلاج [PubMed: 26637405] (لندن) 2016؛ 130: 57

ببتيد معوي فعال للأوعية الدموية

Paulis L et al: Curr Hypertens Rep 201517:557. [PubMed: 25893478]

White CM et al: الإمكانات العلاجية للبتيد المعوي النشط للأوعية الدموية ومستقبلاته في الاضطرابات العصبية. أهداف الأدوية: الخاصة باضطرابات الجهاز العصبي المركزي 20109:661. [PubMed: 20632962]

P المادة

GarciaRecio S, Gascon P: NK1. Biomed Res Int 20152015:495704. الجوانب البيولوجية والدوائية لمستقبل [PubMed: 26421291]

Jung HJ, Priefer R. Tachykinin NK2 antagonist. Auton Neurosci 2021235:102865. لعلاج حالات مرضية مختلفة [PubMed: 34358844]

Khorasani S et al. J Cell Biochem 2020121:3031. التأثيرات المناعية للتاكيينات ومستقبلاتها. [PubMed: 32115751]

Neuropeptides 201658:41. في الجهاز القلبي الوعائي P ميستروفا وآخرون: دور المادة [PubMed: 26706184]

1. في تطور السرطان. الببتيدات 2013 48: NK1 ومستقبل P مونوز م، كوفيناس ر: تورط المادة

نيوروتنسين

Boules M et al: Front Endocrinol 20134:36. الأدوار المتنوعة لمحفزات النيوروتنسين في الجهاز العصبي المركزي

Ann N Y Acad Sci 2009169 :1163. هوانج جي وآخرون: التاريخ التطوري، والسمات الدوائية، ونقل الإشارة لمستقبلات النيوروتنسين في الفقاريات [PubMed: 19456337]

Iyer MR, Kunos G. Therapeutic methods target the neurotensin futures. *Expert Opin Ther Pat* 2021;3:361.

كونون: نيوروتنسين. في: تاكي واي، أندو إتش، تسوتسوي كيه (المحررون): دليل الهرمونات: الغدد الصماء المقارنة للأبحاث الأساسية والسريية. إلسيفير، 2016

Osadchii OE: الدور الناشئ للنيوروتنسين في تنظيم الجهاز القلبي الوعائي: Eur J Pharmacol 2015762:184. [PubMed: 26004530]

ببتيد مُوَلَّد بالكالسيتونين

Ailani J et al. Atogepant للصداع النصفي للعلاج الوقائي للصداع النصفي. *N Engl J Med* 2021385:695. [PubMed: 34407343]

، نظير ببتيدي جديد مرتبط بجين ألفا كالسيتونين يحمي من تلف الأعضاء الداخلية في ارتفاع ضغط الدم التجريبي: Aubdool AA et al: وتضخم القلب، وفشل القلب. *Circulation* 2017367 :136. [PubMed: 28446517]

na E, Starling AJ. Update on preventive treatment of migraine. *Neurol Clin* 2021;39:1. [PubMed: 33223077]

L, Walker CS: CGRP and its receptors. *Headache* 2017;57:625. [PubMed: 28233915]

في توسع الأوعية الدموية العصبية وتأثيراته الوقائية (CGRP) دور الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين: Kee Z، Kodji X، Brain SD: للقلب. *Front Physiol* 20189:1249. [PubMed: 30283343]

J et al: Migraine and neuropeptides. *Neuropeptides* 2015;2:19.

كيفية دمج الأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي تستهدف الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين أو مستقبله في: Tiseo C et al: الممارسة السريرية اليومية. *J Headache Pain* 201920:49. [PubMed: 31060490]

Wrobel Goldberg S, Silberstein SD: عصر جديد لعلاج الصداع النصفي: استهداف CGRP. *CNS Drugs* 201529:443. [PubMed: 26138383]

Deniau B et al. Adrecizumab: عامل تجريبي لعلاج الإنتان الموجه بالمؤثرات الحيوية: Expert Opin Investig Drugs 202130:95. [PubMed: 33256482]

Geven C, Kox M, Pickkers P: الأدرينوميديولين والعلاج الموجه للأدرينوميديولين كإستراتيجيات علاجية ذات صلة بالإنتان. Front Immunol 2018292:9. [PubMed: 29520277]

Kato J, Kitamura K: علم الأدوية السريري للأدرينوميديولين. Eur J Pharmacol 2015764:140. [PubMed: 26144371]

كوياما تي وآخرون: نظام أدرينوميديوليزرامب 2 في الخلايا البطانية الوعائية. مجلة تصلب الشرايين 2015؛ 22: 647 [PubMed: 26040754]

نيشيكيمي ت، ناكاجاوا ي: الأدرينوميديولين كعلامة حيوية لقصور القلب. Heart Fail Clin 201814:49. [PubMed: 29153200]

Tsuruda T et al: Adrenomedullin: مواصلة استكشاف الحماية القلبية. Peptides 2019111:47. [PubMed: 29577955]

Voors AA et al: Adrenomedullin in heart failure: Pathophysiology and therapeutic application. Eur J Heart Fail 201921:163. [PubMed: 30592365]

وآخرون: البروتينات المعدلة لنشاط المستقبلات 2 و3 تولد أنواعًا فرعية من مستقبلات الأدرينوميديولين ذات خصائص HA واتكينز جزيئية مميزة. مجلة البيولوجيا الكيميائية 2016؛ 11657:291. [PubMed: 27013657]

Ghosh RK et al: Serelaxin in acute heart failure: Most recent update on clinical and pre-clinical evidence. Cardiovasc Ther 201735:55. [PubMed: 27727514]

Jelinic M et al: الحمل إلى أمراض القلب والأوعية الدموية: دروس من الحيوانات التي تعاني من نقص هرمون الريلاكسين لفهم Microcirculation 201926 ؛e12464. [PubMed: 29876993]

كاناي إيه جيه وآخرون: الريلاكسين والتليف: الأهداف الناشئة والتحديات والاتجاهات المستقبلية. مول سيل إندوكرينول 2019؛ 487: 66. [PubMed: 30772373]

Martin B et al: التأثيرات الوقائية للقلب للريلاكسين. Mol Cell Endocrinol 2019487:45. [PubMed: 30625345]

Martins RC et al. Relaxin and the cardiovascular system: from basic science to clinical practice. Curr Mol Med 2020;20:167. [PubMed: 31642776]

Ng HH et al: Relaxin and extracellular matrix remodeling: Mechanisms and signaling routes. Mol Cell Endocrinol 2019487:59. [PubMed: 30660699]

Ng TM et al: Relaxin لعلاج قصور القلب الحاد غير المعوض: علم الأدوية وآليات العمل والأدلة السريرية. Cardiol Rev 2016؛ 24: 194. [PubMed: 26331289]

Patil NA et al: ببتيدات عائلة ريلاكسين: دراسات العلاقة بين البنية والنشاط. Br J Pharmacol 2017174:950. [PubMed: 27922185]

Summers RJ: التقدم الأخير في فهم ببتيدات عائلة الريلاكسين ومستقبلاتها. Br J Pharmacol 2017174:915. [PubMed: 28447360]

اليوروكورتينات

Adao R et al: يحسن وظيفة البطين الأيمن ويخفف من ارتفاع ضغط الدم الرئوي Urocortin2. Cardiovasc Res 2018114 ؛ 1165. [بميد: 29584808]

Chatzaki E et al: هل تلعب اليوروكورتينات دورًا في علاج أمراض القلب والأوعية الدموية؟ Drug Discov Today 2019;24: 279. [PubMed: 30213567]

جريكوب، جوميزمونتييري الأول: الببتيدات الطبيعية والاصطناعية في أمراض القلب والأوعية الدموية: تحديث حول الإمكانيات العلاجية. Arch Biochem Biophys 2019;15:662. [PubMed: 30481494]

كوفاكس دي كيه وآخرون. تقييم البيانات السريرية عن اليوروكورتينات وإمكاناتها العلاجية في أمراض القلب والأوعية الدموية: مراجعة منهجية وتحليل تلوي. Clin Transl Sci 2021;24:14. [PubMed: 34378854]

Rademaker MT, Richards AM: Urocortins: Actions in health and heart failure. Clin Chim Acta 2017;474:76. [PubMed: 28887029]

Stenmark KR, Graham BB: Urocortin 2: مستقبل هو مستقبل الآثار المترتبة على ارتفاع ضغط الدم الرئوي؟ Cardiovasc Res 2018;114:1057. [PubMed: 29800416]

عام

Lo CCW, Moosavi SM, Bubb KJ: تنظيم توتر الأوعية الدموية الرئوية بواسطة الببتيدات العصبية والآثار المترتبة على ارتفاع ضغط الدم الرئوي. Front Physiol 2018;9:1167. [PubMed: 30190678]

Oparil S, Schmieder RE: طرق جديدة في علاج ارتفاع ضغط الدم. Circ Res 2015;116:1074. [PubMed: 25767291]

Pharmacother 2015;16:2113. [PubMed: 26290279]

راغوجي بي وآخرون: تأثير البنتراكسين البشري المؤلف 2 مقابل الدواء الوهمي على التغيير في السعة الحيوية القسرية لدى المرضى المصابين بالتليف الرئوي مجهول السبب: تجربة سريرية عشوائية. JAMA 2018;319:2299. [PubMed: 29800034]

Sommer N et al. العلاجات الحالية والمستقبلية لارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي. Br J Pharmacol 2021;178:6. [PubMed: 32034759]

Yandrapalli S et al: Newer hormonal pharmacotherapys for heart failure. Expert Rev Endocrinol Metab
2018;13:35. [PubMed: 30063443]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسري، الطبعة السادسة عشر
،الفصل الثامن عشر: الإيكوسانويدات: البروستاجلاندينات، والثرومبوكسانات
والليوكوترينات، والمركبات ذات الصلة
جون هوا؛ كاثلين مارتن

CASE STUDY

دراسة الحالة

حضرت امرأة تبلغ من العمر 40 عامًا إلى طبيبها بتاريخ 6 أشهر من ضيق التنفس المتزايد. كان هذا مرتبطًا بضعف الشهية وتورم الكاحل. عند الفحص البدني، كان لديها تمدد وريدي وداجي مرتفع، ونفخة ارتجاجية ثلاثية الشرفات، ورتتان صافيتان، ووذمة محيطية خفيفة. كشف مخطط صدى القلب عن ارتجاج ثلاثي الشرفات، وارتفاع شديد في ضغوط الرئة، وتضخم البطين الأيمن أكد القسطرة القلبية ارتفاع الضغوط الرئوية بشكل كبير. بدأت في تلقي العلاجات المناسبة. ما هي منشطات الإيكوسانويد التي ثبت أنها تقلل من كل من الاعتلال والوفيات لدى المرضى الذين يعانون من مثل هذا التشخيص؟ ما هي طرق العمل؟

،eicosa) إن الإيكوسانويدات عبارة عن منتجات أكسدة لأحماض دهنية طويلة السلسلة متعددة غير مشبعة مكونة من 20 ذرة كربون وهي كلمة يونانية تعني "عشرين" * وهي منتشرة في مملكة الحيوان وتوجد أيضًا في مجموعة متنوعة من النباتات. وهي تشكل عائلة كبيرة جدًا من المركبات القوية للغاية والتي تعرض طيفًا واسعًا بشكل غير عادي من الأنشطة البيولوجية المهمة. وبالتالي، فإن ربيطات الإيكوسانويد، ومستقبلاتها المحددة، وإنزيماتها الاصطناعية ومثبطاتها، وسلائفها النباتية وزيت السمك، هي أهداف علاجية لقائمة متزايدة من الحالات

ARACHIDONIC ACID & OTHER POLYUNSATURATED PRECURSORS

(حمض إيكوساتيتراينويك 14،11،8،5)، وهو الأكثر وفرة بين أسلاف الإيكوسانويد، وهو حمض دهني غير (AA) حمض الأراكيدونيك يتحول حمض اللينوليك، وهو حمض (C20:4(5،8،11،14)) يحتوي على أربع روابط مزدوجة (C20) مشبع متعدد 20 ذرة كربون

عند 6 ذرات كربون من الطرف AA تحدث الرابطة المزدوجة الأولى في AA دهني أساسي، إلى حمض اللينولينيك، يليه التحول إلى من sn2 أو تعبئته من موضع AA يجب أولاً إطلاق (C20:4 أو C20:4(w-6) كحمض دهني أوميغا 6 الميثيل، مما يحدد الشكل 1-18) لحدوث تخليق (PLA2) A2 فسفوليبيدات الغشاء بواسطة واحد أو أكثر من الليبازات من نوع فسفوليبياز من أكثر من 30 شكلاً متماثلاً مصنفة في عدة عائلات، مما يساهم في إطلاق الأراكيدونات A2 الإيكوسانويد. تتكون عائلة الفسفوليبياز وكلاهما يعتمد على (sPLA2) الإفرازي PLA2 و (cPLA2) السيتوبلازمي PLA2 من الدهون الغشائية. العائلتان الرئيسيتان هما ؛ وعامل تنشيط الصفائح الدموية أسيتيل هيدرولاز (iPLA2) المستقل عن الكالسيوم PLA2 الكالسيوم. تشمل العائلات الأخرى ؛ (LPLA2) الليبوزومي PLA2؛ و (PAFAH)

cPLA2 تعمل المحفزات الكيميائية والفيزيائية على تنشيط انتقال (ABHD) هيدرولاز α/β ؛ و (PLAAT) أسيل ترانسفيراز/PLA2 cPLA2 إلى الغشاء البلازمي، حيث يطلق الأراكيدونات لعملية التمثيل الغذائي إلى الإيكوسانويدات. وفي حين يهيمن Ca^{2+} المعتمد على وعلى النقيض من AA القابل للتحرير في ظل ظروف التحفيز المستمر أو المكثف لإنتاج sPLA2 يساهم AA على الإطلاق الحاد ل في الأغشية الخلوية، لذلك يكون التخليق الحيوي iPLA2 المحرر بواسطة AA ذلك، في ظل الظروف غير المحفزة، يتم إعادة دمج عن طريق عمل ثنائي C من استرات ثنائي أسيل الجلسرين المولدة بواسطة الفسفوليبياز AA للإيكوسانويد ضئيلاً. يمكن أيضاً إطلاق أسيل الجلسرين وليباز أحادي أسيل الجلسرين

الشكل 1-18

والتمثيل الغذائي (AA) مسارات إطلاق حمض الأراكيدونيك

الاختصارات

AA	Arachidonic acid
COX	Cyclooxygenase
DHET	Dihydroxyeicosatrienoic acid
EET	Epoxyeicosatrienoic acid
HETE	Hydroxyeicosatetraenoic acid
HPETE	Hydroxyperoxyeicosatetraenoic acid
LTB, LTC	Leukotriene B, C, etc
LOX	Lipoxygenase
LXA, LXB	Lipoxin A, B
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
PGE, PGF	Prostaglandin E, F, etc
PLA, PLC	Phospholipase A, C
TXA, TXB	Thromboxane A, B

والليبوكسيجيناز وإيبوكسيجيناز (COX) بأربع طرق منفصلة: إنزيميًا عبر مسارات السيكلوأوكسجيناز AA بعد التعبئة، يتم أكسدة ؛ وغير إنزيمي عبر مسار الأيزوايكوسانويد (انظر الشكل 18-1). من بين العوامل التي تحدد نوع الإيكوسانويد المُصنَّع (1) أنواع P450 الدهون الأساسية، (2) المحفز الخلوي، و(3) نوع الخلية. يتم تحديد إنتاج الإيكوسانويدات حسب نوع الخلية إلى حد كبير من خلال إلى COX وجود "إنزيمات تصنيع" لاحقة (أي الثرومبوكسان مقابل بروتاسيكلين سينثاز) التي تستقلب إيندويروكسيد المشتق من على سبيل المثال، ينتج حمض دهني AA إيكوسانويدات مميزة. يمكن تكوين منتجات مميزة ولكنها ذات صلة من سلائف أخرى غير (C20:5-3) بالمقارنة مع حمض دهني أوميغا 3 حمض إيكوسابتانينويك، (C20:3-6) أوميغا 6 مثل حمض هوموغاما لينوليك منتجات تختلف كمياً ونوعياً عن تلك المشتقة من حمض الأسيتيك. وهذا بمثابة الأساس للتلاعب الغذائي بتكوين الإيكوسانويد ، باستخدام الأحماض الدهنية التي يتم الحصول عليها من الأسماك في المياه الباردة أو من النباتات كمكملات غذائية. على سبيل المثال ينتج COX وهو مضيق للأوعية الدموية ومضاد للصفائح الدموية، من حمض الأسيتيك عبر مسار (TXA2) يتم تصنيع الثرومبوكسان

وهو غير نشط نسبيًا. يمكن أن تعمل البروستاجلاندينات، TXA3 لحمض إيكوسابنتاينويك (حمض دهني أوميغا 3) COX استقلاب أيضًا كمنشطات جزئية أو خصوم، وبالتالي يكون لها نشاط أقل مقارنة بنظيراتها، E3 (PGE3) من السلسلة 3، مثل البروستاجلاندين الذي يعمل 13، من السلسلة 2 المشتقة من حمض الأسيتيك. وبالمثل، يمكن استقلاب حمض إيكوسابنتاينويك إلى البروستاجلاندين كمحفز كامل لمستقبل البروستاسيكلين. إن الفرضية القائلة بأن استبدال حمض إيكوسابنتاينويك الغذائي (حمض أوميغا 3 الدهني) بالأراكيدونات يمكن أن يقلل من حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية والسرطان من خلال إنتاج البروستانويدات من السلسلة 3 هي مجال دراسة مكثفة. في ديسمبر 2019، وافقت إدارة الغذاء والدواء على استخدام إيثيل إيكوسابنتاينويك (فاسيبا) (حمض أوميغا 3 الدهني إيكوسابنتاينويك) كعلاج مساعد (على سبيل المثال، إضافة إلى الستاتين) لتقليل مخاطر القلب والأوعية الدموية لدى البالغين (xxx الفصل) الذين يعانون من مستويات مرتفعة من الدهون الثلاثية.

SYNTHESIS OF EICOSANOIDS

Products of Prostaglandin Endoperoxide Synthases (Cyclooxygenases)

PGH يحولان حمض الأسيتيك إلى إيندوبيروكسيد البروستاجلاندين. يتم التعبير عن إنزيم COX إن إنزيمين فريدين من نوع قابل للتحويل (COX2) PGH synthase2 بشكل تكويني في معظم الخلايا. وعلى النقيض من ذلك، فإن إنزيم (COX1) synthase1 هو منتج جيني للاستجابة المبكرة الفورية يتم تنظيمه بشكل COX2 بسهولة، حيث تعتمد مستويات التعبير عنه على الحافز. إن إنزيم ملحوظ بواسطة الإجهاد القوي وعوامل النمو ومحفزات الورم والسيبتوكينات الالتهابية، بما يتفق مع وجود العديد من العناصر وهو منظم رئيسي، NFkB للعديد من عوامل النسخ، بما في ذلك COX2 التنظيمية في المحفز والمناطق غير المترجمة '3 من جين ينتج البروستانويدات لأداء وظائف "تدبير منزلي"، مثل حماية الخلايا الظهارية COX1 للتعبير الجيني الالتهابي. وببساطة، فإن إنزيم هو المصدر الرئيسي للبروستانويدات في الالتهاب والسرطان. ومع ذلك، هناك عوامل فسيولوجية COX2 المعدية، في حين أن إنزيم وعوامل أخرى.

إن كل إنزيم من هذه الإنزيمات له وظيفة فريدة في العمليات المرضية الفسيولوجية التي يشارك فيها كل إنزيم على نحو فريد البطني هو المصدر الأساسي COX2 والعمليات المرضية الأخرى التي يعمل فيها كل إنزيم على نحو منسق. على سبيل المثال، إنزيم الكوي مهمة للتطور الطبيعي للكي والحفاظ COX2 في حين أن البروستانويدات المشتقة من إنزيم، (PGI2) للبروستاسيكلين الوعائي تأثيراتها العلاجية من خلال تثبيط (؛ انظر الفصل 36 NSAIDs) على وظيفتها. تمارس الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية COX إنزيم.

معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية القديمة مثل الإندوميثاسين والسوليندك والميكروفينامات والإيبوبروفين تمنع بشكل غير COX1 و COX2 في حين أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الانتقائية تمنع COX2 و COX1 انتقائي كل من < rofecoxib << valdecoxib < celecoxib = diclofenac = meloxicam = etodolac < COX2 الترتيب التالي COX2 تتبع مثبطات تساهميا COX1 و COX2 يعمل الأسبرين على أستلة وتثبيط كل من إنزيمي COX2. زيادة انتقائية lumiracoxib = etoricoxib

الصفائح بشكل تفضيلي، ولكن COX1 وبالتالي بشكل لا رجعة فيه. تعمل الجرعات المنخفضة (>100 مجم / يوم) على تثبيط الجهاز. وقد COX2 و COX1 ليس حصريًا (وبالتالي تقليل إنتاج الثرومبوكسان)، في حين تعمل الجرعات العالية على تثبيط كل من البشرية بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب التاجية، وزيادة في بعض أنواع السرطان COX2 ارتبطت الاختلافات الجينية في متغيرات وانخفاض إدراك الألم.

كمتماثلين متماثلين يتم إدخالهما في غشاء الشبكة الإندوبلازمية لتعزيز امتصاص جزيئين من الأكسجين COX2 و COX1 يعمل كل من PGG₂ (الشكل 18-2). هذا المنتج هو C15 وهيدرو بيروكسيد C9-C11 لإنتاج بيروكسيد داخلي AA عن طريق تكوين حلقة من لإضافة مجموعة هيدروكسيل 15 ضرورية للنشاط COX والذي يتم تعديله بسرعة بعد ذلك بواسطة جزء البيروكسيد في إنزيم PGH1 - كلا البيروكسيدات الداخليين غير مستقرين للغاية. يتم اشتقاق العائلات المتماثلة PGH₂ البيولوجي. هذا المنتج هو ومنتجاتها اللاحقة من السلسلة 1 والسلسلة 3 - من حمض هوموجالينولينيك وحمض إيكوسابتاينويك على التوالي. في كل PGH3 و للأوكسجة، بينما يعمل الآخر كمدل غير AA يعمل أحد البروتومر كوحدة تحفيزية تربط، COX2 و COX1 من المتماثلين المتماثلين متآزر للنشاط التحفيزي.

الشكل 18-2

.تخليق البروستانويد. أسماء المركبات مرفقة في مربعات

من خلال عمل PGH₂ يتم توليد البروستاجلاندين ثرومبوكسان وبروستاسيكلين، ويطلق عليهما مجتمعين اسم بروستانويد، من إيزوميرات وسينثازات لاحقة. يتم التعبير عن هذه الإنزيمات الطرفية بطريقة محددة نسبيًا للخلية، بحيث تصنع معظم الخلايا واحدًا أو اثنين من البروستانويدات المهيمنة. تختلف البروستاجلاندينات عن بعضها البعض بطريقتين: (1) في بدائل حلقة البنتان (2) في عدد الروابط المزدوجة في السلاسل الجانبية (المشار PGF و PGE في F و E، المشار إليها بالحرف الأخير، على سبيل المثال) PGF بواسطة بروستاسيكلين و ثرومبوكسان وسينثازات PGH₂ يتم استقلاب (PGE₁ و PGE₂، إليها بالرمز السفلي، على سبيل المثال endoperoxide reductase على التوالي. يوفر إنزيمان إضافيان، 9,11 و PGF₂ و TXA₂ و PGI₂ إلى (PGIS و TXAS و PGFS) PGE₂ على التوالي. تم تحديد ثلاثة إنزيمات على الأقل من إنزيم PGE₂ و PGH₂ من PGF₂α تخليق، ketoreductase و 9 السيتوبلازمي. هناك نوعان PGES الأكثر قابلية للتحريض، وإنزيم mPGES₂ وإنزيم (m) الميكروسومي PGES₁ إنزيم: synthases المكون للدم PGDS الليبوكاليني وإنزيم PGDS، مختلفان من

هناك العديد من المنتجات من سلسلة الأراكيدونات التي تستخدم في الوقت الحالي في المجال السريري. يمكن استخدام البروستاديل لتأثيراته في استرخاء العضلات الملساء في علاج ضعف الانتصاب وللحفاظ مؤقتًا على القناة الشريانية السالكة في بعض (PGE₁)

الأطفال حديثي الولادة المصابين بأمراض القلب الخلقية الذين ينتظرون جراحة القلب التصحيحية. الميزوبروستول، وهو مشتق من (RU486) هو بروستاغلاندين وقائي يستخدم في الوقاية من قرحة المعدة، لتحريض المخاض، وبالإشتراك مع الميفيبيريستون، PGE1 في طب التوليد لتوسيع عنق الرحم لتحريض المخاض. لاتانوبروست والعديد (PGE2) لإنهاء الحمل المبكر. يستخدم الدينوبروستون نشطة موضعياً تستخدم في طب العيون لتقليل ضغط العين في الجلوكوما مفتوحة PGF2 α من المركبات المماثلة هي مشتقات بشكل أساسي بواسطة بطانة الأوعية الدموية وهو موسع للأوعية (PGI2) الزاوية أو ارتفاع ضغط العين. يتم تصنيع البروستاسايكلين الدموية ومثبط قوي لتجمع الصفائح الدموية. يتم استخدام البروستاسايكلين الاصطناعي (إيبوبروستينول) ونظائر البروستاسايكلين له خصائص غير (TXA2) (إيلوبروست، تريبروستينيل) لعلاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي. على النقيض من ذلك، فإن الثرومبوكسان ومثبطات التخليق TXA2 مرغوب فيها (تجمع الصفائح الدموية، تضيق الأوعية الدموية). لذلك، تم تطوير مضادات مستقبلات لمؤشرات القلب والأوعية الدموية، على الرغم من أن هذه (باستثناء الأسبرين) لم تكتسب مكاناً في الاستخدام السريري بعد، لأن التجارب السريرية الكبيرة فشلت في إظهار التفوق على الأسبرين منخفض الجرعة للحماية من السكتة الدماغية الثانوية.

PGI2 الطبيعية لعملية التمثيل الغذائي السريع إلى منتجات غير نشطة إما عن طريق الترطيب (بالنسبة ل COX تخضع جميع منتجات أو عن طريق الأكسدة (بالنسبة ل TXA2) و

يتم تحويل مجموعة 15 هيدروكسيل إلى الكيتون المقابل) بواسطة نازعة هيدروجين البروستاجلاندين 15 هيدروكسي بروستاغلاندين تتم عملية التمثيل الغذائي الإضافية عن (OATP 2A1) بعد الامتصاص الخلوي عبر بولي بيتيد ناقل للأنيون العضوي (15PGDH) وأكسدة بيتا وأكسدة أوميغا. المستقبلات غير النشطة مستقرة كيميائياً ويمكن تحديد كميتها في الدم والبول عن $\Delta 13$ طريق اختزال. طريق التحليل المناعي أو مطياف الكتلة كمقياس للتخليق الحيوي لمركباتها الأصلية

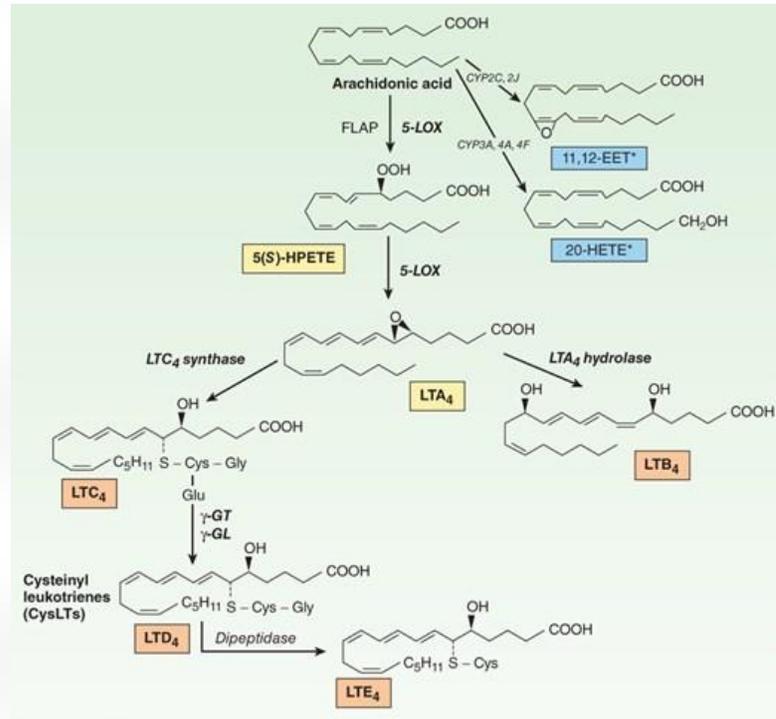
Products of Lipoygenase

إلى إنتاج أحماض هيدروبيروكسي إيكوساتيترينويك (LOX) يؤدي استقلاب حمض الأسيتيك بواسطة ليبوكسيجيناز 5 و 12 و 15 وهو المسار الأكثر نشاطاً في البحث، إلى ظهور، LOX يؤدي 5. (HETEs) والتي تتحول بسرعة إلى مشتقات هيدروكسي، (HPETEs) الليكوترينات (الشكل 3-18) وهو موجود في الكريات البيضاء (العدلات والخلايا القاعدية والخلايا الحمضية والخلايا البلعمية الوحيدة) والخلايا الالتهابية الأخرى مثل الخلايا البدينة والخلايا الشجرية. هذا المسار ذو أهمية كبيرة لأنه مرتبط بالربو والصدمة التآقية وأمراض القلب والأوعية الدموية. يؤدي تحفيز هذه الخلايا إلى رفع مستوى الكالسيوم داخل الخلايا وإطلاق الأراكيدونات؛ والذي يتم، HPETE(S) إلى إنتاج 5، (FLAP) LOX بالإشتراك مع بروتين تنشيط 5، LOX يؤدي دمج الأوكسجين الجزيئي بواسطة 5 يتم تحويل هذا الوسيط إما إلى لوكوترين ثنائي. (LTA4) A4 إلى لوكوترين الإيبوكسيد غير المستقر LOX تحويله بعد ذلك بواسطة 5 LTC4 بواسطة، (LTC4) C4 أو يقترن بالجلوتاثيون لإنتاج لوكوترين، LTA4 من خلال عمل هيدروليز، (LTB4) B4 الهيدروكسي

LTC₄، تسمى هذه المنتجات الثلاثة. LTD₄ وLTE₄ ينتج عن التحلل المتسلسل لجزء الجلوتاثيون بواسطة الببتيدازات. synthase. لوكوترينات السيستينيل. على الرغم من أن الليكوترينات تتولد بشكل أساسي في كريات الدم البيضاء، فإن الخلايا غير E₄ وD₄ وLTA₄ يمكنها استيعاب وتحويل LOX/FLAP الكريات البيضاء (مثل الخلايا البطانية) التي تعبر عن الإنزيمات الموجودة أسفل مجرى 5 المشتق من كريات الدم البيضاء في عملية تسمى التخليق عبر الخلايا. كما تم إثبات تكوين البروستاجلاندين عبر الخلايا؛ على سبيل PGI₂ الصفحي لتكوين PGH₂ المثال، يمكن للخلايا البطانية استخدام

الشكل 18-3

GT، LOX: بروتين منشط 5، FLAP، (Cys) السيستينيل LTs مجتمعة باسم LTD₄ وLTC₄ تُعرف (LT). تخليق الليكوترين ؛ و19، و18، وEET17 غلوتاميل ليكوتريناز. * تتضمن المنتجات الإضافية 5،6؛ و8،9؛ و14،15، وGL غلوتاميل ترانسببتيديز؛ وHETE.16



Source: Todd W. Vanderah: Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

عبارة عن قابضات قصبية قوية ويتم إفرازها في حالات الربو والحساسية المفرطة. وهناك أربعة أساليب حالية LTD₄ وLTC₄ إن ومثبطات FLAP، ومضادات مستقبلات السيستينيل، ومثبطات LOX، لتطوير الأدوية المضادة للوكوترين: مثبطات إنزيم 5

(CYSLTR1 أو CYSLTR2) أو مستقبلات السيستينيل (ALOX5) البشري LOX وقد تم ربط المتغيرات في جين 5. A2 الفوسفوليبيز بالربو وتغير الاستجابة للأدوية المضادة للوكتورين.

في الصفائح الدموية في المختبر إلى LOX باستخدام التحفيز المناسب عبر 12، LOX المنتج الأساسي ل 5، LTA4 يمكن أيضًا تحويل LXA4 و LXB4 لبيوكسينات.

لحمض الأراكيدونيك. يمكن LOX2 وهو ناتج استقلاب 15، HETE(S) ل 15 LOX يمكن أيضًا توليد هذه الوسطاء من خلال استقلاب 5 إلى LOX الأستيل الأسبرين ثم تحويله في الكريات البيضاء بواسطة COX2 من عمل HETE(R) اشتقاق الأيزومر الفراغي، 15 حمض اللينوليك LOX1 ما يسمى بالبيوكسينات المحفزة بالأسبرين. يفضل الشكل المتماثل 15، epiLXB4 أو 15 epiLXA4 تحويل حمض LOX و LOX1 5 بينما يمكن للفعل المتسلسل ل 15، hydroxyoctadecadienoic(S) كركيزة، مكونًا حمض 13 إلى ريزولفين، وهي دهون مضادة للالتهابات ومضوية محتملة. تمارس الريزولفينات (DHA) الدوكوساهيكسانويك الدهني أوميغا 3 الاصطناعية والبيوكسينات والإبيبيوكسينات تأثيرات مضادة للالتهابات عند تطبيقها في الجسم الحي. على الرغم من إمكانية تكوين هذه المركبات من ركائز داخلية في المختبر وعند تصنيعها قد يكون لها تأثيرات بيولوجية قوية، إلا أن أهمية المركبات الداخلية في أن يخضع أيضًا لإعادة ترتيب جزئي، LOX وهو أحد منتجات 12، HETE البيولوجيا البشرية لا تزال غير محددة جيدًا. يمكن لمركب 12 محفز إلى أحماض إيبوكسيهيدروكسي إيكوساترينويك تسمى هيبوكسيلينات. تم الإبلاغ عن التأثيرات الالتهابية للهيبوكسيلينات الاصطناعية على الرغم من عدم وضوح أهميتها البيولوجية.

عن الإنزيمات "التقليدية" سواء في ركائزها الطبيعية، والتي يبدو أنها، LOX3 و LOX(R) الموجودة في البشرة، 12 LOXs تختلف إنزيمات أو (ALOX12B) LOX(R) ليست حمض الأراكيدونيك وحمض اللينوليك، أو في المنتجات المتكونة منها. ترتبط الطفرات في جينات 12 في البشرة هو سمة من سمات الصدفية وداء السمك HETE(R) عادةً بدء السمك الخلقي المتنجي، كما أن تراكم 12 (ALOXE3) LOX3 لعلاج هذه الاضطرابات الجلدية التكاثرية LOX(R) ويجري حاليًا البحث عن مثبطات 12.

Epoxygenase Products

تحول الأيزوزيمات المحددة لأحادي أكسجيناز السيتوكروم بي 450 الميكروسومي حمض الأستيك إلى أحماض هيدروكسي أو إيبوكسي التي يتم إنتاجها بواسطة هيدروكسيلازات السيتوكروم بي، HETE إيكوساترينويك (انظر الشكلين 1-18 و 3-18). المنتجات هي 20 وأحماض إيبوكسي إيكوساترينويك 6، 5، 9، 8، 11، 12، 14، 15، والتي تنشأ من إيبوكسي جيناز السيتوكروم بي 450 (4F، 4A، 3A) يتم تقليل P450 يمكن تغيير تخليقها الحيوي من خلال العوامل الدوائية والتغذية والوراثية التي تؤثر على التعبير عن (2C، 2J) الأفعال البيولوجية لأحماض إيبوكسي إيكوساترينويك عن طريق تحويلها إلى أحماض ديهيدروكسي إيكوساترينويك المقابلة والأقل على عكس البروستاجلاندينات، يمكن استرات (SEH) من خلال عمل هيدروليز الإيبوكسيد القابل للذوبان (DHETs) نشاطًا بيولوجيًا إلى فسفوليبيدات، والتي تعمل بعد ذلك كمواقع تخزين. تعمل البروتينات المرتبطة بالأحماض الدهنية داخل الخلايا على تعزيز EETs في الخلايا البطانية وتسبب توسع الأوعية EETs يتم تصنيع SEH. في الخلايا، ودمجها في الفسفوليبيدات، وتوفرها ل EET امتصاص

الدموية في عدد من الأسرة الوعائية عن طريق تنشيط قنوات البوتاسيوم المنشطة بالكالسيوم ذات التوصيل العالي في العضلات الملساء. يؤدي هذا إلى فرط استقطاب الخلايا العضلية الملساء وتوسع الأوعية الدموية، مما يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم. تشير قد تعمل كعوامل فرط استقطاب مشتقة من البطانة، وخاصة في الدورة الدموية التاجية EETs الأدلة القوية إلى أن SEH هو أيضًا عامل فرط استقطاب مشتق من البطانة وركيزة لـ LOX الذي ينشأ من مسار 15(S)Hydroxy11,12EET، القابلة للدوبان كأدوية محتملة مضادة للتخثر وخافضة لضغط الدم. كما تم الإبلاغ عن تأثيرات SEH وبالتالي، هناك اهتمام بمثبطات EETs مضادة للالتهابات ومضادة للموت الخلوي ومحفزة لتكوين الأوعية الدموية لمثبطات

Isoeicosanoids

تتكون الإيزويكوسانويدات، وهي عائلة من متزامرات الإيكوسانويد، بطريقة غير إنزيمية من خلال التأثير المباشر القائم على الجذور الحرة على حمض الأراكيدونيك والركائز الدهنية ذات الصلة. وبالتالي فإن الأيزوبروستانات المتكونة هي متزامرات فراغية للبروستاجلاندين. ولأن البروستاجلاندينات تحتوي على العديد من المراكز غير المتماثلة، فإنها تحتوي على عدد كبير من المتزامرات الفراغية المحتملة. ولا يحتاج تكوين الأيزوبروستانات إلى إنزيم كوكس، ولا ينبغي أن يؤثر تثبيطه باستخدام الأسبرين أو غيره من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية على مسار الأيزوبروستانات. وتتمثل آلية التزاوج الأولية في أكسدة الأراكيدونات بواسطة الجذور الحرة. وتحدث عملية الأكسدة بينما لا يزال حمض الأراكيدونيك مستسترًا إلى فوسفوليبيدات الغشاء. وبالتالي، وعلى عكس البروستاجلاندينات، يتم "تخزين" هذه المتزامرات الفراغية كجزء من الغشاء. ثم يتم تقسيمها بواسطة الفسفوليبياز، وتدور في الدم وتفرز في البول. توجد الإيزوبروستانات بكميات كبيرة نسبيًا (أكبر بعشرة أضعاف في الدم والبول من البروستاجلاندينات المشتقة من ولديها تأثيرات قابضة للأوعية الدموية قوية عند حقنها في الكلى والأوعية الدموية الأخرى وقد تنشط مستقبلات البروستانويد (COX). كما قد تعدل جوانب أخرى من وظائف الأوعية الدموية، بما في ذلك تفاعلات التصاق الكريات البيضاء والصفائح الدموية وتكوين COX الأوعية الدموية. وقد تم التكهّن بأنها قد تساهم في الفسيولوجيا المرضية للاستجابات الالتهابية بطريقة غير حساسة لمثبطات تتمثل إحدى الصعوبات الخاصة في تقييم الوظائف البيولوجية المحتملة للإيزوبروستانات - والتي ثبت أن العديد منها يعمل كربيطة، عرضية لمستقبلات البروستاجلاندين - في أنه في حين قد تكون التركيزات العالية من الإيزوبروستانات الفردية ضرورية لإثارة الاستجابة فإن مركبات متعددة تتشكل مصادفة في الجسم الحي في ظل ظروف الإجهاد التأكسدي. وقد تم وصف متزامرات ليوكوترين وإيزومرات إيثيل إستراز مماثلة

يتقدم المؤلفون بالشكر إلى الدكتور إيمر م. سميث، والدكتور غاريت أ. فيتزجيرالد، على مساهمتهما في الإصدارات السابقة من هذا* الفصل.

BASIC PHARMACOLOGY OF EICOSANOIDS

MECHANISMS & EFFECTS OF EICOSANOIDS

آليات المستقبلات

ونتيجة لنصف عمرها القصير، تعمل الإيكوسانويدات بشكل أساسي بطريقة ذاتية الإفراز وأخرى خارجية الإفراز، أي بالقرب من موقع تخليقها، وليس كـ

الهرمونات المتداولة. ترتبط هذه الربائط بمستقبلات على سطح الخلية، مع تحديد الخصوصية الدوائية من خلال كثافة المستقبلات TXA2 و (FP) PGF2 α و (IP) PGI2 ونوعها على الخلايا المختلفة (الشكل 4-18). تم تحديد منتج جيني واحد لكل من مستقبلات تم تحديد أشكال متماثلة. PGD2 (DP1 و DP2) ومستقبلين (EPs 1-4) مميزة PGE2 في حين تم تحديد أربعة مستقبلات، (TP) TXA2 (TP) و (A و B) FP و (α و β) البشرية TP إضافية من LTB4 يوجد مستقبلان ل mRNA. من خلال الربط التفاضلي ل (VIII إلى ا ثمانية أشكال متماثلة، من) EP3 يمكن أن تنشأ مستقبلات A4 بواسطة ليوكوسين 1 (fMLP) يمكن تنشيط مستقبل بيتيد الفورميل. (cysLT1 و cysLT2) LTC4/LTD4 و (BLT1 و BLT2) تم الإبلاغ عن ثنائيات مستقبلات غير متجانسة لعدد من مستقبلات الإيكوسانويد، مما يوفر ALX. وبالتالي تم تسميته بمستقبل أنواعًا فرعية إضافية من المستقبلات من منتجات الجينات المحددة حاليًا. كل هذه المستقبلات مقترنة بالبروتين ج؛ خصائص أفضل المستقبلات المدروسة مدرجة في الجدول 1-18

الشكل 4-18

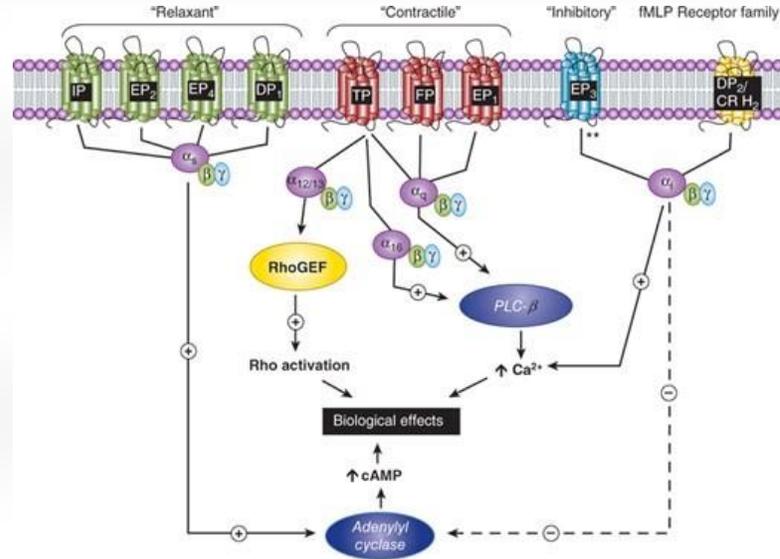
أوصت اللجنة الاستشارية لممارسات التحصين بجداول التحصين للأطفال والمراهقين الذين تبلغ أعمارهم 18 Robinson CL et al: MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019112 :68 ؛ [PubMed: 30730870]. عامًا أو أقل - الولايات المتحدة، 2019

(1) الأسبرين 06 جرام لكل مستقيم كل 6 ساعات قبل ارتفاع درجة الحرارة إلى أكثر من 383 درجة مئوية (درجة فهرنهايت 101)

Receptor (Human)	Endogenous Ligand	Secondary Ligands	G Protein; Second Messenger	Major Phenotype(s) in Knockout Mice
DP1	PGD2		Gs; \uparrow cAMP	\downarrow Allergic asthma

						↑ Inflammatory cardiovascular disease, hypertension, thrombosis
	DP2	PGD2	15d-PGJ2	G _i ; ↑ Ca _{2+i} , ↓ cAMP		↑ Allergic airway inflammation
						↓ Cutaneous inflammation
	EP1	PGE2	PGI2	G _q ; ↑ Ca _{2+i}		↓ Colon carcinogenesis

C β فسفوليبياز، PLC β المتشكّل، وهو مستقبل بيتيدي صغير؛ MetLeuPhe، fMLP. مستقبلات البروستانويد ومسارات إشاراتها "جميع المستقبلات الموضحة هي من النوع المرتبط بالغشاء السباعي، البروتين ج. تشير المصطلحات "مسترخي" و"انقباضي ولكن بعضها يمكن أن ينشط أيضًا Gi تتزاوج من خلال EP3 و"مثبط" إلى التوصيف التطوري لتأثيراتها الأولية. **، جميع أشكال راجع النص للحصول على تفاصيل إضافية. rho عامل تبادل نوكلوتيدات جوانين، RhoGEF، G12/13 أو Gs مسارات



Source: Todd W. Vanderah;
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الجدول 1-18

مستقبلات الإيكوسانويد1

EP ₂	PGE ₂		G _s ; ↑cAMP	Impaired fertilization
				Salt-sensitive hypertension
				↓Tumorigenesis
EP ₃ I, II, III, IV, V, VI, e, f	PGE ₂		G _i ; ↓cAMP, ↑Ca ²⁺ _i	Resistance to pyrogens
			G _s ; ↑cAMP	↓Acute cutaneous inflammation
			G _q ; ↑PLC, ↑Ca ²⁺ _i	↑Allergic airway inflammation
			G _{12/13} ; Rho activation	Obesity
EP ₄	PGE ₂		G _s ; ↑cAMP	↑Myocardial infarction severity
				↑Intestinal inflammatory/immune response
				↓Colon carcinogenesis
				Patent ductus arteriosus
FP _{A,B}	PGF _{2α}	isoPs	G _q ; ↑PLC, ↑Ca ²⁺ _i	Parturition failure
			G _{12/13} ; Rho activation	↓Basal blood pressure; ↑Vasopressor response
				↓Atherosclerosis
IP	PGI ₂	PGE ₂	G _s ; ↑cAMP	↑Thrombotic response
				↑Response to vascular injury
				↑Atherosclerosis
				↑Cardiac fibrosis
				Salt-sensitive hypertension
TP _{α,β}	TXA ₂	isoPs	G _q , G _{12/13} , G ₁₆ ; ↑PLC, ↑Ca ²⁺ _i , Rho activation	↑Bleeding time ↓Response to vascular injury
				↓Atherosclerosis
				↑Survival after cardiac allograft
BLT ₁	LTB ₄		G ₁₆ , G _i ; ↑Ca ²⁺ _i , ↓cAMP	Inflammatory responses
				↓Insulin resistance in obesity

يتم الإشارة إلى المتغيرات المتصلة بمستقبلات الإيكوسانويد حيثما كان ذلك مناسباً 1

إيزوبروستان؛ isoPs فسفوليبياز سي؛ PLC أدينوسين حلقي 3،5' أحادي الفوسفات؛ cAMP الكالسيوم داخل الخلايا؛ Ca^{2+}_i ؛ 15dPGJ2، 15deoxy Δ 12،14PGJ2.

داخل الخلايا، والتي cAMP ويؤدي هذا إلى زيادة مستويات Gs. أدينيلات سيكليز عبر DP1 و EP4 و EP2 تنشط مستقبلات أيضا فوسفاتيديلينوسيتول، مما يؤدي إلى تكوين ثلاثي TP و FP و EP1 بدورها تنشط بروتينات كيناز محددة (انظر الفصل 2). تنشط G أيضًا الارتباط ببروتينات TP داخل الخلايا الحرة. يمكن ل Ca^{2+} وزيادة Ca^{2+} فوسفات إينوزيتول، مع التعبئة اللاحقة لمخزون بكل من الكالسيوم EP3 الصغيرة. يمكن أن ترتبط أشكال G لتحفيز مسارات إشارات البروتين، G16 و G12/13 متعددة، بما في ذلك المعروف أيضًا باسم الجزئي المتماثل لمستقبلات الجذب الكيميائي DP2 مستقبل cAMP المتزايد داخل الخلايا وزيادة أو نقصان fMLP والذي لا يرتبط بمستقبلات البروستانويد الأخرى، هو عضو في عائلة مستقبلات، (CRTH2 أو TH2 المعبر عنه في خلايا داخل الخلايا في مجموعة متنوعة Ca^{2+} وزيادة cAMP ويؤدي إلى تثبيط تخليق G Gitype يرتبط هذا المستقبل من خلال بروتين من أنواع الخلايا

(2) أمبيسيلين 500 ملغ وريديا كل 6 ساعات لمدة 5 أيام

BLT2	LTB4	12(S)-HETE	Gq-like, Gi-like, G12-like, ↑Ca2+i	↓inflammatory arthritis
		12(R)-HETE		↑Experimental colitis
CysLT1	LTD4	LTC4/LTE4	Gq; ↑PLC, ↑Ca2+i	↓Innate and adaptive immune vascular permeability response
				↑Pulmonary inflammatory and fibrotic response
CysLT2	LTC4/LTD4	LTE4	Gq; ↑PLC, ↑Ca2+i	↓Pulmonary inflammatory and fibrotic response

مما يتسبب في التنشيط وإزالة التحبيب وتوليد الأنيون، BLT1 في إطلاق ثلاثي فوسفات الإينوزيتول عبر مستقبل LTB4 كما يتسبب أيضًا بألفة معقولة بواسطة LTB4، وهو مستقبل منخفض الألفة لـ BLT2، الفائق الأكسيد في كريات الدم البيضاء. يرتبط مستقبل يلعب دورًا في الاستجابات التحسسية والالتهابية بالإضافة إلى تطور بعض خلايا السرطان BLT2 ويبدو أن 12(S) و12(R)HETE. وكما هو CysLT2 في اتجاه مجرى Gi داخل الخلايا. كما وضعت الدراسات Ca2+ مما يؤدي إلى زيادة Gq، بـ CysLT1 و CysLT2 يقترن توسع الأوعية الدموية عن طريق التنشيط الباراكين لقنوات البوتاسيوم المنشطة بالكالسيوم على خلايا EETs المذكور أعلاه، تعزز المقترن. على الرغم G العضلات الملساء مما يؤدي إلى فرط الاستقطاب والاسترخاء. يحدث هذا بطريقة تتفق مع تنشيط مستقبل EET قد يعمل كمستقبل منخفض الألفة لـ 11،12 (FFA1) GPR40 عالي الألفة، إلا أن EET من أنه لم يتم التعرف بعد على مستقبل أيضًا بطريقة ذاتية الإفراز من خلال تنشيط قنوات مستقبلات الجهد العابر البطانية بشكل مباشر EETs في الخلايا البطانية. قد تعمل للتسبب في فرط استقطاب الخلايا البطانية، والذي ينتقل بعد ذلك إلى الخلايا العضلية الملساء عن طريق الوصلات الفجوية أو ويتم ربط HETE لمقبض الأوعية الدموية 20 (GPR75) G أيونات البوتاسيوم. مؤخرًا، تم التعرف على مستقبل مقترن بالبروتين لم يتم التعرف على مستقبلات محددة للإيزوبروستانات، ولا يزال من غير الواضح الأهمية 11/Gq عبر HETE إشارات 20 البيولوجية لقدرتها على العمل كربيطة عرضية لمستقبلات البروستاجلاندين

إذا تمت إضافتها بتركيز كافٍ (PPARs) على الرغم من أن البروستانويدات يمكنها تنشيط مستقبلات التكاثر البيروكسيسومي المنشطة في المختبر، إلا أنه يظل من المشكوك فيه ما إذا كانت هذه المركبات تصل إلى تراكيزات كافية للعمل كربيطة لمستقبلات نووية داخلية في الجسم الحي.

تأثيرات البروستاجلاندين والثرومبوكسانات

تؤثر البروستاجلاندينات والثرومبوكسانات بشكل كبير على العضلات الملساء في الأوعية الدموية والمجري الهوائية والجهاز الهضمي CAMP. والجهاز التناسلي. يتم تقلص العضلات الملساء عن طريق إطلاق الكالسيوم، في حين يتم إبطاء التأثيرات عن طريق تكوين يمكن تثبيط العديد من التأثيرات الانقباضية للإيكوسانويدات على العضلات الملساء عن طريق خفض الكالسيوم خارج الخلية أو باستخدام أدوية حجب قنوات الكالسيوم. تشمل الأهداف المهمة الأخرى الصفائح الدموية والوحيدات والكلية والجهاز العصبي المركزي والنهايات العصبية قبل المشبكية اللاإرادية ونهايات الأعصاب الحسية والأعضاء الصماء والأنسجة الدهنية والعين (قد تشمل التأثيرات على العين العضلات الملساء).

أ. العضلات الملساء

1. الأوعية الدموية

هو عامل قابض للأوعية الدموية قوي. وهو أيضًا عامل محفز لخلايا العضلات الملساء وهو الإيكوسانويد الوحيد الذي ثبت TXA2 هو أيضًا عامل قابض للأوعية الدموية ولكنه ليس عامل محفز لخلايا العضلات الملساء. عامل $PGF2\alpha$. بشكل مقنع أنه له هذا التأثير TP. والذي قد يعمل من خلال مستقبل $IP2\alpha III$ المعروف أيضًا باسم $isoPGF2\alpha$ قابض آخر للأوعية الدموية هو

على تعزيز توسع الأوعية الدموية عن طريق زيادة $PGE2$ و $PGI2$ تعمل البروستاجلاندينات الموسعة للأوعية الدموية، وخاصة على التوالي. يتم EP4 و IP وتقليل الكالسيوم داخل الخلايا العضلية الملساء، وذلك في المقام الأول عن طريق مستقبلات cAMP في النوع الأخير من COX2 الوعائي بواسطة كل من العضلات الملساء والخلايا البطانية، حيث يكون الشكل المتماثل لـ $PGI2$ تصنيع موسعًا للأوعية الدموية يتم إنتاجه بواسطة الخلايا البطانية. يثبط $PGE2$ الخلايا هو المساهم الرئيسي. في الدورة الدموية الدقيقة، يعد أيضًا $PGD2$ تكاثر خلايا العضلات الملساء، وهو الإجراء الذي قد يكون ذا أهمية خاصة في ارتفاع ضغط الدم الرئوي. قد يعمل $PGI2$ كموسع للأوعية الدموية، وخاصة كوسيط مهمين للاحمرار الناجم عن عقار النياسين الخافض للدهون

2. الجهاز الهضمي

تعمل معظم البروستاجلاندينات والثرومبوكسانات على تنشيط العضلات الملساء في الجهاز الهضمي. حيث تنقبض العضلات الطولية $PGI2$ ، وبضعف بواسطة $PGF2\alpha$ في حين تنقبض العضلات الدائرية بقوة بواسطة $PGF2\alpha$ (عبر FP) و $PGF2\alpha$ (عبر EP3) و $PGE2$ بواسطة يمكن أن يؤدي إلى تقلصات مغصية (انظر علم $PGF2\alpha$ أو $PGE2$ وبالتالي فإن إعطاء أي من $EP4$ (عبر $PGE2$) وتسترخي بواسطة الأدوية السريرية للإيكوسانويدات، أدناه). كما أن لليوكوتريبينات تأثيرات انقباضية قوية

3. الخطوط الجوية

وتشير الدراسات التي $PGF2\alpha$ و TXA2 و $PGD2$ وتنقبض بفعل $PGI2$ و $PGE2$ تسترخي العضلات الملساء في الجهاز التنفسي بفعل في الربو، على الرغم من أن $PGD2$ إلى الدور المهم الذي يلعبه $DP2$ و $DP1$ أجريت على الفئران التي فقدت جينات مستقبلات تبدو أكثر ارتباطًا بأمراض مجرى الهواء التحسسي. كما تعمل الليكوتريبينات السيستينية على تضيق القصبات $DP2$ مستقبلات الهوائية. وهي تعمل بشكل أساسي على العضلات الملساء في مجاري الهواء الطرفية وهي أقوى بألف مرة من الهيستامين، سواء في

المختبر أو في الجسم الحي. كما أنها تحفز إفراز المخاط القصي وتسبب الوذمة المخاطية. يحدث التشنج القصي في حوالي 10٪ من إلى COX الأشخاص الذين يتناولون مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، ربما بسبب التحول في استقلاب الأراكيدونات من استقلاب تكوين الليكوترينات.

4. التكاثر

.سيتم مناقشة تأثير البروستاجلاندين على العضلات الملساء التناسلية أدناه في القسم د، الأعضاء التناسلية

B. الصفائح الدموية

المشتق COX2 وهو أحد المنتجات الرئيسية لإنزيم، PG12 تتأثر عملية تجميع الصفائح الدموية بشكل ملحوظ بالإيكوسانويدات. إن المعتمد على cAMP وGs من الخلايا البطانية، هو مثبط قوي لتجمع الصفائح الدموية. يحدث هذا التثبيط من خلال ارتفاع نشاط بالأدوية (تقليل COX2 تؤدي المتغيرات الجينية غير الوظيفية في مستقبل البروستاسيكلين البشري بالإضافة إلى تثبيط IP. مستقبل إشارات البروستاسيكلين وإنتاجه على التوالي) إلى زيادة نشاط الصفائح الدموية وتجمعها. وقد ثبت مؤخرًا أن هذا له آثار كبيرة فيما هو المنتج الرئيسي TXA2 يتعلق بالأحداث القلبية الوعائية الضارة، كما هو موضح أدناه (انظر تثبيط تخليق الإيكوسانويدات). إن PGD2 المعبر عنه في الصفائح الدموية الناضجة، مع وجود COX للصفائح الدموية، وهو الشكل الوحيد من إنزيم COX1 لإنزيم على تضخيم تأثيرات ناهضات TXA2 هو محفز قوي لتجمع الصفائح الدموية. كما يعمل TXA2 بكميات أقل. إن COX1 المشتق من على رفع مستوى الكالسيوم داخل الخلايا وتنشيط TPGq الصفائح الدموية الأخرى الأكثر فعالية مثل الثرومبين. يعمل مسار إشارات إلى تحفيز تنظيم فسفرة سلسلة G12/G13 يؤدي تنشيط TXA2 بروتين كيناز سي، مما يسهل تجميع الصفائح الدموية وتخليق البشرية TP مما يؤدي إلى تغيير شكل الصفائح الدموية. ارتبطت الطفرات في Rho/Rhokinase الميوسين الخفيفة المعتمدة على الذي يثبط تجميع، PG12 في الجسم الحي بواسطة TXA2 باضطرابات النزيف الخفيفة. يتم تقييد تصرفات الصفائح الدموية ل للصفائح الدموية أثناء COX1 المشتق من TXA2 يزداد تخليق PGD2 الصفائح الدموية بواسطة جميع الناهضات المعترف بها، و تنشيط الصفائح الدموية وتجمعها ويتم تثبيطه بشكل لا رجعة فيه عن طريق الإغطاء المزمن للأسبرين بجرعات منخفضة. تزيد نواتج البولوية في المتلازمات السريرية لتنشيط الصفائح الدموية، مثل داء السكري، وخاصة في المرضى الذين يعانون من احتشاء TXA2 أيضا الملحوظ لدى TXA2 في الخلايا البلعمية يساهم بنحو 10% من الزيادة في تخليق COX2 عضلة القلب والسكتة الدماغية. ويبدو أن في حين تمنع (EP3 عبر مستقبلات) PGE2 الصفحي. تعزز التركيزات المنخفضة من COX1 المدخنين، في حين يشترك الباقي من DP1. من تنشيط cAMP التراكم من خلال زيادة توليد PGD2 تراكم الصفائح الدموية. يثبط (IP عبر مستقبلات) التركيزات الأعلى

يقوم كل من النخاع والقشرة في الكلى بتخليق البروستاجلاندين، حيث يقوم النخاع بتخليق البروستاجلاندين أكثر من القشرة. يتم بشكل أساسي في القنوات المجمعية القشرية والنخاعية والخلايا المسانخية والبطانة الشريانية والخلايا الظهارية في COX1 التعبير عن على الخلايا البينية النخاعية الكلوية والبقعة الكثيفة والطرف الصاعد السميك القشري COX2 كبسولة بومان. يقتصر

تقوم الكلية أيضًا بتخليق العديد من أحماض TXA2 و PGF2 α تليها، PGI2 و PGE2 المنتجات الرئيسية للإيكوسانويد الكلوي هي والإيبوكسييدات. تلعب البروستاجلاندينات أدوارًا مهمة، P450 هيدروكسي إيكوساتيرينويك، والليوكوترينات، ومنتجات السيتوكروم في الحفاظ على ضغط الدم وتنظيم وظائف الكلى، وخاصة في الكلى التي تعمل بشكل هامشي وفي حالات انكماش الحجم. في ظل هذه القشرية الكلوية على تدفق الدم الكلوي ومعدل الترشيح الكبيبي من خلال COX2 المشتقة من PGI2 و PGE2 الظروف، تحافظ تأثيراتها الموسعة للأوعية الدموية المحلية. تعمل هذه البروستاجلاندينات أيضًا على تعديل ضغط الدم الجهازية من خلال تنظيم في ظل ظروف تناول كميات كبيرة من الملح. إن البروستانويدات mPGES1 النخاعي و COX2 إفراز الماء والصدويوم. يزداد التعبير عن تزيد من تدفق الدم النخاعي وتمنع إعادة امتصاص الصوديوم في الأنابيب، في حين تعمل المنتجات المشتقة من COX2 المشتقة من على تعزيز إفراز الأملاح في القنوات الجامعة. ومن المحتمل أن يكون زيادة تصفية الماء ناتجة عن إضعاف عمل الهرمون COX1 على أدينيلات سيكليز. وقد يكون فقدان هذه التأثيرات هو السبب وراء ارتفاع ضغط الدم الجهازية أو (ADH) المضاد لإدرار البول ومن المفاهيم الخاطئة الشائعة - والتي غالبًا ما يتم التعبير عنها في مناقشة السمية. COX الحساس للملح والذي يرتبط غالبًا بتثبيط القلبية الوعائية لأدوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية - أن ارتفاع ضغط الدم الثانوي لتناول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية مستقل بطريقة ما عن تثبيط البروستاجلاندين. تنتج مدرات البول العروية، مثل الفوروسيميد، بعض تأثيرها عن طريق تحفيز نشاط وفي الكلى الطبيعية، يزيد هذا من تخليق البروستاجلاندين الموسع للأوعية الدموية. وبالتالي، تقل استجابة المريض لمدر البول COX. في نفس الوقت (انظر الفصل 15) COX العروي إذا تم تناول مثبط

هناك طبقة إضافية من التعقيد مرتبطة بتأثيرات البروستاجلاندين الكلوي. وعلى النقيض من الإنزيم النخاعي، يزداد التعبير القشري عن بسبب انخفاض تناول الملح، مما يؤدي إلى زيادة إطلاق الرينين. وهذا يرفع معدل الترشيح الكبيبي ويساهم في تعزيز إعادة COX2 PGI2 يمكن أن يحفز EP2 أو EP4 يحفز إطلاق الرينين من خلال تنشيط PGE2 امتصاص الصوديوم وارتفاع ضغط الدم. ويعتقد أن أيضًا إطلاق الرينين وقد يكون هذا مهمًا للحفاظ على ضغط الدم في ظروف تقلص الحجم وفي التسبب في ارتفاع ضغط الدم الكلوي إلى خفض ضغط الدم في هذه الظروف COX2 قد يؤدي تثبيط

مما يؤدي إلى انخفاض في وظائف الكلى. لا تصنع، (ADH وربما تأثيرًا مشابهًا لتأثير) انقباض الأوعية الدموية داخل الكلى TXA2 يسبب ومع ذلك، في الحالات الكلوية التي تنطوي على تسلسل الخلايا الالتهابية (مثل التهاب TXA2 الكلى الطبيعية سوى كميات صغيرة من من الناحية النظرية، من TXA2 كبيبات الكلى ورفض زرع الكلى)، تطلق الخلايا الالتهابية (الخلايا البلعمية الوحيدة) كميات كبيرة من أو مضادات المستقبلات على تحسين وظائف الكلى لدى هؤلاء المرضى، ولكن لا يوجد TXA2 synthase المفترض أن تعمل مثبطات

في بعض النماذج الحيوانية PGI2 و PGE2 وانخفاض تخليق TXA2 دواء من هذا القبيل متاحًا سريريًا. يرتبط ارتفاع ضغط الدم بزيادة على سبيل المثال، نموذج كلية جولدبلات. ليس من المعروف ما إذا كانت هذه التغييرات عوامل مساهمة أولية أو استجابات ثانوية. ضغط الدم عن طريق تنظيم إطلاق الرينين في الكلى $PGF2\alpha$ قد يرفع.

د. الأعضاء التناسلية

1. الأعضاء التناسلية الأنثوية

في العمليات التناسلية المبكرة مثل التبويض وانحلال الجسم $PGF2\alpha$ و PGE2 تشير الدراسات التي أجريت على الحيوانات إلى دور لتركيزات عالية PGI2؛ وتسبب PGE2 وتركيزات منخفضة من TXA2 و $PGF2\alpha$ الأصفر والإخصاب. تنقبض عضلات الرحم بواسطة أيضًا في تعزيز نضوج خلايا العضلات PGI2 مع الأوكسيتوسين، ضروريًا لبدء الولادة. يساعد $PGF2\alpha$ الاسترخاء. يعد PGE2 من الملساء في الرحم. تتم مناقشة تأثيرات البروستاجلاندين على وظيفة الرحم أدناه (انظر علم الأدوية السريرية للإيكوسانويدات)

2. الأعضاء التناسلية الذكرية

على تسهيل نقل الحيوانات المنوية من خلال الأفعال $PGF2\alpha$ قد يكون للبروستاجلاندين دور مزدوج في السائل المنوي، حيث يعمل حركة الحيوانات المنوية. تعمل البروستاجلاندينات التي تعمل على PGE1/PGE2 التمعجية في الجهاز التناسلي الأنثوي، بينما يحفز على تعزيز الانتصاب القضيب عن طريق استرخاء العضلات الملساء في الجسم الكهفي (انظر PGE1 استرخاء العضلات الملساء مثل علم الأدوية السريرية للإيكوسانويدات، أدناه). وبالتالي فإن الرجال الذين لديهم تركيز منخفض من البروستاجلاندين في السائل المنوي يكونون عقيمين نسبيًا. المصدر الرئيسي لهذه البروستاجلاندين هو الحويصلة المنوية؛ على الرغم من اسم "البروستاجلاندين"، فإن البروستاتا والخصيتين لا تصنعان سوى كميات صغيرة. العوامل التي تنظم تركيز البروستاجلاندين في بلازما السائل المنوي البشري غير معروفة بالتفصيل، لكن هرمون التستوستيرون يعزز إنتاج البروستاجلاندين. لم يتم العثور على الثرومبوكسان والليوكوترينات في السائل المنوي.

هـ. الجهاز العصبي المركزي والمحيطي

1. حمى

PGI2 و $PGF2\alpha$ يلعب أيضًا دورًا. تسبب EP1 على الرغم من أن EP3 من درجة حرارة الجسم، بشكل أساسي عن طريق PGE2 تزيد PGE2. ذلك. تطلق الحمى الذاتية الإنتروكين 1، والذي بدوره يعزز تخليق وإطلاق TXA2 و PGD2 الخارجيان الحمى، في حين لا يفعل.

يتم منع هذا التخليق بواسطة الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى والأسيتامينوفين، ويوضح هذا كيف تعمل هذه الأدوية على تقليل الحمى.

2. ينام

DP1 النوم الفسيولوجي (كما تم تحديده من خلال تحليل تخطيط كهربية الدماغ) عن طريق تنشيط مستقبلات PGD2 يحفز البيقطة PGE2 والإفراز الثانوي للأدينوزين. قد يعزز

3. نقل النبضات العصبية

إطلاق النورابينفرين من النهايات العصبية الودية بعد العقدية. وعلاوة على ذلك، تعمل مضادات الالتهاب غير PGE تمنع مركبات الستيرويدية على زيادة إطلاق النورابينفرين في الجسم الحي، مما يشير إلى أن البروستاجلاندين يلعب دورًا فسيولوجيًا في هذه العملية. قد يكون راجعًا جزئيًا إلى زيادة إطلاق النورابينفرين COX وبالتالي، فإن تضيق الأوعية الدموية الملحوظ أثناء العلاج بمثبطات على تحسيس النهايات العصبية PGI2 و PGE2 تعمل PGI2 و PGE2 بالإضافة إلى تثبيط التخليق البطاني لموسعات الأوعية الدموية لتعزيز نشاط قناة الكاتيون المثيرة وتثبيط نشاط قناة EP4 و EP1 عبر مستقبلات PGE2 الطرفية للمحفزات المؤلمة. يعمل البوتاسيوم المفرط الاستقطاب، وبالتالي زيادة استثارة الغشاء. كما تعمل البروستاجلاندين على تعديل الألم مركزيًا. يتم التعبير عن كل PGD2 وربما أيضًا، PGE2 في الحبل الشوكي ويطلقان البروستاجلاندين استجابة لمحفزات الألم الطرفية. يساهم COX2 و COX1 من في ما يسمى بالتحسس المركزي، وهو زيادة في قابلية إثارة الخلايا العصبية في القرن الظهري الشوكي، مما يزيد من PGI2 و PGF2 α و لتسهيل EP2 على مستقبل PGE2 شدة الألم ويوسع منطقة إدراك الألم ويؤدي إلى الألم من المحفزات غير الضارة عادةً. يعمل الإطلاق قبل المشبكي للناقلات العصبية المثيرة ومنع انتقال النبضات العصبية الجلايسينية المثبطة وكذلك بعد المشبكي لتعزيز نشاط مستقبل الناقل العصبي المثير

F. الالتهاب والمناعة

هما البروستانويدات السائدة المرتبطة بالالتهاب. وكلاهما يعزز بشكل ملحوظ تكوين الوذمة وتسلسل الكريات PGI2 و PGE2 إن على التوالي، على زيادة، IP و EP2 من خلال تنشيط، PGI2 و PGE2 البيضاء من خلال تعزيز تدفق الدم في المنطقة الملتهبة. يعمل في تثبيط المناعة عن طريق التدخل في نضوج الخلايا الشجرية PGI2 نفاذية الأوعية الدموية وتسلسل الكريات البيضاء. يساهم الاستجابة المناعية عن طريق تثبيط تمايز الخلايا الليمفاوية البائية PGE2 وامتصاص المستضد لتقديمه إلى الخلايا المناعية. يجمع

إلى خلايا بلازما تفرز الأجسام المضادة، وبالتالي يثبط استجابة الأجسام المضادة الخلطية. كما أنه يثبط وظيفة الخلايا التائية السامة، تمايز الخلايا النخاعية PGE2 يمكن أن يعدل TH1 وانتشار الخلايا التائية المحفزة بالميتوجين، ونضج ووظيفة الخلايا الليمفاوية مما يعزز الخلايا البلعمية المثبطة للمناعة من النوع 2 وأنماط الخلايا الكابتة للنخاع. من المرجح أن تساهم هذه التأثيرات في هروب TXA2، TXA2 المناعة في الأورام حيث تظهر الخلايا المشتقة من النخاع العظمي المتسللة بشكل أساسي النمط الظاهري من النوع 2. يمكن لـ دورًا في نمو الخلايا TXA2 و PGE2 من خلال عمله كمضاد للصفائح الدموية، أن يزيد من تفاعلات الصفائح الدموية. قد يلعب وهو منتج رئيسي للخلايا البدينة، هو عامل PGD2. الليمفاوية عن طريق تنظيم موت الخلايا المبرمج للخلايا الليمفاوية غير الناضجة أيضًا التاكسي الكيميائي وهجرة PGD2 جذب كيميائي قوي للخلايا الحمضية حيث يحفز أيضًا التحبيب وتخليق الليكوترين. يحفز الخلايا الليفية

قد تم تحديده أيضًا. لا يزال من غير DP1 على الرغم من أن دور DP2 وذلك بشكل أساسي عن طريق تنشيط TH2 الخلايا الليمفاوية الواضح كيف يعمل هذان المستقبلان

عند التركيزات المتكونة في الجسم الحي، إلى 15dPGJ2، PGD2 في الالتهاب والمناعة. قد يؤدي منتج تحلل PGD2 تنسيق أفعال DP2 (CRTH2) تنشيط الخلايا الحمضية عبر مستقبل

G. استقلال العظام

توجد البروستاجلاندينات بوفرة في الأنسجة الهيكلية، وتنتجها الخلايا العظمية والخلايا المكونة للدم المجاورة. ويتمثل التأثير الرئيسي في الجسم الحي في زيادة معدل دوران العظام، أي تحفيز امتصاص العظام (EP4 التي تعمل على PGE2 خاصة) للبروستاجلاندينات في الفئران إلى اختلال التوازن بين امتصاص العظام وتكوينها، مما يؤدي إلى توازن سلبي بين EP4 وتكوينها. ويؤدي حذف مستقبلات كتلة العظام وكثافتها في الحيوانات الأكبر سنًا

قد تتوسط البروستاجلاندينات تأثيرات القوى الميكانيكية على العظام والتغيرات التي تطرأ على العظام أثناء الالتهاب. وقد ارتبط حذف وتثبيط تخليق البروستاجلاندين بضعف التئام الكسور في النماذج الحيوانية. وقد تساهم البروستاجلاندينات في EP4 مستقبلات COX2، فقدان العظام الذي يحدث عند انقطاع الطمث. وتؤخر مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، وخاصة تلك المخصصة لتثبيط أن تبطل التئام العضلات الهيكلية عن طريق التدخل في تأثيرات COX2 التئام العظام في النماذج التجريبية للكسور. كما يمكن لمثبطات البروستاجلاندين على تكاثر الخلايا العظمية وتمايزها وتليفها استجابة للإصابة

H. عين

على خفض ضغط العين. آلية هذا التأثير غير واضحة ولكنها ربما تنطوي على زيادة تدفق الخلط PGD وPGF وPGE تعمل مشتقات المائي من الغرفة الأمامية عبر المسار القزحي الصلبي (انظر علم الأدوية السريرية للإيكوسانويدات)

ا. سرطان

في تطور الأورام الخبيثة. يعمل التثبيط الدوائي أو الحذف الجيني، COX2 كان هناك اهتمام كبير بدور البروستاجلاندين، وخاصة مسار على كبح جماح تكوين الورم في النماذج الفأرية لسرطان القولون والثدي والرئة وغيرها من أنواع السرطان. وقد وجدت COX2 ل دراسات وبائية بشرية كبيرة أن الاستخدام العرضي لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية يرتبط بانخفاض كبير في المخاطر النسبية PI3 للإصابة بهذه الأنواع وغيرها من أنواع السرطان. قد تكون فعالية الأسبرين المضادة للسرطان لدى البشر مرتبطة بفرط نشاط مسار على تقليل تكوين COX في الخلايا السرطانية. في المرضى المصابين بداء البوليبات القولونية العائلية، تعمل مثبطات kinase/Akt بزيادة خطر الإصابة ببعض أنواع السرطان. اقترحت العديد من الدراسات أن COX2 الزوائد بشكل كبير. وقد ارتبطت تعدد الأشكال في مسبقاً للسرطان، في حين COX2 مرتبط بعلامات تطور الورم في سرطان الثدي. في أنسجة الثدي لدى الفئران، يكون COX2 تعبير يرتبط استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية بانخفاض خطر الإصابة بسرطان الثدي لدى النساء، وخاصة بالنسبة للأورام كمصدر رئيسي للبروستاجلاندينات المسببة للسرطان، لم يتم إجراء COX2 الإيجابية لمستقبلات الهرمونات. وعلى الرغم من دعم

مقارنة COX2، تجارب سريرية عشوائية لتحديد ما إذا كانت التأثيرات المضادة للأيونات المتفوقة تحدث مع التثبيط الانتقائي لـ بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية غير الانتقائية. والواقع أن البيانات المستمدة من النماذج الحيوانية والدراسات الوبائية لدى البشر في إنتاج البروستانويدات المسببة للسرطان. ومع ذلك، كانت الدراسات السريرية الجارية COX2 وكذلك COX1 تتفق مع دور لاستخدام الأسبرين للوقاية الكيميائية من السرطان متضاربة، وقد تنشأ عن عوامل متعددة بما في ذلك عمر المريض عند بدء تناول الأسبرين ونوع السرطان والأمراض المصاحبة للمريض.

الذي يعتبر البروستانويد الرئيسي المسبب للسرطان، من العوامل التي تسهل بدء الورم وتقدمه ونفاذه من خلال تأثيرات PGE2، يعتبر بيولوجية متعددة، مما يزيد من الانتشار وتكوين الأوعية الدموية، ويمنع موت الخلايا المبرمج، ويزيد من قدرة الخلايا على الغزو واضح في الأورام، وتدعم الدراسات السريرية الأولية الاستخدام المحتمل mPGES1 ويعدل مناعة الجسم. إن التعبير المعزز عن OATP2A1 في الوقاية الكيميائية أو العلاج. في الأورام، من المحتمل أن تساهم المستويات المنخفضة من mPGES1 لمثبطات لا تزال الأدوار المؤيدة PGE2. الأيض على التوالي، في استمرار نشاط PGE2 والتي تتوسط امتصاص الخلايا وتعطيل PGDH و15 كوسيط محتمل آخر مسبب للسرطان، مستمد إما من TXA2 والمضادة للأيونات للبروستانويدات الأخرى قيد التحقيق، مع ظهور أو EP1 في الصفائح الدموية. وتؤكد الدراسات التي أجريت على الفئران التي تفتقر إلى مستقبلات COX1 في الخلايا البلعمية أو COX2 أي دور، بل قد يلعب دوراً EP3 انخفاض الإصابة بالمرض في نماذج متعددة للسرطان. وعلى النقيض من ذلك، لا يلعب EP4 أو EP2 وقائياً في بعض أنواع السرطان.

مما قد DP1، على مستقبل PGD2 وقد يعمل PGE2 بالنشاط المسرطن لـ (EGFR) وقد ارتبط تنشيط مستقبلات عامل نمو البشرة يقلل من تكوين الأوعية الدموية، وبالتالي يقلل من تطور الورم. وعلى الرغم من الآليات المحتملة العديدة، إلا أنه حتى يتم إجراء تجارب سريرية عشوائية كبيرة وطويلة الأمد (أكثر من 10 سنوات لدعم التأثير البيولوجي)، فمن غير المرجح أن تصدر توصيات نهائية من قبل فريق عمل الخدمات الوقائية في الولايات المتحدة.

تأثيرات المستقبلات المشتقة من إنزيم ليبوكسيناز وسيتوكروم بي 450

تنتج ليبوكسينازات مركبات قادرة على تنظيم استجابات خلوية محددة مهمة في الالتهاب والمناعة. تؤثر المستقبلات المشتقة من السيتوكروم بي 450 على وظائف نقل النيفرون إما بشكل مباشر أو عن طريق التمثيل الغذائي للمركبات النشطة (انظر أدناه). الوظائف البيولوجية للأشكال المختلفة من أحماض الهيدروكسي والهيدروبيروكسي إيكوساينويك غير معروفة إلى حد كبير، ولكن قوتها الدوائية مثيرة للإعجاب.

A. خلايا الدم والالتهاب

،هو عامل جذب كيميائي قوي للخلايا التائية، والعدلات، والخلايا الحمضية، والوحيدات، BLT1 الذي يعمل عند مستقبل LTB4، إن في تنشيط العدلات والخلايا الحمضية، وفي التصاق الخلايا الوحيدة بالبطانة. كما تعد LTB4 وربما الخلايا البدينة. كما يساهم الليكوترينات السيستينية عوامل جذب كيميائية قوية للخلايا الحمضية والخلايا الليمفاوية التائية. كما قد تولد الليكوترينات في الخلايا البدينة. وعند تركيزات أعلى، تعمل cysLT1 و cysLT2 السيستينية مجموعات مميزة من السيتوكينات من خلال تنشيط هذه الليكوترينات أيضًا على تعزيز التصاق الخلايا الحمضية، وإزالة التحبب، وإطلاق السيتوكينات أو الكيموكينات، وتكوين الجذور الحرة للأكسجين. كما تساهم الليكوترينات السيستينية في الالتهاب عن طريق زيادة نفاذية البطانة، وبالتالي تعزيز هجرة الخلايا الالتهابية إلى موقع الالتهاب. وقد ارتبطت الليكوترينات بقوة بتطور الالتهاب، وخاصة في الأمراض المزمنة مثل الربو ومرض التهاب الأمعاء.

تتمتع الليبوكسينات بتأثيرات متنوعة على الكريات البيضاء، بما في ذلك تنشيط الخلايا الوحيدة والبلعميات وتثبيط العدلات والخلايا على تثبيط سمية الخلايا القاتلة الطبيعية. يبدو أن B والليبوكسين A الحمضية وتنشيط الخلايا الليمفاوية. يعمل كل من الليبوكسين تعمل في المقام الأول على تقليل الالتهابات وعلاجها، (epiLXA4 و LXB4) الليبوكسينات، بما في ذلك جزئياتها

B. القلب والعضلات الملساء

1. القلب والأوعية الدموية

تكاثر الخلايا العضلية الملساء الوعائية وهجرتها عند تركيزات منخفضة؛ وقد يلعب دورًا في تكاثر الخلايا العضلية (S)HETE يعزز 12 الملساء داخل الأوعية الدموية الذي يحدث بعد إصابة وعائية مثل تلك التي تسببها عملية قسطة الأوعية الدموية. في العضلات تضيق الأوعية الدموية بالإضافة إلى هجرة الخلايا العضلية الملساء وتكاثرها، مما قد يساهم في LTB4 الملساء الوعائية، قد يسبب من انقباض LTD4 و LTC4 تصلب الشرايين وتكاثر الخلايا العضلية الملساء داخل الأوعية الدموية الجديد الناجم عن الإصابة. يقلل من EETs عضلة القلب وتدفع الدم التاجي، مما يؤدي إلى تثبيط الناتج القلبي. بالإضافة إلى تأثيرها الموسع للأوعية الدموية، قد تقلل تضخم القلب بالإضافة إلى تكاثر العضلات الملساء الوعائية الجهازية والرئوية وهجرتها

2. الجهاز الهضمي

وهو عامل جذب كيميائي للعدلات. يحتوي الغشاء المخاطي القولوني لدى LTB4 تقوم الخلايا الظهارية القولونية البشرية بتخليق ربما عن طريق BLT2، ويبدو أن تنشيط مستقبل LTB4. المرضى المصابين بمرض الأمعاء الالتهابي على كميات متزايدة بشكل كبير من يحمي الظهارة القولونية ويساهم في الحفاظ على وظيفة الحاجز، LTB4 منبهات أخرى غير

3. الخطوط الجوية

هي من المضيقات القصبية القوية وتسبب زيادة نفاذية الأوعية الدموية، LTD4 و LTC4 إن الليكوترينات السيستينيل، وخاصة الدقيقة، وخروج البلازما، وإفراز المخاط في مجاري الهواء. وهناك خلافاً حول ما إذا كان نمط وخصوصية مستقبلات الليكوترينات الخاصة في أنسجة الرئة البشرية، في حين توجد LTC4 يختلفان في النماذج الحيوانية والبشرية. لم يتم العثور على مستقبلات عالية ومنخفضة الألفة LTD4 مستقبلات

c. الجهاز الكلوي

هناك أدلة قوية على دور منتجات الإيبوكسيجيناز في تنظيم وظائف الكلى، على الرغم من أن دورها الدقيق في الكلى البشرية لا يزال غير الذي يحجب بقوة قناة البوتاسيوم المنشطة بواسطة HETE، في أنسجة الكلى. تم ربط 20 EETs و HETE واضح. يتم إنتاج كل من 20 ، في خلايا العضلات الملساء ويؤدي إلى تضيق الأوعية الدموية في الشرايين الكلوية، بالتسبب في ارتفاع ضغط الدم. في المقابل Ca²⁺ من EETs بسبب تأثيراتها الموسعة للأوعية الدموية والمدررة للصوديوم. تزيد EETs تدعم الدراسات التأثير الخافض لضغط الدم ل تدفق الدم الكلوي وقد تحمي من تلف الكلى الالتهابي عن طريق الحد من تسلل الخلايا البلعمية الكبيبية. يتم تطوير مثبطات هيدرولاز كأدوية محتملة جديدة لخفض ضغط الدم. وتدعم الدراسات، EETs الإيبوكسي القابل للدوبان، والتي تطيل الأنشطة البيولوجية ل للسيطرة على ضغط الدم، على الرغم من أن إمكانية تضيق الأوعية الدموية sEH المختبرية، والعمل في نماذج الحيوانات، استهداف الرئوية وتعزيز الورم من خلال الإجراءات المضادة للموت الخلوي تتطلب تحقيقاً دقيقاً

D. متنوع

.توجد مستقبلات الليكوترين وإنتاج الليكوترين في بطانة الرحم وعضلة الرحم، وقد تكون متورطة في عسر الطمث الأولي

II إطلاق الألدوستيرون من قشرة الغدة الكظرية ويتوسط جزءاً من إطلاق الألدوستيرون الذي يحفزه الأنجيوتنسين HETE يحفز 12 ولكن ليس ذلك الذي يحفزه هرمون قشر الكظر

INHIBITION OF EICOSANOID SYNTHESIS

تعمل الكورتيكوستيرويدات على حجب جميع المسارات المعروفة لتخليق الإيكوسانويد، جزئياً عن طريق تحفيز تخليق العديد من عن طريق التدخل في ربط A2 البروتينات المثبطة التي تسمى مجتمعة بالملحقات أو الليكوكورتيينات. وهي تمنع نشاط الفسفوليبيز الفسفوليبيد، وبالتالي منع إطلاق حمض الأراكيدونيك

إن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (مثل الإندوميثاسين والإيبوبروفين؛ انظر الفصل 36) تمنع تكوين البروستاجلاندين COX1 بشكل عكسي. إن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية التقليدية ليست انتقائية ل COX والثرومبوكسان عن طريق تثبيط نشاط الانتقائية الأحدث والمصممة عمداً تختلف. كما تختلف الأدوية القديمة. في درجة انتقائيتها. والواقع أن COX2 إن مثبطات COX2 أو

هناك تبايناً كبيراً بين الأفراد (وداخلهم) في الانتقائية التي تتحقق بنفس الجرعة من نفس مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الشكل الوحيد المتماثل) COX1 وفي الصفائح الدموية التي تفتقر إلى النوى، لا يمكن استعادة COX1 والأسبرين مثبط غير عكسي ل TXA₂ الذي يتم التعبير عنه في الصفائح الدموية الناضجة) عن طريق التخليق الحيوي للبروتين، مما يؤدي إلى تثبيط ممتد لتخليق وهذا التأثير هو الأساس الذي يقوم عليه انخفاض معدل حدوث احتشاء عضلة القلب الثانوي بسبب الأسبرين

TP ومضاداتها قيد التقييم في علاج كسور العظام وهشاشة العظام. ومع ذلك، فإن مضادات مستقبلات EP إن مضادات مستقبلات PGE2 التي تم التحقق فيها في علاج المتلازمات القلبية الوعائية لم تكن متفوقة على الأسبرين. كما يتم دراسة التثبيط المباشر لتخليق القابل للتحرير من أجل الفعالية العلاجية المحتملة في علاج الألم mPGES1 من خلال التثبيط الانتقائي للنموذج المتماثل والالتهاب وأمراض القلب والأوعية الدموية والوقاية الكيميائية من السرطان

(زيليوتون) ومضادات انتقائية لمستقبل LOX على الرغم من أنها تظل أقل فعالية من الكورتيكوستيرويدات المستنشقة، فإن مثبط 5 لليوكوترينات (زافيرلوكاست، ومونتيلوكاست، وبرانلوكاست؛ انظر الفصل 20) تُستخدم سريريًا في حالات الربو الخفيفة إلى CysLT1 المتوسطة. وقد أدى الدليل المتزايد على دور الليوكوترينات في أمراض القلب والأوعية الدموية إلى توسيع التطبيقات السريرية المحتملة لمعدلات الليوكوترينات. وقد تم الإبلاغ عن بيانات متضاربة في الدراسات على الحيوانات اعتمادًا على نموذج المرض تُظهر الدراسات الجينية البشرية وجود صلة بين أمراض القلب والأوعية الدموية. (FLAP مقابل 5LOX) المستخدم والهدف الجزيئي في بعض السكان، COX2 و LOX وتعدد الأشكال في إنزيمات التخليق الحيوي لليوكوترين، وتشير إلى تفاعل بين مسارات 5

إن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لا تمنع عادة نشاط إنزيم الليبوكسيجيناز عند التركيزات التي تم التوصل إليها سريريًا والتي تمنع نشاط إنزيم كوكس. والواقع أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية قد تتسبب من خلال منع تحويل حمض الأراكيدونيك عبر مسار إنزيم كوكس في استقلاب المزيد من الركيزة من خلال مسارات إنزيم الليبوكسيجيناز، مما يؤدي إلى زيادة تكوين الليكوترينات الالتهابية والتكاثرية. وحتى بين المسارات المعتمدة على إنزيم كوكس، فإن تثبيط تخليق أحد المشتقات قد يزيد من تخليق منتج ذي صلة إنزيمية. ولذلك، يجري تطوير عقاقير تمنع كلاً من إنزيم كوكس وإنزيم الليبوكسيجيناز. وقد أظهر أحد هذه العقاقير، وهو مثبط إنزيم كوكس 2/5 لوكس، داربوفيلون، نتائج واعدة في دراسات أجريت على الخلايا السرطانية وفي نماذج الأورام لدى الفئران. وتشير هذه الدراسات الميكانيكية، إلى جانب الزيادة الملحوظة في نشاط إنزيم كوكس 2 وإنزيم 5 لوكس في العديد من الأورام البشرية، بما في ذلك سرطان البنكرياس، إلى أن هذا قد يكون طريقاً مهماً لمزيد من التحقيقات

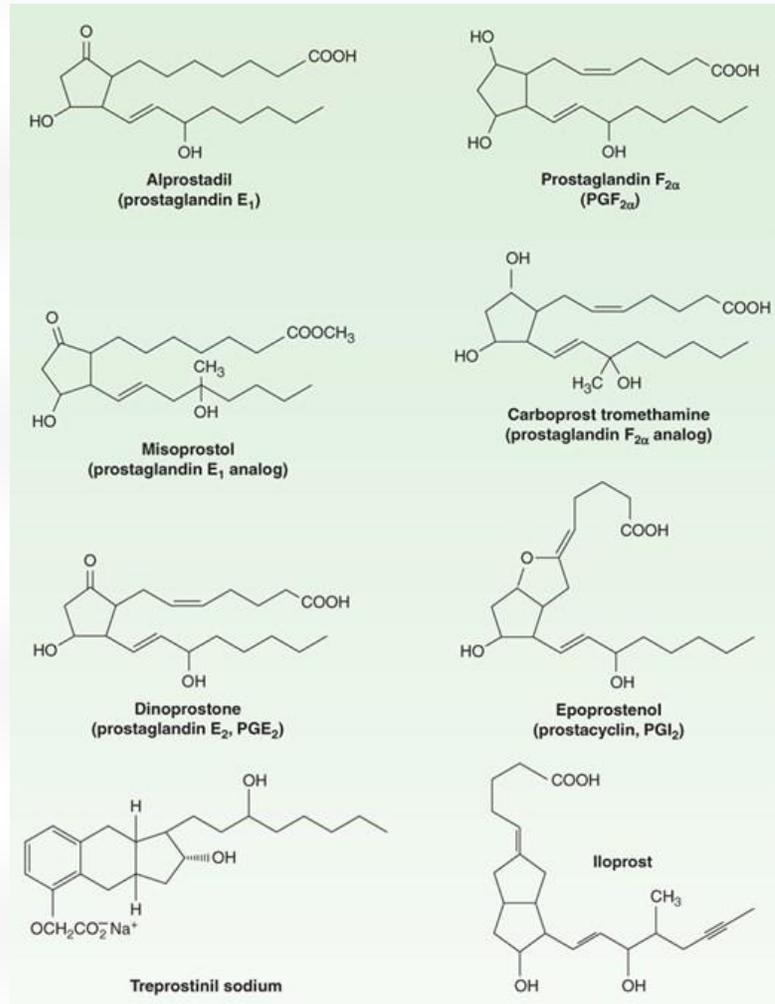
CLINICAL PHARMACOLOGY OF EICOSANOIDS

وقد استُخدمت عدة طرق في التطبيق السريري للإيكوسانويدات. أولاً، تم تطوير نظائر ثابتة طويلة المفعول عن طريق الفم أو الحقن للبروستاجلاندينات الطبيعية (الشكل 18-5). ثانياً، تم تطوير مثبطات الإنزيم ومضادات المستقبلات للتدخل في تخليق أو تأثيرات الانتقائية في محاولة COX2 كمصدر رئيسي للبروستاجلاندينات الالتهابية إلى تطوير مثبطات COX2 الإيكوسانويدات. أدى اكتشاف وبالتالي تقليل السمية. ومع ذلك، فمن الواضح أن الانخفاض COX1، للحفاظ على وظائف الجهاز الهضمي والكلية الموجهة من خلال

المشتق من الصفائح الدموية TXA2 الذي يحدث دون تثبيط متزامن لـ COX2 الذي يتبع تثبيط PGI2 الملحوظ في التخليق الحيوي لـ
يزيل قيّدًا وقائيًا على الوسطاء الداخليين لخلل وظائف القلب والأوعية الدموية ويؤدي إلى زيادة في الأحداث القلبية الوعائية COX1
الانتقائية. ثالثًا، يتم استخدام الجهود المبذولة للتلاعب بالنظام الغذائي - لتغيير سلائف COX2 لدى المرضى الذين يتناولون مثبطات
الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة في الفسفوليبيدات الموجودة في غشاء الخلية وبالتالي تغيير تركيب الإيكوسانويد - على نطاق
واسع في المنتجات المتاحة دون وصفة طبية وفي الأنظمة الغذائية التي تؤكد على زيادة استهلاك الأسماك في المياه الباردة

الشكل 5-18

البنية الكيميائية لبعض البروستاجلاندينات ونظائر البروستاجلاندين المستخدمة حاليًا في الاستخدام السريري.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الجهاز التناسلي الأنثوي

دور البروستاجلاندين في التكاثر والولادة. ويبدو أن بروتين COX1 وقد أكدت الدراسات التي أجريت على الفئران التي فقدت جين COX1. مهم لعملية تحلل الجسم الأصفر، وهو ما يتفق مع تأخر الولادة في الفئران التي تعاني من نقص COX1 المشتق من PGF_{2α}. والأوكسيتوسين أهمية بالغة لبدء المخاض. وتُظهر الفئران التي تعاني من نقص مستقبلات PGF_{2α} ويشكل التفاعل المعقد بين بروتين

PGI2 ويؤدي إنتاج بروتين COX2 عيبًا قبل الزرع، وهو ما يكمن وراء بعض صعوبات التكاثر التي تظهر في الفئران التي فقدت جين EP2 إلى نضوج خلايا العضلات الملساء في الرحم قبل المخاض

أ. الإجهاض

ونظائرها على إنهاء الحمل في F و E بتأثيرات قوية في تحفيز الولادة. وقد تم تكييف قدرة البروستاجلاندينات PGE2 و PGF2 α تتمتع أي مرحلة من خلال تعزيز تقلصات الرحم للاستخدام السريري الشائع. وقد أثبتت العديد من الدراسات في جميع أنحاء العالم أن إعطاء البروستاجلاندين يهني الحمل بكفاءة. تُستخدم الأدوية للإجهاض في الثلث الأول والثاني من الحمل ولتحضير عنق الرحم أو إنضاجه قبل الإجهاض. ويبدو أن هذه البروستاجلاندينات تعمل على تليين عنق الرحم عن طريق زيادة محتوى البروتيوجليكان وتغيير الخصائص البيوفيزيائية للكولاجين

عن طريق المهبل للاستخدام في تحفيز الولادة. وفي الولايات، PGE2 يتم إعطاء دواء دينوبروستون، وهو مستحضر صناعي من المتحدة، تمت الموافقة عليه لإحداث الإجهاض في الثلث الثاني من الحمل، ولتجنب الإجهاض، ولعلاج الورم الكيسي الحميد وإنضاج عنق الرحم لتحفيز المخاض لدى المريضات عند الولادة أو قرب موعدها (انظر أدناه). يحفز دواء دينوبروستون انقباض الرحم طوال فترة الحمل. ومع تقدم الحمل، يزيد الرحم من استجابته الانقباضية، كما يتم تعزيز التأثير الانقباضي للأوكسيتوسين. كما يؤثر دواء دينوبروستون بشكل مباشر على الكولاجيناز في عنق الرحم، مما يؤدي إلى تليينه. يتم استقلاب دواء دينوبروستون في الأنسجة المحلية وعند المرور الأول عبر الرئتين (حوالي 95%). يتم إفراز المستقلبات بشكل رئيسي في البول. يبلغ عمر النصف في البلازما 5-25 دقائق

لأغراض الإجهاض، الجرعة الموصى بها هي تحاميل مهبلية تحتوي على 20 ملغ من دينوبروستون، تتكرر كل 3 إلى 5 ساعات اعتمادًا على استجابة الرحم. متوسط الوقت اللازم للإجهاض هو 17 ساعة، ولكن في أكثر من 25% من الحالات، يكون الإجهاض غير مكتمل ويتطلب تدخلاً إضافيًا

PGE1 تم الجمع بين مضادات البروجستين (على سبيل المثال، الميفيبريستون) مع نظير اصطناعي مؤكسد للولادة عن طريق الفم من (ميزوبروستول) لإنتاج الإجهاض المبكر

(حتى 70 يومًا من الحمل). هذا النظام متاح في الولايات المتحدة وأوروبا (انظر الفصل 40). لقد أثارت سهولة الاستخدام وفعالية التركيبة معارضة كبيرة في بعض الأوساط. السمية الرئيسية هي آلام التشنج والإسهال. طرق الإعطاء عن طريق الفم والمهبل فعالة بنفس القدر، لكن الطريق المهبل ارتبط بزيادة حدوث الإنتان، لذلك يوصى الآن بالطريق الفموي

؛ تعمل methylPGF2 α في طب التوليد. يستخدم هذا الدواء، وهو كاربيبروست تروميثامين (15 PGF2 α) كما يستخدم نظير ل عمل إطالة مدة التأثير)، لإحداث عمليات الإجهاض في الثلث الثاني من الحمل والسيطرة على النزيف بعد الولادة methyl مجموعة 15

الذي لا يستجيب للطرق التقليدية للعلاج. تبلغ نسبة النجاح حوالي 80%. يتم إعطاؤه كحقنة عضلية واحدة بجرعة 250 ميكروجرام، وتكرر إذا لزم الأمر. يحدث القيء والإسهال بشكل شائع، ربما بسبب تحفيز العضلات الملساء في الجهاز الهضمي. في بعض المرضى، يمكن أن يحدث تضيق قضيبي مؤقت. يُرى ارتفاع مؤقت في درجة الحرارة في حوالي ثُمن المرضى.

ب. تسهيل العمل

ونظائرهما تعمل على تحفيز المخاض بشكل فعال، ولكن فعالية هرمون PGE_2 و $\text{PGF}_2\alpha$ وقد أظهرت العديد من الدراسات أن هرمون عندما يتم إعطاؤهما عن PGE_2 و $\text{PGF}_2\alpha$ ويبدو أنه لا يوجد فرق في فعالية هرمون PGE_2 . تعادل عُشر فعالية هرمون $\text{PGF}_2\alpha$ (دينوبروستون) لتعزيز المخاض من PGE_2 طريق الوريد؛ ومع ذلك، فإن الاستخدام الأكثر شيوعًا هو التطبيق الموضعي لنظائر هرمون خلال نضج عنق الرحم. وتتمتع هذه العوامل والأوكسيتوسين بمعدلات نجاح مماثلة وفترات مماثلة بين التحريض والولادة. أما الآثار الضارة للبروستاجلاندين فهي معتدلة، مع حدوث غثيان وقيء وإسهال أعلى قليلاً من تلك التي ينتجها الأوكسيتوسين. ويسبب هرمون $\text{PGF}_2\alpha$ ولا يسبب أي من العقارين سمية قلبية وعائية كبيرة للأُم في الجرعات الموصى بها. PGE_2 سمية معوية أكثر من هرمون $\text{PGF}_2\alpha$ يجب أن يُحقن بمعدل أسرع بنحو 20 مرة من المعدل المستخدم لتحريض المخاض لتقليل ضغط الدم PGE_2 والواقع أن هرمون هو عامل تضيق القصبات الهوائية ويجب استخدامه بحذر عند النساء المصابات بالربو؛ ومع $\text{PGF}_2\alpha$. وزيادة معدل ضربات القلب PGE_2 و $\text{PGF}_2\alpha$ ذلك، لم يتم ملاحظة نوبات الربو أو تضيق القصبات الهوائية أثناء تحفيز المخاض. وعلى الرغم من أن كل من يجتازان حاجز المشيمة الجنينية، فإن السمية الجنينية نادرة.

كل 6 ساعات؛ الحد الأقصى PGE_2 لتحفيز المخاض أو تليين عنق الرحم، يستخدم دينوبروستون إما على شكل جل (05 مجم من PGE_2 والتي تطلق (PGE_2 10 مجم من) للجرعة التراكمية لمدة 24 ساعة 15 مجم) أو كحشوة مهبلية يتم التحكم في إطلاقها مدار 12 ساعة. يؤدي تليين عنق الرحم لتحفيز المخاض إلى تقصير وقت بدء المخاض ووقت الولادة بشكل كبير. تتمثل إحدى مزايا تركيبة الإطلاق المتحكم في إطلاقها في انخفاض معدل حدوث التأثيرات المعوية (>1% مقابل 57%)

، عن طريق الفم (05-15 مجم/ساعة) بتأثيرات الأوكسيتوسين الوريدي والديموكسيتوسين الفموي PGE_2 تمت مقارنة تأثيرات تناول عن طريق الفم على مشتق الأوكسيتوسين الفموي وفي معظم PGE_2 وهو مشتق من الأوكسيتوسين، في تحفيز المخاض. يتفوق عن طريق الفم سمية معوية شديدة بحيث لا يكون مفيداً $\text{PGF}_2\alpha$ الدراسات يكون بنفس فعالية الأوكسيتوسين الوريدي. يسبب بهذه الطريقة.

أفضل من الأوكسيتوسين في تحفيز المخاض لدى النساء المصابات بـ PGE2 و PGF2α من الناحية النظرية، يجب أن يكون هرمونا، بتسمم الحمل أو أمراض القلب والكلى، وذلك لأنه على عكس الأوكسيتوسين، ليس لهما تأثير مضاد لإدرار البول. بالإضافة إلى ذلك له تأثيرات مدرة للبول. ومع ذلك، لم يتم توثيق الفوائد السريرية لهذه التأثيرات. في حالات وفاة الجنين داخل PGE2 فإن هرمون الرحم، يبدو أن البروستاجلاندين بمفرده أو مع الأوكسيتوسين يسبب الولادة بشكل فعال

ج. عسر الطمث

في بطانة الرحم أثناء الحيض، مع انقباضات الرحم PGE2 و PGF2α إن عسر الطمث الأولي يرجع إلى زيادة تخليق البروستاجلاندينات التي تؤدي إلى الألم الإقفاري. تعمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية بنجاح على تثبيط تكوين هذه البروستاجلاندينات (انظر الفصل 36) وبالتالي تخفف عسر الطمث في 75-85% من الحالات. بعض هذه الأدوية متوفرة بدون وصفة طبية. الأسبرين فعال أيضًا في عسر الطمث، ولكن نظرًا لقوته المنخفضة وتحلله المائي بسرعة، فإن الجرعات الكبيرة والإدارة المتكررة ضرورية. بالإضافة إلى للصفائح الدموية، قد يزيد من كمية النزيف TXA2 للصفائح الدموية، مما يسبب تثبيطًا لا رجعة فيه لتخليق COX ذلك، فإن أستلة الحيضي.

الجهاز التناسلي الذكري

هو علاج ثانوي لضعف الانتصاب (PGE1) إن العلاج بالحقن داخل الكهف أو التحاميل عبر مجرى البول باستخدام البروستاديل الجرعات المحقونة هي 25-25 ميكروجرام؛ ويوصى بالبدء بالتحاميل بجرعة 125 ميكروجرام أو 250 ميكروجرام، حتى 1000 ؛ ومع ذلك، فإن PGE1 ميكروجرام. يعد ألم القضيب أحد الآثار الجانبية الشائعة، والتي قد تكون مرتبطة بالتأثيرات المسكنة لمشتقات قلة قليلة من المرضى يتوقفون عن الاستخدام بسبب الألم. الانتصاب المطول والانتصاب المؤلم من الآثار الجانبية التي تحدث في أقل من 4% من المرضى ويمكن تقليلها عن طريق المعايرة الدقيقة للجرعة الفعالة الدنيا. عند إعطاء البروستاديل عن طريق الحقن يمكن استخدامه كعلاج وحيد أو بالاشتراك مع بابايرين أو فينتولامين

الجهاز الكلوي

وقد ارتبطت زيادة تخليق البروستاجلاندين بأحد أشكال متلازمة بارتر. وهو مرض نادر يتميز بانخفاض ضغط الدم إلى ما دون المعدل الطبيعي، وانخفاض الحساسية للأنجيوتنسين، وفرط رينين الدم، وفرط الألدوستيرونية، وفقدان مفرط للبوتاسيوم. كما يحدث أيضًا لفترة طويلة، تعود الحساسية COX في البول. وبعد تناول مثبطات PGE، زيادة في إفراز البروستاجلاندين، وخاصة مستقبلات للأنجيوتنسين وقيم الرينين في البلازما وتركيز الألدوستيرون في البلازما إلى المعدل الطبيعي. وعلى الرغم من ارتفاع البوتاسيوم في البلازما، إلا أنه يظل منخفضًا، ويستمر إهدار البوتاسيوم في البول. وما إذا كانت زيادة تخليق البروستاجلاندين هي سبب متلازمة بارتر أو انعكاس لخلل فسيولوجي أكثر جوهرية، غير معروف حتى الآن

الجهاز القلبي الوعائي

A. ارتفاع ضغط الشريان الرئوي

على خفض مقاومة الأوعية الدموية الطرفية والرئوية والتاجية. يتميز ارتفاع ضغط الدم الرئوي بزيادة المقاومة الوعائية PGI2 يعمل لعلاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي الناتج عن أمراض الرئة الأولية وتلك الناتجة عن PGI2 في الأوعية الدموية الرئوية. تم استخدام أمراض القلب أو الجهازية. بالإضافة إلى ذلك، تم استخدام البروستاسيكلين بنجاح لعلاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي، والذي ينشأ ثانويًا معتمد لعلاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي (إيبوبروستينول) على تحسين الأعراض PGI2 لأمراض الكبد. يعمل أول مستحضر تجاري من وإطالة البقاء على قيد الحياة وتأخير أو منع الحاجة إلى زراعة الرئة أو القلب الرئوي. تشمل الآثار الجانبية الاحمرار والصداع وانخفاض ضغط الدم والغثيان والإسهال. يتطلب نصف عمر البلازما القصير للغاية (3-5 دقائق) لإيبوبروستينول بطريقتي تسريب الوريدي المستمر من خلال خط مركزي للعلاج طويل الأمد. يتم زيادة جرعة التسريب الوريدي لإيبوبروستينول بطريقة تدريجية تعتمد على الجرعة، بناءً على تكرار الأعراض أو استمرارها أو تفاقمها. تم تطوير العديد من نظائر البروستاسيكلين ذات عمر النصف الأطول واستخدامها سريريًا يتم استنشاق إيبوبروست (عمر النصف حوالي 30 دقيقة) عادة من ست إلى تسع مرات في اليوم (25-5 ميكروجرام / جرعة)، على الرغم من أنه يتم إعطاؤه عن طريق الوريد خارج الولايات المتحدة. يمكن إعطاء تريبروستينيل (عمر النصف حوالي 4 ساعات) عن طريق التسريب تحت الجلد أو الوريد أو عن طريق الاستنشاق. يمكن استخدام ثلاثة منبهات لمستقبلات البروستاسيكلين عن طريق الفم لعلاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي: سيليكسيباج (دواء أولي يتحول بسرعة إلى منبه نشط للبروستاسيكلين)، تريبروستينيل (نظير البروستاسيكلين)، وبرابروست (نظير البروستاسيكلين، يستخدم حاليًا فقط في آسيا). تتم مناقشة الأدوية الأخرى المستخدمة في ارتفاع ضغط الدم الرئوي في الفصل 17.

B. مرض الأوعية الدموية الطرفية

في ظاهرة رينود وأمراض الشرايين الطرفية. ومع ذلك، فإن هذه PGI2 و PGE1 وقد بحث عدد من الدراسات في استخدام مركبات الدراسات صغيرة وغير خاضعة للرقابة في الغالب. وفي الوقت الحالي، لا تتمتع هذه العلاجات بمكانة راسخة في علاج أمراض الأوعية الدموية الطرفية.

ج. القناة الشريانية السالكة

PGE2 عند الولادة، تسمح مستويات EP4 على مستقبل COX2 المشتق من PGE2 تعتمد سالكية القناة الشريانية للجنين على تأثيره، بإغلاق القناة الشريانية. في أنواع معينة من أمراض القلب الخلقية (على سبيل المثال، PGE2 المنخفضة، نتيجة لزيادة استقلاب تبادل الشرايين الكبرى، تضيق الشريان الرئوي، تضيق الشريان الرئوي)، من المهم الحفاظ على سالكية القناة الشريانية للوليد حتى هو موسع للأوعية PGE1، PGE2، مثل (PGE1) يمكن إجراء الجراحة التصحيحية. يمكن تحقيق ذلك باستخدام البروستاديل الدموية ومثبط لتجمع الصفائح الدموية، كما أنه ينقبض العضلات الملساء للرحم والأمعاء. تشمل الآثار الضارة انقطاع النفس، وبطء

القلب، وانخفاض ضغط الدم، وفرط الحمى. نظرًا للتصفية الرئوية السريعة (يبلغ عمر النصف حوالي 5-10 دقائق لدى البالغين الأصحاء والأطفال حديثي الولادة)، يجب ضخ الدواء باستمرار بمعدل أولي يتراوح بين 0.05-0.1 ميكروجرام/كجم/دقيقة، والذي يمكن زيادته إلى 0.4 ميكروجرام/كجم/دقيقة. وقد ارتبط العلاج المطول بهشاشة القناة وتمزقها.

وبالتالي إغلاق القناة. يمكن علاج PGE2 لتثبيط تخليق COX في حالة الإغلاق المتأخر للقناة الشريانية، غالبًا ما تُستخدم مثبطات الأطفال الخدج الذين يصابون بضائقة تنفسية بسبب فشل إغلاق القناة بدرجة عالية من النجاح باستخدام الإندوميثاسين أو الإيبوبروفين. غالبًا ما يستبعد هذا العلاج الحاجة إلى إغلاق القناة جراحيًا.

دم

على تثبيط التراكم، PGE2 و PGD2 وربما أيضًا، PGI2 على تعزيز تراكم الصفائح الدموية بينما يعمل TXA2 وكما ذكرنا آنفًا، يعمل بشكل TXA2 الصفائحي، ومنتجها السائد COX1 ويؤدي تناول الأسبرين بجرعات منخفضة (81 مجم/يوم) بشكل مزمن إلى تثبيط بالإضافة إلى تنشيط TXA2 غير الصفائحي (انظر الفصل 34). ويعمل COX2 أو COX1 انتقائي وغير قابل للعكس، دون تعديل نشاط على تثبيط التراكم TXA2 الصفائح الدموية، على تضخيم الاستجابة لمحفزات الصفائح الدموية الأخرى؛ وبالتالي، يعمل تثبيط تخليق الثانوي للصفائح الدموية الناجم عن ثنائي فوسفات الأدينوزين، والتركيزات المنخفضة من الثرومبين والكولاجين، والأدرينالين. ولأن تأثيراتها قابلة للعكس خلال فترة الجرعات النموذجية، فإن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية غير الانتقائية (مثل الإيبوبروفين) لا تعيد إنتاج هذا التأثير، على الرغم من أن النابروكسين، بسبب طول عمره النصف المتغير، قد يوفر فائدة مضادة للصفائح في بعض الصفحي TXA2 الانتقائية لا تغير تخليق COX2 في الصفائح الدموية، أن مثبطات COX2 الأفراد. وليس من المستغرب، نظرًا لغياب الانتقائي، مما COX2 بشكل كبير أثناء تثبيط COX2 المشتق من PGI2 ولا تعتبر مثبطات للصفائح الدموية. ومع ذلك، يتم قمع تكوين PGI2 وغيره من منشطات الصفائح الدموية. يفسر التثبيط الانتقائي لتكوين TXA2 يزيل القيود المفروضة على التأثير القلبي الوعائي لزيادة في الأحداث الوعائية، وخاصة الأحداث التاجية الكبرى، لدى البشر الذين عولجوا بكوكسيب أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية غير الانتقائية. قد تفرض جرعات عالية من الإيبوبروفين مخاطر مماثلة، في حين يبدو أن جرعات عالية من النابروكسين محايدة فيما يتعلق بخطر الخثار.

وقد أثبتت الدراسات السريرية الكبيرة الآن بشكل واضح أن تناول جرعات منخفضة من الأسبرين يمكن أن يوفر الوقاية الثانوية من الأحداث القلبية الوعائية الضارة (أي منع وقوع حدث ثانٍ بعد الحدث الأولي). وهناك أيضًا بعض الأدلة على أن تناول جرعات منخفضة من الأسبرين يمكن أن يوفر حماية أولية من الأحداث القلبية الوعائية (الحماية من الحدث القلبي الوعائي الأولي)، وخاصة في الفئات المعرضة لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. ومع ذلك، فإن تناول جرعات منخفضة من الأسبرين يزيد أيضًا من خطر النزيف المعوي الخطير بنحو ضعفين مقارنة بالعلاج الوهمي. وتتم مناقشة تأثيرات الأسبرين على وظائف الصفائح الدموية بمزيد من التفصيل في الفصل 34.

الجهاز التنفسي

موسعًا قويًا للقصبات الهوائية عند تناوله في صورة رذاذ. ومن المؤسف أنه يعمل أيضًا على تعزيز السعال، وقد أصبح من PGE2 يعتبر الصعب إنتاج نظير له يمتلك خصائص توسيع القصبات الهوائية فقط.

من العوامل القوية التي تضيق القصبات الهوائية، وكان يُعتقد ذات يوم أنهما الوسيطان الأساسيان في TXA2 و PGF2 α إن كلاً من بالربو لدى البشر. ويتم TP ومستقبل DP، ومستقبلات PGD2 synthase الربو. وقد ارتبطت تعدد الأشكال في جينات إنزيم كعلاجات محتملة للأمراض التحسسية بما في ذلك الربو. ومع ذلك، فمن DP2 وخاصة تلك الموجهة ضد DP، التحقيق في مضادات أثناء الانقباض الربوي للمجاري الهوائية. وكما هو موضح في LTE4 و LTD4 و LTC4 - المحتمل أن تهيمن الليكوترينات السيستينية الفصل 20، فإن مثبطات مستقبلات الليكوترين (على سبيل المثال، زافيرلوكاست ومونتيلوكاست) فعالة في الربو. كما تم استخدام مثبط ليبوكسيجيناز (زيلوتون) في الربو ولكنه ليس شائعًا مثل مثبطات المستقبلات. ويظل من غير الواضح ما إذا كانت الليكوترينات مسؤولة جزئيًا عن متلازمة الضائقة التنفسية الحادة

كما أن الكورتيكوستيرويدات والكرومولين مفيدان أيضًا في علاج الربو. تعمل الكورتيكوستيرويدات على تثبيط تخليق الإيكوسانويد وبالتالي تحد من كميات وسيط الإيكوسانويد المتاح للإطلاق. ويبدو أن الكرومولين يثبط إطلاق الإيكوسانويدات والوسطاء الآخرين مثل الهيستامين وعامل تنشيط الصفائح الدموية من الخلايا البدينة

الجهاز الهضمي

ضد قرحة المعدة E وقد صيغت كلمة "الحماية الخلوية" للدلالة على التأثير الوقائي الملحوظ الذي تحدثه البروستاجلاندينات من نوع لدى الحيوانات عند جرعات لا تقلل من إفراز الحمض. ومنذ ذلك الحين، أظهرت العديد من الدراسات التجريبية والسريية أن مركبات ونظائرها تحمي من قرحة المعدة الناتجة عن الستيرويدات أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية. ميزوبروستول هو نظير PGE والمؤشر المعتمد من قبل إدارة الغذاء والدواء هو للوقاية من قرحة المعدة الناجمة عن PGE1 اصطناعي نشط عن طريق الفم ل (على سبيل المثال، إنبروستيل) تحمي الخلايا عند جرعات منخفضة PGE مضادات الالتهاب غير الستيرويدية. هذا وغيره من نظائر واستخدام X. وتمنع إفراز حمض المعدة عند جرعات أعلى. ولأنه أيضًا مادة إجهاض، فإن ميزوبروستول هو دواء من فئة الحمل ميزوبروستول منخفض، ويرجع ذلك جزئيًا إلى آثاره الضارة بما في ذلك عدم الراحة في البطن والإسهال العرضي. وقد تم وصف آلام PGE. العظام المرتبطة بالجرعة وفردت تنسج العظم لدى المرضى المصابين بأمراض الكبد الذين تلقوا علاجًا طويل الأمد ب الذي ينشط قنوات الكورويد ويزيد من إفرازات الجهاز الهضمي. يستخدم لعلاج E1 لوبيبروستون هو مشتق من البروستاجلاندين متلازمة القولون العصبي المصحوبة بالإمساك

في المعدة بحيث لا يتم إزعاج الحماية الخلوية الطبيعية بواسطة COX1 الانتقائية في محاولة للحفاظ على COX2 تم تطوير مثبطات، المصنوعين محليًا (انظر الفصل 36). ومع ذلك، لا تُرى هذه الفائدة إلا مع مثبطات انتقائية للغاية ويتم تعويضها بPGI2 و PGE2 على الأقل على مستوى السكان، من خلال زيادة السمية القلبية الوعائية

الجهاز المناعي

تساهم خلايا الجهاز المناعي بشكل كبير في تخليق الإيكوسانويد أثناء التفاعل المناعي. لا تعد الخلايا الليمفاوية التائية والبائية مصادر أولية للتخليق؛ ومع ذلك، فقد تزود الخلايا البلعمية الوحيدة بحمض الأراكيدونيك لتخليق الإيكوسانويد. بالإضافة إلى ذلك، هناك أدلة على تفاعل الخلايا بوساطة الإيكوسانويد من خلال الصفائح الدموية وكريات الدم الحمراء وكريات الدم البيضاء والخلايا البطانية

تمايز PGE2 من تكاثر الخلايا الليمفاوية التائية في المختبر، كما تفعل الكورتيكوستيرويدات. كما يثبط PGI2 و PGE2 يحد كل من الخلايا الليمفاوية التائية ووظيفة تقديم المستضد للخلايا المشتقة من نخاع، مما يثبط الاستجابة المناعية. يتم تخفيف التوسع الاستنساخي للخلايا التائية من خلال تثبيط الإنترلوكين 1 والإنترلوكين 2 والتعبير عن مستضد الفئة الثانية بواسطة الخلايا البلعمية أو عوامل تنشيط الصفائح الدموية التوسع الاستنساخي للخلايا التائية TXA2 الخلايا الأخرى التي تقدم المستضد. تحفز الليكوترينات و تحفز هذه المركبات تكوين الإنترلوكين 1 والإنترلوكين 2 بالإضافة إلى التعبير عن مستقبلات الإنترلوكين 2. تعزز الليكوترينات أيضًا التاكسي الكيميائي وهجرة الخلايا PGD2 يحفز ٧. ويمكن أن تحل محل الإنترلوكين 2 كمحفز للإنترفيرون ٧ إطلاق الإنترفيرون وتتفق هذه التأثيرات التي تحدثها الإيكوسانويدات في المختبر مع النتائج التي يتم الحصول عليها من الحيوانات التي TH2 الليمفاوية تعاني من رفض حاد لعملية زرع الأعضاء

A. اشتعال

لم - COX لقد تم استخدام الأسبرين لعلاج التهاب المفاصل من جميع الأنواع لمدة 100 عام تقريبًا، ولكن آلية عمله - تثبيط نشاط هو شكل الإنزيم الأكثر ارتباطًا بالخلايا المشاركة في العملية الالتهابية، على الرغم من أن COX2 يتم اكتشافها حتى عام 1971. ويبدو أن يساهم أيضًا بشكل كبير في تخليق البروستاجلاندين أثناء الالتهاب، كما هو موضح أعلاه. تتم مناقشة الأسبرين والعوامل COX1 في الفصل 36 COX المضادة للالتهابات الأخرى التي تثبط

B. التهاب المفصل الروماتويدي

في التهاب المفصل الروماتويدي، ترسب المجمعات المناعية في المفاصل المصابة، مما يسبب استجابة التهابية يتم تضخيمها بواسطة الإيكوسانويدات. تتراكم الخلايا الليمفاوية والبلعميات في الغشاء الزليلي، في حين تتواجد الكريات البيضاء بشكل أساسي في السائل الزليلي. الإيكوسانويدات الرئيسية التي تنتجها الكريات البيضاء هي الليكوترينات، والتي تسهل تكاثر الخلايا التائية وتعمل وكميات كبيرة من الليكوترينات TXA2 و PGE2 COX كعوامل جذب كيميائية. تقوم الخلايا البلعمية البشرية بتخليق منتجات

الجلوكوما

أول عقار بروتانويد يستخدم لعلاج الجلوكوما. وقد حفز نجاح $PGF2\alpha$ كان لاتانوبروست، وهو مشتق مستقر طويل المفعول من لاتانوبروست تطوير عقاقير بروتانويد مماثلة ذات تأثيرات خافضة لضغط العين: كما تتوفر أيضًا عقاقير بيماتوبروست وترافوبروست ويتم إعطاؤها على شكل قطرات في كيس الملتحمة مرة أو مرتين يوميًا. وتشمل FP وتافلوبروست. تعمل هذه العقاقير على مستقبلات الآثار الجانبية تصبغًا بنيًا لا رجعة فيه للقرنية والرموش، وجفاف العينين، والتهاب الملتحمة

نقص الشعر

تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على استخدام عقار بيماتوبروست لعلاج قلة الشعر في الرموش، وقد أثبتت فعاليته في تعزيز نمو الرموش بعد العلاج الكيميائي. يتم وضع العقار في محلول 003% على الجلد عند قاعدة الرموش العلوية. من الآثار الجانبية الشائعة ولكن البسيطة هي استمرار جلد الجفن بسبب زيادة إنتاج الميلانين، وهو أمر قابل للعكس عند التوقف عن تناول العقار. كما أثبتت التجارب الحديثة فعاليته في علاج قلة الشعر في الحاجبين، وقد أشارت الدراسات الناشئة إلى أن هذا العقار قد يكون مفيدًا في علاج الثعلبة

DIETARY MANIPULATION OF ARACHIDONIC ACID METABOLISM

لقد تم دراسة تأثيرات التلاعب بالنظام الغذائي على عملية التمثيل الغذائي لحمض الأراكيدونيك على نطاق واسع. إن تناول الأحماض الدهنية الأساسية من نوع أوميغا 6 وأوميغا 3 من خلال النظام الغذائي يمكن أن يغير عملية التمثيل الغذائي لحمض الأراكيدونيك وطبيعة الإيكوسانويدات المنتجة. وقد تم استخدام طريقتين. الطريقة الأولى تضيف زيوت الذرة والقرطم وعباد الشمس، والتي إلى النظام الغذائي، مما يسمح بتوليد البروستاجلاندين من السلسلة 1 عبر حمض ثنائي هومو، (C18:2) تحتوي على حمض اللينوليك غاما لينوليك. الطريقة الثانية تضيف زيوت من الأسماك التي تعيش في المياه الباردة والتي تحتوي على أحماض أوميغا 3 الدهنية وقد ثبت أن الأنظمة الغذائية الغنية بزيوت الأسماك تؤثر على (C22:6) وحمض الدوكوساهيكسانويك (C20:5) الإيكوسابنتانويك. مؤشرات وظائف الصفائح الدموية وكريات الدم البيضاء وضغط الدم والدهون الثلاثية بعلاقات مختلفة بين الجرعة والاستجابة هناك وفرة من البيانات الوبائية التي تربط بين الأنظمة الغذائية الغنية بالأسماك الدهنية وانخفاض حالات الإصابة باحتشاء عضلة القلب والموت القلبي المفاجئ، على الرغم من وجود المزيد من الغموض فيما يتعلق بالسكتات الدماغية. ومع ذلك، قد تتشوش مثل هذه البيانات الوبائية بسبب الانخفاض المتزامن في الدهون المشبعة وإدراج عناصر أخرى من نمط الحياة "الصحي"، مما يثير تساؤلات حول الفوائد القلبية الوعائية لأحماض أوميغا 3 الدهنية الغذائية. ومع ذلك، تشير البيانات المستمدة من التجارب العشوائية المستقبلية إلى أن مثل هذه التدخلات الغذائية قد تقلل من حالات الموت المفاجئ بينما تشير التجارب في المختبر إلى أن زيوت الأسماك تحمي من عدم انتظام ضربات القلب الناجم عن التجارب، وتجمع الصفائح الدموية، وتشنج الأوعية الدموية، وخلل

أن إيكوسابنت إيثيل (فاسيبا) قلل من الأحداث القلبية الوعائية والوفيات لدى المرضى REDUCEIT شحميات الدم. أظهرت تجربة الذين يعانون من ارتفاع نسبة الدهون الثلاثية في المرضى المعرضين لمخاطر قلبية وعائية عالية والذين يتلقون بالفعل علاجًا بالاستاتين. وهناك المزيد من الدراسات المكثفة الجارية حول استخدام أحماض أوميغا 3 الدهنية في أمراض القلب والأوعية الدموية.



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ARE LISTED IN CHAPTER 36.	
Alprostadil	
Penile injection, mini-suppository	Caverject, Edex, Muse
Parenteral	Generic, Prostin VR Pediatric
Bimatoprost	Lumigan, Latisse
Carboprost tromethamine	Hemabate
Dinoprostone [prostaglandin E ₂]	Prostin E2, Prepidil, Cervidil
Epoprostenol [prostacyclin]	Generic, Flolan, Veletri
Iloprost	Ventavis
Icosapent ethyl	Vascepa
Latanoprost	Generic, Xalatan
Lubiprostone	Amizita
Misoprostol	Generic, Cytotec
Montelukast	Generic, Singulair
Selexipag	Upravi
Tafluprost	Taflotan, Zioptan
Travoprost	Generic
Treprostinil	Remodulin, Tyvaso, Orenitram
Zafirlukast	Generic, Accolate
Zileuton	Zyflo, Zyflo CR

إجابة دراسة الحالة

لقد ثبت أن نظائر البروستاسيكلين فعالة في علاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي. وهناك العديد من الصيغ المتاحة الآن بما في ذلك مما يؤدي إلى G، المقترن بالبروتين IP الوريدي والاستنشاق، ومؤخرًا، عن طريق الفم. تعمل هذه العوامل على تنشيط مستقبل والنتيجة هي انخفاض تكاثر خلايا العضلات الملساء الوعائية وتوسع الأوعية الدموية، وهي استراتيجيات CAMP ارتفاع مستويات رئيسية في علاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي.

REFERENCES

ألكسندر إس بي إتش وآخرون: الدليل الموجز لعلم الأدوية 2019/20: مستقبلات مقترنة بالبروتين ج. مجلة الصيدلة البريطانية 2019176 ؛ S21. [PubMed: 31710717]

Bäck M et al: International Union of Basic and Clinical Pharmacology Review. Update on leukotriene, lipoxin and oxoeicosanoid receptors: IUPHAR Review 7. Br J Pharmacol 2014;171:3551. [PubMed: 24588652]

Syst Rev 20195؛CD012785. بارنز إتش وآخرون: بروستاسيكلين لعلاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي. قاعدة بيانات كوكرين [PubMed: 31042010]

Dehmer SP et al: استخدام الأسبرين للوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية وسرطان القولون والمستقيم دراسة نموذجية: استخدام الأسبرين للوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية وسرطان القولون والمستقيم دراسة نموذجية: JAMA 20221598 :327 ؛. [PubMed: 35471506]

Dyall SC et al: الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة والوسطاء الدهنيين المشتقين من الأحماض الدهنية: التطورات الحديثة: الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة والوسطاء الدهنيين المشتقين من الأحماض الدهنية: التطورات الحديثة: Prog Lipid Res 202286:101165؛. [PubMed: 35508275]

Mason RP: رؤى جديدة حول آليات عمل أحماض أوميغا 3 الدهنية في أمراض القلب والأوعية الدموية الخثرية: Curr Atheroscler Rep 201921:2؛. [PubMed: 30637567]

Mouchlis VD, Dennis EA: تحفيز فوسفوليبياز A2 للدهون الوسيطة للبييد الليمبيد للدهون A2. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids 2019;1864:766-774. [PubMed: 30905345]

لعلم الأدوية IUPHAR/BPS نوريل إكس وآخرون: مستقبلات بروتانويد. دليل تم الوصول إليه في 1 أغسطس 2019.
<http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=58>

Theken KN et al: دور الدهون في تكاثر فيروس SARS-CoV2 والاستجابة المناعية للمضيف. J Lipid Res 2021;62:100129. [PubMed: 34599996]

وانج كيو وآخرون: مسارات البروستاجلاندين: فرص الوقاية من السرطان وعلاجه. Cancer Res 2022;82:949. [PubMed: 34949672]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 19: أكسيد النيتريك

سامي ر. جعفري

INTRODUCTION

هو جزيء إشارات غازي يتم إنتاجه بواسطة خلايا معينة في الجسم وينتشر بسهولة عبر أغشية الخلايا لتنظيم (NO) أكسيد النيتريك مجموعة واسعة من العمليات الفسيولوجية والمرضية بما في ذلك وظائف القلب والأوعية الدموية والالتهابات والخلايا العصبية. لا وهو غاز مهيج، (NO₂) وهو غاز مخدر، أو مع ثاني أكسيد النيتروجين، (N₂O) ينبغي الخلط بين أكسيد النيتريك وأكسيد النيتروز. رثوي سام

DISCOVERY OF ENDOGENOUSLY GENERATED NITRIC OXIDE

لقد جاء فهم أن أكسيد النيتريك هو جزيء إشارات يتم تصنيعه داخليًا من خلال سلسلة من الاكتشافات التي بدأت مع الكيميائي الإيطالي أسكانيو سوبريرو، الذي قام بتصنيع النيتروجليسيرين في عام 1846 ووجد أنه غير مستقر وامتفجر. ومع ذلك، عند تذوق المادة الكيميائية، وهي ممارسة لم تكن غير عادية في ذلك الوقت، لاحظ صدادًا شديدًا، والذي سرعان ما تم فهمه على أنه ناتج عن توسع الأوعية الدموية في الدماغ. وبناءً على هذه الملاحظة المبكرة، تم استخدام النيتروجليسيرين لعلاج الذبحة الصدرية وارتفاع ضغط الدم في غضون 20 عامًا.

،وقد أثبتت هذه الدراسات وغيرها من الدراسات المبكرة أن الخلايا البشرية لديها القدرة على اكتشاف النيتروجليسيرين والاستجابة له في الجسم جاء من دراسات أجريت على الخلايا البلعمية NO ومع ذلك، فإن أول مؤشر على إمكانية إنتاج NO، وكذلك نواتج أيضه، المزروعة. وقد أدى علاج هذه الخلايا بوسطاء التهابيين مثل السموم البكتيرية إلى زيادة مستويات النترات والنترت في وسائط الزراعة وعلى نحو مماثل، أدى حقن السموم البكتيرية في الحيوانات إلى زيادة مستويات NO والتي تعد من المنتجات الثانوية المعروفة لتحلل النترات والنترت في البول.

أما الدلالة الثانية فقد جاءت من دراسات أجريت على الأنسجة الوعائية، وهي الهدف المعروف للنيتروجليسيرين. فمن الممكن تطبيق العديد من جزيئات الإشارة الطبيعية على الأوعية الدموية، مثل التسبب في استرخاء الأوعية الدموية. وقد تبين أن هذه الجزيئات، مثل الأستيل كولين، تعمل عن طريق تحفيز الخلايا البطانية التي تغطي العضلات الملساء لجدار الأوعية الدموية، حيث أن إزالة هذه الخلايا البطانية تمنع توسع الأوعية الدموية الناجم عن الأستيل كولين (انظر الشكل 7-5). أظهرت دراسات لاحقة أن الخلايا البطانية تستجيب لمخيمات الأوعية الدموية بإطلاق عامل استرخاء مشتق من الخلايا البطانية قابل في العضلات الوعائية فإنه يسبب استرخاء الأوعية الدموية. دفعت هذه النتائج إلى بحث EDRF عندما ينتشر (EDRF) للذوبان EDRF مكثف عن هوية

لأن كلاهما لهما تأثيرات مماثلة في استرخاء الأوعية الدموية. قدمت المقارنة المنهجية EDRF كان يُشتبه في أن أكسيد النيتريك هو EDRF دليلاً أوليًا على أن أكسيد النيتريك هو المكون الحيوي الرئيسي لـ NO و EDRF للخصائص الكيميائية الحيوية والدوائية ل أوضححت هذه النتائج أيضًا أن أكسيد النيتريك المطبق خارجيًا والمركبات التي يمكن استقلالها إلى أكسيد النيتريك (النترات والنترت والنيتروبروسيد؛ انظر الفصلين 11 و 12) تثير تأثيراتها من خلال تجنيد العديد من مسارات الإشارات الفسيولوجية التي تتوسط عادةً أفعال أكسيد النيتريك الناتج داخليًا

NITRIC OXIDE SYNTHESIS, SIGNALING MECHANISMS, & INACTIVATION

التخليق الأنزيمي

هو جزيء إشارات شديد التفاعل يتم، NO للإشارة إلى إلكترون غير مقترن في بنيته الكيميائية، أو ببساطة NO• الذي يُكتب، NO، أيًا من ثلاثة إنزيمات متماثلة NO تصنيعه في الخلايا من خلال مسارات إنزيمية وغير إنزيمية. تستخدم المسارات الإنزيمية لتصنيع كل منها مشفر بواسطة جين منفصل ومسمى على اسم نوع الخلية، (NOS, EC 1141349) NO synthase (NOS)، وثيقة الصلة من إنزيم القابلة للتحرير NOS والبلعميات أو، (NOS1 أو nNOS) العصبية NOS، الأولي الذي تم عزله منه (الجدول 1-19). هذه الإنزيمات على الرغم من أسمائها، يتم التعبير عنها في مجموعة متنوعة من أنواع، (NOS3 أو eNOS) البطانية NOS، و (NOS2 أو iNOS) الخلايا، وأحيانًا بتوزيع متداخل.

الجدول 1-19

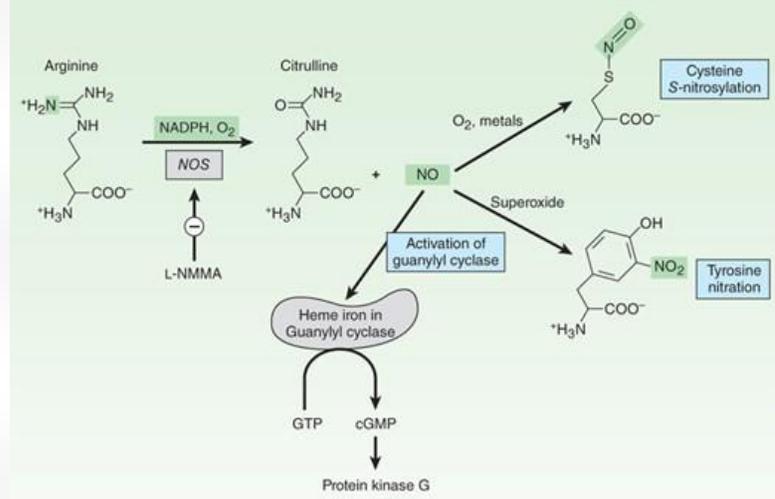
(NOS) خصائص الأشكال الثلاثة لإنزيم أكسيد النيتريك

	Isoform Names		
Property	NOS-1	NOS-2	NOS-3
Other names	nNOS (neuronal NOS)	iNOS (inducible NOS)	eNOS (endothelial NOS)
Tissue	Neurons, skeletal muscle	Macrophages, smooth muscle cells	Endothelial cells, neurons, platelets
Expression	Constitutive	Transcriptional induction	Constitutive and transcriptional induction/repression
Enzymatic activation	Calcium	Constitutive	Calcium and/or phosphorylation

(الشكل 1-19) NADPH أكسيد النيتريك من حمض أميني يسمى لارجينين في تفاعل يعتمد على الأكسجين و NOS تنتج أشكال. يتضمن هذا التفاعل الأنزيمي عوامل مساعدة مرتبطة بالإنزيم، بما في ذلك الهيم، ورباعي هيدروبيوتيرين، وفلافين أدينين ثنائي إما عن طريق الفسفرة أو عن طريق النواقل العصبية وجزئيات الإشارة التي eNOS و nNOS يمكن تحفيز نشاط (FAD) النوكليوتيد تزيد من تركيزات الكالسيوم في السيتوبلازم. يشكل الكالسيوم معقدات مع الكالموديولين، وهو بروتين وفير يربط الكالسيوم، والذي، وينشطهما. تتوسط هذه الآلية استرخاء الأوعية الدموية الناجم عن التطبيق التجريبي للأستيل كولين eNOS و nNOS يرتبط بدوره بـ، والذي يزيد من الكالسيوم في السيتوبلازم. ومع ذلك، من المرجح أن تكون الأهمية الفسيولوجية لهذا المسار ضئيلة. بدلاً من ذلك هو القوى الديناميكية الدموية التي يمارسها تدفق الدم على الخلايا eNOS فإن المحفز الرئيسي لإنتاج أكسيد النيتريك بواسطة ويتأثر eNOS. وهي قناة حساسة للميكانيكا، مما يؤدي إلى الفسفرة وتنشيط، PIEZO1 البطانية. تعمل قوى القص هذه على تنشيط والتي تنخفض بشكل ملحوظ في الأمراض الالتهابية والسكري، مما eNOS حجم إنتاج أكسيد النيتريك أيضًا بمستويات التعبير عن يؤدي إلى انخفاض أكسيد النيتريك وزيادة لاحقة في التوتر الوعائي

الشكل 1-19

NO يرتبط (NOS). (انظر الجدول 19-3) إنزيم أكسيد النيتريك سينثيز LNMMA يثبط (NO) تخليق وتفاعلات أكسيد النيتريك بالحديد في البروتينات الدموية (على سبيل المثال، غوانيليل سيكليز)، مما يؤدي إلى تنشيط تخليق أحادي فوسفات الغوانوزين الدوري مع الأكسجين NO في ظل ظروف الإجهاد التأكسدي، يمكن أن يتفاعل G. مثل بروتين كيناز cGMP وبروتينات هدف (cGMP) غوانوزين ثلاثي الفوسفات، GTP. الفائق لتكوين نترات التيروزين



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

بما يتناسب مع مستوى التعبير عن NO بواسطة الكالسيوم، ولكنه بدلاً من ذلك ينتج iNOS على النقيض من ذلك، لا يتم تنظيم بشكل عام بمستويات يمكن اكتشافها في الخلايا البلعمية والعدلات والعديد من أنواع الخلايا الأخرى iNOS لا يتم التعبير عن iNOS. وتوليف كميات كبيرة iNOS مما يؤدي إلى تراكم بروتين، iNOS حتى تتعرض هذه الخلايا للوسطاء الالتهابيين الذين يحفزون نسخ جين من NO.

آليات الإشارة

وهو (sGC) هو غوانيليل سيكليز القابل للذوبان NO تأثيراته عن طريق التعديل التساهمي للبروتينات. والهدف الرئيسي ل NO يتوسط NO يرتبط (GTP). من ثلاثي فوسفات الغوانوزين (cGMP) إنزيم يحتوي على الهيم ويولد أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي إلى استرخاء العضلات الملساء وتأثير استرخاء الأوعية cGMP عدة مئات من المرات. ويؤدي الارتفاع اللاحق في sGC وينشط نشاط شديد التفاعل ويمكن أن يشكل نواتج كيميائية مع أهداف إضافية قد تساهم في NO ومع ذلك، فإن NO الدموية المرتبط عادة ب أفعاله البيولوجية (انظر الشكل 19-1)

1. البروتينات المعدنية

مع المعادن، وخاصة الحديد في الهيم، وهي مجموعة اصطناعية NO ترجع إلى التفاعل عالي الكفاءة ل SGC على تنشيط NO إن قدرة داخل الخلايا cGMP يتم تنشيط الإنزيم، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات SGC بالهيم في NO في بعض البروتينات. عندما يرتبط المنطلق من الخلايا البطانية من NO الذي يفسر بروتينات معينة. في الأوعية الدموية، يزيد، (PKG) G بروتين كيناز cGMP ينشط المرتفع إلى فسفرة البروتينات التي تقلل من مستويات PKG في خلايا العضلات الملساء الوعائية. يؤدي نشاط PKG و cGMP نشاط في الكالسيوم في NO الكالسيوم في السيتوبلازم. نظرًا لأن الكالسيوم يحفز تقلص العضلات الملساء، فإن الانخفاض الذي يتوسطه ومع cGMP زيادة SGC المشتق من البطانة أيضًا NO السيتوبلازم يؤدي إلى استرخاء الأوعية الدموية. في الصفائح الدموية، ينشط المرتفع تراكم الصفائح الدموية وتكوين الجلطات cGMP ذلك، في هذه الخلايا، يمنع

أيضًا على تعطيل البروتينات المعدنية المشاركة في الفسفرة التأكسدية، مثل أوكسيداز السيتوكروم سي. يحدث NO يمكن أن يعمل بمستويات عالية، على سبيل المثال، في الخلايا البلعمية النشطة. يعد تثبيط إنزيمات السيتوكروم بي NO 450 هذا عندما يتم إنتاج آلية مسببة للأمراض الرئيسية في أمراض الكبد الالتهابية NO المحتوية على الهيم بواسطة

2. الثيولات

مع الثيولات (المركبات التي NO أيضًا تفاعلات مستقلة عن المعادن مع البروتينات. يحدث التفاعل الأكثر بروزًا ل NO يمكن أن يشكل لتكوين نيتروسوثيولات. في البروتينات، توجد مجموعة الثيول في الحمض الأميني السيستين. يتطلب (SH- تحتوي على المجموعة لتحفيز تكوين ناتج إضافة O2 إما المعادن أو، Snitrosation أو Snitrosylation هذا التعديل بعد الترجمة، المسمى نيتروسوثيولات. يكون النترة محددًا للغاية، حيث يتم نترة بقايا سيستين معينة فقط في البروتينات. يمكن أن يغير النترة وظيفة أو وهو منظم لتكاثر الخلايا يتم تنشيطه عن طريق Hras استقرار أو موقع البروتينات المستهدفة. تشمل الأهداف الرئيسية للنترة والذي يتم تثبيطه عند نترة. ومع ذلك، لا يزال، glyceraldehyde3phosphate dehydrogenase النترة، والإنزيم الأيضي في أنواع مختلفة من الخلايا. بالإضافة إلى NO الجدل قائمًا حول المساهمة الكلية لعملية سنتروسيالات البروتين في التأثير الكلي ل البروتينات، توجد الثيولات في الجلوتاثيون، وهو عامل اختزال داخل الخلايا وفير للغاية. يمكن أيضًا سنتروسيالات الجلوتاثيون في ظل NO أو كحامل ل NO ظروف فسيولوجية لتوليد سنتروسلوثاثيون. قد يعمل سنتروسلوثاثيون كشكل مستقر داخليًا من ينخفض الجلوتاثيون الوعائي في مرض السكري وتصلب الشرايين، وقد يكون نقص سنتروسلوثاثيون الناتج مسؤولاً عن زيادة حدوث المضاعفات القلبية الوعائية في هذه الحالات

3. نترات التيروزين

أيضًا لتفاعلات أكسدة واختزال متنوعة في الخلية؛ يمكن أن تكون منتجات الأكسدة مستقرة أو شديدة التفاعل NO يمكن أن يخضع (الجدول 2-19).

وهو (ONOO-) عندما يتم إنتاج كميات كبيرة من كل من أكسيد النيتريك وأكسيد الفائق، فإنها تتفاعل بكفاءة لتكوين بيروكسينترتيت مؤكسد شديد التفاعل وقصير العمر. يؤدي بيروكسينترتيت إلى نترات التيروزين والحمض النووي، وكذلك أكسدة السيستين إلى ثنائي

بيروكسينترت أكثر تفاعلية وإضرارًا بالبروتينات من أكسيد النيتريك نفسه أو أنواع (SOx) كبريتيد أو إلى أكسيد الكبريت المختلفة، الأكسجين التفاعلية الأخرى مثل أكسيد الفائق أو بيروكسيد الهيدروجين. يمكن تصنيع أكسيد الفائق بواسطة العديد من الإنزيمات وترتفع العديد من هذه الإنزيمات بالتنسيق مع أكسيد النيتريك في الخلايا الالتهابية والأمراض العصبية التنكسية. العديد من البروتينات عرضة لنترات التيروزين المحفزة ببيروكسينترت، وغالبًا ما يرتبط هذا التعديل غير القابل للعكس بتثبيط وظيفة البروتين غالبًا ما تستخدم نترات التيروزين في الأنسجة كعلامة نسيجية للإفراط في إنتاج أكسيد النيتريك وأكسيد الفائق. من المرجح أن تساهم نترات التيروزين في تلف الأنسجة الكلي الذي يحدث أثناء الالتهاب. إن قدرة الأكسجين الفائق على تحويل أكسيد النيتريك إلى إنتاج بيروكسينترت تقلل في الوقت نفسه من توفر أكسيد النيتريك لتأثيراته المفيدة، مثل توسع الأوعية الدموية ومضادات التخثر. وبالتالي يمكن للأكسجين الفائق تحويل أكسيد النيتريك من جزيء إشارة مفيد إلى نوع من أنواع النترة البروتينية التفاعلية. يتم التخفيف من تعديل البروتين بواسطة بيروكسينترت من خلال مستويات الجلوتاثيون داخل الخلايا، والتي يمكن أن تحمي من تلف الأنسجة عن طريق إزالة بيروكسينترت. قد تكون العوامل التي تنظم التخليق الحيوي وتحلل الجلوتاثيون من العوامل المهمة في سمية أكسيد النيتريك.

الجدول 19-2

الأشكال المؤكسدة من النيتروجين في الجسم

Name	Structure	Known Function
Nitric oxide (NO)	$N=O^*$	Vasodilator, platelet inhibitor, immune regulator, neurotransmitter
Peroxynitrite (NO ₃ ⁻)	$O=N-O-O-$	Oxidant and nitrating agent
Nitroxyl anion (NO ⁻)	$N=O$	Can form from nonspecific donation of an electron from metals to NO Exhibits NO-like effects, possibly by first being oxidized to NO
Nitrous oxide (N ₂ O)	$N^+=N^+=O$	Anesthetic
Dinitrogen trioxide (N ₂ O ₃)	$O=N-N^+=O$ 	Auto-oxidation product of NO that can nitrosylate protein thiols

Nitrite (NO ₂ ⁻)	O=N=O ⁻	Stable oxidation product of NO Slowly metabolized to nitrosothiols, and decomposes to NO at acidic pH
Nitrate (NO ₃ ⁻)		Stable oxidation product of NO

التعطيل

على الرغم من أن أكسيد النيتريك يمكن أن ينتشر بسهولة في جميع الاتجاهات، إلا أن تأثيراته يمكن أن تستهدف خلايا معينة لأن أكسيد النيتريك الذي يتجه في اتجاهات غير مرغوبة يمكن إبطال نشاطه بسرعة بواسطة الهيم والأكسجين وجزيئات الأكسجين التفاعلية. على سبيل المثال، يتفاعل أكسيد النيتريك الذي ينتشر من الخلايا البطانية إلى مجرى الدم مع الهيم المؤكسج في الهيموجلوبين، مما يسهل أكسدة أكسيد النيتريك إلى نترات. كما يتم إبطال نشاط أكسيد النيتريك عن طريق التفاعل مع الأكسجين لتكوين ثاني أكسيد النيتروجين. وكما ذكرنا، يتفاعل أكسيد النيتريك مع الأكسيد الفائق، مما يؤدي إلى تكوين أنواع مؤكسدة شديدة التفاعل، بيروكسينترت. قد تعمل مواد إزالة أنيون أكسيد النيتريك الفائق مثل إنزيم أكسيد ديسميوتاز الفائق على تقليل إنتاج بيروكسينترت، وبالتالي تعزيز فعالية أكسيد النيتريك وإطالة مدة تأثيره.

PHARMACOLOGIC MANIPULATION OF NITRIC OXIDE

متبرعون بأكسيد النيتريك

هي أدوية أولية NO ذات الصلة، سريريًا لإثارة استرخاء العضلات الملساء. مانحات NO أو أنواع NO التي تطلق، NO تُستخدم مانحات NO إلى NO تلقائيًا. غالبًا ما تكون الإنزيمات التي تحول مانحات NO لا تطلق. NO وبالتالي تتطلب التحول البيولوجي من أجل إطلاق المختلفة بالحصول على تأثيرات مختلفة بناءً جزئيًا على الأنسجة التي تمتلك NO غنية بأنواع خلايا معينة، مما يسمح لمانحات NO. المسارات الأيضية التي تحول هذه المانحات إلى

1. النترات العضوية

يتم استقلاب النتروجليسرين (يُسمى أيضًا ثلاثي نترات الجلوسرين)، الذي يوسع الأوردة والشرايين التاجية، إلى أكسيد النيتريك بواسطة ألدهيد ديهيدروجينيز الميتوكوندريا 2، وهو إنزيم غني بالعضلات الملساء الوريدية، وهو ما يفسر التأثير الوعائي الأكثر بروزًا لهذا الجزيء في الأوردة. يؤدي توسع الأوردة إلى تقليل التحميل المسبق للقلب، والذي يفسر مع توسع الشرايين التاجية التأثيرات المضادة للذبحة الصدرية للنتروجليسرين (انظر أيضًا الفصل 12). يتم استقلاب النترات العضوية الأخرى، مثل ثنائي نترات إيزوسوربيد، إلى نوع يطلق أكسيد النيتريك من خلال مسار إنزيمي غير مفهوم جيدًا. على عكس أكسيد النيتريك، فإن النترات العضوية لها تأثيرات أقل أهمية على تراكم الصفائح الدموية، والتي يبدو أنها تفتقر إلى المسارات الإنزيمية اللازمة للتنشيط الأيضي السريع. يُظهر المرضى الذين يتناولون النترات العضوية تحملاً سريعًا أثناء الإعطاء المستمر. قد ينشأ هذا التسامح مع النترات من تكوين أنواع الأكسجين التفاعلية التي تمنع ألدهيد ديهيدروجينيز الميتوكوندريا 2، وتخليق أكسيد النيتريك الداخلي، ومسارات أخرى (انظر الفصل 12)

2. النتريت العضوي

تتطلب النتريعات العضوية، مثل النتريت الأميلي المستخدم في الاستنشاق لعلاج الذبحة الصدرية، تنشيطًا أيضًا أيضًا لإحداث استرخاء الأوعية الدموية، على الرغم من عدم تحديد الإنزيم المسؤول عن ذلك. النتريعات هي موسعات للأوعية الدموية الشريانية ولا تظهر التسامح السريع الذي يظهر مع النترات. يُساء استخدام النتريت الأميلي للحصول على تأثيرات مبهجة ومعززة للجنس، وقد يؤدي الجمع بينه وبين مثبطات الفسفوديستراز، مثل السيلدينافيل، إلى انخفاض ضغط الدم المميت. في الطب السريري، تم استبدال النتريت الأميلي إلى حد كبير بالنترات، مثل النتروجليسرين، والتي يتم تناولها بسهولة أكبر

3. نتروبروسيد الصوديوم

يستخدم نتروبروسيد الصوديوم، الذي يعمل على توسيع الشرايين والأوردة، في خفض الضغط بسرعة في حالات ارتفاع ضغط الدم الشرياني. قد تتضمن عملية التحول الحيوي لنتروبروسيد الصوديوم إلى أكسيد النيتريك تفاعل الثيولات على كريات الدم الحمراء بالإضافة إلى التفاعل مع الهيموجلوبين المؤكسج. تولد هذه العملية خمسة جزيئات سيانيد وجزء أكسيد النيتريك واحد. راجع الفصل 11 لمزيد من التفاصيل

4. لا استنشاق الغاز

يستخدم أكسيد النيتريك نفسه علاجياً في الأطفال الذين يعانون من فشل تنفسي ناتج عن نقص الأكسجين. يؤدي استنشاق أكسيد النيتريك إلى انخفاض مقاومة الشريان الرئوي والضغط وتحسين تدفق الدم إلى المناطق الموهوة من الرئة. في البالغين، يستخدم أكسيد النيتريك المستنشق لعلاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي ونقص الأكسجين الحاد والإنعاش القلبي الرئوي، استناداً إلى أدلة على تحسن قصير المدى في وظائف الرئة. يتم تخزين أكسيد النيتريك المستنشق كمزيج غاز مضغوط مع النيتروجين، والذي لا يتفاعل بسهولة مع أكسيد النيتريك، ثم يتم تخفيفه إلى التركيز المطلوب عند الإعطاء. يمكن أن يتفاعل أكسيد النيتريك مع الأكسجين لتكوين ثاني أكسيد النيتروجين، وهو مهيج رئوي يمكن أن يسبب تدهور وظائف الرئة (انظر الفصل 56). بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يحفز أكسيد والذي لا يرتبط بالأكسجين، Fe^{2+} بدلاً من Fe^{3+} النيتريك تكوين الميثيموغلوبين، وهو شكل من أشكال الهيموغلوبين يحتوي على (انظر أيضًا الفصل 12). لذلك، تتم مراقبة مستويات ثاني أكسيد النيتروجين والميثيموغلوبين أثناء علاج أكسيد النيتريك المستنشق.

تعزيز تأثيرات أكسيد النيتريك الداخلي

الذاتية. ونظرًا لأن التأثير NO الذاتية ولكنها غير كافية والهدف العلاجي هو تكبير تأثيرات NO في بعض الحالات، تحدث إشارات بواسطة الفسفوديستيرازات أو لتضخيم cGMP فقد تم تطوير استراتيجيات لإبطاء تحلل cGMP، هو زيادة مستويات NO الرئيسي لـ cGMP. بحيث يتم توليد المزيد من NO لـ sGC حساسية

1. مثبطات الفوسفوديستيراز

يسمح تثبيط إنزيمات الفسفوديستيراز لـ GMP إلى cGMP بواسطة إنزيمات الفسفوديستيراز، التي تكسر NO تنتهي تأثيرات إشارات بالبقاء لفترة أطول والتراكم إلى مستويات أعلى. يوجد الفسفوديستيراز من النوع 5 في العضلات الملساء الوعائية والرئة وكذلك cGMP المستحثة الأنسجة الأخرى وهو غني بشكل خاص في الجسم الكهفي للقضيب. تسمح مثبطات مثل السيلدينافيل بارتفاعات في هذه الأنسجة (انظر الفصل 12) cGMP لتحقيق مستويات أعلى من السيتوبلازم وتؤدي إلى إطالة مدة ارتفاعات NO بواسطة غير الكافي بخلاف ذلك ليكون له تأثيرات فسيولوجية أكثر وضوحًا NO يمكن أن يسمح هذا بإنتاج

2. sGC محفزات

sGC، مباشرة بـ vericiguat و riociguat مثل sGC ترتبط محفزات cGMP عن طريق زيادة تخليق NO يمكن أيضًا تعزيز إشارات المصنوع NO تعزيز تأثيرات sGC وبالتالي يمكن لمحفزات cGMP وتعزيز معدلات تخليق NO مع sGC مما يتسبب في زيادة تقارب في قصور Vericiguat لعلاج أشكال معينة من ارتفاع ضغط الدم الرئوي. تمت الموافقة على استخدام Riociguat داخليًا. يستخدم من الجهد القلبي لضخ الدم عبر الرئتين vericiguat القلب بسبب قدرته على توسيع الشرايين الرئوية. بهذه الطريقة، يقلل

مثبطات تخليق أكسيد النيتريك

لم تظهر فعاليتها في أي NOS على الرغم من أن العديد من الأمراض ترتبط بالإنتاج المفرط لأكسيد النيتريك، إلا أن مثبطات إنزيم في الإبتان والأمراض الالتهابية مثل التهاب المفاصل. ومع ذلك، لم تظهر تجربة iNOS تجربة سريرية حتى الآن. يُرى تحفيز إنزيم فعالية في الإبتان، ربما بسبب تثبيط التأثيرات المفيدة لإنزيمات NOS يستهدف جميع أشكال إنزيم NOS سريرية باستخدام مثبط إنزيم الانتقائية أيضًا في إظهار فائدة في علاج الألم الالتهابي وأنواع مختلفة من التهاب المفاصل iNOS فشلت مثبطات إنزيم eNOS.

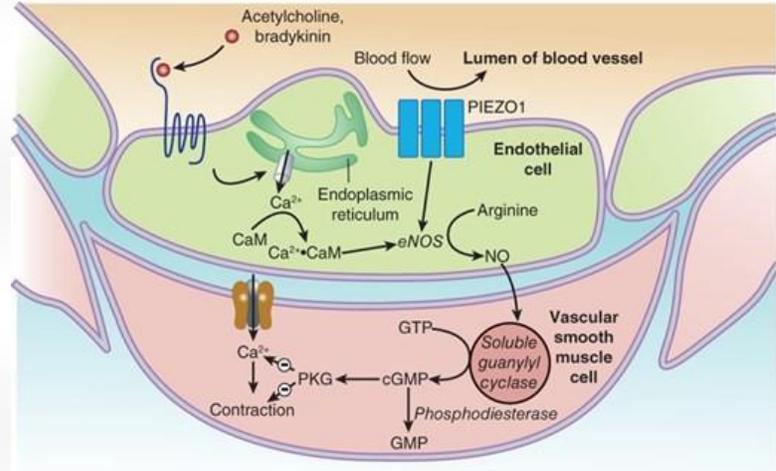
NITRIC OXIDE IN DISEASE

VASCULAR EFFECTS

هو منظم رئيسي لتوتر العضلات الملساء الوعائية وضغط الدم. إن قوة القص التي يسببها تدفق الدم على طول جدار الأوعية NO يؤدي هذا المسار التوازني إلى توسع الأوعية. eNOS عن طريق تحريض فسفرة NO الدموية هي المحفز الرئيسي لتنشيط تخليق الدموية وانخفاض معدل تدفق الدم. تعمل العديد من موسعات الأوعية الدموية المعتمدة على البطانة، مثل الأستيل كولين إلى NO ينتشر. NO والبراديكينين، عن طريق زيادة مستويات الكالسيوم داخل الخلايا في الخلايا البطانية، مما يؤدي أيضًا إلى تخليق eNOS العضلات الملساء الوعائية، مما يؤدي إلى استرخاء الأوعية الدموية (الشكل 19-2). تظهر الفئران التي تم فيها تعطيل جين هو منظم أساسي لضغط الدم في eNOS زيادة في توتر الأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم الشرياني المتوسط، مما يشير إلى أن الحيوانات.

الشكل 19-2

تنظيم استرخاء الأوعية الدموية بواسطة أكسيد النيتريك المشتق من الخلايا البطانية. تتسبب موسعات الأوعية الدموية الذاتية، مثل من الشبكة الإندوبلازمية في الخلايا البطانية للمعية إلى السيتوبلازم. يرتبط (Ca^{2+}) الأستيل كولين والبراديكينين، في تدفق الكالسيوم مما يؤدي إلى تخليق، (eNOS) الذي ينشط إنزيم أكسيد النيتريك المشتق من الخلايا البطانية، (CaM) الكالسيوم بالكموديولين المنشطة ميكانيكيًا، والتي تعزز PIEZO1 أكسيد النيتريك من اللارجينين. تعمل قوى القص الناتجة عن تدفق الدم على تنشيط قناة تنشيط أكسيد النيتريك المشتق من الخلايا البطانية عن طريق الفسفرة. ينتشر أكسيد النيتريك في الخلايا العضلية الملساء، حيث من ثلاثي فوسفات الغوانوزين (cGMP) ينشط إنزيم غوانيليل سيكليز القابل للدوبان وتخليق أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي مما يؤدي إلى انخفاض عام في تدفق الكالسيوم، وتثبيط تقلص العضلات، (PKG) G وينشط بروتين كيناز cGMP يرتبط. (GTP) بواسطة cGMP أيضًا حجب مسارات أخرى تؤدي إلى تقلص العضلات. يتم إنهاء إشارات PKG المعتمد على الكالسيوم. يمكن ل GMP إلى cGMP الفسفوديستيرازات، والتي تحول



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill, All rights reserved.

بالإضافة إلى كونه موسعًا للأوعية الدموية ومنظمًا لضغط الدم، فإن أكسيد النيتريك له أيضًا تأثيرات مضادة للتخثر. تحتوي كل من لتثبيط تنشيط الصفائح الدموية، وهو NOcGMP الذي يعمل عبر مسار eNOS، الخلايا البطانية والصفائح الدموية على إنزيم المحفز لتكوين الجلطات. في أمراض مثل مرض السكري، تكون الخلايا البطانية غير قادرة على العمل وتنتج مستويات منخفضة من أكسيد النيتريك، مما يؤدي إلى زيادة ميل الصفائح الدموية إلى وظائف غير طبيعية والتخثر. قد يكون لأكسيد النيتريك تأثير مثبط إضافي على تخثر الدم من خلال تعزيز انحلال الفيبرين من خلال التأثير على البلازمينوجين

الرئيسية المضادة لتصلب الشرايين تثبيط تكاثر وهجرة NO من تصلب الشرايين من خلال عدة آليات. وتتضمن آلية NO كما يحمي خلايا العضلات الملساء الوعائية. وفي النماذج الحيوانية، يمكن منع تكاثر العضلة الداخلية بعد رآب الأوعية الدموية عن طريق المنتج بواسطة الخلايا البطانية من التعبير عن NO كما يقلل NO. وعن طريق استنشاق NOS، وعن طريق نقل جين NO، متبرعين بـ جزيئات الالتصاق على سطح الخلايا البطانية. وهذا يضعف التصاق الخلايا الوحيدة والكريات البيضاء بالخلايا البطانية، وهي خطوة أيضًا تأثيرًا مضادًا للأكسدة، يمنع أكسدة NO مبكرة في تطور اللويحات التصليبية. وقد يشمل التأثير المضاد لتصلب الشرايين ل البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة وبالتالي يمنع أو يقلل من تكوين خلايا الرغوة في جدار الأوعية الدموية. كما يتم تقليل تكوين . إن أهمية مثبطات إنزيم NO اللويحات عن طريق تقليل نفاذية الخلايا البطانية للبروتينات الدهنية اعتمادًا على

SEPTIC SHOCK

الإنتان هو استجابة التهابية جهازية ناجمة عن العدوى. تعمل مكونات السموم الداخلية من جدار البكتيريا جنبًا إلى جنب مع عامل في الخلايا البلعمية والعدلات والخلايا التائية، بالإضافة إلى iNOS الناتج داخليًا وغيره من السيتوكينات على تحفيز تخليق α نخر الورم الخلايا الكبدية وخلايا العضلات الملساء والخلايا البطانية والأرومات الليفية. يُعتقد منذ فترة طويلة أن هذا التوليد الواسع النطاق لـ

يساهم في انخفاض ضغط الدم المبالغ فيه والصدمة وفي بعض الحالات الوفاة. على الرغم من أن انخفاض ضغط الدم ينخفض NO لا تؤدي إلى تحسن عام في البقاء على NOS في النماذج الحيوانية (الجدول 3-19)، فإن مثبطات NOS أو انعكس بواسطة مثبطات قيد الحياة لدى المرضى المصابين بإنتان الجرام سالب، على الرغم من بعض التحسن في انخفاض ضغط الدم. قد يشير غياب الفائدة عدم قدرة مثبطات NOS ليس وسيطاً مرضياً رئيسياً في الإنتان. وبدلاً من ذلك، قد يعكس عدم وجود فائدة من مثبطات NO إلى أن NOS أو أشكال eNOS المتماثلة، وبالتالي فقدان التأثيرات المفيدة لـ NOS المستخدمة في هذه التجارب على التمييز بين أشكال NOS المتماثلة الأخرى.

الجدول 3-19

بعض مثبطات تخليق أو عمل أكسيد النيتريك

Inhibitor	Mechanism	Comment
N ω -Monomethyl-L-arginine (L-NMMA)	Competitive inhibitor, binds arginine-binding site in NOS	Nonselective NOS inhibitor
N ω -Nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)	Competitive inhibitor, binds arginine-binding site in NOS	Nonselective NOS inhibitor
7-Nitroindazole	Competitive inhibitor, binds both tetrahydrobiopterin and arginine-binding sites in NOS	Partially selective for NOS-1 in vivo
Methylene blue	Inhibits soluble guanylyl cyclase	
Hemoglobin	NO scavenger	

أكسيد النيتريك سينثيز، NOS.

INFECTION & INFLAMMATION

إن أكسيد النيتريك له دور مفيد وآخر ضار في الاستجابة المناعية للمضيف وفي الالتهاب. إن استجابة المضيف للعدوى أو الإصابة تتضمن تجنيد الكريات البيضاء وإطلاق وسطاء الالتهاب، مثل عامل نخر الورم والإنترلوكين 1. وهذا يؤدي إلى زيادة ملحوظة في

الناتج NO وتأثيراته التوسعية المباشرة للأوعية الدموية، وآليات أخرى، يساهم COX2 مستويات ونشاط إنزيم . من خلال تأثيره على أثناء الالتهاب في الاحمرار، و نفاذية الأوعية الدموية، والوذمة اللاحقة المرتبطة بالالتهاب الحاد

ومع ذلك، في كل من الحالات الالتهابية الحادة والمزمنة، قد يؤدي إنتاج أكسيد النيتريك لفترات طويلة أو مفرطة إلى تفاقم إصابة الأنسجة. في الواقع، تُظهر آفات الصدفية، وظهارة مجرى الهواء في الربو، وآفات الأمعاء الالتهابية لدى البشر مستويات مرتفعة من المستمر قد يساهم في نشوء المرض. وعلاوة على ذلك، تُظهر هذه الأنسجة iNOS مما يشير إلى أن تحريض، iNOS أكسيد النيتريك و أيضًا مستويات متزايدة من النيتروتيروسين، مما يشير إلى تكوين مفرط للبيروكسينترت. في العديد من النماذج الحيوانية لالتهاب المفاصل، يؤدي زيادة إنتاج أكسيد النيتريك عن طريق مكملات لارجينين الغذائية إلى تفاقم التهاب المفاصل، في حين يُرى الحماية مع وبالتالي، قد يكون لتثبيط مسار أكسيد النيتريك تأثير مفيد على مجموعة متنوعة من الأمراض الالتهابية الحادة. iNOS. مثبطات والمزمنة.

THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

دورًا مهمًا في الجهاز العصبي المركزي باعتباره ناقلًا عصبيًا (انظر الفصل 21). على عكس النواقل الكلاسيكية مثل NO يلعب الغلوتامات أو الدوبامين، والتي يتم تخزينها في الحويصلات المشبكية وإطلاقها في الشق المشبكي عند اندماج الحويصلة، لا يتم تخزين في المواقع ما بعد المشبكية في الخلايا NO بل يتم تصنيعه عند الطلب وينتشر على الفور إلى الخلايا المجاورة. يتم تحفيز تخليق NO، في nNOS لمستقبل الغلوتامات، مما يؤدي إلى تدفق الكالسيوم وتنشيط NMDA العصبية، والأكثر شيوعًا عند تنشيط النوع الفرعي موجودًا أيضًا ويتم تنشيطه بواسطة مسارات الناقل العصبي التي تؤدي إلى تدفق eNOS العديد من الأنواع الفرعية العصبية، يكون الذي تم تصنيعه بعد المشبك كرسول رجعي وينتشر إلى الطرف قبل المشبكي لتعزيز كفاءة إطلاق الناقل NO الكالسيوم. قد يعمل العصبي، وبالتالي تنظيم اللدونة المشبكية، وهي عملية تقوية المشبك التي تكمن وراء التعلم والذاكرة. نظرًا لأن التنشيط غير الطبيعي يرتبطان بالموت العصبي الناتج عن الإثارة السامة في العديد من الأمراض العصبية، بما في ذلك NO والتخليق المفرط لـ NMDA لمستقبلات قد يقلل من الضرر العصبي في NOS في ذلك السكتة الدماغية والتصلب الجانبي الضموري ومرض باركنسون، فإن العلاج بمثبطات، وهو ما قد يعكس عدم انتقائية المثبطات، NOS هذه الحالات. ومع ذلك، لم تدعم التجارب السريرية بوضوح أي فائدة من تثبيط eNOS مما يؤدي إلى تثبيط التأثيرات المفيدة لـ

THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM

على نطاق واسع في الأنسجة الطرفية، وخاصة الجهاز الهضمي والجهاز (NANC) تنتشر الخلايا العصبية غير الأدرينالية وغير الكولينية تفرز NANC ويبدو أن بعض الخلايا العصبية، NANC هو الوسيط لبعض أفعال NO التناسلي (انظر الفصل 6). تشير أدلة كبيرة إلى أن استرخاء العضلات الملساء في NO؛ يعزز NANC من الخلايا العصبية NO يُعتقد أن الانتصاب القضيب يحدث بسبب إطلاق NO. تمنع الانتصاب الناجم عن تحفيز العصب NOS الأجسام الكهفية - العامل المبدئي في انتصاب القضيب - وقد ثبت أن مثبطات cGMP عن طريق تثبيط تحلل NO الحوضي في الفئران. أحد الأساليب الراسخة في علاج ضعف الانتصاب هو تعزيز تأثير إشارات

الموجود في العضلات الملساء للأجسام الكهفية باستخدام أدوية مثل السيلدينافيل (PDE الشكل 5 من) بواسطة الفسفوديستيراز والتادالافيل والفاردينافيل (انظر الفصل 12).

RESPIRATORY DISORDERS

يتم إعطاء أكسيد النيتريك عن طريق الاستنشاق للمواليد الجدد الذين يعانون من فشل تنفسي ناتج عن نقص الأكسجين ومرتبطة بارتفاع ضغط الدم الرئوي. العلاج الحالي لخلل شديد في تبادل الغازات لدى المواليد الجدد هو الأكسجين الغشائي خارج الجسم والذي لا يؤثر بشكل مباشر على ضغوط الأوعية الدموية الرئوية. يعمل استنشاق أكسيد النيتريك على توسيع الأوعية، (ECMO) الرئوية، مما يؤدي إلى انخفاض مقاومة الأوعية الدموية الرئوية وانخفاض ضغط الشريان الرئوي. كما يعمل أكسيد النيتريك المستنشق على تحسين الأكسجين عن طريق تقليل عدم التوافق بين التهوية والتروية في الرئة. يؤدي استنشاق أكسيد النيتريك إلى توسع الأوعية الرئوية في مناطق الرئة ذات التهوية الأفضل، وبالتالي إعادة توزيع تدفق الدم الرئوي بعيدًا عن المناطق سيئة التهوية. لا يمارس استنشاق أكسيد النيتريك عادةً تأثيرات واضحة على الدورة الدموية الجهازية. وقد ثبت أيضًا أن أكسيد النيتريك المستنشق يحسن وظائف القلب والرئة لدى المرضى البالغين الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الرئوي.

إن أحد الأساليب الإضافية لعلاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي هو تعزيز تأثير أكسيد النيتريك في الأوعية الدموية الرئوية. وبسبب إثراء إنزيم فوسفوديستيراز 5 في الأوعية الدموية الرئوية، فإن مثبطات إنزيم فوسفوديستيراز 5 مثل السيلدينافيل والتادالافيل تحفز توسع الأوعية الدموية وتخفيضات ملحوظة في ارتفاع ضغط الدم الرئوي (انظر أيضًا الفصلين 12 و17). وعلى نحو مماثل، فإن إثراء إنزيم في ارتفاع ضغط riociguat مثل عقار sGC في العضلات الملساء للأوعية الدموية الرئوية يفسر التأثيرات المفيدة لمحفزات إنزيم sGC الدم الرئوي.



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Nitric oxide	INOmax

REFERENCES

Chen Z, Stamler JS: التنشيط الحيوي للنيتروجليسرين بواسطة ألدهيد ديهيدروجينيز الميتوكوندريا. Trends Cardiovasc Med 200616:259. [PubMed: 17055381]

Griffiths MJ, Evans TW: 353:2683؛2005 مجلة الطب الإنجليزية لدى البالغين. العلاج بأكسيد النيتريك المستنشق. [PubMed: 16371634]

Guix FX et al: علم وظائف الأعضاء وعلم الأمراض لأكسيد النيتريك في الدماغ. Prog Neurobiol 200576:126. [PubMed: 16115721]

Lundberg JO, Weitzberg E: إشارات أكسيد النيتريك في الصحة والمرض. Cell 2022185:2853. [PubMed: 35931019]

Moncada S, Higgs EA: اكتشاف أكسيد النيتريك ودوره في علم الأحياء الوعائي. Br J Pharmacol 2006147:S193. [PubMed: 16402104]

Annunzio S, et al: نابولي سي، إجنارو إل جيه: الأدوية التي تطلق أكسيد النيتريك. Annu Rev Pharmacol Toxicol 200343:97. [PubMed: 12540742]

Paige JS, Jaffrey, SR: التلاعب الدوائي بإشارات أكسيد النيتريك: استهداف ثنائيات أكسيد النيتريك وتفاعلات البروتين البروتيني. Curr Topics Med Chem 20077:97.

Wimalawansa SJ: دليل جديد على مؤشرات علاجية جديدة. رأي الخبراء. Pharmacother 20089:1935. [PubMed: 18627331]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسري، الطبعة السادسة عشر

الفصل العشرون: الأدوية المستخدمة في علاج الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن

نيراف ر. باكثا؛ يوجين تشو

CASE STUDY

دراسة الحالة

في منتصف سبتمبر/أيلول، حضرت فتاة تبلغ من العمر 14 عاماً تعاني من تاريخ مرضي بالربو يتطلب علاجاً يومياً بالكورتيكوستيرويدات المستنشقة، كما تعاني من حساسية تجاه عث الغبار المنزلي والقطط والأعشاب والحشائش، إلى قسم الطوارئ، حيث أبلغت عن إصابتها بنزلة برد حديثة تعقدت بسبب ضيق التنفس المتفاقم والصفير المسموع أثناء الشهيق والزفير. تبدو الفتاة خائفة وترفض الاستلقاء ولكنها ليست زرقاء اللون. يبلغ معدل نبضها 120 نبضة في الدقيقة، ومعدل تنفسها 32/دقيقة. وتقول والدتها إنها استخدمت جهاز استنشاق ألبوتيرول عدة مرات في اليوم خلال الأيام الثلاثة الماضية ومرتين خلال الليلة السابقة وأخذت نفثتين إضافيتين في طريقها إلى قسم الطوارئ، لكن والدتها تقول إن "جهاز الاستنشاق لم يساعدها على ما يبدو، لذا أخبرتها بعدم تناول المزيد". ما هي التدابير الطارئة التي ينبغي اتخاذها؟ وكيف ينبغي تغيير طريقة إدارتها على المدى الطويل؟

لقد أدى الارتفاع المستمر في انتشار الربو على مدى السنوات الستين الماضية إلى تحوله إلى مرض شائع بشكل غير عادي* والأسباب وراء هذه الزيادة. الأكثر وضوحاً بين الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 18 عاماً، والمشاركة في جميع المجتمعات الحديثة "المتغربنة". غير مفهومة بشكل جيد. وتشير التقديرات العالمية إلى أن عدد الأفراد المصابين بالربو يبلغ 300 مليون. وفي الولايات المتحدة وحدها، يعاني 177 مليون بالغ (74% من السكان) و63 مليون طفل (86% من السكان) من الربو. وتتسبب هذه الحالة في 105 مليون زيارة للمرضى الخارجيين، و18 مليون زيارة لأقسام الطوارئ، و439 ألف حالة دخول إلى المستشفى كل عام. وإذا أخذنا في الاعتبار انتشار المرض، فإن معدل الوفيات السنوي في الولايات المتحدة منخفض. حوالي 3500 حالة وفاة. ولكن العديد من هذه الوفيات تعتبر قابلة للوقاية، ولم يتغير العدد كثيراً على الرغم من التحسينات في العلاج. يؤثر انتشار الربو ومعدل الوفيات به بشكل غير متناسب على الأمريكيين السود، ويرجع ذلك على الأرجح إلى عدم القدرة على الوصول إلى الرعاية الصحية، والتعرضات البيئية (مثل التلوث)، والعنصرية، والعوامل البيولوجية

تتمثل السمات السريرية للربو في نوبات متكررة من ضيق التنفس وضيق الصدر والصفير، وغالباً ما تكون مصحوبة بالسعال. ومن السمات المرضية الفسيولوجية المميزة للربو تضيق موسع وقابل للعكس في مجاري الهواء القصبية وزيادة ملحوظة في استجابة الشعب الهوائية للمثيرات المستنشقة. ومن السمات المرضية للربو التهاب الغشاء المخاطي القصبي الليمفاوي الحمضي. وتصاحب هذه التغيرات أحياناً "إعادة تشكيل" جدار الشعب الهوائية، مع سماكة الصفيحة الشبكية تحت الظهارة وفرط تنسج الأوعية الدموية القصبية والعضلات الملساء والغدد الإفرازية والخلايا الكأسية

في حالات الربو الخفيفة، لا تظهر الأعراض إلا بشكل متقطع، كما يحدث عند التعرض لمسببات الحساسية أو مهيجات مجرى الهواء مثل تلوث الهواء أو دخان التبغ، أو عند ممارسة الرياضة، أو بعد الإصابة بعدوى الجهاز التنفسي العلوي الفيروسية. وترتبط الأشكال الأكثر شدة من الربو بأعراض أكثر تواتراً وشدة، وخاصة في الليل. ويؤدي تضيق مجرى الهواء المزمن إلى ضعف تنفسي مستمر، يتخلله

تفاقم دوري للربو يتميز بتفاقم حاد للأعراض. وترتبط هذه النوبات في أغلب الأحيان بالعدوى التنفسية الفيروسية وتتميز بانسداد شديد لتدفق الهواء بسبب الانقباض الشديد للعضلات الملساء في مجرى الهواء، وتسرب السدادات المخاطية في تجويف مجرى الهواء، وزيادة سماكة الغشاء المخاطي القصبي بسبب الوذمة وتسلل الخلايا الالتهابية. ويتسع طيف شدة الربو، ويتم تصنيف المرضى على أساس مجالين: الضعف والمخاطر. وتستند مقاييس الضعف إلى تواتر وشدة الأعراض، وشدة انسداد تدفق الهواء في اختبار وظائف الرئة، وكثافة العلاج المطلوب للحفاظ على السيطرة على الربو. تعتمد مقاييس المخاطر على قابلية المريض لتفاقم الربو واستنادًا إلى مقاييس الضعف، يمكن تصنيف المرضى على أنهم مصابون بربو "متقطع خفيف" أو "مستمر خفيف" أو "مستمر متوسط" أو "مستمر شديد"، ولكن سيتم تصنيفهم في فئة أكثر شدة إذا كان تاريخهم يشير إلى أنهم عرضة لتفاقمات متكررة أو شديدة ("معرضون لتفاقم الربو" مقابل "مقاومون لتفاقم الربو"). تشمل عوامل الخطر لتفاقم الربو وجود تاريخ من تفاقم الربو مرة أو أكثر في العام السابق، وانخفاض وظائف الرئة، وعدم الالتزام بالأدوية أو تقنية الاستنشاق غير الصحيحة، والتدخين، وزيادة الخلايا الحمضية في البلغم أو الدم.

حتى وقت قريب، كان يُنظر إلى النطاق الكامل لشدة الربو على أنه قابل للعلاج بشكل كبير، لأن العلاجات للتخفيف السريع من أعراض تضيق القصبات الهوائية الحاد ("المسكنات قصيرة المدى") والعلاجات لتقليل الأعراض والوقاية من النوبات، وخاصة باستخدام الاستنشاق

ولقد أثبتت الدراسات السريرية العشوائية الكبيرة المصممة جيداً، والتجارب السريرية العملية، والدراسات الرصدية، والمراجعات المستندة إلى الأدلة، أن استمرار ارتفاع تكاليف الرعاية الطبية للربو، والتي ترجع إلى حد كبير إلى تكاليف أقسام الطوارئ وعلاج المستشفيات من تفاقم الربو، يعكس عدم الاستفادة الكاملة من العلاجات المتاحة. وقد نشأ إعادة النظر في هذا الرأي نتيجة للاعتراف بأن مصطلح "الربو" ينطبق على مجموعة متنوعة من الاضطرابات المختلفة التي تشترك في السمات السريرية المشتركة ولكنها تختلف اختلافاً جوهرياً في الآليات المرضية الفسيولوجية. وعلى هذا فقد تحول الاهتمام إلى إمكانية وجود أنماط مختلفة من الربو، بعضها أقل استجابة للعلاجات الأساسية الحالية لعلاج الربو. ويمكن تلخيص النظرة الحالية لعلاج الربو على النحو التالي: إن العلاجات المستخدمة بشكل شائع في الوقت الحاضر فعالة بالفعل في علاج الشكل الأكثر شيوعاً من المرض، كما يظهر لدى الأطفال والشباب. المصابين بالربو التحسسي، ولكن هناك أنماط أخرى من الربو تكون هذه العلاجات أقل فعالية معها، وتمثل حاجة طبية غير ملبية وبناءً على ذلك، يستعرض هذا الفصل أولاً الفسيولوجيا المرضية لأكثر أشكال الربو شيوعاً (الربو التحسسي الكلاسيكي) والأساسيات الدوائية للعوامل المستخدمة في علاجه. ويتبع ذلك مناقشة الأشكال أو الأنماط الظاهرية المختلفة للربو والجهود المبذولة لتطوير علاجات فعالة لها.

PATHOGENESIS OF ASTHMA

والذي يتم إنتاجه استجابة للتعرض لبروتينات غريبة، مثل (IgE) إن الربو التحسسي الكلاسيكي يعتبر ناتجاً عن الجلوبيولين المناعي تلك الموجودة في عث الغبار المنزلي، والصراصير، ووبر الحيوانات، والعفن، وحبوب اللقاح. وتعتبر هذه المواد مسببات للحساسية لدى الأشخاص المعرضين لها. إن الميل إلى إنتاج الأجسام المضادة من نوع IgE على أساس تحفيزها لإنتاج الأجسام المضادة من نوع IgE، يتم تحديده جزئياً على الأقل وراثياً، ويتجمع الربو مع أمراض الحساسية الأخرى (التهاب الأنف التحسسي، والتهاب الجلد التأتبي IgE على الخلايا (FCεR1) وحساسية الطعام) في مجموعات عائلية. وبمجرد إنتاجه، يرتبط الجلوبيولين المناعي بمستقبلات عالية الألفة البدينية في الغشاء المخاطي للمجرى الهوائي (الشكل 20-1)، بحيث يؤدي التعرض مرة أخرى لمسببات الحساسية إلى إطلاق الوسطاء D4 وC4 المخزنة في حبيبات الخلايا البدينية وتوليف وإطلاق وسطاء آخرين. إن الهيستامين والتريبتاز واللوكوترينات التي يتم إطلاقها تسبب انقباض العضلات الملساء وتسرب الأوعية الدموية المسؤولة عن الانقباض القصبي D2 والبروستاجلاندين، الحاد في "الاستجابة الربوية المبكرة". وغالباً ما يتبع هذه الاستجابة بعد 3-6 ساعات مرحلة ثانية أكثر استدامة من الانقباض القصبي، وهي "الاستجابة الربوية المتأخرة"، والتي ترتبط بتدفق الخلايا الالتهابية إلى الغشاء المخاطي القصبي وزيادة في تفاعل القصبات بشكل مميز، وخاصة T2 الهوائية. ويُعتقد أن هذه الاستجابة المتأخرة ترجع إلى السيتوكينات التي تنتجها الخلايا الليمفاوية بواسطة الخلايا IgE و5 و13. ويُعتقد أن هذه السيتوكينات تجتذب وتنشط الخلايا الحمضية، وتحفز إنتاج 4 (IL) الإنترلوكينات وتحفز إنتاج المخاط بواسطة الخلايا الظهارية القصبية. ليس من الواضح ما إذا كانت الخلايا الليمفاوية أو الخلايا البدينية B الليمفاوية في الغشاء المخاطي للمجرى الهوائي هي المصدر الأساسي للوسطاء المسؤولين عن الاستجابة الالتهابية المتأخرة، ولكن فوائدها العلاج بالكورتيكوستيرويدات تعزى إلى تثبيطها لإنتاج السيتوكينات المسببة للالتهابات في مجرى الهواء واستجابة الخلايا الظهارية للمجرى الهوائي لها.

الذي يرتبط بالخلايا البدينة في الغشاء، IgE نموذج مفاهيمي للتسبب المناخي في الربو. يؤدي التعرض لمسببات الحساسية إلى تخليق المخاطي للمجرى الهوائي. عند إعادة التعرض لمسببات الحساسية، يؤدي تفاعل الأجسام المضادة للمستضد على أسطح الخلايا، C4 (LT) والليوكوترين، (PGD2) D2 البدينة إلى إطلاق وسطاء الحساسية المفرطة: الهيستامين، والتريبتاز، والبروستاجلاندين. تثير هذه العوامل تقلص العضلات للمساء للمجرى الهوائي، مما يتسبب في انخفاض فوري (PAF) وعامل تنشيط الصفائح الدموية يؤدي إعادة التعرض لمسببات الحساسية أيضًا إلى تخليق وإطلاق مجموعة متنوعة (FEV1) في حجم الزفير القسري في ثانية واحدة (TNF) وعامل نخر الورم، (GMCSF) و 5، وعامل تحفيز مستعمرات الخلايا الحبيبية البلعمية 4 (IL) من السيتوكينات: الإنترلوكينات من الخلايا التائية والخلايا البدينة. وتعمل هذه السيتوكينات بدورها على جذب وتنشيط الخلايا الحمضية (TGF) وعامل نمو الأنسجة والبروتياز، وعامل تنشيط (MBP) والبروتين الأساسي الرئيسي، (ECP) والعدلات، والتي تشمل منتجاتها البروتين الكاتيوني الحمضي الصفائح الدموية. وتتسبب هذه الوسائط في حدوث الوذمة، وفرط إفراز المخاط، وتقلص العضلات للمساء، وزيادة التفاعل القسبي. بعد 3 إلى 6 ساعات من التعرض FEV1 المرتبط بالاستجابة الربوية المتأخرة، والتي يُشار إليها بانخفاض ثانٍ في

إن أحد القيود الرئيسية التي تعترض هذا المفهوم التقليدي للربو باعتباره مرضاً تحسسياً هو أنه لا ينطبق إلا على مجموعة فرعية من مرضى الربو، أولئك الذين لديهم أدلة على وجود حساسية. ويمثل الربو التحسسي نسبة كبيرة من حالات الربو التي تتطور في مرحلة الطفولة، ولكن نسبة أصغر من حالات الربو التي تبدأ في مرحلة البلوغ. ويتضح هذا من خلال استخدام مصطلحات معدلة لوصف الربو في مرضى مختلفين، مثل "الربو الخارجي" مقابل "الربو الداخلي"، و"الربو الحساس للأسبرين"، و"الربو الذي يبدأ في مرحلة البلوغ"، و"الربو ما بعد الفيروسي"، و"الربو المرتبط بالسمنة". ويفشل نموذج تحدي المواد المسببة للحساسية في تفسير جميع وتنشيط تحلل الخلايا IgE سمات الحالة حتى في مرضى الربو التحسسيين. وهناك العديد من المسارات والآليات الأخرى غير إنتاج البدينة تشارك في تطور مرض الربو (الشكل 2-20)، ولا تنجم معظم نوبات الربو عن استنشاق المواد المسببة للحساسية، بل عن طريق العدوى التنفسية الفيروسية. يمكن أن يحدث تشنج القصبات الهوائية الربوي أيضًا بسبب منبهات غير مسببة للحساسية مثل رذاذ الماء المقطر، والتمارين الرياضية، والهواء البارد، ودخان السجائر، وثاني أكسيد الكبريت. يُوصف هذا الميل إلى الإصابة بتشنج القصبات الهوائية عند مواجهة منبهات غير مسببة للحساسية - والتي يتم تقييمها عن طريق قياس الانخفاض في التدفق الزفيري الأقصى الناجم عن استنشاق تركيزات متزايدة بشكل متسلسل من الميثاكوولين الكولينيني المستنشق في الرذاذ - بأنه "فرط تفاعل القصبات الهوائية". يُعتبر هذا سمة أساسية للربو لأنه منتشر تقريبًا بين مرضى الربو، وترتبط درجته تقريبًا بالشدة السريرية للمرض.

الآلية الالتهابية للربو. تطلق الخلايا الظهارية في مجرى الهواء المعرضة لمحفزات التنشيط، بما في ذلك المواد المسببة للحساسية إلى العقد الليمفاوية المصرفة، حيث تقدم (DC) والفيروسات والمواد المهيجة، السيتوكينات التي تعزز تعبئة الخلايا الشجرية ثم تحفز هذه الخلايا التائية التحول إلى فئة الخلايا البائية والنضج إلى CD4. المستضدات وبالتالي تنشط الخلايا التائية الساذجة

تهاجر الخلايا التائية 2 أيضًا إلى الغشاء المخاطي تحت الظهاري في مجرى الهواء، حيث تطلق IgE خلايا البلازما، والتي تنتج والتي تحفز تنسج الخلايا الكأسية وإنتاج المخاط، وتعمل كيميوكين للخلايا الحمضية، IL13 أو IL5 السيتوكينات الالتهابية مثل على الخلايا البدنية تحت FcεRI غير المرتبط الذي تفرزه الخلايا البلازمية بمستقبل IgE والخلايا البدنية والخلايا القاعدية. يرتبط، المخاطية والخلايا القاعدية، وعندما يرتبط بمستضد، فإنه يحفز إطلاق وسطاء مسبق التكوين مثل الهيستامين والليوكوترينات، الالتهاب من النوع 2 في الربو - موجود في معظم الحالات: Fahy JV: فضلاً عن إطلاق السيتوكينات الالتهابية. (أعيد إنتاجه بإذن من Nat Rev. وعائب في كثير منها Immunol 2015 5765:(1)15)

إن الآليات الكامنة وراء فرط تفاعل القصبات الهوائية غير مفهومة بشكل كامل ولكن يبدو أنها مرتبطة بالتهاب الغشاء المخاطي للمجرى الهوائي. ويعود الفضل في منع زيادة تفاعل القصبات الهوائية المرتبطة بالاستجابة الربوية المتأخرة إلى النشاط المضاد (ICS) للالتهابات الذي يوفره علاج الكورتيكوستيرويدات المستنشقة

أيًا كانت الآليات المسؤولة عن فرط نشاط الشعب الهوائية، فإن انقباض الشعب الهوائية في حد ذاته لا ينشأ فقط من التأثير المباشر للوسطاء المنطلقين، بل وأيضاً من تنشيطهم للمسارات العصبية. ويتضح هذا من فعالية مضادات مستقبلات المسكارين، التي لا تؤثر بشكل مباشر على انقباض العضلات الملساء، في تثبيط انقباض الشعب الهوائية الناجم عن استنشاق المواد المسببة للحساسية ومهيجات مجرى الهواء

إن الفرضية التي يقترحها هذا النموذج المفاهيمي. أن التشنج القصبي الربوي ينتج عن مزيج من إطلاق الوسطاء والمبالغة في الاستجابة لتأثيراتهم. تتنبأ بأن الأدوية ذات أنماط العمل المختلفة قد تعالج الربو بفعالية. وقد يتم عكس التشنج القصبي الناجم عن المرتبطة بالخلايا البدنية (أجسام IgE التعرض لمسببات الحساسية أو منعه، على سبيل المثال، من خلال الأدوية التي تقلل من كمية أو تمنع، (IL5 أجسام مضادة ل) أو تقلل من عدد ونشاط الخلايا الحمضية في الغشاء المخاطي للمجرى الهوائي، (IgE مضادة ل أو تمنع تحلل الخلايا البدنية (الكرومولين أو النيدوكروميل، أو العوامل، (IL4α أجسام مضادة لمستقبلات) IL13 أو IL4 مستقبلات المقيدة للودي، أو حاصرات قنوات الكالسيوم)، أو تمنع عمل المنتجات التي يتم إطلاقها (مضادات الهيستامين ومضادات مستقبلات (IL13 ومضادات IL5 مضادات) الليكوترين)، أو تتداخل مع عمل السيتوكينات الالتهابية إن الأدوية الأخرى التي قد نتوقع أن تكون فعالة في جميع أشكال الربو هي تلك التي تعمل على استرخاء العضلات الملساء في مجرى الهواء (العوامل المحاكية للودي، مثبطات الفسفوديستيراز) أو تمنع تأثير الأستيل كولين المنطلق من الأعصاب الحركية المبهممة (مضادات المسكارين، والتي توصف أيضًا بالعوامل المضادة للكولين).

نشكر الدكتور جوشوا جالانتر والدكتور هومر بوشي على مساهمتهما في الإصدارات السابقة من هذا الفصل*

BASIC PHARMACOLOGY OF AGENTS USED IN THE TREATMENT OF ASTHMA

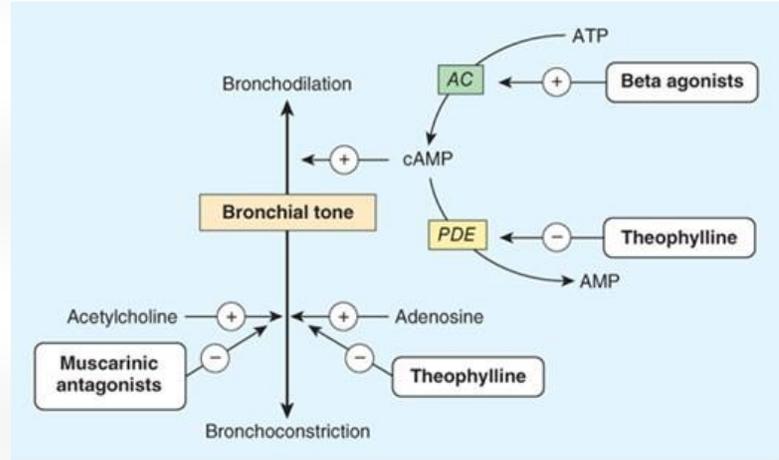
الأدوية الأكثر استخدامًا في علاج الربو هي منبهات مستقبلات الأدرينالية أو العوامل المحفزة للودي (تستخدم كمسكنات أو موسعات للقصبات الهوائية) والكورتيكوستيرويدات المستنشقة (تستخدم كعوامل تحكم أو مضادة للالتهابات). تم تقديم علم الأدوية الأساسي لهذه الأدوية في مكان آخر (انظر الفصلين 9 و39). في هذا الفصل، نستعرض علم الأدوية الخاص بها فيما يتعلق بالربو.

SYMPATHOMIMETIC AGENTS

تعد منبهات مستقبلات الأدرينالية من الركائز الأساسية في علاج الربو. حيث تعمل ارتباطها بمستقبلات بيتا الأدرينالية - والتي توجد داخل الخلايا (الشكل 3-20) cAMP بكثرة في خلايا العضلات الملساء في مجرى الهواء - على تحفيز أدبنيلات سيكليز وزيادة تكوين وبالتالي إرخاء العضلات الملساء في مجرى الهواء وتثبيط إطلاق الوسائط التي تضيق القصبات الهوائية من الخلايا البدينة. كما أنها قد تمنع تسرب الأوعية الدموية الدقيقة وتزيد من نقل المخاط الهدي. تشمل الآثار الضارة، وخاصة لمنبهات مستقبلات الأدرينالية التي تنشط مستقبلات بيتا 1 وكذلك بيتا 2، عدم انتظام ضربات القلب وارتعاش العضلات الهيكلية وانخفاض مستويات البوتاسيوم في المصل.

الشكل 3-20

داخل الخلايا بواسطة ناهضات مستقبلات بيتا cAMP يمكن زيادة مستويات cAMP يتم تعزيز توسع القصبات الهوائية بواسطة مثل (PDE) أو بواسطة مثبطات الفسفوديستراز، (AC) الأدرينالية، والتي تزيد من معدل تخليقها بواسطة أدبنيلات سيكليز. الشيوفيلين، والتي تبطئ معدل تحللها. يمكن تثبيط انقباض القصبات الهوائية بواسطة مضادات المسكارين وربما مضادات الأدينوزين.

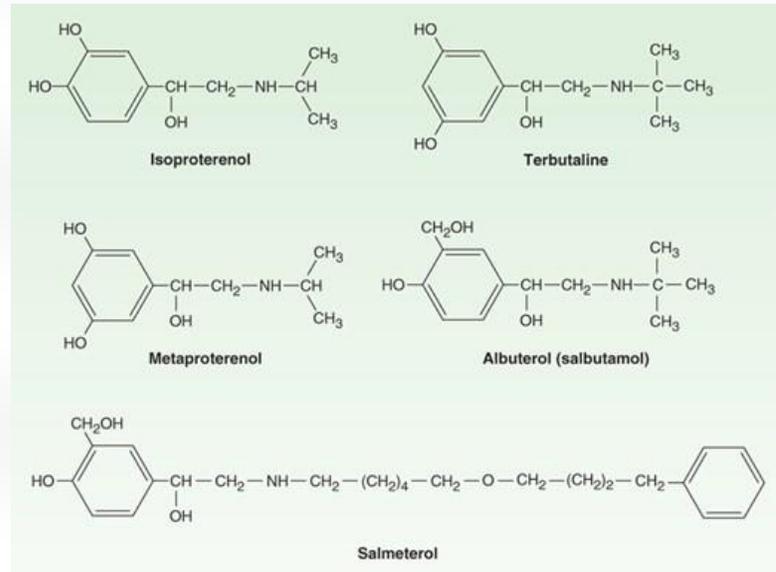


Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

تشمل العوامل المقلدة للودي المستخدمة على نطاق واسع في علاج الربو ألبوتيرول وغيره من العوامل الانتقائية لمستقبلات بيتا 2 (الشكل 4-20). وقد تضاعف دور الأدرينالين والأيزوبروتيرينول بشكل ملحوظ بسبب تأثيراتهما على معدل وقوة انقباض القلب (بوساطة مستقبلات بيتا 1 بشكل أساسي).

الشكل 4-20

بنية الأيزوبروتيرينول والعديد من نظائره الانتقائية لمستقبلات بيتا 2



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

بشكل عام، يتم توصيل ناهضات بيتا الأدرينالية بشكل أفضل عن طريق الاستنشاق. ويؤدي هذا إلى أكبر تأثير موضعي على العضلات الملساء في مجرى الهواء مع أقل سمية جهازية. يعتمد ترسب الهباء الجوي على حجم الجسيمات ونمط التنفس وهندسة مجاري الهواء. حتى مع الجسيمات في نطاق الحجم الأمثل من 2 إلى 5 ميكرومتر، يتم ترسيب 80 إلى 90٪ من الجرعة الإجمالية للهباء الجوي في الفم أو البلعوم. تظل الجسيمات التي يقل حجمها عن 1 إلى 2 ميكرومتر معلقة ويمكن زفيرها. يزداد ترسب الهباء الجوي في القصبات الهوائية عن طريق الاستنشاق البطيء لنفس كامل تقريبًا وحبس النفس لمدة 5 ثوانٍ أو أكثر في نهاية الشهيق.

يعتبر الأدرينالين موسعاً قصبياً فعالاً وسريع المفعول عند حقنه تحت الجلد (04 مل من محلول 1 ملجم/مل) أو استنشاقه كدزاز صغير من عبوة مضغوطة (125 ميكروجرام لكل نفخة). ويتحقق أقصى توسع قسبي في غضون 15 دقيقة بعد الاستنشاق ويستمر لمدة 60-90 دقيقة. ولأن الأدرينالين يحفز مستقبلات ألفا وبيتا 1 وكذلك مستقبلات بيتا 2، فإن تسرع القلب وعدم انتظام ضربات القلب وتفاقم الذبحة الصدرية من الآثار الجانبية الخطيرة المحتملة. وبالتالي فإن استخدامه الحالي يقتصر إلى حد كبير على علاج توسع الأوعية الدموية الحاد وتشنج القصبات الهوائية الناتج عن الحساسية المفرطة. وقد أدى توصيل عوامل أخرى أكثر انتقائية لمستقبلات بيتا إلى إزاحة استخدامه إلى حد كبير في علاج الربو (انظر أدناه). ومؤخراً جداً، أعيد تقديم الأدرينالين في الولايات المتحدة باعتباره جهاز الاستنشاق الوحيد الذي لا يحتاج إلى وصفة طبية لعلاج الربو. ويشير أنصار هذا المستحضر إلى إمكانية الحصول على دواء منقذ للحياة بأسعار معقولة. وتنصح المبادئ التوجيهية الرئيسية بعدم استخدامه، كما عارضت الجمعيات الطبية الرائدة بيعه مستشهدة بفعالته الأقل مقارنة بالعوامل الانتقائية لمستقبلات بيتا، والتأخير في طلب الرعاية الطبية والبدء المصاحب في استخدام العوامل المضادة للالتهابات التي تقلل من خطر تفاقم المرض.

كان الإيفيدرين يستخدم في الصين لأكثر من 2000 عام قبل إدخاله إلى الطب الغربي في عام 1924. وبالمقارنة مع الأدرينالين، فإن الإيفيدرين له مدة أطول ونشاط فموي وتأثيرات مركزية أكثر وضوحًا وقوة أقل بكثير. وبسبب تطوير ناهضات أكثر فعالية وانتقائية لمستقبلات بيتا 2، فإن الإيفيدرين يستخدم الآن بشكل غير متكرر في علاج الربو.

إن الإيزوبروتيرينول هو موسع قصبي قوي غير انتقائي لمستقبلات بيتا 1 وبيتا 2. وعند استنشاقه على شكل رذاذ صغير من عبوة مضغوطة، فإن 80-120 ميكروجرام من الإيزوبروتيرينول يسبب أقصى توسع للقصبات الهوائية في غضون 5 دقائق ويستمر مفعوله لمدة 60 إلى 90 دقيقة. وقد عُرِيت الزيادة في معدل الوفيات بسبب الربو في المملكة المتحدة في منتصف الستينيات إلى عدم انتظام ضربات القلب الناتج عن استخدام جرعات عالية من الإيزوبروتيرينول المستنشق. ونتيجة لتوافر وفعالية منبهات بيتا 2 الانتقائية، فقد حلت محل استخدام الإيزوبروتيرينول لعلاج الربو.

الأدوية الانتقائية لمستقبلات بيتا 2

وخاصة ألبوتيرول، هي الآن أكثر الأدوية المحفزة للودي استخدامًا لعلاج β_2 إن الأدوية المحفزة لمستقبلات الأدرينالين الانتقائية تضيق القصبات الهوائية الحاد (انظر الشكل 20-4). وتختلف هذه الأدوية عن الأدرينالين من حيث التركيب الهيكلي حيث يكون الاستبدال للمجموعة الأمنية أكبر وفي موضع المجموعات الهيدروكسيلية على الحلقة العطرية. وهي أكثر فعالية من الأدرينالين عن طريق الاستنشاق ولها مدة عمل أطول.

يتوفر ألبوتيرول وتربوتالين (خارج الولايات المتحدة) كأجهزة استنشاق بجرعات محددة. وتؤدي هذه العوامل، التي تُعطى عن طريق الاستنشاق، إلى توسع القصبات الهوائية بما يعادل ذلك الناتج عن إيزوبروتيرينول. ويبلغ توسع القصبات الهوائية ذروته خلال 15 دقيقة ويستمر لمدة 3-4 ساعات. ويمكن تخفيف كل هذه العوامل في محلول ملحي لإعطائها من جهاز استنشاق محمول باليد. ولأن الجسيمات التي يولدها جهاز الاستنشاق أكبر بكثير من تلك التي يولدها جهاز الاستنشاق بجرعات محددة، فيجب إعطاء جرعات أعلى بكثير (25-50 مجم مقابل 100-400 ميكروجرام) ولكنها ليست أكثر فعالية. وبالتالي، يجب الاحتفاظ بالعلاج بالاستنشاق للمرضى غير القادرين على تنسيق الاستنشاق من جهاز استنشاق بجرعات محددة.

هي R (دكسترو). فقط متزامرات S (ليفو) و R تتكون أغلب مستحضرات الأدوية الانتقائية لمستقبلات بيتا 2 من خليط من متزامرات من R قد تعزز الالتهاب، فقد تم تطوير مستحضر منقى من متزامرات S التي تنشط مستقبلات بيتا. وبناءً على افتراض أن متزامرات ألبوتيرول (ليفالبتيرول). وعلى الرغم من أن هذا المتزامرات المنقاة تُستخدم غالبًا في علاج الأطفال المصابين بالربو، إلا أن التحليلات والسالبوتيرول في R التلوية للتجارب السريرية لم تظهر أنها أكثر فعالية أو أقل سمية من الخليط الراسيمي القياسي والأقل تكلفة من (COPD) علاج تفاقم الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن.

كما يتوفر ألبوتيرول وتريبتالين في صورة فموية. ويُعد تناول قرص واحد مرتين أو ثلاث مرات يوميًا هو النظام المعتاد؛ وتتمثل الآثار الجانبية الرئيسية في ارتعاش العضلات الهيكلية والضعف العرضي. ويتميز هذا الطريق من الإغطاء بدايةً لأبطأ للعمل مقارنةً بالعلاج بالاستنشاق، وينتج عنه آثار جانبية أكثر وضوحًا وبالتالي لا يُنصح باستخدامه بشكل روتيني ونادرًا ما يُوصف.

من بين هذه العوامل، يتوفر التريبتالين فقط للحقن تحت الجلد (025 مجم). وتتشابه مؤشرات هذا الطريق مع مؤشرات الإبينفرين تحت الجلد - الربو الشديد الذي يتطلب علاجًا طارئًا عندما لا يتوفر العلاج بالهباء الجوي أو عندما يكون غير فعال - ولكن يجب أن نتذكر أن مدة عمل التريبتالين الأطول تعني أنه قد تظهر تأثيرات تراكمية بعد الحقن المتكرر. تُستخدم جرعات كبيرة من التريبتالين عن طريق الحقن أحيانًا لتثبيط تقلصات الرحم المرتبطة بالولادة المبكرة.

ذات مدة عمل 12 ساعة، مثل سالبوتامول وفورموتيرول، لتسهيل (LABAS) تم تطوير ناهضات بيتا 2 الانتقائية طويلة المفعول لإدارة الربو. تحقق هذه الأدوية عمومًا مدة عملها الطويلة في توسيع القصبات الهوائية نتيجة لدوبانها العالي في الدهون. وهذا يسمح لها بالدوبان في غشاء الخلايا العضلية الملساء بتركيزات عالية أو ربما الارتباط بجزيئات "الربط" في محيط المستقبلات الكظرية. يبدو أن هذه الأدوية تتفاعل مع الكورتيكوستيرويدات المستنشقة لتحسين السيطرة على الربو. ولأنها لا تمتلك تأثيرًا مضادًا للالتهابات، فلا ينبغي استخدامها كعلاج وحيد للربو. (من الجدير بالذكر مؤخرًا أن تركيبة نيرماترليفير/ريتونافير [باكسلويد] المضادة للفيروسات المستخدمة لعلاج مرض كوفيد-19 قد تزيد من تركيز سالبوتامول في المصل ولا ينبغي استخدامها معه). يجب تناول ناهضات بيتا طويلة المفعول، مثل إنداكاتيرول، وألوداتيرول، وفيلانيتيرول، وبامبوتيرول، مرة واحدة فقط في اليوم، ولكن نظرًا لأن توسع القصبات الهوائية المطول يخفي أعراض التهاب القصبات الهوائية، فيجب استخدامها فقط مع مسكنات الآلام لعلاج الربو. ومع ذلك، يمكن استخدامها كعلاج وحيد لعلاج مرض الانسداد الرئوي المزمن.

السموم

لقد تم إلى حد كبير تهدئة المخاوف بشأن السمية المحتملة للعلاج الحاد للربو باستخدام عوامل الاستنشاق المحفزة للودي. نقص قد β_2 agonist الأكسجين المتفاقم وعدم انتظام ضربات القلب. وعلى الرغم من أن التأثير الموسع للأوعية الدموية الناتج عن علاج يزيد من تدفق الدم إلى وحدات الرئة التي تعاني من ضعف التهوية، مما يؤدي إلى انخفاض مؤقت في ضغط الأكسجين الشرياني فإن هذا التأثير ضئيل، ويمكن التغلب عليه بسهولة من خلال الإغطاء الروتيني للأكسجين التكميلي، ويصبح غير ذي صلة (PaO₂) ويبدو أن القلق β agonist. بعد فترة قصيرة من الزمن بسبب زيادة ضغط الأكسجين التي تلي توسع القصبات الهوائية الناجم عن الآخر، وهو تسارع عدم انتظام ضربات القلب، غير مبرر. ففي المرضى الذين يأتون للعلاج الطارئ للربو الشديد، تتحسن اضطرابات بشكل β_2 agonists نظم القلب مع تحسن تبادل الغازات الناتج عن علاج موسعات القصبات الهوائية وإغطاء الأكسجين. كما تنتج

على التمثيل الغذائي الخلوي بدلاً من نقص $\beta 2$ agonists شائع أيضاً الحمض اللبني الذي يعكس على الأرجح التأثير المباشر ل
الأوكسجين في الأنسجة.

في العضلات $Na^+/K^+ATPase$ لا يرتبط الحمض اللبني بنتائج أسوأ ولكنه قد يساهم في ضيق التنفس. من خلال زيادة نشاط مضخة
أيضاً على دفع البوتاسيوم إلى الخلايا، مما يؤدي إلى نقص بوتاسيوم الدم $\beta 2$ agonists الهيكلية، تعمل

هناك قلق آخر بشأن إعطاء حاصرات بيتا، وهو أنها تسبب تسارعاً في الاستجابة القصبية. يمكن إظهار انخفاض في استجابة موسعات
القصبات لعلاج جرعة منخفضة من حاصرات بيتا بعد عدة أيام من الاستخدام المنتظم لحاصرات بيتا، ولكن لا يزال يتم تحقيق
أقصى قدر من توسع القصبات ضمن نطاق الجرعات المعطاة عادةً. تنعكس تسارع الاستجابة القصبية بشكل أكثر وضوحاً في فقدان
الحماية التي يوفرها العلاج الحاد بحاصرات بيتا ضد التحدي اللاحق بالتمارين الرياضية أو استنشاق المواد المسببة للحساسية أو
مهبجات مجرى الهواء. ومع ذلك، لا يزال يتعين إثبات ما إذا كان هذا الفقدان في فعالية الحماية القصبية مرتبطاً بنتائج سلبية في
التجارب السريرية.

ولقد أثارت هذه الاختلافات الجينية في مستقبلات بيتا احتمال عدم توزيع مخاطر الآثار الضارة بالتساوي بين مرضى الربو. وقد ركز
الذي يغير شفرة الأحماض الأمينية للمستقبلات في الموضع 16 من (SNP) الاهتمام في البداية على تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة
وتشير التحليلات الاستيعادية للدراسات التي أجريت على العلاج المنتظم بمستقبلات بيتا إلى (Gly16Arg) الجلايسين إلى الأرجينين
أن السيطرة على الربو تدهورت بين المرضى المتماثلين في اللواقح للأرجينين في هذا الموضع، الأمر الذي دفع إلى التكهن بأن أحد
المتغيرات الجينية ربما يكون وراء التقارير المثيرة للجدال حول زيادة معدلات الوفيات بسبب الربو في الدراسات التي أجريت على أعداد
كبيرة للغاية من المرضى الذين عولجوا بمثبطات بيتا طويلة المفعول (انظر أدناه). ولكن الدراسات التي أجريت على علاجات مثبطات
بيتا طويلة المفعول أظهرت منذ ذلك الحين أن الاختلافات في التدابير المتعددة للسيطرة على الربو لا تذكر في مجموعات المرضى
الذين لديهم أنماط جينية مختلفة في ذلك الموضع. ومع ذلك، فمن المرجح أن تستمر الدراسات الدوائية الجينية لعلاج الربو في كونها
"محوراً نشطاً للبحث، باعتبارها نهجاً لتطوير "العلاج الشخصي".

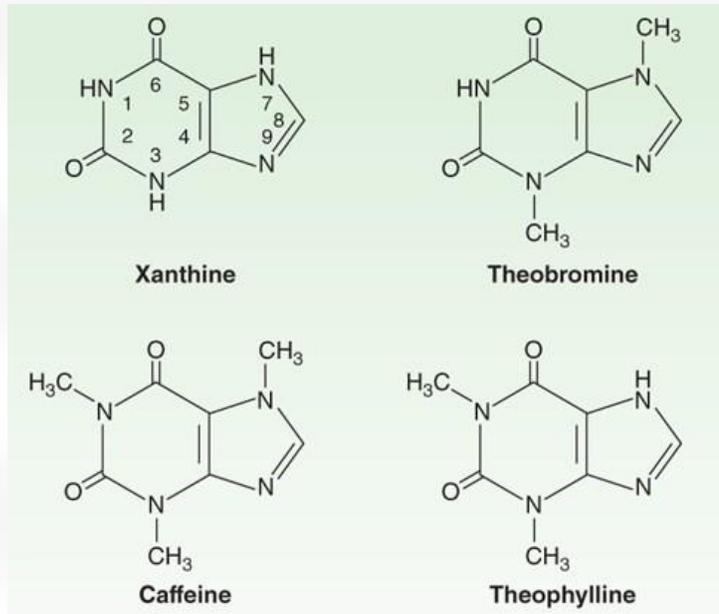
METHYLXANTHINE DRUGS

إن الميثيل زانثينات الثلاثة المهمة هي الثيوفيلين والثيوبورومين والكافيين. والمصدر الرئيسي لهذه المواد هو المشروبات (الشاي والكافو
والقهوة على التوالي). وقد توقف استخدام الثيوفيلين، الذي كان في الماضي من الركائز الأساسية لعلاج الربو، تقريباً مع ظهور فعالية
أكبر لمنشطات مستقبلات الأدرينال التي تؤخذ عن طريق الاستنشاق لعلاج الربو الحاد ومضادات الالتهاب التي تؤخذ عن طريق
الاستنشاق لعلاج الربو المزمن. ومن العوامل التي تعجل بهذا التراجع في استخدام الثيوفيلين سميته (الغثيان والقيء والرعشة وعدم
انتظام ضربات القلب) وضرورة مراقبة مستوياته في المصل بسبب مؤشره العلاجي الضيق. وتزداد ضرورة هذه المراقبة بسبب
الاختلافات الفردية في استقلاب الثيوفيلين والتفاعلات المتكررة بين الأدوية. وعلى الرغم من هذه العيوب التي تعيب الثيوفيلين، فإنه
لا يزال يستخدم في بعض البلدان بسبب تكلفته المنخفضة.

كما هو موضح أدناه (الشكل 20-5)، فإن الثيوفيلين هو 1,3 ثنائي ميثيل زانثين؛ والثيوبرومين هو 3,7 ثنائي ميثيل زانثين؛ والكافيين هو ثلاثي ميثيل زانثين. ومن مستحضرات الثيوفيلين المستخدمة عادة لأغراض علاجية الأمينوفيلين، وهو مركب ثيوفيلين إيثيلين 1,3,7 ديامين. وتتم مناقشة الحركة الدوائية للثيوفيلين أدناه (انظر الاستخدامات السريرية). وتفرز منتجاته الأيضية، وهي زانثينات منزوعة الميثيل جزئيًا (وليس حمض البوليك)، في البول.

الشكل 20-5

بنية الثيوفيللين والميثيل زانثينات الأخرى.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

آلية العمل

وقد تم اقتراح العديد من الآليات لتأثيرات الميثيل زانثينات، ولكن لم يتم إثبات أي منها بشكل قاطع. فعند تراكيزات عالية، يمكن إثبات داخل الخلايا cAMP في المختبر، وبالتالي زيادة تراكيزات (PDE) أنها تعمل على تثبيط العديد من أعضاء عائلة إنزيم الفسفوديستراز الحلقي العديد من الوظائف الخلوية بما في ذلك، على سبيل المثال لا AMP (انظر الشكل 20-3). ينظم cGMP، وفي بعض الأنسجة الحصر، تحفيز وظيفة القلب، واسترخاء العضلات الملساء، والحد من النشاط المناعي والالتهابي لخلايا معينة.

هناك آلية مقترحة أخرى لعمل هذه الفئة من الأدوية في توسيع القصبات الهوائية، وهي تثبيط مستقبلات الأدينوزين على سطح الخلية. وقد تبين أن الأدينوزين يعمل على تحريض تقلص العضلات الملساء المعزولة في مجرى الهواء وإطلاق الهيستامين من الخلايا البدينة في مجرى الهواء. ومع ذلك، فقد تبين أن مشتقات الزانثين الخالية من مضادات الأدينوزين (على سبيل المثال، إنبروفيلين) يمكن أن تمنع تضيق القصبات الهوائية لدى مرضى الربو.

إن آلية العمل المقترحة الثالثة لفعالية الثيوفيلين هي تعزيز نزع أسيتيل الهيستون. إن أسيتيل الهيستونات الأساسية ضروري لتنشيط نسخ الجينات الالتهابية. تعمل الكورتيكوستيرويدات، على الأقل جزئيًا، عن طريق تجنيد أسيتيلات الهيستون إلى موقع نسخ الجينات الالتهابية، وهو عمل يعززه الثيوفيلين بجرعات منخفضة. يجب أن يتنبأ هذا التفاعل بأن علاج الثيوفيلين بجرعات منخفضة من شأنه أن يعزز فعالية علاج الكورتيكوستيرويدات، لكن هذا النهج لعلاج المرضى الذين يعانون من الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن غير التي تم PDE لم يتم تثبيته على نطاق واسع. من بين الأشكال المختلفة ل LABA بالإضافة إلى علاج ICS الخاضع للسيطرة بواسطة في تثبيط إطلاق PDE4 هو الأكثر مشاركة في إرخاء العضلات الملساء في مجرى الهواء وتثبيط PDE3 تحديدها، يبدو أن تثبيط السيوتوكينات والكيموكينات، وبالتالي تقليل هجرة الخلايا المناعية وتنشيطها. يتحقق هذا التأثير المضاد للالتهابات بجرعات أقل من تلك اللازمة لتوسيع القصبات الهوائية.

وفي محاولة للحد من السمية مع الحفاظ على الفعالية العلاجية، تم تطوير مشتقات انتقائية لإنزيم فوسفوديستراز 4. وقد تم التخلي عن العديد منها بعد أن أظهرت التجارب السريرية أنها تسبب آثارًا جانبية متكررة غير مقبولة من الغثيان والصداع والإسهال. ومع ذلك، فقد ثبت أن أحدها، وهو الروفلوميلاست، فعال في الحد من تكرار تفاقم مرض الانسداد الرئوي المزمن، وقد وافقت عليه إدارة كعلاج لمرض الانسداد الرئوي المزمن، على الرغم من عدم الموافقة عليه لعلاج الربو (FDA) الغذاء والدواء الأمريكية.

الديناميكية الدوائية

تؤثر الميثيل زانثينات على الجهاز العصبي المركزي والكلية والعضلات القلبية والهيكلية وكذلك العضلات الملساء. من بين الثلاثة من بين العوامل المسببة، يعتبر الثيوفيلين الأكثر انتقائية في تأثيراته على العضلات الملساء، في حين أن الكافيين له التأثيرات الأكثر وضوحًا على الجهاز العصبي المركزي.

A. تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي

تسبب جميع الميثيل زانثينات، وخاصة الكافيين، إثارة خفيفة للقشرة الدماغية مع زيادة اليقظة وتأجيل التعب. الكافيين الموجود في المشروبات، حوالي 100 ملغ في كوب من القهوة، كافٍ للتسبب في العصبية والأرق لدى الأفراد الحساسين وتوسع طفيف في القصبات الهوائية لدى مرضى الربو. الجرعات الكبيرة اللازمة لتوسيع القصبات الهوائية بشكل أكثر فعالية تسبب العصبية والرعشة. يمكن أن تسبب الجرعات العالية جدًا، بسبب جرعة زائدة عرضية أو انتحارية، تحفيزًا نخاعيًا وتشنجات وحتى الموت.

B. التأثيرات القلبية الوعائية

تتمتع الميثيل زانثينات بتأثيرات كرونوتروبيكية وحركية إيجابية على القلب. وعند التركيزات المنخفضة، تنشأ هذه التأثيرات نتيجة لتثبيط مستقبلات الأدينوزين قبل المشبكية في الأعصاب الودية، مما يزيد من إطلاق الكاتيكولامينات في النهايات العصبية. وقد تؤدي إلى زيادة تدفق الكالسيوم. وعند التركيزات الأعلى (<10 ميكرومول/لتر، 2 مجم/لتر) المرتبطة بتثبيط الفسفوديستيراز وزيادة التركيزات الأعلى بكثير (<100 ميكرومول/لتر)، يضعف عزل الكالسيوم بواسطة الشبكة الساركوبلازمية.

يختلف التعبير السريري لهذه التأثيرات على وظائف القلب والأوعية الدموية بين الأفراد. فعادة ما يؤدي الاستهلاك العادي للمشروبات التي تحتوي على ميثيل زانثين إلى حدوث تسرع طفيف في القلب، وزيادة في الناتج القلبي، وزيادة في المقاومة الطرفية، مما قد يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم قليلاً. وفي الأفراد الحساسين، قد يؤدي استهلاك بضعة أكواب من القهوة إلى عدم انتظام ضربات القلب. وتعمل الجرعات العالية من هذه العوامل على استرخاء العضلات الملساء الوعائية باستثناء الأوعية الدموية الدماغية، حيث تسبب تقلصها.

C. التأثيرات على الجهاز الهضمي

تعمل الميثيل زانثينات على تحفيز إفراز كل من حمض المعدة والإنزيمات الهضمية. ومع ذلك، فإن القهوة منزوعة الكافيين لها تأثير منشط قوي على الإفراز، مما يعني أن المادة المفرزة الأساسية في القهوة ليست الكافيين.

D. التأثيرات على الكلى

إن الميثيل زانثينات. وخاصة الثيوفيلين. هي مدرات ضعيفة للبول. وقد ينطوي هذا التأثير على زيادة الترشيح الكبيبي وانخفاض إعادة امتصاص الصوديوم الأنبوبي. ولا يكون إدرار البول بالقدر الكافي ليكون مفيداً علاجياً، على الرغم من أنه يعاكس بعض التأثيرات القلبية الوعائية ويحد من درجة ارتفاع ضغط الدم الناتج.

E. التأثيرات على العضلات الملساء

إن توسع القصبات الهوائية الناتج عن الميثيل زانثينات هو الإجراء العلاجي الرئيسي في حالات الربو. ولا يحدث تحمل، ولكن الآثار الضارة، وخاصة في الجهاز العصبي المركزي، تحد من الجرعة (انظر أدناه). وبالإضافة إلى تأثيرها على العضلات الملساء في مجرى الهواء، فإن هذه العوامل. بتركيز كافٍ. تمنع إطلاق الهيستامين من أنسجة الرئة بفعل المستضد.

F. التأثيرات على العضلات الهيكلية

لا تقتصر التأثيرات التنفسية للميثيل زانثينات على مجاري الهواء؛ بل إنها تعمل أيضاً على تحسين انقباض العضلات الهيكلية وعكس إجهاد الحجاب الحاجز لدى مرضى الانسداد الرئوي المزمن. وقد يكون هذا التأثير. وليس التأثير على مركز الجهاز التنفسي. هو السبب وراء قدرة الثيوفيلين على تحسين الاستجابة التنفسية لنقص الأكسجين وتقليل ضيق التنفس حتى لدى المرضى الذين يعانون من انسداد تدفق الهواء غير القابل للعكس.

من بين الزائنيات، يعد الثيوفيلين أكثر موسعات الشعب الهوائية فعالية. فهو يخفف من انسداد تدفق الهواء في الربو الحاد ويقلل من شدة الأعراض لدى مرضى الربو المزمن. ومع ذلك، فإن فعالية وسلامة الأدوية الأخرى، وخاصة ناهضات بيتا 2 المستنشقة والكورتيكوستيرويدات المستنشقة، والسمية والحاجة إلى مراقبة تركيز الثيوفيلين في الدم، جعلته قديمًا تقريبًا في علاج الربو.

ANTIMUSCARINIC AGENTS

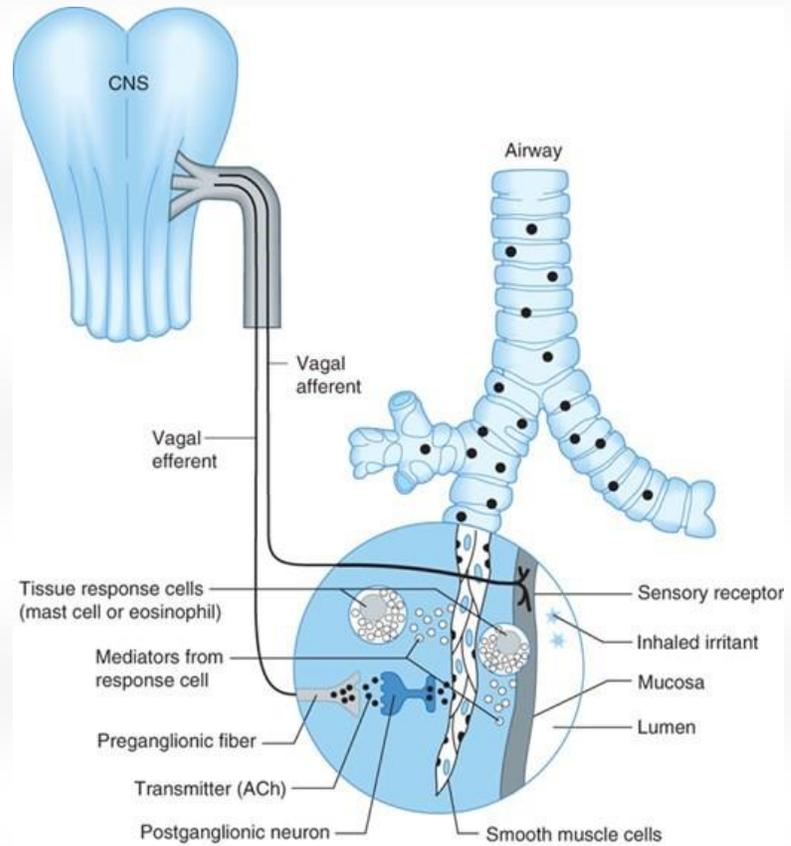
وقد أدى رصد استخدام أوراق نبات الداتورا سترامونيوم لعلاج الربو في الهند إلى اكتشاف الأتروبين، وهو مثبط تنافسي قوي للأستيل كولين في المستقبلات المسكارينية بعد العقدية، كموسع للقصبات الهوائية. وقد زاد الاهتمام بالقيمة المحتملة للعوامل المضادة للمسكارين مع إثبات أهمية الأعصاب المبهمة في الاستجابات التشنجية القصبية لدى الحيوانات المعملية ومع تطوير الإبراتروبيوم وهو نظير قوي للأتروبين يتم امتصاصه بشكل سيء بعد تناوله عن طريق الهباء الجوي وبالتالي فهو خالٍ نسبيًا من التأثيرات الشبيهة بالأتروبين الجهازية.

آلية العمل

تعمل مضادات المسكارين على تثبيط عمل الأستيل كولين بشكل تنافسي عند مستقبلات المسكارين، ولذلك يشار إليها أحيانًا باسم "عوامل مضادة للكولين" (انظر الفصل 8). في المجاري الهوائية، يتم إطلاق الأستيل كولين من النهايات الصادرة للعصب المبهم وتعمل مضادات المسكارين على منع تقلص العضلات الملساء في المجاري الهوائية وزيادة إفراز المخاط الذي يحدث استجابة لنشاط العصب المبهم (الشكل 20-6). تفسر هذه الانتقائية لمضادات المسكارين فائدتها كأدوات استقصائية لفحص دور مسارات، المنعكسات اللاودية في الاستجابات الحركية القصبية ولكنها تحد من فائدتها في منع تشنج القصبات الهوائية. في الجرعات المعطاة تعمل العوامل المضادة للمسكارين على تثبيط ذلك الجزء من الاستجابة التي توسطها مستقبلات المسكارين فقط، والتي تختلف باختلاف الحافز والتي يبدو أنها تختلف أيضًا بين الاستجابات الفردية لنفس الحافز.

الشكل 20-6

آليات الاستجابة للمواد المهيجة المستنشقة. يتم تمثيل مجرى الهواء مجهريًا بمقطع عرضي للجدار مع نهايات حسية مبهمة متفرعة تقع بجوار التجويف. تنتقل المسارات الواردة في الأعصاب المبهمة إلى الجهاز العصبي المركزي؛ وتنتقل المسارات الصادرة من الجهاز الذي يرتبط بالمستقبلات المسكارينية على (ACh) العصبي المركزي إلى العقد الصادرة. تطلق الألياف بعد العقدية الأستيل كولين العضلات الملساء في مجرى الهواء. قد تثير المواد المستنشقة انقباض القصبات الهوائية من خلال عدة آليات محتملة. أولاً، قد تؤدي إلى إطلاق وسطاء كيميائيين من الخلايا البدينة. ثانيًا، قد تحفز المستقبلات الواردة لبدء انقباض القصبات الهوائية المنعكس أو التي تحفز انقباض العضلات الملساء بشكل مباشر (P على سبيل المثال، المادة) لإطلاق التاكيينين



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الاستخدامات السريرية

إن العوامل المضادة للمسكارين هي موسعات قصبية فعالة. وحتى عند تناولها عن طريق الهباء الجوي، فإن توسيع القصبات الهوائية الذي يمكن تحقيقه باستخدام الأتروبين، وهو المضاد المسكاريني النموذجي، يقتصر على الامتصاص في الدورة الدموية وعبر حاجز الدم في الدماغ. ويتم تحقيق توسع قصي أكبر، مع سمية أقل من الامتصاص الجهازى، باستخدام مشتق رباعي الأمونيوم انتقائي من الأتروبين، بروميد الإبراتروبيوم، والذي يمكن استنشاقه بجرعات عالية بسبب ضعف امتصاصه في الدورة الدموية وضعف دخوله إلى الجهاز العصبي المركزي. وقد أظهرت الدراسات التي أجريت على هذا العامل أن درجة تورط المسارات اللاودية في الاستجابات الحركية القصبية تختلف من شخص لآخر. ويشير هذا الاختلاف إلى أنه لا بد من تورط آليات أخرى بالإضافة إلى مسارات المنعكس اللاودية.

على الرغم من أن توسيع القصبات الهوائية وتثبيت انقباض القصبات الهوائية الناتج عن العوامل المضادة للمسكارين غير كامل، فإن أـغونستات-β استخدامها له قيمة سريرية، وخاصة بالنسبة للمرضى الذين لا يتحملون استنشاق

يبدو أن الإبراتروبينوم فعال مثل الألبوتيرول في المرضى المصابين بمرض الانسداد الرئوي المزمن الذين يعانون من انسداد قابل للعكس، جزئيًا على الأقل. تمت الموافقة على العوامل المضادة للمسكارين ذات المفعول الأطول، بما في ذلك تيوتروبينوم، وأكليدينوم، بنفس التقارب M3 و M2 و M1 وأوميكليدينوم، وجليكوپيرولات، لعلاج الانسداد الرئوي المزمن. ترتبط هذه الأدوية بمستقبلات M2 المعبر عنها في النهاية العصبية الصادرة. وهذا يعني أنها لا تمنع تثبيط مستقبلات M2 لكنها تنفصل بسرعة أكبر عن مستقبلات لإطلاق الأستيل كولين وبالتالي تستفيد من درجة من انتقائية المستقبلات. يتم تناولها عن طريق الاستنشاق. جرعة واحدة من 18 ميكروجرام من تيوتروبينوم أو 625 ميكروجرام من أوميكليدينوم لها مدة تأثير 24 ساعة، في حين أن استنشاق 400 ميكروجرام من أكليدينوم له مدة تأثير 12 ساعة وبالتالي يتم تناولها مرتين يوميًا. لقد ثبت أن الاستنشاق اليومي للتيوتروبينوم لا يحسن القدرة الوظيفية لمرضى الانسداد الرئوي المزمن فحسب، بل يقلل أيضًا من تكرار تفاقم حالتهم. يعاني بعض المرضى الذين يستخدمون مضادات الكولين المستنشقة من التأثير الضار المتمثل في جفاف الفم، والذي يمكن إدارته غالبًا باستخدام فاصل لتقليل الترسيب البلعومي أو عن طريق تقليل الجرعة. نادرًا ما يحدث احتباس البول لدى الأفراد المعرضين لذلك. هناك أيضًا قلق عام من أن استخدام مضادات الكولين يرتبط بزيادة خطر الإصابة بالخرف مع تقدم العمر. نظرًا لهذه الآثار الجانبية المحتملة التي تعتمد على الجرعة، لا ينصح باستخدام المتزامن لمضادات المسكارين المستنشقة قصيرة المفعول وطويلة المفعول

من بين هذه الأدوية، تمت الموافقة على تيوتروبينوم كعلاج صيانة للربو. إن إضافة تيوتروبينوم لا تقل فعالية عن إضافة أحد مثبطات وحده. يمكن أن يوفر تيوتروبينوم ICS بيتا طويلة المفعول في مرضى الربو الذين لا يتم التحكم في حالتهم بشكل كافٍ من خلال علاج المشترك توسعًا إضافيًا في القصبات الهوائية لدى المرضى الذين يعانون من انسداد مستمر في تدفق ICS/LABA المضاف إلى علاج الهواء، ولكن دون حدوث تغيير كبير في الأعراض أو تكرار التفاقم

CORTICOSTEROIDS

آلية العمل

لقد استخدمت الكورتيكوستيرويدات (وبشكل خاص الجلوكوكورتيكويدات) منذ فترة طويلة في علاج الربو، ويُفترض أنها تعمل من خلال فعاليتها الواسعة المضادة للالتهابات، والتي يتم التوسط فيها جزئيًا عن طريق تثبيط إنتاج السيتوكينات الالتهابية (انظر الفصل وهي لا تعمل على إرخاء العضلات الملساء في مجرى الهواء بشكل مباشر ولكنها تقلل من فرط نشاط الشعب الهوائية وتقلل من (39) تكرار تفاقم الربو إذا تم تناولها بانتظام. ويعود تأثيرها على انسداد مجرى الهواء جزئيًا إلى تقلص الأوعية المتضخمة في الغشاء المخاطي للقصبات الهوائية وتعزيزها لتأثيرات مستقبلات بيتا، ولكن أهم تأثير لها هو تثبيط تسلسل الخلايا الليمفاوية والخلايا الحمضية والخلايا البدينة إلى مجاري الهواء المصابة بالربو. وقد لوحظت الفوائد الملحوظة لعلاج الجلوكوكورتيكويد الجهازية للمرضى الذين يعانون من الربو الشديد منذ الخمسينيات. كما لوحظت أيضًا سميتها العديدة والشديدة، وخاصة عند إعطائها بشكل

متكرر، كما هو ضروري لمرض مزمن مثل الربو. لقد أدى تطوير بيكلوميثازون في سبعينيات القرن العشرين كمستحضر جلوكوكورتيكويد موضعي يمكن تناوله عن طريق الاستنشاق إلى تمكين توصيل جرعات عالية من جلوكوكورتيكويد إلى الأنسجة المستهدفة. الغشاء إلى تحويل علاج جميع أنواع الربو ICS المخاطي القصبي. مع امتصاص ضئيل في الدورة الدموية الجهازية. وقد أدى تطوير نظام "باستثناء الربو الخفيف المتقطع، والذي يمكن علاجه باستخدام ألبوتيرول وحده" حسب الحاجة

الاستخدامات السريرية

تشير الدراسات السريرية للكورتيكوستيرويدات باستمرار إلى فعاليتها في تحسين جميع مؤشرات السيطرة على الربو: شدة الأعراض واختبارات عيار مجرى الهواء وتفاعل الشعب الهوائية، وتكرار التفاقم، ونوعية الحياة. ونظرًا للآثار الضارة الشديدة عند تناولها بشكل مزمن، فإن الكورتيكوستيرويدات الفموية والحقنية محجوزة للمرضى الذين يحتاجون إلى علاج عاجل، أي أولئك الذين لم يتحسنوا بشكل كافٍ باستخدام موسعات الشعب الهوائية أو الذين يعانون من تفاقم الأعراض على الرغم من العلاج الصياني بجرعات عالية

في حالات تفاقم الربو الشديدة، يبدأ العلاج العاجل عادة بجرعة فموية تتراوح بين 30 إلى 60 مجم بريدنيزون يوميًا أو جرعة وريدية تتراوح بين 05 إلى 1 مجم/كجم ميثيل بريدنيزولون كل 6 إلى 12 ساعة؛ ويتم تقليل الجرعة بعد تحسن انسداد مجرى الهواء. وفي معظم المرضى، يمكن إيقاف العلاج بالكورتيكوستيرويدات الجهازية في غضون 5 إلى 10 أيام، ولكن الأعراض قد تتفاقم لدى مرضى آخرين مع تقليل الجرعة إلى مستويات أقل.

إن العلاج بالاستنشاق هو الطريقة الأكثر فعالية لتجنب الآثار الجانبية الجهازية للعلاج بالكورتيكوستيرويد. وقد أدى إدخال الستيرويدات الاستنشاقية مثل بيكلوميثازون، وبوديزونيد، وسيكلوسونيد، وفلونيسوليد، وفلوتيكاسون، وموميثازون، وتريامسينولون إلى إتاحة توصيل الستيرويدات الاستنشاقية إلى مجاري الهواء مع الحد الأدنى من الامتصاص الجهازية. والواقع أن أحد التحذيرات في التحول من العلاج الفموي المزمن إلى العلاج بالستيرويدات الاستنشاقية هو تقليل العلاج الفموي ببطء لتجنب حدوث قصور الغدة الكظرية. وفي المرضى الذين يحتاجون إلى استمرار العلاج بالبريدنيزون على الرغم من الجرعات القياسية من الستيرويدات الاستنشاقية، فإن الجرعات الأعلى عن طريق الاستنشاق تكون فعالة في كثير من الأحيان ويمكن من تقليل العلاج بالبريدنيزون وإيقافه ورغم أن هذه الجرعات العالية من الستيرويدات الاستنشاقية قد تسبب تثبيطًا خفيفًا للغدة الكظرية، فإن مخاطر السمية الجهازية الناجمة عن استخدامها المزمنة ضئيلة مقارنة بمخاطر العلاج بالكورتيكوستيرويدات الفموية التي تحل محلها

إن إحدى المشاكل الخاصة التي تسببها الكورتيكوستيرويدات الموضعية المستنشقة هي حدوث داء المبيضات البلعومي الفموي وبيحة الصوت. ويمكن علاج داء المبيضات بسهولة باستخدام الكلوتريمازول الموضعي. ويمكن تقليل خطر حدوث هذه المضاعفات من خلال جعل المرضى يتفرغون بالماء ويخرجون البلغم بعد كل علاج بالاستنشاق، واستخدام فاصل عند الحاجة. إن السيكلوسونيد وهو دواء أولي يتم تنشيطه بواسطة الإستريزات القصبية، فعال بشكل مماثل لغيره من الكورتيكوستيرويدات المستنشقة ويرتبط على الحبال الصوتية. وعلى ICS بانخفاض معدل الإصابة بداء المبيضات. كما يمكن أن ينتج بحة الصوت عن التأثير المحلي المباشر لـ الرغم من أن غالبية الجرعة المستنشقة ترسب في البلعوم الفموي ويتم بلعها، فإن الكورتيكوستيرويدات المستنشقة تخضع لعملية التمثيل الغذائي الأولي في الكبد وبالتالي فهي خالية بشكل ملحوظ من المضاعفات الأخرى قصيرة المدى لدى البالغين. ومع ذلك، فإن

يبطئ معدل النمو لدى ICS الاستخدام المزمن قد يزيد من مخاطر الإصابة بهشاشة العظام وإعتام عدسة العين. وقد ثبت أن علاج الأطفال بنحو 1 سم خلال السنة الأولى من العلاج، ولكن ليس معدل النمو بعد ذلك، بحيث يكون التأثير على طول البالغين ضئيلاً.

ونظراً لفعالية الكورتيكوستيرويدات المستنشقة وسلامتها، فإن المبادئ التوجيهية الوطنية والدولية لإدارة الربو توصي بوصفها للمرضى الذين يعانون من الربو المستمر والذين يحتاجون إلى أكثر من استنشقات عرضية من ناهض بيتا لتخفيف الأعراض. ويستمر هذا العلاج لمدة 10-12 أسبوعاً ثم يتم إيقافه لتحديد ما إذا كان العلاج مطلوباً لفترة أطول؛ فالكورتيكوستيرويدات المستنشقة ليست علاجاً شافياً. وفي معظم المرضى، تعود مظاهر الربو في غضون أسابيع قليلة بعد التوقف عن العلاج حتى لو تم تناولها بجرعات عالية لمدة عامين أو أكثر. وقد أظهرت دراسة مستقبلية خاضعة لسيطرة الدواء الوهمي حول الاستخدام المبكر والمستمر للكورتيكوستيرويدات المستنشقة لدى الأطفال الصغار المصابين بالربو تحسناً أكبر بشكل ملحوظ في أعراض الربو ووظائف الرئة. وتواتر تفاقم الربو على مدى عامين من العلاج، ولكن لم يظهر أي فرق في السيطرة الكلية على الربو بعد ثلاثة أشهر من نهاية التجربة. وبالتالي فإن الكورتيكوستيرويدات المستنشقة تُصنّف بشكل صحيح على أنها "مسيطرة". فهي فعالة فقط طالما يتم تناولها

، هناك طريقة أخرى لتقليل خطر الاستخدام الطويل الأمد لمضادات الربو الانسدادية، مرتين يوميًا، وهي إعطاؤها بشكل متقطع فقط عندما تتفاقم أعراض الربو. وقد وجد أن تناول جرعة واحدة من مضادات الربو الانسدادية مع كل استنشاق لمسكن قصير المفعول (على سبيل المثال، استنشاق بيكلوميثازون لكل استنشاق ألبوتيرول) أو تناول جرعة عالية من بوديزونيد أو بيكلوميثازون مرتين يوميًا لمدة 5 إلى 10 أيام عندما تتفاقم أعراض الربو، كان فعالاً تقريباً مثل العلاج اليومي المنتظم للبالغين والأطفال المصابين بالربو الخفيف إلى المتوسط. وبالمثل، في البالغين والمراهقين، فإن الاستخدام حسب الحاجة لكورتيكوستيرويد واحد مركب عن طريق الاستنشاق وبيتا أجونيست طويل المفعول (على سبيل المثال، بوديزونيد فورموتيرول) يكون فعالاً بنفس القدر في الوقاية من التفاقم ويؤدي إلى انخفاض التعرض الكلي للستيرويد مقارنة بالكورتيكوستيرويدات المستنشقة المجدولة مرتين يوميًا، ولكنه أقل فعالية فيما يتعلق بالسيطرة على الأعراض.

كرومولين و نيدوكروميل

كان كرومولين الصوديوم (كروموجليكات ثنائي الصوديوم) ونيدوكروميل الصوديوم يستخدمان على نطاق واسع في علاج الربو، وخاصة عند الأطفال، ولكن الآن حلت محلها علاجات أخرى تمامًا لدرجة أنهما اكتسبا أهمية تاريخية في علاج الربو. يُعتقد أن هذه الأدوية تعمل عن طريق تثبيط تحلل الخلايا البدينة، وبالتالي ليس لها تأثير موسع قصبي مباشر، ولكنها تمنع كل من المستضد والتشنج القسبي الناجم عن التمرينات الرياضية لدى مرضى الربو. في الولايات المتحدة، لم تعد هذه الأدوية متوفرة في تركيبات الاستنشاق ولكن محاليل الكرومولين متوفرة للاستنشاق؛ يظل الكرومولين متاحًا أيضًا لعلاج الحساسية واضطرابات الخلايا البدينة الأخرى في ومحلول فموي، ويمكن وصف كلا العقارين كمحاليل للعين (OTC) شكل رذاذ أنفي.

LEUKOTRIENE PATHWAY INHIBITORS

أدى تورط الليكوترينات في العديد من الأمراض الالتهابية (انظر الفصل 18) وفي الحساسية المفرطة إلى تطوير أدوية تمنع تخليقها أو تفاعلها مع مستقبلاتها. تنشأ الليكوترينات من عمل 5 ليبوكسيجيناز على حمض الأراكيدونيك ويتم تصنيعها بواسطة مجموعة متنوعة من الخلايا الالتهابية في مجرى الهواء، بما في ذلك الخلايا الحمضية والخلايا البدينة والبلعميات والخلايا القاعدية. يعتبر الليكوترين العديد من التأثيرات المعروفة بحدوثها في الربو، بما في ذلك LTD4 و LTC4 عامل جذب كيميائي قوي للعدلات، ويمارس (LTB4) تضيق القصبات الهوائية وزيادة تفاعل القصبات الهوائية والوذمة المخاطية وفرط إفراز المخاط.

LTD4 وقد تم اتباع طريقتين لمقاطعة مسار الليكوترين: تثبيط 5 ليبوكسيجيناز، وبالتالي منع تخليق الليكوترين؛ وتثبيط ارتباط مستقبلاته على الأنسجة المستهدفة، وبالتالي منع تأثيره. وقد ثبتت فعالية الأدوية في كلتا الفئتين في منع استجابات مجرى الهواء LTD4 للتمرين والتحدي للمستضد: زيلوتون، وهو مثبط 5 ليبوكسيجيناز، وزافيرلوكاست ومونتيلوكاست، مضادات مستقبلات (الشكل 7-20). وقد ثبت أن الأدوية الثلاثة تعمل على تحسين السيطرة على الربو وتقليل تكرار تفاقم الربو في التجارب (CysLT1) بجرعات منخفضة في إحداث والحفاظ على السيطرة على الربو، ولكن يفضلها العديد ICS السريرية. وهي ليست فعالة حتى في علاج من المرضى، وخاصة آباء الأطفال المصابين بالربو، بسبب المخاوف المبالغ فيها في كثير من الأحيان بشأن سمية الكورتيكوستيرويدات. وتتمتع هذه الأدوية بميزة إضافية وهي أنها فعالة عند تناولها عن طريق الفم، وهي طريقة أسهل للإدارة من استنشاق الهباء الجوي عند الأطفال الصغار، وقد تمت الموافقة على مونتيلوكاست للأطفال من سن 12 شهرًا.

الشكل 7-20

بنية مضادات مستقبلات الليكوترين (مونتيلوكاست، زافيرلوكاست) ومثبط 5 ليبوكسيجيناز (زيلوتون)

يبدو أن بعض المرضى يستجيبون بشكل إيجابي بشكل خاص، ولكن باستثناء الفئة الفرعية من المرضى الذين يعانون من أمراض الجهاز التنفسي المتفاقمة بسبب الأسبرين (الموصوفة أدناه)، لا تسمح السمات السريرية بتحديد "المستجيبين" قبل تجربة العلاج في الولايات المتحدة، تمت الموافقة على استخدام زيلوتون بجرعة فموية تبلغ 1200 مجم من الشكل طويل المفعول مرتين يوميًا؛ وزافيرلوكاست، 20 مجم مرتين يوميًا؛ ومونتيلوكاست، 10 مجم (للبالغين) أو 4-5 مجم (للأطفال) مرة واحدة يوميًا.

وقد أظهرت التجارب التي أجريت باستخدام مثبطات الليكوترينات دوراً مهماً لليكوترينات في مرض الجهاز التنفسي المتفاقم بسبب وهو مرض يجمع بين سمات الربو والتهاب الجيوب الأنفية المزمن مع السلالات الأنفية وردود الفعل تجاه الأسبرين، (AERD) الأسبرين ويحدث مرض الجهاز. (COX1) التي تثبط السيكلوأكسجيناز 1 (NSAIDs) أو غيره من الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية التنفسي المتفاقم بسبب الأسبرين في حوالي 5-10% من مرضى الربو. وفي هؤلاء المرضى، يؤدي تناول جرعة صغيرة للغاية من الأسبرين إلى تضيق قصبي شديد واحتقان الأنف وأعراض إطلاق الهيستامين في الجسم، مثل الاحمرار وتقلصات البطن. ولأن هذا التفاعل مع الأسبرين لا يرتبط بأي دليل على التحسس للأسبرين أو نواتج أيضه ولأنه ينتج عن أي من مضادات الالتهاب غير

ينتج عن تثبيط إنزيم البروستاجلاندين سينثيتاز (سيكلوأوكسجيناز)، مما AERD فمن المعتقد أن COX1 الستيرويدية التي تستهدف يؤدي إلى تحويل عملية التمثيل الغذائي لحمض الأراكيدونيك من البروستاجلاندين إلى مسار الليكوترين، وخاصة في الصفائح الدموية الملتنقة بالعدلات الدائرية. وقد تم دعم هذه الفكرة من خلال إثبات أن مثبطات مسار الليكوترين تقلل بشكل مثير للإعجاب من الاستجابة لتحدي الأسبرين وتحسن السيطرة الشاملة على الربو على أساس يومي.

ومن بين هذه العوامل، يعد مونتيلوكاست هو الأكثر وصفًا، لأنه يمكن تناوله دون مراعاة الوجبات، ويؤخذ مرة واحدة يوميًا، ولا يتطلب مراقبة دورية لوظائف الكبد، كما يفعل زيلبيوتون. ومع ذلك، في دراسة مقارنة مع مونتيلوكاست، كان زيلبيوتون أكثر فعالية قليلاً في تحسين تدابير السيطرة على الربو ووظائف الرئة. ورغم عدم اعتبارها علاجًا أوليًا، فإن عوامل تعديل الليكوترين تُعطى أحيانًا بدلاً من الكورتيكوستيرويدات المستنشقة للربو الخفيف عندما يواجه وصف مضادات الربو مقاومة من المريض. ولا تسبب مضادات وهو التهاب وعائي، (EGPA) المستقبلات سمية كبيرة. ويبدو أن التقارير المبكرة عن الحبيبات البيوزينية مع التهاب الأوعية الدموية جهازية مصحوب بتفاقم الربو، وتسلسل رئوي، وفرط الحمضات، كانت مصادفة، حيث تم الكشف عن المتلازمة من خلال تقليل جرعة بريدنيزون التي أصبحت ممكنة بإضافة زافيرلوكاست أو مونتيلوكاست. في عام 2020، طلبت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية إضافة تحذير داخل صندوق دواء مونتيلوكاست حول مخاطر حدوث أحداث نفسية عصبية خطيرة، بما في ذلك الانتحار لدى البالغين والمراهقين، والكوابيس والمشاكل السلوكية لدى الأطفال.

TARGETED (MONOCLONAL ANTIBODY) THERAPY

مع تزايد فهم الآليات المرضية الفسيولوجية المسؤولة عن الربو، تم تطوير علاج مضاد للالتهابات يستهدف مسارات التهابية محددة والليمفوبويتين IL13 او IL4 ومستقبلات IL5 او IgE وعلى وجه التحديد، تم طرح الأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي تستهدف في السوق (الجدول 1-20) (TSLP) الستيرومي

الجدول 1-20

الأجسام المضادة وحيدة النسيلة لاستخدامها في علاج الربو

Antibody Name	Isotype	Target
Omalizumab	Humanized IgG1	IgE
Mepolizumab	Humanized IgG1	IL-5
Benralizumab	Humanized IgG1	IL-5 receptor
Reslizumab	Humanized IgG4	IL-5
Dupilumab	HumanIgG4	IL-4 receptor
Tezepelumab-ekko	Human IgG2	TSLP

AntilgE الأجسام المضادة وحيدة النسيلة

تم إنتاج الأجسام المضادة أحادية النسيلة أوماليزوماب في الفئران ثم تم إضفاء الطابع البشري عليها، مما يجعلها أقل عرضة للتسبب FCεR1 الذي يرتبط بمستقبلاته (مستقبلات IgE في التحسس عند إعطائها للبشر (انظر الفصل 55)). ولأن هدفها المحدد هو جزء من IgE على الخلايا الشجرية والخلايا القاعدية والخلايا البدينة والخلايا الالتهابية الأخرى، فإن أوماليزوماب يثبط ارتباط (FCεR2) والمرتبطة بالفعل بمستقبله وبالتالي لا يثير تحلل الخلايا البدينة IgE ولكنه لا ينشط.

، يقتصر استخدام أوماليزوماب على المرضى الذين يعانون من الربو المتوسط إلى الشديد والذين يعانون من تحسس تحسسي دائم الكلي ووزن الجسم. يتم إعطاؤه عن طريق الحقن تحت الجلد كل 4-2 IgE ويتم تعديل الجرعة التي يتم إعطاؤها وفقاً لمستوى البلازما الحرة إلى مستويات غير قابلة للكشف ويقلل بشكل كبير من حجم الاستجابات IgE أسابيع لمرضى الربو، وهو يخفف التشنجية القصصية المبكرة والمتأخرة لتحدي المستضد. أهم تأثير سريري لأوماليزوماب هو تقليل تكرار وشدة تفاقم الربو، مع تمكين تقليل متطلبات الكورتيكوستيرويد. أظهر التحليل المشترك للعديد من التجارب السريرية أن المرضى الأكثر احتمالاً للاستجابة هم أولئك الذين لديهم تاريخ من التفاقم المتكرر، ومتطلبات عالية لعلاج الكورتيكوستيرويد، وضعف وظائف الرئة. وبالمثل، فإن التفاقمات التي يتم منعها في أغلب الأحيان هي الأكثر شدة؛ حيث قلل علاج أوماليزوماب من التفاقمات التي تتطلب دخول المستشفى بنسبة 88٪. وبما أن تفاقم مرض الربو يشكل مصدراً كبيراً للتكاليف المباشرة وغير المباشرة المترتبة على الإصابة به، فإن هذه الفوائد قد تبرر التكلفة العالية لدواء أوماليزوماب.

وقد أدى إضافة عقار أوماليزوماب إلى العلاج القياسي القائم على الإرشادات للأطفال والمراهقين المصابين بالربو في المناطق الداخلية من المدن في أوائل الصيف إلى تحسين السيطرة على الربو بشكل عام، وتقليل الحاجة إلى أدوية أخرى، والقضاء تقريباً على ذروة

التفاقم في الخريف. كما ثبتت فعالية عقار أوماليزوماب في علاج الشرى المزمن المتكرر، وداء السلائل الأنفية (وكلا الاستخدامين اللذين تمت الموافقة على العقار لعلاجهما) وحساسية الفول السوداني.

IL5 علاج مضاد ل

كسيتوكين برويونوفيلي يؤدي إلى التهاب مجرى الهواء اليوزيني. وعلى الرغم من عدم كون هذا العامل محورياً IL5 T2 تفرز الخلايا لآليات الربو لدى جميع المرضى، فإن نسبة كبيرة من المرضى المصابين بالربو الشديد يعانون من زيادة في الحمضات في مجرى الهواء وقد تم مؤخراً تطوير نوعين من الأجسام المضادة الأحادية النسيلة IL5 التي تفرز T2 والمحيط بسبب زيادة تنظيم الخلايا الليمفاوية بنراليزوماب، لعلاج الربو اليوزيني، IL5 ميبوليزوماب وريسليزوماب، وجسم آخر يستهدف مستقبل IL5 البشرية التي تستهدف الشديد. وقد أظهرت التجارب السريرية لهذه الأدوية فعاليتها في تحسين وظائف الرئة وتدبير السيطرة على الربو، مع منع تفاقم الربو لدى مرضى الربو الذين يعانون من زيادة الحمضات المحيطة، مما أدى إلى الموافقة عليها كعلاج إضافي للربو الشديد لدى المرضى (HES) ومتلازمة فرط الحمضات EGPA الذين يعانون من النمط الظاهري اليوزيني. تمت الموافقة على ميبوليزوماب أيضاً لعلاج والتهاب الجيوب الأنفية مع الزوائد الأنفية. يتم إعطاء ميبوليزوماب وبنراليزوماب عن طريق الحقن تحت الجلد، بينما يتم إعطاء ريسليزوماب عن طريق الوريد.

مثل عقار أوماليزوماب، يحمل عقار ريزليزوماب خطراً ضئيلاً (3%) للإصابة بالحساسية المفرطة، ويوصى بفترة مراقبة بعد التسريب وعلى الرغم من عدم ارتباط عقار ميبوليزوماب بالحساسية المفرطة، فقد أدى إلى تقارير عن فرط الحساسية. بالإضافة إلى ذلك، تم الإبلاغ عن إعادة تنشيط الهربس النطاقي لدى بعض المرضى الذين تلقوا ميبوليزوماب

IL4/IL13 العلاج المضاد ل

يقلل من تكرار التفاقم (IL13 و IL4 لكل من IL4α وهو جسم مضاد موجه ضد مستقبلات) وقد ثبت أيضاً أن عقار دوبيلوماب ويحسن وظائف الرئة وتدبير السيطرة على الربو. وهو عبارة عن حقنة تحت الجلد تُعطى كل أسبوعين، وقد تمت الموافقة عليه للمرضى الذين يعانون من الربو المتوسط إلى الشديد، سواء مع النمط الظاهري اليوزيني أو المعتمد على الكورتيكوستيرويد. وهو مناسب أيضاً لعلاج التهاب الجلد التأتبي المتوسط إلى الشديد، والحكة العقدية، والتهاب الجيوب الأنفية مع السلائل الأنفية والتهاب المريء اليوزيني. ومن الجدير بالذكر أن دوبيلوماب قد يسبب فرط الحمضات المحيطة؛ وهذا عادة ما يكون عابراً ولكن في حالات نادرة قد يستمر. ونتيجة لهذا، يتجنب بعض الأطباء البدء في العلاج إذا كانت الخلايا الحمضية الأساسية مرتفعة جداً (على سبيل المثال، < 1500 خلية حمضية/ميكرو لتر).

TSLP علاج مضاد ل

وهي عبارة عن حقنة تحت tezepelumabekko إن أحدث الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المعتمدة لعلاج الربو الشديد هي وهو أحد السيتوكينات الظهارية؛ ويؤدي حجه إلى تقليل عدد من TSLP، الجلد تُعطى كل 4 أسابيع. ويستهدف هذا العقار

والعلامات الحيوية (الخلايا الحمضية تحت المخاطية الطرفية والمجرى الهوائي (IL13 او I5 او IgE) السيتوكينات المرتبطة بالالتهاب
(والزفير الجزئي لأكسيد النيتريك).

FUTURE DIRECTIONS OF ASTHMA THERAPY

يشمل مصطلح "الربو" مجموعة غير متجانسة من الاضطرابات، بعضها لا يستجيب بشكل جيد لعلاج الكورتيكوستيرويد. وقد تم بالفعل الاعتراف بوجود أشكال أو أنواع فرعية مختلفة من الربو منذ فترة طويلة، كما يوحي بذلك استخدام مصطلحات معدلة لوصف الربو لدى مرضى معينين. وقد أدى الوصف الأكثر صرامة لأنماط الربو، استنادًا إلى تحليل مجموعات من السمات السريرية والفسولوجية والمخبرية المتعددة، بما في ذلك تحليل تقييمات الخلايا الالتهابية في الدم والبلغم، إلى تحديد ما يصل إلى خمسة أنماط مختلفة من الربو. والسؤال الرئيسي الذي يثيره هذا النهج هو ما إذا كانت الأنماط الظاهرية تستجيب بشكل مختلف لعلاجات الربو المتاحة.

إن إظهار الاختلافات في نمط التعبير الجيني في ظاهرة مجرى الهواء لدى مرضى الربو والأصحاء يشكل دليلاً مقنعاً على وجود أنماط ظاهرية مختلفة للربو تتطلب مناهج مختلفة للعلاج. وبالمقارنة مع الضوابط الصحية، فإن نصف المشاركين المصابين بالربو أظهروا وهي الجينات المعروفة بزيادة تنظيمها في الخلايا الظهارية، CLCA1 وserpinB2 وperiostin زيادة في التعبير عن الجينات الخاصة بـ أما النصف الآخر من المشاركين المصابين بالربو فلم يظهر T2. وهو السيتوكين المميز للخلايا الليمفاوية، IL13 لمجرى الهواء بواسطة لديهم هذا التعبير. وتشير هذه النتائج إلى وجود آليات مرضية فيزيولوجية مختلفة جوهرياً حتى بين المرضى الذين يعانون من الربو بأنهم يعانون من "نمط IL13 الخفيف. ويشار إلى المشاركين الذين أظهروا زيادة في التعبير عن الجينات بزيادة تنظيمها بواسطة للربو. أما الأشخاص الآخرون الذين لم يظهروا زيادة في التعبير عن هذه الجينات، فقد وُصِفوا بأنهم يعانون من "T2high ظاهري جزئي كان متوسط ميل مرضى الربو من النوع الثاني إلى زيادة عدد الحمضات في البلغم. "T2low" أو "T2" من نمط ظاهري جزئي "غير ICS وتعبير أكبر عن جينات مخاطية معينة. وكانت الاستجابة لعلاج IgE، والدم، ونتائج إيجابية لاختبارات الجلد، ومستويات أعلى من إلى تحسين حجم الزفير القسري في ثمانية ICS في هاتين المجموعتين مختلفة تماماً. فقد أدى العلاج لمدة ثمانية أسابيع باستخدام والآثار المترتبة على هذه النتائج بعيدة المدى لأنها تشير إلى أن ما يصل إلى نصف مرضى T2high فقط في مرضى (FEV1) واحدة بتحسن في وظائف الرئة. ولا تتناول هذه البيانات ما إذا كانت هناك استجابة ICS الربو الخفيف إلى المتوسط لا يستجيبون لعلاج T2high وT2low في الأعراض أو تواتر التفاقم بين ICS تفضلية لعلاج.

تركز الأبحاث الحالية على استكشاف المزيد من النمط الظاهري الجزئي في الربو وإيجاد علاجات فعالة لكل مجموعة. وقد اكتملت مؤخراً دراسة استشرافية مزدوجة التعمية متعددة المراكز برعاية المعهد الوطني للصحة لمقارنة الموميثازون (مادة علاجية داخلية) أو عدم ارتفاعه عن طريق تحليل عينات T2 والتوتروبيوم (مضاد للمسكارين) في مرضى الربو الخفيف الذين يتميزون بارتفاع مستوى المرتفع T2 البلغم المستحثة لمعرفة عدد الخلايا الحمضية. وقد أظهرت هذه التجربة أنه على الرغم من أن مرضى الربو من النوع المنخفض لم يستجيبوا بشكل أفضل لأحد T2 كانت استجابتهم للموميثازون أفضل من التوتروبيوم، إلا أن مرضى الربو من النوع

T2 العقارين مقارنة بالآخر. وهناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتحديد ما إذا كانت فائدة أي من هذين العقارين في الربو من النوع اكتشاف أن T2low المنخفض تفوق فائدة الدواء الوهمي. ومن بين التطورات الأخرى التي تم التوصل إليها في مجال الربو من النوع جرعة منخفضة من الأزيثروميسين، التي يتم إعطاؤها للبالغين الذين يعانون من ربو غير مسيطر عليه بالفعل ويتناولون مزيدًا من الكورتيكوستيرويدات المستنشقة وموسعات الشعب الهوائية طويلة المفعول، تعمل على تقليل تكرار التفاقم وتحسين نوعية الحياة كما أن التقدم المحرز في تطوير موسعات (T2low أي) وغير الحمضي (T2high أي) على قدم المساواة في كل من الربو الحمضي الشعب الهوائية الجديدة التي لم تطرح في الأسواق بعد (مثل ناهضات غوانيليل سيكليز القابلة للذوبان ومثبطات كيناز ستي20) لديه القدرة أيضًا على تحسين علاج الربو عبر الأنماط الظاهرية

لقد حفزت وتيرة التقدم في الوصف العلمي للمرض المناعي المرتبط بالربو تطوير العديد من العلاجات الجديدة التي تستهدف مواقع التي (TSLP و، IL4، IL5، IL13) مختلفة في الشلال المناعي. فإلى جانب الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الموجهة ضد السيتوكينات استعرضناها بالفعل (انظر الجدول 1-20)، فإن هذه تشمل مضادات جزيئات التصاق الخلايا، ومثبطات البروتياز، ومنظمات المناعة أو إلى تثبيط انتقائي لمجموعة فرعية من TH1 إلى النمط الفرعي TH2 من النمط الفرعي CD4 التي تهدف إلى تحويل الخلايا الليمفاوية، الموجهة ضد مستضدات معينة. ومن بين الأجسام المضادة وحيدة النسيلة قيد التطوير عقار داكليزوماب TH2 الخلايا الليمفاوية ومع تطوير هذه العلاجات الجديدة، سوف يصبح من المهم IL2 لمستقبل CD25 وهو جسم مضاد بشري يرتبط بالوحدة الفرعية بشكل متزايد تحديد المؤشرات الحيوية للأنماط الظاهرية المحددة للربو والتي من المرجح أن تستفيد من علاجات محددة. وهذا من شأنه أن يتيح علاج الربو بشكل شخصي حقاً

CLINICAL PHARMACOLOGY OF DRUGS USED IN THE TREATMENT OF ASTHMA

تؤكد المبادئ التوجيهية الوطنية والدولية للربو على الحاجة إلى تعديل شدة علاج الربو وفقاً لشدة المرض الأساسية ومستوى السيطرة الذي تم تحقيقه من خلال العلاج الحالي للمريض المبدأ الأساسي (<https://www.nhlbi.nih.gov/healthpro/guidelines/current/asthmaguidelines>; ginasthmaorg). المشترك بين هذه المبادئ التوجيهية هو أنه يجب النظر في الربو في مجالين زمنيين. في المجال الحالي، يعد الربو مهمًا للأعراض والاختلالات التي يسببها - السعال والاستيقاظ الليلي وضيق التنفس الذي يتداخل مع القدرة على ممارسة الرياضة أو ممارسة الأنشطة المرغوبة. بالنسبة للربو الخفيف، قد يكون استنشاق موسعات الشعب الهوائية من حين لآخر كل ما هو مطلوب للسيطرة على هذه ضروري لتخفيف الأعراض واستعادة الوظيفة. المجال، ICS الأعراض. بالنسبة للربو الأكثر شدة، فإن العلاج بمراقبة طويلة الأمد، مثل الثاني للربو هو الخطر الذي يمثله من الأحداث المستقبلية، مثل التفاقم أو فقدان وظيفة الرئة التدريجي. إن الرضا عن القدرة على التحكم في الأعراض والحفاظ على الوظيفة من خلال الاستخدام المتكرر لمنشط بيتا 2 المستنشاق لا يعني أيضًا التحكم في مخاطر الأحداث المستقبلية. في الواقع، فإن استخدام عبوتين أو أكثر من منشط بيتا 2 المستنشاق شهريًا يعد مؤشرًا على زيادة خطر الوفاة بسبب الربو

إن التحديات التي تواجه تقييم شدة المرض وتعديل العلاج لهذين المجالين من الربو مختلفة. ففيما يتصل بتخفيف الضيق في المجال الحالي، يتم الحصول على المعلومات الأساسية من خلال طرح أسئلة محددة حول تواتر وشدة الأعراض، وتواتر استخدام ناهض بيتا المستنشق للإنقاذ، وتواتر الاستيقاظ الليلي، والقدرة على ممارسة الرياضة، وقياس وظائف الرئة باستخدام قياس التنفس. وأفضل مؤشر لخطر التفاقم في المستقبل هو تواتر وشدة حدوثها في الماضي. وبدون مثل هذا التاريخ، يصبح تقدير المخاطر أكثر صعوبة وبشكل عام، فإن المرضى الذين يعانون من أعراض يصعب التحكم فيها لديهم خطر متزايد من التفاقم في المستقبل، ولكن يبدو أن بعض المرضى لا يدركون شدة انسداد تدفق الهواء لديهم (يوصفون أحياناً بأنهم "ضعفاء الإدراك") ولا يمكن التعرف عليهم إلا من بارتفاع خطر الإصابة بنوبات الربو في المستقبل. ومن بين المؤشرات المحتملة FEV1 خلال قياس وظائف الرئة. ويرتبط الانخفاض في من زيارة إلى أخرى، وتغير كبير مع العلاج بموسعات FEV1 الأخرى لارتفاع المخاطر عدم استقرار وظائف الرئة (اختلافات كبيرة في الشعب الهوائية)، والتفاعل القسبي الشديد، وارتفاع عدد الخلايا الحمضية في الدم أو البلغم، وارتفاع مستويات أكسيد النيتريك في الهواء الزفير. وقد يساعد تقييم هذه السمات في تحديد المرضى الذين يحتاجون إلى زيادة العلاج للحماية من التفاقمات المستقبلية.

BRONCHODILATORS

إن موسعات الشعب الهوائية، مثل ألبوتيرول المستنشق، فعالة وسريعة وآمنة وغير مكلفة. ولا يحتاج العديد من المرضى الذين يعانون من أعراض الربو العرضية إلا إلى موسعات الشعب الهوائية المستنشقة التي يتم تناولها حسب الحاجة. وإذا كانت الأعراض تتطلب %أقل من 80 FEV1 هذا العلاج "الإنقاذي" أكثر من مرتين في الأسبوع، أو إذا حدثت الأعراض الليلية أكثر من مرتين في الشهر، أو كان على الرغم من أنه يمكن استخدام ICS من المتوقع، فإن الأمر يتطلب علاجاً إضافياً. والعلاج الموصى به أولاً هو جرعة منخفضة من مضاد مستقبلات الليكوترين كبديل.

إن التحذير المهم للمرضى الذين يعانون من الربو الخفيف هو أنه على الرغم من أن خطر الإصابة بنوبة حادة تهدد الحياة منخفض، إلا أنه ليس صفرًا. يجب إرشاد جميع مرضى الربو إلى خطة عمل بسيطة للتعامل مع النوبات الحادة المخيفة: تناول ما يصل إلى أربع نفثات من ألبوتيرول كل 20 دقيقة على مدار ساعة واحدة. إذا لم يلاحظ أي تحسن بعد النفثات الأربع الأولى، فيجب تناول علاجات إضافية أثناء الطريق إلى قسم الطوارئ أو مستوى أعلى آخر من الرعاية. بهدف تحسين النتائج على مستوى السكان، أدى خطر الإصابة بنوبة مهددة للحياة غير الصفري إلى قيام مجموعة من المبادئ التوجيهية الدولية (المبادرة العالمية للربو) بالتوصية بأن يأخذ على أساس الحاجة على الأقل؛ أي في كل مرة يتم فيها تناول جرعة من موسعات ICS جميع مرضى الربو، مهما كان خفيفًا، جرعات من لجميع الأفراد ICS الشعب الهوائية. ومع ذلك، تختلف المبادئ التوجيهية الرئيسية حول هذه التوصية نظرًا للفائدة غير الواضحة لـ الذين يعانون من أشكال الربو الأخف.

MUSCARINIC ANTAGONISTS

لقد اكتسبت مضادات المسكارين المستنشقة حتى الآن مكانة محدودة في علاج الربو. إن تأثيرات العوامل قصيرة المفعول (مثل بروميد الإبراتروبيوم) على مقاومة مجرى الهواء الأساسية تكاد تكون بنفس قوة تأثير الأدوية المحاكية للودي، ولكنها لا تزيد عنها، لذا فهي تستخدم على نطاق واسع كعلاجات بديلة للمرضى الذين لا يتحملون ناهضات مستقبلات بيتا. وقد ثبت أن تأثيرات الأدوية المضادة للمسكارين والمحاكية للودي على مجرى الهواء التي يتم إعطاؤها بجرعات كاملة لا تزيد إلا في تقليل معدلات دخول المستشفى لدى المرضى الذين يعانون من انسداد شديد في تدفق الهواء والذين يأتون إلى الرعاية الطارئة

في الربو، بنفس فعالية ICS المضاف إلى (LAMA) من المرجح أن يكون تيوتروبيوم، وهو عامل مضاد للمسكارين طويل المفعول المشترك إلى زيادة وظائف الرئة وتقليل التفاقم لدى الأفراد LABA وعلاج ICS يمكن أن يؤدي إضافة تيوتروبيوم إلى LABA. إضافة الذين يعانون من انسداد مستمر في تدفق الهواء، واستجابة أكبر لموسعات القصبات الهوائية، وعبء أعراض أعلى، وتاريخ من، على تحسين القدرة الوظيفية، ربما من خلال عملها كموسعات قصبية LAMAs التفاقم. كعلاج لمرض الانسداد الرئوي المزمن، تعمل قدرة على إبطاء LAMAs وتقليل تكرار التفاقم من خلال آليات غير معروفة حاليًا. قدمت الدراسات بيانات متضاربة حول ما إذا كانت معدل تدهور وظائف الرئة في مرض الانسداد الرئوي المزمن

CORTICOSTEROIDS

إذا ظهرت أعراض الربو بشكل متكرر، أو إذا استمرت انسدادات تدفق الهواء بشكل كبير على الرغم من العلاج بموسعات القصبات الهوائية، فيجب البدء في تناول الكورتيكوستيرويدات المستنشقة. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من أعراض شديدة أو انسداد شديد مناسب LABA بالاشتراك مع ICS فإن العلاج الأولي بجرعة عالية من (من المتوقع $FEV_1 < 50\%$ ، على سبيل المثال) في تدفق الهواء بمجرد ملاحظة التحسن السريع، عادة بعد 3 أشهر، يجب تقليل جرعة العلاج إلى ما لا يزيد عن ما هو ضروري للسيطرة على الأعراض والحفاظ على وظائف الرئة

إن أحد القضايا التي تواجه علاج الربو القصبي هو التزام المريض بالعلاج. فقد أظهرت تحليلات تجديد الوصفات الطبية أن أقلية فقط من المرضى يتناولون الكورتيكوستيرويدات بانتظام. وربما يكون هذا نتيجة لرهاب عام من الستيرويدات، والذي عززته الصحافة الشعبية التي تؤكد على مخاطر العلاج بالكورتيكوستيرويدات الفموية على المدى الطويل، وبسبب الجهل بالفرق بين الجلوكوكورتيكويدات والستيرويدات الابتنائية، التي يتناولها الرياضيون المشهورون الآن لتعزيز قوة العضلات. وهذا الخوف من سمية الكورتيكوستيرويدات يجعل من الصعب إقناع المرضى الذين تحسنت أعراضهم بعد بدء العلاج بضرورة الاستمرار في العلاج للحماية من النوبات. وهذا السياق يفسر الاهتمام بالتقارير التي تفيد بأن توجيه المرضى الذين يعانون من الربو الخفيف ولكن المستمر إلى تناول علاج الربو القصبي فقط عندما تتفاقم أعراضهم يكاد يكون فعالاً في الحفاظ على وظائف الرئة ومنع النوبات مثل تناول الربو القصبي مرتين في اليوم

أو (2) دمجها ICS وهما (1) مضاعفة جرعة، ICS هناك خياران لعلاج الربو الذي لا يمكن التحكم فيه بشكل كافٍ بجرعة قياسية من مع عقار آخر. إن إضافة الثيوفيلين أو أحد مضادات مستقبلات الليكوترين يزيد بشكل متواضع من التحكم في الربو، ولكن الفوائد وقد أظهرت. (مثل سالبوتامول أو فورموتيرول، LABA) الأكثر إثارة للإعجاب تتحقق بإضافة ناهض مستقبلات بيتا 2 طويلة المفعول في جهاز استنشاق واحد LABA و ICS أصبحت تركيبات. ICS العديد من الدراسات أن هذا المزيج أكثر فعالية من مضاعفة جرعة متاحة الآن في مستحضرات ذات جرعات ثابتة (مثل بروبيونات فلوتيكاسون وسالميتيرول [أدفير]؛ بوديزونيد وفورموتيرول [سيمبيكورت]؛ موميتازون وفورموتيرول [دوليرا]؛ فلوتيكاسون فيرووات وفيلانترول [بريو]). إن البدء السريع لتأثير الفورموتيرول يسمح باستخدام تركيبته الجديدة مع جرعة منخفضة من بوديزونيد.

إن تناول 80 ميكروجرام من بوديزونيد بالإضافة إلى 125 ميكروجرام من فورموتيرول مرتين يوميًا بالإضافة إلى تخفيف الأعراض (أي تناوله كـ "مُتحكم" و"مُخفف") يكون بنفس فعالية استنشاق جرعة أعلى بأربع مرات من بوديزونيد مع ألبوتيرول وحده مرتين يوميًا لتخفيف الأعراض. كانت استراتيجية الجرعات المرنة هذه منتشرة على نطاق واسع في أوروبا لعدة سنوات. منذ عام 2020، أصبح (العلاج بالصيانة والتخفيف الفردي) جزءًا من إرشادات الولايات المتحدة أيضًا، والآن يُنصح باستخدام أجهزة SMART نموذج الاستنشاق المشتركة من الكورتيكوستيرويد/فورموتيرول للاستخدام المجدول وحسب الحاجة (سواء كانت جرعة منخفضة أو متوسطة).

لعلاج الربو المتوسط والشديد، وذلك بسبب وجود ICS LABA حتى وقت قريب، كان هناك ظل يخيم على استخدام العلاج المركب أدلة على زيادة كبيرة إحصائيًا في خطر الإصابة بنوبات الربو المميته أو شبه المميته نتيجة لاستخدام أحد مثبطات بيتا طويلة المفعول وقد دفعت هذه الأدلة إدارة الغذاء والدواء إلى اشتراط إضافة تحذير "الصندوق الأسود" إلى النشرة الداخلية. ICS حتى عند تناوله مع LABA ولم تظهر الدراسات اللاحقة زيادة في خطر الوفاة المرتبطة بالربو عند استخدام ICS LABA التي تصدر مع كل جهاز استنشاق ولا تزال هناك مخاوف بشأن العلاج الأحادي ICS LABA وبالتالي تمت إزالة تحذير "الصندوق الأسود" من مستحضرات ICS مع بمثبطات بيتا طويلة المفعول، وتنصح الإرشادات بعدم استخدام هذا العلاج.

هو ما إذا كان الدواء مُصاغًا على شكل معلق تقليدي أو محلول. فعند إقرانه بأجهزة ICS إن الفارق المثير للاهتمام بين خيارات استنشاق مصممة خصيصًا، تكون تركيبات المحاليل قادرة على توليد جزيئات رذاذ أصغر بكثير مما هو ممكن باستخدام تركيبات للجسيمات الصغيرة: سيكلوسونيد وبيكلوميثازون. تعمل تركيبات المحاليل هذه على زيادة ICS المعلق. يتوفر حاليًا تركيبتان لمحلول، ترسب الكورتيكوستيرويد في الرئة، وتقليل الترسب في البلعوم الأنفي، وتحسين القياسات غير المباشرة لوظيفة مجرى الهواء الصغير مما يعكس على الأرجح اختراقًا أعمق للرئة بواسطة الجسيمات الصغيرة. لذلك، يُفترض أن تركيبات المحاليل يمكن أن تحقق السيطرة على الربو بجرعات أقل من الكورتيكوستيرويدات وآثار جانبية أقل حدة. لم يثبت بعد أن هذا الاحتمال، فضلًا عن الفوائد المحتملة الإضافية من زيادة النشاط على مجاري الهواء الصغيرة، يترجم إلى سيطرة أفضل على الأعراض أو تقليل التفاقم.

LEUKOTRIENE ANTAGONISTS

في المرضى الذين تظهر عليهم الأعراض أكثر من ICS يعتبر مضاد مسار الليكوترين الذي يتم تناوله على شكل أقراص فموية بديلاً لعلاج مرتين في الأسبوع أو أولئك الذين يستيقظون من النوم بسبب الربو أكثر من مرتين في الشهر.

يعد مونتيلوكاست، وهو مضاد لمستقبلات الليكوترين، أكثر العلاجات التي يصفها الأطباء على نطاق واسع، وخاصة من قبل مقدمي الرعاية الأولية. هذا الدواء، الذي يتم تناوله عن طريق الفم، سهل الإعطاء ونادراً ما يرتبط بآثار جانبية مزعجة. يستخدم هذا العلاج المستمر على نطاق واسع لعلاج الأطفال في الولايات المتحدة، وخاصة أولئك الذين يعانون من التهاب الأنف التحسسي المصاحب للأعراض، والذي يعالج أيضًا بشكل فعال باستخدام مونتيلوكاست.

TARGETED THERAPY

وأى من الأجسام المضادة أحادية، IgE، يُخصص العلاج باستخدام عقار أوماليزوماب، وهو جسم مضاد أحادي النسيلة من نوع للمرضى الذين يعانون من الربو المتوسط إلى الشديد والذي لا يمكن التحكم فيه بشكل كافٍ بواسطة IL5 النسيلة الأخرى المضادة ل يقلل عقار أوماليزوماب من الالتهاب الليمفاوي والالتهاب القصي اليوزيني، ومتطلبات جرعات الكورتيكوستيرويد. ICS/LABA علاج عن طريق اختبار الجلد الإيجابي أو) IgE الفموي والمستنشق، وتواتر وشدة التفاقم. يُخصص للمرضى الذين أظهروا حساسية ضمن نطاق يمكن خفضه بشكل IgE لمسببات الحساسية الهوائية الدائمة) ومستوى [RAST] اختبار الممتص المشع للحساسية كافٍ عن طريق الحقن تحت الجلد مرتين أسبوعيًا. الخيارات الأخرى لعلاج الربو الشديد الذي لا يمكن التحكم فيه بواسطة علاج التي تمت IL5 وخاصة إذا كان مرتبطًا بفرط الحمضات المحيطة، هي الأجسام المضادة أحادية النسيلة المضادة ل ICS/LABA مناقشتها سابقاً - ميپوليزوماب، وريسليزوماب، وبنراليزوماب. تم استخدام عقار دوبيلوماب، وهو جسم مضاد وحيد النسيلة البشرية، كعلاج مساعد للأفراد الذين يعانون من الربو المتوسط إلى الشديد مع زيادة عدد الخلايا الحمضية، أو IL4/IL13 لمستقبلات للمرضى الذين يعانون من الربو الشديد المعتمد على الكورتيكوستيرويد عن طريق الفم (وفي هذه الحالة لا تكون زيادة عدد الخلايا الحمضية ضرورية). أخيرًا، تمت الموافقة على استخدام عقار تيزيلوماب في المرضى الذين يعانون من الربو الشديد؛ ولا يتطلب الأمر IgE وجود أي مؤشرات حيوية مثل زيادة عدد الخلايا الحمضية أو

بالإضافة إلى تكلفتها المرتفعة، فإن العديد من العوامل قد حدت من استخدام العلاجات المستهدفة. أولاً، يجب إعطاؤها عن طريق الحقن بفواصل زمني يتراوح بين أسبوعين إلى ثمانية أسابيع. ثانيًا، يمكن لبعضها أن تسبب تفاعلات فرط الحساسية أو تفاعلات فرط الحساسية الأخرى، وإن كان ذلك في نسبة صغيرة (>05%) من المرضى، مما يجعل درجة معينة من المراقبة مهمة وإعطاء الدواء ذاتيًا أكثر صعوبة. بالإضافة إلى ذلك، أصيب عدد صغير من المرضى الذين تلقوا ميپوليزوماب بعدوى الهربس النطاقي، ويوصى بإعطاء لقاح الحماق النطاقي للبالغين الذين تبلغ أعمارهم 50 عامًا أو أكثر قبل 4 أسابيع من بدء العلاج بميپوليزوماب.

MANAGEMENT OF ACUTE ASTHMA

يتطلب علاج النوبات الحادة من الربو لدى المرضى الذين يراجعون المستشفى إجراء تقييم سريري دقيق ومستمر وقياسات موضوعية متكررة لوظائف الرئة. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من نوبات خفيفة، فإن استنشاق ناهض مستقبلات بيتا يكون بنفس فعالية الحقن تحت الجلد للأدرينالين. تتطلب النوبات الشديدة العلاج بالأكسجين، والإدارة المتكررة أو المستمرة للألبوتيرول الرذاذي، والعلاج الجهازي بالبرينديزون أو ميثيل بريدنيزولون (05 مجم / كجم كل 6-12 ساعة). حتى هذا العلاج القوي ليس فعالاً دائماً ويجب مراقبة المرضى عن كثب بحثاً عن علامات التدهور. لا يمكن إجراء التخدير العام والتنبيب والتهوية الميكانيكية لمرضى الربو باستخفاف، ولكن قد يكون ذلك منقذاً للحياة إذا حدث فشل في الجهاز التنفسي.

PROSPECTS FOR PREVENTION

إن الانتشار الواسع لمرض الربو في العالم المتقدم والزيادة السريعة في معدلات الإصابة به في العالم النامي تدعو إلى تبني استراتيجية للوقاية الأولية. فقد تبين الآن أن تجنب المستضدات بشكل صارم أثناء مرحلة الطفولة، والذي كان يُعتقد ذات يوم أنه أمر معقول غير فعال. والواقع أن النشأة منذ الولادة في مزرعة تضم حيوانات أليفة أو في منزل يحتفظ فيه الأطفال بالقطط أو الكلاب كحيوانات أليفة، يبدو أنها تحمي من الإصابة بالربو. ويبدو أن أفضل أمل يكمن في فهم الآليات التي تعمل بها التعرضات الميكروبية أثناء مرحلة الطفولة على تعزيز نمو الاستجابة المناعية المتوازنة، ثم محاكاة تأثيرات التعرضات البيئية الطبيعية من خلال إعطاء الميكروبات غير الضارة (البروبيوتيك) أو المغذيات التي تعزز نموها (البريبايوتيك) في القناة المعوية أثناء الفترة الحرجة من نمو المناعة في مرحلة الطفولة المبكرة. وقد أصبح تحديد الميكروبات المحددة التي ينبغي تعزيز نموها، أو المنتجات الميكروبية المسؤولة عن إحداث النضوج المناسب لوظيفة المناعة، محوراً نشطاً للبحوث الوبائية والأساسية والتطبيقية.

TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

إن مرض الانسداد الرئوي المزمن هو ثالث أكثر أسباب الوفاة شيوعاً في الولايات المتحدة، ويمثل أكثر من 40 مليار دولار سنوياً من تكاليف الرعاية الصحية المباشرة وغير المباشرة. ويشبه مرض الانسداد الرئوي المزمن مرض الربو من حيث أنه يتميز أيضاً بتقييد تدفق الهواء، على الرغم من أن انسداد مرض الانسداد الرئوي المزمن لا يمكن عكسه بالكامل بالعلاج. ويعتقد أن تقييد تدفق الهواء في مرض الانسداد الرئوي المزمن يعكس استجابة التهابية غير طبيعية للرئة للجسيمات أو الغازات الضارة، وخاصة لدخان السجائر، ويتطور إذا استمر التعرض وقد يتطور لدى بعض الأفراد، وإن كان بشكل أبطأ، حتى إذا توقف التعرض. إن الاعتقاد بأن مرض الانسداد الرئوي المزمن يتطور لدى 15-30% فقط من المدخنين المعتادين يتحدى الآن من خلال إظهار الأشعة السينية للتغيرات المهمة والتقدمية في سمك جدار الشعب الهوائية وفقدان أنسجة الرئة حتى لدى المدخنين الذين لديهم مقاييس لوظائف الرئة في النطاق الطبيعي وعلى الرغم من أن مرض الانسداد الرئوي المزمن يختلف عن الربو، إلا أن العديد من الأدوية نفسها تستخدم في علاجه. يناقش هذا

القسم الأدوية المفيدة في كلتا الحالتين؛ يتوفر دليل أكثر شمولاً لاستخدامها في المبادئ التوجيهية للمبادرة العالمية لمرض الانسداد الرئوي المزمن (http://goldcopd.org) لتصنيف وعلاج مرض الانسداد الرئوي المزمن (GOLD).

على الرغم من أن الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن يتميزان بالتهاب مجرى الهواء، وانخفاض تدفق الزفير الأقصى، وتفاقمات متقطعة لانسداد مجرى الهواء، والتي غالبًا ما تحدث بسبب عدوى الجهاز التنفسي الفيروسية، إلا أنهما يختلفان في العديد من الجوانب المهمة. بالمقارنة مع الربو، يحدث مرض الانسداد الرئوي المزمن لدى المرضى الأكبر سنًا، ويرتبط عادةً بالتهاب العذلات بجرعات عالية، ويرتبط بفقدان تدريجي لا مفر منه لوظيفة الرئة ICS بدلاً من الالتهاب الحمضي، ويستجيب بشكل سيء حتى لعلاج. بمرور الوقت، وخاصة مع استمرار التدخين

وعلى الرغم من هذه الاختلافات، فإن أساليب العلاج متشابهة، وإن كانت الفوائد المتوقعة (والتي تحققت) أقل في مرض الانسداد الرئوي المزمن مقارنة بالربو. لتخفيف الأعراض الحادة، عادة ما يكون استنشاق ناهض بيتا قصير المفعول (مثل ألبوتيرول)، أو عقار مضاد للكولين (مثل بروميد الإبراتروبيوم)، أو كليهما معًا فعالاً. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من أعراض مستمرة من ضيق التنفس الناتج عن الجهد وتقييد الأنشطة، فإن الاستخدام المنتظم لموسع قصبي طويل المفعول، سواء كان من ناهضات بيتا طويلة المفعول أو مضاد للكولين طويل المفعول، أو الاثنین معًا، هو أمر ضروري. وعلى الرغم من الحماس للثيوفيلين من التجارب التي تشير إلى تحسن وظيفة الانقباض في الحجاب الحاجز وزيادة الحساسية للكورتيكوستيرويدات، إلا أن تجربة عشوائية مزدوجة التعمية كبيرة الحجم أجريت مؤخرًا باستخدام جرعة منخفضة من الثيوفيلين فشلت في إظهار فائدة في تقليل تكرار التفاقم. تمت الموافقة على، الروفلوميلاست غير الميثيل زانتين، وهو مثبط فوسفوديستيراز انتقائي يعمل على تحسين وظائف الرئة ويقلل من تكرار التفاقم. كعلاج لمرض الانسداد الرئوي المزمن.

أقل أهمية في علاج مرض الانسداد الرئوي المزمن من الربو، ويرجع ذلك جزئيًا إلى انخفاض فعاليته في علاج هذه ICS إن مكانة علاج الحالة وجزئيًا بسبب التقارير التي تشير إلى ارتباط استخدامه بارتفاع خطر الإصابة بالالتهاب الرئوي الجرثومي. وبالتالي، يوصى باستخدامه فقط للمرضى الذين يعانون من انسداد شديد في تدفق الهواء أو لديهم تاريخ من تفاقمات سابقة، وأولئك الذين لديهم للربو، توصي T2high مقابل T2low تاريخ واضح من الربو مستقل عن التدخين. بناءً على مفهوم مماثل للنمط الظاهري الجزئي المبادئ التوجيهية الدولية الحديثة المستندة إلى الأدلة باستخدام خلايا الدم الحمضية المنخفضة والعالية لتقييم ما إذا كان المريض يسمح استخدام ICS المصاب بمرض الانسداد الرئوي المزمن سيكون لديه احتمال منخفض أو معقول للاستفادة من استخدام باتخاذ قرارات العلاج بناءً على علم الأمراض الأساسي بدلاً من الاستناد إلى تحديد ما إذا كان هناك ICS المؤشرات الحيوية لتوجيه علاج. تداخل بين الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن.

تفاقم مرض الانسداد الرئوي المزمن

إن التفاقمات الحادة لمرض الانسداد الرئوي المزمن تشكل عاملاً رئيسياً في معدلات الإصابة والوفيات وتكاليف الرعاية الصحية المرتبطة بهذا المرض. ونظراً لكبر سن المرضى المصابين وانتشار الأمراض المصاحبة، وخاصة أمراض القلب والأوعية الدموية، فإن

معدل الوفيات الناجمة عن التفاقمات الحادة لمرض الانسداد الرئوي المزمن أعلى من معدل الوفيات الناجمة عن تفاقم الربو، ولكن العلاج لا يختلف كثيراً إلا في الاستخدام الروتيني للمضادات الحيوية، والتي يتم إعطاؤها لأن تفاقمات مرض الانسداد الرئوي المزمن β -تنطوي في كثير من الأحيان على عدوى بكتيرية في مجاري الهواء السفلية. وتشمل المضادات الحيوية المستخدمة بشكل شائع *Haemophilus influenzae* وهي فعالة ضد مسببات مرض الانسداد الرئوي المزمن الشائعة، *doxycycline* و *azithromycin* و *lactams*.

نظراً لأهميتها في دفع معدل الإصابة والوفيات بمرض الانسداد الرئوي المزمن، فقد تم إيلاء الكثير من الاهتمام للطرق المتبعة للوقاية من تفاقم مرض الانسداد الرئوي المزمن. بالنسبة للمرضى الذين لديهم تاريخ من تفاقم المرض مرتين أو أكثر في السنة، فإن العلاج اليومي بمضادات الالتهاب الرئوي الموضعي مناسب، وقد أظهرت دراسة كبيرة حديثة انخفاضاً كبيراً في تواتر التفاقم من العلاج اليومي، بالأزيتروميسين. تم فحص فرضية مبتكرة، وإن كانت غير بديهية في البداية، مفادها أن العلاج بمضاد مستقبلات بيتا 1 الانتقائي ميتوبرولول سكسينات، قد يقلل من التفاقم لدى المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن المعتدل إلى الشديد بنتائج سلبية. أظهرت بعض المسوحات الوبائية انخفاضاً كبيراً في الوفيات الإجمالية وتفاقم المرض لدى مرضى الانسداد الرئوي المزمن الذين يتناولون مضاداً لمستقبلات بيتا. ومع ذلك، أعطت دراسة كبيرة مستقبلية خاضعة للتحكم الوهمي لعلاج ميتوبرولول لمرضى الانسداد الرئوي المزمن المعرضين لخطر التفاقم (ولكن بدون مؤشرات قلبية وعائية لعلاج مضاد مستقبلات بيتا) نتائج سلبية.

MARY Drugs Used in Asthma and COPD

Pickering LK et al: برامج التحصين للرضع والأطفال والمراهقين والبالغين: إرشادات الممارسة السريرية من قبل جمعية الأمراض الأمريكية. *Clin Infect Dis* 2009;49:817-819. [PubMed: 19659433]

صباحاً 10:30

Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities
BETA AGONISTS				
• Albuterol	Selective β_2 agonist	Prompt, efficacious bronchodilation	Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) • drug of choice in acute asthmatic bronchospasm	Aerosol inhalation • duration several hours • also available for nebulizer and parenteral use • Toxicity: Tremor, tachycardia • Overdose: arrhythmias
• Salmeterol	Selective β_2 agonist	Slow onset, primarily preventive action; potentiates corticosteroid effects	Bronchodilation, prevention of asthma exacerbations	Aerosol inhalation • duration 12–24 h • Toxicity: Tremor, tachycardia • Overdose: arrhythmias
Metaproterenol, terbutaline: Similar to albuterol; terbutaline available as an oral drug • Formoterol, vilanterol: Similar to salmeterol •				
• Epinephrine	Nonselective α and β agonist	Bronchodilation plus all other sympathomimetic effects on cardiovascular and other organ systems (see Chapter 9)	Anaphylaxis, asthma, others (see Chapter 9) • rarely used for asthma (β_2 -selective agents preferred)	Aerosol, nebulizer, or parenteral • see Chapter 9
• Isoproterenol	β_1 and β_2 agonist	Bronchodilation plus powerful cardiovascular effects	Asthma, but β_2 -selective agents preferred	Aerosol, nebulizer, or parenteral • see Chapter 9
CORTICOSTEROIDS, INHALED				
• Fluticasone propionate	Alters gene expression	Reduces mediators of inflammation • powerful prophylaxis of exacerbations	Asthma • adjunct in COPD • rhinitis (nasal)	Aerosol • duration hours • Toxicity: Limited by aerosol application • candidal infection, vocal cord changes

<p>Fluticasone furoate: A different molecule than fluticasone propionate and ~2x as potent, and ~2x duration of action—dosed once daily unlike other ICS</p> <p>Beclomethasone, budesonide, flunisolide, others: Similar to fluticasone propionate</p>				
<p>CORTICOSTEROIDS, SYSTEMIC</p>				
<p>• Prednisone</p>	<p>Like fluticasone</p>	<p>Like fluticasones</p>	<p>Asthma • adjunct in COPD</p>	<p>Oral • duration 12–24 h • Toxicity: Multiple • see Chapter 39</p>
<p>• Methylprednisolone: Parenteral agent like prednisone</p>				
<p>STABILIZERS OF MAST AND OTHER CELLS</p>				
<p>• Cromolyn,</p>	<p>Alter function of delayed chloride</p>	<p>Prevention of bronchospastic response to</p>	<p>Asthma (other routes used for ocular, nasal, and gastrointestinal allergy)</p>	<p>Aerosol • duration 6–8 h • Toxicity: Cough • not absorbed so other</p>

nedocromil (no longer available as inhalers in the USA)	channels • inhibit inflammatory cell activation	allergen inhalation		toxicities are minimal
---	---	---------------------	--	------------------------

METHYLYXANTHINES

• Theophylline	Uncertain: • phosphodiesterase inhibition • adenosine receptor antagonist	Bronchodilation, cardiac stimulation, increased skeletal muscle strength (diaphragm)	Asthma, COPD	Oral • duration 8–12 h but extended-release preparations often used • <i>Toxicity:</i> Multiple (see text)
-----------------------	---	--	--------------	--

• *Roflumilast:* Similar to *theophylline*, but with better therapeutic ratio

LEUKOTRIENE ANTAGONISTS

• Montelukast, zafirlukast	Block leukotriene D ₄ receptors	Block airway response to exercise and antigen challenge	Prophylaxis of asthma, especially in children and in aspirin-induced asthma	Oral • duration hours • <i>Toxicity:</i> Minimal
-----------------------------------	--	---	---	--

• *Zileuton:* Inhibits lipoxygenase, reduces leukotriene synthesis; slightly more effective than *montelukast*, but needs liver function test monitoring

ANTI-IgE ANTIBODY

• Omalizumab	Humanized IgE antibody reduces circulating IgE	Reduces frequency of asthma exacerbations	Moderate to severe asthma inadequately controlled by above agents (age 6+ years), chronic spontaneous urticaria, nasal polyps	Subcutaneous • duration 2–4 weeks • <i>Toxicity:</i> Injection site reactions (anaphylaxis extremely rare)
---------------------	--	---	---	--

ANTI-INTERLEUKIN-5 PATHWAY ANTIBODIES

• Mepolizumab	Humanized anti-IL-5 antibody; reduces circulating and tissue eosinophils	Reduces frequency of asthma exacerbations; improves pulmonary function; reduced oral corticosteroid dosing	Severe asthma inadequately controlled by above agents, with associated eosinophilia (age 6+ years), EGPA, HES, rhinosinusitis with nasal polyps	Subcutaneous • duration 4 weeks • <i>Toxicity:</i> Injection site reactions (anaphylaxis extremely rare); possible increased risk of herpes zoster infection (vaccination may be advisable)
----------------------	--	--	---	---

• Reslizumab	Humanized anti-IL-5 antibody; reduces circulating and tissue eosinophils	Reduces frequency of asthma exacerbations; improves pulmonary function; reduced oral corticosteroid dosing	Severe asthma inadequately controlled by above agents, with associated eosinophilia (age 18+ years)	Intravenous • duration 4 weeks • <i>Toxicity:</i> Injection site reactions, anaphylaxis rare
---------------------	--	--	---	--

• Benralizumab	Humanized anti-IL-5 receptor antibody; reduces circulating and tissue eosinophils	Reduces frequency of asthma exacerbations; improves pulmonary function; reduced oral corticosteroid dosing	Severe asthma inadequately controlled by above agents (age 12+ years)	Subcutaneous • duration 4–8 weeks • <i>Toxicity:</i> Injection site reactions (anaphylaxis extremely rare)
-----------------------	---	--	---	--

382:1969؛2020 مجلة نيو إنجلاند الطبية [PubMed: 32227757]. لوري ن وآخرون: تطوير لقاحات كوفيد-19 بسرعة الوباء. مجلة نيو إنجلاند الطبية

12/03/2022



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME		AVAILABLE AS
SHORT-ACTING BETA-AGONIST BRONCHODILATORS		
Albuterol	Generic, Proventil, ProAir, Ventolin	
Bitolterol	Tornalate	
Ephedrine	Generic	
Epinephrine	Generic, Adrenaline, Primatene Mist	
Levalbuterol	Xenopex	

		Metaproterenol	Generic, Alupent		
		Pirbuterol	Maxair		
		Terbutaline	Breathaire, Brethine		
		SHORT-ACTING ANTIMUSCARINIC BRONCHODILATOR			
		Ipratropium	Generic, Atrovent		

كيم دي كيه، هانتر بي: اللجنة الاستشارية لممارسات التحصين أوصت بجدول التحصين للبالغين الذين تبلغ أعمارهم 19 عامًا أو أكثر
[PubMed: 30730868] .: 68 MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019115. الولايات المتحدة، 2019 -

:قد يكون ترتيب الرسم البياني النموذجي على النحو التالي

ANTI-INTERLEUKIN 4/INTERLEUKIN 13 ANTIBODY

• Dupilumab

Human antibody against IL-4 α receptor for IL-4 and IL-13

Reduces frequency of asthma exacerbations; improves pulmonary function; reduced oral corticosteroid dosing

Moderate to severe eosinophilic or corticosteroid-dependent asthma (age 6+ years), atopic dermatitis, eosinophilic esophagitis, prurigo nodularis, rhinosinusitis with nasal polyposis

Subcutaneous • duration 2 weeks •
Toxicity: Injection site reactions (anaphylaxis extremely rare), dermatologic and ocular effects, peripheral eosinophilia

ANTI-THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN ANTIBODY

• Tezepelumab

Human antibody against thymic stromal lymphopoietin

Reduces frequency of asthma exacerbations; improves pulmonary function; reduced oral corticosteroid dosing if blood eosinophils \geq 150/ μ l

Severe asthma (age 12+ years)

Subcutaneous • duration 4 weeks •
Toxicity: arthralgia, pharyngitis

COMBINATION SHORT-ACTING BRONCHODILATOR

Albuterol/ipratropium

Combivent

LONG-ACTING BETA-ADRENERGIC BRONCHODILATORS

Formoterol

Foradil

Indacaterol

Arcapta

Olodaterol

Striverdi

Salmeterol

Serevent

Vilanterol

Only available in combination inhalers

LONG-ACTING ANTIMUSCARINIC BRONCHODILATORS

Aclidinium

Tudorza

Tiotropium

Spiriva

Umeclidinium

Incruse

Glycopyrrolate

Lonhala Magnair

Revefenacin

Yupelri

AEROSOL CORTICOSTEROIDSSee also [Chapter 39](#)

Beclomethasone

QVAR, Beclovent, Vanceril

Budesonide

Pulmicort

Ciclesonide

Alvesco

Mometasone

Asmanex

Flunisolide

AeroBid, Aerospan

Fluticasone propionate

Flovent

Fluticasone furoate

Arnuity Ellipta

Triamcinolone

Azmacort

COMBINATION INHALERS

Formoterol/budesonide

Symbicort

Keller MA, Stiehm ER: المناعة السلبية في الوقاية من الأمراض المعدية وعلاجها. Clin Microbiol Rev 200013:602؛.

[PubMed: 11023960]

(POS) في بيئة المستشفى التقليدية، يتم وصف الأدوية على صفحة معينة من مخطط المستشفى للمريض تسمى ورقة أوامر الطبيب أو أمر المخطط. في بيئة السجلات الطبية الإلكترونية، يتم تنفيذ الوصفات الطبية من خلال إدخال الطلبات إلكترونياً. يتم تحديد محتويات تلك الوصفة الطبية في قواعد الطاقم الطبي من قبل لجنة الصيدلة والعلاج في المستشفى أو سلطة مماثلة. يتم طباعة اسم المريض أو كتابته على النموذج؛ تتكون الطلبات من اسم وقوة الدواء والجرعة ومسار وتكرار الإعطاء والتاريخ والمعلومات الأخرى ذات الصلة وتوقيع الطبيب. إذا لم يتم تحديد مدة العلاج أو عدد الجرعات (وهو ما يحدث غالباً)، يستمر الدواء حتى يوقف الطبيب الوصفة أو حتى يتم إنهاؤها كمسألة روتينية للسياسة، على سبيل المثال، سياسة إيقاف الأمر.

Formoterol/mometasone	Dulera
Salmeterol/fluticasone propionate	Advair
Vilanterol/fluticasone furoate	Breo Ellipta
Vilanterol/umeclidinium	Anoro
LEUKOTRIENE INHIBITORS	
Montelukast	Generic, Singulair
Zafirlukast	Accolate
Zileuton	Zyflo CR
PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS, METHYLXANTHINES	
Dyphylline	Dilor, Dylis, Lufyllin
Roflumilast	Daliresp
Theophylline	Generic, Elixophyllin, Slo-Phyllin, Uniphyll, Theo-Dur, Theo-24
MONOCLONAL ANTIBODIES	
Omalizumab	Xolair (subcutaneous)
Benralizumab	Fasenra (subcutaneous every 8 weeks)
Mepolizumab	Nucala (subcutaneous)
Reslizumab	Cinqair (intravenous)
Dupilumab	Dupixent (subcutaneous)
Tezepelumab-ekko	Tezpire (subcutaneous)



إجابة دراسة الحالة

تظهر هذه المريضة التأثيرات المزعزعة للاستقرار التي تحدثها عدوى الجهاز التنفسي على الربو، وتوضح تعليقات والدتها الرهاب الشائع (والخطير) من "الإفراط في استخدام" موسعات الشعب الهوائية أو أجهزة الاستنشاق الستيرويدية. تظهر على المريضة علامات الفشل التنفسي الوشيك، بما في ذلك رفضها الاستلقاء، وخوفها، وتسارع دقات قلبها، والتي لا يمكن أن تُعزى إلى العلاج الضئيل الذي تلقته باستخدام ألبوتيرول. تتمثل الخطوات الفورية المهمة للغاية في إعطاء الأكسجين عالي التدفق والبدء في استخدام ألبوتيرول عن طريق الرذاذ. يوصى بإضافة إبراتروبيوم (أتروفنت) إلى المحلول الرذاذ. يجب إعطاء الكورتيكوستيرويد (05-مجم / كجم من ميثيل بريدنيزولون) عن طريق الوريد. من المستحسن أيضًا تنبيه وحدة العناية المركزة، لأن المريض الذي 10 يعاني من تشنج قصبي شديد ويتعب يمكن أن ينزلق إلى فشل تنفسي بسرعة، وقد يكون التنبيب صعبًا

ولحسن الحظ، فإن أغلب المرضى الذين يعالجون في أقسام الطوارئ بالمستشفيات يتحسنون. والوفيات الناجمة عن الربو نادرة (أقل من 4000 حالة وفاة سنوياً بين سكان يزيد عددهم على 20 مليون مريض بالربو في الولايات المتحدة)، وعندما تحدث، فإنها غالباً ما تحدث خارج المستشفى. وعلى افتراض تعافي هذه المريضة، فإنها تحتاج إلى تعديلات على علاجها قبل خروجها من المستشفى. والمؤشر الأقوى على حدوث نوبات الربو الشديدة هو حدوثها في الماضي. وعلى هذا فإن علاج هذه المريضة يحتاج إلى تصعيده إلى مستوى أعلى، مثل جرعة عالية من الكورتيكوستيرويد المستنشق مع ناهض بيتا طويل المفعول. ويحتاج كل من المريضة ووالديها إلى تعليمات حول أهمية الالتزام المنتظم بالعلاج، مع طمأننتها إلى إمكانية "تخفيفه" إلى جرعة أقل من الكورتيكوستيرويد المستنشق (وإن كان لا يزال بالاقتران مع ناهض بيتا طويل المفعول) بمجرد استقرار حالتها. وهم يحتاجون أيضاً إلى تعليمات حول خطة عمل للتعامل مع الأعراض الشديدة. إن هذا الأمر قد يكون بسيطاً مثل نصح المريضة إذا أصيبت بنوبة حادة مخيفة، بأن تأخذ ما يصل إلى أربع نفثات من ألبوتيرول كل 15 دقيقة، ولكن إذا لم يجلب العلاج الأول راحة كبيرة، فيجب أن تأخذ النفثات الأربع التالية أثناء طريقها إلى قسم الطوارئ أو عيادة الرعاية العاجلة. ويجب أيضاً إعطاؤها وصفة طبية لهبريدنيزون مع تعليمات بتناول 40-60 مجم عن طريق الفم للنوبات الشديدة، ولكن لا تنتظر حتى يبدأ مفعوله إذا ظلت تعاني من ضيق شديد في التنفس حتى بعد استنشاق ألبوتيرول. إن الربو مرض مزمن، وتتطلب الرعاية الجيدة متابعة وثيقة وإنشاء شراكة بين مقدمي الرعاية والمريض من أجل الإدارة المثلى. وإذا كانت قد عانت من عدة تفاقمات سابقة، فيجب اعتبارها مرشحة للعلاج بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة للغلوبولين المناعي من النوع هـ باستخدام أوماليزوماب، والذي يقلل بشكل فعال من معدل تفاقم الربو - حتى تلك المرتبطة بعدوى الجهاز التنفسي الفيروسي - في المرضى الذين يعانون من الربو التحسسي. وبدلاً من ذلك، إذا وجد أن المريض يعاني من زيادة الحمضات في الدم، فيجب أن يؤخذ في الاعتبار العلاج باستخدام جسم مضاد وحيد النسيلة مضاد (على سبيل المثال، ميبوليزوماب) أيضاً IL5

REFERENCES

Pathophysiology of Airway Disease

Fahy JV: الربو من النوع 2 في الربو: موجود لدى معظم المرضى، وغائب لدى كثيرين. Nat Rev Immunol 2015;15:57-67. [PubMed: 25534623]

كيم هاي، ديكريف آر إتش، أوميتسو دي تي: الطرق العديدة المؤدية إلى الربو: النمط الظاهري الذي تشكله المناعة الفطرية والتكيفية. نات إيمونول 2010؛ 7:577-587.

Locksley RM: الربو والالتهاب التحسسي. Cell 2010;140:777-786. [PubMed: 20303868]

أنماط الربو: نهج جديد لتصنيف الكيانات المرضية ضمن متلازمة الربو. مجلة الحساسية والمناعة السريرية 2011؛ 127: 355. [PubMed: 21281866]

hez FD, Vercelli D: Asthma. Lancet 2013;382:1360. [PubMed: 24041942]

Asthma Treatment

باتمان إي دي وآخرون: التحكم الكلي في الربو: العلاقة بين التحكم الحالي والمخاطر المستقبلية. مجلة الحساسية والمناعة السريرية 2010;60:125-134. [PubMed: 20153029]

H: Mild asthma. N Engl J Med 2013;369:2362. [PubMed: 24328483]

مجموعة عمل الخبراء التابعة للمعهد الوطني للقلب والرئة والدم: تحديثات مركزة لعام 2020 لإرشادات إدارة الربو: تقرير من مجموعة عمل الخبراء التابعة للجنة التنسيق الوطنية لبرنامج التنقيف والوقاية من الربو. مجلة الحساسية والمناعة السريرية 2020؛ 146: 1217. [PubMed: 33280709]

www.ginasthma.org: المبادرة العالمية للرئة والربو: الاستراتيجية العالمية لإدارة الربو والوقاية منه، 2022. متوفرة على

المعهد الوطني للقلب والرئة والدم، البرنامج الوطني للتنقيف والوقاية من الربو: تقرير لجنة الخبراء 3: إرشادات لتشخيص الربو وإدارته. المعهد الوطني للقلب والرئة والدم؛ منقح في أغسطس 2007. منشور المعهد الوطني للصحة رقم 074051
<https://www.hhlbin.gov/healthpro/guidelines/current/astmaguidelines>.

Beta Agonists

Busse WW et al: تحليل مشترك لتجارب سلامة الربو باستخدام ناهضات بيتا 2 طويلة المفعول. مجلة نيو إنجلاند الطبية: 2018378:2497. [PubMed: 29949492]

دوشارم إف إم وآخرون: إضافة منبهات بيتا 2 طويلة المفعول إلى الستيرويدات المستنشقة مقابل الستيرويدات المستنشقة بجرعات CD005533: أعلى لدى البالغين والأطفال المصابين بالربو المستمر. قاعدة بيانات كوكرين للأنظمة 4:2010.

بإبي أ وآخرون: بيكلوميثازون فورموتيرول كعلاج صيانة وتسكين في المرضى الذين يعانون من الربو: تجربة عشوائية مزدوجة التعمية 1:23؛2013. [PubMed: 24321801]

Sadrameli SC، Brigham EP، Patel A: بشكل مفاجئ في الولايات المتحدة Primatene Mist إعادة تقديم Ann Am Thorac Soc 20191234 :16 ؛. [PubMed: 31247151]

Stempel DA et al: أحداث الربو الخطيرة مع استخدام الفلوتيكازون بالإضافة إلى السالميتيرول مقابل الفلوتيكازون وحده. مجلة 374:1822؛2016. الطب الإنجليزية الجديدة [PubMed: 26949137]

Stempel DA et al: سلامة إضافة السالميتيرول إلى بروبيونات الفلوتيكازون عند الأطفال المصابين بالربو. مجلة نيو إنجلاند الطبية: 2016375:840. [PubMed: 27579634]

Methylxanthines & Roflumilast

Barnes PJ: Theophylline. Am J Respir Crit Care Med 2013188:901. [PubMed: 23672674]

تأثير الثيوفيلين كمكمل للكورتيكوستيرويدات المستنشقة على التفاقمات لدى مرضى الانسداد الرئوي المزمن: Devereux G et al: JAMA 20181548 :320 ؛. [PubMed: 30326124]. تجربة سريرية عشوائية

Rabe KF: Roflumilast المزمن الانسداد الرئوي لعلاج مرض. Expert Rev Respir Med 20104:543؛ [PubMed: 20649375]

Corticosteroids

بارنز ب: كيف تتحكم الكورتيكوستيرويدات في الالتهاب: محاضرة جائزة كوينتيلز 2005. مجلة الصيدلة البريطانية 2006؛ 148: 245 [PubMed: 16604091]

باتمان إي دي وآخرون: بوديزونيد فورموتيرول حسب الحاجة مقابل بوديزونيد الصيانة في حالات الربو الخفيف. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2018؛ 378: 1877 [PubMed: 29768147]

جهاز استنشاق مركب من الكورتيكوستيرويد/بيتا أجونست كعلاج مسكن: حل للربو المتقطع والخفيف؟ مجلة Beasley R et al: [PubMed: 24369798] الحساسية والمناعة السريرية 2014؛ 39: 133

بوشي إتش إيه وآخرون: الكورتيكوستيرويدات اليومية مقابل الكورتيكوستيرويدات حسب الحاجة لعلاج الربو الخفيف المستمر. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2005؛ 352: 1519 [PubMed: 15829533]

Leach C, Colice GL, Luskin A: J Allergy Clin Immunol حجم جزيئات الكورتيكوستيرويدات المستنشقة: هل يهم؟ [PubMed: 19962042] 2009124؛(6 Suppl):S88.

استنشاق مركب بوديزونيد فورموتيرول حسب الحاجة في حالات الربو الخفيف. مجلة نيو إنجلاند الطبية O'Byrne PM et al: [PubMed: 29768149] 2018378:1865؛

النتائج المرتبطة بالربو لدى المرضى الذين يبدوون العلاج بالسيكلوسونيد فائق الدقة أو الكورتيكوستيرويدات Postma DS et al: [PubMed: 28102056] الحساسية والربو المناعي الدقيقة. الحساسية والربو المناعي ريس 2017؛ 9: 116

Suissa S et al: الكورتيكوستيرويدات المستنشقة بجرعات منخفضة والوقاية من الوفاة بسبب الربو. مجلة الطب الإنجليزي. 2000343:332. [PubMed: 10922423]

Antimuscarinic Drugs

D'Amato M et al: الأدوية المضادة للكولين في علاج الربو. Curr Opin Pulm Med 2016;27:22. [PubMed: 27607154]

Lazarus SC et al: Mometasone or tiotropium in light reproach in a sputum spur with low sputum eosinophil level. N Engl J Med 2019;380:2009. [PubMed: 31112384]

Lee AM, Jacoby DB, Fryer AD: مضادات مستقبلات المسكارين الانتقائية لأمراض مجرى الهواء. Curr Opin Pharmacol 2001;11:223. [PubMed: 11712743]

Peters SP et al: العلاج التدريجي ببروميد تيوتروبيوم للبالغين المصابين بالربو غير المنضبط. مجلة نيو إنجلاند الطبية. 2010363:1715. [PubMed: 20979471]

Sobieraj DM et al: ارتباط الكورتيكوستيرويدات المستنشقة ومضادات المسكارين طويلة المفعول بالسيطرة على الربو لدى الارتباط الكورتيكوستيرويدات المستنشقة ومضادات المسكارين طويلة المفعول بالسيطرة على الربو لدى المرضى الذين يعانون من الربو المستمر غير المنضبط: مراجعة منهجية وتحليل تلوي. JAMA 2018;319:1473. [PubMed: 29554174]

TRIMARAN (فيرشو جيه سي وآخرون): العلاج الثلاثي باستخدام جهاز استنشاق واحد في حالات الربو غير الخاضع للسيطرة. تجربتان عشوائيتان متوازيتان ومزدوجتا التعمية وخاضعتان للمراقبة في المرحلة الثالثة. لانسيت 2019؛ 394: 1737 وTRIGGER). [PubMed: 31582314]

Leukotriene Pathway Inhibitors

كالهون دبليو جيه: مضادات الليكوترين لعلاج الربو. Curr Opin Pharmacol 2001;11:230. [PubMed: 11712744]

الإفراط في إنتاج سيستينيل ليوكوترين في مرض الجهاز التنفسي المتفاقم بسبب الكريات البيضاء الملصقة: Laidlaw TM et al: بالصفائح الدموية. الدم
2012119:3790. [PubMed: 22262771]

وانج إل وآخرون: تحليل فعالية التكلفة للفلوتيكازون مقابل مونتيلوكاست في الأطفال المصابين بالربو المستمر الخفيف إلى المتوسط في طب الأطفال
[PubMed: 21211651]. تجربة التحكم في الربو. مجلة الحساسية والمناعة السريرية 2011؛ 127: 161

Anti-IgE Therapy

تجربة عشوائية على عقار أوماليزوماب (مضاد للغلوبولين المناعي هـ) لعلاج الربو لدى الأطفال في المناطق Busse WW et al:
مضاد Walker S et al: [PubMed: 21410369]. الداخلية من المدن. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 2011؛ 1005: 364
CD003559: للغلوبولين المناعي هـ لعلاج الربو المزمع لدى البالغين والأطفال. قاعدة بيانات كوكرين للمراجعة المنهجية 2006؛ 2

Targeted Monoclonal Antibody Therapy

McGregor MC et al: دور المواد البيولوجية في الربو. Am J Respir Crit Care Med 2019199:433. [PubMed: 30525902]

Future Directions of Asthma Therapy

تشانج تي إس وآخرون: مجموعات الربو لدى الأطفال والاستجابة للعلاج في التجارب السريرية. مجلة الحساسية والمناعة السريرية
2014363 :133. [PubMed: 24139497]

Haldar P et al: تحليل المجموعات وأنماط الربو السريرية. Am J Respir Crit Care Med 2008178:218. [PubMed: 18480428]

أنماط الربو: نهج جديد لتصنيف الكيانات المرضية ضمن متلازمة الربو. مجلة الحساسية والمناعة السريرية: Lotvall J et al: 2011127:355؛. [PubMed: 21281866]

مور دبليو سي وآخرون: تحديد أنماط الربو باستخدام تحليل المجموعات في برنامج أبحاث الربو الشديد. المجلة الأمريكية لطب العناية الحرجة بالجهاز التنفسي
2010181:315؛. [PubMed: 19892860]

Woodruff PG et al: الالتهاب الناتج عن النوع 2 يحدد الأنماط الفرعية الرئيسية للربو: Am J Respir Crit Care Med
2009180:388؛. [PubMed: 19483109]

Management of Acute Asthma

Lazarus SC: 363:755؛2010 مجلة الطب الإنجليزية الجديدة للربو. العلاج الطارئ للربو. [PubMed: 20818877]

Prospects for Prevention

Klauth M, Heine H: الحماية من الحساسية عن طريق بكتيريا حظائر الأبقار: النتائج الأخيرة والآفاق المستقبلية. Pediatr Allergy Immunol 201627:340؛. [PubMed: 26919229]

تأثيرات التعرض المبكر لمسببات الحساسية والبكتيريا على الصغير المتكرر والحساسية لدى الأطفال في المناطق الحضرية. مجلة الحساسية والمناعة السريرية
2014134:593؛. [PubMed: 24908147]

مارتينيز فد: رؤى جديدة في التاريخ الطبيعي للربو: الوقاية الأولية في الأفق. مجلة الحساسية والمناعة السريرية 2011؛ 128: 939
[PubMed: 22036094]

Stein MM et al: المناعة الفطرية وخطر الإصابة بالربو لدى أطفال المزارع الأميشية والهوتريتية. مجلة نيو إنجلاند الطبية. 2016375:411؛. [PubMed: 27518660]

Treatment of COPD

المبادرة العالمية لمرض الانسداد الرئوي المزمن: الاستراتيجية العالمية لتشخيص وإدارة والوقاية من مرض الانسداد الرئوي المزمن
<http://www.goldcopd.org>.

Huisman EL et al: فعالية مقارنة للعلاجات الموسعة للقصبات الهوائية في مرض الانسداد الرئوي المزمن: تحليل شبكي. مجلة أمراض الرئة الانسدادية المزمنة الدولية
 201510:1863؛. [PubMed: 26392761]

Kew KM, Dias S, Cates CJ: العلاج بالاستنشاق طويل المفعول (مضادات بيتا ومضادات الكولين والستيرويدات) لعلاج الانسداد الرئوي المزمن: تحليل شبكي. قاعدة بيانات كوكرين
 Syst Rev 20141؛:CD010844.

Niewoehner DE: الممارسة السريرية. إدارة المرضى الخارجيين لمرض الانسداد الرئوي المزمن الشديد. مجلة الطب الإنجليزية
 2010362:1407؛. [PubMed: 20393177]

فوجلماير سي وآخرون: نيوتروبيوم مقابل سالبوتامول للوقاية من تفاقم مرض الانسداد الرئوي المزمن. مجلة الطب الإنجليزية
 2011364:1093؛. [PubMed: 21428765]

Dransfield MT et al: Metoprolol الجديدة الإنجليزية لمرض الانسداد الرئوي المزمن. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة
 20192304 :381 ؛. [PubMed: 31633896]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 21: مقدمة في علم الأدوية الخاصة بالجهاز العصبي المركزي

جون أ. جراي

INTRODUCTION

كانت الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي المركزي من بين أول الأدوية التي اكتشفها الإنسان البدائي وما زالت المجموعة الأكثر استخدامًا من العوامل الدوائية* وتشمل هذه الأدوية المستخدمة لعلاج مجموعة واسعة من الحالات العصبية والنفسية بالإضافة إلى الأدوية التي تخفف الألم وتقمع الغثيان وتخفف الحمى، من بين أعراض أخرى. بالإضافة إلى ذلك، تُستخدم العديد من الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي المركزي دون وصفة طبية لزيادة الشعور بالرفاهية.

إن الآليات التي تعمل بها الأدوية المختلفة في الجهاز العصبي المركزي لم تكن مفهومة بوضوح دائماً بسبب تعقيدها. ولكن في العقود الأخيرة، تم تحقيق تقدم كبير في منهجية علم الأدوية الخاصة بالجهاز العصبي المركزي. فقد أصبح من الممكن الآن دراسة تأثير الدواء على الخلايا العصبية الفردية وحتى المستقبلات الفردية داخل المشابك. وتشكل المعلومات المستمدة من مثل هذه الدراسات الأساس للعديد من التطورات الرئيسية في دراسات الجهاز العصبي المركزي. أولاً، من الواضح أن جميع الأدوية التي لها تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي تعمل على مستقبلات محددة تعمل على تعديل النقل المشبكي. وفي حين أن بعض العوامل مثل التخدير العام والكحول قد يكون لها تأثيرات غير محددة على الأغشية (على الرغم من أن هذه الاستثناءات غير مقبولة بالكامل)، فإن حتى هذه التأثيرات غير المرتبطة بالمستقبلات تؤدي إلى تغييرات واضحة في النقل المشبكي.

وثانياً، تعد العقاقير من بين الأدوات الأكثر قيمة لدراسة وظائف الجهاز العصبي المركزي، بدءاً من فهم آلية التشنجات إلى تكوين الذاكرة طويلة الأمد. وتعتبر كل من المحفزات التي تحاكي الناقلات الطبيعية (وفي كثير من الحالات تكون أكثر انتقائية من المواد الذاتية) والمضادات مفيدة للغاية في مثل هذه الدراسات. وثالثاً، أدى كشف تصرفات العقاقير المعروفة بفعاليتها السريرية إلى ظهور بعض الفرضيات الأكثر إثارةً فيما يتصل بآليات المرض. على سبيل المثال، وفرت المعلومات حول عمل الأدوية المضادة للذهان على مستقبلات الدوبامين الأساس لفرضيات مهمة تتعلق بالفسيولوجيا المرضية للفصام. وأسفرت الدراسات حول تأثيرات مجموعة عن مفاهيم جديدة تتعلق بالفسيولوجيا (GABA) متنوعة من المحفزات والمضادات على مستقبلات حمض جاما أمينوبوتيريك المرضية للعديد من الأمراض، بما في ذلك القلق والصرع.

إن التقدير الكامل لتأثيرات العقاقير على الجهاز العصبي المركزي يتطلب فهم المستويات المتعددة لتنظيم المخ، من الجينات إلى الدوائر إلى السلوك. يقدم هذا الفصل التنظيم الوظيفي للجهاز العصبي المركزي وناقلاته المشبكية كأساس لفهم أفعال العقاقير الموصوفة في الفصول التالية.

يتوجه المؤلف بالشكر إلى الدكتور روجر أ. نيكول على مساهماته في الإصدارات السابقة*

ORGANIZATION OF THE CNS

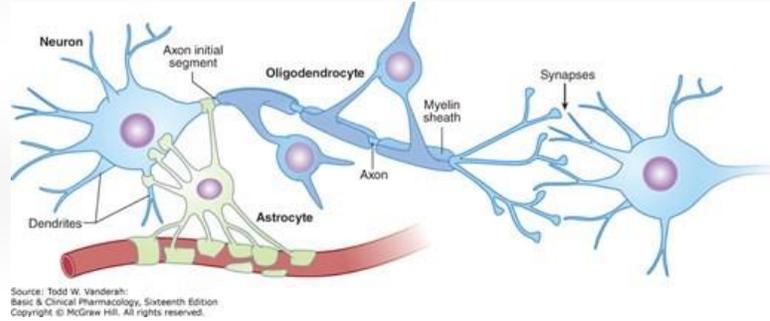
يتألف الجهاز العصبي المركزي من المخ والحبل الشوكي وهو مسؤول عن دمج المعلومات الحسية وتوليد المخرجات الحركية والسلوكيات الأخرى اللازمة للتفاعل بنجاح مع البيئة وتعزيز بقاء الأنواع. يحتوي الدماغ البشري على حوالي 100 مليار خلية عصبية مترابطة محاطة بخلايا دبقية داعمة مختلفة. في جميع أنحاء الجهاز العصبي المركزي، تتجمع الخلايا العصبية إما في مجموعات تسمى النوى أو توجد في هياكل طبقية مثل المخيخ أو الحُصين. تشكل الاتصالات بين الخلايا العصبية داخل هذه المجموعات وفيما بينها الدائرة التي تنظم تدفق المعلومات عبر الجهاز العصبي المركزي.

Neurons

الخلايا العصبية هي خلايا قابلة للإثارة كهربائيًا تقوم بمعالجة المعلومات ونقلها عبر عملية كهروكيميائية. هناك العديد من أنواع الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي، ويتم تصنيفها بطرق متعددة: حسب الموقع، حسب الوظيفة، وحسب الناقل العصبي الذي تطلقه. تمتلك الخلية العصبية النموذجية جسم خلية (أو الجسم) والعمليات المتخصصة التي تسمى التشعبات العصبية والمحاور (الشكل 1-21). تستقبل التشعبات العصبية، التي تشكل أشجارًا شجرية معقدة شديدة التفرع، المدخلات من الخلايا العصبية الأخرى وتدمجها وتنقل هذه المعلومات إلى جسم الخلية. " يحمل المحور إشارة خرج الخلية العصبية من جسم الخلية، أحيانًا لمسافات طويلة. قد تحتوي الخلايا العصبية على مئات التشعبات العصبية ولكنها تحتوي عمومًا على محور عصبي واحد فقط، على الرغم من أن المحاور العصبية قد تتفرع بشكل جانبي للاتصال بأهداف متعددة. يتصل الطرف الطرفي للمحور العصبي بخلايا عصبية أخرى عند تقاطعات متخصصة تسمى المشابك حيث يتم إطلاق المواد الكيميائية الناقلة العصبية وتتفاعل مع المستقبلات الموجودة على الخلايا العصبية الأخرى.

الشكل 1-21

الخلايا العصبية والدبقية في الجهاز العصبي المركزي. تحتوي الخلية العصبية النموذجية على جسم خلية (أو جسم) يستقبل الاستجابات المشبكية من الشجرة الشجرية. تندمج هذه الاستجابات المشبكية في القطعة الأولية من المحور العصبي، والتي تحتوي على تركيز عالٍ من قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي. إذا تم بدء جهد الفعل، فإنه ينتشر إلى أسفل المحور العصبي إلى النهايات المشبكية، والتي تتصل بخلايا عصبية أخرى. يتم عزل محور الخلايا العصبية الإسقاطية طويلة المدى بواسطة غمد الميالين المشتق من عمليات غشائية متخصصة للخلايا القليلة التغصن، على غرار خلايا شوان في الجهاز العصبي المحيطي. تؤدي الخلايا النجمية أدوارًا داعمة في الجهاز العصبي المركزي، وترتبط عملياتها ارتباطًا وثيقًا بالمشابك العصبية.



Neuroglia

بالإضافة إلى الخلايا العصبية، هناك عدد كبير من الخلايا الداعمة غير العصبية، والتي تسمى الخلايا الدبقية، والتي تؤدي مجموعة متنوعة من الوظائف الأساسية في الجهاز العصبي المركزي. الخلايا النجمية هي الخلية الأكثر وفرة في الدماغ وتلعب أدوار دعم التوازن الداخلي، بما في ذلك توفير العناصر الغذائية الأيضية للخلايا العصبية والحفاظ على تركيزات الأيونات خارج الخلية. ترتبط عمليات الخلايا النجمية ارتباطًا وثيقًا بالمشابك العصبية، حيث تشارك في إزالة وإعادة تدوير النواقل العصبية بعد إطلاقها (انظر أدناه)، بالإضافة إلى ذلك، تلعب الخلايا النجمية أدوارًا نشطة معترف بها بشكل متزايد في تنظيم تكوين المشابك ووظيفتها. على سبيل المثال، تعتبر الخلايا النجمية عن مستقبلات النواقل العصبية ويمكنها إطلاق منظمات عصبية يمكنها تغيير النشاط العصبي.

الخلايا القليلة التغصن هي خلايا تلتف حول محاور الخلايا العصبية الإسقاطية في الجهاز العصبي المركزي لتشكل غلاف الميالين (انظر الشكل 21-1). وعلى غرار خلايا شوان في الخلايا العصبية الطرفية، فإن غلاف الميالين الذي أنشأته الخلايا القليلة التغصن يعزل المحاور ويزيد من سرعة انتشار الإشارة. يحدث تلف للخلايا القليلة التغصن في مرض التصلب المتعدد، وبالتالي فهي هدف لجهود اكتشاف الأدوية.

الخلايا الدبقية الصغيرة عبارة عن بلعميات متخصصة مشتقة من نخاع العظم تستقر في الجهاز العصبي المركزي وهي نظام الدفاع المناعي الرئيسي في الدماغ. تشارك هذه الخلايا بشكل نشط في العمليات الالتهابية العصبية في العديد من الحالات المرضية بما في ذلك الأمراض التنكسية العصبية. بالإضافة إلى ذلك، يتم تقدير الأدوار التي تلعبها الخلايا الدبقية الصغيرة في وظائف الدماغ الطبيعية بشكل متزايد. على سبيل المثال، تلتهم الخلايا الدبقية الصغيرة المشابك العصبية وتزيلها، وهي عملية تسمى التقليم المشبكي، وهي عملية بالغة الأهمية لتطور الدائرة العصبية بشكل طبيعي. وقد ارتبط الإفراط في إزالة المشابك العصبية بوساطة الخلايا الدبقية الصغيرة بالفصام ومرض الزهايمر.

Blood-Brain Barrier

الحاجز الدموي الدماغي هو فاصل وظيفي وقائي بين الدم الدائر والسائل خارج الخلايا في الجهاز العصبي المركزي والذي يحد من اختراق المواد، بما في ذلك الأدوية. يتم إنجاز هذا الفصل من خلال وجود تقاطعات ضيقة بين الخلايا البطانية الشعرية وكذلك طبقة محيطة من الخلايا النجمية. وبالتالي، لدخول الجهاز العصبي المركزي، يجب أن تكون الأدوية إما كارهة للماء بدرجة عالية أو تستخدم آليات نقل محددة. على سبيل المثال، تسبب مضادات الهيستامين من الجيل الثاني نعاسًا أقل لأنها تم تطويرها لتكون أكثر استقطابًا بشكل ملحوظ من مضادات الهيستامين القديمة، مما يحد من عبورها للحاجز الدموي الدماغي (انظر الفصل 16). تحتوي العديد من العناصر الغذائية، مثل الجلوكوز والأحماض الأمينية الأساسية، على ناقلات محددة تسمح لها بعبور الحاجز الدموي الدماغي. يمكن لـ وهو مقدمة للناقل العصبي الدوبامين، أن يدخل الدماغ باستخدام ناقل الأحماض الأمينية، في حين لا يستطيع الدوبامين، LDOPA الذي يتم تناوله عن طريق الفم، وليس الدوبامين، يمكن استخدامه لتعزيز IDOPA عبور الحاجز الدموي الدماغي. وعلى هذا فإن عقار مستويات الدوبامين في الجهاز العصبي المركزي في علاج مرض باركنسون. وتفتقر بعض أجزاء الدماغ، أو ما يسمى بالأعضاء المحيطة، بالبطينين، إلى حاجز الدم الدماغي الطبيعي. وتشمل هذه الأجزاء المناطق التي تأخذ عينات من الدم، مثل مركز القيء بعد القذف، والمناطق التي تفرز الهرمونات العصبية في الدورة الدموية.

ION CHANNELS & NEUROTRANSMITTER RECEPTORS

تحتوي أغشية الخلايا العصبية على نوعين من القنوات يتم تحديدهما من خلال الآليات التي تتحكم في بواباتها (الفتح والإغلاق): القنوات ذات البوابات الفولتية والقنوات ذات البوابات المرتبطة (الشكل 21-2 أو ب). تستجيب القنوات ذات البوابات الفولتية للتغيرات في الجهد الغشائي للخلية. تعد قناة الصوديوم ذات البوابات الفولتية الموصوفة في الفصل 14 للقلب مثالاً على هذا النوع من القنوات. في الخلايا العصبية، تتركز هذه القنوات بشكل كبير على الجزء الأولي من المحور العصبي (انظر الشكل 21-1)، والذي يبدأ جهد الفعل السريع، وعلى طول المحور العصبي حيث تنتشر جهد الفعل إلى الطرف العصبي. هناك أيضًا العديد من أنواع قنوات الكالسيوم والبوتاسيوم ذات البوابات الفولتية على جسم الخلية، والتغصنات، والجزء الأولي، والتي تعمل على مقياس زمني أبطأ وتعديل معدل تفرغ الخلية العصبية. على سبيل المثال، تؤدي بعض أنواع قنوات البوتاسيوم التي يتم فتحها عن طريق استقطاب الخلية إلى إبطاء المزيد من الاستقطاب وتعمل كمكبح للحد من جهد الفعل. كانت السموم النباتية والحيوانية التي تستهدف قنوات الأيونات المتنوعة ذات الجهد الكهربائي ذات قيمة لا تقدر بثمن لدراسة وظائف هذه القنوات (انظر المربع: السموم الطبيعية: أدوات). (لتوصيف قنوات الأيونات؛ الجدول 21-1).

الجدول 21-1

بعض السموم المستخدمة لوصف القنوات الأيونية

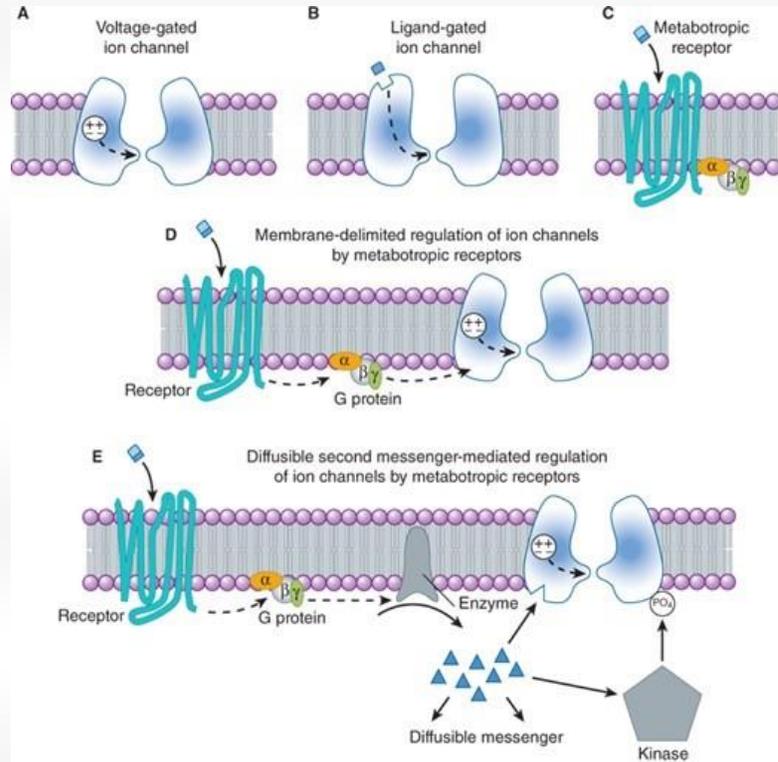
Channel Types	Mode of Toxin Action	Source
Voltage-gated		
Sodium channels		
Tetrodotoxin (TTX)	Blocks channel from outside	Puffer fish
Batrachotoxin (BTX)	Slows inactivation, shifts activation	Colombian frog
Potassium channels		
Apamin	Blocks "small Ca-activated" K channel	Honeybee
Charybdotoxin	Blocks "big Ca-activated" K channel	Scorpion
Calcium channels		
Omega conotoxin (ω -CTX-GVIA)	Blocks N-type channel	Pacific cone snail
Agatoxin (ω -AGAIVA)	Blocks P-type channel	Funnel web spider
Ligand-gated		
Nicotinic ACh receptor		
α -Bungarotoxin	Irreversible antagonist	Marine snake
GABA _A receptor		
Picrotoxin	Blocks channel	Vine native to Southeast Asia
Glycine receptor		
Strychnine	Competitive antagonist	Tree native to Southeast Asia
AMPA receptor		

Philanthotoxin

Blocks channel

European beewolf wasp

أنواع القنوات الأيونية ومستقبلات النواقل العصبية في الجهاز العصبي المركزي. يوضح الشكل (أ) قناة ذات بوابة جهدية يتحكم فيها مكون مستشعر الجهد في البروتين في بوابات القناة (السهم المكسور). يوضح الشكل (ب) قناة ذات بوابة ربط يتحكم فيها ارتباط الناقل العصبي بمستقبل القناة الأيونية في بوابات القناة (السهم المكسور). يوضح الشكل (ج) مستقبل مقترن بالبروتين ج (ميتابوتروبي)، والذي عند ارتباطه، ينشط بروتين ج ثلاثي غير متجانس. يوضح الشكلان (د) و(هـ) طريقتين يمكن للمستقبلات الميتابوتروبية من خلالهما تنظيم القنوات الأيونية. يمكن للبروتين ج المنشط أن يتفاعل مباشرة لتعديل قناة أيونية (د) أو يمكن والذي يمكن أن يتفاعل مع القناة الأيونية، $cAMP$ ، للبروتين ج أن ينشط إنزيمًا يولد رسولًا ثانيًا قابلاً للانتشار (هـ)، على سبيل المثال. أو يمكنه تنشيط كيناز يفسفر ويعدل القناة.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

السّموم الطبيعيّة: أدوات لتحديد خصائص القنوات الأيونية

إن التطور لا يكل ولا يمل في تطوير السموم الطبيعية. ومن الممكن أن يحدث عدد هائل من التغيرات حتى مع وجود عدد صغير من الأحماض الأمينية في الببتيدات، ولا تشكل الببتيدات سوى واحد من مجموعة واسعة من المركبات السامة. على سبيل المثال، يقتل كل من مئات الأنواع المختلفة من الحلزونات المخروطية البحرية المفترسة فريستها أو تشل حركتها بسم يحتوي على 50 إلى 200 ببتيد مختلف، مع قلة تكرر الببتيدات بين الأنواع. وتشمل الحيوانات الأخرى التي تحتوي على سموم مفيدة الثعابين والضفادع والعناكب والنحل والدبابير والعقارب. ويشار إلى أنواع النباتات التي تحتوي على مواد سامة (أو علاجية) في عدة فصول أخرى من هذا الكتاب.

وبما أن العديد من السموم تعمل على القنوات الأيونية، فإنها توفر ثروة من الأدوات الكيميائية لدراسة وظيفة هذه القنوات. والواقع أن قدرًا كبيراً من فهمنا الحالي لخصائص القنوات الأيونية يأتي من دراسات تستخدم نسبة ضئيلة فقط من السموم القوية والانتقائية المتاحة الآن. وتستهدف السموم عادة القنوات الأيونية الحساسة للجهد، ولكن عدداً من السموم المفيدة للغاية تعمل على حجب مستقبلات القنوات الأيونية المرتبطة. ويسرد الجدول 21-1 بعض السموم الأكثر استخداماً في الأبحاث، وطريقة عملها، ومصدرها.

تمارس النواقل العصبية تأثيرها على الخلايا العصبية من خلال الارتباط بفئتين متميزتين من المستقبلات. الفئة الأولى تسمى القنوات المرتبطة بالربيطة أو المستقبلات الأيونوتروبية. تتكون هذه المستقبلات من وحدات فرعية متعددة، ويؤدي ارتباط ربيطة الناقل العصبي مباشرة إلى فتح القناة، والتي تعد جزءاً لا يتجزأ من مجمع المستقبلات. هذه القنوات غير حساسة أو حساسة بشكل ضعيف فقط لجهد الغشاء. يؤدي تنشيط هذه القنوات عادةً إلى فتح القناة لفترة وجيزة (بضعة ملي ثانية إلى عشرات الملي ثانية). القنوات المرتبطة بالربيطة مسؤولة عن النقل المشبكي السريع النموذجي لمسارات الإسقاط الهرمية في الجهاز العصبي المركزي (انظر النص التالي).

يُشار إلى الفئة الثانية من مستقبلات النواقل العصبية باسم المستقبلات الأيضية (الشكل 21-2 ج). وهي عبارة عن مستقبلات مقترنة بالبروتين ج عبر الغشاء من النوع الموصوف في الفصل 2. لا يؤدي ارتباط الناقل العصبي بهذا النوع من المستقبلات إلى البوابات المباشرة لقناة. بل إن الارتباط بالمستقبل يتفاعل مع البروتين ج، مما يؤدي إلى إنتاج رسل ثانوية تتوسط سلاسل الإشارات داخل الخلايا مثل تلك الموصوفة في الفصل 2.

في الخلايا العصبية، يؤدي تنشيط مستقبلات الناقل العصبي الأيضي غالباً إلى تعديل القنوات ذات الجهد الكهربائي. يمكن أن تحدث في هذه الحالة، يتفاعل (D الشكل 21-2) هذه التفاعلات بالكامل داخل مستوى الغشاء ويشار إليها باسم المسارات المحددة بالغشاء بشكل مباشر مع قناة أيونية ذات جهد كهربائي. بشكل عام، هناك نوعان من قنوات الأيونات ذات ($\beta\gamma$ غالباً وحدات بيتا) البروتين ج الجهد الكهربائي هما أهداف هذا النوع من الإشارات: قنوات الكالسيوم وقنوات البوتاسيوم. عندما تتفاعل البروتينات ج مع قنوات الكالسيوم، فإنها تمنع وظيفة القناة. تفسر هذه الآلية تثبيط إطلاق الناقل العصبي الذي يحدث عند تنشيط المستقبلات الأيضية قبل المشبكية. على النقيض من ذلك، عندما تكون هذه المستقبلات ما بعد المشبكية، فإنها تنشط (تسبب فتح) قنوات البوتاسيوم، مما يؤدي إلى تثبيط ما بعد المشبك البطيء.

يمكن لمستقبلات الميتابوتروبية أيضًا تعديل القنوات ذات البوابات الجهدية بشكل أقل مباشرة عن طريق توليد رسل ثانوية قابلة (الشكل 2-21) للانتشار.

عن طريق تنشيط أدينيلات cAMP يتم توفير مثال كلاسيكي لهذا النوع من العمل من خلال مستقبلات بيتا الأدرينالية، والتي تولد سيكليز

(انظر الفصل 2). في حين تحدث الأفعال المحددة بغشاء داخل المجالات الدقيقة في الغشاء، يمكن أن تحدث التأثيرات التي يتوسطها رسول ثانوي على مسافات كبيرة. أخيرًا، إحدى العواقب المهمة لمشاركة بروتينات ج في إشارات المستقبلات هي أنه على النقيض من التأثير القصير للمستقبلات الأيونوتروبية، يمكن أن تستمر تأثيرات تنشيط المستقبلات الأيضية لعشرات الثواني إلى الدقائق. تسود المستقبلات الأيضية في الأنظمة العصبية التعديلية المنتشرة في الجهاز العصبي المركزي (انظر أدناه).

THE SYNAPSE & SYNAPTIC POTENTIALS

يحدث الاتصال بين الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي من خلال المشابك الكيميائية في أغلب الحالات. (تم توثيق بعض حالات الاقتران الكهربائي بين الخلايا العصبية، وقد يلعب هذا الاقتران دورًا في مزامنة التفريغ العصبي. ومع ذلك، فمن غير المرجح أن تكون هذه المشابك الكهربائية موقعا مهمًا لعمل الدواء) يمكن تلخيص الأحداث المشاركة في النقل المشبكي على النحو التالي

تدخل إمكانات الفعل المنتشرة على طول محور الخلية العصبية قبل المشبكية إلى النهاية المشبكية وتنشط قنوات الكالسيوم ذات الجهد الكهربائي في غشاء النهاية (انظر الشكل 6-3). إن قنوات الكالسيوم المسؤولة عن إطلاق الناقل العصبي تقاوم بشكل عام عوامل حجب قنوات الكالسيوم التي تمت مناقشتها في الفصل 12 (على سبيل المثال، فيراباميل) ولكنها حساسة للحصار بواسطة بعض السموم البحرية والأيونات المعدنية (انظر الجدولين 1-21 و 4-12). ومع تدفق الكالسيوم إلى النهاية، يعزز تركيز الكالسيوم المتزايد اندماج الحويصلات المشبكية مع الغشاء قبل المشبكي. يتم إطلاق الناقل العصبي الموجود في الحويصلات في الشق المشبكي وينتشر إلى المستقبلات الموجودة على الغشاء بعد المشبكي. يرتبط الناقل العصبي بمستقبله ويفتح القنوات (إما بشكل مباشر أو غير مباشر كما هو موضح أعلاه) مما يتسبب في تغيير وجز في توصيل الغشاء (نفاذية الأيونات) للخلية بعد المشبكية. يبلغ التأخير الزمني من وصول جهد الفعل قبل المشبكي إلى بداية الاستجابة بعد المشبكية حوالي 05 ملي ثانية. ويستهلك عملية الإطلاق معظم هذا التأخير، وخاصة الوقت المطلوب لفتح قنوات الكالسيوم

، كان أول تحليل منهجي للجهد التشابكي في الجهاز العصبي المركزي في أوائل الخمسينيات من القرن العشرين بواسطة إكليس وزملائه، الذين سجلوا الجهد داخل الخلايا من الخلايا العصبية الحركية في العمود الفقري. عندما يدخل قطب كهربائي دقيق إلى الخلية يحدث تغيير مفاجئ في الجهد الذي يسجله القطب، والذي يكون عادة حوالي -60 ملي فولت (الشكل 3-21). هذا هو جهد الغشاء الساكن للخلية العصبية. هناك نوعان من المسارات - المثيرة والمثبطة - تؤثر على الخلية العصبية الحركية

الجهد ما بعد المشبك وتوليد الجهد الفعل. يوضح الشكل (أ) الجهد المسجل عند دخول قطب كهربائي دقيق إلى خلية ما بعد إلى توليد استقطاب (على اليسار، E1) المشبك والتسجيل اللاحق لجهد غشاء ساكن بقيمة -60 ملي فولت. يؤدي تحفيز مسار مثير (في المنتصف، E2 + E1) يؤدي التنشيط المتزامن للعديد من المشابك المثيرة. (EPSP) مؤقت يسمى الجهد ما بعد المشبك المثير إلى زيادة حجم الاستقطاب، بحيث يتم الوصول إلى عتبة توليد الجهد الفعل. بدلاً من ذلك، يمكن لمجموعة من المحفزات من يوضح الشكل (ب) تفاعل المشابك المثيرة والمثبطة. على (على اليمين، E1 + E1) مدخل واحد أن تتجمع مؤقتًا للوصول إلى العتبة تيارًا صغيرًا مفرط الاستقطاب يسمى (I) جهد فعل. في المنتصف، يولد مسار مثبط (E3) اليسار، يستحضر المحفز المثير فوق العتبة بعد فترة (E3) على اليمين، إذا تم إعطاء المدخلات المثيرة التي كانت أعلى من العتبة سابقًا. (IPSP) الجهد ما بعد المشبك المثبط يمنع الإمكانات المثيرة من الوصول إلى العتبة IPSP فإن (I) وجيزة من المدخلات المثبطة

يرجع هذا الجهد إلى عمل الناقل. (EPSP) عندما يتم تحفيز مسار مثير، يتم تسجيل استقطاب صغير أو جهد ما بعد المشبك المثير المثير على مستقبل أيونيوتروبي، مما يتسبب في زيادة نفاذية الكاتيون. مع تنشيط المشابك المثيرة الإضافية، يكون هناك مجموع عندما يتم تنشيط عدد كافٍ من (المجموع المكاني، الوسط، انظر الشكل 21-3) لزيادة حجم الاستقطاب EPSPs تدريجيًا ل المشابك المثيرة، فإن الجهد ما بعد المشبك المثير يزيل استقطاب الخلية ما بعد المشبكية إلى العتبة، ويتم توليد جهد فعل ألوونون أيضًا إلى عتبة جهد الفعل (انظر الشكل EPSPs بدلاً من ذلك، إذا كان هناك إطلاق متكرر لمدخل مثير، فقد يصل المجموع الزمني ل (اليمين، 21-3A).

عندما يتم تحفيز مسار مثبط، يصبح الغشاء ما بعد المشبكي مفرط الاستقطاب بسبب الفتح الانتقائي لقنوات الكلوريد، مما ينتج عنه (انظر الشكل 21-3 ب، الوسط). ومع ذلك، نظرًا لأن جهد التوازن للكلوريد (انظر الفصل 14) (IPSP) جهد ما بعد المشبك المثبط أكثر سلبية قليلاً من جهد الراحة (~ -65 م فولت)، فإن الاستقطاب المفرط صغير ولا يساهم إلا بشكل متواضع في الفعل المثبط يؤدي فتح قناة الكلوريد أثناء الجهد ما بعد المشبك المثبط إلى "تسرب" الخلية العصبية بحيث يصعب تحقيق التغييرات في جهد الغشاء. يقلل تأثير التحويل هذا من التغيير في جهد الغشاء أثناء الجهد ما بعد المشبك المثير. ونتيجة لذلك، يفشل جهد ما بعد المشبك المثبط الذي أثار جهد عمل في ظل ظروف الراحة في إثارة جهد عمل أثناء الجهد ما بعد المشبك المثبط (انظر الشكل 21-3 ب، اليمين). النوع الثاني من التثبيط هو التثبيط قبل المشبكي حيث يعمل إطلاق الناقل العصبي بشكل مباشر على تثبيط الإطلاق الإضافي في نفس المشبك (المستقبلات الذاتية)، أو عن طريق الانسكاب إلى المشابك المجاورة

SITES OF DRUG ACTION

تنتج جميع الأدوية التي تعمل في الجهاز العصبي المركزي تقريبًا تأثيراتها عن طريق تعديل بعض الخطوات في النقل المشبكي الكيميائي يوضح الشكل 21-4 بعض الخطوات التي يمكن تعديلها. يمكن تقسيم هذه الإجراءات المعتمدة على الناقل إلى فئات قبل المشبك وبعده المشبك

الشكل 21-4

مواقع عمل الدواء. رسم تخطيطي للخطوات التي يمكن للأدوية من خلالها تغيير انتقال التشابك العصبي. (1) جهد الفعل في الألياف قبل المشبكية؛ (2) تخليق الناقل؛ (3) التخزين؛ (4) التمثيل الغذائي؛ (5) الإطلاق؛ (6) إعادة الامتصاص في النهاية العصبية أو الامتصاص في الخلية الدبقية؛ (7) التحلل؛ (8) مستقبل الناقل؛ (9) زيادة أو نقصان في التوصيل الأيوني الناجم عن المستقبل؛ (10) الإشارات الرجعية.

تندرج الأدوية التي تؤثر على تخليق وتخزين واستقلاب وإطلاق النواقل العصبية ضمن فئة ما قبل المشبك. ويمكن تثبيط النقل المشبكي عن طريق منع تخليق الناقل أو تخزينه. على سبيل المثال، يعمل الريزيربين على استنزاف المشابك أحادية الأمين للنقلات عن طريق التدخل في التخزين داخل الخلايا. يمكن أن يؤدي منع استقلاب الناقل داخل الطرف العصبي إلى زيادة تركيزات الناقل وقد تم الإبلاغ عن أنه يزيد من كمية الناقل المنطلق لكل نبضة. يمكن للأدوية أيضًا تغيير إطلاق الناقلات. يحفز المنشط الأمفيتامين من P إطلاق الكاتيكولامينات من المشابك الأدرينالية (انظر الفصول 6 و 9 و 32). يتسبب الكابسيسين في إطلاق المادة الببتيدية الخلايا العصبية الحسية، ويمنع سم الكزاز إطلاق الناقلات. بعد إطلاق ناقل الجهاز العصبي المركزي في الشق المشبكي، ينتهي تأثيره إما عن طريق الامتصاص أو التحلل. بالنسبة لمعظم النواقل العصبية، توجد آليات امتصاص في النهاية قبل المشبكية وكذلك في الخلايا الدبقية المحيطة. على سبيل المثال، يمنع الكوكايين امتصاص الكاتيكولامينات في المشابك الأدرينالية وبالتالي يعزز عمل هذه الأمينات. ومع ذلك، يتم تعطيل الأستيل كولين عن طريق التحلل الأنزيمي، وليس إعادة الامتصاص. تمنع مضادات الكولينستريز تحلل الأستيل كولين وبالتالي تطيل تأثيره (انظر الفصل 7). لم يتم العثور على آلية امتصاص لأي من الببتيدات العديدة في الجهاز العصبي المركزي، ولم يتم إثبات ما إذا كان التحلل الأنزيمي المحدد ينهي عمل النواقل الببتيدية.

في المنطقة ما بعد المشبكية، يوفر المستقبل الناقل الموقع الأساسي لعمل الدواء. يمكن للأدوية أن تعمل كمنشطات للناقل العصبي مثل المواد الأفيونية، التي تحاكي عمل إنكيفالين، أو يمكنها منع وظيفة المستقبل. تعد مناهضة المستقبلات آلية عمل شائعة لأدوية الجهاز العصبي المركزي. ومن الأمثلة على ذلك حصار الإستركنين لمستقبل الناقل المثبط الجللايسين. يوضح هذا الحصار، الذي يكمن وراء عمل الإستركنين المنشج، كيف يؤدي حصار العمليات المثبطة إلى الإثارة. يمكن للأدوية أيضًا أن تعمل بشكل مباشر على القناة من مستقبلات الغلوتامات NMDA الأيونية للمستقبلات الأيونوتروبية. على سبيل المثال، يمنع الكيتامين المخدر النوع الفرعي الأيونوتروبية عن طريق الارتباط بمسام القناة الأيونية. في حالة المستقبلات الأيضية، يمكن للأدوية أن تعمل في أي من الخطوات التالية للمستقبل. ولعل أفضل مثال على ذلك هو الميثيل زانثينات، التي يمكنها تعديل استجابات الناقل العصبي التي تتم بواسطة عن طريق منع عملية التمثيل الغذائي له وبالتالي CAMP فعند تركيزات عالية، ترفع الميثيل زانثينات مستوى CAMP الناقل الثاني. إطالة فترة تأثيره.

إن النظرة التقليدية للتشابك العصبي هي أنه يعمل كصمام ينقل المعلومات في اتجاه واحد. ومع ذلك، فمن الواضح الآن أن التشابك العصبي يمكن أن يولد إشارات تتغذى على الطرف قبل المشبكي لتعديل إطلاق الناقل. إن القنب الداخلي هو أفضل مثال موثق لمثل هذه الإشارات الرجعية (انظر أدناه). يؤدي النشاط ما بعد المشبكي إلى تخليق وإطلاق القنب الداخلي، الذي يرتبط بعد ذلك بالمستقبلات على الطرف قبل المشبكي. وعلى الرغم من اقتراح أكسيد النيتريك الغازي منذ فترة طويلة كرسول رجعي، إلا أن دوره الفسيولوجي في الجهاز العصبي المركزي لا يزال غير مفهوم جيدًا.

تعتمد انتقائية عمل الأدوية في الجهاز العصبي المركزي على عاملين أساسيين. أولاً، مع استثناءات قليلة، يتم إطلاق نواقل عصبية مختلفة من قبل مجموعات مختلفة من الخلايا العصبية. غالبًا ما يتم فصل هذه النواقل إلى أنظمة عصبية تخدم وظائف مختلفة على نطاق واسع في الجهاز العصبي المركزي. يوفر هذا الفصل لعلماء الأعصاب مناهج دوائية قوية لتحليل وظيفة الجهاز العصبي المركزي وعلاج الحالات المرضية. ثانيًا، هناك تعدد في المستقبلات لكل ناقل عصبي. على سبيل المثال، هناك ما لا يقل عن 14 مستقبلًا مختلفًا للسيروتونين مشفرة بواسطة جينات مختلفة. غالبًا ما يكون لهذه المستقبلات توزيعات خلوية مختلفة في جميع أنحاء الجهاز العصبي المركزي، مما يسمح بتطوير أدوية تستهدف بشكل انتقائي مستقبلات ووظائف معينة في الجهاز العصبي المركزي.

CELLULAR ORGANIZATION OF THE BRAIN

يمكن تقسيم معظم الأنظمة العصبية في الجهاز العصبي المركزي إلى فئتين عريضتين: الأنظمة الهرمية والأنظمة العصبية غير المحددة أو المنتشرة.

Hierarchical Systems

تتضمن الأنظمة الهرمية جميع المسارات التي تشارك بشكل مباشر في الإدراك الحسي والتحكم الحركي. وعادة ما تكون هذه المسارات محددة بوضوح، حيث تتكون من ألياف نخاعية كبيرة يمكنها غالبًا توصيل إمكانات الفعل بمعدل يزيد عن 50 مترًا في الثانية. وعادة ما تكون المعلومات على شكل طور وتحديث في دفعات من إمكانات الفعل. وفي الأنظمة الحسية، تتم معالجة المعلومات بشكل متسلسل من خلال التكمالات المتتالية في كل نواة تتابع في طريقها إلى القشرة. ويؤدي أي تلف في أي رابط إلى إعاقة النظام.

داخل كل نواة وفي القشرة، هناك نوعان من الخلايا: الخلايا العصبية التتابعية أو الإسقاطية والخلايا العصبية الدائرية المحلية (الشكل أ). تشكل الخلايا العصبية الإسقاطية مسارات الربط التي تنقل الإشارات لمسافات طويلة. أجسام خلاياها كبيرة نسبيًا، ويمكن أن 5-21 تنقل محاورها مسافات طويلة ولكنها تصدر أيضًا ضمانات صغيرة تتشابه مع الخلايا العصبية الداخلية المحلية. هذه الخلايا العصبية مثيرة، وتأثيراتها المشبكية، التي تنطوي على مستقبلات أيونوتروبية، قصيرة العمر جدًا. الناقل المثير الذي يتم إطلاقه من هذه الخلايا هو، في معظم الحالات، حمض الغلوتاميك.

الشكل 21-5

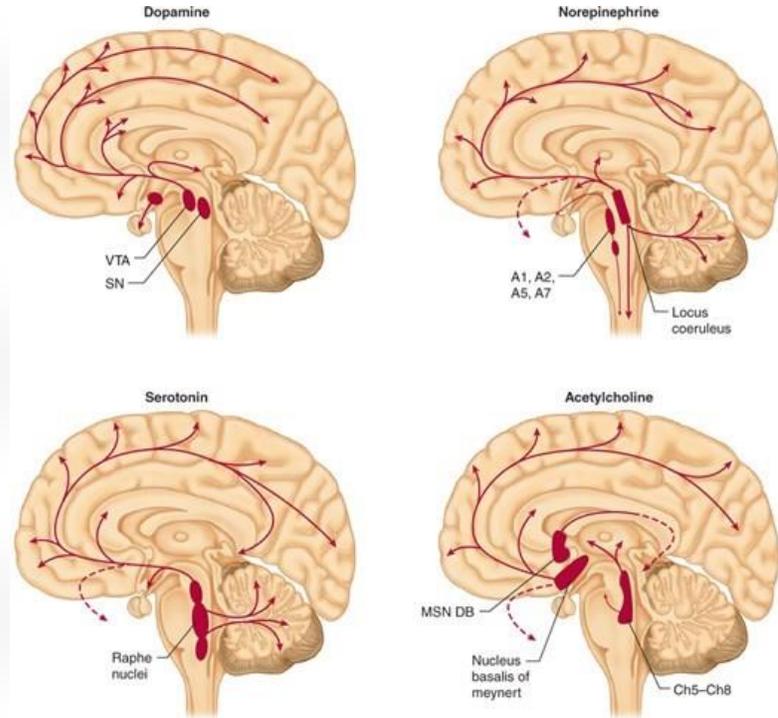
المسارات الهرمية في الجهاز العصبي المركزي. يوضح الشكل (أ) أجزاء من ثلاث عصبونات نقل مثيرة (باللون الأزرق) ونوعين من مسارات التثبيط المحلية بين العصبونات، المتكررة والمستقبلية. تظهر العصبونات المثبطة باللون الرمادي. يوضح الشكل (ب) المسار المسؤول عن التثبيط قبل المشبكي المحوري حيث يتشابك محور العصبون المثبط (باللون الرمادي) مع الطرف المحوري قبل المشبكي لألياف مثيرة (باللون الأزرق) لتثبيط إطلاق الناقل العصبي الخاص به.

إن الخلايا العصبية ذات الدوائر المحلية عادة ما تكون أصغر من الخلايا العصبية الإسقاطية، وتتكون محاورها من شجرات في المنطقة المجاورة مباشرة لجسم الخلية. ومعظم هذه الخلايا العصبية مثبطة، وتفرز إما حمض جاما أمينوبوتيريك أو الجلابسين. وهي تتشابه في المقام الأول مع جسم الخلية للخلايا العصبية الإسقاطية، ولكنها قد تتشابه أيضًا مع شجيرات الخلايا العصبية الإسقاطية وكذلك مع بعضها البعض. وهناك نوعان شائعان من المسارات لهذه الخلايا العصبية (انظر الشكل 21-15) يشمان مسارات التغذية الراجعة المتكررة ومسارات التغذية الأمامية. وتشكل فئة خاصة من الخلايا العصبية ذات الدوائر المحلية في الحبل الشوكي تشابكات محورية محورية على نهايات المحاور الحسية (انظر الشكل 21-5ب). وعلى الرغم من وجود مجموعة كبيرة ومتنوعة من الوصلات المشبكية في هذه الأنظمة الهرمية، فإن حقيقة استخدام هذه الخلايا العصبية لعدد محدود من الناقلات العصبية تشير إلى أن أي تلاعب دوائي كبير بهذا النظام سيكون له تأثير عميق على الاستثارة الكلية للجهاز العصبي المركزي. على سبيل المثال، يؤدي بشكل انتقائي باستخدام عقار مثل بيكروتوكسين إلى حدوث تشنجات معمة. وبالتالي، على الرغم من أن GABA حجب مستقبلات إلا أن التأثير الوظيفي الإجمالي يبدو غير محدد تمامًا، لأن تثبيط التشابك، GABA آلية عمل بيكروتوكسين محددة في حجب تأثيرات. يستخدم على نطاق واسع في الدماغ GABA بواسطة

Nonspecific or Diffuse Neuronal Systems

تختلف الأنظمة العصبية التي تحتوي على العديد من النواقل العصبية الأخرى، بما في ذلك أحاديات الأمين والأسيتيل كولين، بشكل أساسي عن الأنظمة الهرمية. يتم إنتاج هذه النواقل العصبية بواسطة عدد محدود فقط من الخلايا العصبية التي تقع أجسام خلاياها في نوى منفصلة صغيرة، غالبًا في جذع الدماغ. على سبيل المثال، توجد أجسام الخلايا النورأدرينالية بشكل أساسي في مجموعة خلايا مضغوطة تسمى الموضع الأزرق الموجود في المادة الرمادية المركزية الجسرية الذنبية ويبلغ عددها حوالي 12000 خلية عصبية فقط على كل جانب من الدماغ البشري. ومع ذلك، تنتشر الخلايا العصبية من هذه النوى المحدودة على نطاق واسع ومنتشر في جميع أنحاء الدماغ والحبل الشوكي (الشكل 21-6). ولأن المحاور العصبية من هذه الخلايا العصبية المنتشرة بشكل منتشر دقيقة وغير مغطاة بالميالين، فإنها توصل إشارات ببطء شديد، حوالي 05 متر/ثانية. تتفرع المحاور العصبية بشكل متكرر وتتبع بعرض غير عادي إن الفروع من نفس الخلية العصبية قادرة على تغذية عدة أجزاء وظيفية مختلفة من الجهاز العصبي المركزي، فتتشابه مع الخلايا العصبية داخل الأنظمة الهرمية وتعديلها. وفي القشرة المخية الحديثة، تتمتع هذه الألياف بتنظيم ماسي، وبالتالي يمكنها التأثير على مناطق كبيرة من القشرة المخية. فضلاً عن ذلك، فإن أغلب النواقل العصبية التي تستخدمها الأنظمة العصبية المنتشرة، بما في ذلك النورإبينفرين، تعمل بشكل أساسي على المستقبلات الأيضية، وبالتالي تبدأ تأثيرات مشبكية طويلة الأمد. واستناداً إلى هذه الملاحظات فمن الواضح أن أنظمة أحادي الأمين لا يمكنها نقل أنواع محددة من المعلومات على المستوى الطبوغرافي؛ بل إن مناطق شاسعة من الجهاز العصبي المركزي لابد وأن تتأثر في وقت واحد وبطريقة موحدة إلى حد ما. ومن غير المستغرب إذن أن تكون هذه الأنظمة متورطة في وظائف عالمية مثل النوم والاستيقاظ، والانتباه، والشهية، والحالات العاطفية

مسارات النواقل العصبية المنتشرة في الجهاز العصبي المركزي. لكل من مسارات النواقل العصبية الموضحة، توجد أجسام الخلايا في نوى منفصلة في جذع الدماغ أو نوى الدماغ الأمامي القاعدية وتنتشر على نطاق واسع في جميع أنحاء الجهاز العصبي المركزي. تعمل هذه الأنظمة المنتشرة إلى حد كبير على تعديل وظيفة المسارات الهرمية. على سبيل المثال، توجد الخلايا العصبية السيروتونينية في نوى خط الوسط في الدماغ الأمامي وترسل إسقاطات متباعدة بشكل غير عادي إلى جميع مناطق الجهاز العصبي المركزي تقريبًا. نوى جذع الدماغ، A1–A7. تشمل مسارات النواقل العصبية المنتشرة الأخرى أنظمة الهيستامين والأوركسين (غير موضحة) المادة، SN، النواة الحاجزية الوسطى؛ MSN الشريط القشري لبروكا؛ DB، نوى جذع الدماغ الكولينية؛ Ch5–Ch8 الأدرينالية؛ المنطقة التغميطية البطنية، VTA السوداء؛



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

CENTRAL NEUROTRANSMITTERS

نظرًا لأن انتقائية العقاقير تعتمد على حقيقة أن المسارات المختلفة تستخدم ناقلات مختلفة، فقد كان الهدف الأساسي لعلم الأعصاب هو تحديد الناقلات العصبية في مسارات الجهاز العصبي المركزي. كان تحديد ما إذا كانت المادة الكيميائية ناقلًا أكثر صعوبة بالنسبة للمشابك المركزية مقارنة بالمشابك الطرفية. تم وضع المعايير التالية لتحديد الناقل

1. التوطن: يجب أن يتواجد الناقل المشتبه به في النهاية المشبكية للمسار المطلوب
2. الإطلاق: يجب إطلاق الناقل المشتبه به من الخلية العصبية استجابةً للنشاط العصبي وبطريقة تعتمد على الكالسيوم
3. المحاكاة المشبكية: يجب أن يؤدي تطبيق المادة المرشحة إلى إحداث استجابة تحاكي عمل الناقل العصبي الذي يتم إطلاقه بواسطة تحفيز العصب، ويجب أن يؤدي تطبيق مضاد انتقائي إلى منع الاستجابة

17109284]

.الشكل الشائع للوصفات الطبية للمرضى الخارجيين. يتم شرح الأرقام المحددة في النص

Transmitter	Anatomy	Receptor Subtypes and Preferred Agonists	Receptor Antagonists	Mechanisms
Acetylcholine	Cell bodies at all levels; long and short connections	Muscarinic (M1): muscarine	Pirenzepine, atropine	Excitatory: ↓ in K ⁺ conductance; ↑ IP ₃ , DAG
		Muscarinic (M2): muscarine, bethanechol	Atropine, methoctramine	Inhibitory: ↓ K ⁺ conductance; ↑ cAMP
	Motoneuron-Renshaw cell synapse	Nicotinic: nicotine	Dihydro-βerythroidine, αbungarotoxin	Excitatory: ↑ cation conductance
Dopamine	Cell bodies at all levels; short, medium, and long connections	D1: dihydrexidine	Phenothiazines	Inhibitory (?): ↑ cAMP
		D2: bromocriptine	Phenothiazines, butyrophenones	Inhibitory (presynaptic): ↓ Ca ₂ ⁺ ; Inhibitory (postsynaptic): ↓ in K ⁺ conductance, ↑ cAMP
GABA	Supraspinal and spinal interneurons involved in pre- and postsynaptic inhibition	GABAA: muscimol	Bicuculline, picrotoxin	Inhibitory: ↑ Cl ⁻ conductance
		GABA _B : baclofen	2-OH saclofen	Inhibitory (presynaptic): ↓ Ca ₂ ⁺

						conductance; Inhibitory (postsynaptic): ↑ K ⁺ conductance
Glutamate	Relay neurons at all levels and some interneurons	N-Methyl-D-aspartate (NMDA): NMDA	2-Amino-5phosphonovalerate, dizocilpine			Excitatory: ↑ cation conductance, particularly Ca ²⁺
		AMPA: AMPA	NBQX			Excitatory: ↑ cation conductance
		Kainate: kainic acid, domoic acid	ACET			Excitatory: ↑ cation conductance
		Metabotropic: ACPD, quisqualate	MCPG			Inhibitory (presynaptic): ↓ Ca ²⁺ conductance, ↓ cAMP; Excitatory: ↓ K ⁺ conductance, ↑ IP ₃ , DAG

وباستخدام المعايير المذكورة أعلاه، تشير الدراسات التي تستخدم مجموعة متنوعة من الأساليب إلى أن العوامل المدرجة في الجدول هي عبارة عن نواقل عصبية. وفيما يلي ملخص موجز لبعض هذه المركبات 2-21.

الجدول 2-21

ملخص لعلم أدوية النواقل العصبية في الجهاز العصبي المركزي

Glycine	Spinal interneurons and some brain stem interneurons	Taurine, β -alanine	Strychnine	Inhibitory: \uparrow Cl ⁻ conductance
5-Hydroxytryptamine (serotonin)	Cell bodies in mid-brain and pons project to all levels	5-HT _{1A} : eptapirone	Metergoline, spiperone	Inhibitory: \uparrow K ⁺ conductance, \downarrow cAMP
		5-HT _{2A} : LSD	Ketanserin	Excitatory: \downarrow K ⁺ conductance, \uparrow IP ₃ , DAG
		5-HT ₃ : 2-methyl-5-HT	Ondansetron	Excitatory: \uparrow cation conductance
		5-HT ₄ : cisapride	Piboserod	Excitatory: \downarrow K ⁺ conductance
Norepinephrine	Cell bodies in pons and brain stem project to all levels	α_1 : phenylephrine	Prazosin	Excitatory: \downarrow K ⁺ conductance, \uparrow IP ₃ , DAG
		α_2 : clonidine	Yohimbine	Inhibitory (presynaptic): \downarrow Ca ²⁺ conductance; Inhibitory: \uparrow K ⁺ conductance, \downarrow cAMP
		β_1 : isoproterenol, dobutamine	Atenolol, practolol	Excitatory: \downarrow K ⁺ conductance, \uparrow cAMP
		β_2 : albuterol	Butoxamine	Inhibitory: may involve \uparrow in electrogenic sodium pump; \uparrow cAMP
Histamine	Cells in ventral posterior hypothalamus	H ₁ : 2(<i>m</i> -fluorophenyl)-histamine	Mepyramine	Excitatory: \downarrow K ⁺ conductance, \uparrow IP ₃ , DAG
		H ₂ : dimaprit	Ranitidine	Excitatory: \downarrow K ⁺ conductance, \uparrow cAMP
		H ₃ : <i>R</i> - α -methyl-histamine	Thioperamide	Inhibitory autoreceptors
Opioid peptides	Cell bodies at all levels; long and short connections	Mu: β -endorphin	Naloxone	Inhibitory (presynaptic): \downarrow Ca ²⁺ conductance, \downarrow cAMP
		Delta: enkephalin	Naloxone	Inhibitory (postsynaptic): \uparrow K ⁺ conductance, \downarrow cAMP
		Kappa: dynorphin, salvinorin A	Naloxone	Inhibitory (postsynaptic): \uparrow K ⁺ conductance, \downarrow cAMP
Orexins	Cell bodies in hypothalamus; project widely	OX ₁ : orexin A OX ₂ : orexins A and B	Suvorexant Suvorexant	Excitatory, glutamate co-release
Tachykinins	Primary sensory neurons, cell bodies at all levels; long and short	NK1: substance P methylester	Aprepitant	Excitatory: \downarrow K ⁺ conductance, \uparrow IP ₃ , DAG

ملاحظة: تم تحديد العديد من أجهزة الإرسال المركزية الأخرى (انظر النص)

ACET، (S)1(2amino2carboxyethyl)3(2carboxy5phenylthiophene3ylmethyl)5methylpyrimidine2,4dione؛
 ACPD، DLαamino3hydroxy5methylisoxazole4propionate؛
 1,3ديكاربوكسييلات؛ AMPA، ترانس1أمينوسيكلوبنتيل، DAG، أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي؛
 cAMP، ثنائي إيثيل أميد، LSD، ثلاثي فوسفات الإينوزيتول؛ IP3، ثنائي أسيل الجلسرين؛
 MCPG، حمض الليسرجيك؛ αmethyl4carboxyphenylglycine؛ NBQX،
 2,3dihydroxy6nitro7sulfamoylbenzo(f)quinoxaline.

Amino Acid Neurotransmitters

تنقسم الأحماض الأمينية ذات الأهمية الأساسية لعلم الأدوية إلى فئتين: حمض الجلوتامات الأميني الحمضي وحمض الجلايسين الأميني المحايد وحمض جاما أمينوبوتيريك. توجد هذه المركبات بتركيزات عالية في الجهاز العصبي المركزي وهي تعديلات قوية للغاية لإثارة الخلايا العصبية.

أ. الغلوتامات

Hill DR et al: ممارسة طب السفر: إرشادات من قبل جمعية الأمراض المعدية الأمريكية: Clin Infect Dis 2006;1499:43.

[PubMed:

الشكل 1-66

		connections		
			NK2: neurokinin A	Saredutant Excitatory: ↓ K+ conductance, ↑ IP ₃ , DAG
			NK3: neurokinin B	Osanetant Excitatory: ↓ K+ conductance, ↑ IP ₃ , DAG
Endocannabinoids	Widely distributed		CB1: anandamide, 2arachidonyglycerol	Rimonabant Inhibitory (presynaptic): ↓ Ca ²⁺ conductance, ↓ cAMP

يتم نقل الإثارة المشبكي عن طريق الغلوتامات، والذي يوجد بتركيزات عالية جدًا في الحويصلات المشبكية المثيرة (~100 مليمول). يعمل الغلوتامات المنطلق على مستقبلات Ca²⁺. يتم إطلاق الغلوتامات في الشق المشبكي عن طريق الإخراج الخلوي المعتمد على الغلوتامات ما بعد المشبكية ويتم تطهيره بواسطة ناقلات الغلوتامات الموجودة على الخلايا الدبقية المحيطة (الشكل 7-21). في الخلايا الدبقية، يتم تحويل الغلوتامات إلى غلوتامين بواسطة إنزيم الغلوتامين سينثيتاز، الذي يتم إطلاقه من الخلايا الدبقية، ويتم امتصاصه بواسطة الطرف العصبي، وتحويله مرة أخرى إلى غلوتامات بواسطة إنزيم الغلوتاميناز. يتم تحقيق التركيز العالي للغلوتامات (VGLUT) في الحويصلات المشبكية بواسطة ناقل الغلوتامات الحويصلي

الشكل 7-21

مخطط تخطيطي لتشابك الغلوتامات. يتم استيراد الغلوتامات إلى الخلية العصبية الغلوتاماتية (أ) وتحويله إلى غلوتامات بواسطة عند إطلاقه في المشبك، يمكن (VGLUT) الغلوتاميناز. ثم يتم تركيز الغلوتامات في الحويصلات بواسطة ناقل الغلوتامات الحويصلي ومع المستقبلات الأيضية (AMPA و NMDAR) الأيونوتروبية و AMPA و NMDA للغلوتامات التفاعل مع قنوات مستقبلات على الخلية ما بعد المشبكية (ب). يتم إنهاء النقل المشبكي عن طريق النقل النشط للغلوتامات إلى خلية دبقية مجاورة (mGluR) (ج) بواسطة ناقل الغلوتامات. يتم تحويله إلى غلوتامين بواسطة غلوتامين سينثيتاز ونقله مرة أخرى إلى الطرف المحوري الغلوتاماتي

تُثار جميع الخلايا العصبية تقريبًا التي تم اختبارها بقوة بواسطة الغلوتامات. يحدث هذا الإثارة بسبب تنشيط كل من المستقبلات الأيونوتروبية والمستقبلات الأيضية، والتي تم وصفها على نطاق واسع من خلال الاستنساخ الجزيئي. تنقسم المستقبلات الأيونوتروبية إلى ثلاثة أنواع فرعية بناءً على عمل المحفزات الانتقائية: حمض ألفا أمينو 3 هيدروكسي 5 ميثيل أيزوكسازول 4 N-methylDaspartate و، (KA) وحمض الكينيك، (AMPA) بروبيونيك الموجودة على جميع الخلايا، AMPA تتكون جميع المستقبلات الأيونوتروبية من أربع وحدات فرعية. مستقبلات (NMDA) على AMPA تحتوي غالبية مستقبلات (GluA1–GluA4) العصبية، هي رباعيات غير متجانسة مجمعة من أربع وحدات فرعية الموجودة عادةً على الخلايا، AMPA تفتقر بعض مستقبلات Ca^{2+} ولكن ليس لـ K^{+} و Na^{+} وهي نفاذة لـ GluA2 الوحدة الفرعية Ca^{2+} وهي أيضًا نفاذة لـ GluA2 العصبية المثبطة، إلى الوحدة الفرعية

حيث يتم التعبير عنها بمستويات عالية في الحُصين والمخيخ، AMPA لا تتوزع مستقبلات الكينات بشكل موحد مثل مستقبلات غير قادرين GluK4 و GluK5 وعلى الرغم من أن (GluK1–GluK5) والحبل الشوكي. وتتكون من عدد من تركيبات الوحدات الفرعية تكون AMPA، على تكوين قنوات بمفردهما، فإن وجودهما في المستقبل يغير من تقارب المستقبل وحركيته. وعلى غرار مستقبلات، حمض الدومويك Ca^{2+} وفي بعض تركيبات الوحدات الفرعية يمكن أن تكون نافذة أيضًا لـ K^{+} و Na^{+} مستقبلات الكينات نافذة لـ وقد ثبت أن تناول المحار الملوث متورط. AMPA وهو سم تنتجه الطحالب ويتركز في المحار، هو ناهض قوي لمستقبلات الكينات و في المرض لدى الحيوانات والبشر

حيث توجد في جميع الخلايا العصبية في الجهاز العصبي، AMPA منتشرة في كل مكان مثل مستقبلات NMDA إن مستقبلات وتحتوي القناة أيضًا على وحدة فرعية واحدة أو اثنتين. GluN1 وجود الوحدة الفرعية NMDA المركزي. وتتطلب جميع مستقبلات NMDA والكينات، فإن جميع مستقبلات AMPA وعلى عكس مستقبلات (GluN2A–GluN2D) GluN2 من وحدات بعدد من الطرق المثيرة للاهتمام. فبالإضافة NMDA ويتم التحكم في وظيفة مستقبلات K^{+} و Na^{+} وكذلك Ca^{2+} بنفاذية عالية لـ إلى ارتباط الغلوتامات، تتطلب القناة أيضًا ارتباط الجللايسين بموقع منفصل حتى تفتح القناة. ومع ذلك، لا يزال تنظيم الدور والكينات إلى AMPA الفسيولوجي لارتباط الجللايسين غير واضح. ومن السمات المهمة الأخرى أنه في حين يؤدي تنشيط مستقبلات NMDA، لا يؤدي إلى ذلك. يرجع ذلك إلى أن مسام مستقبل NMDA فتح القناة عند جهد الغشاء الساكن، فإن تنشيط مستقبلات خارج الخلية. فقط عندما يتم استقطاب الخلية العصبية بقوة، كما يحدث مع Mg^{2+} عند جهد الغشاء الساكن، يتم حجبها بواسطة مما يسمح للقناة بالانفتاح. وبالتالي، هناك ثلاثة Mg^{2+} التنشيط المكثف للمشبك أو عن طريق تنشيط المشابك المجاورة، يتم طرد يجب أن يرتبط الجلوتامات والجللايسين بالمستقبل، ويجب إزالة استقطاب الغشاء. يؤدي NMDA متطلبات لفتح قناة مستقبل إلى تعزيز طويل الأمد في القوة المشبكية يشار إليه باسم التعزيز NMDA داخل الخلايا المصاحب لفتح قناة مستقبل Ca^{2+} ارتفاع يمكن أن يستمر هذا التعزيز في القوة المشبكية، وهو أحد الأنواع الرئيسية من اللدونة المشبكية، لعدة ساعات أو (LTP) طويل الأمد حتى أيام ويُقبل عمومًا كآلية خلوية مهمة تكمن وراء التعلم والذاكرة

مستقبلات الغلوتامات الأيضية هي مستقبلات مقترنة بالبروتين ج تعمل بشكل غير مباشر على قنوات الأيونات عبر البروتينات ج. تم تم تطوير مجموعة متنوعة من المحفزات (I أو II أو III) إلى ثلاث مجموعات (mGluR1–mGluR8) تقسيم المستقبلات الأيضية

والمضادات التي تتفاعل بشكل انتقائي مع المجموعات المختلفة. توجد مستقبلات المجموعة الأولى عادةً بعد المشبك وتنشط داخل الخلايا بواسطة ثلاثي فوسفات الإينوزيتول. في المقابل، توجد مستقبلات Ca^{2+} فوسفوليبياز سي، مما يؤدي إلى إطلاق المجموعة الثانية والثالثة عادةً على النهايات العصبية قبل المشبكية وتعمل كمستقبلات ذاتية مثبطة. يؤدي تنشيط هذه مما يؤدي إلى تثبيط إطلاق الناقل. يتم تنشيط هذه المستقبلات فقط عندما يرتفع تركيز Ca^{2+} المستقبلات إلى تثبيط قنوات الغلوتامات إلى مستويات عالية أثناء التحفيز المتكرر للمشبك. يؤدي تنشيط هذه المستقبلات أيضًا إلى تثبيط أدينيلات سايكليز cAMP ويقلل من تكوين

والجلايسين GABA ب.

إن كلاً من حمض جاما أمينوبوتيريك والجلايسين عبارة عن نواقل عصبية مثبطة، والتي يتم إطلاقها عادةً من الخلايا العصبية الداخلية. تقتصر الخلايا العصبية الداخلية التي تطلق الجلايسين إلى حد كبير على الحبل الشوكي وجذع الدماغ، في حين أن الخلايا العصبية الداخلية التي تطلق حمض جاما أمينوبوتيريك موجودة في جميع أنحاء الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك الحبل الشوكي. إن يعمل الإستركنين، وهو مادة قوية مضادة للتشنجات في Cl^{-} مستقبلات الجلايسين عبارة عن هياكل خماسية النفاذية بشكل انتقائي ل الحبل الشوكي وقد تم استخدامه في بعض سموم الفئران، على حجب مستقبلات الجلايسين بشكل انتقائي

تحتوي الإمكانات المثبطة بعد المشبكية في العديد من مناطق GABAB و GABAA: إلى نوعين رئيسيين GABA تنقسم مستقبلات والمكون البطيء بواسطة مستقبلات GABAA الدماغ على مكون سريع وبيطيء. يتم التوسط في المكون السريع بواسطة مستقبلات هي مستقبلات GABAA ينبع الاختلاف في الحركية من الاختلافات في اقتران المستقبلات بالقنوات الأيونية. مستقبلات GABAB يتم تثبيط هذه المستقبلات انتقائيًا بواسطة Cl^{-} أيونوتروبية، ومثل مستقبلات الجلايسين، فهي هياكل خماسية النفاذية انتقائيًا ل GABAA؛ بيكروتوكسين وبيكوكولين، وكلاهما يسبب تشنجات معمة. تم استنساخ عدد كبير جدًا من الوحدات الفرعية لمستقبلات. مما يجعلها أهدافاً رئيسية للعوامل المفيدة سريريًا (انظر الفصل 22)، GABAA، وهذا يفسر التنوع الكبير في علم الأدوية لمستقبلات

هي مستقبلات أيضا يتم تنشيطها بشكل انتقائي بواسطة عقار باكوفين المضاد للتشنج. ترتبط هذه GABAB مستقبلات GABAB يرجع مكون K^{+} أو تنشيط قنوات Ca^{2+} التي، اعتمادًا على موقعها الخلوي، إما بتثبيط قنوات G المستقبلات بروتينات من الإمكانات المثبطة بعد المشبكية إلى زيادة انتقائية في توصيل البوتاسيوم. هذه الإمكانات المثبطة بعد المشبكية طويلة الأمد في المنطقة المحيطة GABAB وبيطيئة لأن اقتران تنشيط المستقبل بفتح قناة البوتاسيوم غير مباشر ومتأخر. توجد مستقبلات أيضًا على النهايات المحورية للعديد من GABAB من الشق المشبكي. توجد مستقبلات GABA بالمشبك وبالتالي تتطلب انسكاب قبل المشبكية هذه، مما يثبط إطلاق الناقل عن GABAB على مستقبلات GABA المشابك المثيرة والمثبطة. في هذه الحالة، ينتشر

أيضًا على تثبيط أدينيلات السيكلينز GABAB بالإضافة إلى ارتباطها بالقنوات الأيونية، تعمل مستقبلات Ca^{2+} طريق تثبيط قنوات CAMP وتقلل من تكوين

الأستيل كولين

كان الأستيل كولين أول مركب يتم التعرف عليه دوائيًا باعتباره ناقلاً عصبيًا في الجهاز العصبي المركزي. أظهر إيكس في أوائل الخمسينيات من القرن العشرين أن إثارة خلايا رينشو في النخاع الشوكي بواسطة الضمانات المحورية المتكررة من الخلايا العصبية الحركية الشوكية يتم منعها بواسطة مضادات النيكوتين. علاوة على ذلك، كانت خلايا رينشو حساسة للغاية لمحفزات النيكوتين تتكون مستقبلات النيكوتين الأيونوتروبية في الجهاز العصبي المركزي من وحدات فرعية مختلفة تمامًا عن القنوات النيكوتينية عند الوصلة العصبية العضلية (انظر الفصل 27) وتنتشر على نطاق واسع في جميع أنحاء الدماغ والحبل الشوكي. ومع ذلك، فإن معظم استجابات الجهاز العصبي المركزي للأستيل كولين تتوسطها عائلة كبيرة من مستقبلات المسكارين المقترنة بالبروتين ج. في عدد قليل من المستقبلات، والذي يفتح M2 من المواقع، يسبب الأستيل كولين تثبيطًا بطيئًا للخلية العصبية عن طريق تنشيط النوع الفرعي قنوات البوتاسيوم. إن التأثير المسكاريني الأكثر انتشارًا في الاستجابة للأستيل كولين هو الإثارة البطيئة التي تتم في بعض الحالات وتكون هذه التأثيرات المسكارينية أبطأ كثيرًا من التأثيرات النيكوتينية على خلايا رينشو أو تأثير الأحماض M1 بواسطة مستقبلات غير عادية حيث ينتجها الأستيل كولين عن طريق تقليل نفاذية الغشاء M1 الأيونية. وعلاوة على ذلك، فإن هذا الإثارة المسكارينية للبولتاسيوم، أي عكس تأثير الناقل التقليدي

وقد تم وصف ثمانى نوى رئيسية من الخلايا العصبية الأستيل كولين في الجهاز العصبي المركزي بأنها ذات تنوءات منتشرة. وتشمل هذه النوى الخلايا العصبية في الجسم المخطط، والنواة الحاجزية الوسطى، والتكوين الشبكي التي يبدو أنها تلعب دورًا مهمًا في الوظائف الإدراكية، وخاصة الذاكرة. ويقال إن الخرف قبل الشيخوخة من نوع الزهايمر يرتبط بفقدان عميق للخلايا العصبية الكولينية

Monoamine Neurotransmitters

تشمل أحاديات الأمين الكاتيكولامينات (الدوبامين والنورأدرينالين) و5هيدروكسي تريبتامين. ويتشابه الناقل العصبي ثنائي الأمين الهيستامين، مع هذه أحاديات الأمين في عدة أوجه. ورغم وجود هذه المركبات بكميات صغيرة للغاية في الجهاز العصبي المركزي، إلا أنها تعمل على نطاق واسع. وهذه المسارات هي موقع عمل العديد من الأدوية؛ على سبيل المثال، يبدو أن منشطات الجهاز العصبي المركزي الكوكايين والأمفيتامين تعمل بشكل أساسي في مشابك الكاتيكولامين. ويمنع الكوكايين إعادة امتصاص الدوبامين والنورأدرينالين، في حين تتسبب الأمفيتامينات في إطلاق هذه الناقلات من المحطات قبل المشبكية

A. الدوبامين

المسارات الرئيسية التي تحتوي على الدوبامين هي التنوء الذي يربط المادة السوداء بالجسم المخطط الجديد والتنوء الذي يربط المنطقة التغميطية البطنية بالهيكل الحوفية، وخاصة القشرة الحوفية. يرتبط التأثير العلاجي لعقار ليفودوبا المضاد لمرض باركنسون

بالمنطقة الأولى (انظر الفصل 28)، في حين يُعتقد أن التأثير العلاجي للأدوية المضادة للذهان مرتبط بالمنطقة الأخيرة (انظر الفصل بالإضافة إلى ذلك، تلعب الخلايا العصبية المحتوية على الدوبامين في منطقة تحت المهاد البطني دورًا مهمًا في تنظيم وظيفة. (29 D4 و D3 و D2) D2 ومثل (D1 و D5) D1 الغدة النخامية. تم تحديد خمسة مستقبلات للدوبامين، وهي تنقسم إلى فئتين: مثل جميع مستقبلات الدوبامين هي مستقبلات أيضية

يمارس الدوبامين عمومًا تأثيرًا مثبتًا بطيئًا على الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي. وقد تم وصف هذا التأثير بشكل أفضل على إلى فتح قنوات البوتاسيوم عبر D2 الخلايا العصبية التي تحتوي على الدوبامين في المادة السوداء، حيث يؤدي تنشيط مستقبلات الخاص بها G بروتين

B. نورابينفرين

توجد أغلب الخلايا العصبية النورادرينالينية في الموضع الأزرق أو المنطقة التغميطية الجانبية للتكوين الشبكي. ورغم أن كثافة الألياف العصبية التي تعصب المواقع المختلفة تختلف إلى حد كبير، فإن أغلب مناطق الجهاز العصبي المركزي تتلقى مدخلات نورادرينالينية، منتشرة. وجميع الأنواع الفرعية لمستقبلات النورادرينالينية هي مستقبلات أيضية. وعند تطبيق النورادرينالين على الخلايا العصبية فإنه يمكن أن يزيد من استقطابها عن طريق زيادة توصيل البوتاسيوم. ويتم التوسط في هذا التأثير بواسطة مستقبلات ألفا 2 وقد تم وصفه بشكل أكثر شمولاً على الخلايا العصبية في الموضع الأزرق. وفي العديد من مناطق الجهاز العصبي المركزي، يعمل النورادرينالين في الواقع على تعزيز المدخلات المثيرة من خلال آليات غير مباشرة ومباشرة. وتتضمن الآلية غير المباشرة إزالة التثبيط؛ أي تثبيط الخلايا العصبية المثبطة في الدائرة المحلية. وتتضمن الآلية المباشرة حصار توصيلات البوتاسيوم التي تبطن التفريغ العصبي. واعتمادًا على نوع الخلية العصبية، يتم التوسط في هذا التأثير بواسطة مستقبلات ألفا 1 أو بيتا. إن تسهيل انتقال الإثارة المشبكي يتوافق مع العديد من العمليات السلوكية التي يُعتقد أنها تنطوي على مسارات نورادرينالينية، على سبيل المثال، الانتباه والإثارة

C. هيدروكسي تريبتامين 5

من الخلايا العصبية في نوى خط الوسط في الجسر وجذع الدماغ (السيروتونين، 5HT) تنشأ معظم مسارات 5هيدروكسي تريبتامين في ألياف غير مغلقة بالميالين تعصب معظم مناطق الجهاز العصبي المركزي بشكل منتشر، ولكن كثافة العصب HT العلووي. يوجد 5 فإن جميع هذه المستقبلات هي، HT3 على أكثر من اثني عشر نوعًا فرعيًا من المستقبلات. باستثناء مستقبل HT 5 تتفاوت. يعمل 5 الأيوني فعلاً مثبثًا سريعًا في عدد محدود جدًا من المواقع في الجهاز العصبي المركزي. في HT3 مستقبلات أيضية. يمارس مستقبل HT1A فعل مثبث قوي. يتم التوسط في هذا الفعل بواسطة مستقبلات HT 5 معظم مناطق الجهاز العصبي المركزي، يكون ل 5 تنشيط GABAB ومستقبلات HT1A ويرتبط بفط استقطاب الغشاء الناجم عن زيادة توصيل البوتاسيوم. وقد وجد أن مستقبلات 5 بسبب حصاره لقنوات البوتاسيوم عبر مستقبلات HT نفس مجموعة قنوات البوتاسيوم. إن بعض أنواع الخلايا تثار ببطء بواسطة 5 متورط في تنظيم HT ويمكن أن تحدث كل من الأفعال المثيرة والمثبطة على نفس الخلية العصبية. وقد ثبت أن HT 5 أو HT 5

جميع وظائف المخ تقريبًا، بما في ذلك الإدراك والمزاج والقلق والألم والنوم والشهية ودرجة الحرارة والتحكم في الغدد الصماء العصبية فليس، HT، وفي وظيفة الجهاز العصبي المركزي والتنوع الجزيئي الغني لمستقبلات HT 5 والعدوانية. ونظرًا للأدوار الواسعة التي يلعبها 5 (انظر الفصول 16 و 29 و 30 و 32) HT من المستغرب أن تستهدف العديد من العوامل العلاجية نظام 5

.D الهيستامين

في (TMN) في الجهاز العصبي المركزي، يتم تصنيع الهيستامين حصريًا بواسطة الخلايا العصبية الموجودة في النواة الدرقية الحلمية الوطاء الخلفي. تنتشر هذه الخلايا العصبية على نطاق واسع في جميع أنحاء الدماغ والحبل الشوكي حيث تعمل على تعديل الإثارة. وكلها مستقبلات أيضية، (H1 إلى H4) والانتباه وسلوك التغذية والذاكرة (انظر الفصل 16). هناك أربعة مستقبلات للهيستامين هو أحد الآثار H1 تُستخدم مضادات الهيستامين ذات التأثير المركزي بشكل عام لخصائصها المهدئة، كما أن تثبيط مستقبلات الجانبية الشائعة للعديد من الأدوية بما في ذلك بعض مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومضادات الذهان

Neuropeptides

تم اكتشاف عدد كبير من ببتيدات الجهاز العصبي المركزي التي تنتج تأثيرات دراماتيكية على كل من سلوك الحيوان ونشاط الخلايا العصبية الفردية. في كثير من الحالات، تعمل هرمونات الببتيد المكتشفة في المحيط (انظر الفصل 17) أيضًا كناقلات عصبية في الجهاز العصبي المركزي. نظرًا لأن معظم هذه الببتيدات تم تسميتها في البداية بناءً على وظائفها الطرفية، فإن الأسماء غالبًا لا ترتبط بوظيفتها في الجهاز العصبي المركزي. تم رسم مسارات العديد من الببتيدات باستخدام تقنيات المناعة الكيميائية وتشمل الببتيدات السوماتوستاتين، الكوليسيستوكينين، البولي ببتيد، P الأفيونية (على سبيل المثال، الإنكيفالين، الإندورفين)، النيوروتنسين، المادة والهرمون المطلق للثيروتروبين، γ المعوي النشط للأوعية الدموية، النيوروبيبتيد

وعلى النقيض من النواقل العصبية الكلاسيكية المذكورة أعلاه، والتي تكون معبأة في حويصلات مشبكية صغيرة، فإن الببتيدات العصبية تكون معبأة عموماً في حويصلات أساسية كبيرة وكثيفة. وكما هو الحال في الجهاز العصبي اللاإرادي المحيطي، فإن الببتيدات غالباً ما تتعايش مع ناقل غير ببتيدي تقليدي في نفس الخلية العصبية، ولكن إطلاق الببتيدات العصبية والنواقل العصبية الجزيئية الصغيرة يمكن تنظيمه بشكل مستقل. وقد تعمل الببتيدات العصبية المنطلقة محلياً أو قد تنتشر لمسافات طويلة وترتبط بمستقبلات بعيدة. ومعظم مستقبلات الببتيدات العصبية هي مستقبلات أيضية، ومثلها كمثال أحادي الأمينات، تلعب في المقام الأول أدواراً تعديلية في الجهاز العصبي. وقد تورطت الببتيدات العصبية في مجموعة واسعة من وظائف الجهاز العصبي المركزي بما في ذلك التكاثر والسلوكيات الاجتماعية والشهية والإثارة والألم والمكافأة والتعلم والذاكرة. وعلى هذا فإن الببتيدات العصبية ومستقبلاتها تشكل أهدافاً نشطة لجهود اكتشاف الأدوية

إن أحد الأمثلة الجيدة على الأساليب المستخدمة لتحديد دور هذه الببتيدات في الجهاز العصبي المركزي يأتي من الدراسات التي موجودة في الخلايا العصبية الحسية الأولية الصغيرة غير المغلفة P وارتباطها بالألياف الحسية. إن المادة P أجريت على المادة

بالميلين في الحبل الشوكي وجذع الدماغ وتطلق منها، وتسبب جهداً استثنائياً بطيئاً بعد المشبك في الخلايا العصبية المستهدفة. ومن المعروف أن هذه الألياف الحسية تنقل المنبهات الضارة، ومن المدهش إذن أنها لا تمنع الاستجابة. على الرغم من أن مضادات قدرة على تعديل الاستجابات لأنواع معينة من الألم. ومن المفترض أن يلعب حمض الجلوتاميك، الذي يتم P مستقبلات المادة تشارك في العديد من الوظائف P من هذه المشابك، دوراً مهماً في نقل محفزات الألم. ومن المؤكد أن المادة P إطلاقه مع المادة الأخرى لأنها توجد في العديد من مناطق الجهاز العصبي المركزي التي لا علاقة لها بمسارات الألم.

Orexin

الأوركسينات عبارة عن نواقل عصبية ببتيدية تنتجها الخلايا العصبية في الوطاء الجانبي والخلفي، والتي تنتشر على نطاق واسع في جميع أنحاء الجهاز العصبي المركزي، مثل أنظمة أحادي الأمين. وتسمى الأوركسينات أيضاً بالهيبوكريبتينات بسبب اكتشافها في وقت واحد تقريباً من قبل مختبرين مستقلين. مثل معظم الببتيدات العصبية، يتم إطلاق الأوركسين من حويصلات أساسية كبيرة وكثيفة، ويرتبط بمستقبلين مقترنين بالبروتين ج. تطلق الخلايا العصبية الأوركسين أيضاً الغلوتامات وبالتالي فهي مثيرة. ينتشر نظام الأوركسين مثل أنظمة أحادي الأمين، على نطاق واسع في جميع أنحاء الجهاز العصبي المركزي للتأثير على وظائف الأعضاء والسلوك. على وجه الخصوص، تُظهر الخلايا العصبية الأوركسين أنماط إطلاق مرتبطة باليقظة وتنتشر إلى الخلايا العصبية أحادية الأمين والأستيل كولين المشاركة في دورات النوم والاستيقاظ وتنشطها (انظر أيضاً الفصل 22). الحيوانات التي تفتقر إلى الأوركسين أو مستقبلاته تعاني من الخدار وأنماط النوم والاستيقاظ المضطربة. بالإضافة إلى تعزيز اليقظة، يشارك نظام الأوركسين في توازن الطاقة، وسلوكيات التغذية والوظيفة اللاإرادية، والمكافأة.

Other Signaling Substances

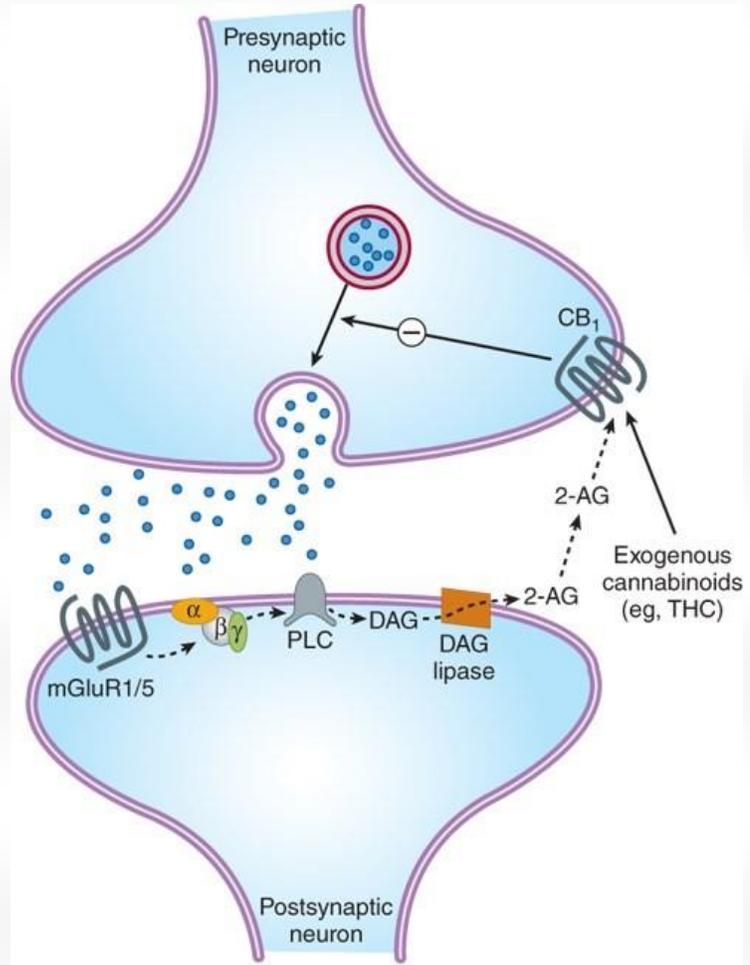
أ. إندوكانابينويدات

يؤثر على الدماغ بشكل رئيسي عن طريق، Δ^9 tetrahydrocannabinol (Δ^9 THC)، إن المكون النفسي النشط الأساسي في القنب بمستويات عالية في العديد من مناطق الدماغ، وتقع في CB1 يتم التعبير عن مستقبلات CB1، تنشيط مستقبلات كانابينويد محددة المقام الأول على النهايات قبل المشبكية (الشكل 21-8). تم تحديد العديد من الدهون الدماغية الداخلية، بما في ذلك الأناندايد لا يتم تخزين هذه الريبطات، كما هو endocannabinoids وتسمى CB1 على أنها ربيطات، 2arachidonylglycerol (2AG) الحال مع النواقل العصبية الكلاسيكية، ولكن يتم تصنيعها بسرعة بواسطة الخلايا العصبية استجابة لتدفق الكالسيوم أو تنشيط، المستقبلات الأيضية (على سبيل المثال، عن طريق الأستيل كولين والغلوتامات). وعلى النقيض من النواقل العصبية الكلاسيكية، تعمل القنب الداخلي كرسول مشبكية رجعية: حيث يتم إطلاقها من الخلايا العصبية ما بعد المشبكية وتنتقل للخلف عبر المشابك على الخلايا العصبية قبل المشبكية وقمع إطلاق الناقل. وقد يكون هذا القمع مؤقتاً أو طويل CB1 مما يؤدي إلى تنشيط مستقبلات الأمد، اعتماداً على نمط النشاط. وقد تؤثر القنب الداخلي والخارجي على الذاكرة والإدراك وإدراك الألم من خلال هذه الآلية.

الشكل 8-21

إلى تنشيط (mGluR1/5) نظام القنب الداخلي. يؤدي تنشيط مستقبلات الغلوتامات الأيضية من المجموعة الأولى بعد المشبكية (غير موضح، IP3) الذي ينتج الرسل الثاني إينوزيتول ثلاثي الفوسفات (PLC) غشائي محدد بواسطة البروتين ج للفوسفوليبيز سي بواسطة ليبيز arachidonoylglycerol (2AG) إلى كانبينويد داخلي DAG 2 يمكن بعد ذلك تحويل (DAG) ودياسيل جليسرول بواسطة آليات غير معروفة للانتشار عبر الشق المشبكي حيث يعمل كمضاد كامل في مستقبلات AG يتم بعد ذلك إطلاق DAG. 2 على النهايات قبل المشبكية CB1 كانبينويد

إلى تثبيط (Δ^9 tetrahydrocannabinol (THC) إما عن طريق القنب الداخلي أو القنب الخارجي مثل CB1 يؤدي تنشيط مستقبلات إطلاق الناقل العصبي قبل المشبكي



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

B. أكسيد النيتريك

داخل فئات معينة من الخلايا العصبية. هذا أكسيد (NOS) يحتوي الجهاز العصبي المركزي على كمية كبيرة من أكسيد النيتريك سينثيز التي تزيد من الكالسيوم، NMDA النيتريك سينثيز العصبي هو إنزيم يتم تنشيطه بواسطة كالسيوم الكالموديولين، وتنشيط مستقبلات داخل الخلايا، يؤدي إلى تكوين أكسيد النيتريك. على الرغم من أن الدور الفسيولوجي لأكسيد النيتريك قد تم تحديده بوضوح للعضلات الملساء الوعائية، إلا أن دوره في النقل المشبكي والمرونة المشبكية لا يزال مثيرًا للجدل. ينتشر أكسيد النيتريك بحرية عبر

الأغشية وبالتالي تم افتراض أنه رسول رجعي، على الرغم من عدم إثبات ذلك بشكل قاطع. ربما تكون أقوى حالة لدور أكسيد النيتريك في الإشارات العصبية في الجهاز العصبي المركزي هي الاكتئاب طويل الأمد للنقل المشبكي في المخيخ

C. البيورينات

في جميع أنحاء الجسم، بما في ذلك الجهاز العصبي، UDP، وUTP، وATP توجد مستقبلات البيورينات، وخاصة الأدينوزين، و لتعديل ATP في الحويصلات المشبكية الكاتيكولامينية وتطلق منها، وقد تطلق الخلايا النجمية ATP المركزي. توجد تركيزات عالية من قنوات كاتيونية غير انتقائية، في حين ATP من مستقبلات P2X بفتتين من المستقبلات. تتضمن عائلة ATP الوظيفة العصبية. يرتبط في الجهاز العصبي المركزي غير مفهومة بشكل جيد، لكن ATP هي مستقبلات أيبضية. الأدوار الفسيولوجية لإطلاق P2Y أن عائلة الدراسات الدوائية تشير إلى أن هذه المستقبلات تشارك في الذاكرة واليقظة والشهية وقد تلعب أدوارًا في اضطرابات عصبية نفسية متعددة.

خارج الخلية أيضًا إلى أدينوسين بواسطة النوكليوتيدات. يعمل الأدينوسين في الجهاز العصبي المركزي على مستقبلات ATP يتحول قبل المشبكية على تثبيط قنوات الكالسيوم وتمنع إطلاق كل من ناقلات A1 تعمل مستقبلات A2A و A1 الأدينوسين الأيبضية ولها تأثير مثير خفيف على الخلايا cAMP بعد المشبكية على زيادة إنتاج A2A الأحماض الأمينية والأحادي الأمين. تعمل مستقبلات العصبية. تعمل المستويات المتزايدة من الأدينوسين خارج الخلية في الجهاز العصبي المركزي على تعزيز النعاس والنوم، إلى حد كبير يعمل الكافيين، باعتباره خصمًا غير انتقائي لمستقبلات الأدينوسين، على تعزيز اليقظة جزئيًا (انظر الفصل A2A. من خلال مستقبلات A2A. من خلال منع عمل الأدينوسين على مستقبلات (20)

REFERENCES

- ألين نيوجيرسي: تنظيم الخلايا النجمية للسلوك المشبكي. Annu Rev Cell Dev Biol 201430:439. [PubMed: 25288116]
- Berger M et al: علم الأحياء الموسع للسيروتونين. Annu Rev Med 200960:355. [PubMed: 19630576]
- كاستيلو بي إي وآخرون: إشارات إندوكاناينويد والوظيفة المشبكية. نيورون 2012:70:76. [PubMed: 23040807]
- Catterall WA: قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي عند سن الستين: البنية والوظيفة والفيزيولوجيا المرضية. J Physiol 2012590:2577. [PubMed: 22473783]
- كولد سبرينج هارب بيرسبكت بيول 2015:7. [PubMed: 25561720]. a020412: دانمان ر، برات أ: حاجز الدم في الدماغ. كولد سبرينج هارب بيرسبكت بيول 2015:7

Gotter AL et al: وظيفة مستقبلات الأوركسين، التسمية وعلم الأدوية. LXXXVI. الاتحاد الدولي لعلم الأدوية الأساسية والسريية: Pharmacol Rev. 201264:389. [PubMed: 22759794]

هانسن كي بي وآخرون: بنية ووظيفة وعلم الأدوية لقنوات أيونات مستقبلات الغلوتامات. فارماكول ريف 73:298؛2021 [PubMed: 34753794]

جان لي واي، جان واي إن: قنوات البوتاسيوم المعتمدة على الجهد وتنوع الإشارات الكهربائية. مجلة فيزيولوجي 590:2591؛2012 [PubMed: 22431339]

لويس آر جيه وآخرون: علم الأدوية الببتيدي لسلم المخروط Pharmacol Rev 201264:259. [PubMed: 22407615]

GABA(A) مودي آي، بيرس آر إيه: تنوع انتقال الإشارات العصبية المثبطة عبر مستقبلات Trends Neurosci 200427:569. [PubMed: 15331240]

Südhof TC, Rizo J: إخراج الحويصلات المشبكية. Cold Spring Harb Perspect Biol 20113:a005637. [PubMed: 22026965]

زامبوني جي دبليو وآخرون: علم وظائف الأعضاء وعلم الأمراض وعلم الأدوية لقنوات الكالسيوم ذات الجهد الكهربائي وإمكاناتها العلاجية المستقبلية. فارماكول مراجعة 67:821؛2015 [PubMed: 26362469]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريي، الطبعة السادسة عشر

الفصل 22: الأدوية المهدئة والمنومة

تود دبليو فانديراه

CASE STUDY

دراسة الحالة

في الفحص البدني السنوي، تشكو معلمة في المدرسة الإعدادية تبلغ من العمر 53 عامًا من أنها تعاني من صعوبة في النوم، وبعد النوم، تستيقظ عدة مرات أثناء الليل. تحدث هذه النوبات الآن تقريبًا كل ليلة وتتداخل مع قدرتها على التدريس. لقد جربت العديد من علاجات النوم التي لا تحتاج إلى وصفة طبية، لكنها لم تساعد كثيرًا وعانت من آثار "صداع الكحول" في اليوم التالي لاستخدامها. صحتها العامة جيدة، وهي ليست بدينة، ولا تتناول أي أدوية بوصفة طبية. تشرب القهوة منزوعة الكافيين ولكن كوبًا واحدًا فقط في الصباح؛ ومع ذلك، تشرب ما يصل إلى ست علب يوميًا من الكولا الخالية من الكافيين. تشرب كأسًا من النبيذ مع وجبة العشاء ولكنها لا تحب المشروبات الروحية القوية. ما هي الجوانب الأخرى لتاريخ هذه المريضة التي ترغب في معرفتها؟ ما هي التدابير العلاجية المناسبة لهذه المريضة؟ ما الدواء أو الأدوية (إن وجدت) التي تصفها؟

*يشير تصنيف عقار ما ضمن فئة المهدئات المنومة إلى قدرته على تخفيف القلق (التخدير) أو تشجيع النوم (التنويم المغناطيسي) ويستند تصنيف العقار هذا إلى الاستخدامات السريرية وليس إلى التشابه في التركيب الكيميائي. وتعتبر حالات القلق واضطرابات النوم من المشاكل الشائعة، كما أن المهدئات المنومة من العقاقير التي يتم وصفها على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم.

يتوجه المؤلف بالشكر إلى الدكتور أنتوني جيه تريפור، المؤلف السابق لهذا الفصل، على مساهماته*

BASIC PHARMACOLOGY OF SEDATIVE-HYPNOTICS

يجب أن يعمل المهدئ الفعّال (مضاد القلق) على تقليل القلق وممارسة تأثير مهدئ. يجب أن تكون درجة اكتئاب الجهاز العصبي المركزي التي يسببها المهدئ هي الحد الأدنى المتوافق مع الفعالية العلاجية. يجب أن ينتج العقار المنوم النعاس ويشجع على بدء حالة النوم والحفاظ عليها. تتضمن التأثيرات المنومة اكتئابًا أكثر وضوحًا للجهاز العصبي المركزي من التهدئة، ويمكن تحقيق ذلك باستخدام العديد من الأدوية في هذه الفئة ببساطة عن طريق زيادة الجرعة. يعد الاكتئاب التدريجي المعتمد على الجرعة لوظيفة الجهاز العصبي المركزي سمة مميزة لمعظم المهدئات المنومة. ومع ذلك، تختلف الأدوية الفردية في العلاقة بين الجرعة ودرجة اكتئاب الجهاز العصبي المركزي. يظهر مثالان لمثل هذه العلاقات بين الجرعة والاستجابة في الشكل 1-22. المنحدر الخطي للعقار أ هو سمة مميزة للعديد من المهدئات المنومة القديمة، بما في ذلك الباربيتورات والكحوليات. مع مثل هذه الأدوية، قد تؤدي زيادة الجرعة إلى ما يزيد عن الجرعة المطلوبة للتنويم المغناطيسي إلى حالة من التخدير العام. عند تناول جرعات أعلى، قد تؤدي هذه المهدئات المنومة إلى تثبيط المراكز التنفسية والحركية الوعائية في النخاع، مما يؤدي إلى الغيبوبة والوفاة. إن الانحرافات عن العلاقة الخطية بين الجرعة والاستجابة، كما هو موضح في حالة العقار ب، تتطلب زيادات جرعات أكبر بشكل متناسب لتحقيق تثبيط الجهاز العصبي المركزي بشكل أعمق من التنويم المغناطيسي. ويبدو أن هذا هو الحال بالنسبة للبنزوديازيبينات وبعض المنومات الأحدث التي لها آلية عمل مماثلة.

الشكل 1-22

منحنيات الاستجابة للجرعة لاثنين من المهدئات المنومة الافتراضية

CHEMICAL CLASSIFICATION

تُستخدم البنزوديازيبينات على نطاق واسع كمهدئات ومنومات. جميع الهياكل الموضحة في الشكل 2-22 هي مركبات بنزوديازيبين 1,4، ومعظمها يحتوي على مجموعة كربوكسيميد في بنية الحلقة غير المتجانسة المكونة من سبعة أعضاء. يلزم وجود بديل في الموضع 7 مثل الهالوجين أو مجموعة النيترو، للنشاط المهدئ والمنوم. تتضمن هياكل التريازولام والألبرازولام إضافة حلقة تريازول في الموضع 1,2.

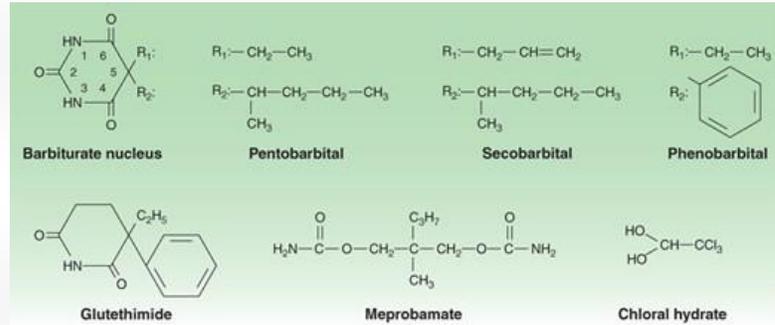
الشكل 2-22

البنية الكيميائية لبعض البنزوديازيبينات

تظهر في الشكل 3-22 التركيبات الكيميائية لبعض المهدئات المنومة الأقدم والأقل استخدامًا، بما في ذلك العديد من الباربيتورات. يتمتع الجلوتيثيميد والميروبامات بتركيب كيميائي مميز ولكنهما يعادلان الباربيتورات عمليًا في تأثيراتهما الدوائية. نادرًا ما يتم استخدامهما. تتضمن فئة المهدئات المنومة أيضًا مركبات ذات بنية كيميائية أبسط، بما في ذلك الإيثانول (انظر الفصل 23) وهيدرات الكلورال.

الشكل 3-22

البنية الكيميائية لبعض الباربيتورات والمهدئات المنومة الأخرى



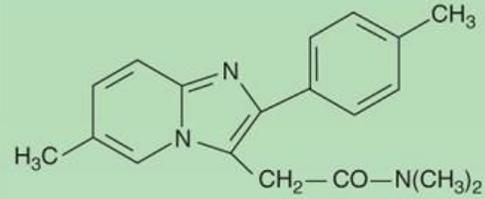
Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

تم تقديم العديد من الأدوية ذات التركيبات الكيميائية الجديدة مؤخرًا لاستخدامها في اضطرابات النوم. على الرغم من أن عقار زولبيديم، وهو إيميدازوبيريدين؛ وزاليلون، وهو بيرازولوبيريميدين؛ وإيزوبيكلون، وهو سيكلوبيرون (الشكل 2-22)، لا يرتبط هيكلًا بالبنزوديازيبينات، إلا أنه يشترك في نفس التركيب

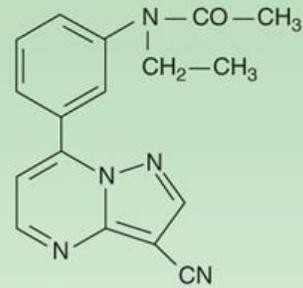
وهو دواء منوم متاح خارج، zopiclone من (S) enantiomer هو Eszopiclone. آلية عمل مماثلة، كما هو موضح أدناه:
الولايات المتحدة منذ عام 1989. راملتيون وتاسيميلتون، منبهات مستقبلات الميلاطونين، هي أدوية منومة أحدث (انظر المربع
(راملتيون وتاسيميلتون
فهو Buspirone من مضادات الأوركسين التي تعمل على تحسين مدة النوم. أما عقار Lemborexant و Suvorexant يعتبر عقارا
(Buspirone: انظر المربع) عقار مضاد للقلق بطيء المفعول، وتختلف آثاره تمامًا عن آثار المهدئات المنومة التقليدية

الشكل 4-22

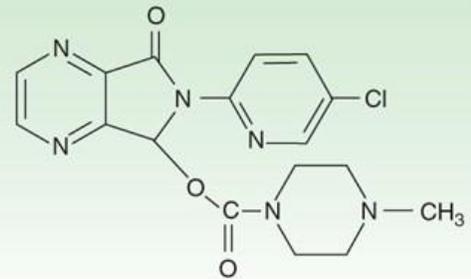
البنية الكيميائية للمنومات الحديثة



Zolpidem



Zaleplon



Eszopiclone

Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

راملتيون وتاسيميلتيون

يُعتقد أن مستقبلات الميلاتونين تشارك في الحفاظ على الإيقاعات اليومية الكامنة وراء دورة النوم والاستيقاظ (انظر الفصل 16) راملتيون، وهو عقار منوم جديد يوصف خصيصًا للمرضى الذين يعانون من صعوبة في النوم، هو ناهض لمستقبلات الميلاتونين الموجودة في النوى فوق التصالب البصري في الدماغ. تاسيميلتيون مشابه وتمت الموافقة عليه لاضطراب النوم MT1 و MT2 في الجهاز GABAergic والاستيقاظ غير المستمر لمدة 24 ساعة. لا توجد لهذه الأدوية تأثيرات مباشرة على انتقال الأعصاب العصبي المركزي. في دراسات تخطيط النوم للمرضى الذين يعانون من الأرق المزمن، قلل راملتيون من زمن النوم المستمر دون أي

آثار على بنية النوم ولا أرق ارتدادي أو أعراض انسحاب كبيرة. يتم امتصاص الدواء بسرعة بعد تناوله عن طريق الفم ويخضع لعملية استقلاب أولية مكثفة، مما يشكل مستقلبًا نشطًا بنصف عمر أطول (2-5 ساعات) من الدواء الأصلي. يتم استقلاب، مثل سيروفلوكساسين، فلوفوكسامين) CYP1A2 ولا ينبغي استخدامه مع مثبطات CYP2C9 و CYP1A2 راملتيون بواسطة يؤدي الاستخدام. CYP3A4 و CYP1A2 (مثل الفلوكونازول). يتم استقلاب تاسيميلتيون بواسطة CYP2C9 تاكرين، زيلوتيون) أو المتزامن مع مضاد الاكتئاب فلوفوكسامين إلى زيادة تركيز راملتيون وتاسيميلتيون في البلازما بأكثر من 50 ضعفًا

، يجب استخدام راملتيون بحذر في المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكبد. يعمل ريفامبين، وهو محفز لإنزيم سيتوكروم بي على تقليل مستويات راملتيون وتاسيميلتيون في البلازما بشكل ملحوظ. تشمل الآثار الجانبية لراميلتيون الدوخة والنعاس والتعب. والتغيرات الهرمونية. تشمل الآثار الجانبية لتاسيميلتيون الصداع وارتفاع اختبارات وظائف الكبد والكوابيس أو الأحلام غير الطبيعية.

بوسبيرون

يتمتع بوسبيرون بتأثيرات مضادة للقلق انتقائية، وتختلف خصائصه الدوائية عن خصائص الأدوية الأخرى الموصوفة في هذا الفصل. يخفف بوسبيرون من القلق دون التسبب في تأثيرات مهدئة أو منومة أو مبهجة بشكل ملحوظ. وعلى عكس البنزوديازيبينات، لا يمتلك الدواء خصائص مضادة للاختلاج أو مرخية للعضلات. لا يتفاعل بوسبيرون بشكل مباشر مع أنظمة في الدماغ، ولكنه يتمتع أيضًا HT1A قد يمارس تأثيراته المضادة للقلق من خلال العمل كمضاد جزئي لمستقبلات 5 GABAergic. في الدماغ. لا يُظهر المرضى المعالجون ببوسبيرون أي قلق ارتدادي أو علامات انسحاب عند D2 بتقارب لمستقبلات الدوبامين التوقف المفاجئ عن تناول الدواء. الدواء غير فعال في منع متلازمة الانسحاب الحادة الناتجة عن التوقف المفاجئ عن استخدام البنزوديازيبينات أو غيرها من المهدئات المنومة. لا يُحتمل إساءة استخدام بوسبيرون إلا بشكل ضئيل. على النقيض من البنزوديازيبينات، قد يستغرق تأثير بوسبيرون المضاد للقلق من 3 إلى 4 أسابيع حتى يصبح راسخًا، مما يجعل الدواء غير مناسب لإدارة حالات القلق الحاد. يستخدم الدواء في حالات القلق العام ولكنه أقل فعالية في اضطرابات الهلع.

يتم امتصاص بوسبيرون بسرعة عن طريق الفم ولكنه يخضع لعملية أيضية أولية مكثفة عبر تفاعلات الهيدروكسيل وإزالة الألكيل والذي له تأثيرات حجب، (1PP) (2pyrimidyl)piperazine لتكوين العديد من المستقلبات النشطة. المستقلب الرئيسي هو 1 والذي يدخل الجهاز العصبي المركزي ليصل إلى مستويات أعلى من الدواء الأصلي. لا يُعرف الدور (إن $\alpha 2$ مستقبلات الأدرينالية في التأثيرات المركزية لبوسبيرون. يبلغ عمر النصف للإزالة من بوسبيرون 2-4 ساعات، وقد يؤدي خلل PP وجد) الذي يلعبه 1 ووظائف الكبد إلى إبطاء تصفيته. يقلل ريفامبين، وهو محفز لسيتوكروم بي 450، من عمر النصف لبوسبيرون؛ يمكن لمثبطات (مثل الإريثروميسين والكييتوكونازول وعصير الجريب فروت والنيفازودون) أن تزيد بشكل ملحوظ من مستوياته في CYP3A4 البلازما.

يسبب بوسبيرون ضعفاً نفسياً حركياً أقل من البنزوديازيبينات ولا يؤثر على مهارات القيادة. لا يعزز الدواء تأثيرات العقاقير المهدئة أو المنومة التقليدية أو الإيثانول أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات؛ ولا يبدو أن المرضى المسنين أكثر حساسية لتأثيراته. قد يحدث ألم غير محدد في الصدر، وتسارع في ضربات القلب، وخفقان، ودوار، وعصبية، وصداع، وطنين، واضطراب في الجهاز الهضمي، وخدر وتنميل وتضيق حدقة العين اعتماداً على الجرعة. قد يرتفع ضغط الدم بشكل ملحوظ لدى المرضى الذين يتلقون من حيث (FDA) بوسبيرون هو دواء من الفئة ب من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (MAO) مثبطات أوكسيديز أحادي الأمين. استخدامه أثناء الحمل.

تشمل الفئات الأخرى من الأدوية التي تمارس تأثيرات مهدئة مضادات الذهان (انظر الفصل 29) والعديد من الأدوية المضادة للاكتئاب (انظر الفصل 30). تُستخدم الأخيرة حالياً على نطاق واسع في إدارة اضطرابات القلق المزمن. بعض العوامل المضادة للهستامين بما في ذلك ديفينهيدرامين، ودوكسيلامين، وهيدروكسيزين، وبروميثازين (انظر الفصل 16) هي أيضاً مهدئة. تمارس هذه العوامل عادةً تأثيرات ملحوظة على الجهاز العصبي اللاإرادي المحيطي. يتوفر ديفينهيدرامين ودوكسيلامين في مساعدات النوم التي لا تستلزم وصفة طبية.

حركية الدواء
A. الامتصاص والتوزيع

تختلف معدلات الامتصاص الفموي للأدوية المهدئة المنومة تبعاً لعدد من العوامل، بما في ذلك قابلية امتصاص الدهون. على سبيل المثال، يكون امتصاص تريازولام سريعاً للغاية، كما يكون امتصاص ديازيبام ومستقلب كلورازيبات النشط أسرع من غيره من البنزوديازيبينات المستخدمة بشكل شائع. يتحول كلورازيبات، وهو دواء أولي، إلى شكله النشط، ديسميثيل ديازيبام (نورديازيبام)، عن طريق التحلل الحمضي في المعدة. يتم امتصاص معظم الباربيتورات والأدوية المهدئة المنومة القديمة الأخرى، فضلاً عن الأدوية المنومة الأحدث (إيزوبيكلون، زاليبلون، زولبيديم، سوفوريكسانت)، بسرعة في الدم بعد تناولها عن طريق الفم.

تلعب قابلية الذوبان في الدهون دوراً رئيسياً في تحديد معدل دخول مادة مهدئة أو منومة معينة إلى الجهاز العصبي المركزي. وهذه الخاصية مسؤولة عن البداية السريعة لتأثيرات تريازولام وثيوبنتال (انظر الفصل 25) والمنومات الأحدث.

تتخطى جميع المهدئات المنومة حاجز المشيمة أثناء الحمل. وإذا تم إعطاء المهدئات المنومة أثناء فترة ما قبل الولادة، فقد تساهم في تثبيط الوظائف الحيوية للمولود الجديد. كما يمكن اكتشاف المهدئات المنومة في حليب الثدي وقد تمارس تأثيرات مثبطة على الرضيع.

B. التحول الحيوي

إن التحول الأيضي إلى مستقلبات أكثر قابلية للذوبان في الماء ضروري لإخراج المهثئات المنومة من الجسم. وتعتبر أنظمة إنزيمات التمثيل الغذائي للأدوية الميكروسومية في الكبد هي الأكثر أهمية في هذا الصدد، لذا فإن عمر النصف للتخلص من هذه الأدوية يعتمد بشكل أساسي على معدل تحولها الأيضي.

1. البنزوديازيبينات

إن عملية الأيض الكبدي مسؤولة عن تصفية جميع البنزوديازيبينات. وتعتمد أنماط ومعدلات الأيض على الأدوية الفردية. تخضع معظم البنزوديازيبينات للأكسدة الميكروسومية (تفاعلات المرحلة الأولى)، بما في ذلك نزع الألكلة والهيدروكسيل الأليفاتي المحفز ثم يتم ربط المستقلبات (تفاعلات المرحلة الثانية) لتكوين CYP3A4 بواسطة إنزيمات السيتوكروم بي 450، وخاصة الجلوكورونيدات التي تفرز في البول. ومع ذلك، فإن العديد من مستقلبات المرحلة الأولى من البنزوديازيبينات نشطة دوائياً، وبعضها له عمر نصف طويل (الشكل 22-5). على سبيل المثال، ديسميثيل ديازيبام، الذي يبلغ عمر نصف إزالته أكثر من 40 ساعة، هو مستقلب نشط لكورديازيبوكسيد، ديازيبام، برازيبام، وكورازيبات. يخضع ألبرازولام وتريازولام لعملية هيدروكسيل ألفا، ويبدو أن المستقلبات الناتجة تمارس تأثيرات دوائية قصيرة الأمد لأنها تترافق بسرعة لتكوين جلوكورونيدات غير نشطة. إن عمر النصف القصير للتخلص من تريازولام (2-3 ساعات) يؤيد استخدامه كمنوم وليس كدواء مهدئ.

الشكل 22-5

التحول الحيوي للبنزوديازيبينات. بخط عريض، الأدوية متاحة للاستخدام السريري في بلدان مختلفة؛*، المستقلب النشط. إن تكوين المستقلبات النشطة قد أدى إلى تعقيد الدراسات حول الحركة الدوائية للبنزوديازيبينات لدى البشر وذلك لأن عمر النصف للتخلص من الدواء الأصلي قد لا يكون له علاقة كبيرة بالمسار الزمني للتأثيرات الدوائية. إن البنزوديازيبينات التي يكون عمر النصف للدواء الأصلي أو المستقلبات النشطة فيها طويلاً تكون أكثر عرضة للتسبب في تأثيرات تراكمية مع جرعات متعددة. ويبدو أن التأثيرات التراكمية والمتبقية مثل النعاس المفرط لا تشكل مشكلة كبيرة مع أدوية مثل إستازولام وأوكسازيبام ولورازيبام، والتي يكون عمر النصف لها قصيراً نسبياً ويتم استقلابها مباشرة إلى جلوكورونيدات غير نشطة. وقد تم إدراج بعض الخصائص الحركية الدوائية لبعض البنزوديازيبينات المختارة والمنومات الأحدث في الجدول 22-1. يتأثر استقلاب العديد من البنزوديازيبينات المستخدمة بشكل شائع (انظر الفصل 4) P450 بما في ذلك الديازيبام والميدازولام والتريازولام بمشبطات ومحفزات أيزوزيمات الكبد.

الجدول 22-1

الخصائص الدوائية لبعض البنزوديازيبينات والمنومات الحديثة لدى البشر.

Drug	Tmax (hours) ¹	t½ (hours) ²	Comments
Alprazolam	1–2	12–15	Rapid oral absorption
Chlordiazepoxide	2–4	15–40	Active metabolites; erratic bioavailability from IM injection
Clorazepate	1–2 (nordiazepam)	50–100	Prodrug; hydrolyzed to active form in stomach
Diazepam	1–2	20–80	Active metabolites; erratic bioavailability from IM injection
Estazolam	1–6	10–24	Rapid oral absorption, active metabolites
Eszopiclone	1	6	Minor active metabolites
Flurazepam	1–2	40–100	Active metabolites with long half-lives
Lorazepam	1–6	10–20	No active metabolites
Midazolam	<1	1–3	Rapid onset; short duration of action
Oxazepam	2–4	10–20	No active metabolites
Suvorexant	2–3	8–20	No active metabolites
Temazepam	2–3	10–40	Slow oral absorption
Triazolam	1	2–3	Rapid onset; short duration of action
Zaleplon	<1	1–2	Metabolized via aldehyde oxidase
Zolpidem	1–3	1.5–3.5	No active metabolites

1. الوقت للوصول إلى ذروة مستوى الدم -1

2. يتضمن أنصاف عمر المستقلبات الرئيسية

2. الباربيتورات

باستثناء الفينوباربيتال، لا يتم إفراز سوى كميات ضئيلة من الباربيتورات دون تغيير. تتضمن المسارات الأيضية الرئيسية الأوكسدة بواسطة الإنزيمات الكبدية لتكوين الكحولات والأحماض والكيونات، والتي تظهر في البول على شكل مركبات غلوكورونيد. يعتمد المعدل الإجمالي للأبيض الكبدي لدى البشر على الدواء الفردي ولكن (باستثناء الثيوباربيتورات) يكون بطيئاً عادةً. تتراوح أعمار النصف للإزالة للسيكوباربيتال والبنتبوباربيتال من 18 إلى 48 ساعة لدى الأفراد المختلفين. يبلغ عمر النصف للإزالة للفينوباربيتال لدى البشر أيام. يمكن أن تؤدي الجرعات المتعددة من هذه العوامل إلى تأثيرات تراكمية 4-5

3. المنومات الأحدث

بعد تناول التركيبة القياسية عن طريق الفم، يصل الزولبيديم إلى مستويات الذروة في البلازما في غضون 1-3 ساعات (الجدول 1-22) تتوفر أيضًا تركيبات بخاخ تحت اللسان وفموي من الزولبيديم. يتم استقلاب الزولبيديم بسرعة إلى مستقلبات غير نشطة عن طريق الأوكسدة والهيدروكسيل بواسطة الكبد. يكون عمر النصف للإزالة للدواء أكبر عند النساء ويزداد بشكل ملحوظ عند كبار السن. تعمل تركيبة الإطلاق الممتد ثنائية CYP3A4. الطور على إطالة مستويات البلازما بحوالي ساعتين. يتم استقلاب زالبيلون إلى مستقلبات غير نشطة بشكل أساسي بواسطة أوكسيديز متبوعًا بالجلوكورونيد ويتم إخراجها في البول. يجب CYP3A4 الألدريد الكبدي وجزئيًا بواسطة الشكل المتماثل السيتوكروم بي 450 تقليل الجرعة عند المرضى الذين يعانون من ضعف الكبد وكبار السن. يزيد السيميتدين، الذي يثبط كل من أوكسيديز الألدريد بشكل ملحوظ من مستوى الذروة في البلازما لزالبيلون. يتم استقلاب إيزوبيكون بواسطة السيتوكروم الكبدي بي 450، CYP3A4 و لتكوين مشتق نوكسيد غير نشط وديسميثيل إيزوبيكون نشط بشكل ضعيف. يطول عمر النصف لإخراج (CYP3A4 خاصة) (مثل ريفامبين) على زيادة CYP3A4 (مثل الكيتوكونازول). تعمل محفزات CYP3A4 إيزوبيكون عند كبار السن وفي وجود مثبطات Lemborexant و Suvorexant التمثيل الغذائي الكبدي لإيزوبيكون. يتم امتصاص مضادات مستقبلات الأوركسين المنومة الجديدة بما في ذلك الأدوية CYP3A4 وتطول أعمارها النصفية بواسطة مثبطات، CYP3A4 جيدًا عن طريق الفم ويتم استقلابها بواسطة المضادة للفطريات الآزولية والكلاريثروميسين والفيرااباميل

c. إفراز

تُفرز المستقلبات القابلة للذوبان في الماء من المهدئات المنومة، والتي تتشكل في الغالب عن طريق اقتران المرحلة الثانية من المستقلبات من المرحلة الأولى، بشكل رئيسي عن طريق الكلى. وفي معظم الحالات، لا يكون للتغيرات في وظائف الكلى تأثير ملحوظ على إخراج الأدوية الأصلية. يُفرز الفينوباربيتال دون تغيير في البول إلى حد معين (20-30% عند البشر)، ويمكن زيادة معدل إخراجها بشكل كبير عن طريق قلوية البول. ويرجع هذا جزئيًا إلى زيادة التأين عند درجة الحموضة القلوية، حيث أن الفينوباربيتال حمض. يُفرز السوفوركسانت بشكل رئيسي في البراز، مع إخراج كمية أصغر في البول. 74 pKa ضعيف مع

d. العوامل المؤثرة على التوزيع البيولوجي

يمكن أن يتأثر التوزيع البيولوجي للمهدئات المنومة بالعديد من العوامل، وخاصة التغيرات في وظائف الكبد الناتجة عن المرض أو الزيادة أو النقصان في أنشطة الإنزيمات الميكروسومية الناجمة عن الدواء (انظر الفصل 4)

في المرضى المسنين جدًا والمرضى المصابين بأمراض الكبد الشديدة، غالبًا ما تزداد أعمار النصف للتخلص من هذه الأدوية بشكل كبير في مثل هذه الحالات، يمكن أن تؤدي الجرعات العادية المتعددة من هذه المهدئات المنومة إلى تأثيرات مفرطة على الجهاز العصبي المركزي.

قد يزداد نشاط إنزيمات استقلاب الأدوية الميكروسومية الكبدية لدى المرضى المعرضين لبعض المهدئات المنومة القديمة على المدى الطويل (تحفيز الإنزيم؛ انظر الفصل 4). من المرجح أن تتسبب الباربيتورات (وخاصة الفينوباربيتال) والميروبامات في حدوث هذا التأثير، مما قد يؤدي إلى زيادة في استقلابها الكبدي وكذلك في استقلاب الأدوية الأخرى. إن زيادة التحول الحيوي للعوامل الدوائية الأخرى نتيجة لتحفيز الإنزيم بواسطة الباربيتورات هي آلية محتملة تكمن وراء تفاعلات الأدوية (انظر الفصل 67). على النقيض من ذلك، لا تغير البنزوديازيبينات والمنومات الأحدث نشاط إنزيم استقلاب الأدوية الكبدي مع الاستخدام المستمر

الديناميكية الدوائية للبنزوديازيبينات والباربيتورات والمنومات الحديثة

GABAA أ. علم الأدوية الجزيئي لمستقبلات

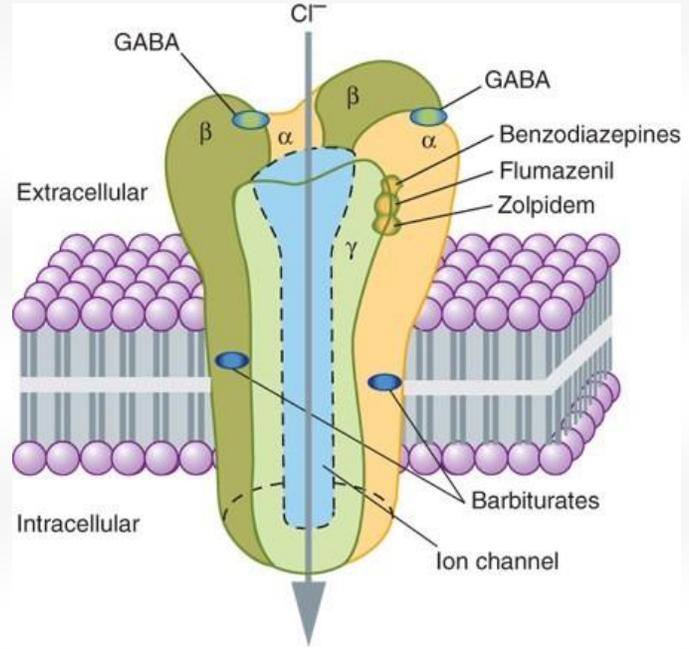
ترتبط البنزوديازيبينات والباربيتورات والزولبيديم والزاليلون والإيزوبيكلون والعديد من الأدوية الأخرى بالمكونات الجزيئية لمستقبلات في الأغشية العصبية في الجهاز العصبي المركزي. يتم تنشيط هذا المستقبل، الذي يعمل كقناة لأيونات الكلوريد، بواسطة GABAA (انظر الفصل 21) الناقل العصبي المثبط.

بنية خماسية مكونة من خمس وحدات فرعية (كل منها تحتوي على أربعة مجالات تمتد عبر الغشاء) GABAA يمتلك مستقبل وقد تم تحديد خصائص وحدات فرعية متعددة من العديد (إلخ، α ، β ، γ ، δ ، ϵ ، π ، ρ). مختارة من فئات متعددة من البولي ببتيد من هذه الفئات، على سبيل المثال، ست وحدات ألفا مختلفة، وأربع وحدات بيتا، وثلاث وحدات غاما. يظهر نموذج لمجمع. في الشكل 6-22 GABAA الجزيئات الكبيرة لقناة أيونات الكلوريد-مستقبل

الشكل 6-22

وقناة أيونات الكلوريد. يتكون هذا المركب، وهو عبارة عن جليكوبروتين غير GABAA نموذج لمركب جزيئي ضخم لمستقبلات في مجموعات γ و β و α متجانس، من خمس وحدات فرعية أو أكثر تمتد عبر الغشاء. يتم ترتيب أشكال متعددة من الوحدات الفرعية مما β و α يتفاعل في موقعين بين الوحدات الفرعية GABA تباينًا جزيئيًا. يبدو أن GABAA خماسية مختلفة بحيث تظهر مستقبلات يؤدي إلى فتح قناة الكلوريد مع فرط استقطاب الغشاء الناتج. يحدث ارتباط البنزوديازيبينات والأدوية المنومة الأحدث مثل الزولبيديم

مما يسهل عملية فتح قناة أيونات الكلوريد. يرتبط الفلومازينيل، مضاد البنزوديازيبين، أيضًا، α و γ في موقع واحد بين الوحدات الفرعية بهذا الموقع ويمكنه عكس التأثيرات المنومة للزولبيديم. لاحظ أن مواقع الارتباط هذه مختلفة عن مواقع الباربيتورات. (انظر أيضًا لقناة الكلوريد GABA النص والمربع: تنوع مستقبلات



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

$\beta 2$ ووحدين فرعيتين $\alpha 1$ الموجود في العديد من مناطق الدماغ من وحدتين فرعيتين GABAA يتكون أحد الأشكال الرئيسية لمستقبل المتجاورتين، ويقع جيب الارتباط $\beta 2$ و $\alpha 1$ بين وحدتين فرعيتين GABA في هذا الشكل، يقع موقع الارتباط ل $\gamma 2$ ووحدة فرعية في GABAA ومع ذلك، تتكون مستقبلات $\gamma 2$ ووحدة فرعية $\alpha 1$ بين وحدة فرعية (GABAA لمستقبل BZ موقع) للبنزوديازيبينات مناطق مختلفة من الجهاز العصبي المركزي من مجموعات مختلفة من الوحدات الفرعية الأساسية، وترتبط البنزوديازيبينات بالعديد ترتبط الباربيتورات أيضًا بأشكال متعددة من $\alpha 2$ و $\alpha 3$ و $\alpha 5$ ، بما في ذلك أشكال المستقبلات التي تحتوي على وحدات فرعية ولكن في مواقع مختلفة عن تلك التي تتفاعل معها البنزوديازيبينات. وعلى النقيض من البنزوديازيبينات، فإن GABAA مستقبل التي GABA الزولبيديم والزاليلون والإزوبيكلون ترتبط بشكل أكثر انتقائية لأن هذه الأدوية تتفاعل فقط مع أشكال مستقبلات

الأساس الجزيئي للتأثيرات الدوائية المتنوعة للبنزوديازيبينات GABA وقد يشكل تباين مستقبلات $\alpha 1$ تحتوي على وحدات فرعية (والانتقائية الدوائية GABA انظر المربع: تباين مستقبلات) والأدوية ذات الصلة

والانتقائية الدوائية GABA عدم تجانس مستقبلات

وقد أظهرت الدراسات التي أجريت على القوارض المعدلة وراثيًا أن التأثيرات الدوائية المحددة التي تثيرها البنزوديازيبينات والأدوية تتفاعل GABA. تتأثر بتركيب الوحدات الفرعية التي تم تجميعها لتشكيل مستقبل GABA الأخرى التي تعدل من تأثيرات على بقايا (و 2 و 3 و 5 و 1) α في الدماغ حيث تحتوي الوحدات الفرعية GABA البنزوديازيبينات في المقام الأول مع مستقبلات هستيدين محفوظة في المجال الطرفي. وتُظهر سلالات الفئران، التي تم إدخال طفرة نقطية فيها لتحويل الهستيدين إلى أرجينين في مقاومة لكل من التأثيرات المهدئة والمنومة للبنزوديازيبينات، ولكن التأثيرات المضادة للقلق والمرخية، $\alpha 1$ الوحدة الفرعية للعضلات لم تتغير إلى حد كبير. كما أن هذه الحيوانات لا تستجيب للتأثيرات المنومة لعقاري زولبيديم وزاليلون، وهما عقاران يرتبطان انتقائياً بمستقبلات جابا التي تحتوي على وحدات فرعية من النوع 1. وعلى النقيض من ذلك، فإن الفئران التي تعاني من طفرات انتقائية في جين الهستيدين أرجينين في وحدات جابا 2 أو 3 من مستقبلات جابا تظهر مقاومة انتقائية للتأثيرات المضادة للقلق التي تسببها البنزوديازيبينات. واستناداً إلى دراسات من هذا النوع، فقد اقترح أن وحدات جابا 1 في مستقبلات جابا تتوسط التخدير وفقدان الذاكرة والتأثيرات الرنحية للبنزوديازيبينات، في حين تشارك وحدات جابا 2 و جابا 3 في تأثيراتها المضادة للقلق والمرخية للعضلات. وقد أدت دراسات أخرى للطفرات إلى اقتراحات مفادها أن النمط الفرعي جابا 5 يشارك في بعض حالات ضعف الذاكرة التي تسببها البنزوديازيبينات على الأقل. يجب التأكيد على أن هذه الدراسات التي تنطوي على التلاعب الجيني لمستقبل تستخدم نماذج القوارض للتأثيرات المضادة للقلق وفقدان الذاكرة للأدوية GABA

والتي، GABAB، نفسه، فإن البنزوديازيبينات والمهدئات المنومة الأخرى لها تقارب منخفض لمستقبلات GABA وعلى النقيض من يتم تنشيطها بواسطة عقار باكوفين المضاد للتشنجات (انظر الفصول 21 و 27)

ب. علم الأدوية العصبية

(حمض جاما أمينوبوتيريك) هو ناقل عصبي مثبط رئيسي في الجهاز العصبي المركزي (انظر الفصل 21). أظهرت الدراسات GABA الكهربائية الفسيولوجية أن على جميع مستويات المحور العصبي، بما في ذلك الحبل الشوكي، والوظائف GABAergic تعمل البنزوديازيبينات على تعزيز تثبيط GABAergic والحُصين، والمادة السوداء، والقشرة المخيخية، والقشرة المخية. ويبدو أن البنزوديازيبينات تزيد من كفاءة تثبيط

بشكل غير مباشر دون تنشيط مستقبلات GABA ولكنها تبدو وكأنها تعزز تأثيرات GABA المشبكي. لا تحل البنزوديازيبينات محل بشكل مباشر أو فتح قنوات الكلوريد المرتبطة. يأخذ التحسن في توصيل أيونات الكلوريد الناجم عن تفاعل البنزوديازيبينات GABAA شكل زيادة في GABA مع تردد أحداث إفتتاح القناة.

كما تعمل الباربيتورات على تسهيل عمل حمض جاما أمينوبوتيريك في مواقع متعددة في الجهاز العصبي المركزي، ولكن على النقيض، من البنزوديازيبينات، يبدو أنها تزيد من مدة فتح قنوات الكلوريد المرتبطة بحمض جاما أمينوبوتيريك. وعلى عكس البنزوديازيبينات قد تكون الباربيتورات أيضًا محاكية لحمض جاما أمينوبوتيريك عند تركيزات عالية، حيث تعمل على تنشيط قنوات الكلوريد بشكل مباشر. وتتضمن هذه التأثيرات موقعًا أو مواقع ارتباط منفصلة عن مواقع ارتباط البنزوديازيبينات. والباربيتورات أقل انتقائية في عملها كما تمارس AMPA من البنزوديازيبينات، لأنها تثبط أيضًا عمل الناقل العصبي المثير حمض الجلوتاميك عن طريق الارتباط بمستقبل الباربيتورات أيضًا تأثيرات غشائية غير مشبكية بالتوازي مع تأثيراتها على انتقال الإشارات العصبية من حمض جاما أمينوبوتيريك والغلوتامات. وقد يكون هذا التعدد في مواقع عمل الباربيتورات هو الأساس لقدرتها على إحداث التخدير الجراحي الكامل (انظر الفصل 25) وتأثيراتها المثبطة المركزية الأكثر وضوحًا (والتي تؤدي إلى انخفاض هامش سلامتها) مقارنة بالبنزوديازيبينات والمنومات الأحدث.

ج. روابط ربط البنزوديازيبين

التي تعمل كمواقع ربط للبنزوديازيبين عدم التجانس (انظر GABAA تظهر مكونات جزيء قناة أيون كلوريد مستقبل لقناة الكلوريد. تم الإبلاغ عن ثلاثة أنواع من تفاعلات مستقبلات الريبطة GABA الصندوق: تعدد استخدامات مجمع مستقبلات البنزوديازيبين:
المتعددة في حالة البنزوديازيبينات. وكما هو BZ ويحدث هذا في مواقع ربط، GABA تعمل المواد المحفزة على تسهيل عمل (1) ،مذكور أعلاه

التي تحتوي على وحدة BZ تعتبر الزولبيديم والزاليبلون والإيزوبيكلون من العقاقير غير البنزوديازيبينية منشطات انتقائية في مواقع وذلك لأن المواد الكيميائية الشبيهة بالبنزوديازيبين تم عزلها، BZ وقد تم اقتراح مركبات منشطة ذاتية المنشأ لمواقع ربط $\alpha 1$ فرعية من أنسجة المخ لدى الحيوانات التي لم تتعرض لهذه العقاقير مطلقًا. كما تم اكتشاف جزيئات غير البنزوديازيبينية التي لها تقارب مع في المخ البشري. (2) GABAA على مستقبل BZ مواقع

، تتميز مضادات الاكتئاب بمشتق البنزوديازيبين الاصطناعي فلومازينيل، الذي يمنع تأثيرات البنزوديازيبينات، والإيزوبيكلون، والزاليبلون والزولبيديم، لكنه لا يعاكس تأثيرات الباربيتورات، والميروبامات، أو الإيثانول. كما أن بعض الببتيدات العصبية الذاتية التي يطلق عليها (3) BZ. قدرة أيضًا على منع تفاعل البنزوديازيبينات مع مواقع ربط (ACBP) وبروتين ربط الأسيل كو (DBI) مثبطات ربط الدياتيام (انظر الفصل 1). يمكن أن يؤدي تفاعلها مع مواقع GABA تعمل المحفزات العكسية كمنظمات سلبية غير متآزرة لوظيفة مستقبلات إلى حدوث قلق ونوبات، وهو التأثير الذي تم إثباته للعديد من المركبات، وخاصة بيتا كاربولين، على سبيل GABAA على مستقبل BZ

بالإضافة إلى تأثيراتها المباشرة، يمكن لهذه الجزيئات أن تمنع تأثيرات (BCCB) المثال، نوبتيل بيتا كاربولين 3 كاربوكسيلاات البنزوديازيبينات.

لقناة الكلوريد GABA تعدد استخدامات مجمع مستقبلات

هو أحد أكثر الآلات استجابة للأدوية تنوعًا في الجسم. بالإضافة إلى البنزوديازيبينات GABAA إن المجمع الجزيئي الكبير لقناة كلوريد والباربيتورات والمنومات الأحدث (مثل زولبيديم)، يمكن للعديد من الأدوية الأخرى ذات التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي تعديل وظيفة هذا المستقبل الأيوني المهم. وتشمل هذه الكحول وبعض المخدرات الوريدية (إيتوميدات وبروبوفول) بالإضافة إلى التي GABAA ثيوبنتال. على سبيل المثال، يبدو أن إيتوميدات وبروبوفول (انظر الفصل 25) يعملان بشكل انتقائي على مستقبلات ويُقترح أن الأخير هو الأكثر أهمية فيما يتعلق بالأفعال المنومة والمرخية للعضلات لهذه، $\alpha 2$ و $\alpha 3$ تحتوي على وحدات فرعية العوامل المخدرة. يُعتقد أن الستيرويد المخدر ألفاكسالون وكذلك المخدرات المتطايرة (مثل سيفوفلوران) تتفاعل مع ومع ذلك، لم يثبت أن كل هذه GABA. إن أغلب هذه العوامل تعمل على تسهيل أو تعديل أو محاكاة عمل GABAA مستقبلات الأدوية تعمل حصريًا بهذه الآلية بينما يُعتقد أن المخدرات المتطايرة لها تأثيرات إضافية متعددة (انظر الفصل 25). تؤثر الأدوية عن طريق GABA الأخرى المستخدمة في علاج اضطرابات النوم بشكل غير مباشر على نشاط المجمع الجزيئي الكبير لقناة كلوريد (على سبيل المثال، فيجاباترين) أو إعادة امتصاص الناقل (على سبيل المثال، تيجابين) (انظر الفصل 24) GABA تثبيط استقلاب تشمل العوامل المثيرة للجهاز العصبي المركزي التي تعمل على قناة الكلوريد بيكروتوكسين وبيكوكولين. تعمل هذه الأدوية المضادة (بيكوكولين) GABA للتشنج على سد القناة بشكل مباشر (بيكروتوكسين) أو تتداخل مع ارتباط

في الجهاز العصبي المركزي غير واضحة GABA لا تزال الأهمية الفسيولوجية للمنظمات الداخلية لوظائف

د. تأثيرات على مستوى الأعضاء

1. التخدير

تمارس البنزوديازيبينات والباربيتورات ومعظم العقاقير المهدئة المنومة القديمة تأثيرات مهدئة مع تقليل مصاحب للقلق عند جرعات منخفضة نسبيًا. ومع ذلك، في معظم الحالات، تكون التأثيرات المضادة للقلق للعقاقير المهدئة المنومة مصحوبة ببعض التأثيرات المثبطة على الوظائف النفسية الحركية والإدراكية. في نماذج الحيوانات التجريبية، تكون البنزوديازيبينات والعقاقير المهدئة المنومة القديمة قادرة على إزالة تثبيط السلوك المكبوت الناتج عن العقاب. وقد تم مساواة هذا الإزالة بالتأثيرات المضادة للقلق للعقاقير المهدئة المنومة، وهي ليست سمة مميزة لجميع العقاقير التي لها تأثيرات مهدئة، على سبيل المثال، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومضادات الهيستامين. ومع ذلك، فإن إزالة التثبيط عن السلوك المكبوت سابقًا قد تكون أكثر ارتباطًا بالتأثيرات السلوكية غير المثبطة للمهدئات المنومة، بما في ذلك النشوة، وضعف الحكم، وفقدان ضبط النفس، والتي يمكن أن تحدث بجرعات في نطاق

الجرعات المستخدمة لإدارة القلق. تمارس البنزوديازيبينات أيضًا تأثيرات فقدان الذاكرة التقديمية المعتمدة على الجرعة (عدم القدرة على تذكر الأحداث التي وقعت أثناء مدة عمل الدواء).

2. التنويم المغناطيسي

بحكم التعريف، فإن جميع المهدئات المنومة تحفز النوم إذا تم إعطاؤها بجرعات عالية بما فيه الكفاية. وتعتمد تأثيرات المهدئات المنومة على مراحل النوم على عدة عوامل، بما في ذلك الدواء المحدد والجرعة وتكرار إعطائه. والتأثيرات العامة للبنزوديازيبينات والمهدئات المنومة القديمة على أنماط النوم الطبيعي هي كما يلي: (1) يتم تقليل زمن بداية النوم (الوقت اللازم للنوم)؛ (2) زيادة مدة المرحلة الثانية من نوم حركة العين غير السريعة؛ (3) تقليل مدة نوم حركة العين السريعة؛ و(4) تقليل مدة المرحلة الثالثة من نوم حركة العين غير السريعة ذي الموجة البطيئة. تعمل جميع المهدئات الأحدث على تقليل زمن بداية النوم المستمر. يقلل عقار زولبيديم من نوم حركة العين السريعة ولكنه لا يؤثر إلا قليلاً على نوم الموجة البطيئة. يقلل عقار زاليلون من زمن بداية النوم مع تأثير ضئيل على إجمالي وقت النوم أو نوم حركة العين غير السريعة أو نوم حركة العين السريعة. يزيد عقار إيزوبيكلون من إجمالي وقت النوم وجرعات منخفضة لا يكون له تأثير يذكر على (NREM) وذلك بشكل أساسي من خلال زيادة مرحلة نوم حركة العين غير السريعة يقلل عقار سوفوريكسانت (REM) أنماط النوم. وبأعلى جرعة موصى بها، يقلل عقار إيزوبيكلون من نوم حركة العين السريعة (REM) من وقت النوم المستمر ويزيد من إجمالي وقت النوم مع انخفاض نوم حركة العين السريعة (Suvorexant).

من المفترض أن تكون البداية السريعة للنوم وإطالة المرحلة الثانية من التأثيرات المفيدة سريريًا. ومع ذلك، فإن أهمية تأثيرات العقاقير المهدئة المنومة القديمة على نوم حركة العين السريعة ونوم الموجة البطيئة ليست واضحة. يتسبب الانقطاع المتعمد لنوم حركة العين السريعة في القلق والتهيج يتبعه زيادة مرتدة في نوم حركة العين السريعة في نهاية التجربة. يمكن اكتشاف نمط مماثل من "ارتداد حركة العين السريعة" بعد التوقف المفاجئ عن العلاج بالعقاقير المهدئة المنومة القديمة، وخاصة عند استخدام العقاقير ذات فترات العمل القصيرة (مثل تريازولام) بجرعات عالية. فيما يتعلق بالزولبيديم والمنومات الأحدث الأخرى، هناك القليل من الأدلة على ارتداد حركة العين السريعة عندما يتم إيقاف هذه الأدوية بعد استخدام الجرعات الموصى بها. ومع ذلك، يحدث الأرق المرتد مع كل من الزولبيديم والزاليلون إذا تم استخدامهما بجرعات أعلى. على الرغم من الانخفاضات المحتملة في نوم الموجة البطيئة، لا توجد تقارير عن اضطرابات في إفراز هرمونات الغدة النخامية أو الكظرية عند استخدام الباربيتورات أو البنزوديازيبينات كمنومات. يؤدي استخدام المهدئات المنومة لأكثر من أسبوع إلى أسبوعين إلى بعض التسامح مع تأثيراتها على أنماط النوم.

3. التخدير

كما هو مبين في الشكل 22-1، فإن الجرعات العالية من بعض المهدئات المنومة تثبط الجهاز العصبي المركزي إلى النقطة المعروفة بالمرحلة الثالثة من التخدير العام (انظر الفصل 25). ومع ذلك، فإن ملاءمة عامل معين كعامل مساعد في التخدير تعتمد بشكل أساسي على الخصائص الفيزيائية والكيميائية التي تحدد سرعة ظهوره ومدة تأثيره. من بين الباربيتورات، يعتبر الثيوبنتال والميثوهيكستال قابلين للذوبان في الدهون للغاية، ويخترقان أنسجة المخ بسرعة بعد الإعطاء الوريدي، وهي سمة تفضل استخدامها

لتحريض التخدير. إن إعادة التوزيع السريع للأنسجة (وليس الإزالة السريعة) يفسر المدة القصيرة لعمل هذه الأدوية، وهي سمة مفيدة في التعافي من التخدير.

تُستخدم البنزوديازيبينات. بما في ذلك الديازيبام والفلورازيبام والميدازولام. عن طريق الوريد في التخدير (انظر الفصل 25)، وكثيراً ما تكون هذه الأدوية مصحوبة بعوامل أخرى. ومن غير المستغرب أن البنزوديازيبينات التي تُعطى بجرعات كبيرة كعلاج مساعد للمخدرات العامة قد تساهم في حدوث اكتئاب تنفسي مستمر بعد التخدير. وربما يرجع هذا إلى طول عمر النصف نسبياً لهذه البنزوديازيبينات وتكوين المستقبلات النشطة. ومع ذلك، فإن مثل هذه التأثيرات المثبطة للبنزوديازيبينات عادة ما تكون قابلة للعكس مع الفلومازينيل. أما زولبيديم وزاليلون وإيزوبيكلون وكذلك سوفوريكسانت، فتفتقر إلى النشاط المخدر.

4. تأثيرات مضادة للاختلاج

إن أغلب المهدئات المنومة قادرة على تثبيط تطور وانتشار النشاط الكهربائي الصرعي في الجهاز العصبي المركزي. وهناك بعض الانتقائية في استخدام بعض أعضاء هذه المجموعة حيث يمكن لبعضها أن تمارس تأثيرات مضادة للاختلاج دون أن تسبب تثبيطاً ملحوظاً للجهاز العصبي المركزي (على الرغم من أن الوظيفة النفسية الحركية قد تضعف). إن العديد من البنزوديازيبينات. بما في ذلك كلونازيبام، ونيترازيبام، ولورازيبام، وديازيبام. انتقائية بدرجة كافية لتكون مفيدة سريرياً في علاج النوبات (انظر الفصل 24). ومن بين الباربيتورات، فإن الفينوباربيتال والميثاربيتال (الذي يتحول إلى فينوباربيتال في الجسم) فعالان في علاج النوبات التوتيرية الرمعية المعممة، وإن لم يكونا من الأدوية المفضلة. ومع ذلك، فإن الزولبيديم والزاليلون والإيزوبيكلون يفتقرون إلى النشاط المضاد. مقارنة بالبنزوديازيبينات GABA α 1 للاختلاج، وربما يرجع ذلك إلى ارتباطهم الأكثر انتقائية بمتغيرات مستقبلات الوحدة الفرعية. وهو أحد مضادات مستقبلات الأوركسين، أيضاً إلى النشاط المضاد للاختلاج، Suvorexant يفتقر.

5. استرخاء العضلات

تمارس بعض الأدوية من فئة المهدئات المنومة، وخاصة تلك التي تنتمي إلى مجموعات الكاربامات (مثل الميبروبامات) والبنزوديازيبين، تأثيرات مثبطة على ردود الفعل المتعددة التشابكات العصبية والانتقال الداخلي، وقد تعمل الجرعات العالية أيضاً على تثبيط الانتقال عند الوصلة العصبية العضلية الهيكلية. يمكن إثبات بعض التأثيرات الانتقائية إلى حد ما من هذا النوع والتي تؤدي إلى استرخاء العضلات بسهولة في الحيوانات وقد أدت إلى ادعاءات بفائدتها في استرخاء العضلات الإرادية المتقلصة في تشنج العضلات (انظر علم الأدوية السريرية للمهدئات المنومة). بعض البنزوديازيبينات مفيدة في علاج الرعشة الأساسية (انظر الفصل 28). استرخاء العضلات ليس من التأثيرات المميزة للزولبيديم أو زاليلون أو إيزوبيكلون أو سوفوريكسانت.

6. التأثيرات على التنفس ووظائف القلب والأوعية الدموية

عند تناول جرعات منومة من المرضى الأصحاء، تكون تأثيرات المهدئات المنومة على التنفس مماثلة للتغيرات التي تحدث أثناء النوم الطبيعي. ومع ذلك، حتى عند تناول جرعات علاجية، يمكن للمهدئات المنومة أن تسبب تثبيطاً تنفسياً كبيراً لدى المرضى المصابين بأمراض الرئة. وترتبط التأثيرات على التنفس بالجرعة، ويعتبر تثبيط مركز الجهاز التنفسي النخاعي السبب المعتاد للوفاة بسبب تناول جرعة زائدة من المهدئات المنومة.

عند تناول جرعات تصل إلى تلك التي تسبب التنبؤ المغناطيسي، لا يتم ملاحظة أي تأثيرات كبيرة على الجهاز القلبي الوعائي لدى المرضى الأصحاء. ومع ذلك، في حالات نقص حجم الدم، وفشل القلب، والأمراض الأخرى التي تضعف وظائف القلب والأوعية الدموية، قد تسبب الجرعات العادية من المهدئات المنومة اكتئاباً قلبياً وعائياً، ربما نتيجة للتأثيرات على مراكز الحركة الوعائية، النخاعية. عند تناول جرعات سامة، قد يتم تثبيط انقباض عضلة القلب وتوتر الأوعية الدموية من خلال التأثيرات المركزية والطفوية، ربما عن طريق تسهيل عمل الأدينوزين، مما يؤدي إلى انهيار الدورة الدموية. تكون التأثيرات التنفسية والقلبية الوعائية أكثر وضوحاً أي تأثيرات تنفسية أو قلبية وعائية كبيرة Suvorexant عند إعطاء المهدئات المنومة عن طريق الوريد. لا يُظهر

التسامح: الاعتماد النفسي والفسولوجي

إن التسامح. انخفاض الاستجابة لدواء ما بعد التعرض المتكرر. هو سمة مشتركة لاستخدام المهدئات المنومة. وقد يؤدي ذلك إلى الحاجة إلى زيادة الجرعة المطلوبة للحفاظ على التحسن في الأعراض أو تعزيز النوم. ومن المهم أن ندرك أن التسامح المتبادل الجزئي يحدث بين المهدئات المنومة الموصوفة هنا وبين الإيثانول أيضاً (انظر الفصل 23). وهي سمة ذات أهمية سريرية إلى حد ما، كما هو موضح أدناه. إن الآليات المسؤولة عن التسامح مع المهدئات المنومة ليست مفهومة جيداً. وقد تكون الزيادة في معدل استقلاب الدواء (التسامح الأيضي) مسؤولة جزئياً في حالة الإعطاء المزمن للباربيتورات، ولكن التغيرات في استجابة الجهاز العصبي المركزي قد تكون مسؤولة أيضاً عن ذلك.

إن التسامح الدوائي (التحمل الدوائي) له أهمية أكبر بالنسبة لمعظم المهدئات المنومة. وفي حالة البنزوديازيبينات، ارتبط تطور التسامح لدى الحيوانات بانخفاض تنظيم مستقبلات البنزوديازيبين في المخ. وقد تم الإبلاغ عن حدوث التسامح مع الاستخدام المطول للزولبيديم. ولوحظ الحد الأدنى من التسامح مع استخدام زاليلون على مدى فترة 5 أسابيع وإيزوبيكلون على مدى فترة 6 أشهر.

إن الشعور بالراحة من القلق والنشوة وإلغاء التثبيط وتعزيز النوم قد أدى إلى إساءة استخدام جميع العقاقير المهدئة المنومة تقريباً من قبل الأفراد المعرضين للخطر. (انظر الفصل 32 لمناقشة مفصلة). ولهذا السبب، يتم تصنيف معظم العقاقير المهدئة المنومة ضمن العقاقير المدرجة في الجدول الثالث أو الرابع لأغراض وصفها. يمكن تعريف عواقب إساءة استخدام هذه العوامل من حيث المصطلحات النفسية والفسولوجية. قد يتوازى المكون النفسي في البداية مع أنماط سلوكية عصبية بسيطة يصعب التمييز بينها، وبين أنماط شاربي القهوة أو المدخنين. عندما يصبح نمط استخدام العقاقير المهدئة المنومة قهرياً، تتطور مضاعفات أكثر خطورة. بما في ذلك الاعتماد الفسولوجي والتسامح

يمكن وصف الاعتماد الفسيولوجي بأنه حالة فسيولوجية متغيرة تتطلب تناول الدواء بشكل مستمر لمنع متلازمة الامتناع أو الانسحاب. في حالة المهدئات المنومة، تتميز هذه المتلازمة بحالات من القلق المتزايد والأرق وإثارة الجهاز العصبي المركزي التي قد تتطور إلى تشنجات. معظم المهدئات المنومة - بما في ذلك البنزوديازيبينات - قادرة على التسبب في الاعتماد الفسيولوجي عند استخدامها على أساس طويل الأمد. ومع ذلك، تختلف شدة أعراض الانسحاب بين العقاقير الفردية وتعتمد أيضًا على حجم الجرعة المستخدمة مباشرة قبل وقف الاستخدام. عند استخدام جرعات أعلى من المهدئات المنومة، يؤدي الانسحاب المفاجئ إلى أعراض انسحاب أكثر خطورة. ترتبط الاختلافات في شدة أعراض الانسحاب الناتجة عن المهدئات المنومة الفردية جزئيًا بنصف العمر، حيث يتم التخلص من العقاقير ذات عمر النصف الطويل ببطء كافٍ لتحقيق الانسحاب التدريجي مع القليل من الأعراض الجسدية. إن استخدام العقاقير ذات عمر النصف القصير للغاية للتأثيرات المنومة قد يؤدي إلى ظهور علامات الانسحاب حتى بين الجرعات. على سبيل المثال، تم الإبلاغ عن أن عقار تريازولام، وهو أحد البنزوديازيبينات ويبلغ عمر النصف له حوالي 4 ساعات، يسبب القلق أثناء النهار عند استخدامه لعلاج اضطرابات النوم. كما قد يؤدي التوقف المفاجئ عن تناول عقار زولبيديم أو زاليبون أو إيزوبيكلون أو سوفوريكسانت إلى ظهور أعراض الانسحاب، وإن كانت أقل شدة عادةً من تلك التي تظهر مع البنزوديازيبينات. ويؤدي عمر النصف الطويل نسبيًا لعقار سوفوريكسانت إلى تراكم وتفاير عن التخدير والتعب أثناء النهار.

BENZODIAZEPINE ANTAGONISTS: FLUMAZENIL

والتي GABAA يعد الفلومازينيل أحد مشتقات 1,4 بنزوديازيبين العديدة ذات التقارب العالي لموقع ارتباط البنزوديازيبين بمستقبلات تعمل كمضادات تنافسية. فهو يمنع العديد من تأثيرات البنزوديازيبينات والزولبيديم والزاليبون والإيزوبيكلون، ولكنه لا يعاكس تأثيرات الجهاز العصبي المركزي للمهدئات المنومة الأخرى أو الإيثانول أو المواد الأفيونية أو التخدير العام. تمت الموافقة على استخدام الفلومازينيل لعكس التأثيرات المثبطة للجهاز العصبي المركزي الناتجة عن جرعة زائدة من البنزوديازيبين وتسريع التعافي بعد استخدام هذه الأدوية في التخدير والإجراءات التشخيصية. وعلى الرغم من أن الدواء يعكس التأثيرات المهدئة للبنزوديازيبينات، إلا أن معاداة الاكتئاب التنفسي الناجم عن البنزوديازيبين أقل قابلية للتنبؤ. عند إعطائه عن طريق الوريد، يعمل الفلومازينيل بسرعة ولكن لديه عمر نصف قصير (07-13 ساعة) بسبب التصفية الكبدية السريعة. ولأن جميع البنزوديازيبينات لها مدة عمل أطول من الفلومازينيل، فإن التخدير يتكرر عادة، مما يتطلب تكرار إعطاء المضاد.

تشمل الآثار الجانبية للفلومازينيل الانفعال والارتباك والدوار والغثيان. وقد يسبب الفلومازينيل متلازمة الامتناع الشديد لدى المرضى الذين طوروا اعتماداً فسيولوجياً على البنزوديازيبين. وقد تحدث نوبات واضطرابات في نظم القلب لدى المرضى الذين تناولوا البنزوديازيبين مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات بعد تناول الفلومازينيل.

CLINICAL PHARMACOLOGY OF SEDATIVE-HYPNOTICS

TREATMENT OF ANXIETY STATES

إن الاستجابات النفسية والسلوكية والفسيوولوجية التي تميز القلق قد تتخذ أشكالاً عديدة. وعادة ما يصاحب الوعي النفسي بالقلق زيادة اليقظة والتوتر الحركي وفرط النشاط اللاإرادي. وكثيراً ما يكون القلق ثانوياً لحالات الأمراض العضوية. احتشاء عضلة القلب الحاد، والذبحة الصدرية، والسرطان، وما إلى ذلك. والتي تتطلب في حد ذاتها علاجاً محدداً. وهناك فئة أخرى من حالات القلق الثانوي (القلق الظرفي) تنشأ عن ظروف قد لا يتعين التعامل معها إلا مرة واحدة أو عدة مرات، بما في ذلك توقع إجراءات طبية أو أسنان مخيفة أو مرض عائلي أو أحداث مرهقة أخرى. ورغم أن القلق الظرفي يميل إلى أن يكون محدوداً بذاته، فإن الاستخدام القصير الأمد للمهدئات المنومة قد يكون مناسباً لعلاج هذه الحالة وبعض حالات القلق المرتبطة بالأمراض. وعلى نحو مماثل، فإن استخدام المهدئات المنومة كعلاج أولي قبل الجراحة أو بعض الإجراءات الطبية غير السارة أمر عقلائي ومناسب (الجدول 2-22)

الجدول 2-22

الاستخدامات السريرية للمهدئات والمنومات

For relief of anxiety
For insomnia
For sedation and amnesia before and during medical and surgical procedures
For treatment of epilepsy and seizure states
As a component of balanced anesthesia (intravenous administration)
For control of ethanol or other sedative-hypnotic withdrawal states
For muscle relaxation in specific neuromuscular disorders
As diagnostic aids or for treatment in psychiatry

إن القلق المفرط أو غير المعقول بشأن ظروف الحياة (اضطراب القلق العام)، واضطرابات الهلع، ورهاب الخلاء، كلها قابلة للعلاج بالعقاقير، وأحياناً بالاشتراك مع العلاج النفسي. ولا تزال البنزوديازيبينات مستخدمة على نطاق واسع لإدارة حالات القلق الحاد والسيطرة السريعة على نوبات الهلع. كما تُستخدم، وإن كان ذلك أقل شيوعاً، في الإدارة طويلة الأمد لاضطراب القلق العام واضطرابات

الهلح. وقد تخفف العديد من البنزوديازيبينات من أعراض القلق، ولكن ليس من السهل دائمًا إثبات تفوق عقار على آخر. وقد استُخدم ألبرازولام في علاج اضطرابات الهلع ورهاب الخلاء ويبدو أنه أكثر انتقائية في هذه الحالات من البنزوديازيبينات الأخرى ويستند اختيار البنزوديازيبينات للقلق إلى عدة مبادئ دوائية سليمة: (1) بداية سريعة للعمل؛ (2) مؤشر علاجي مرتفع نسبيًا (انظر العقارب في الشكل 1-22)، بالإضافة إلى توافر الفلومازينيل لعلاج الجرعة الزائدة؛ (3) انخفاض مخاطر تفاعلات الأدوية على أساس تحفيز إنزيمات الكبد؛ و(4) تأثيرات ضئيلة على وظائف القلب والأوعية الدموية أو الجهاز العصبي اللاإرادي.

تشمّل عيوب البنزوديازيبينات خطر الاعتماد عليها، وتثبيط وظائف الجهاز العصبي المركزي، والتأثيرات النسيانية. بالإضافة إلى ذلك تمارس البنزوديازيبينات تثبيطًا إضافيًا للجهاز العصبي المركزي عند تناولها مع أدوية أخرى، بما في ذلك الإيثانول. يجب تحذير المريض من هذا الاحتمال لتجنب ضعف أداء أي مهمة تتطلب اليقظة العقلية والتنسيق الحركي. في علاج اضطرابات القلق العام وبعض ومثبطات إعادة (SSRIs) الرهاب، تعتبر مضادات الاكتئاب الأحدث، بما في ذلك مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية، الآن من قبل العديد من السلطات أدوية الاختيار الأول (انظر الفصل 30). ومع ذلك، (SNRIs) امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين، فإن هذه العوامل لها بداية بطيئة للعمل وبالتالي فعالية ضئيلة في حالات القلق الحادة.

يجب استخدام المهدئات المنومة بحذر مناسب لتقليل الآثار الجانبية. يجب وصف جرعة لا تؤثر على الوظائف العقلية أو الحركية أثناء ساعات الاستيقاظ. قد يتحمل بعض المرضى الدواء بشكل أفضل إذا تم إعطاء معظم الجرعة اليومية قبل النوم، مع جرعات أصغر أثناء النهار. يجب كتابة الوصفات الطبية لفترات قصيرة، حيث لا يوجد مبرر كبير للعلاج طويل الأمد (يُعرف بأنه استخدام جرعات علاجية لمدة شهرين أو أكثر). يجب على الطبيب أن يبذل جهدًا لتقييم فعالية العلاج من خلال الاستجابات الذاتية للمريض يجب تجنب تركيبات العوامل المضادة للقلق، ويجب تحذير الأشخاص الذين يتناولون المهدئات من استهلاك الكحول والاستخدام المتزامن للأدوية المتاحة دون وصفة طبية والتي تحتوي على مضادات الهيستامين أو مضادات الكولين (انظر الفصل 64)

مضادات مستقبلات أوريكسين: أدوية تساعد على النوم

إن الببتيدات الموجودة في الخلايا العصبية المحددة في منطقة تحت المهاد والتي تشارك في التحكم في اليقظة والتي تكون صامتة أثناء النوم، ترتفع مستويات الببتيدات في النهار وتنخفض في الليل، ويرتبط فقدان الخلايا العصبية في الببتيدات بالخدار، وهو اضطراب يتميز بالنعاس أثناء النهار والتشنج العضلي. وتظهر الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن مضادات مستقبلات الببتيدات لها تأثيرات تساعد على النوم، وقد دفع هذا إلى تطوير فئة جديدة من العقاقير المنومة، مضادات الببتيدات، والتي تشمل وكلاهما مستقبل مقترن بالبروتين ج، OX1 و OX2 عقاري ليمبوركسانت وسوفوريكسانت. وهناك مستقبلان معروفان للببتيدات بتقارب أعلى بنحو 5 إلى 10 أضعاف مع الببتيدات OX2 حيث يتمتع الببتيد، OX1 والببتيدات OX2 يرتبط بكل من الببتيدات OX2.

OX1 و OX2 كمضادات لمستقبلات Lemborexant و Suvorexant يعمل

TREATMENT OF SLEEP PROBLEMS

إن اضطرابات النوم شائعة وغالباً ما تكون نتيجة لأسلوب حياة غير مناسب، أو علاج غير كاف للحالات الطبية الكامنة، أو مرض نفسي. أما الأرق الأولي الحقيقي فهو نادر. وتؤكد الدراسات الحديثة أن قلة النوم، وخاصة بين المراهقين وكبار السن، تؤثر على العديد من جوانب الصحة النفسية والجسدية، حيث يوصى بنوم ما بين 8 إلى 9 ساعات كل 24 ساعة لكل من المجموعتين. وتشمل العلاجات غير الدوائية المفيدة لمشاكل النوم اتباع نظام غذائي مناسب وممارسة الرياضة، وتجنب المنشطات قبل الذهاب إلى النوم وضمان بيئة نوم مريحة، والتقاعد في وقت منتظم كل ليلة. ومع ذلك، في بعض الحالات، سوف يحتاج المريض إلى تناول مهدئ أو منوم لفترة محدودة. ويمكن أن يؤدي التوقف المفاجئ عن تناول العديد من الأدوية من فئة المهدئات أو المنومة إلى الأرق المرتد.

إن البنزوديازيبينات قد تسبب انخفاضاً في كل من حركة العين السريعة والنوم الموجي البطيء، وإن كان بدرجة أقل من الباربيتورات. أما المنومات الأحدث مثل الزولبيديم والزاليلون والإيزوبيكلون والسوفوريكسانت، فهي أقل احتمالاً من البنزوديازيبينات لتغيير أنماط النوم. ومع ذلك، لا يُعرف إلا القليل عن التأثير السريري لتأثيرات أنماط النوم. ويجب أن يكون العقار المختار هو العقار الذي يوفر نوماً سريع البداية إلى حد ما (انخفاض زمن النوم) ومدة كافية، مع الحد الأدنى من تأثيرات "صداع الكحول" مثل النعاس، واضطراب المزاج، والاكنتاب العقلي أو الحركي في اليوم التالي. ويمكن استخدام العقاقير الأقدم مثل هيدرات الكورال، والسيكوباربيتال، والبنزوباربيتال في ظروف خاصة (على سبيل المثال، المرضى المقيمين في المؤسسات)، ولكن البنزوديازيبينات، والزولبيديم والزاليلون، والإيزوبيكلون، والسوفوريكسانت هي المفضلة. إن التخدير النهاري أكثر شيوعاً مع البنزوديازيبينات التي لديها معدلات إخراج بطيئة (على سبيل المثال، لورازيبام) وتلك التي يتم تحويلها بيولوجياً إلى مستقلبات نشطة (على سبيل المثال، فلورازيبام كوازيبام). إذا تم استخدام البنزوديازيبينات ليلاً، فقد يحدث تحمل، مما قد يؤدي إلى زيادة الجرعة من قبل المريض لإنتاج التأثير المطلوب. يحدث فقدان الذاكرة التقديمي بدرجة ما مع جميع البنزوديازيبينات المستخدمة للتخدير المغناطيسي.

إن فعالية الإيزوبيكلون والزاليلون والزولبيديم مماثلة لفعالية البنزوديازيبينات المنومة في علاج اضطرابات النوم. ومن بين السمات السريرية المواتية للزولبيديم وغيره من المنومات الحديثة ظهور سريع للنشاط واكتئاب نفسي حركي بسيط في اليوم التالي مع تأثيرات قليلة على فقدان الذاكرة. والزولبيديم، وهو أحد أكثر العقاقير المنومة التي يتم وصفها في الولايات المتحدة، متاح في تركيبة ثنائية الطور توفر مستويات ثابتة من الدواء للحفاظ على النوم. ويعمل الزاليلون بسرعة، وبسبب عمره النصفي القصير، يبدو أن الدواء له قيمة في علاج المرضى الذين يستيقظون مبكراً في دورة النوم. ويبدو أن الزاليلون والإيزوبيكلون (على الرغم من عمر النصف الطويل نسبياً) يسببان فقدان ذاكرة أو نعاساً أقل بعد اليوم من الزولبيديم أو البنزوديازيبينات.

من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج الأرق الذي يبدأ عند النوم والأرق المستمر. التأثير Suvorexant تمت الموافقة على هو النعاس في اليوم التالي Suvorexant الجاني الأكثر شيوعاً ل

ترد في الجدول 3-22 قائمة بالأدوية التي تستخدم عادة في التخدير والتنويم المغناطيسي، إلى جانب الجرعات الموصى بها. ملاحظة
قد يشير فشل الأرق في التحسن بعد 7-10 أيام من العلاج إلى وجود مرض نفسي أو طبي أولي يجب تقييمه. إن الاستخدام الطويل
الأمد للمنومات المغناطيسية هو ممارسة طبية غير عقلانية وخطيرة

الجدول 3-22

جرعات الأدوية المستخدمة عادة للتخدير والتنويم المغناطيسي

Sedation		Hypnosis	
Drug	Dosage	Drug	Dosage (at Bedtime)
Alprazolam	0.25–0.5 mg 2–3 times daily	Chloral hydrate	500–1000 mg
Buspirone	5–10 mg 2–3 times daily	Estazolam	0.5–2 mg
Chlordiazepoxide	10–20 mg 2–3 times daily	Eszopiclone	1–3 mg
Clorazepate	2–3 mg twice daily	Lemborexant	5 mg
Diazepam	5–7.5 mg twice daily	Lorazepam	2–4 mg
Halazepam	5 mg twice daily	Quazepam	7.5–15 mg
Lorazepam	2–4 mg 3–4 times daily	Secobarbital	100–200 mg
Oxazepam	1–2 mg once or twice daily	Suvorexant	10 mg
Phenobarbital	15–30 mg 3–4 times daily	Tasimelteon	10 mg
	2–3 times daily	Temazepam	7.5–30 mg
		Triazolam	0.125–0.5 mg
		Zaleplon	5–20 mg
		Zolpidem	2.5–10 mg

OTHER THERAPEUTIC USES

يلخص الجدول 2-22 العديد من الاستخدامات السريرية المهمة الأخرى للأدوية من فئة المهدئات والمنومات. تتم مناقشة الأدوية المستخدمة في علاج اضطرابات النوم وكعوامل وريدية في التخدير في الفصلين 24 و25

- بالنسبة للتأثيرات المهدئة والمسببة لفقدان الذاكرة أثناء الإجراءات الطبية أو الجراحية مثل التنظير الداخلي والتنظير القصي
بالإضافة إلى التخدير المسبق قبل التخدير - فإن التركيبات الفموية للأدوية قصيرة المفعول هي المفضلة

يتم إعطاء الأدوية طويلة المفعول مثل الكلورديازيبوكسيد والديازيبام، وبدرجة أقل الفينوباربيتال، بجرعات متناقصة تدريجيًا للمرضى أثناء الانسحاب من الاعتماد الفسيولوجي على الإيثانول أو غيره من المهدئات المنومة. يستخدم لورازيبام عن طريق الحقن لقمع أعراض الهذيان الارتعاشي.

لقد تم استخدام الميروبامات والبنزوديازيبينات بشكل متكرر كمرخيات للعضلات المركزية، على الرغم من عدم وجود أدلة على فعاليتها العامة دون التخدير المصاحب. الاستثناء المحتمل هو الديازيبام، الذي له تأثيرات مريحة مفيدة في تشنج العضلات الهيكلية. الناتج عن مركزية (انظر الفصل 27)

تشمل الاستخدامات النفسية للبنزوديازيبينات بخلاف علاج حالات القلق الإدارة الأولية للهوس والسيطرة على حالات فرط الاستثارة الناجمة عن العقاقير (على سبيل المثال، التسمم بالفينيسيكليدين). كما تُستخدم المهدئات المنومة أحيانًا كمساعدات تشخيصية في علم الأعصاب والطب النفسي.

CLINICAL TOXICOLOGY OF SEDATIVE-HYPNOTICS

الأفعال السامة المباشرة

إن العديد من الآثار الجانبية الشائعة للعقاقير المهدئة المنومة تنتج عن تثبيط الجهاز العصبي المركزي المرتبط بالجرعة. وقد تؤدي الجرعات المنخفضة نسبياً إلى النعاس، وضعف الحكم، وضعف المهارات الحركية، وأحياناً يكون لها تأثير كبير على القدرة على القيادة، والأداء الوظيفي، والعلاقات الشخصية. وقد حدثت القيادة أثناء النوم وغيرها من السلوكيات المشي أثناء النوم مع عدم تذكر الحدث عند استخدام العقاقير المهدئة المنومة المستخدمة في اضطرابات النوم، مما دفع إدارة الغذاء والدواء في عام 2007 إلى إصدار تحذيرات من هذا الخطر المحتمل. وقد تسبب البنزوديازيبينات فقدان ذاكرة تقديمي كبير مرتبط بالجرعة؛ ويمكنها أن تضعف بشكل كبير القدرة على تعلم معلومات جديدة، وخاصة تلك التي تنطوي على عمليات إدراكية تتطلب جهداً، مع ترك استرجاع المعلومات التي تم تعلمها سابقاً سليماً. ويتم استخدام هذا التأثير في الإجراءات السريرية غير المريحة، على سبيل المثال، التنظير الداخلي، لأن المريض قادر على التعاون أثناء الإجراء ولكنه يفقد ذاكرته فيما يتعلق به بعد ذلك. ويستند الاستخدام الإجرامي للبنزوديازيبينات في حالات "اغتناب المواعدة" إلى تأثيراتها النسيانية المرتبطة بالجرعة. إن التأثيرات الناتجة عن الإفراط في تناول الكحول ليست نادرة الحدوث بعد استخدام العقاقير المنومة ذات أعمار النصف الطويلة للتخلص من الكحول. ولأن المرضى المسنين أكثر حساسية لتأثيرات العقاقير المنومة المهدئة، فإن الجرعات التي تصل إلى نصف الجرعات المستخدمة في البالغين الأصغر سناً تكون أكثر أماناً وعادة ما تكون بنفس الفعالية. والسبب الأكثر شيوعاً للحالات المشوشة لدى المسنين هو الإفراط في استخدام العقاقير المنومة المهدئة. وعند تناول جرعات أعلى، قد تظهر السمية على شكل خمول أو حالة من الإرهاق أو، بدلاً من ذلك، على شكل أعراض واضحة تعادل أعراض التسمم بالإيثانول. وينبغي للطبيب أن يكون على دراية بالتباين بين المرضى من حيث الجرعات التي تسبب الآثار الضارة. والحساسية المتزايدة للعقاقير المنومة المهدئة أكثر شيوعاً لدى المرضى المصابين بأمراض القلب والأوعية

الدموية، وأمراض الجهاز التنفسي، أو ضعف الكبد، والمرضى الأكبر سنًا. ويمكن للعقاقير المنومة المهدئة أن تؤدي إلى تفاقم مشاكل التنفس لدى المرضى المصابين بأمراض الرئة المزمنة وأولئك الذين يعانون من انقطاع النفس أثناء النوم.

إن المهدئات المنومة هي العقاقير الأكثر شيوعاً في حالات الجرعات الزائدة المتعمدة، ويرجع هذا جزئياً إلى توفرها بشكل عام كعوامل دوائية موصوفة بشكل شائع للغاية. وتعتبر البنزوديازيبينات عقاقير أكثر أماناً في هذا الصدد، حيث أن منحى الاستجابة للجرعة لديها أكثر تسطحاً. وتدعم الدراسات الوبائية حول معدل الوفيات المرتبطة بالعقاقير هذا الافتراض العام - على سبيل المثال، 03 حالة وفاة لكل مليون قرص من الديازيبام الموصوف مقابل 116 حالة وفاة لكل مليون كبسولة من سيكوباربيتال في إحدى الدراسات. ويُزعم أن ألبازولام أكثر سمية في حالة الجرعات الزائدة من البنزوديازيبينات الأخرى. وتؤثر العديد من العوامل الأخرى غير المهدئات المنومة المحددة على مثل هذه البيانات - وخاصة وجود مثبطات أخرى للجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك الإيثانول. تنطوي معظم حالات الجرعات الزائدة الخطيرة من العقاقير، سواء عن عمد أو عن طريق الخطأ، على تعدد الأدوية؛ فعند تناول تركيبات من العوامل، قد تنخفض السلامة العملية للبنزوديازيبينات بشكل كبير.

تختلف الجرعة القاتلة لأي مهدئ منوم باختلاف المريض والظروف (انظر الفصل 58). إذا تم اكتشاف الإبتلاع مبكراً وتم البدء في نظام علاجي متحفظ، فإن النتيجة نادراً ما تكون قاتلة، حتى بعد جرعات عالية جداً. من ناحية أخرى، بالنسبة لمعظم المهدئات المنومة - باستثناء البنزوديازيبينات وربما الأدوية المنومة الأحدث التي لها آلية عمل مماثلة - قد تكون الجرعة المنخفضة التي تصل إلى 10 أضعاف الجرعة المنومة قاتلة إذا لم يتم اكتشاف المريض أو لم يطلب المساعدة في الوقت المناسب. في حالة السمية الشديدة، قد يعقد الاكتئاب التنفسي الناجم عن التأثيرات المركزية للدواء بسبب استنشاق محتويات المعدة في المريض غير المراقب، وهو حدوث أكثر احتمالية إذا كان الإيثانول موجوداً. يزيد الاكتئاب القلبي الوعائي من تعقيد الإنعاش الناجح. في مثل هؤلاء المرضى، يتكون العلاج من ضمان مجرى هوائي سالك، مع التهوية الميكانيكية إذا لزم الأمر، والحفاظ على حجم البلازما، والمخرجات الكلوية ووظيفة القلب. في بعض الأحيان، يُستطب استخدام عقار مؤثر إيجابياً على التقلص العضلي مثل الدوبامين، الذي يحافظ على تدفق الدم الكلوي. ويمكن استخدام غسيل الكلى أو التروية الدموية لتسريع التخلص من بعض هذه الأدوية (انظر الجدول 58-2).

إن الفلومازينيل يعكس التأثيرات المهدئة للبنزوديازيبينات، وتلك الخاصة بالإيزوبيكلون، والزالبيلون، والزولبيديم، على الرغم من أن الخبرة في استخدامه في حالات الجرعات الزائدة من المنومات الأحدث محدودة. ومع ذلك، فإن مدة تأثيره قصيرة، ومقاومته للاكتئاب التنفسي غير متوقعة، وهناك خطر من تعجيل أعراض الانسحاب لدى مستخدمي البنزوديازيبينات على المدى الطويل. وبالتالي، فإن استخدام الفلومازينيل في حالات الجرعات الزائدة من البنزوديازيبين يظل مثيراً للجدل ويجب أن يكون مصحوباً بمراقبة ودعم مناسبين لوظيفة الجهاز التنفسي. وقد أدى الاستخدام السريري المكثف للترازولام إلى تقارير عن تأثيرات خطيرة على الجهاز العصبي المركزي بما في ذلك اختلال تثبيط السلوك، والهذيان، والعدوان، والعنف. ومع ذلك، قد يحدث اختلال تثبيط السلوك مع أي عقار مهدئ أو منوم، ولا يبدو أنه أكثر انتشاراً مع الترازولام مقارنة بالبنزوديازيبينات الأخرى. ترتبط التفاعلات غير المثبطة أثناء علاج البنزوديازيبين بشكل أكثر وضوحاً باستخدام جرعات عالية جداً ومستوى عداة المريض قبل العلاج.

إن التأثيرات الضارة للمهدئات المنومة التي لا يمكن إرجاعها إلى تأثيراتها على الجهاز العصبي المركزي تحدث بشكل غير متكرر تحدث تفاعلات فرط الحساسية، بما في ذلك الطفح الجلدي، فقط من حين لآخر مع معظم الأدوية من هذه الفئة. أدت التقارير عن التشوهات الخلقية التي تؤدي إلى تشوه الجنين بعد استخدام بعض البنزوديازيبينات إلى قيام إدارة الغذاء والدواء بتصنيف من حيث مخاطر الحمل. تم الإبلاغ عن زيادة حالات الإجهاض والولادة المبكرة X أو D البنزوديازيبينات الفردية إما في الفئة حسب إدارة الغذاء والدواء D وانخفاض الوزن عند الولادة بالنسبة للبنزوديازيبينات. معظم الباربيتورات هي فئة الحمل من حيث B في حين أن بوسبيرون هو دواء من الفئة C، إيزوبيكلون، راميلتيون، سوفوريكسانت، زاليلون، وزولبيديم هي فئة الاستخدام أثناء الحمل. نظرًا لأن الباربيتورات تعمل على تعزيز تخليق البورفيرين، فهي ممنوعة تمامًا في المرضى الذين لديهم تاريخ من البورفيريا الحادة المتقطعة، أو البورفيريا المتنوعة، أو الكوروبورفيريا الوراثية، أو البورفيريا المصحوبة بأعراض. التغيرات في استجابة الدواء

اعتمادًا على الجرعة ومدة الاستخدام، يحدث التسامح بدرجات متفاوتة للعديد من التأثيرات الدوائية للمهدئات والمنومات ومع ذلك، لا ينبغي أن نفترض أن درجة التسامح التي تم تحقيقها متطابقة لجميع التأثيرات الدوائية. هناك أدلة على أن نطاق الجرعة المميّنة لا يتغير بشكل كبير بسبب الاستخدام الطويل الأمد للمهدئات المنومة. يمكن أن يؤدي التسامح المتبادل بين المهدئات المنومة المختلفة، بما في ذلك الإيثانول، إلى استجابة علاجية غير مرضية عند استخدام جرعات قياسية من الدواء في مريض لديه تاريخ حديث من الاستخدام المفرط لهذه العوامل. ومع ذلك، كانت هناك تقارير قليلة جدًا عن تطور التسامح عند استخدام إيزوبيكلون أو زولبيديم أو زاليلون لمدة تقل عن 4 أسابيع

مع الاستخدام طويل الأمد للمهدئات المنومة، وخاصة إذا تم زيادة الجرعات، يمكن أن تحدث حالة من الاعتماد الفسيولوجي. وقد يتطور هذا إلى درجة لا مثيل لها في أي مجموعة أدوية أخرى، بما في ذلك المواد الأفيونية. يمكن أن يكون الانسحاب من المهدئات المنومة أعراضًا شديدة ومهددة للحياة. تتراوح أعراض الانسحاب من الأرق والقلق والضعف وانخفاض ضغط الدم الانتصابي إلى ردود الفعل المفرطة النشاط والنوبات المعقدة. عادة ما تكون أعراض الانسحاب أكثر حدة بعد التوقف عن استخدام المهدئات المنومة ذات أعمار النصف الأقصر. ومع ذلك، يبدو أن إيزوبيكلون وزولبيديم وزاليلون استثناءات لهذه القاعدة، لأن أعراض الانسحاب تكون ضئيلة بعد التوقف المفاجئ عن استخدام هذه العوامل الجديدة قصيرة المفعول. تكون الأعراض أقل وضوحًا مع الأدوية ذات المفعول الأطول، والتي قد تحقق جزئيًا انسحابها "المتناقض" بحكم إزالتها البطيئة. إن الاعتماد المتبادل، والذي يُعرّف بأنه قدرة عقار واحد على قمع أعراض الامتناع عن تناول عقار آخر، هو أمر بارز للغاية بين المهدئات المنومة. وهذا يوفر الأساس المنطقي للأنظمة العلاجية في إدارة حالات الانسحاب: يمكن استخدام الأدوية ذات المفعول الأطول مثل الكلورديازيبوكسيد والديازيبام والفينوباربيتال لتخفيف أعراض الانسحاب من الأدوية ذات المفعول الأقصر، بما في ذلك الإيثانول

تفاعلات الأدوية

إن التفاعلات الدوائية الأكثر شيوعاً بين المهدئات والمنومات هي التفاعلات مع أدوية أخرى مثبطة للجهاز العصبي المركزي، مما يؤدي إلى تأثيرات مضافة. وتتمتع هذه التفاعلات ببعض الفوائد العلاجية عندما تستخدم هذه الأدوية كمساعدات في ممارسة التخدير. ومع ذلك، إذا لم يتم توقع مثل هذه التفاعلات، فقد تؤدي إلى عواقب وخيمة، بما في ذلك زيادة الاكتئاب مع الاستخدام المصاحب للعديد من الأدوية الأخرى. ويمكن التنبؤ بالتأثيرات المضافة مع الاستخدام المصاحب للمشروبات الكحولية ومسكنات الأفيون ومضادات الاختلاج ومضادات الهيستامين وعوامل خفض ضغط الدم ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات والفينوثيازينات. لقد تمت مناقشة التفاعلات التي تتضمن تغييرات في نشاط أنظمة إنزيمات استقلاب الأدوية الكبدية (انظر أيضًا الفصول 4 و 67)

على الرغم من إمكانية كتابة الوصفة الطبية على أي قطعة ورق أو في صيغة إلكترونية (طالما أن جميع العناصر القانونية موجودة)، إلا أنها عادة ما تأخذ شكلاً محدداً. يظهر في الشكل 1-66 نموذج وصفة طبية مطبوعة نموذجية للمرضى الخارجيين

<ul style="list-style-type: none"> • Flumazenil 	Antagonist at benzodiazepine-binding sites on the GABAA receptor	Blocks actions of benzodiazepines and zolpidem but not other sedative-hypnotic drugs	Management of benzodiazepine overdose	IV, short half-life • Toxicity: Agitation, confusion • possible withdrawal symptoms in benzodiazepine dependence
BARBITURATES				
<ul style="list-style-type: none"> • Amobarbital • Butabarbital • Mephobarbital • Pentobarbital • Phenobarbital • Secobarbital 	Bind to specific GABAA receptor subunits at CNS neuronal synapses facilitating GABA-mediated chloride ion channel opening duration • enhance membrane hyperpolarization	Dose-dependent depressant effects on the CNS including sedation and relief of anxiety • amnesia • hypnosis • anesthesia • coma and respiratory depression • steeper dose-response relationship than benzodiazepines	Anesthesia (thiopental) • insomnia (secobarbital) • seizure disorders (phenobarbital)	Half-lives from 4 to 60 h (phenobarbital longer) • oral activity • hepatic metabolism—phenobarbital 20% renal elimination • Toxicity: Extensions of CNS depressant effects • dependence liability > benzodiazepines • Interactions: Additive CNS depression with ethanol and many other drugs • induction of hepatic drug-metabolizing enzymes
NEWER HYPNOTICS				
<ul style="list-style-type: none"> • Eszopiclone • Zaleplon • Zolpidem 	Bind selectively to a subgroup of GABAA receptors, acting like benzodiazepines to enhance membrane hyperpolarization	Rapid onset of hypnosis with few amnesic effects or day-after psychomotor depression or somnolence	Sleep disorders, especially those characterized by difficulty in falling asleep	Oral activity • short half-lives • CYP substrates • Toxicity: Extensions of CNS depressant effects • dependence liability • Interactions: Additive CNS depression with ethanol and many other drugs
MELATONIN RECEPTOR AGONISTS				

<ul style="list-style-type: none"> • Ramelteon 	Activates MT1 and MT2 receptors in suprachiasmatic nuclei in the CNS	Rapid onset of sleep with minimal rebound insomnia or withdrawal symptoms	Sleep disorders, especially those characterized by difficulty in falling asleep • not a controlled substance	Oral activity • forms active metabolite via CYP1A2 • Toxicity: Dizziness • fatigue • endocrine changes • Interactions: Fluvoxamine inhibits metabolism
<ul style="list-style-type: none"> • Tasimelteon: Orally active MT1 and MT2 agonist, recently approved for non-24-hour sleep disorder 				
OREXIN ANTAGONIST				
<ul style="list-style-type: none"> • Suvorexant • Lemborexant 	Blocks binding of orexins to OX1 and OX2 receptors, neuropeptides that promote wakefulness	Promotes sleep onset and duration	Sleep disorders, especially those characterized by difficulty in falling asleep	CYP450 metabolism is inhibited by fluconazole , verapamil , and grapefruit juice • next-day somnolence and driving impairment
5-HT-RECEPTOR AGONIST				
<ul style="list-style-type: none"> • Buspirone 	Mechanism uncertain: Partial agonist at 5-HT receptors but affinity for	Slow onset (1–2 weeks) of anxiolytic effects • minimal psychomotor impairment	Generalized anxiety states	Oral activity • forms active metabolite • short half-life • Toxicity: Tachycardia • paresthesias • gastrointestinal distress •

D₂ receptors also possible

—no additive CNS depression with sedative-hypnotic drugs

Interactions: CYP3A4 inducers and inhibitors



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
BENZODIAZEPINES	
Alprazolam	Generic, Xanax
Chlordiazepoxide	Generic, Librium
Clonazepam	Generic, Tranxene
Clorazepate	Generic, Klonopin
Diazepam	Generic, Valium
Estazolam	Generic
Flurazepam	Generic
Lorazepam	Generic, Ativan
Midazolam	Generic, Versed
Oxazepam	Generic, Serax
Quazepam	Generic, Doral
Temazepam	Generic, Restoril
Triazolam	Generic, Halcion
BENZODIAZEPINE ANTAGONIST	
Flumazenil	Generic, Romazicon
BARBITURATES	
Amobarbital	Amytal
Mephobarbital	Mebaral (withdrawn)

توصيات اللجنة الاستشارية لممارسات التحصين (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep
2011;(2)60:.

Pentobarbital	Generic, Nembutal Sodium
Phenobarbital	Generic, Luminal Sodium
Secobarbital	Generic, Seconal
MISCELLANEOUS DRUGS	
Buspirone	Generic, BuSpar
Chloral hydrate	Generic, Aquachloral Suppettes
Eszopiclone	Generic, Lunesta
Hydroxyzine	Generic, Atarax, Vistaril
Lemborexant	Dayvigo
Meprobamate	Generic, Equanil, Miltown
Paraldehyde	Generic
Ramelteon	Rozerem
Suvorexant	Belsomra
Tasimelteon	Hetlioz
Zaleplon	Sonata
Zolpidem	Generic, Ambien, Ambien-CR, Zolpimist

THE PRESCRIPTION

كما هو موضح في هذا الفصل، فإن العوامل غير الدوائية مهمة جدًا في إدارة مشاكل النوم: النظام الغذائي المناسب (وتجنب الوجبات الخفيفة قبل النوم)، وممارسة الرياضة، وتحديد وقت ومكان منتظمين للنوم. كما أن تجنب المنبهات مهم جدًا، ويجب تقليل تناول المشروبات الغازية قليلة السكر التي أبلغ عنها المريض، وخاصة في النصف الأخير من اليوم. وإذا استمرت المشاكل بعد تنفيذ هذه التدابير، فيمكن تجربة أحد المنومات الأحدث (إيزوبيكلون، أو زاليلون، أو زولبيديم) على المدى القصير.

REFERENCES

AncolilIsrael S et al: الاستخدام طويل الأمد للمهدئات المنومة لدى المرضى الأكبر سنًا المصابين بالأرق. Sleep Med 20056;107:0. [PubMed: 15716214]

Bateson AN: GABA A: موقع البنزوديازيبين لمستقبل Sleep Med 20045;(Suppl 1):S9. [PubMed: 15301992]

تشوينارد جي: القضايا المتعلقة باستخدام السريري للبنزوديازيبينات: الفعالية، والانسحاب، والارتداد. مجلة الطب النفسي السريري 20047;(الملحق 5):65. [PubMed: 15078112]

Clayton T et al: نموذج موحد محدث لفارماكوفور موقع ارتباط البنزوديازيبين بمستقبلات حمض جاما أمينوبوتيريك (أ): الارتباط: Curr Med Chem 20072755 :14 ؛ [PubMed: 18045122]

Cloos JM, Ferreira V: الاستخدام الحالي للبنزوديازيبينات في اضطرابات القلق. Curr Opin Psychiatry 200922:90. [PubMed: 19122540] Craske M, Bystritsky A: نهج علاج اضطراب القلق العام لدى

البالغين: أحدث إصدار 2019؛ الموضوع 101879

Da Settimo F et al: GABA A/Bz receptor subtypes as targets for selective drugs. Curr Med Chem 2007;14:2680. [PubMed: 17979718]

ديفيدسون جيه آر وآخرون: خوارزمية علاج نفسي دوائي لاضطراب القلق العام. مجلة علم الأدوية النفسية 2010؛ 24: 3 [PubMed: 18832431]

n S, Clarke M: [Tasimelteon](#): first global approval. Drugs 2014;74:505. [PubMed: 24610704]

Drover DR: مقارنة بين الحركية الدوائية والديناميكيات الدوائية للمهدئات المنومة قصيرة المفعول: زاليلون وزولبيديم وزوبيكلون. Clin Pharmacokinet 200443:227. [PubMed: 15005637]

Dubey AK et al: Suvorexant: الأرق لمستقبلات الأوركسين لعلاج الأرق. J Pharmacol Pharmacother 20156:118؛
[PubMed: 25969666]

Erman M et al: دراسة فعالية وسلامة واستجابة الجرعة للراميلتيون في المرضى الذين يعانون من الأرق الأولي المزمن: Sleep
Med 20067:17؛ [PubMed:
16309958]

Gottesmann C: والنوم GABA آليات. Neuroscience 2002111:231؛ [PubMed: 11983310]

هان دبليو وآخرون: شيسا 7 هي وحدة فرعية مساعدة لمستقبلات جابا تتحكم في أفعال البنزوديازيبين. ساينس 2019؛246:366
[PubMed: 31601770]

مجلة علوم الأعصاب. GABA(A) هانسون إس إم، زايكوفسكي سي: الآليات البنيوية التي تكمن وراء تعديل البنزوديازيبين لمستقبل
200828:3490؛
[ببميد: 18367615]

Hesse LM et al: التفاعلات الدوائية المهمة سريريًا مع زوبيكلون وزولبيديم وزالبيلون. CNS Drugs 200317:513؛ [PubMed:
12751920]

Jacobson LH et al: Suvorexant لعلاج الأرق. Exp Rev Clin Pharmacol 20147:711؛

علم الأدوية العصبية. MT1/MT2 كاتوكيه وآخرون: الخصائص الكيميائية العصبية للراميلتيون، وهو منشط انتقائي لمستقبلات
200548:301؛ [PubMed: 15695169]

Kralic JE et al: يغير من تكوين النوع الفرعي للمستقبل، والاستجابات الدوائية GABA(A) حذف الوحدة الفرعية ألفا 1 لمستقبل
والسلوكية للبنزوديازيبينات والزولبيديم. Neuropharmacology 200243:685؛ [PubMed: 12367614]

Kripke DF: Suvorexant هل يعد عقار F1000Res. 2015456 :4 ؛ [PubMed:
26594338]

لادر م، تايلي أ، دونوغوج: سحب البنزوديازيبينات من الرعاية الأولية. أدوية الجهاز العصبي المركزي 2009؛ 23: 2319

McKernan RM et al: Trends متورط؟ GABA(A) التأثير المماثل لمضادات القلق للديازيبام: أي نوع فرعي من مستقبلات من مستقبلات
Pharmacol Sci 200122:402. [PubMed: 11515499]

Morairty SR et al: المضاد للهيبيوكريتين/أوريكسين على تعزيز النوم دون إعاقة الأداء لدى الفئران almorexant يعمل عقار.
Front Neurosci 20148:3. [PubMed: 24550767]

Rapaport MJ et al: استخدام البنزوديازيبين والقيادة: تحليل تلوي. مجلة الطب النفسي السريري 2009؛663:70. [PubMed:
19389334]

روزنبرج ر وآخرون: تقييم فعالية وأمان عقار إيزوبيكلون في علاج الأرق المؤقت لدى البالغين الأصحاء. مجلة طب النوم
20056:15. [PubMed: 15680290]

سانجر دي جيه: علم الأدوية وآلية عمل الجيل الجديد من العوامل المنومة غير البنزوديازيبينية. أدوية الجهاز العصبي المركزي
18 (الملحق 1): 20049. [PubMed: 15291009]

n JM et al: Benzodiazepines in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2019;62:156. [PubMed: 30628916]

MH: Chronic insomnia. N Engl J Med 2005;353:803. [PubMed: 16120860]

JK: Pharmacologic management of insomnia. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 16):41.[PubMed: 15575804]

elman JW: Insomnia disorder. N Engl J Med 2015;373:1437. [PubMed: 26444730]

man R: [Ramelteon](#): A novel treatment for the treatment of insomnia. Expert Rev Neurother 2006;6:957. [PubMed: 16831111]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 23: الكحول

تود دبليو فانديرا؛ أنتوني جيه تريفور

CASE STUDY

دراسة الحالة

بدأ طالب جامعي يبلغ من العمر 19 عامًا في شرب الكحول في الساعة 8:30 مساءً أثناء حدث تنمر في أخويته الجديدة. بين الساعة ومنتصف الليل تقريبًا، تناول هو والعديد من المتعهدين الآخرين البيرة وزجاجة ويسكي، ثم تناول معظم زجاجة من الروم بناءً 8:30 على إلحاح من طلاب من الصفوف العليا. اشتكى الشاب من الشعور بالغثيان، واستلقى على أريكة، وبدأ يفقد الوعي. حملته اثنان من الطلاب من الصفوف العليا إلى غرفة نوم، ووضعوه على بطنه، ووضعوا سلة قمامة بالقرب منه. بعد حوالي 10 دقائق، تم العثور على الطالب الجديد فاقدًا للوعي ومغطى بالقيء. كان هناك تأخير في العلاج لأن الطلاب من الصفوف العليا اتصلوا بشرطة الكلية بدلاً من الاتصال برقم 911. بعد تحويل المكالمات إلى رقم 911، استجاب فنيو الطوارئ الطبية بسرعة واكتشفوا أن الشاب لم يكن يتنفس وأنه اختنق بسبب قيئه. تم نقله على وجه السرعة إلى المستشفى، حيث ظل في غيبوبة لمدة يومين قبل أن يتم إعلان وفاته في النهاية. كان تركيز الكحول في دم المريض بعد وصوله إلى المستشفى بفترة وجيزة 510 ملغ/ديسيلتر. ما سبب وفاة هذا المريض؟ لو كان قد تلقى الرعاية الطبية في وقت أقرب، ما العلاج الذي كان من الممكن أن يمنع وفاته؟

احتل الكحول، في المقام الأول في شكل الكحول الإيثيلي (الإيثانول)، مكانة مهمة في تاريخ البشرية لمدة 8000 عام على الأقل. في المجتمع الغربي، كانت البيرة والنبيذ من المواد الغذائية الأساسية للحياة اليومية حتى القرن التاسع عشر. كانت هذه المشروبات الكحولية المخففة نسبيًا مفضلة على الماء، والذي كان معروفًا - قبل فترة طويلة من اكتشاف الميكروبات - أنه مرتبط بالأمراض الحادة والمزمنة. توفر المشروبات الكحولية، المعقمة جزئيًا بعملية التخمر ومحتوى الكحول، السعرات الحرارية وبعض العناصر الغذائية وتعمل كمصدر رئيسي للاستهلاك اليومي للسوائل. مع إدخال أنظمة الصرف الصحي المحسنة وتنقية المياه في القرن التاسع عشر، أصبحت البيرة والنبيذ مكونات أقل أهمية في النظام الغذائي البشري، وتحول استهلاك المشروبات الكحولية، بما في ذلك المستحضرات المقطرة ذات التركيزات الأعلى من الكحول، إلى دورها الحالي، في العديد من المجتمعات، كشكل مقبول اجتماعيًا للترفيه.

اليوم، يتم استهلاك الكحول على نطاق واسع. مثل غيره من العقاقير المهدئة والمنومة، فإن الكحول بكميات قليلة إلى معتدلة يخفف من القلق ويعزز الشعور بالرفاهية أو حتى النشوة. ومع ذلك، فإن الكحول هو أيضًا أكثر المخدرات إساءة في العالم، وهو سبب التكاليف الطبية والاجتماعية الباهظة. في الولايات المتحدة، يشرب حوالي 75٪ من السكان البالغين الكحول بانتظام. غالبية هؤلاء السكان الشاربين قادرون على الاستمتاع بالتأثيرات الممتعة للكحول دون السماح لاستهلاك الكحول بأن يصبح خطراً على الصحة ومع ذلك، فإن 8-10٪ من عامة السكان في الولايات المتحدة يعانون من اضطراب تعاطي الكحول. الأفراد الذين يستخدمون الكحول في مواقف خطيرة (على سبيل المثال، الشرب والقيادة أو الجمع بين الكحول وأدوية أخرى) أو يستمرون في شرب الكحول على الرغم من العواقب السلبية المرتبطة مباشرة باستهلاكهم للكحول يعانون من تعاطي الكحول (انظر أيضًا الفصل 32). الأفراد الذين يعانون من إدمان الكحول لديهم خصائص تعاطي الكحول ويظهرون أيضًا اعتمادًا جسديًا على الكحول (التسامح مع الكحول والعلامات والأعراض عند الانسحاب). كما أنهم يظهرون عدم القدرة على التحكم في شربهم للكحول ويخصصون الكثير من الوقت للحصول على الكحول واستخدامه أو التعافي من آثاره. إن اضطرابات تعاطي الكحول معقدة، ولها عوامل وراثية وبيئية

إن التكاليف الاجتماعية والطبية المترتبة على تعاطي الكحوليات باهظة. وتشير التقديرات إلى أن أكثر من 600 ألف زيارة لأقسام الطوارئ في المستشفيات ونحو 95 ألف حالة وفاة (نحو 68 ألف رجل و27 ألف امرأة) في الولايات المتحدة سنويًا ترجع إلى تعاطي الكحوليات. وهذا يجعل تعاطي الكحوليات ثالث أكبر سبب للوفاة يمكن الوقاية منه في الولايات المتحدة. وبمجرد دخول الأشخاص المصابين بإدمان الكحوليات المزمّن إلى المستشفى، فإن نتائج العلاج تكون أسوأ عموماً. فضلاً عن ذلك، يولد عشرات الآلاف من الأطفال كل عام بعيوب خلقية ووظيفية ناجمة عن التعرض للإيثانول قبل الولادة. وعلى الرغم من استثمار العديد من الموارد والبحوث الأساسية، فإن إدمان الكحوليات يظل مرضاً مزمنًا شائعاً يصعب علاجه

تُستخدم الإيثانول والعديد من الكحوليات الأخرى ذات التأثيرات السامة المحتملة كوقود وفي الصناعة - بعضها بكميات هائلة. بالإضافة إلى الإيثانول، تحدث سمية الميثانول وإيثيلين جليكول بشكل متكرر بما يكفي لتبرير مناقشتها في هذا الفصل

BASIC PHARMACOLOGY OF ETHANOL

حركية الدواء

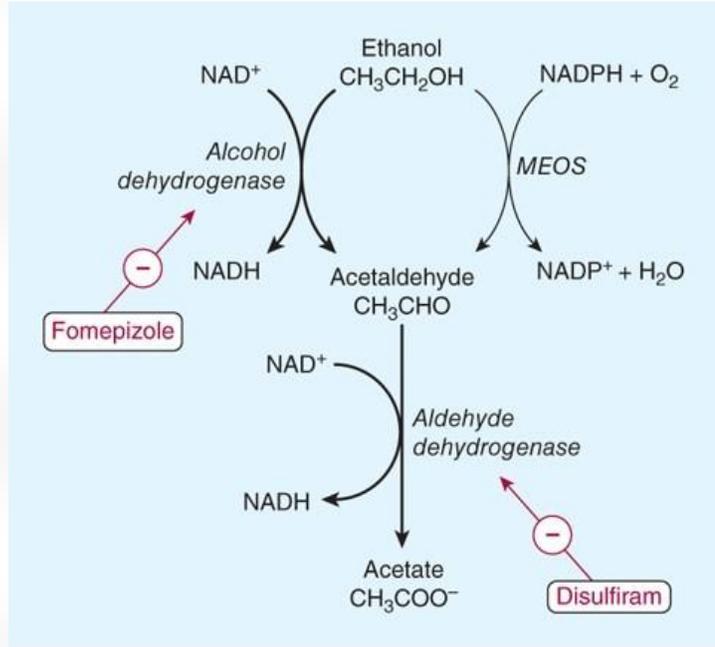
الإيثانول هو جزيء صغير قابل للذوبان في الماء يتم امتصاصه بسرعة من الجهاز الهضمي. بعد تناول الكحول في حالة الصيام، تصل تركيزات الكحول في الدم إلى ذروتها في غضون 30 دقيقة. يؤدي وجود الطعام في المعدة إلى تأخير الامتصاص عن طريق إبطاء إفراغ المعدة. يكون التوزيع سريعاً، حيث تقترب مستويات الأنسجة من التركيز في الدم. يقترب حجم توزيع الإيثانول من إجمالي مياه الجسم بعد جرعة فموية مكافئة من الكحول، يكون تركيز الذروة لدى النساء أعلى من الرجال، ويرجع ذلك جزئياً إلى أن (لتر / كجم 07-05) النساء لديهن محتوى أقل من إجمالي الماء في الجسم وجزئياً بسبب الاختلافات في التمثيل الغذائي الأولي. في الجهاز العصبي المركزي يرتفع تركيز الإيثانول بسرعة، حيث يتلقى الدماغ نسبة كبيرة من إجمالي تدفق الدم ويعبر الإيثانول الأغشية البيولوجية بسهولة

يتأكسد أكثر من 90% من الكحول المستهلك في الكبد؛ ويطرح معظم الباقي من خلال الرئتين وفي البول. ويمكن قياس إفراز نسبة صغيرة ولكن ثابتة من الكحول من الرئتين من خلال اختبارات الكحول في التنفس والتي تعمل كأساس لتعريف قانوني لـ "القيادة تحت في العديد من البلدان. في معظم الولايات في الولايات المتحدة الأمريكية، يتم تحديد مستوى الكحول للقيادة (DUI) "تأثير الكحول تحت تأثير الكحول عند 80 ملغ / ديسيلتر (0.08%). عند مستويات الإيثانول التي يتم تحقيقها عادة في الدم، يتبع معدل الأكسدة حركية من الدرجة صفر؛ أي أنه مستقل عن الوقت وتركيز الدواء. يمكن للشخص البالغ النموذجي استقلاب 7-10 جرام (150-220 مليمول) من الكحول في الساعة، وهو ما يعادل تقريبًا "مشروبًا" واحدًا [10 أونصات (300 مل) من البيرة، أو 35 أونصة (105 مل) المعتمد في ("Palcohol") من النبيذ، أو 1 أونصة (30 مل) من المشروبات الروحية المقطرة بدرجة 80]. يتكون المنتج التجاري بعض الولايات في الولايات المتحدة الأمريكية في عام 2015، من مسحوق يتم خلطه لتكوين مشروب يحتوي على 10% من الإيثانول (ما يعادل النبيذ تقريبًا).

تم تحديد مسارين رئيسيين لاستقلاب الكحول إلى الأسييتالديهيد (الشكل 1-23). ثم يتم أكسدة الأسييتالديهيد إلى أسيئات من خلال عملية أيضية ثالثة.

الشكل 1-23

يتم تثبيط كحول ديهيدروجينيز (MEOS) استقلاب الإيثانول عن طريق كحول ديهيدروجينيز ونظام أكسدة الإيثانول الميكروسومي NADPH، نيكوتيناميد أدينين ثنائي النوكليوتيد؛، وNAD+، وألدهيد ديهيدروجينيز بواسطة فومبيزول وديسلفرام على التوالي نيكوتيناميد أدينين ثنائي النوكليوتيد فوسفات.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

أ. مسار كحول ديهيدروجينيز

وهو عائلة من الإنزيمات السيتوبلازمية التي، (ADH) يتضمن المسار الأساسي لاستقلاب الكحول إنزيم نازعة هيدروجين الكحول تحفز تحويل الكحول إلى أسيتالديهيد (انظر الشكل 23-1، على اليسار). توجد هذه الإنزيمات بشكل رئيسي في الكبد، ولكن توجد كميات صغيرة منها في أعضاء أخرى مثل المخ والمعدة. هناك تباين جيني كبير في إنزيمات نازعة هيدروجين الكحول، مما يؤثر على معدل استقلاب الإيثانول ويبدو أيضًا أنه يغير من قابلية الإصابة باضطرابات تعاطي الكحول. على سبيل المثال، وجد أن أحد أليلات المرتبط بالتحويل السريع للإيثانول إلى أسيتالديهيد، يحمي من الاعتماد على الكحول، (ADH1B*2 أليل) نازعة هيدروجين الكحول. في العديد من السكان العرقيين، وخاصة في شرق آسيا

في المعدة عند الرجال، ولكن يحدث بكمية أقل عند النساء، حيث يبدو أن ADH يحدث بعض استقلاب الإيثانول بواسطة هرمون مستويات الإنزيم المعدي لديهن أقل. ربما يساهم هذا الاختلاف في استقلاب الكحول في المعدة عند النساء في الاختلافات المرتبطة بالجنس في تركيزات الكحول في الدم المذكورة أعلاه.

إلى أسيتالديهيد، يتم نقل أيون الهيدروجين من الإيثانول إلى العامل المساعد نيكوتيناميد أدينين ADH أثناء تحويل الإيثانول بواسطة ثنائي النوكليوتيد

وكننتيجة صافية، فإن أكسدة الكحول تولد فائضًا من المكافئات المختزلة في الكبد، وخاصة في شكل NADH لتكوين (NAD+) يساهم في الاضطرابات الأيضية التي تصاحب إدمان الكحول المزمن وكل من الحمض NADH ويبدو أن الإفراط في إنتاج NADH. اللبني وانخفاض سكر الدم الذي يصاحب التسمم الكحولي الحاد بشكل متكرر

B. (MEOS) نظام أكسدة الإيثانول الميكروسومي

كعامل مساعد في عملية التمثيل NADPH، يستخدم هذا النظام الإنزيمي، المعروف أيضًا باسم نظام أوكسيديز الوظيفة المختلطة (انظر الفصل 4) وA4 وA2 وA1 و2E1 P450 الغذائي للإيثانول (انظر الشكل 23-1، على اليمين) ويتكون بشكل أساسي من السيتوكروم

ونتيجة لذلك، يؤدي استهلاك الكحول المزمن إلى زيادات كبيرة ليس فقط MEOS أثناء استهلاك الكحول المزمن، يتم تحفيز نشاط التي تشكل نظام P450 في استقلاب الإيثانول ولكن أيضًا في تصفية الأدوية الأخرى التي يتم التخلص منها بواسطة السيتوكروم (H2O2 السموم والجذور الحرة و) P450 وفي توليد المنتجات الثانوية السامة لتفاعلات السيتوكروم، MEOS.

C. استقلاب الأسيتالديهيد

(ALDH) NAD يتأكسد جزء كبير من الأسيتالديهيد المتكون من الكحول في الكبد في تفاعل يحفزه إنزيم ألدهيد ديهيدريز المعتمد على في الميتوكوندريا. وينتج عن هذا التفاعل أسيتات (انظر الشكل 23-1)، والذي يمكن استقلابه إلى ثاني أكسيد الكربون والماء، أو CoA استخدامه لتكوين أسيتيل

يتم تثبيط أكسدة الأسييتالديهيد بواسطة الديسلفرام، وهو عقار يستخدم لمنع المرضى الذين يعانون من إدمان الكحول من الشرب. عندما يتم استهلاك الإيثانول في وجود الديسلفرام، يتراكم الأسييتالديهيد ويسبب تفاعلاً غير سار من احمرار الوجه والغثيان والقيء. ويزعم أنها تسبب تفاعلاً ALDH والدوار والصداع. العديد من الأدوية الأخرى (مثل الميترونيدازول والسيوفوتيتان والتريميثوبريم) تمنع. مشابهاً للديسلفرام إذا تم دمجها مع الإيثانول.

والذي يتم ترميزه، ALDH يعاني بعض الأشخاص، وخاصة من أصول شرق آسيوية، من نقص وراثي في نشاط الشكل الميتوكوندريا من عندما يشرب هؤلاء الأفراد الكحول، فإنهم يصابون بتركيزات عالية من الأسييتالديهيد في الدم ويعانون من تفاعل ALDH2 بواسطة جين منخفض النشاط يحمي بقوة من اضطرابات ALDH ضار مماثل لذلك الذي يحدث مع مزيج من الديسلفرام والإيثانول. هذا الشكل من تعاطي الكحول. الديناميكية الدوائية لاستهلاك الإيثانول الحاد

أ. الجهاز العصبي المركزي

إن الجهاز العصبي المركزي يتأثر بشكل ملحوظ باستهلاك الكحول الحاد. فالكحول يسبب التهدئة، وتخفيف القلق، وعند التركيزات العالية يسبب الكلام غير الواضح، والترنح، وضعف الحكم، والسلوك غير المقيد، وهي الحالة التي تسمى عادة بالتسمم أو السكر (الجدول 1-23). وتظهر هذه التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي بشكل أكثر وضوحاً مع ارتفاع مستوى الدم، لأن التحمل الحاد لتأثيرات الكحول يحدث بعد بضع ساعات من الشرب. وبالنسبة للشاريين المزمنين الذين يتحملون تأثيرات الكحول، فإن التركيزات الأعلى ضرورية لإثارة هذه التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي. على سبيل المثال، قد يبدو الفرد المصاب بإدمان الكحول المزمن رصيناً أو مخموراً قليلاً فقط مع تركيز كحول في الدم يتراوح بين 300 و400 مجم / ديسيلتر (0.30040٪)، في حين يرتبط هذا المستوى بالتسمم الشديد أو حتى الغيبوبة لدى الفرد غير المتسامح. إن ميل جرعات معتدلة من الكحول إلى تثبيط مهارات الانتباه ومعالجة المعلومات وكذلك المهارات الحركية اللازمة لتشغيل المركبات الآلية له تأثيرات عميقة. حوالي 30-40% من جميع حوادث المرور التي تؤدي إلى الوفاة في الولايات المتحدة تنطوي على شخص واحد على الأقل لديه نسبة كحول في الدم تقترب من المستوى القانوني للتسمم أو أعلى منه، والقيادة تحت تأثير الكحول هي السبب الرئيسي للوفاة بين الشباب.

الجدول 1-23

والآثار السريرية في الأفراد غير المتسامحين (BAC) تركيز الكحول في الدم.

BAC (mg/dL) ¹	Clinical Effect
50–100	Sedation, subjective "high," slower reaction times
100–200	Impaired motor function, slurred speech, ataxia
200–300	Emesis, stupor
300–400	Coma
>400	Respiratory depression, death

في العديد من أجزاء الولايات المتحدة، يعتبر مستوى الدم الذي يزيد عن 80-100 ملغ/ديسيلتر للبالغين أو 5-20 ملغ/ديسيلتر 1 "للأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 21 عامًا كافيًا لإدانة القيادة" تحت تأثير الكحول.

مثل غيره من العقاقير المهدئة والمنومة، فإن الكحول يعمل على تثبيط الجهاز العصبي المركزي. وعند تركيزه العالي في الدم، فإنه يسبب الغيبوبة، واكتئاب الجهاز التنفسي، والوفاة.

يؤثر الإيثانول على عدد كبير من البروتينات الغشائية التي تشارك في مسارات الإشارة، بما في ذلك مستقبلات الناقل العصبي للأمينات وأدينيل سيكلاز، وفوسفوليپاز سي الخاص، $Na^+/K^+ATPase$ ، والأحماض الأمينية والأفيونيات والنيوروببتيدات؛ والإنزيمات مثل بالفوسفواينوزيتيد؛ وناقل النوكليوسيد؛ والقنوات الأيونية. وقد ركز الكثير من الاهتمام على تأثيرات الكحول على النقل العصبي عن الناقلات العصبية المثيرة والمثبطة الرئيسية في الجهاز العصبي المركزي، (GABA) طريق الغلوتامات وحمض جاما أمينوبوتيريك GABA وهو ما يتفق مع قدرة محاكيات، GABAA ويعزز التعرض الحاد للإيثانول من عمل حمض جاما أمينوبوتيريك عند مستقبلات على تخفيف بعض تأثيرات الإيثانول. إن الإيثانول يثبط GABAA على تكثيف العديد من التأثيرات الحادة للكحول وقدرة مضادات بالعديد NMDA ويرتبط مستقبل NMDA. قدرة الغلوتامات على فتح قناة الكاتيون المرتبطة بالنوع الفرعي من مستقبلات الغلوتامات من جوانب الوظيفة الإدراكية، بما في ذلك التعلم والذاكرة. وقد تنجم حالات "الانقطاع عن العمل". فترات فقدان الذاكرة التي تحدث وسوف تفضي التجارب التي تستخدم الأساليب الجينية الحديثة NMDA مع ارتفاع مستويات الكحول. عن تثبيط تنشيط مستقبل في نهاية المطاف إلى تعريف أكثر دقة للأهداف المباشرة وغير المباشرة للإيثانول. وفي السنوات الأخيرة، عززت التجارب التي أجريت على سلالات متحولة من الفئران والديدان والذباب أهمية الأهداف التي تم تحديدها سابقاً وساعدت في تحديد مرشحين جدد، بما في ذلك قناة البوتاسيوم المنظمة بالكالسيوم والمقيدة بالجهد والتي قد تكون واحدة من الأهداف المباشرة للإيثانول (انظر المربع: ماذا (يمكن أن تخبرنا الديدان والذباب والفئران المخمورة عن الكحول؟

ماذا يمكن أن نخبرنا الديدان والذباب والفئران المخمورة عن الكحول؟

بالنسبة لدواء مثل الإيثانول، والذي يتميز بضعف الفعالية والخصوصية ويغير السلوكيات المعقدة، فمن الصعب تحديد الأدوار الدقيقة للعديد من أهدافه المباشرة وغير المباشرة. وعلى نحو متزايد، يستخدم الباحثون في مجال الإيثانول الأساليب الجينية لاستكمال التجارب العصبية البيولوجية القياسية. وقد أسفرت ثلاثة أنظمة تجريبية على الحيوانات توجد لها تقنيات جينية قوية. الفئران والذباب والديدان. عن نتائج مثيرة للاهتمام

لقد تم التعرف على سلالات الفئران التي تعاني من حساسية غير طبيعية للإيثانول منذ سنوات عديدة من خلال برامج التربية والاختيار. وباستخدام تقنيات رسم الخرائط الجينية والتسلسل المتطورة، حقق الباحثون تقدماً في تحديد الجينات التي تمنح سمات قابلية الإيثانول أو مقاومتها. ويتمثل النهج الأكثر استهدافاً في استخدام الفئران المعدلة وراثياً لاختبار الفرضيات حول جينات في الدماغ والإيثانول، استخدم الباحثون Y معينة. على سبيل المثال، بعد أن أشارت التجارب السابقة إلى وجود صلة بين نيوروببتيد نموذجين من الفئران المعدلة وراثياً لمزيد من التحقيق في هذه الصلة. ووجدوا أن سلالة من الفئران تفتقر إلى الجين المسؤول عن فئران تم تعديل جينها. تستهلك المزيد من الإيثانول مقارنة بالفئران الضابطة، وهي أقل حساسية للتأثيرات (NPY) Y نيوروببتيد في الدماغ تجعل الفئران أكثر حساسية للإيثانول، فإن سلالة Y المهدئة للإيثانول. وكما هو متوقع إذا كانت زيادة تركيزات نيوروببتيد تشرب الكحول أقل من الفئران الضابطة حتى برغم أن إجمالي استهلاكها من الطعام Y الفئران التي تفرط في التعبير عن نيوروببتيد والسوائل طبيعي. إن العمل مع الفئران المعدلة وراثياً الأخرى يدعم الدور المركزي في استجابات الإيثانول لأنظمة الإشارة التي كان (والغلوتامات، والدوبامين، والأفيون، والسيروتونين، GABAA على سبيل المثال، مستقبلات) يُعتقد منذ فترة طويلة أنها متورطة، وهرمون إطلاق الكورتيكوترويين، ومستقبلات القنب، وقنوات الأيونات NPY وساعد في بناء القضية للمرشحين الأحدث مثل وبرتين كيناز سي

من السهل أن نتخيل أن الفئران لديها استجابات سلوكية قابلة للقياس للكحول، ولكن من الصعب أن نتخيل الديدان المخمورة وذباب الفاكهة. في الواقع، يستجيب كلا النوعين من اللافقاريات للإيثانول بطرق موازية لاستجابات الثدييات. تظهر ذباب الفاكهة، المعرضة لبخار الإيثانول زيادة في الحركة عند تركيزات منخفضة، ولكن عند التركيزات الأعلى *Drosophila melanogaster* تصبح ضعيفة التنسيق، وتصاب بالخدر، وفي النهاية غير قادرة على الحركة. يمكن مراقبة هذه السلوكيات باستخدام أساليب تتبع متطورة بالليزر أو الفيديو أو باستخدام عمود "كروماتوغرافيا" ذكي من الهواء يفصل الذباب غير الحساس نسبياً عن الذباب زيادة في الحركة عند تركيزات منخفضة *Caenorhabditis elegans* المخمور، والذي يسقط إلى قاع العمود. وبالمثل، تظهر دودة من الإيثانول، وعند التركيزات الأعلى، تقل الحركة، وتخدر، وتضعف عملية وضع البيض. وهو شيء يمكن تحويله إلى شاشة فعالة للديدان الطافرة المقاومة للإيثانول. إن ميزة استخدام الذباب والديدان كنماذج وراثية لأبحاث الإيثانول تكمن في التشريح العصبي البسيط نسبياً، والتقنيات الراسخة في التلاعب بالجينات، والمكتبات الواسعة من الطفرات الموصوفة جيداً، والشفرات الوراثية التي تم حلها بالكامل أو تقريباً بالكامل. وبالفعل، تراكمت الكثير من المعلومات حول البروتينات المرشحة التي تشارك في تأثيرات المنشطة BK الإيثانول على الذباب. وفي دراسة أنيقة أجريت على الديدان الأسطوانية، وجد الباحثون أدلة على أن قناة البوتاسيوم الكالسيوم والمُحرَّكة بالجهد هي هدف مباشر للإيثانول. وهذه القناة، التي يتم تنشيطها بالإيثانول، لها نظائر قريبة في الذباب

والفقاريات، وهناك أدلة تتراكم على أن الإيثانول له تأثيرات مماثلة في هذه النظائر. وينبغي للتجارب الجينية في هذه الأنظمة النموذجية أن توفر معلومات من شأنها أن تساعد في توضيح وتركيز البحوث على التأثيرات المعقدة والمهمة للإيثانول على البشر.

B. قلب

تم ملاحظة انخفاض كبير في انقباض عضلة القلب لدى الأفراد الذين يستهلكون كميات معتدلة من الكحول بشكل حاد، أي عند تركيز في الدم أعلى من 100 ملغ / ديسيلتر

C. العضلات الملساء

إن الإيثانول موسع للأوعية الدموية، ربما نتيجة لتأثيرات الجهاز العصبي المركزي (تثبيط مركز الحركة الوعائية) والاسترخاء المباشر للعضلات الملساء الناجم عن مستقبله، الأسييتالديهيد. وفي حالات الجرعة الزائدة الشديدة، قد يكون انخفاض حرارة الجسم - الناجم عن HT، عن توسع الأوعية الدموية - ملحوظًا في البيئات الباردة. تشير الأدلة الأولية إلى أن فليبانسرين، وهو دواء يتفاعل مع مستقبلات 5 يزيد من التأثيرات الخافضة للضغط للإيثانول وقد يسبب انخفاض ضغط الدم الانتصابي الشديد والإغماء (انظر الفصل 16). كما يعمل الإيثانول على استرخاء الرحم - وقبل تقديم مرخيات الرحم الأكثر فعالية وأكثر أمانًا (مثل مضادات قنوات الكالسيوم) - كان يستخدم عن طريق الوريد لقمع الولادة المبكرة.

عواقب استهلاك الكحول المزمن

يؤثر استهلاك الكحول المزمن بشكل عميق على وظائف العديد من الأعضاء الحيوية. وخاصة الكبد. والجهاز العصبي والجهاز الهضمي والجهاز القلبي الوعائي والجهاز المناعي. ولأن الإيثانول منخفض الفعالية، فإنه يتطلب تركيزات أعلى بآلاف المرات من العقاقير الأخرى التي يساء استخدامها.

(على سبيل المثال، الكوكايين، والأفيونيات، والأمفيتامينات) لإنتاج تأثيراتها المسكرة. ونتيجة لذلك، يتم استهلاك الإيثانول بكميات كبيرة بشكل غير عادي بالنسبة لدواء نشط دوائيًا. ينتج تلف الأنسجة الناجم عن تناول الكحول المزمن عن مزيج من التأثيرات المباشرة للإيثانول والأسيتالدهيد، والعواقب الأيضية لمعالجة حمولة ثقيلة من مادة نشطة أيضًا. تشمل الآليات المحددة المتورطة في تلف الأنسجة زيادة الإجهاد التأكسدي المقترن باستنزاف الجلوتاثيون، وتلف الميتوكوندريا، وخلل تنظيم عامل النمو، وتعزيز الإصابة الناجمة عن السيبتوكين.

يرتبط الاستهلاك المزمن لكميات كبيرة من الكحول بزيادة خطر الوفاة. وتنجم الوفيات المرتبطة باستهلاك الكحول عن أمراض الكبد. والسرطان والحوادث والانتحار.

أ. الكبد والجهاز الهضمي

إن مرض الكبد هو أكثر المضاعفات الطبية شيوعاً لإدمان الكحول؛ حيث تشير التقديرات إلى أن 15-30% من المدمنين على الكحوليات المزمنين يصابون في نهاية المطاف بأمراض الكبد الشديدة. وقد يتطور الكبد الدهني الكحولي، وهو حالة يمكن علاجها إلى التهاب الكبد الكحولي وأخيراً إلى تليف الكبد وفشل الكبد. وفي الولايات المتحدة، يعد الإدمان المزمن على الكحول السبب الرئيسي لتليف الكبد والحاجة إلى زراعة الكبد. ويرتبط خطر الإصابة بأمراض الكبد بكل من متوسط كمية الاستهلاك اليومي ومدة الإدمان على تزايد C أو B الكحول. ويبدو أن النساء أكثر عرضة لتسمم الكبد الكحولي من الرجال. كما أن العدوى المتزامنة بفيروس التهاب الكبد من خطر الإصابة بأمراض الكبد الشديدة. ويساهم تليف الكبد في ارتفاع ضغط الدم الوريدي الوريدي ودوالي المريء والمعدة. وقد تنفجر هذه الدوالي وتؤدي إلى نزيف حاد.

إن التسبب في مرض الكبد الكحولي هو عملية متعددة العوامل تتضمن التدايمات الأيضية لأكسدة الإيثانول في الكبد، واختلال تنظيم أكسدة الأحماض الدهنية وتخليقها، وتنشيط الجهاز المناعي الفطري من خلال مجموعة من التأثيرات المباشرة للإيثانول ومستقلباته والسموم البكتيرية التي تصل إلى الكبد نتيجة للتغيرات التي يسببها الإيثانول في القناة المعوية. ويبدو أن عامل نخر الورم ألفا يلعب دوراً محورياً في تطور مرض الكبد الكحولي وقد يكون هدفاً علاجياً مثيراً

كما يمكن أن تصاب أجزاء أخرى من الجهاز الهضمي. ويعد تناول الكحول المزمن السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب البنكرياس المزمن في العالم الغربي. وبالإضافة إلى تأثيره السام المباشر على الخلايا الأسيينية للبنكرياس، يعمل الكحول على تغيير نفاذية الظهارة البنكرياسية ويعزز تكوين سدادات البروتين والحصوات المحتوية على كربونات الكالسيوم

إن الأفراد الذين يعانون من إدمان الكحول المزمن معرضون للإصابة بالتهاب المعدة ولديهم قابلية متزايدة لفقدان بروتينات الدم والبلازما أثناء الشرب، مما قد يساهم في الإصابة بفقر الدم وسوء التغذية البروتينية. كما أن الكحول يضر بالأعضاء الدقيقة، مما يؤدي إلى الإسهال وفقدان الوزن ونقص الفيتامينات المتعددة

سوء التغذية الناجم عن نقص الغذاء ونقص الفيتامينات بسبب سوء الامتصاص شائعان في إدمان الكحول. سوء امتصاص الفيتامينات القابلة للذوبان في الماء يكون شديداً بشكل خاص

ب. الجهاز العصبي

1. التسامح والاعتماد

يؤدي استهلاك الكحول بجرعات عالية على مدى فترة طويلة إلى التسامح والاعتماد الجسدي والنفسي. إن التسامح مع التأثيرات المسكرة للكحول عملية معقدة تنطوي على تغيرات غير مفهومة بشكل جيد في الجهاز العصبي بالإضافة إلى التغيرات الدوائية الحركية الموصوفة سابقًا. وكما هو الحال مع العقاقير المهدئة والمنومة الأخرى، هناك حد للتسامح، بحيث لا تحدث سوى زيادة صغيرة نسبيًا في الجرعة المميته مع زيادة استخدام الكحول.

يعاني مدمنو الكحول المزمنون، عندما يضطرون إلى تقليل أو التوقف عن تناول الكحول، من متلازمة الانسحاب، والتي تشير إلى وجود اعتماد جسدي. تتكون أعراض الانسحاب من الكحول عادة من فرط الاستثارة في الحالات الخفيفة والنوبات والذهان السام والهلديان الارتعاشي (على سبيل المثال، الارتعاش والارتباك وارتفاع ضغط الدم والحمى والهلوسة والموت) في الحالات الشديدة. تحدد الجرعة ومعدل ومدة استهلاك الكحول شدة متلازمة الانسحاب. عندما يكون الاستهلاك مرتفعًا جدًا، فإن مجرد تقليل معدل الاستهلاك قد يؤدي إلى ظهور علامات الانسحاب.

يتسم الاعتماد النفسي على الكحول برغبة قهرية في تجربة التأثيرات المجزية للكحول، وبالنسبة للشاربين الحاليين، الرغبة في تجنب العواقب السلبية للانسحاب. لا يزال الأشخاص الذين تعافوا من إدمان الكحول وأصبحوا ممتنعين عن تناوله يعانون من فترات من الرغبة الشديدة في تناول الكحول والتي يمكن أن تنجم عن إشارات بيئية مرتبطة في الماضي بالشرب، مثل الأماكن المألوفة، أو مجموعات من الأشخاص، أو الأحداث.

إن الأساس الجزيئي لتحمل الكحول والاعتماد عليه غير معروف على وجه اليقين، كما أنه من غير المعروف ما إذا كانت الظاهرتان تعكسان تأثيرات متعارضة على مسار جزيئي مشترك. وقد ينشأ التحمل عن زيادة تنظيم مسار ما بسبب الإيثانول استجابة للوجود المستمر للإيثانول. وقد ينشأ الاعتماد عن فرط نشاط نفس المسار بعد تبدد تأثير الإيثانول وقبل أن يتاح للنظام الوقت للعودة إلى الحالة الطبيعية الخالية من الإيثانول.

يؤدي التعرض المزمن للحيوانات أو الخلايا المزروعة للكحول إلى إثارة العديد من الاستجابات التكيفية التي تنطوي على النواقل العصبية ومستقبلاتها وقنوات الأيونات والإنزيمات التي تشارك في مسارات نقل الإشارة. قد يكون التنظيم الصاعد للنوع الفرعي الحساسية للجهد هو السبب وراء النوبات التي تصاحب متلازمة الانسحاب من Ca^{2+} لمستقبلات الغلوتامات وقنوات NMDA يلعب دورًا مهمًا في التسامح والانسحاب لأن (1) الأدوية المهدئة المنومة التي تعزز GABA الكحول. يُعتقد أن ناقل الحركة العصبي قادرة على استبدال الكحول أثناء الانسحاب من الكحول، و(2) هناك دليل على انخفاض تنظيم GABAergic ناقل الحركة العصبي مع التعرض المزمن للكحول GABA الاستجابات التي توسطها

إن الإيثانول، مثله كمثل غيره من المخدرات التي يتم تعاطيها، يعمل على تعديل النشاط العصبي في دائرة المكافأة التي تفرز الدوبامين في المنطقة الوسطى من الدماغ، ويزيد من إفراز الدوبامين في النواة المتكئة (انظر الفصل 32). ويؤثر الكحول على التركيزات المحلية

من السيروتونين والإندورفين والكانابينويد الداخلي والدوبامين. وهي النواقل العصبية التي تشارك في نظام المكافأة في الدماغ. والواقع أن اكتشاف أن عقار النالتريكسون، وهو مضاد غير انتقائي لمستقبلات الأفيون، يساعد المرضى الذين يتعافون من إدمان الكحول على الامتناع عن الشرب يدعم فكرة مفادها أن نظام المكافأة الكيميائي العصبي المشترك يشترك فيه عدد كبير من العقاقير المختلفة المرتبطة بالاعتماد الجسدي والنفسي. وهناك أيضاً أدلة مقنعة من نماذج حيوانية تشير إلى أن تناول الإيثانول وسلوك البحث عنه ويبدو أن هناك نظامين CB1. ينخفضان بفعل مضادات لمنظم مهم آخر لنظام المكافأة في الدماغ، وهو مستقبلات الكانابينويد صمابين عصبيين آخرين مهمين يلعبان دوراً رئيسياً في تعديل نشاط البحث عن الإيثانول في الحيوانات التجريبية، وهما نظام تنظيم .ونظام الاستجابة للإجهاد، الذي يتحكم فيه عامل إطلاق ٧ الشهية. الذي يستخدم الببتيدات مثل اللبتين، والغريلين، والنيوروببتيد الكورتيكوترويين.

2. السمية العصبية.

إن تناول كميات كبيرة من الكحول لفترات طويلة (عادة سنوات) قد يؤدي إلى عجز عصبي. وأكثر الاضطرابات العصبية شيوعاً في إدمان الكحول المزمن هي إصابة الأعصاب الطرفية المتماثلة المعممة، والتي تبدأ بتنميل الأطراف البعيدة لليدين والقدمين. كما يمكن، أن تؤدي التغيرات التنكسية إلى اضطرابات في المشي والترنح. وتشمل الاضطرابات العصبية الأخرى المرتبطة بإدمان الكحول الخرف. وناذراً مرض إزالة الميالين

متلازمة فيرنيك كورساكوف هي حالة نادرة نسبياً ولكنها مهمة تتميز بشلل عضلات العين الخارجية، والترنح، وحالة من الارتباك يمكن أن تتطور إلى هلوسات، واختلاقات، وغيبوبة، ووفاة. ترتبط بنقص الثيامين ولكنها نادراً ما تُرى في غياب إدمان الكحول، على الرغم من ظهور تقارير عن متلازمة فيرنيك كورساكوف لدى المرضى الذين خضعوا لعملية تحويل مسار المعدة. نظراً لأهمية الثيامين في هذه الحالة المرضية وغياب السمية المرتبطة بإعطاء الثيامين، يجب أن يتلقى جميع المرضى المشتبه في إصابتهم بمتلازمة فيرنيك كورساكوف (بما في ذلك جميع المرضى تقريباً الذين يأتون إلى قسم الطوارئ وهم يعانون من تغير في الوعي أو نوبات صرع أو كليهما) علاجاً بالثيامين. غالباً ما تتحسن العلامات البصرية والترنح والارتباك فوراً عند إعطاء الثيامين. ومع ذلك، يُصاب معظم المرضى باضطراب مزمن في الذاكرة يُعرف باسم زهان كورساكوف

قد يؤدي الكحول أيضاً إلى إضعاف حدة البصر، مع حدوث عدم وضوح غير مؤلم على مدار عدة أسابيع من تناول الكحول بكميات كبيرة. وعادة ما تكون التغيرات ثنائية ومتماثلة وقد يتبعها تنكس العصب البصري. ويؤدي تناول بدائل الإيثانول مثل الميثانول (انظر قسم علم الأدوية للكحوليات الأخرى) إلى اضطرابات بصرية شديدة

ج. الجهاز القلبي الوعائي

1. اعتلال عضلة القلب وفشل القلب

إن الكحول له تأثيرات معقدة على الجهاز القلبي الوعائي. ويرتبط الإفراط في تناول الكحول لفترة طويلة باعتلال عضلة القلب المتوسع مع تضخم البطينين وتليفهما. وفي الحيوانات والبشر، يتسبب الكحول في اختلال غشاء القلب، وتثبيط وظيفة الميتوكوندريا والشبكة الساركوبلازمية، وتراكم الفسفوليبيدات والأحماض الدهنية داخل الخلايا، فضلاً عن زيادة تنظيم قنوات الكالسيوم. وهناك أدلة تشير إلى أن المرضى الذين يعانون من اعتلال عضلة القلب المتوسع الناجم عن الكحول يكونون أسوأ حالاً بشكل ملحوظ من المرضى الذين يعانون من اعتلال عضلة القلب المتوسع مجهول السبب، على الرغم من أن التوقف عن الشرب يرتبط بانخفاض حجم القلب وتحسن وظيفته. ويبدو أن التشخيص الأسوأ للمرضى الذين يستمرون في الشرب يرجع جزئياً إلى تدخل الإيثانول في التأثيرات المفيدة (ACE) لحاصرات بيتا ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

2. عدم انتظام ضربات القلب

يرتبط الإفراط في الشرب. وخاصة الشرب المفرط. باضطرابات نظم القلب الأذينية والبطينية. وقد يصاب المرضى الذين يعانون من متلازمة الانسحاب من الكحول باضطرابات نظم القلب الشديدة التي قد تعكس اختلالات في التمثيل الغذائي للبتوتاسيوم أو المغنيسيوم فضلاً عن زيادة إفراز الكاتيكولامينات. وقد تكون النوبات والإغماء والموت المفاجئ أثناء الانسحاب من الكحول نتيجة لهذه الاضطرابات.

3. ارتفاع ضغط الدم

وقد ثبتت الصلة بين الإفراط في تناول الكحول (أكثر من ثلاثة مشروبات في اليوم) وارتفاع ضغط الدم في الدراسات الوبائية. وتشير التقديرات إلى أن الكحول مسؤول عن نحو 5% من حالات ارتفاع ضغط الدم، بصرف النظر عن السمنة، وتناول الملح، وشرب القهوة والتدخين. ويبدو أن تقليل تناول الكحول فعال في خفض ضغط الدم لدى الأفراد المصابين بارتفاع ضغط الدم والذين يشربون الكحوليات بكثرة؛ كما أن ارتفاع ضغط الدم الذي يظهر في هذه الفئة من السكان يستجيب أيضاً لأدوية ضغط الدم القياسية.

4. أمراض القلب التاجية

على الرغم من أن التأثيرات الضارة الناجمة عن الإفراط في تناول الكحول على الجهاز القلبي الوعائي معروفة جيداً، إلا أن هناك أدلة وبائية قوية على أن استهلاك الكحول باعتدال يمنع في الواقع الإصابة بأمراض القلب التاجية والسكتة الدماغية الإقفارية وأمراض الشرايين الطرفية. وتدعم نتائج هذه الدراسات السريرية قدرة الإيثانول. "لإن العلاقة بين معدل الوفيات وجرعة الدواء تسمى "علاقة على شكل حرف في المصل (الشكل الذي يبدو أنه يحمي من تصلب الشرايين؛ (HDL) على رفع مستويات الكوليسترول البروتيني الدهني عالي الكثافة انظر الفصل 35)، وقدرته على تثبيط بعض العمليات الالتهابية التي تكمن وراء تصلب الشرايين مع زيادة إنتاج منشط البلازمينوجين ووجود مضادات الأكسدة (مثل الريسفيراترول وحمض الإلاجيك) وغيرها من المواد، (انظر الفصل 34، tPA) النسيجي المضاد للتخثر التي قد تحمي من تصلب الشرايين في بعض المشروبات الكحولية مثل النبيذ الأحمر. إن هذه الدراسات الرصدية مثيرة للاهتمام، ولكن

التجارب السريرية العشوائية التي تبحث في الفائدة المحتملة للاستهلاك المعتدل للكحول في الوقاية من أمراض القلب التاجية لم يتم إجراؤها.

D. دم

يؤثر الكحول بشكل غير مباشر على تكوين الدم من خلال التأثيرات الأيضية والتغذوية وقد يمنع أيضًا بشكل مباشر تكاثر جميع العناصر الخلوية في نخاع العظم. أكثر اضطرابات الدم شيوعًا لدى مدمني الكحول المزمنين هو فقر الدم الخفيف الناتج عن نقص حمض الفوليك المرتبط بالكحول. قد ينتج فقر الدم الناجم عن نقص الحديد عن نزيف الجهاز الهضمي. كما تم ربط الكحول أيضًا كسبب للعديد من متلازمات انحلال الدم، والتي يرتبط بعضها بفقر شحميات الدم وأمراض الكبد الشديدة.

E. نظام الغدد الصماء وتوازن الإلكتروليت

يؤثر تعاطي الكحول المزمن بشكل كبير على الجهاز الغدد الصماء وعلى توازن السوائل والكهارل. تشير التقارير السريرية عن تضخم الثدي وضمور الخصية لدى مدمني الكحول المصابين بتليف الكبد أو غير المصابين به إلى خلل في توازن الهرمونات الستيرويدية.

قد يعاني الأفراد المصابون بأمراض الكبد المزمنة من اضطرابات في توازن السوائل والكهارل، بما في ذلك الاستسقاء والوذمة والانصباب. قد تساهم التغيرات في البوتاسيوم في الجسم بالكامل الناجمة عن القيء والإسهال، فضلًا عن زيادة الألدوستيرونية الثانوية الشديدة، في ضعف العضلات ويمكن أن تتفاقم بسبب العلاج بمدرات البول. يمكن أن تؤدي الاضطرابات الأيضية الناجمة عن استقلاب كميات كبيرة من الإيثانول إلى نقص سكر الدم، نتيجة لضعف تكوين الجلوكوز في الكبد، والسكري، والناجمة عن عوامل تحلل الدهون المفرطة، وخاصة زيادة الكورتيزول وهرمون النمو.

F. متلازمة الكحول الجنينية

يرتبط تعاطي الكحول المزمن من قبل الأم أثناء الحمل بتأثيرات مشوهة، كما أن الكحول هو السبب الرئيسي للتخلف العقلي والتشوهات الخلقية. تشمل التشوهات التي تم وصفها بمتلازمة الكحول الجنينية (1) تأخر النمو داخل الرحم، (2) صغر الرأس، (3) ضعف التنسيق، (4) نقص نمو منطقة منتصف الوجه (تظهر على شكل وجه مسطح)، و(5) تشوهات بسيطة في المفاصل. قد تشمل الحالات الأكثر شدة عيوب القلب الخلقية والتخلف العقلي. على الرغم من أن مستوى تناول الكحول المطلوب للتسبب في عجز عصبي خطير يبدو مرتفعًا للغاية، إلا أن عتبة العجز العصبي الأكثر دقة غير مؤكدة.

إن الآليات التي تكمن وراء التأثيرات المسببة للتشوهات الخلقية للإيثانول غير معروفة. فالإيثانول يعبر المشيمة بسرعة ويصل تركيزه في الجنين إلى تركيزات مماثلة لتلك الموجودة في دم الأم. ولا يحتوي كبد الجنين على نشاط كحول ديهيدروجينيز أو نشاط ضئيل له، لذا يتعين على الجنين الاعتماد على إنزيمات الأم والمشيمة للتخلص من الكحول.

تشير التشوهات العصبية المرضية التي تظهر لدى البشر وفي النماذج الحيوانية لمتلازمة الكحول الجينية إلى أن الإيثانول يحفز التنكس العصبي المبرمج للموت الخلوي ويسبب أيضًا هجرة غير طبيعية للخلايا العصبية والدبقية في الجهاز العصبي النامي. في أنظمة زراعة الأنسجة، يسبب الإيثانول انخفاضًا ملحوظًا في نمو النواقل العصبية

G. الجهاز المناعي

إن تأثيرات الكحول على الجهاز المناعي معقدة؛ حيث يتم تثبيط الوظيفة المناعية في بعض الأنسجة (على سبيل المثال، الرئة)، في حين يتم تحفيز الوظيفة المناعية المرضية المفرطة النشاط في أنسجة أخرى (على سبيل المثال، الكبد والبنكرياس). بالإضافة إلى ذلك، فإن التعرض الحاد والمزمن للكحول له تأثيرات مختلفة على نطاق واسع على الوظيفة المناعية. تشمل أنواع التغيرات المناعية المبلغ عنها للرئة قمع وظيفة الخلايا البلعمية السنخية، وتثبيط التاكسي الكيميائي للخلايا الحبيبية، وانخفاض عدد ووظيفة الخلايا التائية. في الكبد، هناك وظيفة محسنة للخلايا الرئيسية في الجهاز المناعي الفطري (على سبيل المثال، خلايا كوبفر، الخلايا النجمية الكبدية) وزيادة إنتاج السيتوكين. بالإضافة إلى الضرر الالتهابي الذي يسببه تعاطي الكحول المزمن المفرط في الكبد والبنكرياس، فإنه يهيئ للإصابة بالعدوى، وخاصة في الرئة، ويزيد من تفاقم المرض ويزيد من خطر الوفاة لدى المرضى المصابين بالالتهاب الرئوي

H. زيادة خطر الإصابة بالسرطان

إن تعاطي الكحول المزمن يزيد من خطر الإصابة بسرطان الفم والبلعوم والحنجرة والمريء والكبد. كما تشير الأدلة إلى زيادة طفيفة في خطر الإصابة بسرطان الثدي لدى النساء. ولم يتم تحديد مستوى عتبة لاستهلاك الكحول فيما يتعلق بالسرطان. ولا يبدو أن الكحول بحد ذاته مادة مسرطنة في معظم أنظمة الاختبار. ومع ذلك، فإن المستقبل الأساسي له، الأسيتالدهيد، يمكن أن يتلف الحمض النووي، كما يمكن أن يحدث ذلك مع أنواع الأكسجين التفاعلية التي تنتجها زيادة نشاط السيتوكروم بي 450. وتشمل العوامل الأخرى المتورطة في الارتباط بين الكحول والسرطان التغيرات في استقلاب حمض الفوليك والتأثيرات المعززة للنمو الناجمة عن الالتهاب المزمن.

تفاعلات الكحول والأدوية

يمكن أن يكون للتفاعلات بين الإيثانول والأدوية الأخرى تأثيرات سريرية مهمة ناجمة عن تغييرات في الحركية الدوائية أو الديناميكية الدوائية للدواء الثاني.

إن التفاعلات الدوائية الحركية الأكثر شيوعًا بين الكحول والدواء تتبع من زيادة إنزيمات استقلاب الدواء التي يسببها الكحول، كما هو موضح في الفصل 4. وبالتالي، فإن تناول الكحول لفترة طويلة دون الإضرار بالكبد يمكن أن يعزز التحول الحيوي الأيض للأدوية الأخرى. إن تحفيز إنزيمات السيتوكروم بي 450 الكبدية بوساطة الإيثانول مهم بشكل خاص فيما يتعلق بالأسيتامينوفين. إن الاستهلاك المزمن لثلاثة مشروبات أو أكثر يوميًا يزيد من خطر السمية الكبدية بسبب المستويات السامة أو حتى العلاجية العالية للأسيتامينوفين نتيجة لزيادة تحويل الأسيتامينوفين بوساطة بي 450 إلى مستقلبات كبدية سامة تفاعلية (انظر الشكل 4-5). تتطلب

لوائح إدارة الغذاء والدواء الأمريكية الحالية أن تحمل المنتجات التي لا تحتاج إلى وصفة طبية والتي تحتوي على الأستيامينوفين تحذيرًا حول العلاقة بين استهلاك الإيثانول والسمية الكبدية الناجمة عن الأستيامينوفين

على النقيض من ذلك، فإن الاستخدام الحاد للكحول يمكن أن يثبط عملية التمثيل الغذائي للأدوية الأخرى بسبب انخفاض نشاط الإنزيم أو انخفاض تدفق الدم إلى الكبد. تعد الفينوثيرابينات ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات والأدوية المهدئة والمنومة من أهم الأدوية التي تتفاعل مع الكحول من خلال هذه الآلية الدوائية.

كما أن التفاعلات الدوائية الديناميكية لها أهمية سريرية كبيرة. إن التثبيط الإضافي للجهاز العصبي المركزي الذي يحدث عندما يتم الجمع بين الكحول ومثبطات أخرى للجهاز العصبي المركزي، وخاصة المهدئات المنومة، هو الأكثر أهمية. كما يعمل الكحول على تعزيز التأثيرات الدوائية للعديد من الأدوية غير المهدئة، بما في ذلك موسعات الأوعية الدموية وعوامل خفض السكر عن طريق الفم.

CLINICAL PHARMACOLOGY OF ETHANOL

إن الكحول هو السبب وراء الإصابة بالأمراض والوفيات التي يمكن الوقاية منها أكثر من أي دواء آخر مجتمعاً باستثناء التبغ. وتشير الدراسات الوبائية إلى أن الرجال الذين تقل أعمارهم عن 65 عاماً تزداد مخاطرتهم بتناول أكثر من أربعة مشروبات في أي يوم واحد أو أكثر من 14 مشروباً في المتوسط أسبوعياً؛ وبالنسبة للنساء والرجال الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً فإن المخاطر تزداد بتناول أكثر من ثلاثة مشروبات في يوم واحد أو سبعة مشروبات في الأسبوع. وقد أدى البحث عن عوامل سببية محددة أو تحديد المتغيرات، المهينة المهمة لإدمان الكحول إلى نتائج مخيبة للآمال. إن نوع الشخصية، والضغط الحياتية الشديدة، والاضطرابات النفسية والقدرة التي يتبناها الوالدان ليست من المؤشرات الموثوقة لإدمان الكحول. ورغم أن العوامل البيئية تلعب دوراً واضحاً، فإن الأدلة تشير إلى وجود مساهمة جينية كبيرة في تطور إدمان الكحول. وليس من المستغرب أن يبدو أن تعدد الأشكال في نازعة هيدروجين الكحول ونازعة هيدروجين الأدهيد التي تؤدي إلى زيادة تراكم الأدهيد واحمرار الوجه المرتبط به والغثيان وانخفاض ضغط الدم تعمل على الحماية من إدمان الكحول. وقد ركزت تجارب رسم الخرائط الجينية على البروتينات التي ترسل إشارات عبر الغشاء والتي من المعروف أنها تتأثر بالإيثانول وعلى المكونات البروتينية لمسارات المكافأة في الدماغ. وقد تم التعرف على تعدد الأشكال المرتبطة بعدم الحساسية النسبية للكحول وبالتالي زيادة خطر إساءة استخدام الكحول في الجينات التي تشفر وحدة فرعية من مستقبلات وناقل السيروتونين، وأدينيل سيكليز، وقناة البوتاسيوم. ويثير الارتباط بين تعدد الأشكال في جين، M2 ومستقبل مسكاريني، GABAA، مستقبلات الأفيون والاستجابة للنايكسون إمكانية العلاج الدوائي الموجه بالجينات لإدمان الكحول.

MANAGEMENT OF ACUTE ALCOHOL INTOXICATION

إن الأفراد غير المتسامحين الذين يستهلكون الكحول بكميات كبيرة يصابون بتأثيرات نموذجية لجرعة زائدة حادة من العقاقير المهدئة المنومة إلى جانب التأثيرات القلبية الوعائية الموصوفة سابقاً (توسع الأوعية الدموية، تسرع القلب) وتهيج الجهاز الهضمي. ولأن

التسامح ليس مطلقاً، فحتى الأفراد الذين يعانون من الاعتماد المزمن على الكحول قد يصابون بتسمم حاد إذا استهلكوا كمية كافية من الكحول.

إن أهم الأهداف في علاج التسمم الحاد بالكحول هي منع الاكتئاب التنفسي الشديد واستنشاق القيء. وحتى مع مستويات الإيثانول المرتفعة للغاية في الدم، فإن البقاء على قيد الحياة أمر محتمل طالما يمكن دعم الجهاز التنفسي والقلب والأوعية الدموية. ويبلغ متوسط تركيز الكحول في الدم في الحالات المميتة أكثر من 400 ملغ/ديسيلتر؛ ومع ذلك، فإن الجرعة المميتة من الكحول تختلف بسبب درجات مختلفة من التحمل.

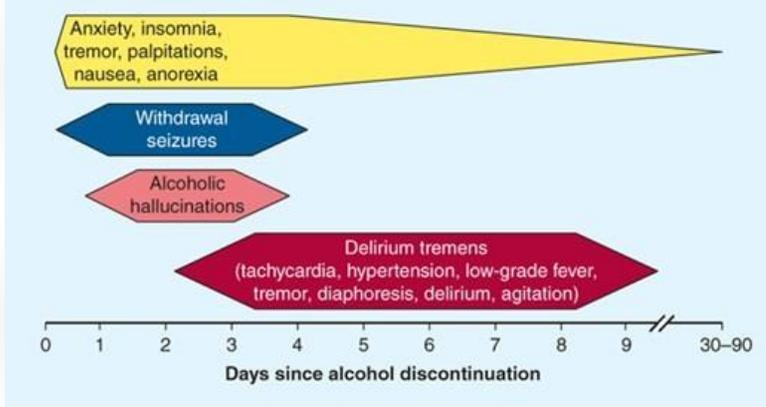
غالبًا ما تحتاج اختلالات توازن الإلكتروليت إلى تصحيح، وقد تتطلب التغييرات الأيضية علاج نقص سكر الدم والحمض الكيتوني عن طريق إعطاء الجلوكوز. يتم إعطاء الثيامين للحماية من متلازمة فيرنيك كورساكوف. يجب أيضًا على المرضى الذين يعانون من الجفاف والقيء تلقي محاليل الإلكتروليت. إذا كان القيء شديدًا، فقد تكون هناك حاجة إلى كميات كبيرة من البوتاسيوم طالما أن وظائف الكلى طبيعية.

MANAGEMENT OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME

يؤدي التوقف المفاجئ عن تناول الكحول لدى الفرد المدمن على الكحول إلى متلازمة مميزة تتمثل في الانفعال الحركي والقلق والأرق وانخفاض عتبة النوبات. وعادة ما تكون شدة المتلازمة متناسبة مع درجة ومدة تعاطي الكحول. ومع ذلك، يمكن تعديل ذلك بشكل كبير باستخدام مهدئات أخرى وكذلك من خلال العوامل المرتبطة (مثل مرض السكري والإصابة). وفي أخف أشكاله، تحدث متلازمة انسحاب الكحول التي تشمل زيادة النبض وضغط الدم والرعشة والقلق والأرق بعد 6-8 ساعات من التوقف عن تناول الكحول (الشكل 2-23). وعادة ما تقل هذه التأثيرات في غضون يوم أو يومين، على الرغم من أن بعضها، مثل القلق واضطرابات النوم، يمكن ملاحظتها بمستويات متناقصة لعدة أشهر. وفي بعض المرضى، تحدث ردود فعل حادة أكثر شدة، مع نوبات انسحاب أو هلاوس، كحولية خلال أول 1-5 أيام من الانسحاب. ويعد انسحاب الكحول أحد الأسباب الأكثر شيوعًا للنوبات لدى البالغين. بعد عدة أيام قد يصاب الأفراد بمتلازمة الهذيان الارتعاشي، والتي تتميز بالهذيان، والانفعال، وعدم استقرار الجهاز العصبي اللاإرادي، والحمى المنخفضة الدرجة، والتعرق.

الشكل 2-23

المسار الزمني للأحداث أثناء متلازمة الانسحاب من الكحول. العلامات والأعراض التي تظهر في وقت مبكر هي القلق والأرق والرعشة والخفقان والغثيان وفقدان الشهية وكذلك (في المتلازمات الشديدة) الهلوسة والنوبات. يتطور الهذيان الارتعاشي عادة بعد 48-72 ساعة من التوقف عن تناول الكحول. يمكن أن تستمر الأعراض المبكرة (القلق والأرق وما إلى ذلك) بشكل أخف لعدة أشهر بعد التوقف عن تناول الكحول.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الهدف الرئيسي للعلاج الدوائي في فترة الانسحاب من الكحول هو منع النوبات والهذيان وعدم انتظام ضربات القلب. يجب استعادة توازن البوتاسيوم والمغنيسيوم والفوسفات بأسرع ما يمكن بما يتفق مع وظائف الكلى. يتم البدء في علاج الثيامين في جميع الحالات. لا يحتاج الأفراد الذين يعانون من انسحاب خفيف من الكحول إلى أي مساعدة دوائية أخرى.

إن العلاج الدوائي المحدد لإزالة السموم في الحالات الأكثر شدة يتضمن مبدئين أساسيين: استبدال الكحول بعقار مهدئ أو منوم، تطويل المفعول ثم تقليل جرعة العقار تطويل المفعول تدريجيًا ("التناقص التدريجي"). وبسبب هامش الأمان الواسع الذي تتمتع به فإن البنزوديازيبينات هي المفضلة. تتمتع البنزوديازيبينات طويلة المفعول، بما في ذلك الكلورديازيبوكسيد والديازيبام، بميزة أنها تتطلب جرعات أقل تكرارًا. نظرًا لأن مستقلباتها النشطة دوائيًا يتم التخلص منها ببطء، فإن العقاقير طويلة المفعول توفر تأثيرًا مدمجًا للتناقص التدريجي. من عيوب العقاقير طويلة المفعول أنها ومستقلباتها النشطة قد تتراكم، وخاصة في المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكبد. تتحول العقاقير قصيرة المفعول مثل لورازيبام وأوكسازيبام بسرعة إلى مستقلبات غير نشطة قابلة للذوبان في الماء لن تتراكم، ولهذا السبب فإن العقاقير قصيرة المفعول مفيدة بشكل خاص في مرضى الكحول المصابين بأمراض الكبد. يمكن إعطاء البنزوديازيبينات عن طريق الفم في الحالات الخفيفة أو المتوسطة، أو عن طريق الحقن للمرضى الذين يعانون من ردود فعل انسحاب أكثر شدة.

بعد علاج متلازمة الانسحاب من الكحول بشكل حاد، يجب تقليل جرعات الأدوية المهدئة والمنومة ببطء على مدى عدة أسابيع. لا يمكن تحقيق إزالة السموم بالكامل بمجرد بضعة أيام من الامتناع عن الكحول. قد تكون هناك حاجة لعدة أشهر لاستعادة وظائف الجهاز العصبي الطبيعية، وخاصة النوم.

TREATMENT OF ALCOHOLISM

بعد إزالة السموم، يعمل العلاج النفسي الاجتماعي، سواء في برامج إعادة التأهيل المكثفة للمرضى الداخليين أو الخارجيين، كعلاج أساسي لإدمان الكحول. غالبًا ما تتعايش مشاكل نفسية أخرى، وأشهرها اضطرابات الاكتئاب أو القلق، مع إدمان الكحول، وإذا لم يتم علاجها، فقد تساهم في ميل مدمني الكحول الذين تم إزالة السموم منهم إلى الانتكاس. يمكن أن يساعد علاج هذه الاضطرابات المصاحبة بالاستشارة والأدوية في تقليل معدل الانتكاس لمرضى الكحول.

حصلت ثلاثة أدوية - نالتريكسون، وأكامبروسيت، وديسلفرام - على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية كعلاج مساعد لإدمان الكحول.

نالتريكسون

إن عقار نالتريكسون، وهو مضاد أفيوني طويل المفعول نسبيًا، يجب مستقبلات الأفيونيات (انظر الفصل 31). وقد ثبت أن عقار نالتريكسون بمفرده وبلاشتراك مع الاستشارة السلوكية، في عدد من التجارب قصيرة الأمد (12 إلى 16 أسبوعًا) الخاضعة للتحكم الوهمي، يقلل من معدل الانتكاس إلى إدمان الشرب أو الكحول ويقلل من الرغبة الشديدة في تناول الكحول، وخاصة في المرضى الذين لديهم معدلات عالية من الالتزام بعقار نالتريكسون. وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء على عقار نالتريكسون لعلاج إدمان الكحول. ويبدو أن عقار نالميفين، وهو مضاد أفيوني آخر، له تأثيرات مماثلة في اضطراب تعاطي الكحول، ولكن لم توافق عليه إدارة الغذاء والدواء بعد لهذا الغرض.

يؤخذ عقار نالتريكسون عادة مرة واحدة يوميًا بجرعة فموية مقدارها 50 مجم لعلاج إدمان الكحول. كما أن التركيبة ذات الإطلاق الممتد التي تُعطى كحقنة عضلية مرة كل 4 أسابيع فعالة أيضًا. يمكن أن يسبب العقار سمية كبدية مرتبطة بالجرعة ويجب استخدامه بحذر في المرضى الذين يعانون من نشاط مرتفع لأنزيمات ناقلة الأمين في المصل. يجب تجنب الجمع بين عقار نالتريكسون وعقار ديسلفرام، حيث أن كلا العقارين من السموم المحتملة للكبد. يؤدي إعطاء عقار نالتريكسون للمرضى الذين يعتمدون جسديًا على المواد الأفيونية إلى تسريع متلازمة الانسحاب الحادة، لذلك يجب أن يكون المرضى خاليين من المواد الأفيونية قبل بدء العلاج بالنالتريكسون. يمنع عقار نالتريكسون أيضًا التأثيرات المسكنة العلاجية للجرعات المعتادة من المواد الأفيونية.

أكامبروسيت

لقد تم استخدام عقار أكامبروسيت في أوروبا لسنوات عديدة لعلاج إدمان الكحول، وقد تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية. ومثله كمثل الإيثانول، فإن عقار أكامبروسيت له العديد من التأثيرات الجزيئية بما في ذلك التأثيرات على مستقبلات الغلوتامات، والسيروتونين، والنورادرينالين، والدوبامين. ولعل أفضل تأثيراته المميزة هي أنه يعمل كمضاد ضعيف لمستقبلات GABA، وفي التجارب السريرية الأوروبية، نجح عقار أكامبروسيت في خفض معدلات الانتكاس على GABA. ومنشط لمستقبلات NMDA المدى القصير والطويل (أكثر من 6 أشهر) عند دمجه مع العلاج النفسي. ومع ذلك، في تجربة أمريكية كبيرة قارنت بين عقار لم يظهر عقار أكامبروسيت تأثيرًا، (COMBINE دراسة) أكامبروسيت والنالتريكسون والعلاج المشترك بالأكامبروسيت والنالتريكسون مهمًا إحصائيًا بمفرده أو بلاشتراك مع النالتريكسون.

يتم تناول أكامبروسيت على شكل قرص أو قرصين مغلفين معويًا بجرعة 333 مجم ثلاث مرات يوميًا. يتم امتصاصه بشكل سيء، كما يقلل الطعام من امتصاصه بشكل أكبر. يتم توزيع أكامبروسيت على نطاق واسع ويتم التخلص منه عن طريق الكلى. لا يبدو أنه يشارك في تفاعلات الأدوية. الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي الجهاز الهضمي (الغثيان والقيء والإسهال) والطفح الجلدي. لا ينبغي استخدامه في المرضى الذين يعانون من ضعف شديد في الكلى.

ديسفلغرام

يعمل الديسفلغرام عن طريق تثبيط إنزيم ألدهيد ديهيدروجينيز. يتم استقلاب الكحول كالمعتاد، ولكن الأسيتالدهيد يتراكم. وبالتالي يسبب الديسفلغرام انزعاجاً شديداً لدى المرضى الذين يشربون المشروبات الكحولية. لا يؤثر الديسفلغرام بمفرده كثيراً، ولكن الاحمرار والصداع النابض والغثيان والقيء والتعرق وانخفاض ضغط الدم والارتباك تحدث في غضون بضع دقائق بعد أن يشرب الشخص الذي يتناول الديسفلغرام الكحول. قد تستمر التأثيرات لمدة 30 دقيقة في الحالات الخفيفة أو عدة ساعات في الحالات الشديدة. نظراً لانخفاض الالتزام بعلاج الديسفلغرام ولأن الأدلة من التجارب السريرية على فعاليته ضعيفة، لم يعد الديسفلغرام يستخدم بشكل شائع.

يتم امتصاص عقار ديسفلغرام بسرعة وبشكل كامل من الجهاز الهضمي، ومع ذلك، يلزم فترة 12 ساعة حتى يبدأ مفعوله الكامل. ويتم التخلص منه ببطء، وقد يستمر مفعوله لعدة أيام بعد آخر جرعة. يثبط العقار عملية التمثيل الغذائي للعديد من العوامل العلاجية الأخرى، بما في ذلك الفينيتوين ومضادات التخثر الفموية والإيزونيازيد. لا ينبغي تناوله مع الأدوية التي تحتوي على الكحول، بما في ذلك الأدوية التي لا تحتاج إلى وصفة طبية مثل تلك المدرجة في الجدول 3-64. يمكن أن يسبب عقار ديسفلغرام زيادات طفيفة في إنزيمات الترانساميناس الكبدية. لم يتم إثبات سلامته أثناء الحمل.

أدوية أخرى

وقد أظهرت العديد من العقاقير الأخرى فعاليتها في الحفاظ على الامتناع عن تناول الكحول والحد من الرغبة الشديدة في تناوله لدى مدمني الكحول المزمنين، على الرغم من عدم موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على استخدام أي منها حتى الآن. وتشمل هذه العقاقير مضادات الاختلاج (توبيراميت، وجابانتين، وفالبروات، انظر الفصل 24)؛ والباكوفين، وهو منشط لمستقبلات جابابين يستخدم كمضاد للتشنجات (انظر الفصل 27). وتشير الدراسات التي أجريت على الفارينيكين (انظر الفصل 7) إلى أن هذا العقار المنشط للنيكوتين يمكن أن يقلل من الإفراط في تناول الكحول لدى الفئران. وقد أسفرت التجارب السريرية التي أجريت على مثبطات انظر الفصل 3) HT3 والأونداناسيترون، وهو منشط لمستقبلات 5 (انظر الفصل 30، SSRIs) إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية عن نتائج سلبية بشكل عام، ولكنها أشارت إلى أن هذه العقاقير قد تكون مفيدة في بعض الفئات الفرعية من المرضى. وبناءً على (62) ومستقبلات عامل CB1 الأدلة المستمدة من أنظمة النماذج، تُبذل جهود لاستكشاف العوامل التي تعدل مستقبلات الكانابينويد، فضلاً عن العديد من الأهداف المحتملة الأخرى. وقد ثبت أن عقار ريمونابانت، GABA إطلاق الكورتيكوتروپين وأنظمة مستقبلات يعمل على قمع السلوكيات المرتبطة بالكحول في النماذج الحيوانية، ويجري اختباره في التجارب، CB1 وهو مضاد لمستقبلات والسيبرولاكتون في النماذج الحيوانية وكذلك في (CBD) السريرية لإدمان الكحول. كما أجريت مؤخراً دراسات إيجابية على الكانابينويد التجارب السريرية.

PHARMACOLOGY OF OTHER ALCOHOLS

تستخدم الكحولات الأخرى المرتبطة بالإيثانول على نطاق واسع كمذيبات صناعية، وتسبب أحياناً تسمماً شديداً. ومن بين هذه الكحولات، يعد الميثانول وإيثيلين جليكول اثنين من أكثر أسباب التسمم شيوعاً. يعد الكحول الأيزوبروبي (الإيزوبروبانول، الكحول المحمر) كحولاً آخر يتم تناوله أحياناً عندما لا يتوفر الإيثانول. ويسبب غيبوبة وتهيجاً في الجهاز الهضمي والغثيان والقيء، ولكنه لا يرتبط عادةً بإصابة الشبكية أو الكلى.

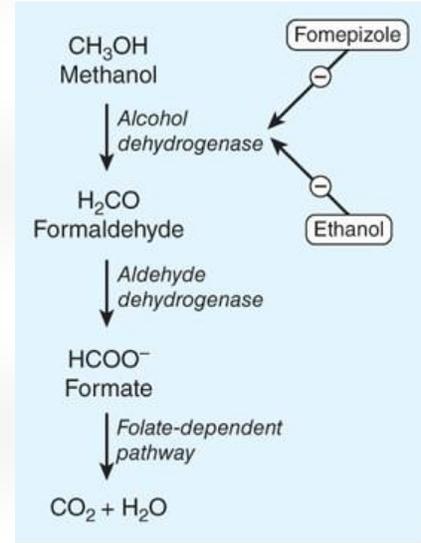
METHANOL

يستخدم الميثانول (كحول الميثيل، كحول الخشب) على نطاق واسع في الإنتاج الصناعي للمركبات العضوية الاصطناعية وكمكون للعديد من المذيبات التجارية. وفي المنزل، يوجد الميثانول في أغلب الأحيان في صورة "حرارة معلبة" أو في منتجات غسيل الزجاج الأمامي للسيارات. وتحدث حالات التسمم نتيجة الابتلاع العرضي للمنتجات التي تحتوي على الميثانول أو عند تناوله عن طريق الخطأ كبديل للإيثانول.

يمكن امتصاص الميثانول من خلال الجلد أو من الجهاز التنفسي أو الجهاز الهضمي ثم يتم توزيعه في مياه الجسم. الآلية الأساسية للتخلص من الميثانول في البشر هي الأكسدة إلى الفورمالديهايد وحمض الفورميك وثاني أكسيد الكربون (الشكل 23-3)

الشكل 23-3

يتم تحويل الميثانول إلى المستقلبات السامة الفورمالديهايد والفورمات بواسطة كحول ديهيدروجينيز وألدهيد ديهيدروجينيز. من خلال تثبيط كحول ديهيدروجينيز، يقلل الفوميبيزول والإيثانول من تكوين المستقلبات السامة.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

تظهر الأنواع الحيوانية تباينًا كبيرًا في الجرعات المميتة المتوسطة من الميثانول. والواقع أن القابلية الخاصة للتسمم بالميثانول لدى البشر ترجع إلى عملية التمثيل الغذائي للفورمات والفورمالديهايد، وليس إلى الميثانول نفسه. ونظرًا لأن تحويل الميثانول إلى نواتج أبيضه السامة بطيء نسبيًا، فغالبًا ما يكون هناك تأخير يتراوح بين 6 إلى 30 ساعة قبل ظهور التسمم الشديد.

إن النتائج الجسدية في التسمم المبكر بالميثانول غير محددة عمومًا، مثل السكر والتهاب المعدة وارتفاع الفجوة الأسمولية (انظر الفصل 58). وفي الحالات الشديدة، قد تكون رائحة الفورمالديهايد موجودة في التنفس أو في البول. وبعد فترة تأخير، تظهر الأعراض الأكثر تميزًا في التسمم بالميثانول - اضطراب الرؤية - جنبًا إلى جنب مع الحمض الأيضي للفجوة الأنيونية. وغالبًا ما يوصف اضطراب الرؤية بأنه "مثل الشعور بالتواجد في عاصفة ثلجية" ويمكن أن يتطور إلى العمى. وقد يتم الكشف عن التغيرات في شبكية العين أحيانًا عند الفحص، ولكن هذه التغيرات عادة ما تكون متأخرة. يشير تطور ببطء القلب والغيبوبة المطولة والنوبات والحمض المقاوم إلى تشخيص سيئ. والسبب في الوفاة في الحالات المميتة هو التوقف المفاجئ للتنفس. ويتطلب تركيز الميثانول في المصل أعلى من 20 مجم / ديسيلتر العلاج، ويعتبر التركيز أعلى من 50 مجم / ديسيلتر خطيرًا بما يكفي لتتطلب غسيل الكلى. تعد مستويات فورمات المصل مؤشرًا أفضل على الأمراض السريرية ولكنها غير متاحة على نطاق واسع.

العلاج الأول للتسمم بالميثانول، كما هو الحال في جميع حالات التسمم بالجرعة، هو دعم التنفس. هناك ثلاث طرق محددة لعلاج التسمم الشديد بالميثانول: قمع التمثيل الغذائي بواسطة كحول ديهيدروجينيز للمنتجات السامة، وغسيل الكلى لتعزيز إزالة الميثانول ومنتجاته السامة، والقلوية لمكافحة الحمض الأيضي.

الإنزيم المسؤول بشكل رئيسي عن أكسدة الميثانول في الكبد هو كحول ديهيدروجينيز (انظر الشكل 23-3). فومبيزول، وهو كحول

مثبط ديهيدروجينيز، معتمد لعلاج التسمم بالميثانول وإيثيلين جليكول. يتم إعطاؤه عن طريق الوريد بجرعة تحميل 15 مجم / كجم تليها 10 مجم / كجم كل 12 ساعة لمدة 48 ساعة ثم 15 مجم / كجم كل 12 ساعة بعد ذلك حتى ينخفض مستوى الميثانول في المصل إلى أقل من 20-30 مجم / ديسيلتر. تعتمد زيادة الجرعة بعد 48 ساعة على الأدلة التي تثبت أن الفومبيزول يحفز بسرعة عملية التمثيل الغذائي الخاصة به بواسطة نظام السيتوكروم بي 450. يتم إعطاء الفومبيزول للمرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى بشكل متكرر (بعد 6 ساعات من جرعة التحميل وكل 4 ساعات بعد ذلك) يبدو أن الفومبيزول آمن أثناء فترة قصيرة من تناوله لعلاج التسمم بالميثانول أو الإيثيلين جليكول. الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي الحرق في موقع الحقن والصداع والغثيان والدوار. يعد الإيثانول الوريدي بديلاً للفومبيزول. يتمتع بتقارب أعلى من الميثانول مع كحول ديهيدروجينيز؛ وبالتالي، فإن تشبع الإنزيم بالإيثانول يقلل من إنتاج الفورمات. يستخدم الإيثانول عن طريق الوريد لعلاج التسمم بالميثانول والإيثيلين جليكول. تتطلب الخصائص المعتمدة على الجرعة لاستقلاب الإيثانول وتقلب استقلاب الإيثانول مراقبة متكررة لمستويات الإيثانول في الدم لضمان تركيز الكحول المناسب.

في حالات التسمم الشديد، يمكن استخدام غسيل الكلى (الذي تمت مناقشته في الفصل 58) لإزالة كل من الميثانول والفورمات من الدم. يتم اتخاذ إجراءين آخرين بشكل شائع. بسبب الحمض الأضي العميق في التسمم بالميثانول، غالبًا ما يكون العلاج بالبكتريونات ضروريًا. نظرًا لأن الأنظمة المعتمدة على حمض الفوليك مسؤولة عن أكسدة حمض الفورميك إلى ثاني أكسيد الكربون في البشر (انظر الشكل 23-3)، غالبًا ما يتم إعطاء الفولينيك وحمض الفوليك للمرضى المسمومين بالميثانول، على الرغم من أن هذا لم يتم اختباره بالكامل في الدراسات السريرية.

ETHYLENE GLYCOL

، كمبادلات حرارية، وفي تركيبات مانع التجمد (CH_2OHCH_2OH) تُستخدم الكحولات متعددة الهيدروكسيل مثل إيثيلين جليكول، ومكذيبيات صناعية. ينجذب الأطفال الصغار والحيوانات أحيانًا إلى الطعم الحلو لإيثيلين جليكول، ونادراً ما يتم تناوله عمدًا كبديل للإيثانول أو في محاولة الانتحار. على الرغم من أن إيثيلين جليكول نفسه غير ضار نسبيًا ويتم التخلص منه عن طريق الكلى، إلا أنه يتم استقلابه إلى ألدهيدات وأكسالات سامة.

تحدث ثلاث مراحل لتسمم الإيثيلين جليكول. فخلال الساعات القليلة الأولى بعد تناوله، يحدث إثارة مؤقتة يتبعها تثبيط للجهاز العصبي المركزي. وبعد تأخير يتراوح بين 4 إلى 12 ساعة، يتطور الحمض الأضي الشديد نتيجة لتراكم نواتج الأيض الحمضية واللاكتات. وأخيرًا، يحدث ترسب بلورات الأكسالات في الأنابيب الكلوية، يليه قصور كلوي متأخر. والمفتاح لتشخيص التسمم بالإيثيلين جليكول هو التعرف على الحمض الفجوي الأنبيوني، والفجوة الأسمولية، وبلورات الأكسالات في البول لدى مريض لا يعاني من أعراض بصرية.

كما هو الحال مع التسمم بالميثانول، فإن الفومبيزول المبكر هو العلاج القياسي للتسمم بالإيثيلين جليكول. يبدأ العلاج الوريدي بالفومبيزول على الفور، كما هو موضح أعلاه للتسمم بالميثانول، ويستمر حتى ينخفض تركيز الإيثيلين جليكول في مصل المريض إلى

ما دون عتبة سامة (20-30 مجم / ديسيلتر). يعد الإيثانول الوريدي بديلاً للفومبيزول في التسمم بالإيثيلين جليكول. يزيل غسيل الكلى بشكل فعال الإيثيلين جليكول ومستقلباته السامة ويوصى به للمرضى الذين يعانون من تركيز الإيثيلين جليكول في المصل فوق 50 مجم / ديسيلتر، وحمض أبيض كبير، وضعف كلوي كبير. قلل الفومبيزول من الحاجة إلى غسيل الكلى، وخاصة في المرضى الذين يعانون من حموضة أقل حدة ووظائف كلوية سليمة.

(eg, chlordiazepoxide, diazepam, lorazepam)	agonists that facilitate GABA-mediated activation of GABA _A receptors	acute ethanol withdrawal syndrome	
• Thiamine (vitamin B ₁)	Essential vitamin required for synthesis of the coenzyme thiamine pyrophosphate	Administered to patients suspected of having alcoholism (those exhibiting acute alcohol intoxication or alcohol withdrawal syndrome) to prevent Wernicke-Korsakoff syndrome	Administered parenterally • <i>Toxicity</i> : None • <i>Interactions</i> : None

DRUGS USED IN CHRONIC ALCOHOLISM

• Naltrexone	Nonselective competitive antagonist of opioid receptors	Reduced risk of relapse in individuals with alcoholism	Available as an oral or long-acting parenteral formulation • <i>Toxicity</i> : GI effects and liver toxicity; will precipitate a withdrawal reaction in individuals physically dependent on opioids and will prevent the analgesic effect of opioids
• Acamprosate	Poorly understood NMDA receptor antagonist and GABA _A agonist effects	Reduced risk of relapse in individuals with alcoholism	<i>Toxicity</i> : GI effects and rash
• Disulfiram	Inhibits aldehyde dehydrogenase, resulting in aldehyde accumulation during ethanol ingestion	Deterrent to drinking in individuals with alcohol dependence; rarely used	<i>Toxicity</i> : Little effect alone but severe and potentially dangerous flushing, headache, nausea, vomiting, and hypotension when combined with ethanol

DRUGS USED IN ACUTE METHANOL OR ETHYLENE GLYCOL TOXICITY

• Fomepizole	Inhibits alcohol dehydrogenase, prevents conversion of methanol and ethylene glycol to toxic metabolites	Methanol and ethylene glycol poisoning	Orphan drug • <i>Toxicity</i> : Headache, nausea, dizziness, rare allergic reactions
---------------------	---	--	--

• *Ethanol*: Higher affinity than methanol or ethylene glycol for **alcohol** dehydrogenase; used to reduce metabolism of methanol and ethylene glycol to toxic products

وقد أظهر هذا الشاب علامات وأعراضاً كلاسيكية للتسمم الكحولي الحاد، وهو ما يؤكد تركيز الكحول في الدم. ولا نعلم من الحالة ما إذا كان المريض متسامحاً مع تأثيرات الكحول، ولكننا نلاحظ أن تركيز الكحول في دمه كان في النطاق المमित بالنسبة للفرد غير المتسامح. ومن المرجح أن الوفاة نجمت عن انهيار الجهاز التنفسي والقلب والأوعية الدموية قبل العلاج الطبي، والذي تعقد بسبب التهاب رئوي كيميائي ثانوي لاستنشاق القيء. ويشمل علاج التسمم الكحولي الحاد الرعاية الداعمة القياسية للمجرى الهوائي والأهم من ذلك، يتم إدخال أنبوب في القصبة الهوائية، وإزالة القيء، وبدء. (انظر الفصل 58، "ABCs") والتنفس والدورة الدموية. التنفس الصناعي. ويتم الحصول على وصول وريدي واستخدامه لإعطاء الجلوكوز والثيامين، فضلاً عن الإلكتروليتات والفيتامينات وإذا تلقى فرد شاب يتمتع بصحة جيدة في وقت مناسب الرعاية الطبية، فمن المرجح أن تكون الرعاية الداعمة فعالة للغاية. ومع تعافي المريض، من المهم أن يكون يقطاً لعلامات وأعراض متلازمة الانسحاب من الكحول. (بالنسبة لحالة تتعلق بإدمان الكحول Nejad SH et al: Case 392012: A man with alcoholism, recurrent seizures, and agitation. N Engl J Med 2013; 368:1163)

REFERENCES

359:715؛2008. مجلة الطب الإنجليزية. عقار نالتريكسون لعلاج إدمان الكحول. [PubMed: 18703474]

أنطون آر إف وآخرون: العلاجات الدوائية المشتركة والتدخلات السلوكية لعلاج إدمان الكحول: دراسة كومبين: تجربة عشوائية محكمة. مجلة الجمعية الطبية الأمريكية 2006؛ 295: 2003 [PubMed: 16670409]

360:2216؛2009. مجلة الطب الإنجليزي. برنت جيه: فومبيزول لعلاج التسمم بالإيثيلين جليكول والميثانول. [PubMed: 19458366]

Brodie MS et al: تفاعلات الإيثانول مع قنوات البوتاسيوم المعتمدة على الكالسيوم. Alcohol Clin Exp Res 200731:1625؛. [PubMed: 17850640]

تشان إل إن، أندرسون جي دي: التفاعلات الدوائية الحركية والدوائية الديناميكية مع الإيثانول (الكحول). كلين فارماكوكينيت <https://www.cdccgov/ncbddd/fasd/>. مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها: اضطراب طيف الكحول الجنيني

201453:1115؛. [PubMed: 25267448]

Chen YC et al: تعدد أشكال جينات استقلاب الإيثانول وإدمان الكحول: ارتباط الاختلافات الأليلية بالعواقب الحركية الدوائية: الدوائية Chem Biol Interact 20092 :178 ؛ [PubMed: 19014920]

كعلاج دوائي واعد لإدمان الكحول: أدلة ما قبل ،CB1 كولومبوجي وآخرون: عقار ريمونابانت، وهو مضاد لمستقبلات الكانابينويد السريرية. مول نيوروبيول 2007؛102:36 [PubMed: 17952655]

Crabbe JC et al: الجينات المرتبطة بالكحول: مساهمات من الدراسات التي أجريت على الفئران المعدلة وراثيًا Addict Biol 2006195 :11 ؛ [PubMed: 16961758]

Edenberg HJ: علم الوراثة في عملية التمثيل الغذائي للكحول: دور متغيرات إنزيم نازعة هيدروجين الكحول وإنزيم نازعة هيدروجين: الأدهيد Alcohol Res Health 200730:5؛ [PubMed: 17718394]

Farokhnia M et al: Spironolactone as a prospective new drugcotherapy for alcohol-example disorder: convergent evidence from moused and human studies. Mol Psychiatry 2022;27:4642. [PubMed: 36123420]

Hendricson AW et al: يشكل أساسًا لفرط الاستثارة الناتج عن NmethylDaspartate التنشيط المشبكي الشاذ لمستقبلات الإيثانول J Pharmacol Exp Ther 2007321:60؛ [PubMed: 17229881]

والتهام، ماساتشوستس UpToDate. جونسون بي ايه: العلاج الدوائي لاضطراب تعاطي الكحول. في: سايتزر (المحرر) <http://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapyforalcoholusedisorder>

جونسون بي ايه: تحديث بشأن العلاجات العصبية الدوائية لإدمان الكحول: الأساس العلمي والنتائج السريرية. بيوكيم فارماكول 200875:34؛ [PubMed: 17880925]

جوناس دي وآخرون: العلاج الدوائي للبالغين الذين يعانون من اضطرابات تعاطي الكحول في العيادات الخارجية. مراجعة منهجية وتحليل تلوي JAMA 2014311:1889؛ [PubMed: 24825644]

كارولي إتش سي: القنب ومحور الميكروبيوتا الدماغية: التأثيرات الناشئة للقنب والتطبيقات المحتملة على اضطرابات تعاطي الكحول.
Alcohol Clin Exp Res 202044:340. [PubMed: 31803950]

y AL: Alcohol and cardiovascular diseases. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009;7:499. [PubMed: 19419257]

JA, Mullins ME: Toxic alcohols. N Engl J Med 2018;378:270. [PubMed: 29342392]

Lepik KJ et al: الأحدث الضارة المرتبطة بالأدوية المضادة للتسمم بالميثانول والإيثيلين جليكول: مقارنة بين الإيثانول.
Ann Emerg Med 200953:439. [PubMed: 18639955]

Lobo IA, Harris RA: والكحول GABA(A) مستقبلات. Pharmacol Biochem Behav 200890:90. [PubMed:
18423561]

مان كيه وآخرون: أكامروسيت: النتائج الأخيرة واتجاهات البحث المستقبلية.
Alcohol Clin Exp Res 200832:1105. [PubMed: 18540918]

Mayfield RD et al: العوامل الوراثية المؤثرة على الاعتماد على الكحول. Br J Pharmacol 2008275 :154. [PubMed:
18362899]

Mitchell JM: Varenicline يقلل من استهلاك الكحول لدى المدخنين الذين يشربون بكثرة. Psychopharmacology (Berl)
2012299 :223. [PubMed: 22547331]

المعاهد الوطنية للصحة: المعهد الوطني لإساءة استخدام الكحول وإدمان الكحول
http://www.nia.nih.gov/

O'Keefe JH et al: الكحول وصحة القلب والأوعية الدموية: السيف ذو الحدين. J Am Coll Cardiol 2007;50:1009.
[PubMed: 17825708]

أولسون كي آر وآخرون (المحررون): التسمم والجرعات الزائدة من المخدرات، الطبعة الثامنة، ماكجرو هيل، 2021.

تأثير الفارينيكلين على استهلاك الإيثانول المشابه للشرب لدى الفئران لا يعتمد على مستقبلات الأستيل كولين.
Neurosci Lett
2016633:235. [PubMed: 27693436]

iber's Letter: Alcohol and drug interactions. Chart 351106. Prescribers Lett 2019;26:64.

Qiang M et al: العلاج المزمّن المتقطع بالإيثانول يغير بشكل انتقائي التعبير عن سطح وحدة مستقبل N-methylaspartate في الخلايا العصبية القشرية المزروعة. Mol Pharmacol 2007;72:95. [PubMed: 17440117]

Saitz R: الأدوية المستخدمة لعلاج اضطراب تعاطي الكحول والتنبؤ بالانسحاب الشديد. JAMA

2018;320:766. [PubMed:30167678] Seitz HK, Stickel F: الآليات الجزيئية للسرطان الناجم عن

الكحول. Nat Rev Cancer 2007;7:599. [PubMed:17646865]

Srisurapanont M, Jarusuraisin N: قاعدة بيانات. Cochrane Syst Rev 2005;1:CD001867.

Wolf FW, Heberlein U: نماذج اللافقاريات لتعاطي المخدرات. J Neurobiol 2003;34:161. [PubMed: 12486703]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 24: الأدوية المضادة للصرع

مايكل أ. روجاوسكي

CASE STUDY

دراسة الحالة

امرأة تبلغ من العمر 23 عامًا تذهب لاستشارة بشأن أدويتها المضادة للصرع. قبل سبع سنوات، أصيبت هذه الشابة التي كانت تتمتع بصحة جيدة بنوبة تشنجية ارتجاجية في المنزل. تم نقلها على وجه السرعة إلى قسم الطوارئ، وفي ذلك الوقت كانت في حالة يقظة ولكنها اشتكت من صداع. وصف لها طبيب أعصاب استشاري عقار ليفاتيراسيتام بجرعة 500 مجم مرتين يوميًا. بعد أربعة أيام، أظهر تخطيط كهربية الدماغ موجات حادة نادرة في الفص الصدغي الأيمن. كان التصوير بالرنين المغناطيسي طبيعيًا. بعد عام واحد من هذه النوبة، لم يتغير تخطيط كهربية الدماغ المتكرر، وتم زيادة جرعة ليفاتيراسيتام إلى 1000 مجم مرتين يوميًا. لم تظهر على المريضة أي آثار جانبية عند هذه الجرعة. في سن 21 عامًا، أصيبت بنوبة تشنجية ارتجاجية ثانية أثناء دراستها في الكلية. كشفت المناقشة مع زميلتها في السكن في ذلك الوقت أنها عانت مؤخرًا من نوبتين من الوعي المتغير لمدة دقيقة إلى دقيقتين مع لعق الشفاه (ضعف الوعي البؤري)

نوبة، كانت تسمى سابقًا نوبة جزئية معقدة). أظهر تخطيط كهربية الدماغ المتكرر طفرات عرضية في الجزء الصدغي الأيمن. ما هي إحدى الاستراتيجيات الممكنة للسيطرة على أعراضها الحالية؟

الصرع هو اضطراب مزمن في وظائف المخ يتميز بحدوث نوبات متكررة وغير متوقعة. يعاني حوالي 1% من سكان العالم من الصرع، وهو رابع أكثر اضطراب عصبي شيوعًا بعد الصداع النصفي والسكتة الدماغية ومرض الزهايمر. النوبات التي تحدث لدى الأشخاص المصابين بالصرع هي تغيرات مؤقتة في السلوك أو الإحساس أو الوعي ناجمة عن تفرغ كهربائي غير طبيعي ومتزامن في المخ. العديد من حالات الصرع هي نتيجة لتلف في المخ، كما يحدث في إصابات الدماغ الرضحية أو السكتة الدماغية أو العدوى، بينما في حالات أخرى، يحدث الصرع بسبب ورم في المخ أو آفة نمائية مثل تشوه قشري أو وعائي؛ يشار إلى هذه الصرع على أنها أعراضية. في حالات أخرى يُعتقد أن العوامل الوراثية هي السبب الجذري. في معظم الحالات، يكون الوراثة معقدة (قليلة الجينات أو متعددة الجينات)؛ نادرًا ما يمكن تحديد عيب في جين واحد. وقد أُطلق على الصرع الوراثي الذي تكون فيه النوبات هي المظهر السريري الوحيد ولا يوجد فيه أي (IGE) خلل بنيوي أو أيضي يمكن التعرف عليه اسم الصرع مجهول السبب. وقد استُخدم مصطلح الصرع المعمم مجهول السبب بالتزامن مع الصرع المعمم مع إفرازات تخطيط كهربية الدماغ الثنائية بما في ذلك صرع الغياب الطفولي، والصرع الرمعي العضلي عند الأطفال، والصرع الغائب عند الأطفال، والنوبات التوتيرية الرمعية المعقدة وحدها (التي كانت تُعرف سابقًا بالنوبات التوتيرية الرمعية ولكن لا يزال من الممكن استخدام (GGE) المعقدة عند الاستيقاظ). وتندرج هذه المتلازمات الآن ضمن فئة الصرع المعمم الوراثي مصطلح الصرع المعمم مجهول السبب. وترتبط أكثر أشكال الصرع شدة واستعصاءً بإعاقات نمو وفكرية ويشار إليها باسم اعتلالات وفي بعض الحالات، يكون اعتلال الدماغ النمائي والصرعي مكتسبًا. ومن الأسباب اعتلال الدماغ (DEES) الدماغ النمائية والصرعية أحد مكونات DEE الناجم عن نقص الأكسجين، والسكتة الدماغية أثناء الولادة، والعدوى، أو الصدمة. في ظروف أخرى، يكون البارزة DEES الذي يرتبط به تشوهات بنيوية أو أيضية أخرى في الدماغ. تشمل (TSC) متلازمة وراثية، مثل مجمع التصلب الدرني، (في حوالي 85% من المرضى SCN1A طفرات في جين) الأخرى متلازمة لينوكس غاستو (أسباب متعددة)، ومتلازمة درافيت ومتلازمة نقص (PCDH19 طفرات في جين) PCDH19 والصرع العنقودي، (CDKL5 طفرات في جين) CDKL5 واضطراب نقص والتشنجات الرضعية (متلازمة ويست؛ أسباب متعددة)، (SLC2A طفرات في جين ناقل الجلوكوز) GLUT1

تُستخدم الأدوية المضادة للصرع التي تمت مناقشتها في هذا الفصل عادةً بشكل مزمن لمنع حدوث النوبات لدى الأشخاص المصابين بالصرع. تُستخدم هذه الأدوية أيضًا، في بعض الأحيان، لدى الأشخاص الذين لا يعانون من الصرع - لمنع النوبات التي قد تحدث كجزء من مرض حاد مثل التهاب السحايا أو في الفترة المبكرة بعد جراحة الأعصاب أو إصابة الدماغ الرضحية. بالإضافة إلى ذلك، تُستخدم بعض الأدوية المضادة للصرع لإدارة نوبات زيادة تواتر النوبات (يشار إليها بالنوبات المتكررة الحادة أو مجموعات النوبات) أو لإنهاء النوبات المستمرة مثل الصرع في الحالة الصرعية، أو النوبات الحموية المطولة، أو النوبات عند الأطفال حديثي الولادة أو بعد التعرض للسموم العصبية المسببة للنوبات. تحدث النوبات أحيانًا بسبب اضطراب سام أو أيضي حاد كامن، مثل نقص كالسيوم الدم، وفي هذه الحالة يجب توجيه العلاج المناسب نحو تصحيح الشذوذ المحدد

CLASSIFICATION OF SEIZURES

تصنف النوبات الصرعية إلى فئتين رئيسيتين: (1) النوبات البؤرية (التي كانت تسمى في الماضي النوبات "الجزئية" أو "النوبات التي تبدأ جزئياً")، والتي تبدأ في موقع قشري محلي، و(2) النوبات المعممة، والتي تشمل نصفي الدماغ منذ البداية (الجدول 1-24). يمكن أن تتحول النوبات البؤرية إلى نوبات توترية رنجية ثنائية (كانت تسمى سابقاً "نوبات معممة ثانوية"). النوبات البؤرية الواعية (كانت تسمى سابقاً "النوبات الجزئية المعقدة") لها ضعف في الوعي. النوبات التوترية الرمعية، والتشنجات (التي كانت تسمى سابقاً "الصرع الكبير") هي ما يعتقد معظم الناس عادةً على أنه نوبة: يفقد الشخص وعيه، ويسقط ويتصلب (التشنجات هي حالة شائعة جدًا).

النوبات التوترية الرمعية (المرحلة التوترية)، والارتعاشات (المرحلة الارتجاجية). عادة ما تستمر النوبات التوترية الرمعية لمدة أقل من دقائق ولكنها تتبعها ارتباك وتعب لمدة متفاوتة ("فترة ما بعد النوبة"). تشمل النوبات التوترية الرمعية المعممة كلا نصفي الكرة المخية منذ البداية؛ تحدث في المرضى الذين يعانون من الصرع المعمم مجهول السبب (الجيني)، في بعض التصنيفات يشار إليها بالصرع المعمم الوراثي، وقد تمت الإشارة إليها باسم النوبات التوترية الرمعية المعممة الأولية. نوبات الغياب المعممة (المعروفة سابقاً باسم "الصرع الصغير") هي نوبات قصيرة من فقدان الوعي (4-20 ثانية، وعادة ما تكون أقل من 10 ثوانٍ) دون سابق إنذار واستعادة الوعي فوراً (لا يوجد خلل بعد النوبة). تحدث نوبات الغياب المعممة (نوبات الغياب النموذجية) بشكل شائع لدى الأطفال المصابين بالصرع الغيابي الطفولي، والذي يبدأ بين 4 و10 سنوات (عادةً من 5 إلى 7 سنوات) ويختفي في الغالب بحلول سن 12 عامًا. النوع الرئيسي من النوبات في التشنجات الرضعية هو التشنج الصرعي، والذي يتكون من انثناء مفاجئ أو امتداد أو امتداد مختلط لعضلات قريبة وجذعية بشكل أساسي. يمكن أن تحدث أشكال محدودة، مثل التجهم أو هز الرأس أو حركات العين الدقيقة. النوبات الرمعية هي انقباضات مفاجئة وقصيرة (>100 ملي ثانية) ولا إرادية ومفردة أو متعددة للعضلات أو مجموعات العضلات ذات التضاريس المتغيرة (المحورية، الطرف القريب، الطرف البعيد). التشنج العضلي أقل تكرارًا واستمرارًا من التشنج. تختلف النوبات غير النمطية مثل متلازمة لينوكس غاستوت؛ يبدأ فقدان الوعي وينتهي بشكل أقل فجأة من النوبات DEES عن النوبات النموذجية في أنها تحدث في الغيابية النموذجية. النوبات الارتخائية (نوبات السقوط)، والتي تحدث بشكل رئيسي في متلازمة لينوكس غاستوت، تتميز بفقدان مفاجئ لقوة العضلات، مما يؤدي غالبًا إلى السقوط إلى الأمام.

الجدول 1-24

تصنيف أنواع النوبات حسب الرابطة الدولية لمكافحة الصرع

Focal onset (formerly partial onset) seizures
Focal aware seizure (formerly simple partial seizure)
Focal impaired awareness seizure (formerly complex partial seizure)
Focal-to-bilateral tonic-clonic seizure (formerly partial seizure secondarily generalized or grand mal seizure)
Generalized onset seizures
Generalized tonic-clonic seizure (formerly primary generalized tonic-clonic seizure or grand mal seizure)
Generalized absence seizure (formerly petit mal seizure; occurs, for example, in absence epilepsy; atypical absence seizures occur in epileptic encephalopathies such as the Lennox-Gastaut syndrome)
Myoclonic seizure (occurs, for example, in juvenile myoclonic epilepsy and Dravet syndrome)
Atonic seizure (drop seizure or astatic seizure; occurs, for example, in the Lennox-Gastaut syndrome)
Epileptic spasms (as in infantile spasms also known as West syndrome)

متلازمة لينوكس غاستو، ومتلازمة درافيت، والصرع الرمعي الشبائي هي متلازمات صرع تتضمن أنواعًا متعددة مختلفة من النوبات

TREATMENT OF EPILEPSY

تُعطى الأدوية المضادة للصرع المستخدمة في العلاج المزمن للصرع عن طريق الفم؛ والهدف هو منع حدوث النوبات. ويعتمد اختيار الدواء إما على نوع النوبات التي يعاني منها المريض أو على تصنيف المريض المتلازمي. وتوفر الأدوية المضادة للصرع المختارة بشكل مناسب السيطرة الكافية على النوبات في حوالي ثلثي المرضى. وفي تصميم استراتيجيات علاجية، يُفضّل استخدام دواء واحد، وخاصة في المرضى الذين لا يتأثرون بشدة؛ حيث يمكن لهؤلاء المرضى الاستفادة من ميزة الآثار الجانبية الأقل مع العلاج الأحادي. وبالنسبة للمرضى الذين يعانون من نوبات يصعب السيطرة عليها، تُستخدم عادةً أدوية متعددة في وقت واحد. ويُعتبر المرضى الذين لا يحققون السيطرة على النوبات بعد التجارب الكافية باستخدام دوائين أو أكثر مناسبين "مقاومين للأدوية". ولا يُفهم أساس مقاومة الأدوية جيدًا. إن النوبات الصرعية النزفية - مثل متلازمة لينوكس غاستو، واعتلال الدماغ النمائي الصرعي المبكر لدى الأطفال (متلازمة إيدي؛ متلازمة أوتاهارا)، والتشنجات الطفولية، ومتلازمة درافيت، فضلاً عن النوبات الصرعية النزفية الأخرى الخاصة بأسباب معينة مثل

يصعب علاجها بالأدوية. كما قد تكون النوبات البؤرية مقاومة للأدوية. في بعض الحالات، يمكن علاج - CDKL5 اضطراب نقص الصرع عن طريق الاستئصال الجراحي لمنطقة الدماغ المصابة. أكثر جراحات الصرع التي يتم إجراؤها شيوعًا هي استئصال الفص الصدغي للصرع الصدغي الأوسط؛ الاستئصال القشري خارج الصدغي، عندما يكون ضروريًا، يكون أقل نجاحًا. عندما تنشأ النوبات من إصابة قشرية أو تشوه أو ورم أو آفة وعائية، قد يكون استئصال الآفة علاجًا شافيًا. بالإضافة إلى الأدوية والجراحة، يتم استخدام العديد عبارة عن مولد نبضات قابل للبرمجة مزروع (VNS) من أجهزة التحفيز الكهربائي في علاج الصرع. إن جهاز تحفيز العصب المبهم بقطب حلزوني ملفوف حول العصب المبهم الأيسر في الرقبة. وقد تمت الموافقة على هذا الجهاز، الذي يقدم تحفيزًا مفتوحًا بشكل مستمر وفقًا لدورة عمل، لعلاج النوبات البؤرية المقاومة للأدوية، ولكنه قد يكون أيضًا خيارًا جيدًا للصرع المعمم العرضي (أو الغامض) من نوع لينوكس غاستو، بما في ذلك تلك التي تعاني من نوبات ارتخاء مستعصية. وهناك جهاز آخر لعلاج الصرع البؤري المقاوم وهو عبارة عن نظام حلقة مغلقة مزروع يكتشف نمطًا من النشاط الكهربائي (RNS) للأدوية وهو جهاز تحفيز الأعصاب المستجيب عبر جهاز مزروع يطبق (DBS) غير الطبيعي في بؤرة النوبة ثم يقدم تحفيزًا كهربائيًا لمنع حدوث النوبة. ويعد التحفيز العميق للدماغ تحفيزًا مفتوحًا ثنائيًا للنواة الأمامية للمهاد هو طريقة تحفيز الدماغ الثالثة المعتمدة لعلاج الصرع. يُشار إلى تحفيز الدماغ العميق كعلاج مساعد للأدوية المستخدمة في تقليل تكرار النوبات في الصرع الذي يتميز بنوبات بؤرية، مع أو بدون تعميم ثانوي (توتري رمعي بؤري ثنائي الجانب). ورغم عدم الموافقة عليه حاليًا، فإن التحفيز في أهداف أخرى مثل النواة الوسطى للمهاد قد يكون أكثر فعالية في النوبات المعممة ومتلازمة لينوكس غاستو. قد تكون العلاجات الغذائية، وأبرزها الأنظمة الغذائية الكيتونية التي تحتوي على نسبة عالية من الدهون ومنخفضة الكربوهيدرات والتي تتحكم في تناول البروتين، فعالة في الصرع المقاوم. مثل هذه العلاجات الغذائية مفيدة بشكل خاص في الصرع الرمعي العضلي، والتشنجات الطفولية، ومتلازمة درافيت، والنوبات المرتبطة بمجمع التصلب الدرني (مرض دي فيفو)، المرتبط بضعف نقل الجلوكوز إلى الدماغ. تُستخدم الأنظمة GLUT1 وهي العلاج الأولي الموصى به لمتلازمة نقص الغذائية الكيتونية بشكل شائع عند الأطفال ولكن قد يستفيد منها البالغون أيضًا.

MECHANISMS OF ACTION

تحمي الأدوية المضادة للصرع من النوبات من خلال التفاعل مع هدف جزيئي واحد أو أكثر في الدماغ. ويتمثل التأثير النهائي لهذه التفاعلات في تثبيط التوليد المحلي لتفريعات النوبات، سواء من خلال تقليل قدرة الخلايا العصبية على إطلاق إمكانات الفعل بمعدل مرتفع أو من خلال تقليل التزامن العصبي. بالإضافة إلى ذلك، تمنع الأدوية المضادة للصرع انتشار النشاط الصرعي إلى المواقع القريبة أو من خلال تقليل النقل GABAergic والبعيدة، إما من خلال تعزيز المحيط المثبط الذي تتوسطه الخلايا العصبية المتوسطة العصبي المثبر بوساطة الغلوتامات (الوسيلة التي من خلالها تقوم الخلية العصبية قبل المشبكية بإزالة الاستقطاب وإثارة الخلية العصبية التالية بعد المشبكية). يتم وصف الإجراءات المحددة للأدوية المضادة للصرع على أهدافها على نطاق واسع على أنها (1) ؛ GABA(3) تعديل قنوات الصوديوم أو الكالسيوم أو البوتاسيوم ذات الجهد الكهربي؛ (2) تعزيز التثبيط المشبكي السريع بوساطة تعديل عمليات الإطلاق المشبكي؛ و(4) تقليل الإثارة السريعة بوساطة الغلوتامات. يمكن النظر إلى هذه الأفعال في سياق التوازن بين يحدث الميل إلى توليد GABAergic الإثارة التي تتوسطها الخلايا العصبية الغلوتاماتية والتثبيط الذي تتوسطه الخلايا العصبية

النوبات عندما يكون هناك خلل في التوازن لصالح الإثارة على التثبيط، والذي يمكن أن ينتج إما عن الإثارة المفرطة أو التثبيط المنخفض أو كليهما. وبالتالي، فإن العلاجات التي تثبط الإثارة أو تعزز التثبيط لها أفعال مضادة للنوبات لتقليل توليد النوبات. يمكن إنتاج تثبيط الإثارة من خلال التأثيرات على آليات الاستثارة الجوهرية في الخلايا العصبية المثيرة (على سبيل المثال، حاصرات قنوات الصوديوم) أو على النقل المشبكي المثير (على سبيل المثال، تعديل إطلاق الناقل العصبي المثير الغلوتامات؛ مضادات مستقبلات وهي وسطاء التثبيط في المناطق القشرية ذات الصلة، GABAA يتم إنتاج تعزيز التثبيط من خلال زيادة تنشيط مستقبلات (AMPA) بالنوبات. تعمل بعض العلاجات الدوائية (مثل البنزوديازيبينات والفينوباربيتال والجاناكسولون) كمنظمات إيجابية غير متجانسة لمستقبلات جابا، في حين تؤدي علاجات أخرى (مثل التيجابين والفيجاباترين) إلى زيادة توافر الناقل العصبي جابا. تعمل قنوات Kv7 أيضًا كتأثير مثبط للنشاط الصرعي. يمارس ريتيجابين (إيزوجابين)، وهو فاح لقنوات Kv7 البوتاسيوم ذات الجهد الكهربائي من نوع تأثيرًا مضادًا للنوبات فريدًا من نوعه بحكم قدرته على تعزيز التأثير المثبط الطبيعي لهذه القنوات. يتم توضيح المواقع المحددة في الخلايا العصبية والمشابك المثيرة والمثبطة حيث تعمل أدوية مكافحة النوبات المتوفرة حاليًا لممارسة هذه التأثيرات المتنوعة في الشكل 1-24. بدلاً من التأثير على آليات توليد النوبات، فإن النهج الأكثر تحديدًا لعلاج الصرع هو استهداف آليات علم الأمراض وبالتالي تقليل أو القضاء على النوبات وربما الأمراض المصاحبة أيضًا. في الوقت الحاضر، لم تنجح هذه الاستراتيجية إلا في علاج مرض التصلب الدرني، وهو اضطراب وراثي يصيب الجلد العصبي ويتميز بأفات ورمية تصيب العديد من أجهزة الأعضاء، بما في ذلك الدماغ غالبًا ما تبدأ النوبات، وأكثرها شيوعًا التشنجات الطفولية، في السنة الأولى من العمر، ولكن يمكن أن تكون هناك أيضًا نوبات بؤرية المرضية، من mTOR ونوبات معقدة أقل شيوعًا. يقلل عقار إيفيروليموس، وهو عقار رابالوغ (نظير الراباميسين) الذي يعكس إشارات النوبات في مرض التصلب الدرني. يسرد الجدول 2-24 الأهداف المختلفة التي يُعتقد أن الأدوية المضادة للصرع المتاحة حاليًا تعمل عندها والأدوية التي تعمل على تلك الأهداف. بالنسبة لبعض الأدوية، لا يوجد إجماع بشأن الهدف الجزيئي المحدد (على سبيل المثال، فالبروات، وزونيساميد، وروفيناميد) أو قد تكون هناك أهداف متعددة (على سبيل المثال، توبراميت، وفيلبامات (وسينوبامات).

الشكل 1-24

الأهداف الجزيئية للأدوية المضادة للصرع في المشبك الغلوتاماتي المثير (أ) والمشبك الغاباجي المثبط (ب). تشمل الأهداف قبل، فينيتوين، كاربامازيبين، لاموتريجين (Nav16 المشبكية التي تقلل من إطلاق الغلوتامات قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي (ريتيجابين [إيزوجابين])؛ وبروتين (Kv7) KCNQ لأكوساميد، زونيساميد، وأوكسكاربازيبين)؛ وقنوات البوتاسيوم ذات الجهد الكهربائي وقنوات الكالسيوم ذات الجهد الكهربائي. الأهداف بعد NMDA (جابابنتين وبريجابالين)، الذي يتفاعل مع مستقبلات $\alpha 2\delta-1$ ريتيجابين (KCNQ (بيرامبانيل) وقنوات البوتاسيوم ذات الجهد الكهربائي AMPA المشبكية في المشابك المثيرة هي مستقبلات غابا 1 ويمنع التيجابين ناقل (GABAT) [إيزوجابين]]. عند المشابك المثبطة وفي الخلايا النجمية، يثبط الفيجاباترين ناقلة أمين غابا الفينوباربيتال، والبريميديون (عن طريق التمثيل الغذائي للفينوباربيتال)، والبنزوديازيبينات هي منظمات إيجابية غير متجانسة (GAT1). لمستقبلات غابا أ المشبكية؛ قد تعمل مستويات غابا المرتفعة الناتجة عن حصار غابات على مستقبلات غابا أ خارج المشبكية.

الجدول 2-24

الأهداف الجزيئية للأدوية المضادة للصرع

يستخدم أوكسكاربازيبين إلى حد كبير كدواء مساعد للكاربازيبين، وخاصة سلكاربازيبين²

أسيئات إيسلكاربازيبين هو دواء مقدم لسلكاربازيبين³

جابابنتين إينكاربيل هو دواء مساعد لجابابنتين⁴

لا يوجد إجماع بشأن آلية عمل الفالبروات؛ فقد يكون للفلبامات، والتوبرامات، والزونيساميد، والروفيناميد تأثيرات على أهداف⁵ غير محددة حتى الآن بالإضافة إلى تلك الموضحة في الجدول

PHARMACOKINETICS

إن تناول الأدوية المضادة للصرع بشكل مزمّن يمنع حدوث النوبات، والتي قد تهدد الحياة في بعض الأحيان. لذلك، يجب الحفاظ على التعرض الكافي للدواء بشكل مستمر. ومع ذلك، فإن العديد من الأدوية المضادة للصرع لها أيضًا نافذة علاجية ضيقة؛ لذلك يجب تجنب التعرض المفرط والسام عند تحديد الجرعة. يعد فهم الخصائص الدوائية للأدوية أمرًا ضروريًا. من الضروري أيضًا أن يكون الطبيب على دراية بالعوامل الخاصة التي تؤثر على الجرعة؛ تتضمن هذه العوامل العلاقات غير الخطية بين الجرعة والتعرض للدواء - وتأثير ضعف الكبد أو الكلى على التصفية (انظر الفصولين 3 و 4). علاوة على ذلك، تحدث تفاعلات الأدوية مع العديد من العوامل وهي قضية خاصة لأن الأدوية تُستخدم غالبًا معًا. بالنسبة لبعض الأدوية المضادة للصرع، تكون تفاعلات الأدوية معقدة (انظر الفصل على سبيل المثال، قد تؤثر إضافة دواء جديد على تصفية الدواء الحالي بحيث يجب تعديل جرعة الدواء الحالي. علاوة على (67). ذلك، قد يستلزم الدواء الحالي اختيار نظام جرعات للدواء الجديد يختلف عن الجرعات في حالة شخص لم يتعاط أي دواء من قبل يتم استقلاب العديد من الأدوية المضادة للصرع بواسطة إنزيمات الكبد، وبعضها، مثل الكاربامازيبين، والأوكسكاربازيبين، وأسيئات إيسلكاربازيبين، والفينوباربيتال، والفينيتوين، والبريميديون، هي محفزات قوية لإنزيمات السيتوكروم بي 450 الكبدية وغلوكورونيل ترانسفيراز. قد يزيد دواء مضاد للصرع الجديد من تركيز دواء موجود عن طريق تثبيط استقلابه؛ بدلاً من ذلك، قد يقلل الدواء الجديد من تركيز الدواء الموجود عن طريق تحريض استقلابه. تفرز أدوية أخرى مضادة للصرع في الكلى وهي أقل عرضة للتفاعلات الدوائية تحتوي بعض أدوية مضادة للصرع، بما في ذلك أوكسكاربازيبين، والكاربامازيبين، والبريميديون، والميفينيتوين، والكلوبازام، على مستقبلات نشطة. إن مدى التحول إلى الأشكال النشطة يمكن أن يتأثر بوجود أدوية أخرى. فبعض الأدوية المضادة للصرع، مثل الفينيتوين، والتيجابين، والفالبروات، والديازيبام، والبيرامبانيل، والسيتريبتول، والجاناكسولون، ترتبط بشدة (>90%) ببروتينات البلازما. ويمكن إزاحة هذه الأدوية من بروتينات البلازما بواسطة أدوية أخرى مرتبطة بالبروتين، مما يؤدي إلى ارتفاع مؤقت في الجزء الحر. ولأن الدواء الحر (غير المرتبط) نشط، فقد يكون هناك سمية عابرة. ومع ذلك، تزداد التصفية الجهازية جنبًا إلى جنب مع زيادة الجزء الحر، وبالتالي يتم تصحيح الارتفاع في التركيز الحر في النهاية. ومن غير المعروف أن بعض الأدوية المضادة للصرع، ولا سيما ليفيتيراسيتام، وجابابنتين، وبريجابالين، لها تفاعلات دوائية. كما يمكن أن تؤثر الأدوية المضادة للصرع على أدوية أخرى. ومن المهم أن مستويات وسائل منع الحمل الفموية قد تنخفض بسبب المحفزات القوية، مما يؤدي إلى فشل وسائل منع الحمل

يجب أن تتمتع الأدوية المضادة للصرع بتوافر حيوي فموي معقول ويجب أن تدخل الجهاز العصبي المركزي. يتم توزيع هذه الأدوية بشكل أساسي في إجمالي مياه الجسم. يكون التصفية البلازمية بطيئة نسبيًا؛ لذلك تعتبر العديد من الأدوية المضادة للصرع متوسطة إلى طويلة المفعول، بحيث يتم إعطاؤها مرتين أو ثلاث مرات في اليوم. بعضها له عمر نصف أطول من 12 ساعة. يمكن إعطاء القليل منها، مثل زونيساميد وبيرامبانيل، مرة واحدة يوميًا. بالنسبة لبعض الأدوية ذات عمر النصف القصير، تتوفر الآن مستحضرات ممتدة الإطلاق، والتي قد تعمل على تحسين الامتثال. في بقية الفصل، يتم مراجعة الأدوية المضادة للصرع الأكثر استخدامًا، بالإضافة إلى بعض الأدوية التي تستخدم فقط في ظروف خاصة. يتم وصف أدوية النوبات البؤرية (البداية الجزئية) أولاً، تليها الأدوية الخاصة بالنوبات ذات البداية العامة ومتلازمات الصرع معينة.

MEDICATIONS USED FOR FOCAL (PARTIAL ONSET) SEIZURES

الكاربامازيبين هو نموذج أولي للأدوية المضادة للصرع المستخدمة في المقام الأول في علاج النوبات البؤرية. بالإضافة إلى فعاليته في علاج النوبات البؤرية، فإن الكاربامازيبين يُستخدَم لعلاج النوبات التوتيرية الرمعية (الصرع الكبير). ينبع هذا المؤشر من الدراسات التي أجريت على المرضى الذين تطورت نوباتهم البؤرية إلى نوبات توتيرية رمعية ثنائية (كانت تسمى سابقًا "نوبات التوتيرية الرمعية الثانوية المعممة"). تؤدي الأدوية مثل الكاربامازيبين إلى تفاقم أنواع معينة من النوبات في الصرع المعمم مجهول السبب (الجيني)، بما في ذلك النوبات الرمعية العضلية ونوبات الغياب، ويتم تجنبها عمومًا في المرضى الذين يعانون من مثل هذا التشخيص. هناك أدلة من التقارير القصصية والدراسات الصغيرة تشير إلى أن الكاربامازيبين واللاكوساميد قد تكون فعالة وآمنة في علاج النوبات التوتيرية الرمعية المعممة في الصرع المعمم مجهول السبب. الأدوية الأكثر شيوعًا لعلاج النوبات البؤرية بالإضافة إلى الكاربامازيبين هي لاموتريجين ولاكوساميد وأوكسكاربازيبين؛ كما يستخدم ليفيتيراسيتام بشكل متكرر. يعد الفينوباربيتال مفيديًا إذا كانت التكلفة مشكلة. فيجاباترين وفيلبامات من الأدوية التي لا يمكن وصفها إلا في الخط الثالث بسبب خطر السمية

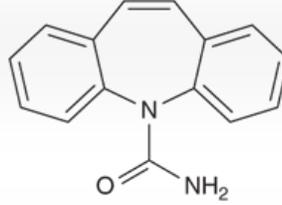
كاربامازيبين

يعد الكاربامازيبين أحد أكثر الأدوية المضادة للصرع استخدامًا على الرغم من نطاق نشاطه المحدود كعلاج للنوبات الصرعية البؤرية (الجزئية) والنوبات الصرعية التوتيرية البؤرية الثنائية. تم تسويقه في البداية لعلاج ألم العصب الثلاثي التوائم، وهو فعال للغاية في علاجه؛ وعادةً ما يكون الدواء الأول المفضل لهذه الحالة. بالإضافة إلى ذلك، يعد الكاربامازيبين مثبئًا للمزاج يستخدم لعلاج الاضطراب ثنائي القطب.

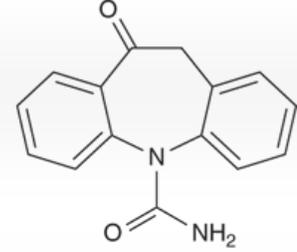
كيمياء

من الناحية البنوية، يعتبر الكاربامازيبين إيمينوستيلبين (ديبنزازيبين) - وهو مركب ثلاثي الحلقات يتكون من حلقتين من البنزين مندجتين بمجموعة أزيبين. يشبه هيكل الكاربامازيبين هيكل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات مثل إيميبرامين، ولكن على عكس

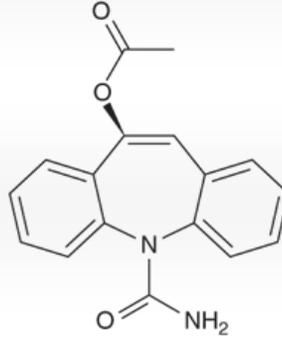
مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، لا يثبط الكاربامازيبين ناقلات أحادي الأمين (السيروتونين والنورادرينالين) بألفة عالية؛ لذلك، لا يستخدم الكاربامازيبين كمضاد للاكتئاب على الرغم من قدرته على علاج الاضطراب ثنائي القطب



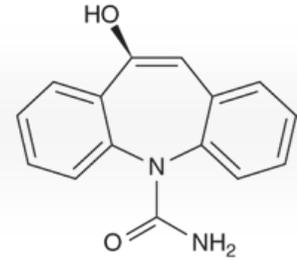
Carbamazepine



Oxcarbazepine



S(+)-Licarbazepine acetate



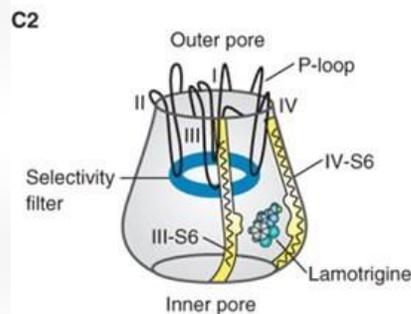
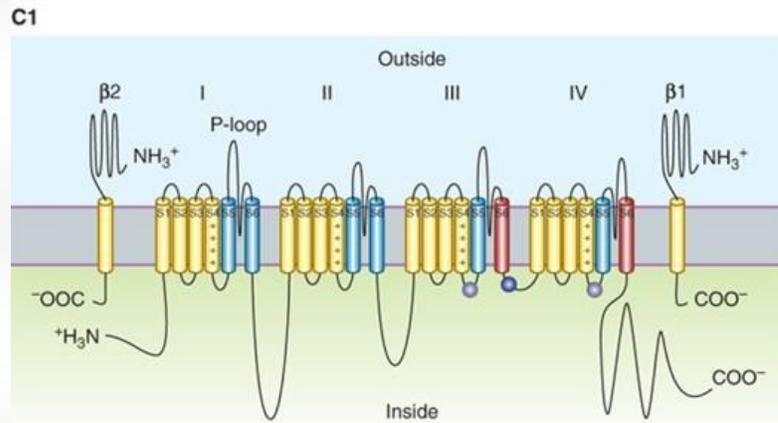
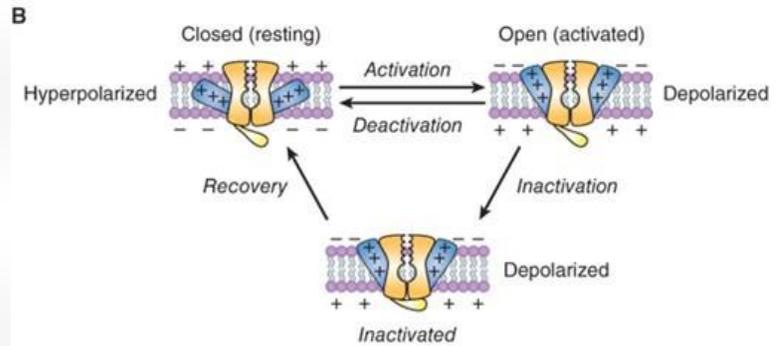
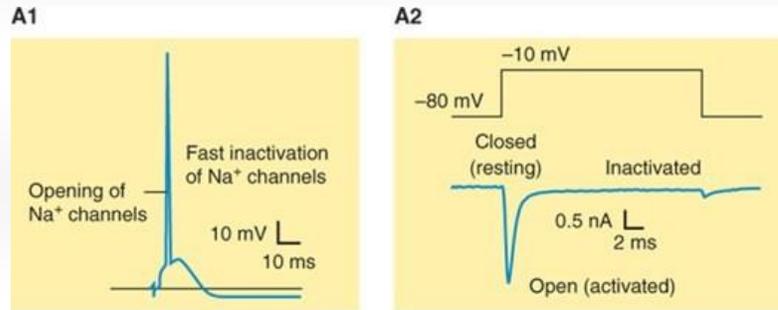
S(+)-Licarbazepine

آلية العمل

الكاربامازيبين هو دواء نموذجي مضاد للنوبات يحجب قنوات الصوديوم، ويُعتقد أنه يحمي من النوبات عن طريق التفاعل مع قنوات المسؤولة عن مرحلة ارتفاع جهد الفعل العصبي (انظر الفصلين 14 و 21). في الحالة (Nav1) الصوديوم ذات البوابات الفولتية الطبيعية، عندما يتم استقطاب الخلايا العصبية إلى عتبة جهد الفعل، يستشعر بروتين قناة الصوديوم الاستقطاب، وفي غضون بضع مئات من الميكروثانية، يخضع لتغيير تكويني (بوابة) يحول القناة من حالتها المغلقة (الراحة) غير الموصلة إلى حالة التوصيل المفتوحة التي تسمح بتدفق الصوديوم (الشكل 2-24). ثم، في أقل من ميلي ثانية، تدخل القناة حالة غير نشطة، مما ينهي تدفق أيونات الصوديوم. يجب بعد ذلك إعادة استقطاب القناة قبل أن يتم تنشيطها مرة أخرى عن طريق استقطاب لاحق. يمكن لقنوات الصوديوم في الدماغ أن تدور بسرعة عبر حالات الراحة والمفتوحة وغير النشطة، مما يسمح للخلايا العصبية بإطلاق سلاسل عالية التردد من جهد الفعل.

(أ) تتوسط قنوات الصوديوم ذات البوابات الجهدية الارتفاع الصاعد لإمكانات الفعل في الخلايا العصبية في الدماغ. يؤدي التعطيل السريع لقنوات الصوديوم (جنبًا إلى جنب مع تنشيط قنوات البوتاسيوم) إلى إنهاء إمكانية الفعل. (أ) تسجيل المشبك الجهدى لتيار قناة الصوديوم بعد الاستقطاب، مما يوضح المسار الزمني لبوابات قناة الصوديوم. (ب) رسم تخطيطي للبوابات المعتمدة على الجهد لقنوات الصوديوم بين الحالات المغلقة والمفتوحة وغير النشطة. (ج) الهياكل الأساسية للوحدات الفرعية لقنوات الصوديوم. تظهر المساعدتين. تمثل الأسطوانات مقاطع β محاطة بوحدي، (I-IV) الرئيسية، المكونة من أربع تكرارات متجانسة α الوحدة الفرعية مستشعرات الجهد؛ الدوائر الرمادية، جسيم S4، +. منطقة المسام (S5، S6) الزرقاء α تشكل المقاطع الحلزونية. α غشائية حلزونية (باللون الأحمر) هما منطقتان ترتبط فيهما أدوية مضادات الاختلاج التي تحجب IVS6 و IIIIS6 التعطيل في حلقة بوابة التعطيل؛ رسم تخطيطي لمسام قناة الصوديوم المكونة من التكرارات المتجانسة المصفوفة حول مسام القناة المركزية (C2). قنوات الصوديوم (I-IV) من كل تكرار متجانس S5 و S6 التي يتدفق الصوديوم من خلالها إلى الخلية العصبية. تشكل الأجزاء الحلزونية ألفا عبر الغشاء α المعاد دخوله. المفتاح Ploops الجدران الأربعة للمسام. يتم تشكيل فم المسام الخارجي ومرشح انتقائية الأيونات بواسطة

في التكرار الثالث والرابع، والتي تحتوي على مواقع ربط الدواء. تم توضيح جزئي S6 تم تسليط الضوء على المقاطع الحلزونية
لاموتريجين مرتبًا بموقع ربطه.



Source: Todd W. Vanderah:
 Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
 Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

قنوات الصوديوم عبارة عن مركبات بروتينية متعددة الأجزاء، تتكون من (1) وحدة فرعية كبيرة من ألفا تشكل أربعة مجالات متجانسة و(2) وحدة فرعية واحدة أو أكثر من وحدات بيتا الأصغر. توجد المسام الموصلة (IV إلى I المشار إليها من) تشبه الوحدات الفرعية للأيونات داخل الوحدة الفرعية ألفا، وكذلك عناصر القناة التي تخضع لتغيرات تكوينية استجابةً لاستقطاب الغشاء. ترتبط الكاربامازيبين وأدوية الصرع الأخرى التي تحجب قنوات الصوديوم مثل الفينيتوين واللاموتريجين بشكل تفضيلي بالقناة عندما تكون في الحالة غير النشطة، مما يتسبب في استقرارها في هذه الحالة. أثناء إطلاق التردد العالي، تمر قنوات الصوديوم بسرعة عبر الحالة غير النشطة، مما يسمح للحصار بالتراكم. يؤدي هذا إلى تأثير حجب مميز يعتمد على الاستخدام حيث يتم تثبيط سلاسل الترددات العالية من إمكانات الفعل بشكل أكثر فعالية من إمكانات الفعل الفردية أو إطلاقها عند الترددات المنخفضة (انظر الفصل 14، الشكلين 14-9 و14-10). بالإضافة إلى ذلك، تُظهر أدوية الصرع التي تحجب قنوات الصوديوم اعتمادًا على الجهد لتأثيرها الحجب لأن نسبة أكبر من قنوات الصوديوم موجودة في الحالة غير النشطة عند إمكانات الاستقطاب. وبالتالي، يتم تثبيط إمكانات الفعل التي يتم فرضها على إمكانات الهضبة المستقطبة (كما يحدث بشكل مميز مع النوبات) بشكل فعال. يوفر الاعتماد على الاستخدام واعتماد الجهد لتأثير الحجب لأدوية مثل الكاربامازيبين القدرة على تثبيط إمكانات الفعل بشكل تفضيلي أثناء تفريغ النوبات والتدخل بشكل أقل فعالية مع إطلاق إمكانات الفعل المستمر العادي (الشكل 24-3). يُعتقد أن مثل هذا التأثير يسمح لهذه الأدوية بمنع حدوث النوبات دون التسبب في ضعف عصبي غير مقبول. ومن الجدير بالذكر أن أدوية الصرع التي تحجب قنوات الصوديوم تعمل بشكل أساسي على إطلاق إمكانات الفعل؛ لا تؤثر الأدوية بشكل مباشر على الاستجابات المشبكية المثيرة أو المثبطة. ومع ذلك، فإن التأثير على إمكانات الفعل يترجم إلى انخفاض إنتاج الناقل العصبي عند المشابك تمتلك الكاربامازيبين والأدوية المضادة للصرع التي تحجب قنوات الصوديوم الأخرى نشاطًا في الصدمة الكهربائية القصى للقوارض. سيتم مناقشة هذه الاختبارات لاحقًا في هذا الفصل (PTZ) (الجرذان أو الفئران) ولكن ليس في اختبار البنثيلينيت ترازول

الشكل 24-3

(أ) التأثير الانتقائي لتركيز ذي صلة سريرية من لاموتريجين (50 ميكرومولر) على إمكانات الفعل والتفريغات الشبيهة بالصرع في الخلايا العصبية الحُصينية للفئران كما تم تقييمه بالتسجيل داخل الخلايا. في ظروف التسجيل العادية، لا يؤثر لاموتريجين على إمكانات الفعل التي تثير إمكانات الفعل. في الظروف الشبيهة بالصرع (انخفاض (EPSPs) أو على الإمكانات الإثارة بعد المشبكية المستحثة المغنيسيوم)، يثير التنشيط طفرات أولية تليها إطلاق متكرر للطفرات الشبيهة بالصرع (بعد التفريغ). يثبط لاموتريجين التفريغ المرضي ولكن ليس الطفرات الأولية. تم إثارة الإمكانات الإثارة بعد المشبكية المستحثة عن طريق تحفيز ألياف شافر البشرية Nav12 الجانبية/المفصلية (المثلثات). (ب) الاعتماد على الجهد والاستخدام لحجب قنوات الصوديوم المنشطة بالجهد تتأثر تيارات الصوديوم الناتجة عن الاستقطاب من جهد احتجاز يبلغ 90 م فولت (حيث يكون هناك القليل من التعطيل) بشكل طفيف بـ 100 ميكرومتر من لاموتريجين، في حين أن هناك حجبًا قويًا للتيار الناتج عن -60 م فولت (حيث يكون هناك تعطيل أكثر أهمية). يتم حظر قطارات النبضات التي تبلغ مدتها 07 مللي ثانية (مللي ثانية) من -90 م فولت (التعطيل الأدنى) بشكل طفيف بطريقة تعتمد على الاستخدام بواسطة 100 ميكرومتر من لاموتريجين، في حين تُظهر النبضات التي تبلغ مدتها 20 مللي ثانية بطريقة تعتمد على الاستخدام بواسطة 100 ميكرومتر من لاموتريجين، في حين تُظهر النبضات التي تبلغ مدتها 20 مللي ثانية (مقتبس بإذن من Xie X، Hagan RM: Cellular and molecular actions of

lamotrigine: Possible mechanisms of effective in bipolar disorder. Neuropsychobiology 1998(3)38 :

حقوق الطبع والنشر. 119130

(دار نشر كارجر، بازل، سويسرا 1998 ©)

الاستخدامات السريرية

يُعد الكاربامازيبين فعالاً في علاج النوبات التوتورية الرمعية البؤرية والنوبات التوتورية الرمعية البؤرية الثنائية. وكما ذكرنا سابقاً، هناك أدلة غير مؤكدة على أن الكاربامازيبين قد يكون فعالاً في علاج النوبات التوتورية الرمعية المعممة في حالات الصرع المعمم مجهول السبب (الجيني) ولكن يجب استخدامه بحذر لأنه قد يؤدي إلى تفاقم نوبات الغيبوبة والنوبات الرمعية العضلية. يُعد الكاربامازيبين فعالاً أيضاً في علاج العصب الثلاثي التوائم والألم العصبي اللساني البلعومي والهوس في الاضطراب ثنائي القطب

حركية الدواء

تبلغ نسبة التوافر الحيوي للكاربامازيبين عن طريق الفم 100% تقريباً، ولكن معدل الامتصاص يختلف على نطاق واسع بين المرضى وعادة ما تصل مستويات الذروة بعد 6 إلى 8 ساعات من تناول الدواء. ويؤدي إبطاء الامتصاص عن طريق إعطاء الدواء بعد الوجبات إلى انخفاض مستويات الذروة ويساعد المريض على تحمل جرعات يومية إجمالية أكبر. كما قد تقلل التركيبات ذات الإطلاق الممتد من حدوث الآثار الجانبية

التوزيع بطيء، وحجم التوزيع حوالي 1 لتر/كجم. ارتباط بروتينات البلازما حوالي 70%. يتمتع الكاربامازيبين بتصفية جهازية منخفضة جداً تبلغ حوالي 1 لتر/كجم/يوم في بداية العلاج. يتمتع الدواء بقدرة ملحوظة على تحفيز عملية التمثيل الغذائي الخاصة به، مما يؤدي غالباً إلى انخفاض تركيزات المصل بعد بضعة أسابيع من العلاج. عادةً، ينخفض عمر النصف البالغ 36 ساعة الملحوظ لدى الأشخاص بعد جرعة واحدة أولية إلى 8-12 ساعة فقط لدى الأشخاص الذين يتلقون علاجاً مستمرًا. وبالتالي، من المتوقع إجراء تعديلات كبيرة على الجرعة خلال الأسابيع الأولى من العلاج

يتم استقلاب الكاربامازيبين في الكبد، ويتم إفراز حوالي 5% فقط من الدواء دون تغيير. المسار الرئيسي للاستقلاب هو التحويل إلى CYP3A4، الكاربامازيبين 11، 10 إيبوكسيد، والذي ثبت أن له نشاط مضاد للنوبات. يتم تحفيز هذا التفاعل في المقام الأول بواسطة مشاركا. مساهمة هذا وغيره من المستقلبات في النشاط السريري CYP3A5 يلعب أيضاً دوراً وقد يكون CYP2C8 على الرغم من أن للكاربامازيبين غير معروفة

توصيات الجرعات والمستويات العلاجية

، يتوفر الكاربامازيبين في أقراص ومعلقات سريعة الإطلاق، وأشكال ممتدة الإطلاق تُعطى عادة مرتين يوميًا. الدواء فعال عند الأطفال حيث تكون الجرعة المناسبة لهم 15-25 مجم/كجم/يوم. عند البالغين، تكون الجرعة اليومية المعتادة للصيانة 800-1200 مجم/يوم، والجرعة القصوى الموصى بها هي 1600 مجم/يوم، ولكن نادرًا ما يحتاج المرضى إلى جرعات تصل إلى 2400 مجم/يوم

يتم تحقيق الجرعة الأعلى عن طريق إعطاء جرعات مقسمة متعددة يوميًا. عند المرضى الذين يتم سحب الدم منهم قبل الجرعة الصباحية (مستوى القاع)، تكون التركيزات العلاجية عادةً 4-8 ميكروجرام/مل. على الرغم من أن العديد من المرضى يشكون من ازدواج الرؤية عند مستويات الدواء التي تزيد عن 7 ميكروجرام/مل، إلا أن آخرين يمكنهم تحمل مستويات أعلى من 10 ميكروجرام/مل، وخاصة مع العلاج الأحادي. يجب أن يكون بدء العلاج بطيئًا، مع زيادة الجرعة تدريجيًا

تفاعلات الأدوية

لا يؤدي هذا التحريض الذاتي إلى انخفاض تركيزات الكاربامازيبين في CYP2B6 و CYP3A4 يحفز الكاربامازيبين التنظيمي السعودي ل، الحالة الثابتة فحسب، بل يؤدي أيضًا إلى زيادة معدل استقلاب الأدوية المضادة للصرع المصاحبة بما في ذلك بريמידون، وفينيتوين وإيثوسكسيميد، وفالبروات، وكلونازيبام، وبيرامبانيل، وجاناكسولون. قد تعمل بعض الأدوية المضادة للصرع مثل الفالبروات على تثبيط تصفية الكاربامازيبين وزيادة مستويات الكاربامازيبين في الحالة الثابتة في الدم. قد تعمل أدوية أخرى مضادة للصرع، وخاصة فينيتوين وفينوباربيتال، على تقليل تركيزات الكاربامازيبين في الحالة الثابتة من خلال تحريض الإنزيم. قد تتطلب هذه التفاعلات تغييرات في الجرعات. لم يتم الإبلاغ عن أي تفاعلات ذات أهمية سريرية في ربط البروتين

الآثار السلبية

قد يسبب الكاربامازيبين انزعاجًا خفيفًا في الجهاز الهضمي، أو دوخة، أو عدم وضوح الرؤية، أو ازدواج الرؤية، أو ترنخًا؛ ولا يحدث التهذئة إلا عند تناول جرعات عالية، ونادرًا ما قد يحدث زيادة في الوزن. وغالبًا ما يحدث ازدواج الرؤية أولاً وقد يستمر لأقل من ساعة خلال وقت معين من اليوم. وغالبًا ما يمكن علاج هذه الشكوى بإعادة ترتيب الجرعة اليومية المقسمة. يحدث نقص الكريات البيض الحميد لدى العديد من المرضى، ولكن لا توجد عادة حاجة للتدخل ما لم ينخفض عدد العدلات إلى أقل من 1000/مم³. والطفح الجلدي ونقص صوديوم الدم هما السببان الأكثر شيوعًا للتوقف عن العلاج. ومتلازمة ستيفنز جونسون نادرة، ولكن الخطر أعلى ويوصى بإجراء الاختبار للأسيوين، الذين تزيد نسبة الإصابة بمتلازمة HLAB*1502 بشكل ملحوظ لدى المرضى الذين لديهم أليل ستيفنز جونسون الناجمة عن الكاربامازيبين لديهم بمقدار 10 أضعاف مقارنة بالمجموعات العرقية الأخرى، قبل بدء العلاج

أوكسكاربازيبين

أوكسكاربازيبين هو نظير 10 كيتو للكاربامازيبين. وعلى عكس الكاربامازيبين، لا يمكنه تكوين مستقلب إيبوكسيد. وعلى الرغم من أنه تم طرح فرضية مفادها أن الإيبوكسيد مرتبط بالآثار الضارة للكاربامازيبين، إلا أن هناك القليل من الأدلة المتاحة لتوثيق الادعاء بأن أوكسكاربازيبين أفضل تحملاً. يتم امتصاص أوكسكاربازيبين الذي يتم تناوله عن طريق الفم بسرعة وبشكل كامل تقريبًا (>95%). ويبقى في البلازما لفترة قصيرة فقط، حيث يتم تحويله بسرعة بواسطة اختزال أريل كيتون غير القابل للتحريض إلى مستقلبات 10 هيدروكسي مع عمر نصف يبلغ 1-2 ساعة، (MHDS) يشار إليها أيضًا باسم مشتقات أحادية الهيدروكسي (أو ليكاربازيبين (-) R و (+) S، النشطة فقط. يمكن اعتبار أوكسكاربازيبين دواءً أوليًا، حيث يوجد مضاد النوبات بشكل حصري تقريبًا في هذه المستقلبات النشطة، والتي يُعتقد أنها تحمي من النوبات عن طريق حجب قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي بنفس الطريقة التي يعمل بها الكاربامازيبين. يتم

في المقام الأول عن طريق الكلى (95%)، إما دون MHD يتم تصفية (+) S تحويل الجزء الأكبر (80%) من أوكسكاربازيبين إلى الشكل تغيير (ثلثي) أو كمقترن غلوكورونيد (ثلث)؛ يكون الإخراج البرازي أقل من 4% من الجرعة. يتم إفراز أقل من 1% من الجرعة المُعطاة في في البلازما مماثلة لتلك الخاصة MHD البول على شكل أوكسكاربازيبين دون تغيير. في غياب تحريض الإنزيم، تكون أنصاف أعمار بالكربامازيبين (8-15 ساعة) بينما في وجود أدوية مضادة للنوبات محفزة للإنزيمات تكون أنصاف أعمار البلازما أقصر قليلاً (7-12 ساعة). لا يحفز أوكسكاربازيبين عملية التمثيل الغذائي الخاصة به. تعتبر التفاعلات الدوائية ضئيلة، ولكن أوكسكاربازيبين لديه القدرة على تقليل فعالية وسائل منع الحمل الهرمونية

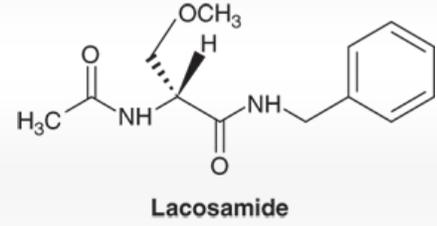
إن عقار أوكسكاربازيبين أقل فعالية من الكربامازيبين، سواء في الاختبارات التي أجريت على الحيوانات أو في المرضى؛ وقد يلزم أن تكون الجرعات السريرية من عقار أوكسكاربازيبين أعلى بنسبة 50% من جرعات الكربامازيبين لتحقيق سيطرة مكافئة على النوبات. يتم إعطاء عقار أوكسكاربازيبين بجرعة أولية تتراوح بين 300 و600 مجم/يوم ويمكن زيادتها إلى جرعة تتراوح بين 900 و2400 مجم/يوم وتشير بعض الدراسات إلى حدوث تفاعلات فرط حساسية أقل تجاه عقار أوكسكاربازيبين، ولا يحدث تفاعل متبادل مع الكربامازيبين دائماً. وعلاوة على ذلك، يبدو أن العقار يحفز إنزيمات الكبد بدرجة أقل من الكربامازيبين، مما يقلل من تفاعلات الأدوية. وعلى الرغم من أن نقص صوديوم الدم قد يحدث بشكل أكثر شيوعاً مع عقار أوكسكاربازيبين مقارنة بالكربامازيبين، إلا أن معظم الآثار الجانبية لأوكسكاربازيبين تشبه تلك الخاصة بالكربامازيبين

أسيتات إيسليكاربازيبين

يوفر بديلاً لأوكسكاربازيبين، مع بعض الاختلافات الطفيفة. ومثله، S(+)|licarbazepine إن أسيتات إيسليكاربازيبين، وهو دواء أولي ل كمثل أوكسكاربازيبين، يتحول أسيتات إيسليكاربازيبين إلى إيسليكاربازيبين ولكن التحويل يحدث بسرعة أكبر ويكاد يكون بالكامل إلى الشكل تتشكل عن طريق الانعكاس الكيرالي. ومن غير المؤكد ما إذا كانت هناك فائدة من (-) R مع كمية صغيرة فقط من أيزومر (+) S وخاصة أن كلا المتماثلين يعملان بشكل مماثل على قنوات الصوديوم ذات الجهد، S(+)|licarbazepine التحويل الأكثر انتقائية إلى الكهربي وكلاهما لهما أنشطة مضادة للاختلاج مماثلة في النماذج الحيوانية. يتم إعطاء أسيتات إيسليكاربازيبين بجرعة 400-1600 في المقام الأول عن طريق S(+)|licarbazepine مجم/يوم؛ وعادة ما تكون المعايير المطلوبة للجرعات الأعلى. يتم التخلص من الإخراج الكلوي؛ وبالتالي فإن تعديل الجرعة مطلوب للمرضى الذين يعانون من ضعف في الكلى. لوحظت تأثيرات حركية دوائية ضئيلة عند تناول الكربامازيبين والليفاتيراسيتام واللاموتريجين والتوبراميت والغالبروات في نفس الوقت. وقد يلزم تقليل جرعة الفينيتوين إذا تم استخدامه في نفس الوقت مع أسيتات إيسليكاربازيبين. وقد تكون وسائل منع الحمل الفموية أقل فعالية عند تناول أسيتات إيسليكاربازيبين في نفس الوقت

لاكوساميد

لاكوساميد هو دواء مضاد للصرع يعمل على حجب قنوات الصوديوم، وهو معتمد لعلاج النوبات البؤرية. يتمتع بخصائص حركية دوائية مواتية وتحمل جيد، وهو يوصف على نطاق واسع



آلية العمل

أشارت الدراسات المبكرة إلى أن لacosاميد يعزز نوعًا غير مفهوم جيدًا من تعطيل قنوات الصوديوم يسمى التعطيل البطيء. ومع ذلك، تتناقض الدراسات الحديثة مع هذا الرأي وتشير إلى أن الدواء يرتبط بشكل انتقائي بحالة التعطيل السريع لقنوات الصوديوم كما هو الحال مع أدوية أخرى مضادة للصرع تعمل على حجب قنوات الصوديوم، باستثناء أن الارتباط يكون أبطأ كثيرًا.

الاستخدام السريري

تمت الموافقة على لacosاميد لعلاج النوبات التي تبدأ بشكل بؤري عند المرضى الذين تبلغ أعمارهم 17 عامًا أو أكثر. في التجارب السريرية التي أجريت على أكثر من 1300 مريض، كان لacosاميد فعالاً بجرعات 200 مجم / يوم وكان له فعالية إجمالية أكبر ومتشابهة تقريبًا عند 400 و 600 مجم / يوم على التوالي. على الرغم من أن الفعالية الإجمالية كانت متشابهة عند 400 و 600 مجم / يوم، فإن الجرعة الأعلى قد توفر سيطرة أفضل على النوبات التوتيرية الرمعية البؤرية الثنائية (الثانوية المعممة)؛ ومع ذلك، ترتبط / هذه الجرعة بزيادة حدوث الآثار الجانبية. تشمل الآثار الجانبية الدوخة والصداع والغثيان وازدواج الرؤية. ارتبطت عدم انتظام ضربات القلب باستخدام لacosاميد. يتم إعطاء لacosاميد عادة مرتين يوميًا، بدءًا بجرعات 50 مجم وزيادة بمقدار 100 مجم أسبوعيًا. توفر التركيبة الوريدية بديلًا قصير المدى للدواء الفموي. يحتوي المحلول الفموي على الأسبارتام، وهو مصدر للفينيل ألانين وقد يكون ضارًا للأشخاص الذين يعانون من بيلة الفينيل كيتون.

حركية الدواء

% يتم امتصاص لacosاميد عن طريق الفم بسرعة وبشكل كامل لدى البالغين، دون أي تأثير غذائي. التوافر البيولوجي يقارب 100 تركيزات البلازما متناسبة مع الجرعة الفموية حتى 800 مجم. تحدث التركيزات القصوى من 1 إلى 4 ساعات بعد تناول الجرعة عن طريق الفم، مع عمر نصف إخراج يبلغ 13 ساعة. لا توجد مستقلبات نشطة، والارتباط بالبروتين ضئيل. لا يحفز لacosاميد أو يثبط إنزيمات السيتوكروم بي 450، لذا فإن تفاعلات الدواء ضئيلة.

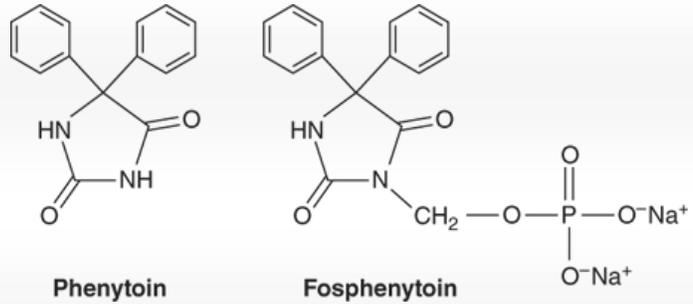
فينيتوبين

تم التعرف لأول مرة على الفينيتوين باعتباره مضادًا للنوبات في عام 1938، وهو أقدم دواء غير مهدئ يستخدم في علاج الصرع. وهو يوصف للوقاية من النوبات البؤرية والنوبات التوتيرية الرمعية المعممة وعلاج الحالات الصرعية الحادة. وبسبب آثاره الضارة واستعداده للتفاعل مع الأدوية، لم يعد الفينيتوين يعتبر علاجًا أوليًا للحالات المزمنة

كيمياء

الفينيتوين، الذي يشار إليه أحيانًا باسم ثنائي فينيل هيدانتوين، هو نظير ثنائي فينيل 5,5 البديل للهدانتوين. الهدانتوين عبارة عن جزيء حلقي مكون من خمسة أعضاء يشبه هيكلًا الباربيتورات، والتي تعتمد على حلقة مكونة من ستة أعضاء. قاعدة الفينيتوين ضعيفة الذوبان في الماء، لكن فينيتوين الصوديوم يذوب في الماء (17 مجم/مل). يُوصف الفينيتوين عادةً ($pK_a = 806-833$) الحرة في كبسولة ممتدة الإطلاق تحتوي على فينيتوين الصوديوم ومواد مساعدة أخرى لتوفير معدل امتصاص بطيء وممتد مع تركيزات قصوى في الدم من 4 إلى 12 ساعة. يختلف هذا الشكل عن شكل كبسولة فينيتوين الصوديوم الفوري الذي يوفر معدل امتصاص سريع مع تركيز ذروة في الدم من 15 إلى 3 ساعات. بالإضافة إلى ذلك، تتوفر القاعدة الحرة في شكل معلق سريع الإطلاق وأقراص قابلة للمضغ. يتوفر الفينيتوين كمحلول وريدي يحتوي على البروبيلين جليكول والكحول مع تعديل درجة الحموضة إلى 12. الامتصاص بعد الحقن العضلي غير متوقع، ويحدث بعض ترسب الدواء في العضلات؛ لا ينصح بهذا الطريق من الإعطاء

مع الإعطاء الوريدي، هناك خطر الإصابة بمتلازمة القفاز الأرجواني الخطيرة المحتملة، حيث يحدث تغير في اللون إلى الأسود المائل إلى الأرجواني مصحوبًا بالوذمة والألم في مكان بعيد عن موقع الحقن. الفوسفينيتوين هو دواء أولي قابل للذوبان في الماء من الفينيتوين وقد يكون معدل الإصابة بمتلازمة القفاز الأرجواني أقل. يتحول مركب إستر الفوسفات هذا بسرعة إلى الفينيتوين في البلازما ويستخدم للإعطاء الوريدي وعلاج الحالة الصرعية. يتم امتصاص الفوسفينيتوين جيدًا بعد الإعطاء العضلي، لكن هذا الطريق نادرًا ما يكون مناسبًا لعلاج الحالة الصرعية



آلية العمل

الفينيتوين هو دواء مضاد للصرع يعمل على حجب قنوات الصوديوم بطريقة مشابهة للكاربامازيبين وغيره من الأدوية من نفس الفئة

الاستخدامات السريرية

يُعد الفينيتوين فعالاً في منع النوبات البؤرية والنوبات التوتيرية الرمعية، سواء كانت نوبات توتيرية رمعية بؤرية ثنائية الجانب (معممة ثانوياً) أو تحدث في إطار متلازمة الصرع المعمم مجهول السبب (الجيني). قد يؤدي الفينيتوين إلى تفاقم أنواع أخرى من النوبات في الصرع المعمم مجهول السبب، بما في ذلك الصرع الغيبي والصرع الرمعي الشبائي، ومتلازمة درافيت

الحركية الدوائية وتفاعلات الأدوية

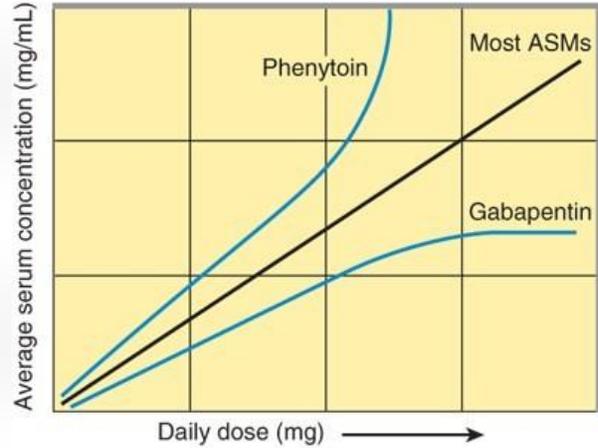
يعتمد امتصاص الفينيتوين بشكل كبير على التركيبة. يؤثر حجم الجسيمات والمواد المضادة للصيدلانية على كل من معدل ومدى الامتصاص. لذلك، في حين أن الامتصاص من الجهاز الهضمي يكاد يكون كاملاً في معظم المرضى، فإن الوقت اللازم للوصول إلى الذروة قد يتراوح من 3 إلى 12 ساعة. يرتبط الفينيتوين بشكل مكثف (~90%) بألبومين المصل وهو عرضة للإزاحة لمجموعة متنوعة من العوامل (على سبيل المثال، فرط بيليروبين الدم أو الأدوية مثل الوارفارين أو فالبروات)، مما قد يؤدي إلى السمية. أيضاً يمكن أن يؤدي انخفاض ألبومين البلازما (كما هو الحال في أمراض الكبد أو متلازمة الكلى) إلى تركيزات حرة عالية بشكل غير طبيعي وسمية. تؤثر التغييرات الصغيرة في الجزء المرتبط بشكل كبير على كمية الدواء الحر (النشط). توجد أيضاً نسب متزايدة من الدواء الحر في حديثي الولادة وكبار السن. يمكن لبعض العوامل مثل الفالبروات والفينيل بيوتازون والسلفوناميدات التنافس مع الفينيتوين على الارتباط بروتينات البلازما. كما يعمل الفالبروات على تثبيط استقلاب الفينيتوين. ويمكن أن يؤدي التأثير المشترك إلى زيادة ملحوظة في الفينيتوين الحر. وفي كل هذه الحالات، قد يُظهر المرضى علامات السمية عندما تكون مستويات الدواء الإجمالية ضمن النطاق العلاجي. وبسبب ارتباطه العالي بالبروتين، فإن الفينيتوين له حجم توزيع منخفض (06-07 لتر/كجم عند البالغين)

إلى مستقلبات غير نشطة تفرز في البول. يتم إفراز نسبة صغيرة فقط من CYP2C9 وCYP2C19 يتم استقلاب الفينيتوين بواسطة الجرعة دون تغيير. يعتمد التخلص من الفينيتوين على الجرعة. عند مستويات الدم المنخفضة، يتبع استقلاب الفينيتوين حركية الدرجة الأولى. ومع ذلك، مع ارتفاع مستويات الدم ضمن النطاق العلاجي، يتم الاقتراب من الحد الأقصى لقدرة الكبد على استقلاب الدواء (حركية التشبع). حتى الزيادات الصغيرة في الجرعة قد ترتبط بتغييرات كبيرة في تركيزات الفينيتوين في مصل الدم (الشكل 24-4) في مثل هذه الحالات، يزداد عمر النصف بشكل ملحوظ، ولا يتم الوصول إلى حالة مستقرة بشكل روتيني (نظراً لأن مستوى 4). البلازما يستمر في الارتفاع، ويصاب المرضى بسرعة بأعراض السمية

الشكل 24-4

العلاقة بين الجرعة والتعرض للأدوية المضادة للصرع. تتبع معظم الأدوية المضادة للصرع حركية خطية (من الدرجة الأولى)، حيث يتم التخلص من جزء ثابت لكل وحدة زمنية من الدواء (يكون الإزالة متناسبة مع تركيز الدواء). في حالة الفينيتوين، مع زيادة الجرعة يحدث تشبع في التمثيل الغذائي وتحول من حركية الدرجة الأولى إلى حركية الدرجة الصفرية، حيث يتم استقلاب كمية ثابتة لكل وحدة زمنية. يمكن أن تؤدي الزيادة الصغيرة في الجرعة إلى زيادة كبيرة في التركيز. يُظهر الجابابنتين الذي يتم تناوله عن طريق الفم أيضاً حركية الدرجة الصفرية، ولكن على النقيض من الفينيتوين حيث يمكن تشبع التمثيل الغذائي، في حالة الجابابنتين، يكون الامتصاص

عرضة للتشبع. ينخفض التوافر البيولوجي للجابانتين عند L، المعوي، الذي يتم بواسطة نظام الأحماض الأمينية المحايدة الكبير الجرعات العالية حيث يتم تشبع الناقل بحيث لا توأكب الزيادة في مستويات الدم الزيادة في الجرعة.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

يتراوح عمر النصف للفينيتوين لدى أغلب المرضى من 12 إلى 36 ساعة، بمتوسط 24 ساعة في النطاق العلاجي المنخفض إلى المتوسط. وتُلاحظ فترات عمر نصف أطول بكثير عند التركيزات الأعلى. وعند مستويات الدم المنخفضة، يلزم 5 إلى 7 أيام للوصول إلى مستويات الدم المستقرة بعد كل تغيير للجرعة؛ وعند مستويات أعلى، قد يستغرق الأمر 4 إلى 6 أسابيع قبل أن تستقر مستويات الدم. والفينيتوين. مثل الكاربامازيبين والفينوباربيتال والبريميدون. هو دواء مضاد للصرع يحفز الإنزيمات بشكل رئيسي ويحفز معدل التمثيل الغذائي للعديد من الأدوية المضادة للصرع التي يتم تناولها مع الفالبروات والتيجابين والإيثوسوكسيميد واللاموتريجين والتويراميت والأوكسكاربازيبين ومضادات الصرع والزونيساميد والفلبامات والعديد من البنزوديازيبينات والبيرامبانيل. ومع ذلك، فإن التحريض الذاتي لعملية التمثيل الغذائي للفينيتوين غير ذي أهمية.

المستويات العلاجية والجرعات

يتراوح المستوى العلاجي للفينيتوين في البلازما لدى معظم المرضى بين 10 و20 ميكروجرام/مل. ويمكن إعطاء جرعة تحميل إما عن طريق الفم أو عن طريق الوريد، مع حقنة فوسفينيتوين الصوديوم (المفضل) أو حقنة فينيتوين الصوديوم. وعند بدء العلاج عن طريق الفم، من الشائع أن يبدأ البالغون بجرعة 300 مجم/يوم، بغض النظر عن وزن الجسم. وقد يكون هذا مقبولاً لدى بعض المرضى ولكنه غالباً ما يؤدي إلى مستويات دم ثابتة أقل من 10 ميكروجرام/مل، وهو المستوى العلاجي الأدنى لمعظم المرضى. وإذا استمرت النوبات، فعادةً ما تكون هناك حاجة إلى جرعات أعلى لتحقيق مستويات البلازما في النطاق العلاجي الأعلى. وبسبب العوامل الحركية التي ناقشناها سابقاً، قد تحدث مستويات سامة بزيادة صغيرة فقط في الجرعة. ويجب زيادة جرعة الفينيتوين بزيادة لا تزيد عن 25-30 مجم/يوم لدى البالغين، ويجب السماح بوقت كافٍ لتحقيق الحالة المستقرة الجديدة قبل زيادة الجرعة بشكل أكبر. من 25-30

الأخطاء الطبية الشائعة زيادة الجرعة مباشرة من 300 مجم/يوم إلى 400 مجم/يوم؛ وغالبًا ما تحدث السمية في وقت متغير بعد ذلك وفي الأطفال، يجب أن يتبع جرعة 5 مجم/كجم/يوم إعادة ضبط بعد الحصول على مستويات ثابتة في البلازما

يتوفر نوعان من الفينيتوين عن طريق الفم في الولايات المتحدة الأمريكية حاليًا، يختلفان في معدلات ذوبانهما. الشكل السائد هو ملح الصوديوم في حبوب ممتدة المفعول مخصصة للاستخدام مرة أو مرتين يوميًا. بالإضافة إلى ذلك، يتوفر الحمض الحر في شكل معلق سريع المفعول وأقراص قابلة للمضغ. على الرغم من أن بعض المرضى الذين يتناولون الفينيتوين على أساس طويل الأمد ثبت أن مستويات الدم لديهم منخفضة بسبب ضعف الامتصاص أو التمثيل الغذائي السريع، فإن السبب الأكثر شيوعًا لانخفاض المستويات هو ضعف الامتثال. وكما ذكرنا، يتوفر فوسفينيتوين الصوديوم للاستخدام الوريدي أو العضلي وعادةً ما يحل محل الفينيتوين الصوديوم الوريدي، وهو شكل أقل قابلية للذوبان من الدواء

سمية

تشمل العلامات المبكرة لتناول الفينيتوين رعشة العين وفقدان حركات المتابعة السلسلة خارج العين؛ ولا يعد أي منهما مؤشرًا لتقليل الجرعة. تعد الرؤية المزدوجة والترنح من أكثر الآثار الجانبية المرتبطة بالجرعة شيوغًا والتي تتطلب تعديل الجرعة؛ وعادةً ما يحدث التهذئة فقط عند مستويات أعلى بكثير. يحدث تضخم اللثة وكثرة الشعر بدرجة ما لدى معظم المرضى؛ وقد يكون الأخير مزعجًا بشكل خاص لدى النساء. يرتبط الاستخدام طويل الأمد لدى بعض المرضى بخشونة ملامح الوجه واعتلال الأعصاب الطرفية الخفيف، والذي يتجلى عادةً في انخفاض ردود الفعل الوترية العميقة في الأطراف السفلية. قد يؤدي الاستخدام طويل الأمد أيضًا إلى حدوث خلل في عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د، مما يؤدي إلى لين العظام. تم الإبلاغ عن انخفاض مستويات حمض الفوليك وفقر الدم الضخم الأرومات، لكن الأهمية السريرية لهذه الملاحظات غير معروفة

تعتبر التفاعلات غير الطبيعية مع الفينيتوين نادرة نسبيًا. قد يشير الطفح الجلدي إلى فرط حساسية المريض للدواء. قد يحدث أيضًا حمى، وفي حالات نادرة، قد تكون الآفات الجلدية شديدة ومتقشرة. نادرًا ما يحدث تضخم العقد اللمفاوية؛ يجب التمييز بينه وبين الورم اللمفاوي الخبيث. المضاعفات الدموية نادرة للغاية، على الرغم من الإبلاغ عن ندرة الكريات المحببة مع الحمى والطفح الجلدي

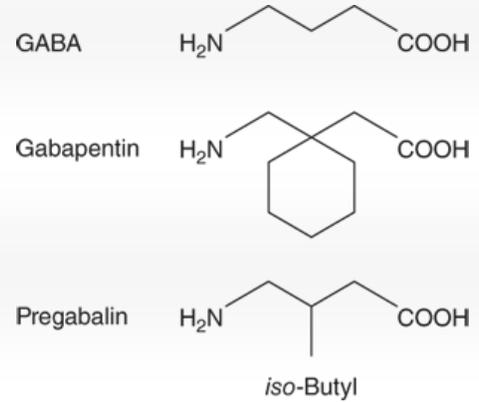
MEPHENYTOIN, ETHOTOIN, & PHENACEMIDE

تم تصنيع العديد من نظائر الفينيتوين، ولكن تم تسويق ثلاثة فقط في الولايات المتحدة، ولا يوجد أي منها متوفر تجاريًا حاليًا. من بين الثلاثة، الميفينيتوين والإيثوتوين من الهيدانتوين، في حين أن الفيناسيميد (فيناسيتيل يوريا) هو نظير مفتوح الحلقة للفينيتوين مثل الفينيتوين، يبدو أن النظائر هي الأكثر فعالية ضد النوبات التوترية الرمعية البؤرية والمعقدة على الرغم من عدم توثيق أي تجارب سريرية محكمة الضبط لفعاليتها. قد يتجنب الإيثوتوين الآثار الجانبية المشابهة للفينيتوين مثل زيادة الشعر وفرط تنسج اللثة ولكنه، يمكن أن يسبب اضطرابات في الجهاز الهضمي وطفح جلدي وآثار جانبية نفسية. لديه عمر نصف قصير يتراوح من 3 إلى 6 ساعات لذلك يلزم تناول الجرعة أربع مرات في اليوم. يتم استقلاب الميفينيتوين إلى 5 إيثيل 5 فينيل هيدانتوين (نيرفانول) عن طريق إزالة

الميثيل. يساهم النرفانول في معظم النشاط المضاد للنوبات الذي يتمتع به الميفينيتوين. وتكون نسبة حدوث ردود الفعل الشديدة مثل التهاب الجلد أو نقص الكريات البيض أو التهاب الكبد أعلى في حالة الميفينيتوين مقارنة بالفينيتوين. وقد ارتبط الفيناسميد بقر الدم اللاتنسجي المميت وفشل الكبد.

جابانتين وبريجابالين

المعروفان باسم، [(أمينوميثيل)5ميثيلهكسانويك3(S) حمض] الجابانتين [حمض 1(أمينوميثيل)سيكلوهكسان أسيتيك] والبريجابالين الجابانتينويدات"، عبارة عن جزيئات تشبه الأحماض الأمينية تم تصنيعها في الأصل كنظائر لحمض جاما أمينوبوتيريك ولكن من " المعروف الآن أنها لا تعمل من خلال آليات حمض جاما أمينوبوتيريك. يتم استخدامها في علاج النوبات البؤرية والعديد من المؤشرات غير الصرعية، مثل الألم العصبي ومتلازمة تملل الساقين واضطرابات القلق



آلية العمل

فإنهما لا يعملان من خلال التأثيرات على مستقبلات GABA، وعلى الرغم من التشابه البنيوي الوثيق بين الجابانتين والبريجابالين وبين $\alpha 2\delta$ ، بل إن الجابانتينويدات ترتبط بشغف بروتينات GABA أو أي آلية أخرى تتعلق بنقل الإشارات العصبية بوساطة GABA وتعمل هذه البروتينات كوحدة فرعية مساعدة لقنوات الكالسيوم ذات الجهد الكهربائي ولكن لها أيضًا شركاء $\alpha 2\delta 1$ و $\alpha 2\delta 2$ وتحديداً قبل المشبكية. والطريقة الدقيقة التي NMDA يشكل مركبًا غير متجانس مع مستقبلات $\alpha 2\delta 1$ ارتباط آخرون. والأمر المهم هو أن من النوبات غير معروفة ولكنها قد ترتبط بانخفاض إطلاق الغلوتامات في المشابك $\alpha 2\delta$ يحمي بها ارتباط الجابانتينويدات بروتينات المثيرة. وعلى الرغم من تفاعل الارتباط مع قنوات الكالسيوم ذات الجهد الكهربائي، فإن الجابانتينويدات لها تأثير ضئيل على تيارات على $\alpha 2\delta 1$ الكالسيوم، مما يشير إلى أن قنوات الكالسيوم ليست الهدف. بل تشير الأبحاث الحديثة إلى أن الجابانتينويدات تمنع قدرة هذه في النوبات NMDA قبل المشبكية إلى سطح الخلية ودمجها في المشابك، ولكن دور مستقبلات NMDA تسهيل نقل مستقبلات لم يتم تحديده بعد.

الاستخدامات السريرية

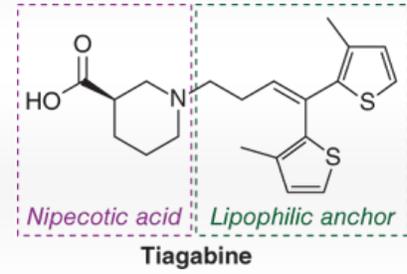
إن الجابابنتين والبريجابالين فعالان في علاج النوبات البؤرية؛ ولا يوجد دليل على أنهما فعالان في علاج الصرع المعمم. والواقع أن الجابابنتين قد يؤدي إلى تفاقم نوبات الغيبوبة والنوبات الرمعية. وعادة ما يبدأ تناول الجابابنتين بجرعة 900 مجم/يوم (على ثلاث جرعات مقسمة)، ولكن يمكن استخدام جرعات أولية تصل إلى 3600 مجم/يوم إذا كانت هناك حاجة إلى استجابة سريعة. وقد وجد بعض الأطباء السريريين أن هناك حاجة إلى جرعات أعلى لتحقيق تحسن في السيطرة على النوبات. والجرعة الأولية الموصى بها من البريجابالين هي 150 مجم/يوم، ولكن جرعة أولية أقل (50-75 مجم/يوم) قد تتجنب الآثار الضارة التي قد تحدث عند بدء العلاج؛ وتتراوح الجرعة الفعالة للصيانة بين 150-600 مجم/يوم. وعلى الرغم من عدم وجود دراسات مقارنة، فإن الجابابنتين تعتبر عمومًا أقل فعالية من أدوية مضادات النوبات الأخرى لعلاج النوبات البؤرية. تُستخدم الجابابنتينويدات بشكل متكرر في علاج حالات الألم العصبي، بما في ذلك الألم العصبي التالي للهربس والاعتلال العصبي السكري المؤلم، وفي علاج اضطرابات القلق. كما تمت الموافقة على بريجابالين لعلاج الألم العضلي الليفي. الجابابنتين والبريجابالين جيدان بشكل عام. الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي النعاس والدوار والترنح والصداع والرعشة. تكون هذه الآثار الجانبية أكثر إزعاجًا عند بدء العلاج وغالبًا ما تختفي مع الاستمرار في تناول الجرعات. يمكن أن يسبب كلا الجابابنتينويد زيادة الوزن والوذمة الطرفية.

حركية الدواء

لا يتم استقلاب الجابابنتين والبريجابالين ولا يحفز الإنزيمات الكبدية؛ يتم إخراجهما دون تغيير في البول. يتم امتصاص كلا العقارين بواسطة نظام نقل حمض لامينو، والذي يوجد فقط في الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة. تقل التوافر البيولوجي الفموي للجابابنتين مع زيادة الجرعة بسبب تشبع نظام النقل هذا. في المقابل، يُظهر البريجابالين امتصاصًا خطيًا ضمن نطاق الجرعة العلاجية. يُفسر هذا جزئيًا بحقيقة أن البريجابالين يستخدم بجرعات أقل بكثير من الجابابنتين وبالتالي فهو لا يشبع نظام النقل. أيضًا، يمكن امتصاص البريجابالين بواسطة آليات أخرى غير نظام نقل حمض لامينو. نظرًا للاعتماد على نظام النقل، يُظهر امتصاص الجابابنتين تباينًا من مريض إلى مريض ويتطلب تحديد الجرعة فرديًا. يتجاوز التوافر البيولوجي للبريجابالين 90٪ وهو مستقل عن الجرعة بحيث يمكن أن ينتج استجابة أكثر قابلية للتنبؤ للمريض. لا ترتبط الجابابنتينويدات ببروتينات البلازما. التفاعلات الدوائية لا تذكر. عمر النصف لكلا العقارين قصير نسبيًا (يتراوح من 5 إلى 8 ساعات بالنسبة لجابابنتين ومن 45 إلى 70 ساعات بالنسبة لبريجابالين)؛ وعادة ما يتم إعطاؤهما مرتين أو ثلاث مرات في اليوم. تتوفر مستحضرات جابابنتين ذات الإطلاق المستمر مرة واحدة يوميًا. يتوفر أيضًا دواء جابابنتين إينكاربيل في تركيبة ذات إطلاق ممتد. يتم امتصاص هذا الدواء الأولي بشكل نشط بواسطة ناقلات المغذيات عالية السعة والتي توجد بكثرة في جميع أنحاء الجهاز المعوي، ثم يتم تحويله إلى جابابنتين داخل الأمعاء على الأرجح، وبالتالي يكون هناك تعرض جهازي متناسب مع الجرعة على نطاق واسع من الجرعات.

تياجابين

علاجًا ثانويًا للنوبات البؤرية. وهو ممنوع في حالات الصرع، GAT1 من النوع GABA يعد عقار تياجابين، وهو مثبط انتقائي لناقل الشامل.



آلية العمل

.غير نشط جهازياً GABA تياجاين هو نظير محب للدهون ونافذ لحاجز الدم الدماغي لحمض النيببيكوتيك، وهو مثبط لامتصاص يتكون التركيب الكيميائي لتياجاين من الجزء النشط - حمض النيببيكوتيك - ومثبت محب للدهون يسمح للجزيء بعبور حاجز الدم وفرة في الدماغ، وله نشاط ضئيل أو GABA وهو أكثر ناقل، GAT1، من النوع GABA الدماغي. يتسم تياجاين بانتقائية عالية لناقل الذي يتم إطلاقه GABA إن عمل BGT1 أو GAT3 أو GAT2، الأخرى المعتمدة على الصوديوم والكلوريد GABA معدوم على ناقلات بواسطة مثبطات

تنتهي الخلايا العصبية عادة بإعادة الامتصاص إلى الخلية العصبية والخلايا الدبقية المحيطة بها بواسطة هذه الناقلات. يثبط أن يعمل على مستقبلات الخلايا العصبية - إلى الحيز داخل GABA من الحيز خارج الخلية - حيث يمكن لـ GABA التياجابين حركة وتعزيز GABA الخلية، حيث يكون غير نشط. يتسبب هذا العمل من التياجابين في إطالة الاستجابات المشبكية المثبطة بواسطة خارج المشبك. يعتبر التياجابين دواء مضاد للصرع GABA على مستقبلات GABA التثبيط التوتري؛ يحدث الأخير بسبب عمل في الدماغ هو آلية محتملة لمكافحة النوبات GABA مصمم بشكل عقلائي " لأنه تم تطويره مع فهم أن تعزيز عمل "

الاستخدامات السريرية

، يُستخدم عقار تياجابين كعلاج مساعد للنوبات البؤرية، مع أو بدون تعميم ثانوي (نوبات تشنجية رنينية ثنائية البؤرة). في البالغين. الجرعة الأولية الموصى بها هي 4 ملغ/يوم مع زيادات أسبوعية من 4 إلى 8 ملغ/يوم إلى جرعات إجمالية من 16 إلى 56 ملغ/يوم. يمكن إعطاء الجرعات الأولية مرتين في اليوم، ولكن يُنصح بتغييرها إلى ثلاث مرات في اليوم فوق 30 إلى 32 ملغ/يوم. قد تكون هناك حاجة أحياناً إلى تقسيم الجرعات إلى أربع مرات يوميًا. تحد الآثار الجانبية وعدم الفعالية الواضحة من استخدام هذا الدواء. ترتبط الأحداث السلبية البسيطة بالجرعة وتشمل العصبية والدوار والرعدة وصعوبة التركيز والاكتئاب. قد يتطلب الارتباك المفرط أو النعاس أو الرنج التوقف عن تناول الدواء. نادرًا ما يحدث الدهان. الطفح الجلدي هو أحد الآثار الجانبية الفردية غير الشائعة. قد يؤدي عقار تياجابين إلى تفاقم النوبات الرمعية العضلية ويسبب حالة صرع غير تشنجية، حتى في المرضى الذين ليس لديهم تاريخ من الصرع.

حركية الدواء

تبلغ نسبة التوافر الحيوي للتياجابين 90-100%، وله حركية خطية، وهو مرتبط بشدة بالبروتين. ويبلغ عمر النصف 5-8 ساعات وينخفض في وجود الأدوية المحفزة للإنزيمات. ويقلل الطعام من تركيز الذروة في البلازما ولكن ليس المنطقة الواقعة تحت منحنى التركيز (انظر الفصل 3). لتجنب الآثار الضارة، يجب تناول التياجابين مع الطعام. يسبب ضعف الكبد انخفاضًا طفيفًا في التصفية وقد يتم الإخراج بشكل أساسي في البراز (60-65%) والبول (25%). يتأكسد الدواء في الكبد بواسطة

RETIGABINE (EZOGABINE)

ريتيجابين (الاسم المعتمد في الولايات المتحدة: إيزوجابين)، وهو فاتح لقنوات البوتاسيوم، يُستخدم لعلاج النوبات البؤرية. ولأن ريتيجابين يسبب تغير لون الجلد والعين، فقد كان استخدامه محدودًا وتم إيقاف بيعه. وهو غير متوفر حاليًا في الولايات المتحدة

آلية العمل

والتي توجد جزئيًا في المحاور، (Kv72Kv75) KCNQ25 ريتيجابين هو فاتح غير متأزر لقنوات البوتاسيوم ذات الجهد الكهربائي في النهايات قبل المشبكية إلى تثبيط إطلاق العديد من النواقل KCNQ العصبية والنهايات العصبية. يؤدي فتح قنوات البوتاسيوم العصبية، بما في ذلك الغلوتامات، والتي قد تكون مسؤولة عن الحماية من النوبات

الاستخدام السريري

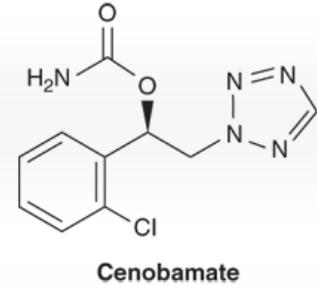
تتراوح جرعات ريتيجابين من 600 إلى 1200 مجم/يوم، ومن المتوقع أن تكون الجرعة الأكثر شيوعًا هي 900 مجم/يوم. يتم إعطاء ريتيجابين في ثلاث جرعات مقسمة، ويجب تحديد الجرعة بداية من 300 مجم/يوم. ترتبط معظم الآثار الجانبية بالجرعة وتشمل الدوخة والنعاس وعدم وضوح الرؤية والارتباك وخلل التلطف. قد تحدث أعراض بولية، بما في ذلك احتباس البول والتردد وعسر في العضلات والملساء للعضلة الدافعة. وهي خفيفة KCNQ التبول، والتي يُعتقد أنها ترجع إلى تأثيرات الدواء على قنوات البوتاسيوم بشكل عام ولا تتطلب عادةً التوقف عن تناول الدواء. في عام 2013، بدأت التقارير تظهر عن تصبغ أزرق، في المقام الأول على الجلد والشفتين، ولكن أيضًا على الحنك وفي العينين. ويبدو أن تغير اللون يرجع إلى ارتباط ثنائيات الريتيجابين والريتيجابين مع مستقبل الناستيل بالميلانين في الجلد والجهاز العنبي للعين. لم يرتبط تغير لون الجلد والعين بآثار جانبية أكثر خطورة، ولا يوجد دليل على ضعف البصر، ولكن قد يكون لخلل التصبغ أهمية تجميلية.

حركية الدواء

لا يتأثر امتصاص الريتيجابين بالطعام، وتكون حركيته خطية؛ وتكون تفاعلات الأدوية ضئيلة. المسارات الأيضية الرئيسية لدى البشر الرئيسية المشاركة في استقلاب الدواء CYP لا يثبط الريتيجابين ولا يحفز إنزيمات Nacetylation و Nglucuronidation هي

سينوبامات

سينوبامات هو مركب أحادي كاربامات رباعي الأضلاع يستخدم في علاج النوبات البؤرية. يتمتع بفعاليات مضادة للنوبات واسعة النطاق في النماذج الحيوانية، ولكن لم يتم الانتهاء بعد من التقييم السريري لفعاليتها في علاج النوبات المعممة.



الاستخدامات السريرية

الجرعة المعتادة للصيانة من سينوبامات هي 200 مجم مرة واحدة يوميًا. تمت دراسة جرعة 400 مجم مرة واحدة يوميًا في تجربة سريرية وكانت فعاليتها أكبر قليلاً من جرعة 200 مجم. كانت معدلات الخلو من النوبات أثناء التجربة السريرية أعلى مما لوحظ في تجارب العوامل الأخرى المعتمدة لعلاج النوبات البؤرية. في المتابعة طويلة المدى لأكثر من عامين، تم الحفاظ على معدلات عالية من الخلو من النوبات، مما يزيد من احتمالية التغلب على مقاومة الدواء في بعض الحالات. غالبًا ما يسبب سينوبامات آثارًا جانبية على

الجهاز العصبي المركزي بما في ذلك التعب والدوار والنعاس وازدواج الرؤية واضطراب التوازن واضطراب المشية وخلل التلغظ ورعشة العين والترنح. تميل جرعة 400 مجم إلى التسبب في آثار جانبية بشكل أكثر تكرارًا من جرعة 200 مجم. أثناء التطوير السريري المبكر من بين أول 953 مريضًا تعرضوا للسيونوباميت، تم الإبلاغ عن 3 حالات مؤكدة من تفاعل الدواء مع متلازمة فرط الحمضات مع وفاة واحدة. لم تحدث حالات من متلازمة الانسحاب لدى 1339 مريضًا عندما بدأ العلاج بجرعة (DRESS) والأعراض الجهازية منخفضة جدًا (125 مجم/يوم) وزادت الجرعة اليومية بفواصل أسبوعين على مدار 11 أسبوعًا للوصول إلى جرعة صيانة تبلغ 200 مجم/يوم، مع زيادات بطيئة أخرى إلى 400 مجم/يوم، إذا لزم الأمر. قد يسبب سيونوبامات الاعتماد الجسدي ويؤدي إلى متلازمة الانسحاب التي تتميز بالأرق وانخفاض الشهية والاكتئاب والرعشة وفقدان الذاكرة.

حركية الدواء

يتم امتصاص سيونوبامات بشكل جيد بعد تناوله عن طريق الفم (>88%) ويصل إلى مستويات الذروة في غضون 1-4 ساعات. يتمتع بنصف عمر نهائي طويل (50-60 ساعة)، مما يسمح بتناول جرعة واحدة يوميًا. يتم استقلاب سيونوبامات على نطاق واسع عن طريق CYP2C19 ودرجة أقل بواسطة CYP2B6 و CYP2A6 و CYP2E1 اقتران الجلوكورونيد والأكسدة، بشكل أساسي بواسطة نظرًا للتفاعلات الدوائية الدوائية، عند إضافة سيونوبامات إلى كلوبازام أو فينيتوين أو فينوباربيتال، فمن المستحسن CYP3A4/5 و تقليل جرعة الدواء الأساسي بشكل استباقي.

MEDICATIONS EFFECTIVE FOR FOCAL SEIZURES & CERTAIN GENERALIZED ONSET SEIZURE TYPES

إن التشخيص الصحيح أمر بالغ الأهمية لاختيار الأدوية المضادة للصرع. والأدوية الموصوفة في القسم السابق فعالة في علاج النوبات البؤرية، بما في ذلك النوبات التوتيرية الرمعية البؤرية الثنائية (النوبات التوتيرية الرمعية الثانوية المعممة)، ولكن بعضها قد يؤدي إلى تفاقم أنواع معينة من النوبات في متلازمات الصرع المعممة. وقد ثبت في البداية أن مجموعة متنوعة من الأدوية فعالة في علاج النوبات البؤرية وتستخدم في المقام الأول لعلاج هذه الأنواع من النوبات؛ بالإضافة إلى ذلك، وجدت هذه الأدوية أيضًا استخدامات في علاج أنواع معينة من النوبات ذات البداية المعممة. ويتم وصف هذه الأدوية أدناه.

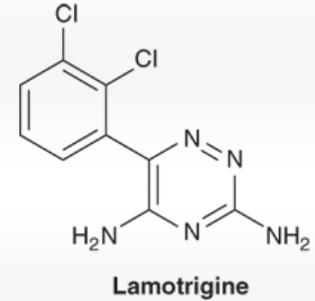
لاموتريجين

يعتبر لاموتريجين دواء مضاد للصرع يعمل على حجب قنوات الصوديوم، وهو فعال في علاج النوبات البؤرية، مثل الأدوية الأخرى في هذه الفئة. بالإضافة إلى ذلك، أثبتت التجارب السريرية على لاموتريجين فعاليته في علاج النوبات التوتيرية الرمعية المعممة في الصرع المعمم مجهول السبب (الجيني) وفي علاج الصرع الغيابي المعمم. في الأخير، لا يكون لاموتريجين فعالاً مثل إيثوسكسيميد أو فالبروات. الدواء جيد التحمل بشكل عام؛ ومع ذلك، يمكن أن يسبب طفح جلدي قاتل محتمل (متلازمة ستيفنز جونسون). على الرغم من أن الآثار الضارة مماثلة لتلك التي تسببها أدوية أخرى مضادة للصرع تعمل على حجب قنوات الصوديوم، إلا أن لاموتريجين

قد يسبب الأرق بدلاً من التهدئة. يسبب لاموتريجين آثارًا إدراكية ضارة أقل من الكاربامازيبين أو توبراميت. يمكنه أيضًا تحسين الاكتئاب لدى مرضى الصرع ويقلل من خطر الانتكاس في الاضطراب ثنائي القطب.

كيمياء

تم تطوير لاموتريجين عندما اعتقد الباحثون أن التأثيرات المضادة لحمض الفوليك لبعض الأدوية المضادة للصرع مثل الفينيتوين قد تساهم في فعاليتها. تم تطوير العديد من فينيل تريازينات؛ على الرغم من أن خصائصها المضادة لحمض الفوليك كانت ضعيفة، إلا أن بعضها كان فعالاً في اختبارات فحص النوبات. لا يُعتقد أن النشاط المضاد لحمض الفوليك في لاموتريجين يساهم في نشاطه العلاجي في الصرع.



آلية العمل

إن تأثير لاموتريجين على قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي يشبه تأثير الكاربامازيبين. ولا يُعرف الآلية التي يعمل بها لاموتريجين ضد النوبات الغيابية.

الاستخدامات السريرية

على الرغم من أن معظم الدراسات التي أجريت على العقار لاموتريجين قد قيمت العقار كعلاج إضافي، إلا أن العقار فعال كعلاج وحيد للنوبات البؤرية، ويوصف عقار لاموتريجين الآن على نطاق واسع لهذا الغرض بسبب قدرته الممتازة على التحمل. وعلى الرغم من كونه أقل فعالية من إيثوسكسيميد وفالبروات لعلاج الصرع الغيائي، إلا أنه يمكن وصف عقار لاموتريجين بسبب قدرته على التحمل أو في الإناث في سن الإنجاب لأنه يحمل مخاطر أقل على الجنين مقارنة بفالبروات. كما تمت الموافقة على عقار لاموتريجين لعلاج النوبات التوتيرية الرمعية الأولية العامة والنوبات العامة لمتلازمة لينوكس غاستو. وتشمل الآثار الضارة الدوخة والصداع وازدواج الرؤية والغثيان والأرق والنعاس والطفح الجلدي. والطفح الجلدي هو رد فعل فرط الحساسية النموذجي. ويتعرض الأطفال لخطر أكبر حيث يحدث الطفح الجلدي الخطير في حوالي 03-08% من الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 2-17 عامًا، بينما في البالغين، يكون المعدل 03-008%. قد يتضاءل خطر الإصابة بالطفح الجلدي عن طريق زيادة الجرعة ببطء. وبالتالي، فإن جدول المعايرة لبدء تناول لاموتريجين يتطلب أكثر من 5 أسابيع. إن لاموتريجين، بحكم تأثيره على قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي، له تأثيرات على

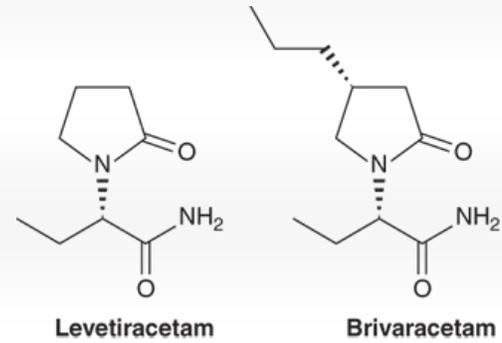
عند الجرعات العلاجية. لا يوجد دليل قاطع على أن القلق QRS القلب، بما في ذلك إمكانية التسبب في إطالة متواضعة لمستقبلات مرر عند استخدام لاموتريجين في المرضى الذين ليس لديهم تاريخ من أمراض القلب. إذا كان هناك تاريخ من اضطراب التوصيل أو عدم انتظام ضربات القلب البطيئي، فقد يكون مراقبة تخطيط كهربية القلب مبررًا. لا ينبغي استخدام لاموتريجين في المرضى الذين يعانون من متلازمة بروجادا

حركية الدواء

يتمص لاموتريجين بشكل كامل تقريبًا ويبلغ حجم توزيعه 1-14 لتر/كجم. ويبلغ ارتباطه بالبروتينات حوالي 55% فقط. يتمتع الدواء غير النشط، والذي يتم إفرازه في Nglucuronide بحركية خطية ويتم استقلابه في المقام الأول عن طريق الجلوكورونيد في الكبد إلى 2 البول. يبلغ عمر النصف للاموتريجين حوالي 24 ساعة لدى المتطوعين العاديين؛ وينخفض هذا إلى 13-15 ساعة لدى المرضى الذين يتناولون أدوية محفزة للإنزيمات. يعد لاموتريجين فعالاً في علاج النوبات البؤرية لدى البالغين بجرعات تتراوح عادةً بين 100 و300 مجم/يوم. الجرعة الأولية هي 25 مجم/يوم، وتزداد إلى 50 مجم/يوم بعد أسبوعين؛ وبعد ذلك، يمكن زيادة الجرعة بمقدار 50 مجم/يوم كل 1-2 أسبوع إلى جرعة صيانة معتادة تتراوح بين 225-375 مجم/يوم (في جرعتين مقسمتين). لم يتم تحديد مستويات مصلى العلاج، ولكن السمية نادرة مع مستويات >10 ميكروجرام/مل. ويعتقد أن الجمع بين لاموتريجين وفالبروات فعال بشكل خاص ومع ذلك، فإن فالبروات يسبب زيادة مضاعفة في عمر النصف لاموتريجين ويمكن أن يزيد مستويات الدم تبعًا لذلك، مما يؤدي إلى خطر حدوث طفح جلدي إذا تمت إضافة فالبروات إلى نظام ثابت من لاموتريجين. في المرضى الذين يتلقون فالبروات، يجب تقليل الجرعة الأولية من لاموتريجين إلى 125-25 مجم كل يومين، مع زيادات تتراوح من 25 إلى 50 مجم/يوم كل أسبوعين حسب الحاجة إلى جرعة صيانة معتادة تتراوح من 100 إلى 200 مجم/يوم

ليفيتراسيتام

ليفاتيراسيتام هو عامل مضاد للصرع واسع الطيف وواحد من الأدوية الأكثر وصفًا لعلاج الصرع، ويرجع ذلك في المقام الأول إلى ملف آثاره الجانبية الإيجابية الملحوظ، والنافذة العلاجية الواسعة، وخصائص الحركية الدوائية الإيجابية، وعدم وجود تفاعلات بين الأدوية



آلية العمل

ليفاتيراسيتام هو نظير للبيراسيتام، والذي يُزعم أنه معزز للإدراك. في التجارب على الحيوانات، لا يكون ليفاتيراسيتام نشطًا في اختبارات وهو، SV2A، ونماذج الاشتعال. يرتبط ليفاتيراسيتام بشكل انتقائي بـ Hz ولكنه يتمتع بنشاط ضد النوبات في نماذج 6، PTZ، أو MES بروتين غشاء متكامل للحويصلات المشبكية، والذي قد يعمل كعامل إيجابي لإخراج الحويصلات المشبكية. يصل الدواء إلى الجانب في الحويصلة من إطلاق الناقل SV2A اللمي من الحويصلات المشبكية المعاد تدويرها عن طريق البلعمة الحويصلية. يقلل الارتباط بـ العصبي المثير الغلوتامات أثناء سلاسل النشاط عالي التردد.

الاستخدامات السريرية

يعتبر عقار ليفاتيراسيتام فعالاً في علاج النوبات البؤرية لدى البالغين والأطفال، والنوبات التوتيرية الرمعية الأولية العامة، والنوبات الرمعية العضلية في الصرع الرمعي عند الأطفال. يمكن أن تبدأ جرعة البالغين بـ 500 أو 1000 مجم/يوم. ويمكن زيادة الجرعة كل 2-4 أسابيع بمقدار 1000 مجم إلى جرعة قصوى تبلغ 3000 مجم/يوم. يتم تناول الدواء مرتين يوميًا. تشمل الآثار الجانبية النعاس والوهن والترنح والعدوى (نزلات البرد) والدوار. أقل شيوعًا ولكنها أكثر خطورة هي التغيرات السلوكية والمزاجية، مثل التهيج والعدوانية والانفعال والغضب والقلق واللامبالاة والاكتئاب وعدم الاستقرار العاطفي. تشمل التركيبات الفموية أقرصًا ممتدة المفعول؛ كما يتوفر مستحضر وريدي.

حركية الدواء

الامتصاص الفموي للليفاتيراسيتام سريع ويكاد يكون كاملاً، حيث تصل تركيزات البلازما القسوى إلى ذروتها في غضون 13 ساعة. يبطن الطعام معدل الامتصاص ولكنه لا يؤثر على الكمية الممتصة. الحركية خطية. الارتباط بالبروتين أقل من 10%. عمر النصف في البلازما هو 6-8 ساعات ولكنه قد يكون أطول عند كبار السن. يتم إفراز ثلثي الدواء دون تغيير في البول والباقي على شكل مستقلب غير نشط منزوع الأمين حمض 2 بيروليدون نبوتيريك. يحدث استقلاب ليفاتيراسيتام في الدم. لا يوجد استقلاب في الكبد، والتفاعلات الدوائية ضئيلة.

بريفيراسيتام

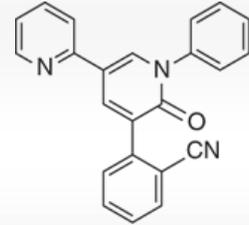
عالية الألفة تمت الموافقة عليها مؤخرًا لعلاج SV2A هو ربيطة، npropyl بريفاراسيتام، وهو نظير ليفاتيراسيتام من مجموعة 4 النوبات الجزئية البؤرية. لا يوجد دليل على أن بريفاراسيتام يتمتع بفعالية متفوقة على ليفاتيراسيتام لهذا الغرض. وكما هو الحال مع ليفاتيراسيتام، ارتبط استخدام بريفاراسيتام بآثار جانبية نفسية بما في ذلك الاكتئاب والأرق والتهيج والعدوانية والعدوان والغضب والقلق. هناك بعض الأدلة على أن المرضى الذين يعانون من مثل هذه الآثار الجانبية السلوكية أثناء العلاج بليفاتيراسيتام سيستفيدون من التحول إلى بريفاراسيتام. ومع ذلك، هناك أيضًا أدلة على أن ليفاتيراسيتام قد يكون لديه ميل أقل للآثار الجانبية الأخرى مثل الدوخة. ما إذا كان بريفاراسيتام سيثبت أن له نشاط واسع النطاق مثل ليفاتيراسيتام لا يزال يتعين إثباته على الرغم من أن هذا يبدو مرجحًا نظرًا للتشابه مع ليفاتيراسيتام. بريفاراسيتام فعال في النماذج الحيوانية للصرع المعمم. لقد أدى إلى تحسين أو إلغاء استجابة النوبات الضوئية

(حدوث غير طبيعي لارتفاعات قشرية أو تفرجات موجية وارتفاعية على تخطيط كهربية الدماغ استجابة لتحفيز الضوء المتقطع) في المرضى الذين يعانون من الصرع المعمم. بالإضافة إلى ذلك، قلل الدواء من تكرار النوبات المعممة في عدد صغير من المرضى الذين يعانون من الصرع المعمم المشمولين في تجربة سريرية، وكانت هناك تقارير حالات عن استجابات مواتية في مرضى إضافيين يعانون من نوبات غياب ونوبات ارتجاجية عضلية. يُظهر بريفارسيتام حركية دوائية خطية على مدى نطاق واسع من الجرعات (10-600 مجم، جرعة فموية واحدة). يتم امتصاصه بسرعة وبشكل كامل بعد تناوله عن طريق الفم؛ ويبلغ عمر النصف للإزالة 7-8 ساعات، مما يسمح بالجرعة مرتين يوميًا؛ وله ارتباط منخفض بروتين البلازما (>20٪).

قد يؤدي تناول بريفارسيتام مع كاربامازيبين في نفس الوقت إلى زيادة التعرض لإيبوكسيد كاربامازيبين، وهو المستقلب النشط للكاربامازيبين، مما قد يؤدي إلى آثار جانبية؛ يجب النظر في تقليل جرعة كاربامازيبين. وبالمثل، قد يؤدي تناول بريفارسيتام مع الفينيتوين في نفس الوقت إلى زيادة مستويات الفينيتوين. من غير المرجح أن يؤثر تناول بريفارسيتام مع أدوية أخرى مضادة للصرع على التعرض لبريفارسيتام. لا يوفر بريفارسيتام أي فائدة علاجية إضافية عند تناوله مع ليفيتيراسيتام؛ حيث يعمل كلا العقارين على

بيرامبانيل

يتم تناوله عن طريق الفم وتمت الموافقة عليه لعلاج النوبات البؤرية والنوبات التوتيرية AMPA هو مضاد لمستقبلات Perampanel.
الرمعية العامة الأولية في الصرع المعمم مجهول السبب (الوراثي)



Perampanel

آلية العمل

وهو نوع فرعي من مستقبلات الغلوتامات الأيونوتروبية التي تعد AMPA، يعد عقار بيرامبانيل مضادًا قويًا غير تنافسي لمستقبل بالغة الأهمية لتوليد AMPA الوسيط الرئيسي للإثارة المشبكية في الجهاز العصبي المركزي (انظر الشكل 1-24). تعد مستقبلات نشاط النوبات محليًا في البؤر الصرعية وهي مسؤولة أيضًا عن انتشار الإثارة بين الخلايا العصبية العصبية. يقلل الحصار الجزئي، من خلال التركيزات العلاجية من عقار بيرامبانيل من احتمالية حدوث النوبات. في النوبات التشنجية المعممة AMPA لمستقبلات سواء حدثت كنوبة تشنجية معمة ثانوية بعد نوبة بؤرية أو كنوبة تشنجية معمة أولية، تتفاعل الخلايا العصبية القشرية المثيرة مع مراكز تحت القشرية، بما في ذلك المهاد، التي تنقل الإثارة عبر نصفي الكرة المخية. يتم التوسط في انتشار الإثارة إلى مواقع بعيدة عند المشابك المثيرة التي تصنعها المحاور الطويلة على أهدافها البعيدة. لذلك فإن عقار بيرامبانيل AMPA بواسطة مستقبلات مناسب تمامًا لتثبيط انتشار الإثارة هذا، وهو ما قد يفسر نشاطه في منع النوبات التشنجية العامة الثانوية (التشنجية الرمعية البؤرية

ثنائية الجانب) والنوبات التشنجية العامة الأولية. يرتبط عقار بيرامبانيل بموقع غير متآزر على الجانب خارج الخلية من القناة، فيعمل كإسفين لمنع فتح القناة.

الاستخدام السريري

الجرعة المعتادة من عقار بيرامبانيل للمرضى الذين تبلغ أعمارهم 12 عامًا أو أكثر هي 4 أو 6 أو 8 مجم/يوم. وقد تكون هناك حاجة غالبًا ما يرتبط استخدام عقار بيرامبانيل بردود فعل CYP3A4 لجرعات أعلى في المرضى الذين يتلقون أدوية مضادة للصرع تحفز إنزيم سلبية سلوكية بما في ذلك العدوانية والعداء والتهيج والغضب. تزداد وتيرة هذه التأثيرات السلبية بشكل يعتمد على الجرعة، وتحدث بشكل أكثر شيوعًا في المرضى الأصغر سنًا وأولئك الذين يعانون من صعوبات التعلم أو الخرف. قد يؤدي تعاطي الكحول إلى تفاقم مستوى الغضب. ومن التأثيرات السلبية الشائعة الأخرى الدوخة والنعاس والصداع. السقوط أكثر شيوعًا عند تناول جرعات أعلى.

حركية الدواء

يتمتع عقار بيرامبانيل بنصف عمر طويل، يتراوح عادة من 70 إلى 110 ساعة، مما يسمح بتناول الجرعة مرة واحدة يوميًا. وبسبب نصف العمر الطويل، لا يتم الوصول إلى حالة مستقرة لمدة 2-3 أسابيع؛ يجب على الطبيب المعالج ألا يغير الجرعة أكثر من مرة كل أسبوعين (أو أكثر). تكون الحركية خطية في نطاق الجرعة من 2 إلى 12 مجم/يوم. يطول نصف العمر في الفشل الكبدي المعتدل الامتصاص سريع والعقار متاح بيولوجيًا بالكامل. على الرغم من أن الطعام يبطئ معدل الامتصاص، إلا أن المدى لا يتأثر. يرتبط عقار CYP3A4 بيرامبانيل ببروتينات البلازما بنسبة 95%. يتم استقلاب العقار على نطاق واسع عن طريق الأكسدة الأولية بواسطة والغلوكورونيد اللاحق.

تفاعلات الأدوية

مثل الكاربامازيبين CYP3A4 إن التفاعلات الدوائية الأكثر أهمية مع عقار بيرامبانيل تحدث مع الأدوية المضادة للصرع التي تحفز إنزيم والأوكسكاربازيبين والفينيتوين. إن الاستخدام المتزامن مع هذه الأدوية يزيد من تصفية عقار بيرامبانيل بنسبة 50-70%، الأمر الذي قد يتطلب استخدام جرعات أعلى من عقار بيرامبانيل. ومن الأمور الأقل إثارة للقلق إلى حد ما احتمالية زيادة مستويات عقار بيرامبانيل القوية. فقد يقلل عقار بيرامبانيل من فعالية وسائل منع الحمل الهرمونية التي تحتوي على CYP3A4 بسبب مثبطات إنزيم الليفونورجيسريل.

فينوباريتال

في عام 1903، اكتشف الكيميائيون في ألمانيا أن مشتقات حمض الباربيتوريك المحبة للدهون تسبب النوم للكلاب. تم طرح الفينوباريتال في السوق السريرية في عام 1912 كمساعد للنوم؛ وقد وجد بالصدفة أنه مفيد في علاج الصرع. وبالمقارنة مع الباربيتورات المخدرة مثل البنتوباريتال، فإن الفينوباريتال مفضل في العلاج المزمن للصرع لأنه أقل تأثيرًا مهدئًا عند تناول جرعات مضادة للنوبات.

.ومع ذلك، يستخدم البنثوباربيتال الوريدي بشكل متكرر لإحداث التخدير العام في علاج الحالات الصرعية المقاومة للأدوية الفينوباربيتال هو أقدم الأدوية المضادة للصرع المتاحة حاليًا؛ ومع ذلك، لم يعد الدواء الخيار الأول في العالم المتقدم بسبب خصائصه المهدئة والعديد من التفاعلات الدوائية. لطالما استُخدم الفينوباربيتال كعلاج أولي للنوبات عند الأطفال حديثي الولادة .وفي عام 2022 وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج النوبات عند الأطفال حديثي الولادة والخدج

كيمياء

، كانت أربعة مشتقات من حمض الباربيتويك تُستخدم في السابق لعلاج الصرع: الفينوباربيتال، والميفوباربيتال، والميثاربيتال .والبريميديون. ولم يبق من الاستخدام الشائع سوى الفينوباربيتال والبريميديون

آلية العمل

عند تركيزات منخفضة (انظر الشكل 22-6)؛ GABAA تعمل الباربيتورات مثل الفينوباربيتال كمعدلات تآزرية إيجابية لمستقبلات بشكل مباشر (انظر أيضًا الفصل 22). وعلى النقيض من GABAA وعند تركيزات أعلى، تعمل العقاقير على تنشيط مستقبلات تزيد الباربيتورات من متوسط مدة فتح القناة دون تغيير إما GABAA البنزوديازيبينات، التي تزيد من تواتر فتح قناة كلوريد مستقبل توصيل القناة أو تردد الفتح. يمارس الفينوباربيتال أيضًا تأثيرات أخرى على الوظيفة المشبكية وآليات الاستثارة العصبية الجوهرية؛ قد أو قنوات الكالسيوم AMPA يكون بعض هذه التأثيرات ذات صلة بنشاطه السريري المضاد للنوبات، بما في ذلك حجب مستقبلات .المنشطة بالجهد

الاستخدامات السريرية

يُعد الفينوباربيتال مفيدًا في علاج النوبات البؤرية والنوبات التوترية الرمعية المعممة. ولم تُظهر المقارنات القائمة على الأدلة بين الفينوباربيتال والفينيتوين والكاربامازيبين أي اختلاف في السيطرة على النوبات، ولكن من المرجح أن يتم إيقاف الفينوباربيتال بسبب الآثار الضارة. وقد يكون الفينوباربيتال مفيدًا في علاج النوبات الرمعية العضلية، مثل الصرع الرمعي العضلي عند الأطفال، ولكنه ليس عقارًا من الخيار الأول. وقد يؤدي الفينوباربيتال إلى تفاقم نوبات الغيبوبة والتشنجات عند الأطفال. ويؤدي تناول الفينوباربيتال لفترة طويلة إلى الاعتماد الجسدي بحيث تنخفض عتبة النوبات عند الانسحاب. ويجب إيقاف الدواء تدريجيًا على مدار عدة أسابيع لتجنب حدوث نوبات شديدة أو حالة صرعية

الحركية الدوائية والمستويات العلاجية والجرعات

بالنسبة للحرائك الدوائية وتفاعلات الأدوية وسمية الفينوباربيتال، انظر الفصل 22. يتم تحديد جرعة الفينوباربيتال بشكل فردي بناءً على الاستجابة السريرية. معلومات الجرعات من التجارب السريرية محدودة. تُستخدم الجرعات في نطاق 60-200 مجم، مقسمة

مرتين أو ثلاث مرات يوميًا، عادةً. قد تكون الجرعة الفعالة الدنيا 60 مجم / يوم، وقد يكون نطاق الجرعة الفعالة المتوسط 100-مجم / يوم. نطاق مرجع تركيز المصل المقبول هو 15-40 ميكروجرام / مل، على الرغم من أن العديد من المرضى يتحملون 150 مستويات مزمدة أعلى من 40 ميكروجرام / مل. متوسط مستويات الفينوباربيتال في البلازما في حالة الاستقرار مع جرعات 60 و 100 مجم / يوم هي 14 و 21 ميكروجرام / مل، على التوالي.

بريميديون

بريميديون (2-ديسوكسيفينوباربيتال) هو مشتق من الفينوباربيتال. في أوائل الخمسينيات من القرن العشرين، وجد أن الدواء له نشاط مضاد للنوبات في النماذج الحيوانية؛ وأظهرت الأدلة اللاحقة أنه نشط سريريًا في علاج الصرع. كان يستخدم على نطاق واسع حتى ستينيات القرن العشرين ولكن تم التخلي عنه بعد ذلك إلى حد كبير بسبب ارتفاع معدل حدوث الآثار الجانبية له. إنه فعال لعلاج الرعشة الأساسية ولا يزال يستخدم لهذا الغرض.

آلية العمل

كل المركبات الثلاثة هي عوامل مضادة للنوبات. على (PEMA) يتم استقلاب بريميديون إلى فينوباربيتال وفينيل إيثيل مالون أميد MES فإن بريميديون له نشاط أكبر في اختبار، PTZ و MES الرغم من أن الفينوباربيتال نشط بشكل متساوٍ تقريبًا في اختبارات الحيوانات مما يشير إلى أنه يعمل مثل أدوية مضادات النوبات التي تحجب قنوات الصوديوم أكثر من الفينوباربيتال. أيضًا، في PTZ من اختبار النماذج الحيوانية، يسبب بريميديون ضعفًا حركيًا أقل حدة نسبيًا من الفينوباربيتال. مع العلاج المزمّن، يُعتقد أن الفينوباربيتال يتوسط معظم نشاط بريميديون المضاد للنوبات. أجريت محاولات لتحديد المساهمات النسبية للدواء الأصلي ومستقلبيه في الأطفال حديثي الولادة، حيث تكون أنظمة إنزيمات استقلاب الدواء غير ناضجة جدًا لديهم وحيث يتم استقلاب بريميديون ببطء فقط. في هؤلاء المرضى، كان البريميديون فعالاً في السيطرة على النوبات، مما يؤكد أن له نشاطًا مضادًا للنوبات. وقد تعزز هذا الاستنتاج من خلال الدراسات التي أجريت على المرضى الأكبر سنًا الذين بدأوا العلاج بالبريميديون، حيث تم الحصول على السيطرة على النوبات قبل أن تصل تركيزات الفينوباربيتال إلى النطاق العلاجي.

الاستخدامات السريرية

يعتبر عقار بريميديون فعالاً ضد النوبات البؤرية والنوبات التوتيرية الرمعية المعممة، ولكن فعاليته الإجمالية أقل من العقاقير مثل الكاربامازيبين والفينيتوين بسبب ارتفاع معدل السمية الحادة عند الإعطاء الأولي وبسبب التأثيرات المهدئة المزمدة عند الجرعات الفعالة. تتم مناقشة استخدام عقار بريميديون في اضطرابات الحركة في الفصل 28

حركية الدواء

يتمص بريميديون بالكامل، وعادة ما يصل إلى تركيزات الذروة بعد حوالي 3 ساعات من تناوله عن طريق الفم. يرتبط بريميديون بروتينات البلازما بنسبة 30% فقط. ويبلغ حجم التوزيع 06 لتر/كجم. وكما هو موضح في الشكل النصي، يتم استقلاب بريميديون عن

كما يخضع كل من PEMA طريق الأكسدة إلى فينوباريبتال، الذي يتراكم ببطء، وعن طريق انقسام الحلقة غير المتجانسة لتكوين بريמידون والفينوباريبتال للاقتراح والإخراج اللاحق. يتمتع بريמידون بتصفية أكبر من معظم الأدوية المضادة للصرع الأخرى (2 حوالي نصف تصفية بريמידون، لكن تصفية PEMA لتر/كجم/يوم)، وهو ما يتوافق مع نصف عمر 6-8 ساعات. تبلغ تصفية الفينوباريبتال منخفضة للغاية (انظر الجدول 1-3). يتوافق ظهور الفينوباريبتال مع اختفاء بريמידون. أثناء العلاج المزمن، تكون مستويات الفينوباريبتال المشتقة من البريميديون أعلى عادة بمرتين إلى ثلاث مرات من مستويات البريميديون.

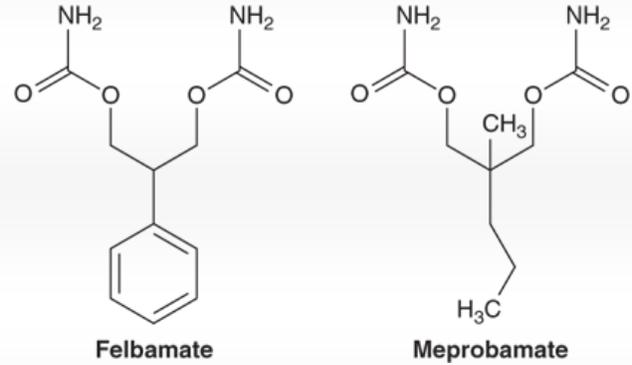
المستويات العلاجية والجرعات

يكون البريميديون أكثر فعالية عندما تكون مستويات البلازما في نطاق 8-12 ميكروجرام/مل. وتتراوح المستويات المصاحبة من مستقلبه، الفينوباريبتال، في حالة الاستقرار عادة من 15 إلى 30 ميكروجرام/مل. وتكون الجرعات من 10 إلى 20 مجم/كجم/يوم ضرورية للحصول على هذه المستويات. ويجب البدء في تناول البريميديون بجرعة يومية منخفضة، ثم تتزايد تدريجيًا على مدار عدة أيام إلى بضعة أسابيع لتجنب التخدير البارز والشكاوى الهضمية. وعند تعديل جرعات الدواء، يصل الدواء الأصلي إلى حالة الاستقرار بسرعة (30-40 ساعة)، ولكن المستقلبات النشطة الفينوباريبتال وبيما تصل إلى حالة الاستقرار بشكل أبطأ كثيرًا، في حوالي 20 يومًا. و3-4 أيام على التوالي.
سمية

إن التأثيرات الضارة المرتبطة بالجرعة من عقار بريמידون تشبه تلك التي تحدثها مادة الفينوباريبتال، إلا أن العديد من المرضى يعانون من تأثيرات ضارة شديدة عند تناول الجرعة الأولية بما في ذلك النعاس والدوار والترح والغثيان والقيء. ويتطور تحمل هذه التأثيرات الضارة في غضون ساعات إلى أيام ويمكن تقليله عن طريق المعايرة البطيئة للجرعة.

فيلبامات

فيلبامات هو ثنائي كاربامات يستخدم في علاج النوبات البؤرية ومتلازمة لينوكس غاستو. وهو مرتبط هيكليًا بالميروبامات المهدئ والمنوم. فيلبامات جيد التحمل بشكل عام؛ حيث أفاد بعض المرضى بتحسن اليقظة. ومع ذلك، نظرًا لأن الدواء يمكن أن يسبب فقر الدم اللاتنسجي وفشل الكبد، فإن فيلبامات يستخدم فقط للمرضى الذين يعانون من نوبات صرع مقاومة لا تستجيب بشكل جيد للأدوية الأخرى. وعلى الرغم من خطورة الآثار الجانبية، فإن الآلاف من المرضى في جميع أنحاء العالم يستخدمون هذا الدواء.



آلية العمل

مع انتقائية للمستقبلات التي، NMDA يبدو أن فيلبامات له آليات عمل متعددة. فهو ينتج حجبًا معتمدًا على الاستخدام لمستقبلات ولكنه ذو، GABA_A؛ كما ينتج الدواء أيضًا تعزيزًا مشابهًا للباربيتورات لاستجابات مستقبلات (NR2B) GluN2B تحتوي على وحدة فعالية منخفضة.

الاستخدام السريري

الجرعة الأولية النموذجية من الفيلبامات هي 400 مجم ثلاث مرات في اليوم. يمكن زيادة الجرعة ببطء إلى أقصى جرعة 3600 مجم/يوم، على الرغم من أن بعض المرضى تلقوا جرعات تصل إلى 6000 مجم/يوم. تتراوح مستويات البلازما الفعالة من 30 إلى 100 ميكروجرام/مل؛ ويُعتقد أن السيطرة المثلى على النوبات تحدث بتركيزات أقل من 60 ميكروجرام/مل. بالإضافة إلى فائدته في النوبات البؤرية، يعمل الفيلبامات على تحسين النوبات غير المتوترة وكذلك أنواع أخرى من النوبات في متلازمة لينوكس غاستو.

الحركية الدوائية وتفاعلات الأدوية

يتم امتصاص الفيلبامات عن طريق الفم بشكل جيد (>90%). من الجرعة الممتصة، يتم إفراز 30-50% دون تغيير في البول. يتم في الكبد. ينخفض متوسط عمر النصف النهائي البالغ 20 ساعة في العلاج الأحادي إلى CYP2E1 و CYP3A4 استقلاب الباقي بواسطة والفالبروات (CYP2C19 عن طريق تثبيط) ساعة في وجود الفينيتوين أو الكاربامازيبين. يقلل الفيلبامات من تصفية الفينيتوين 13-14 (عن طريق تثبيط أكسدة بيتا) ويزيد من مستوياتها في الدم؛ قد يكون من الضروري تقليل جرعة هذه الأدوية عند بدء العلاج بالفيلبامات. يقلل الفيلبامات من مستويات الكاربامازيبين ولكنه يزيد من مستويات المستقلب إيبوكسيد الكاربامازيبين، والذي قد يرتبط بآثار جانبية بما في ذلك الدوخة أو ازدواج الرؤية أو الصداع.

MEDICATIONS EFFECTIVE FOR GENERALIZED ONSET SEIZURES

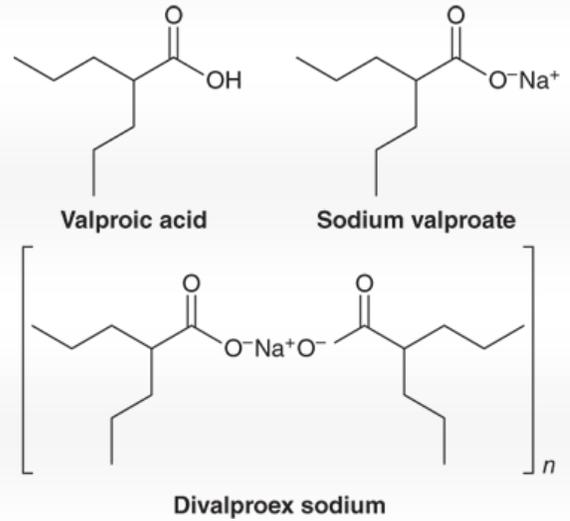
هناك عدد محدود من الأدوية المضادة للصرع التي تعد من الأدوية الأساسية في علاج المرضى الذين يعانون من أنواع متعددة من النوبات التي تبدأ بشكل عام. ويعتبر عقار فالبروات فعالاً بشكل خاص ويعتبر العلاج الأول لمثل هؤلاء المرضى. ومع ذلك، فإن له آثاراً جانبية مزعجة مختلفة وهو مادة معروفة تسبب تشوهات خلقية لدى البشر؛ لذا يجب تجنب استخدامه لدى النساء في سن الإنجاب. ومن الأدوية الأخرى التي قد يكون لها نشاط واسع النطاق في علاج الصرع العام عقار توبراميت وعقار زونيساميد.

VALPROATE AND DIVALPROEX SODIUM

،يعتبر فالبروات دواءً مضاداً للنوبات من الدرجة الأولى، ويُعتقد أنه يوفر الحماية ضد العديد من أنواع النوبات. بالإضافة إلى ذلك يُستخدم كمثبت للمزاج في الاضطراب ثنائي القطب وكعلاج وقائي للصداع النصفي. وقد وجد أن فالبروات يتمتع بخصائص مضادة للنوبات عند استخدامه كمذيب في البحث عن أدوية أخرى فعالة ضد النوبات.

كيمياء

حمض الفالبرويك هو حمض دهني متفرع قصير السلسلة يكون سائلاً في درجة حرارة الغرفة؛ وهو مركب في صورة شراب فموي أو في كبسولات جيلاتينية. ولكن في أغلب الأحيان، يستخدم الدواء في مركب تنسيقي - يشار إليه باسم ثنائي فالبرويك الصوديوم - يتكون من أجزاء متساوية من حمض الفالبرويك وملح فالبروات الصوديوم. تسمح تركيبة ثنائي فالبرويك ذات الإطلاق الممتد في مصفوفة تبلغ 456 وبالتالي فهو متأين pKa بوليمرية محبة للماء بتناوله عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا. يتمتع حمض الفالبرويك بقيمة بالكامل عند درجة حموضة الجسم؛ ولهذا السبب، فإن الشكل النشط للدواء هو أيون الفالبروات، بغض النظر عما إذا كان حمض الفالبرويك أو ملح الحمض هو الذي يتم تناوله. حمض الفالبرويك هو واحد من سلسلة من الأحماض الدهنية الكربوكسيلية التي لها نشاط مضاد للنوبات؛ ويبدو أن هذا النشاط يكون أعظم بالنسبة لأطوال سلسلة الكربون من خمس إلى ثماني ذرات. كما تعد أميدات وإسترات حمض الفالبرويك عوامل مضادة للنوبات نشطة.



آلية العمل

إن الآلية أو الآليات التي يمارس بها الفالبروات تأثيراته العلاجية غير معروفة. يتمتع الفالبروات بفعالية واسعة النطاق في النماذج ونماذج التحريض. إن المسار الزمني، MES الحيوانية، حيث يمنح الحماية من النوبات في نماذج النوبات الكيميائية المختلفة، واختبار لنشاط الفالبروات المضاد للنوبات لا يرتبط ارتباطًا وثيقًا بمستويات الدواء الأصلي في الدم أو الأنسجة، وهي الملاحظة التي أدت إلى التكهنات بشأن الأنواع النشطة.

الاستخدامات السريرية

يعد فالبروات أحد أكثر الأدوية المضادة للصرع تنوعًا وفعالية. وهو يستخدم على نطاق واسع في علاج النوبات الرمعية العضلية (مثل الصرع الرمعي عند الأطفال)، والنوبات الرمعية العضلية غير العضلية (مثل متلازمة لينوكس غاستو)، والنوبات التوتيرية الرمعية الشاملة. كما يعد فالبروات فعالاً في علاج نوبات الغياب الشاملة وغالبًا ما يُفضل على الإيثوسوكسيميد عندما يعاني المريض من نوبات التوتيرية الرمعية الشاملة المصاحبة. كما يعد فالبروات فعالاً في النوبات البؤرية، ولكنه قد لا يكون بنفس فعالية الكاربامازيبين أو الفينيتوين. ويمكن استخدام التركيبات الوريدية لعلاج الحالة الصرعية.

حركية الدواء

يتم امتصاص فالبروات بشكل جيد بعد تناول جرعة عن طريق الفم، مع توفر حيوي أكبر من 80%. يتم ملاحظة مستويات الدم القصوى في غضون ساعتين. قد يؤخر الطعام الامتصاص، وقد يتحسن تحمل الدواء إذا تم إعطاؤه بعد الوجبات. يرتبط فالبروات بشدة بروتينات البلازما، لكن ارتباطه بالبروتين يصبح مشبعًا مع زيادة التركيز عند الطرف العلوي من النطاق العلاجي، مما يؤدي إلى

زيادة في الجزء الحر من فالبروات في البلازما من 10% عند تركيزات البلازما حتى 75 ميكروجرام / مل إلى 30% عند مستويات أعلى من ميكروجرام / مل. تؤدي مثل هذه الزيادات إلى زيادة واضحة في تصفية فالبروات الكلي عند جرعات عالية. يتراوح عمر النصف 150 من 9 إلى 18 ساعة؛ لذلك فإن التركيبات ذات الإطلاق الممتد هي مفضل. نظرًا لأن الفالبروات مرتبط بشدة بالبروتين، فإنه يقتصر إلى حد كبير على بلازما الدم؛ يتمتع الدواء بحجم توزيع منخفض يبلغ حوالي

، لتر/كجم. يتم استقلاب الفالبروات على نطاق واسع في الكبد. أحد المستقلبات الكبدية الرئيسية هو مركب الجلوكورونيد 015 والذي يتم إفرازه في البول (حوالي 30-50% من الجرعة). يخضع الفالبروات أيضًا لأكسدة بيتا الميتوكوندريا (20-40%) وأكسدة الميكروسومي الكبدية (حوالي 10%). تم تحديد أكثر من 25 مستقلبًا، ولكن بصرف النظر عن حمض الفالبرويك P450 السيتوكروم الجلوكورونيد، فإن حمض 3 أوكسوفالبرويك هو الأكثر وفرة.

الجرعات والمستويات العلاجية

يوصى بجرعة يومية أولية مقدارها 15 مجم/كجم مع زيادة تدريجية إلى الجرعة العلاجية. قد تكون الجرعات التي تتراوح بين 25 و30 مجم/كجم/يوم كافية لبعض المرضى، ولكن قد يحتاج آخرون إلى 60 مجم/كجم/يوم أو حتى أكثر. تتراوح المستويات العلاجية من حمض الفالبرويك من 50 إلى 100 ميكروجرام/مل، ولكن التركيزات التي تصل إلى 150 ميكروجرام/مل مقبولة بشكل عام وقد تكون مطلوبة.

تفاعلات الأدوية

يعمل الفالبروات على تثبيط عملية التمثيل الغذائي للعديد من الأدوية، بما في ذلك الفينوباربيتال والإيثوسكسيميد، مما يؤدي إلى ارتفاع تركيزات الحالة الثابتة لهذه العوامل. وقد ترتفع مستويات الفينوباربيتال بشكل حاد، مما يسبب الدهل أو الغيبوبة. يحل الفالبروات محل الفينيتوين من بروتينات البلازما، مما يتسبب في زيادة الجزء الحر من الفينيتوين، وقد ترتبط تركيزات الفينيتوين الإجمالية في النطاق العلاجي بالسمية. وعلى الرغم من أن الفالبروات لا يزيد من مستويات الكاربامازيبين نفسه، إلا أن مستويات إيبوكسيد الكاربامازيبين قد تزيد. يمكن أن يقلل الفالبروات بشكل كبير من تصفية لاموتريجين، مما يؤدي إلى إطالة عمر النصف لللاموتريجين بمقدار ضعفين إلى ثلاثة أضعاف.

سمية

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا المرتبطة بالجرعة من عقار فالبروات هي الغثيان والقيء ومشاكل الجهاز الهضمي الأخرى مثل آلام البطن وحموضة المعدة. يجب البدء في تناول الدواء تدريجيًا لتجنب هذه الأعراض. غالبًا ما يُرى رعشة خفيفة عند مستويات أعلى. تشمل الآثار الجانبية الأخرى القابلة للعكس التي تحدث لدى بعض المرضى زيادة الوزن وزيادة الشهية وتساقط الشعر.

نادراً ما يسبب فالبروات سمية كبدية غير طبيعية قد تكون شديدة وقد تكون مميتة. يكون الخطر أعظم لدى المرضى الذين تقل أعمارهم عن عامين وأولئك الذين يتناولون أدوية متعددة. قد لا ترتفع قيم أسبارتات أمينوترانسفيراز الأولية لدى المرضى المعرضين للإصابة، على الرغم من أن هذه المستويات تصبح غير طبيعية في النهاية. حدثت معظم الوفيات في غضون 4 أشهر بعد بدء العلاج. التأثير الضار غير الطبيعي الآخر الملحوظ مع فالبروات هو قلة الصفائح، على الرغم من عدم وجود حالات موثقة من النزيف غير الطبيعي. يمكن أن يتداخل فالبروات مع تحويل الأمونيا إلى يوريا. يمكن أن يسبب الخمول المرتبط بزيادة تركيزات الأمونيا في الدم حدثت اعتلال دماغي مميت بسبب فرط الأمونيا لدى المرضى الذين يعانون من عيوب وراثية في استقلاب اليوريا؛ يُمنع استخدام الدواء لدى هؤلاء المرضى.

يرتبط العلاج بحمض الفالبرويك خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل بخطر الإصابة بعيوب الأنبوب العصبي بما في ذلك السنسنة المشقوقة بنسبة 1-2%. بالإضافة إلى ذلك، لوحظت زيادة في حدوث التشوهات القلبية العائية، والوجهية الفموية، والأصابع. وأخيراً، تم الإبلاغ عن ضعف الإدراك لدى النسل. يجب أخذ هذه الملاحظات بعين الاعتبار عند اختيار الأدوية للنساء في سن الإنجاب.

تويراميت

تويراميت هو دواء مضاد للصرع واسع الطيف، يتكون تركيبه الكيميائي من أحادي السكريد المستبدل بالكبريتات والمشتق من فركتوز. ويستخدم في علاج النوبات البؤرية والنوبات العامة الأولية والنوبات في متلازمة لينوكس غاستو. كما يستخدم تويراميت بشكل شائع للوقاية من الصداع النصفي.

آلية العمل

من المرجح أن يعمل تويراميت من خلال عدة أهداف خلوية، وهو ما قد يفسر نشاطه واسع النطاق في الصرع والصداع النصفي. ومن بين المواقع المحتملة للعمل ذات الصلة بأنشطته السريرية (1) قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي؛ (2) الأنواع الفرعية ولكن لا، IV أو II أو الكاينات. والدواء مثبط ضعيف لإنزيمات الكربونيك أنهيدراز AMPA؛ و(3) مستقبلات GABAA لمستقبلات يُعتقد أن هذا يفسر تأثيراته المضادة للنوبات. وفي حالات نادرة، قد يؤدي تثبيط الكربونيك أنهيدراز إلى حدوث حموضة أيضية ذات أهمية سريرية.

الاستخدامات السريرية

يعتبر عقار تويراميت فعالاً في علاج النوبات البؤرية لدى البالغين والأطفال وفي النوبات التوتيرية الرمعية الأولية المعممة. تمت الموافقة على العقار لعلاج متلازمة لينوكس غاستو وقد يكون فعالاً في علاج الصرع الرمعي عند الأطفال، والتشنجات عند الأطفال، ومتلازمة درافيت، وحتى نوبات الغياب عند الأطفال. الجرعة الأولية للمرضى الذين تم تشخيصهم حديثاً هي عادةً 100 مجم/يوم ولكن جرعات الصيانة تتراوح عادةً من 200 إلى 400 مجم/يوم. يبدأ معظم الأطباء بجرعة منخفضة (25-50 مجم/يوم) ويزيدونها ببطء لمنع الآثار الضارة. تحدث الآثار الجانبية المعرفية عادةً مع عقار تويراميت وهي سبب متكرر للتوقف عن تناوله. يعاني المرضى

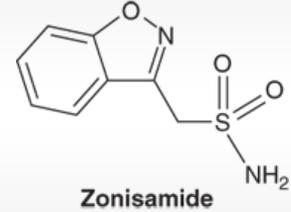
المتأثرون من ضعف وظيفة اللغة التعبيرية (خلل في الكلام وانخفاض الطلاقة اللفظية)، وضعف الذاكرة اللفظية، وتباطؤ عام في المعالجة المعرفية. هذه الآثار لا تشبه تلك التي تحدث مع أدوية أخرى مضادة للصرع وغالبًا ما تحدث بدون تخدير أو تغير في المزاج. تزداد نسبة الآثار الجانبية المعرفية بشكل يعتمد على الجرعة، حيث تصل إلى 26% عند جرعة 400 مجم/يوم؛ ومع ذلك، لا يتأثر بعض المرضى تمامًا حتى عند تناول جرعات أعلى. ومن الآثار الجانبية المزعجة الأخرى التي تحدث عادةً مع توبراميت التنميل، والذي يحدث عادةً أثناء بدء العلاج أو عند تناول جرعات عالية؛ وقد تختفي الأعراض مع استمرار العلاج. ومن الآثار الجانبية الأخرى المرتبطة بالجرعة والتي تحدث بشكل متكرر في الأسابيع الأربعة الأولى من علاج توبراميت النعاس والتعب والدوار والعصبية والارتباك. وقد يتطلب قصر النظر الحاد وجلوكوما انسداد الزاوية سحب الدواء على الفور. تحدث حصوات المسالك البولية في 5-05% من المرضى الذين يتلقون علاجًا طويل الأمد وهي أكثر شيوعًا عند الرجال. في بعض المرضى، يرتبط تثبيط أنزيم الكربونيك 15% أنهيدراز بانخفاض بيكربونات المصل الذي يكون عادةً بدون أعراض ولكنه قد يؤدي إلى أعراض غير محددة مثل التعب أو فقدان الشهية أو الغثيان والقيء. لا يُعرف مدى احتمالية الإصابة بفطر كلوريد الدم المزمن غير المعالج بسبب الحمض الأيضي غير الأنبيوني على صحة العظام. قد يحدث انخفاض في التعرق (قلة التعرق) وارتفاع في درجة حرارة الجسم أثناء التعرض للطقس الحار، وخاصة عند الأطفال. غالبًا ما يرتبط العلاج طويل الأمد بالتوبراميت بفقدان كبير للوزن، ويرجع ذلك في المقام الأول إلى انخفاض كتلة الدهون في الجسم. في التجارب السريرية، فقد 85% من البالغين الذين تلقوا التوبراميت وزنًا، والذي بلغ في المتوسط 5% من متوسط وزن الجسم الأساسي. يحدث فقدان الوزن بشكل أكبر لدى أولئك الذين لديهم وزن أعلى قبل العلاج. يكون فقدان الوزن تدريجيًا ويبلغ ذروته عادةً بعد 12 إلى 18 شهرًا من بدء العلاج. قد تصاحب فقدان الوزن تغييرات مفيدة في ملف الدهون والتحكم في نسبة السكر في الدم وضغط الدم. تشير البيانات لدى البشر إلى وجود صلة بين استخدام التوبراميت في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل وتكوين الشق الفموي عند الأطفال حديثي الولادة (الخطر النسبي 16 إلى 21 ضعفًا)

حركية الدواء

،يمتص عقار توبراميت بسرعة (حوالي ساعتين) ويصل معدل التوافر الحيوي إلى 80%. ولا يوجد تأثير يذكر للطعام على الامتصاص ولا يرتبط بروتينات البلازما إلا بنسبة ضئيلة (15%)، ولا يتم تكوين أي نواتج أيضية نشطة إلا بنسبة معتدلة (20-50%). ويفرز العقار في المقام الأول في البول (50-80% دون تغيير). ويبلغ عمر النصف للعلاج الأحادي 20-30 ساعة ولكنه ينخفض إلى 12-15 ساعة عند تناوله مع أدوية مصاحبة تحفز الإنزيمات. وعادة ما يتم تناول تركيبات الإطلاق الفوري في جرعتين يوميًا. وتتوفر تركيبات الإطلاق الممتد التي تمت الموافقة عليها للإعطاء مرة واحدة يوميًا. وعلى الرغم من ملاحظة ارتفاع المستويات مع الفشل الكلوي وضعف الكبد، إلا أنه لا يوجد تأثير للعمر أو الجنس، ولا يوجد تحريض ذاتي، ولا تثبيط لعملية الأيض، وتكون حركية الدواء خطية. تحدث تفاعلات دوائية ويمكن أن تكون معقدة، ولكن التأثير الرئيسي يكون على مستويات توبراميت وليس على مستويات أدوية أخرى مضادة للصرع. قد تكون حبوب منع الحمل أقل فعالية في وجود توبراميت، ويُصح بأساليب بديلة لمنع الحمل لدى النساء اللاتي يتناولن أكثر من 200 ملغ/يوم؛ ومع ذلك، قد تكون وسائل منع الحمل الفموية التي تحتوي على محتوى أعلى من إيثينيل استراديول (50 ميكروغرام) مرضية

زونيساميد

زونيساميد هو دواء مضاد للصرع واسع الطيف وفعال في علاج النوبات التوتيرية الرمعية البؤرية والمعممة لدى البالغين والأطفال وقد يكون فعالاً أيضاً في بعض حالات الصرع الرمعي العضلي وفي التشنجات عند الأطفال. هناك تقارير عن تحسن في النوبات التوتيرية الرمعية المعممة ونوبات الغياب غير النمطية.



لا توجد معلومات كافية عن آلية عمل زونيساميد. ورغم أنه يسد قنوات الصوديوم المولدة للجهد، إلا أن هناك تأثيرات أخرى قد تساهم أيضاً في نشاطه المضاد للنوبات. يتمتع زونيساميد بتوافر حيوي مرتفع، وارتباط متواضع بالبروتين (<50-60%)، ونصف عمر يتراوح من يوم إلى ثلاثة أيام، لذا يمكن تناوله مرة واحدة يوميًا. يتم استقلاب الدواء على نطاق واسع عن طريق الأسيتلة لتكوين لتكوين 2 سلفامويل أسيتيل فينول، الذي يُفرز على شكل CYP3A4 ناسيتيل زونيساميد، الذي يُفرز في البول دون تغيير، وعن طريق جلوكورونيد. تتراوح جرعات الصيانة من 200 إلى 400 مجم/يوم للبالغين (بحد أقصى 600 مجم/يوم) و4 إلى 8 مجم/كجم/يوم للأطفال (بحد أقصى 12 مجم/كجم/يوم). تشمل الآثار الضارة النعاس وضعف الإدراك وحصوات الكلى والطفح الجلدي الخطير المحتمل. لا توجد تأثيرات سريرية مهمة للزونيساميد على الحركية الدوائية للأدوية الأخرى المضادة للصرع. ومع ذلك، فإن الأدوية تزيد من تصفية الزونيساميد، مما يقصر من عمره CYP3A4 المضادة للصرع مثل الكاربامازيبين والفينيتوين والفينوباربيتال التي تحفز قد يتطلب زيادة جرعة الزونيساميد. يحتوي CYP3A4 النصفى؛ وبالتالي فإن الاستخدام المصاحب مع العوامل التي تحفز الزونيساميد، مثل تويراميت، على الكبريت: الزونيساميد هو سلفوناميد، في حين يحتوي تويراميت على نفس بنية السلفوناميد ولكنه سلفامات بدقة. لديهم تأثيرات دوائية مماثلة، بما في ذلك تثبيط أنهيدراز الكربونيك مثل الأسيتازولاميد، وهو أيضاً سلفوناميد. يرتبط كل من الزونيساميد والتويراميت بفقدان الوزن. كما أنهما (نادراً) يسببان حصوات الكلى وقلة التعرق. ومن غير المعروف ما إذا كانت هذه الإجراءات مرتبطة بالبنية المشتركة للسلفوناميد.

MEDICATIONS EFFECTIVE FOR GENERALIZED ABSENCE SEIZURES

يعد الإيثوسكسيميد والفالبروات وعلاجين فعالين وذوي تحمل جيد لنوبات الغيبوبة المعممة في الصرع الغيبوي عند الأطفال؛ ومن المحتمل أن يكون اللاموتريجين فعالاً. يتم تناول الإيثوسكسيميد في هذا القسم جنباً إلى جنب مع التريميثاديون، وهو ذو أهمية تاريخية.

إيثوسكسيميد

يعد الإيثوسوكسيميد دواءً من الخط الأول لعلاج نوبات الغياب المعممة. ويمكن استخدامه كعلاج وحيد ما لم تكن هناك أيضًا نوبات توترية رنعية معممة، وفي هذه الحالة يفضل استخدام الفالبروات أو يمكن الجمع بين الإيثوسوكسيميد ودواء آخر فعال ضد النوبات التوترية الرنعية المعممة.

كيمياء

تم تقديم إيثوسوكسيميد في عام 1958 باعتباره الثالث من بين ثلاثة أدوية سكسينيميدية متداولة في السوق؛ والاثنان الآخران فينسوكسيميد وميثوسوكسيميد، نادرًا ما يتم استخدامهما. يحتوي الإيثوسوكسيميد والميثوسوكسيميد على ذرات كربون غير متماثلة (علامات النجمة في الشكل التالي) ويتم استخدامهما كمركبات راسميلية.

آلية العمل

المنشطة بجهد منخفض في الخلايا العصبية القشرية T يُعتقد أن إيثوسوكسيميد يعمل عن طريق تثبيط قنوات الكالسيوم من النوع المهادية التي تكمن وراء تفرغ الموجات الشوكية بتردد 3 هرتز لنوبات الغياب المعممة. تشمل قنوات الأيونات الأخرى المتأثرة قنوات الصوديوم المنشطة بجهد، وقنوات البوتاسيوم المنشطة بالكالسيوم، وقنوات البوتاسيوم المصححة للداخل؛ وقد تساهم هذه الإجراءات في فعالية إيثوسوكسيميد في الصرع الغيابي.

الاستخدامات السريرية

أثبتت الدراسات التي أجريت في منتصف سبعينيات القرن العشرين أن العلاج الأحادي باستخدام الإيثوسوكسيميد فعال في علاج نوبات الغياب العام التي تصيب الأطفال. وهناك أيضًا أدلة على أنه فعال في علاج الغياب غير النمطي والتشنج العضلي السلبي الصرعي، وهو نوع نادر من النوبات يتميز بانقطاع النشاط الكهربائي العضلي المستمر على الجانب المقابل لتفريغ الموجات والنفضات الجانبية. إذا لم يؤد الإيثوسوكسيميد في العلاج الأحادي إلى السيطرة على النوبات، فيمكن استخدام الدواء مع الفالبروات أو عوامل أخرى مثل البنزوديازيبينات.

حركية الدواء

يكتمل الامتصاص بعد تناول أشكال الجرعات عن طريق الفم. وتُلاحظ مستويات الذروة بعد 3-7 ساعات من تناول الكبسولات عن طريق الفم. ولا يرتبط الإيثوسوكسيميد بالبروتين. وخلال الإعطاء طويل الأمد، يتم إفراز حوالي 20% من الجرعة دون تغيير عن طريق إلى مستقبلات غير نشطة. ويتميز CYP3A الكلى. ويتم استقلاب الدواء المتبقي في الكبد، وبشكل أساسي عن طريق هيدروكسيل، الإيثوسوكسيميد بتصفية الجسم الكلية المنخفضة للغاية (0.25 لتر/كجم/يوم). وهذا يتوافق مع عمر نصف يبلغ حوالي 40 ساعة. على الرغم من الإبلاغ عن قيم تتراوح من 18 إلى 72 ساعة.

المستويات العلاجية والجرعات

في الأطفال، الجرعة الأولية الشائعة هي 10-15 مجم/كجم/يوم، مع زيادة الجرعة وفقًا للاستجابة السريرية إلى جرعة صيانة تتراوح بين 15-40 مجم/كجم/يوم. في الأطفال الأكبر سنًا والبالغين، تكون الجرعة الأولية 250 أو 500 مجم/يوم، وتزداد بمقدار 250 مجم إلى الاستجابة السريرية إلى حد أقصى 1500 مجم/يوم. في حين يعتمد تحديد الجرعة على زيادة الجرعة إلى أقصى حد للسيطرة على النوبات مع تحمل مقبول، فإن نطاق تركيز المصل العلاجي المقبول هو 40-100 ميكروجرام/مل (على الرغم من أن مستويات البلازما التي تصل إلى 150 ميكروجرام/مل قد تكون ضرورية ومتحملة لدى بعض المرضى). هناك علاقة خطية بين جرعة إيثوسكسيميد ومستويات البلازما الثابتة. في حين أن عمر النصف الطويل قد يسمح بتناول جرعة واحدة يوميًا، يتم إعطاء إيثوسكسيميد عمومًا في جرعتين أو حتى ثلاث جرعات مقسمة لتقليل التأثيرات الضارة على الجهاز الهضمي.

التفاعلات الدوائية والسمية

يؤدي تناول إيثوسكسيميد مع الفالبروات إلى انخفاض في تصفية إيثوسكسيميد وتركيزات أعلى في الحالة المستقرة بسبب تثبيط استقلاب إيثوسكسيميد. لم يتم الإبلاغ عن أي تفاعلات دوائية مهمة أخرى. التأثير الضار الأكثر شيوعًا المرتبط بالجرعة لإيثوسكسيميد هو الضائقة المعدية، بما في ذلك الألم والغثيان والقيء. عندما يحدث تأثير ضار، قد تسمح تخفيضات الجرعة المؤقتة بالتكيف. الآثار الضارة الأخرى المرتبطة بالجرعة هي الخمول أو التعب المؤقت، وفي حالات أقل شيوعًا، الصداع والدوار والفواق والنشوة. عادة ما تكون التغييرات السلوكية في اتجاه التحسن. الآثار الضارة غير المرتبطة بالجرعة أو الفردية لإيثوسكسيميد نادرة للغاية.

TRIMETHADIONE

تريميثاديون هو دواء مضاد للصرع من مجموعة أوكسازوليدينيديون تم طرحه في عام 1945. لم يعد يتم تسويقه في الولايات المتحدة ولكنه متوفر في أماكن أخرى. تريميثاديون فعال في علاج نوبات الغيبوبة المعممة وكان الدواء المفضل لهذا النوع من النوبات حتى طرح إيثوسكسيميد. تريميثاديون له العديد من الآثار الجانبية المرتبطة بالجرعة والفردية، بما في ذلك العمى النهاري. ونظرًا للميل الكبير للآثار الجانبية، نادرًا ما يتم استخدام تريميثاديون وأوكسازوليدينيديون ذات الصلة باراميثيون وديميثاديون، المستقلب الرئيسي لتريميثيون.

MEDICATIONS EFFECTIVE FOR MYOCLONIC SEIZURES SUCH AS IN THE SYNDROME OF JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY

يعد الفالبروات هو الدواء الأول لعلاج النوبات الرمعية العضلية. ومن الأدوية الأخرى الفعالة في علاج هذا النوع من النوبات ليفاتيراسيتام، وزونيساميد، وتوبيراميت، ولاموتريجين.

MEDICATIONS EFFECTIVE FOR ATONIC SEIZURES SUCH AS IN THE LENNOX-GASTAUT SYNDROME

يعد استخدام الفالبروات مع اللاموتريجين والبنزوديازيبين العلاج الأكثر استخدامًا على نطاق واسع للنوبات الرخوة. تُستخدم توبراميت وفيلبامات ولاموتريجين في علاج متلازمة لينوكس غاستو؛ وقد أظهرت التجارب السريرية تحسنًا في النوبات الرخوة. كما يُستخدم كلوبازام وروفيناميد، اللذان تمت مناقشتهما في هذا القسم، في علاج النوبات المرتبطة بمتلازمة لينوكس غاستو، وقد ثبت في التجارب السريرية أنهما يقللان من تكرار النوبات الرخوة.

كلوبازام

يستخدم عقار كلوبازام على نطاق واسع لعلاج النوبات البؤرية في العديد من البلدان، على الرغم من أنه غير معتمد لهذا الغرض في الولايات المتحدة، حيث يقتصر استخدامه المعتمد الوحيد على علاج النوبات المرتبطة بمتلازمة لينوكس غاستو في المرضى الذين تبلغ أعمارهم عامين أو أكثر. يعد عقار كلوبازام من فئة 1,5 بنزوديازيبين ويختلف هيكليًا عن البنزوديازيبينات الأخرى المسوقة، والتي GABAA تعد من فئة 1,4 بنزوديازيبينات. ومع ذلك، مثل 1,4 بنزوديازيبينات، فإن عقار كلوبازام هو منظم تآزري إيجابي لمستقبلات وله أنشطة دوائية وآثار جانبية مماثلة. بالإضافة إلى ذلك، في حين يحدث التسامح مع عقار كلوبازام في النماذج الحيوانية في غضون أيام إلى أسابيع من الإغناء المزمّن، فقد أشارت الدراسات الاستيعابية التي تقيم مدى التسامح في البيئة السريرية إلى أن التسامح ليس قضية بارزة في العلاج السريري. تشمل الآثار الجانبية التي تحدث بشكل يعتمد على الجرعة النعاس والتهديئة، وخلل التلطف، وسيلان اللعاب، والتغيرات السلوكية، بما في ذلك العدوان. قد تحدث أعراض الانسحاب عند التوقف المفاجئ عن تناول الكلوبازام. يبلغ عمر النصف للكلوبازام 10-30 ساعة ويكون فعالاً بجرعات 05-1 مجم/كجم/يوم. يتم استقلاب الكلوبازام في الكبد عن طريق التحولات السيتوكروم بي وغير السيتوكروم بي، مع ما يصل إلى 14 مستقلب؛ ومع ذلك، فإن المستقلب الرئيسي هو نديسميثيل كلوبازام ثم يتم استقلاب النوركلوبازام بشكل أساسي عن طريق السيتوكروم بي 2 سي 19. A4 (نوركلوبازام)، والذي ينتجه السيتوكروم بي 3 باستثناء المستقلبات الضعيفة للسيتوكروم بي 2 سي 19 مع أليل غير نشط للسيتوكروم بي 2 سي 19. مع الإغناء طويل الأمد للكلوبازام، تكون مستويات النوركلوبازام، الذي يتمتع بعمر نصف أطول من الكلوبازام، أعلى بمقدار 8-20 مرة من مستويات الأصل يمتلك النوركلوبازام نشاطًا مضادًا للنوبات، على الرغم من أنه أضعف من الكلوبازام. ومع ذلك، نظرًا لأن مستويات نوركلوبازام أعلى كثيرًا في الحالة المستقرة، فمن المرجح أن تكون الحماية من النوبات أثناء العلاج المزمّن ترجع بشكل أساسي إلى نوركلوبازام. يتسبب في زيادة تراكيز نوركلوبازام في البلازما بمقدار ثلاثة أضعاف. عند إضافة الكانابيديول، قد CYP2C19 الكانابيديول، عن طريق تثبيط وقد ثبت أنه يزيد بشكل كبير من CYP2D6 تتطلب جرعة الكلوبازام تقليلها لتجنب التخدير المفرط. يعد الكلوبازام مثبطًا معتدلاً لمستويات الأدوية التي يتم استقلابها بواسطة هذا الإنزيم مثل الفينيتوين والكاربامازيبين. قد تكون هناك حاجة إلى تقليل الجرعة عند استخدام هذه الأدوية المضادة للنوبات بالاشتراك مع الكلوبازام.

روفيناميد

روفيناميد هو مشتق من التريازول تم التعرف عليه من خلال الفحص في نماذج النوبات لدى الحيوانات. وهو فعال في علاج النوبات غير المتوترة في متلازمة لينوكس غاستو، ولكن هناك أيضًا بعض الأدلة على فعاليته في علاج النوبات البؤرية. في الولايات المتحدة وأوروبا، تمت الموافقة على روفيناميد فقط لعلاج النوبات المرتبطة بمتلازمة لينوكس غاستو.

آلية العمل

والتأثير الوحيد المعروف له PTZ. وفي جرعات أعلى، في اختبار MES، في الفئران والجرذان، يعمل الروفيناميد كعامل وقائي في اختبار فيما يتعلق بحماية النوبات هو أنه يعمل كحاجز لقنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي.

الاستخدامات السريرية

في متلازمة لينوكس غاستو، يكون روفيناميد فعالاً ضد جميع أنواع النوبات ولكن بشكل خاص ضد النوبات الارتخائية. تشير بعض البيانات السريرية إلى أنه قد يكون فعالاً ضد النوبات البؤرية. يبدأ العلاج عند الأطفال عادةً بجرعة 10 مجم/كجم/يوم مقسمة على جرعتين متساويتين ويزداد تدريجياً إلى 45 مجم/كجم/يوم بحد أقصى 3200 مجم/يوم. يمكن للبالغين البدء بجرعة 400-800 مجم/يوم مقسمة على جرعتين متساويتين حتى حد أقصى 3200 مجم/يوم حسب التحمل. يجب إعطاء الدواء مع الطعام. الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي النعاس والقيء.

حركة الدواء

يتمص روفيناميد جيداً، وتبلغ تركيزاته في البلازما ذروتها بين 4 و6 ساعات. ويبلغ عمر النصف 6-10 ساعات، ويلاحظ ارتباط ضئيل ببروتينات البلازما. وعلى الرغم من عدم تورط إنزيمات السيتوكروم بي 450، فإن الدواء يستقلب على نطاق واسع إلى منتجات غير نشطة. يتم إفراز معظم الدواء في البول؛ ويمثل المستقلب الحمضي حوالي ثلثي الجرعة. معظم تفاعلات الأدوية مع بعضها البعض طفيفة باستثناء أن الفالبروات قد يقلل من تصفية روفيناميد؛ قد يلزم تقليل الجرعة مع الفالبروات، وخاصة عند الأطفال، بنسبة 50%.

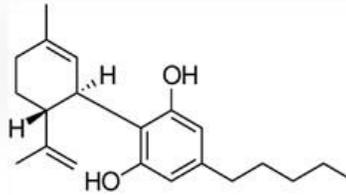
MEDICATIONS EFFECTIVE FOR DRAVET SYNDROME

متلازمة درافيت (الصرع الرمعي العضلي الشديد في مرحلة الطفولة) هو اعتلال دماغي وراثي نادر يتميز بأنواع مختلفة من النوبات العامة والبؤرية، بما في ذلك النوبات الرمعية العضلية، والنوبات التوتيرية الرمعية، ونوبات الغياب، والنوبات الارتخائية، والنوبات الذي يشفر قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي SCN1A الاختلاجية النصفية أحادية الجانب والنوبات البؤرية. تتسبب طفرات جين Nav11 في 79% من حالات متلازمة درافيت التي تم تشخيصها. وعلى الرغم من استخدام أدوية مثل كلوبازام وفالبروات وتوبرامات Nav11 وستيريبتول (تمت الموافقة عليها فقط بالاشتراك مع كلوبازام في الولايات المتحدة وبالاشتراك مع كلوبازام وفالبروات في أوروبا)، إلا أن أيًا منها ليس فعالاً للغاية. يعد الكانابيديول خيارًا متاحًا حديثًا؛ وهو وستيريبتول هما الدواءان الوحيدان المعتمدان خصيصًا لمتلازمة

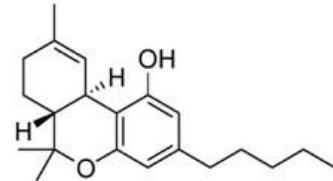
فإن أدوية مضادات الاختلاج التي تمنع قنوات SCN1A، درافيت في الولايات المتحدة. في المرضى الذين يعانون من طفرات جين الصوديوم هي مضادات استطباب لأنها تزيد من تفاعم النوبات

كانابيديول

تمت الموافقة على استخدام الكانابيديول، وهو مركب نباتي غير نفسي موجود في نبات القنب، لعلاج النوبات المرتبطة بمتلازمة درافيت و متلازمة لينوكس غاستو. كما وجد أن العقار مفيد في علاج النوبات المرتبطة بمرض التصلب الدرني. في المنتج الطبي المعتمد، يتم تركيب الكانابيديول في محلول قائم على الزيت للإعطاء عن طريق الفم. تتوفر مستحضرات أخرى من الكانابيديول، بما في ذلك المحاليل القائمة على الزيت، كمكملات غذائية ولكنها قد لا تكون قانونية بموجب اللوائح الفيدرالية في الولايات المتحدة



Cannabidiol



Δ⁹-Tetrahydrocannabinol

آلية العمل

يُظهر الكانابيديول نشاطًا مضادًا للنوبات واسع النطاق في نماذج النوبات لدى الحيوانات، على الرغم من ضعف الفعالية الإجمالية CB1 والذي يعمل كمضاد لمستقبلات الكانابينويد، Δ⁹tetrahydrocannabinol وعلى عكس الكانابينويد النفسي ذي الصلة بينويًا وقد ثبت أن النشاط المضاد CB2 أو CB1 (الجهاز المناعي)، فإن الكانابيديول ليس منبهًا لمستقبلات CB2 (الجهاز العصبي المركزي) و في الدماغ. إن أساس النشاط المضاد للنوبات الذي يتمتع CB1 للنوبات الذي يتمتع به الكانابيديول لا يرجع إلى تأثيره على مستقبلات به الكانابيديول غير معروف

الاستخدامات السريرية

في متلازمات الصرع التي تمت دراستها، يعد الكانابيديول خيارًا فعالًا، وقد يكون مفيدًا في بعض المرضى حيث فشلت الأدوية الأخرى. وقد لوحظ انخفاض في النوبات التشنجية المرتبطة بمتلازمة درافيت والنوبات الارتعاشية المرتبطة بمتلازمة لينوكس غاستو الأحداث السلبية الرئيسية هي النعاس (25٪)، وانخفاض الشهية (19٪)، والإسهال (19٪)، والتعب (13٪). تحدث اضطرابات اختبار وظائف الكبد بشكل يعتمد على الجرعة؛ فالغالبات المتزامن يزيد من المخاطر. يتم معايرة محلول الكانابيديول إلى جرعة صيانة تبلغ 10 مجم / كجم / يوم في جرعتين مقسمتين. يمكن زيادة الجرعة إلى 20 إلى 25 مجم / كجم / يوم إذا لزم الأمر لمزيد من السيطرة على النوبات

حركية الدواء

إن التوافر الحيوي عن طريق الفم للقنب منخفض للغاية (13-19%). التركيبة المعتمدة للقنب موجودة في زيت السمسم (100 مجم/مل)، والذي يتكون إلى حد كبير من الدهون الثلاثية طويلة السلسلة. يؤدي الإعطاء المشترك للقنب عالي المحبة للدهون مع الزيت الغذائي إلى تكوين ميسيلات مختلطة أثناء هضم الدهون. تدمج الخلايا المعوية المعوية الميسيلات في الكيلوميكرونات التي تنتقل عن طريق الأوعية الليمفاوية المعوية مباشرة إلى الدورة الدموية الجهازية، متجاوزة عملية التمثيل الغذائي الأولي في الكبد وبالتالي، يزداد التوافر الحيوي ثلاثة أضعاف في تركيبة زيت السمسم. ويزداد التوافر الحيوي أيضًا أربعة إلى خمسة أضعاف عند تناول وجبة عالية الدهون. يوصى بالإعطاء مع الطعام لتقليل التقلبات في التعرض الجهازي

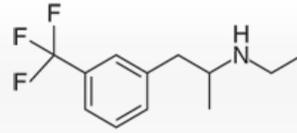
يمكن أيضًا تحويل CYP3A4 وبدرجة أقل بواسطة إنزيمات CYP2C19 يتم استقلاب الكانابينديول في الكبد بشكل أساسي بواسطة هو UDPglucuronosyltransferase. 7Carboxycannabidiol الكانابينديول إلى جلوكورونيد بواسطة العديد من أشكال أعلى بحوالي 40 ضعفًا من الكانابينديول نفسه. في الدراسات على AUC المستقلب الرئيسي المتداول وبعد تناول جرعة مزمنة يكون نشاطًا مضافًا للنوبات. أدى الإعطاء المصاحب للكانابينديول مع الكلوبازام إلى زيادة Carboxycannabidiol الحيوانات، لا يُظهر 7 بواسطة الكانابينديول. يمكن أن يؤدي هذا إلى CYP2C19 ربما عن طريق تثبيط Ndesmethylclobazam تركيزات البلازما من التخدير المفرط وقد يتطلب تقليل جرعة الكلوبازام

ستيروبينتول

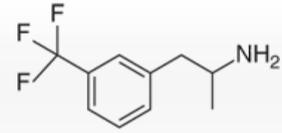
ستيروبينتول هو كحول أليل عطري له نشاط في علاج متلازمة درافيت. تشير الدراسات السريرية إلى أنه يقلل من تكرار النوبات المطولة عند الأطفال المصابين بهذه الحالة. غالبًا ما يستخدم ستيروبينتول بالاشتراك مع كلوبازام أو فالبروات؛ لم تتم دراسة ما إذا كان له نشاط بما في ذلك العمل كمنظم تآزري إيجابي GABA بمفرده في التجارب السريرية. للدواء تأثيرات مختلفة على انتقال الأعصاب بواسطة تم تحديد اثنين من مستقبلات ستيروبينتول: 1 (3 ميثوكسي 4 هيدروكسي فينيل) 4،4 ثنائي ميثيل 1 بنتين GABAA لمستقبلات ول، الذي له نشاط مضاد للنوبات، و 1 (3 هيدروكسي 4 ميثوكسي فينيل) 4،4 ثنائي ميثيل 1 بنتين 3ول، الذي لا يفعل ذلك 3 ويزيد بشكل كبير من مستويات كلوبازام ومستقلبه النشط CYP2C19 و CYP1A2 و CYP3A4 ستيروبينتول هو مثبط قوي ل نوركلوبازام؛ كما أنه يثبط عملية التمثيل الغذائي لحمض الفالبرويك. وقد تم اقتراح تفاعلات الأدوية هذه كأساس للفعالية السريرية لستيروبينتول، ومن المرجح أن تساهم الارتفاعات في الأدوية المصاحبة إلى حد ما في الفعالية. ومع ذلك، فإن ستيروبينتول له نشاط في نماذج النوبات المختلفة لدى الحيوانات، مما يشير إلى أنه يتمتع بنشاط مضاد للنوبات في حد ذاته. الجرعة معقدة، وعادة ما تبدأ بتخفيض الأدوية المصاحبة. ثم يبدأ ستيروبينتول بجرعة 10-15 مجم / كجم / يوم في 2-3 جرعات مقسمة ويزداد تدريجيًا إلى جرعة 50 مجم / كجم / يوم على مدى 2-4 أسابيع حسب التحمل. الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي التخدير / النعاس، وانخفاض الشهية، وتباطؤ الوظيفة العقلية، وترنح، وازدواج الرؤية، والغثيان، وآلام البطن. يُظهر ستيروبينتول حركية دوائية غير خطية حيث يتناقص التصفية مع زيادة الجرعة

FENFLURAMINE

يعتبر محلول الفينفلورامين عن طريق الفم فعالاً في علاج النوبات التشنجية في متلازمة درافيت والنوبات الارتعاشية في متلازمة لينوكس جاستو. الفينفلورامين، وهو مشتق من الأمفيتامين، هو مادة مخففة للشهية كانت تستخدم لفقدان الوزن ولكن تم سحبها لأنها تسبب أمراض صمامات القلب وارتفاع ضغط الدم الرئوي. أظهرت الدراسات التي أجريت على مرضى متلازمة درافيت انخفاضاً ملحوظاً في تواتر النوبات التشنجية. الآثار الجانبية الشائعة هي انخفاض الشهية والإسهال والتعب. الفينفلورامين هو ركيعة لناقل السيروتونين، مما يسبب تثبيط امتصاص السيروتونين وتعزيز إطلاقه خارج الخلايا. نورفينفلورامين، المستقلب الرئيسي للفينفلورامين، يسبب أيضاً إطلاق السيروتونين. لا يزال من غير المعروف مدى مساهمة إطلاق السيروتونين أو تأثيرات الفينفلورامين على مستقبلات السيروتونين أو الأهداف الأخرى في النشاط المضاد للنوبات للدواء. الفينفلورامين له نشاط ضئيل في نماذج نوبات القوارض. يعمل على الخلايا الخلالية لصمام القلب والشرايين الرئوية، مما يؤدي إلى تكوين لويحات HT2B نورفينفلورامين على تنشيط مستقبلات 5 ليفية متكاثرة تؤثر على سلامة الأنسجة ووظيفتها. لم يتم ملاحظة أي تأثيرات قلبية مهمة سريريًا في التجارب السريرية وفي المراقبة طويلة المدى لمدة تصل إلى 3 سنوات. يعمل ستيريبتول على تثبيط عملية التمثيل الغذائي للفينفلورامين، مما يرفع مستويات الأصل ويقلل مستويات النورفينفلورامين.



Fenfluramine



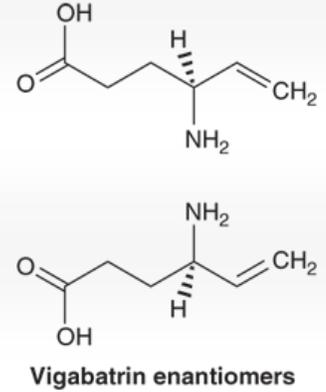
Norfenfluramine

MEDICATIONS EFFECTIVE FOR INFANTILE SPASMS (WEST SYNDROME)

يتم علاج التشنجات عند الأطفال باستخدام هلام حقن الكورتيكوترويين عن طريق الحقن العضلي أو تحت الجلد، أو باستخدام الكورتيكوستيرويدات الفموية مثل بريدنيزون أو بريدنيزولون أو ميثيل بريدنيزولون أو ديكساميثازون. هلام الكورتيكوترويين عبارة عن بالإضافة إلى ببتيدات (الخنزيري ACTH139deamidated N25 بما في ذلك) (ACTH) مزيج معقد من نظائر هرمون قشر الكظر أخرى مشتقة من الغدة النخامية الخنزيرية. غالباً ما يستخدم فيجاباترين أيضاً وهو فعال بشكل خاص في الحالات المرتبطة بالتصلب الدرني. الأدوية المضادة للصرع الأخرى التي قد تكون مفيدة هي الفالبروات أو توبراميت أو زونيساميد أو البنزوديازيبين مثل كلونازيبام أو نيترازيبام. يرتبط هلام الكورتيكوترويين والكورتيكوستيرويدات باعتلالات مرضية كبيرة، وفيجاباترين، كما هو موضح أدناه، لديه خطر فقدان البصر الدائم. الهدف من العلاج هو وقف النوبات، ويتطلب ذلك عادةً استخدام الكورتيكوترويين أو الكورتيكوستيرويدات أو الفيجاباترين، ولا يتحقق ذلك عادةً باستخدام مضادات النوبات الأكثر أماناً. آلية عمل الكورتيكوترويين والكورتيكوستيرويدات في علاج التشنجات عند الأطفال غير معروفة.

فيجاباترين

وهو الإنزيم (GABA) فيجاباترين هو نظير لحمض جاما أمينوبوتيريك، وهو مصمم كمثبط لإنزيم ناقلة أمين جاما أمينوبوتيريك المسؤول عن استقلاب حمض جاما أمينوبوتيريك المفرز تشابكيًا. فيجاباترين فعال في علاج النوبات البؤرية (ولكن ليس النوبات المعممة) وفي علاج التشنجات عند الأطفال. ولأنه قد يسبب فقدانًا لا رجعة فيه للرؤية، فإنه عادة ما يُحفظ به للمرضى الذين يعانون من نوبات لا تستجيب للعلاجات الأخرى



آلية العمل

خارج الخلايا في الدماغ. وهذا GABA مما يؤدي إلى زيادة مستمرة في تركيزات GABA، فيجاباترين هو مثبط محدد غير قابل للعكس لـ خارج GABAA المشبكية، ولكنه يطيل أيضًا تنشيط مستقبلات GABAA يؤدي بشكل متناقض إلى تثبيط استجابات مستقبلات المشبك التي تتوسط التثبيط التوتري. فيجاباترين فعال في مجموعة واسعة من نماذج النوبات لدى الحيوانات. يتم تسويق فيجاباترين غير نشط (-) R ونشط (+) S على أنه راسيمات؛ حيث يكون المتماثل

الاستخدامات السريرية

يعتبر فيجاباترين مفيدًا في علاج التشنجات عند الأطفال، وخاصةً عندما تكون مرتبطة بالتصلب الدرني. كما أن الدواء فعال ضد النوبات البؤرية. يبلغ عمر النصف للدواء حوالي 6-8 ساعات، ولكن النشاط الدوائي للدواء أطول ولا يرتبط جيدًا بنصف عمر البلازما البديل. في الرضع، تكون الجرعة 50-150 مجم / كجم / يوم. في البالغين، يبدأ GABA لأن التعافي من الدواء يتطلب تخليق إنزيم فيجاباترين بجرعة فموية 500 مجم مرتين يوميًا؛ قد تكون هناك حاجة إلى إجمالي 2-3 جرام / يوم لتحقيق الفعالية الكاملة. أهم تأثير سلبي لفيجاباترين هو خلل الشبكية غير القابل للعكس. قد يصاب المرضى بتضيق دائم في مجال الرؤية المركزية الثنائية والذي غالبًا ما يكون بدون أعراض ولكنه قد يكون معوقًا. تشير الأدلة الضئيلة أيضًا إلى أن فيجاباترين يمكن أن يتلف أيضًا شبكية العين المركزية يمكن أن يحدث فقدان البصر في غضون أسابيع من بدء العلاج أو بعد أشهر أو سنوات. ومن الآثار الجانبية الأخرى النعاس والصداع والدوار وزيادة الوزن. ومن الآثار الجانبية الأقل شيوعًا والأكثر إزعاجًا الانفعال والارتباك والذهان؛ كما أن وجود مرض عقلي سابق يعد مؤنمًا نسبيًا.

EVEROLIMUS FOR FOCAL ONSET SEIZURES ASSOCIATED WITH TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX

لقد تمت مناقشة علاج التشنجات الطفولية في مرض التصلب الدرني سابقًا. يتم علاج أنواع النوبات الأخرى التي تحدث في مرض التصلب الدرني باستخدام دواء مضاد للنوبات مناسب لنوع النوبات. قد يستفيد المرضى المقاومون للأدوية من العلاجات البديلة مثل (هدف الثدييات لمجمع راباميسين 1) mTORC1 النظام الغذائي الكيتوني أو تحفيز العصب المبهم أو جراحة الصرع. يعد مثبط إيفيروليموس الآن أيضًا خيارًا لعلاج النوبات البؤرية المقاومة المرتبطة بهذا الاضطراب.

آلية العمل

الذي يشفر TSC2 الذي يشفر بروتين هامارتين أو في جين TSC1 يحدث التصلب الدرني نتيجة طفرات فقدان الوظيفة في جين التكويني، مما يؤدي إلى نمو غير طبيعي للقشرة الدماغية مع تشوهات هيكلية متعددة mTOR توبرين. تؤدي الطفرات إلى تنشيط الشاذة إلى درنات قشرية وأنسجة قشرية حول الدرنات مع الخلايا العصبية المشوهة والخلايا العملاقة mTOR بؤرية. تؤدي إشارات والخلايا النجمية التفاعلية وطبقات قشرية مضطربة. يُعتقد أن تطور الصرع مرتبط بهذه التشوهات البنيوية، لكن الأساس الدقيق هو أحد أفراد عائلة مكونة من ستة كينازات بروتين سيرين / ثريونين غير نمطية، يشار إليها باسم mTOR. لتكوين الصرع غير مفهوم والذي يعمل، mTORC1 الوحدة الفرعية المحفزة لمجمع البروتين السيتوبلازمي mTOR يشكل (PIK3 كينازات مرتبطة ب) PIKKs مثل راباميسين (سيروليموس) ورابالوج إيفيروليموس، بروتين، mTORC1 كوحدة تحكم مركزية لنمو الخلايا. ترتبط الأدوية التي تثبط بشكل غير mTORC1 على تثبيط FKBP12 وهو إيزوميراز ببتيديل بروتين. ثم يعمل مركب راباميسين/رابالوج، FKBP12 السيكلوفيلين (MLST8 و raptor عندما يرتبط بروتين المحول) mTOR مباشر عن طريق الارتباط بـ

الاستخدام السريري

أشارت الدراسات إلى وجود علاقة ثابتة بين التعرض للإيفيروليموس والفعالية في علاج النوبات المرتبطة بمرض التصلب الدرني. لذلك، فإن توصية الجرعات هي استهداف تركيز الدم الكامل للإيفيروليموس في الدم، في البداية ضمن نطاق 5-7 نانوغرام/مل ثم زيادة الجرعة إلى نطاق 5-15 نانوغرام/مل في حالة عدم وجود استجابة سريرية كافية. الجرعة الأولية المعتادة هي 5 ملغ/م² عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا، مع زيادات لا تتجاوز 5 ملغ لتحقيق تركيز الدم المطلوب. الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا للإيفيروليموس هي التهاب الفم والإسهال والحمى. لم تسفر زيادة التعرض عن زيادة في الأحداث السلبية المبلغ عنها

حركية الدواء

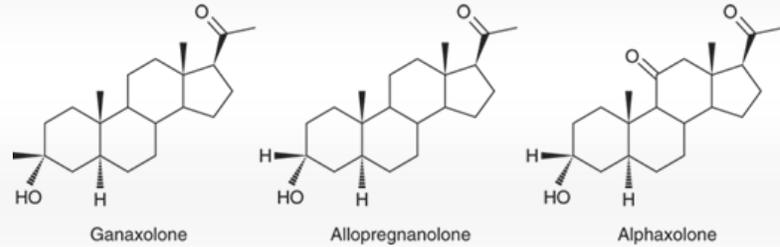
يتم امتصاص عقار إيفيروليموس عن طريق الفم بسرعة (30% من التوافر البيولوجي)، ويصل إلى ذروة تركيزه بعد 13-18 ساعة. يتم من المحتمل أن تتطلب الجرعة تقليلها في وجود Pgp وهو ركيزة لناقل CYP3A4 استقلاب الدواء في الكبد بشكل أساسي بواسطة

مثل الفينوباربيتال، والبريميديون، والفينيتوين، والكاربامازيبين، والأوكسكاربازيبين. يبلغ عمر النصف للإزالة CYP3A4 30 محفزات %ساعة. يبلغ ارتباطه بروتينات البلازما 74.

GANAXOLONE

جاناكسولون هو سترويد صناعي مرتبط هيكليًا بالبروجيسترون ومستقلب البروجسترون الداخلي ألوبيرجنانولون، وأيضًا بالمخدر لكن آلية عمله، CDKL5 الستيرويدي المرتبط ألفاكسالون. يتوفر جاناكسولون كمعلق فموي لعلاج النوبات المرتبطة باضطراب نقص متوافقة مع نشاط مضاد للنوبات واسع النطاق. يعمل جاناكسولون على تعزيز مستقبلات GABAA كمنظم تآزري إيجابي لمستقبلات في مواقع مميزة على مجمع بروتين المستقبل وبطريقة وظيفية مختلفة عن البنزوديازيبينات؛ كما يعمل على أشكال GABAA غير الحساسة للبنزوديازيبين. ودعمًا للفائدة السريرية الواسعة، يمنح جاناكسولون الحماية من النوبات في GABAA مستقبلات مجموعة واسعة من نماذج النوبات لدى الحيوانات. وفي الاختبارات المخبرية، لا يتفاعل جاناكسولون بشكل ملحوظ مع مستقبلات قتل جاناكسولون من حدوث النوبات الحركية الكبرى. وهناك أدلة، CDKL5 الهرمونات الستيرويدية البشرية. في علاج اضطراب نقص هناك ارتفاع، GABAA، من دراسات المتابعة طويلة الأمد على عدم انخفاض الفعالية لأكثر من عام واحد. وتماشياً مع آلية مستقبلات في معدل النعاس والتهديئة في الاستخدام السريري

عن طريق الفم منخفض، كما أن الامتصاص يزداد بشكل ملحوظ عند تناول الطعام؛ لذا ينصح Ganaxolone إن التوافر الحيوي ل على ثلاث جرعات مقسمة يوميًا (الجرعة الواحدة بحد أقصى 600 مجم). يحافظ Ganaxolone بتناوله مع الطعام. يتم تناول جدول الجرعات المقسمة على مستويات أدنى من تلك التي يُعتقد أنها مطلوبة للسيطرة على النوبات. يُظهر شكل الجرعة المعتمد Ganaxolone امتصاصًا غير خطي بحيث من غير المرجح أن يرتفع التعرض للبلازما بشكل كبير مع جرعات أكبر من 600 مجم. يرتبط قد تكون هناك CYP2D6 و CYP2C19 و CYP2B6 و CYP3A4/5 بالبروتين بدرجة عالية (99%) ويتم استقلابه في الكبد بواسطة تشير دراسات توازن الكتلة عند البشر إلى وجود CYP3A4 حاجة إلى زيادة الجرعة عند استخدامه بشكل مصاحب مع محفزات ومقترن، GABAA، مستقبليين في البلازما بتركيزات أعلى بكثير من الأصل: مشتق أوكسيديهيديرو غير مقترن، وهو غير نشط في مستقبلات كبريتات جاناكسولون.



OTHER MEDICATIONS USED IN MANAGEMENT OF SEIZURES AND EPILEPSY

BENZODIAZEPINES

تلعب سبعة من البنزوديازيبينات أدواراً في علاج النوبات والصرع (انظر أيضاً الفصل 22). تنتج جميعها تأثيراتها الوظيفية من خلال ؛ ومع ذلك، فإن الاختلافات البنوية الدقيقة بين البنزوديازيبينات تؤدي إلى اختلافات GABAA التعديل التأزري الإيجابي لمستقبلات في خصائصها الدوائية. بعض البنزوديازيبينات هي العلاج الأولي الحاد للنوبات، سواء في حالة الصرع أو النوبات المتكررة الحادة (مجموعات النوبات). ومع ذلك، فإن جانبيين بارزين من البنزوديازيبينات يحدان من فائدتها في العلاج المزمّن للصرع. الأول هو تأثيراتها المهدئة الواضحة؛ ومع ذلك، قد يكون لدى الأطفال فرط نشاط متناقض، كما هو الحال مع العوامل المهدئة الأخرى مثل الباربيتورات. والمشكلة الثانية هي التسامح مع الجرعات المزمّنة، حيث قد تستجيب النوبات في البداية ولكنها تتكرر في غضون بضعة أشهر. ونتيجة لهذه القيود، نادراً ما تستخدم البنزوديازيبينات في العلاج المزمّن للصرع

يعتبر الديازيبام المعطى عن طريق الوريد علاجاً أولياً للحالة الصرعية. كما يستخدم في تركيبة هلام شرجي أو بخاخ أنفي لعلاج النوبات المتكررة الحادة (مجموعات النوبات). يتم إعطاء الدواء عن طريق الفم أحياناً على أساس طويل الأمد، على الرغم من أنه لا يُعتبر فعالاً جداً في هذا الاستخدام لأن التسامح يحد من فعاليته. كما تمت مناقشته بمزيد من التفصيل في الموضوعات الإضافية أدناه، يُستخدم لورازيبام بشكل أكثر شيوعاً في علاج الحالة الصرعية لأنه يتمتع بمدة أطول من العمل بعد الحقن الوريدي. يتوفر لورازيبام أيضاً على شكل مركز فموي يمكن إعطاؤه عن طريق الفم، وفي بعض البلدان يتوفر قرص تحت اللسان. يمكن أيضاً إعطاء لورازيبام عن طريق الأنف. هناك أدلة على أن الميدازولام العضلي، الذي يمتص جيداً من العضلات ويعمل بسرعة، مفضل في العلاج خارج المستشفى للحالة الصرعية لأنه يمكن تجنب التأخير المطلوب لتحقيق الوصول الوريدي. يتوفر الميدازولام كبخاخ أنفي لعلاج النوبات المتكررة الحادة (مجموعات النوبات) وفي شكل جرعات فموية (مخاطية) في بعض البلدان. كلونازيبام هو بنزوديازيبين طويل المفعول وهو من أقوى مضادات النوبات المعروفة على أساس المليجرام. وقد ثبتت فعاليته في علاج الغيبوبة

النوبات الصرعية الارتخائية والنوبات الرمعية العضلية. وكما هي الحال مع جميع البنزوديازيبينات، فإن التخدير بارز، وخاصة عند بدء العلاج؛ ويجب أن تكون الجرعات الأولية صغيرة. وعادة ما تكون الجرعات القصوى التي يمكن تحملها في نطاق 01-02 ملغ/كغ/يوم ولكن قد تكون هناك حاجة إلى عدة أسابيع من الجرعات اليومية المتزايدة تدريجيًا لتحقيق هذه الجرعات في بعض المرضى. يستخدم عقار كلونازيبام الوريدي، غير المتوفر في الولايات المتحدة، بشكل شائع كعلاج أولي للحالة الصرعية في أوروبا وأماكن أخرى من العالم. لا يتم تسويق عقار نيترازيبام في الولايات المتحدة ولكنه يستخدم في العديد من البلدان الأخرى، وخاصة لتشنجات الأطفال والنوبات الرمعية العضلية. تمت الموافقة على عقار كلورازيبات ثنائي البوتاسيوم في الولايات المتحدة لعلاج النوبات البؤرية. النعاس والخمول من الآثار الجانبية الشائعة، ولكن طالما يتم زيادة الدواء تدريجيًا، يمكن إعطاء جرعات تصل إلى 90 ملغ/يوم. تم وصف الكلوبازام في وقت سابق من هذا الفصل في القسم الخاص بالنوبات الارتخائية

CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS

إن الأنهيدرازات الكربونية هي إنزيمات تحفز التحويل المتبادل بين ثاني أكسيد الكربون والبيكربونات (انظر الفصل 15). إن مشبطات تظهر نشاطًا مضادًا للنوبات. يمكن أن يمارس تدفق، CA VII و CA II الأنهيدرازات الكربونية، وخاصة الأشكال السيتوبلازمية GABAA تأثيرًا مزيلًا للاستقطاب (مثيرًا) وهو أمر مهم بشكل خاص أثناء تنشيط مستقبل GABAA البيكربونات عبر مستقبلات الشديد، كما يحدث أثناء النوبات، عندما يكون هناك انخفاض في تدرج الكلوريد المفرط الاستقطاب. يمنع تثبيط الأنهيدراز الكربوني تجديد البيكربونات داخل الخلايا ويمنع عمل البيكربونات المزيل للاستقطاب

[PubMed: 12173122]. Clin Infect Dis 200235:503؛ جاردنر وآخرون: إرشادات لمعايير الجودة للتحصين

1. التخطيط لبرنامج تثقيف المريض: يجب أن يكون الطبيب وأعضاء الفريق الصحي الآخرون على استعداد لتكرار المعلومات المنقولة إلى المريض وتوسيعها وتعزيزها كلما كان ذلك ضروريًا. فكلما كان الدواء الموصوف أكثر سمية، كلما زادت أهمية هذا البرنامج التعليمي. يجب إدراك أهمية إعلام المريض وإشراكه في كل من الخطوات المذكورة أعلاه، كما يتضح من التجربة مع الأدوية المسببة للتشوهات (انظر الفصل 59). تقدم العديد من الصيدليات هذا النوع من المعلومات بشكل روتيني مع كل وصفة طبية، ولكن لا ينبغي للطبيب أن يفترض أن هذا سيحدث



			Reference Range ¹	
	Antiseizure Drug		μmol/L	mcg/mL
	Acetazolamide	45-63		10-14

إن مثبط الكربونيك أنهيدراز النموذجي هو السلفوناميد أسيتازولاميد (انظر الفصل 15)، والذي يتمتع بنشاط مضاد للنوبات واسع النطاق في النماذج الحيوانية. بالإضافة إلى ذلك، يُعتقد أن الأسيتازولاميد يتمتع بنشاط مضاد للنوبات سريريًا، على الأقل مؤقتًا، ضد معظم أنواع النوبات بما في ذلك النوبات التوتيرية الرمعية البؤرية والمعممة وخاصة نوبات الغياب المعممة. ومع ذلك، نادرًا ما يستخدم الأسيتازولاميد للعلاج المزمن لأن التحمل يتطور بسرعة، مع عودة النوبات عادةً في غضون أسابيع قليلة. غالبًا ما يستخدم الدواء في العلاج المتقطع لتفاقم نوبات الدورة الشهرية عند النساء. الجرعة المعتادة هي حوالي 10 مجم / كجم / يوم بحد أقصى 1000 مجم / يوم.

تم تقديم مثبط آخر من مثبطات أنزيم الكربونيك أنهيدراز السلفوناميد، وهو سولثيام، في أوروبا في أوائل ستينيات القرن العشرين وكان يستخدم لعلاج النوبات البؤرية والتشنجات العضلية، ولكن استخدامه تراجع. وقد أشارت التجارب السريرية وتقارير الحالات إلى وتشنجات الرضع؛ وفي بعض البلدان يعتبر الدواء (BECTS) أن الدواء فعال في علاج الصرع البؤري الحميد مع طفرات مركزية صدغية. سولثيام متاح في أوروبا واليابان وأستراليا وإسرائيل ولكن ليس في الولايات المتحدة. (BECTS) المفضل لعلاج طفرات مركزية صدغية كما ذكرنا سابقًا، فإن توبراميت وزونيساميد عبارة عن جزيئات تحتوي على الكبريت ولها نشاط ضعيف لإنزيم الكربونيك أنهيدراز. ولا يوجد دليل يذكر على أن هذا النشاط يشكل عاملاً رئيسيًا في تأثيراتها العلاجية.

ADDITIONAL TOPICS

مراقبة الأدوية العلاجية

إن السلوك الدوائي الحركي لمعظم الأدوية المضادة للصرع يختلف بشكل ملحوظ من مريض إلى آخر، لذا يجب تحديد الجرعة بشكل فردي. وكثيراً ما يستخدم مراقبة تركيز الدواء العلاجي كوسيلة مساعدة لتحديد الجرعة. وتتوفر نطاقات مرجعية ثابتة لمعظم الأدوية المضادة للصرع القديمة (الجدول 24-3). ولا تتوفر مثل هذه النطاقات بشكل عام للأدوية الأحدث، على الرغم من أنه قد تكون هناك معلومات عن مستويات الدم المرتبطة بالفعالية. وفي جميع الحالات، يجب تفسير النطاقات بمرونة نظراً للتباين الفردي في الاستجابة. ويمكن أن تكون مستويات الدواء مفيدة (1) لتوجيه تعديلات الجرعة عندما يكون هناك تغيير في تركيبة الدواء، (2) عند حدوث نوبات مفاجئة، (3) عند إضافة دواء متفاعل إلى نظام المريض أو إزالته منه، (4) أثناء الحمل، (5) لتحديد نطاق تركيز علاجي فردي عندما يكون المريض في حالة هدوء، (6) لتحديد ما إذا كانت الآثار الضارة مرتبطة بمستويات الدواء، و(7) لتقييم الالتزام.

نطاقات التركيز المرجعية في الدم (المصل/البلازما) لبعض الأدوية المضادة للفيروسات
Funk CD, Laferriere C, Ardakani A: SARSCoV2 لمحة عامة عن السباق العالمي للحصول على لقاحات تستهدف فيروس
COVID19. Front Pharmacol 2020;11:937. [PubMed: 32636754] وجائحة

2. إن وضع خطة لمراقبة عمل الدواء وتحديد نقطة نهاية العلاج أمر ضروري: يجب أن يكون الطبيب قادراً على وصف أنواع التأثيرات الدوائية التي سيتم مراقبتها للمريض وبأي طريقة، بما في ذلك الاختبارات المعملية (إذا لزم الأمر) والعلامات والأعراض التي يجب على المريض الإبلاغ عنها. بالنسبة للحالات التي تتطلب دورة علاج محدودة (مثل معظم الالتهابات)، يجب توضيح مدة العلاج حتى لا يتوقف المريض عن تناول الدواء قبل الأوان ويفهم لماذا قد لا تكون هناك حاجة إلى تجديد الوصفة الطبية. بالنسبة للمريض المصاب بالتهاب المفاصل الروماتويدي، يجب توضيح الحاجة إلى علاج مطول - ربما غير محدد -، بما في ذلك كيفية الحصول على إعادة التعبئة. يجب على الطبيب أيضاً تحديد أي تغييرات في حالة المريض من شأنها أن تستدعي تغييرات في العلاج على سبيل المثال، في المريض المصاب بالتهاب المفاصل الروماتويدي، يتطلب تطور النزيف المعوي تغييراً فورياً في العلاج الدوائي. وفحصاً سريعاً للنزيف. يجب شرح السموم الرئيسية التي تتطلب اهتماماً فورياً للمريض بوضوح وهدوء.

Brivaracetam	1–10	0.2–2	
Cannabidiol ²	1.0	0.3	
Carbamazepine	15–45	4–12	
Cenobamate ³	58–88	15–23	
Clobazam	Clobazam: 0.1–1 Norclobazam: 1–10	Clobazam: 0.03–0.30 Norclobazam: 0.3–3	
Clonazepam	0.04–0.12	0.013–0.038	
Eslicarbazepine acetate ⁴	12–140	3–36	
Ethosuximide	300–600	40–100	
Everolimus	5.2–15.7 nmol/L	5–15 ng/mL	
Felbamate	125–250	30–60	
Fenfluramines	<216 nmol/L	<50 ng/mL	
Gabapentin	70–120	12–21	
Ganaxolone ⁶	241–709 nmol/L	85–250 ng/mL	
Lacosamide	10–40	3–10	

		Lamotrigine	10–50	3–13		
		Levetiracetam	30–240	5–41		
		Oxcarbazepine ⁴	12–140	3–36		
		Perampanel	0.1–1.1	0.05–0.4		
		Phenobarbital	65–172	15–40		
		Phenytoin	40–80	10–20		
		Pregabalin	10–35	2–6		
		Primidone	Primidone: 37–55 Phenobarbital: 65–129	Primidone: 8–12 Phenobarbital: 15–30		
		Retigabine (ezogabine)	No data			
		Rufinamide	15–130	4–31		

هذه البيانات مقدمة كدليل عام فقط. سيستجيب العديد من المرضى بشكل أفضل عند مستويات مختلفة، وقد يعاني بعض المرضى من أحداث سلبية مرتبطة بالدواء ضمن النطاقات المرجعية المدرجة

لا يوجد نطاق مرجعي متاح. القيمة المعطاة هي متوسط تركيز البلازما لدى الأطفال والبالغين المستجيبين للتجارب السريرية الذين يتلقون جرعة متوسطة تبلغ 271 مجم/كجم/يوم

لا يوجد نطاق مرجعي متاح. حدود النطاق هي متوسط تركيزات البلازما في حالة مستقرة لموضوعات التجربة التي تتلقى جرعات يومية تبلغ 200 مجم و400 مجم

مستقلبات أحادية الهيدروكسيل (مزيح من إسليكاربازيبين وريكاربازيبين) 4

كان نطاق التركيز في الدراسات السريرية 51-7125 نانوجرام/مل (22-3081 نانومول/لتر)؛ ولم يكن لدى معظم المرضى تركيزات نانوجرام/مل (216 نانومول/لتر)؛ وقد ارتبطت السمية بتركيزات ≤ 240 نانوجرام/مل (1038 نانومول/لتر) >50

وكان لدى CDKL5 يمثل النطاق الحد الأدنى والحد الأقصى للتركيزات في التجارب السريرية للنوبات المرتبطة باضطراب نقص المرضى الذين حققوا سيطرة إيجابية على النوبات مستويات متوسطة بلغت 120 نانوجرام/مل (340 نانومول/لتر)

لم يتم تأسيسها بشكل جيد؛ القيم المقدمة كانت مرتبطة بالاستجابة الإيجابية في متلازمة درافيت7

كانتور جيه دي وآخرون: التطعيم الإلزامي ضد الحصبة في مدينة نيويورك - تأملات في تجربة جريئة. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2019؛

wwwcdc.gov/vaccines/ :مواقع مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها [PubMed: 31167046] 101: 381

wwwnccdc.gov/travel/و

3. تحديد نظام الجرعات المناسب: يتم تحديد نظام الجرعات في المقام الأول من خلال الحركية الدوائية للدواء في ذلك المريض. إذا كان من المعروف أن المريض يعاني من مرض في الأعضاء المطلوبة للتخلص من الدواء المختار، فإن تعديل النظام المتوسط أمر ضروري. بالنسبة لدواء مثل الإيبوبروفين، والذي يتم التخلص منه بشكل أساسي عن طريق الكلى، فيجب تقييم وظائف الكلى. إذا كانت وظائف الكلى طبيعية، فإن عمر النصف للإيبوبروفين (حوالي ساعتين) يتطلب تناوله ثلاث أو أربع مرات يوميًا. الجرعة المقترحة في هذا الكتاب وكتيبات الأدوية وأدبيات الشركة المصنعة هي 400-800 مجم أربع مرات يوميًا

Stiripentol ⁷	34-51	8-12
Sulthiame	7-34	2-10
Tiagabine	0.05-0.53	0.02-0.2
Topiramate	6-30	2-10
Valproate	300-600	40-100
Vigabatrin	6-279	0.8-36
Zonisamide	47-188	10-40

حالة الصرع

الحالة الصرعية، وهي حالة طوارئ عصبية خطيرة، هي نوبة طويلة الأمد بشكل غير طبيعي، أو نوبات متكررة مع عدم استعادة كاملة للوعي. تظهر الحالة الصرعية في شكلين: (1) الحالة الصرعية التشنجية المعممة التي تتميز بأعراض حركية بارزة (ارتعاش إيقاعي ثنائي الجانب للأطراف) وضعف الوعي، و(2) الحالة الصرعية غير التشنجية، وهي تغيير مستمر في السلوك (يتجلى في شكل تغيير في الإدراك أو الذاكرة أو الإثارة أو التأثر أو التعلم الحركي أو السلوك الحركي) مع نشاط مستمر في تخطيط كهربية الدماغ الصرعي ولكن بدون علامات حركية رئيسية (نشاط توتري أو ارتجاجي). تشمل الحالة الصرعية غير التشنجية عدة حالات مميزة: (1) غياب الحالة الصرعية للأشكال النموذجية أو غير النموذجية أو الرمعية العضلية، (2) الحالة الصرعية البؤرية مع أو بدون ضعف في الوعي، والتي قد يكون لها سمات حركية أو حسية بؤرية؛ (3) الحالة الصرعية غير التشنجية في الغيبوبة، والتي تحدث غالبًا بعد علاج الحالة الصرعية التشنجية.

إن الحالة الصرعية التشنجية هي حالة طارئة تهدد الحياة وتتطلب علاجًا فوريًا. تقليديًا، تم تعريف الحالة الصرعية التشنجية بأنها أكثر من 30 دقيقة من (1) نشاط النوبات المستمر أو (2) نوبتين متتاليتين أو أكثر دون استعادة الوعي تمامًا بين النوبات. نظرًا لأن نشاط النوبات المستمر يُعتقد أنه يسبب إصابة عصبية دائمة ولأن غالبية النوبات تنتهي في غضون 2 إلى 3 دقائق، فمن المقبول الآن عمومًا أن يبدأ العلاج عندما تصل مدة النوبة إلى 5 دقائق للنوبات التوترية الرمعية العامة و10 دقائق للنوبات غير التشنجية. تجدر الإشارة إلى أن الحالة الصرعية التشنجية قد تتطور إلى حالة صرعية غير تشنجية. العلاج الأولي للحالة الصرعية التشنجية وغير التشنجية متشابه باستثناء أنه في الحالة الأخيرة يكون هناك إلحاح أقل لتحقيق السيطرة على النوبات وبالتالي يمكن بدء العلاج بحذر أكبر مع جرعات أقل من الأدوية.

العلاج الأولي المختار هو البنزوديازيبين، إما لورازيبام عن طريق الوريد أو ديازيبام أو ميدازولام عضلي. لورازيبام أقل محبة للدهون من ولا يخضع لإعادة التوزيع من المخ إلى الأنسجة الطرفية بنفس السرعة (و28 على التوالي logP قيم) ديازيبام

ديازيبام. يبدأ تأثير لورازيبام بعد فترة أطول قليلاً من الديازيبام، حوالي دقيقتين، ولكن مدة تأثيره أطول. تنخفض تركيزات الديازيبام الفعالة سريريًا في المخ بعد الحقن الوريدي بسرعة عندما يخرج الدواء من الحيز المركزي إلى الدهون الطرفية. إن امتصاص لورازيبام في الأنسجة الطرفية أقل اتساعًا، مما يسمح بتركيزات فعالة سريريًا بالبقاء في الحيز المركزي لفترة أطول بكثير وعلى الرغم من أن لورازيبام يستخدم الآن بشكل متكرر أكثر من ديازيبام بسبب الميزة الحركية الدوائية المتصورة، إلا أن التقييمات الأخيرة للبيانات السريرية لم تجد أدلة لصالح لورازيبام. يمكن استخدام كلونازيبام عن طريق الوريد كعلاج أولي للحالة الصرعية خارج الولايات المتحدة. في بيئة ما قبل المستشفى، فإن ديازيبام المستقيمي، أو ميدازولام عن طريق الأنف، أو ميدازولام عن طريق الفم هي علاجات بديلة مقبولة أولاً إذا لم تكن الخيارات المفضلة متاحة. ونظرًا لقصر مدة فعالية البنزوديازيبينات، ما لم يتم تصحيح سبب الحالة الصرعية بشكل نهائي، يتم إعطاء علاج ثانٍ. يعتبر ليفيتيراسيتام الوريدي، أو فالبروات، أو فوسفينيتون، أو فينيتون خيارًا مقبولة. إن هذه الأدوية فعالة بنفس القدر في إنهاء حالة الصرع التشنجية المقاومة للبنزوديازيبين ولديها معدلات مماثلة من الآثار الجانبية. يحدث توقف النوبات في حوالي نصف المرضى الذين يتلقون أيًا من الأدوية الثلاثة بعد فشل البنزوديازيبين. الفينوباربيتال، الوريدي فعال للغاية في إنهاء حالة الصرع، ولكن له عمر نصف طويل يسبب آثارًا جانبية مستمرة بما في ذلك التخدير الشديد والاكنتاب التنفسي، وانخفاض ضغط الدم. كما تم استخدام لاقوساميد الوريدي كعلاج ثانٍ لحالة الصرع. عادةً ما يكون التحميل الوريدي بلاكوساميد جيدًا، ولكن نظرًا لتأثيراته على القلب بما في ذلك إمكانية إحداث عدم انتظام ضربات القلب، فإن مراقبة تخطيط كهربية القلب أمر حكيم. إذا فشل العلاج الثاني في إيقاف النوبات، فغالبًا ما يتم تجربة عامل علاجي ثانٍ إضافي. تحدث حالة الصرع التشنجية المقاومة عندما تستمر النوبات أو تتكرر بعد 30 دقيقة على الأقل من العلاج بعوامل العلاج الأولى والثانية. يتم علاج الحالة الصرعية التشنجية المقاومة للعلاج بجرعات مخدرة من البنزوباربيتال أو البروبوفول أو الميدازولام أو الثيوبنتال. تشير تقارير الحالات إلى أن الكيتامين قد يكون فعالاً. إذا استمرت الحالة الصرعية أو تكررت بعد 24 ساعة أو أكثر من بدء التخدير، تعتبر الحالة شديدة المقاومة للعلاج. غالبًا ما يتم التعرف على الحالة الصرعية المقاومة للعلاج عند سحب التخدير وتكرار النوبات. لا توجد علاجات ثابتة للحالة الصرعية المقاومة للعلاج بخلاف إعادة التخدير العام

تنطبق اعتبارات خاصة على علاج أشكال معينة من الصرع غير المصحوب بتشنجات. غالبًا ما يمكن علاج الصرع غير المصحوب بتشنجات بفعالية باستخدام البنزوديازيبين متبوعًا بالفالبروات الوريدي. عادة ما يتم تحقيق السيطرة طويلة المدى باستخدام إيثوسكسيميد أو فالبروات عن طريق الفم. يمكن أن يحدث الصرع غير المصحوب بتشنجات عند استخدام دواء مضاد للصرع غير مناسب، مثل فيجاباترين، أو تيجابين، أو كاربامازيبين، أو فينيتون، في مريض مصاب بالصرع المعمم مجهول السبب (الوراثي) تستجيب الصرع غير المصحوب بتشنجات مع أو بدون ضعف في الوعي بشكل عام للأدوية المضادة للصرع الوريدية، ويتم تجنب التخدير العام. غالبًا ما تكون الصرع غير المصحوب بتشنجات في الغيبوبة مقاومة للأدوية المضادة للصرع وقد تتطلب تخديرًا عامًا

النوبات المتكررة الحادة (مجموعات النوبات)

النوبات المتكررة الحادة، والتي يشار إليها أيضًا باسم مجموعات النوبات، هي مجموعات من النوبات التي تحدث بشكل أكثر تكرارًا من تكرار النوبات المعتاد لدى المريض. يمكن أن تحدث المجموعات بسرعة على مدار عدة دقائق، أو قد تحدث على مدى فترة زمنية أطول من يوم أو يومين. في النوبات المتكررة الحادة، يكون هناك تعافي كامل بين النوبات بحيث لا يفي المرضى بتعريف الحالة

الصرعية. ومع ذلك، فإن الحالة مثيرة للقلق لأنه في غياب العلاج، يمكن أن تحدث نوبات مطولة أو حالة صرع. يمكن علاج النوبات المتكررة الحادة في قسم الطوارئ بالبنزوديازيبينات الوريدية أو غيرها من الأدوية المضادة للصرع. في الولايات المتحدة، تمت الموافقة على جل ديازيبام الشرجي وميدازولام وبخاخات ديازيبام الأنفية لعلاج النوبات المتكررة الحادة خارج المستشفى. وقد ثبتت فعالية محلول حقن لورازيبام عن طريق الأنف والذي يتم توصيله باستخدام بخاخ أنفي أو يتم غرسه بالتنقيط في فتحة الأنف، ولكن لم تتم الموافقة عليه لهذا الطريق من الإغطاء في الولايات المتحدة. يستخدم الميدازولام الفموي (المخاطي الفموي)، والذي يتم فيه إعطاء محلول العلاج إلى الغشاء المخاطي للفم باستخدام حقنة فموية، بشكل شائع في أوروبا وأماكن أخرى من العالم. يمكن إعطاء مركز محلول لورازيبام الفموي، المتوفر في الولايات المتحدة، عن طريق الفم. تتطلب محاليل لورازيبام التبريد؛ الديازيبام والميدازولام مستقران في درجة حرارة الغرفة. تتوفر أقراص لورازيبام الفموية/تحت اللسان خارج الولايات المتحدة. يستخدم بعض الأطباء، السريريين في الولايات المتحدة أقراص البنزوديازيبين التي يتم بلعها عن طريق الفم على أساس غير مرخص. خارج الولايات المتحدة يتم أحياناً استخدام البارالدهيد المستقيمي. قد يكون إعطاء الأدوية المستقيمية أمراً صعباً ويستغرق وقتاً طويلاً ويشكل تجربة محرجة للمريض ومقدمي الرعاية؛ تقتصر مثل هذه المنتجات عمومًا على الاستخدام لدى الأطفال بسبب الوصمة الاجتماعية والصعوبات الميكانيكية المرتبطة بتحديد موقع البالغين.

التشوهات الخلقية

تتطلب أغلب النساء المصابات بالصرع اللائي يحملن استمرار العلاج الدوائي للسيطرة على النوبات (انظر أيضًا الفصل 59). لا يُعرف أي دواء مضاد للصرع آمن تمامًا للجنين النامي. فالبروات مادة مسببة للتشوهات الخلقية معروفة لدى البشر. يرتبط التعرض في الثلث الأول من الحمل بزيادة خطر الإصابة بتشوهات خلقية كبرى بنحو ثلاثة أضعاف، وأكثرها شيوعًا هو السنسنة المشقوقة (الخطر المطلق، 6-9%). يرتبط استخدام الفينوباربيتال أثناء الحمل أيضًا بارتفاع خطر الإصابة بتشوهات خلقية كبرى، غالبًا عيوب القلب. يرتبط التعرض في الرحم للتوثيراميت في الثلث الأول من الحمل بزيادة خطر الإصابة بالشقوق الفموية بنحو 10 أضعاف (الخطر المطلق، 14%). إذا أمكن، يجب تجنب الفالبروات والفينوباربيتال والتوثيراميت لدى النساء في سن الإنجاب، وإذا تعذر التخلص من الأدوية، فيجب استخدامها بأقل جرعة ممكنة لأن الخطر، على الأقل بالنسبة للفالبروات، ثبت أنه يعتمد على الجرعة. قد تشكل أدوية أخرى مضادة للصرع خطرًا أقل للإصابة بتشوهات خلقية كبرى (أو أن الخطر غير مفهوم جيدًا)، لكن خطر معظم الأدوية، بما في ذلك الكاربامازيبين والفينيتوين والليفيتيراسيتام، ليس صفرًا. بالإضافة إلى التشوهات الخلقية، هناك أدلة على أن التعرض في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل يرتبط بضعف الإدراك. على وجه الخصوص، يرتبط تعرض الجنين لحمض الفالبرويك بانخفاض في القدرات الإدراكية يعتمد على الجرعة عبر مجموعة من المجالات بما في ذلك معدل الذكاء. قد يكون تعرض الجنين للاموتريجين أو الليفيتيراسيتام أكثر أمانًا فيما يتعلق بالإدراك من أدوية مضادات النوبات الأخرى، كما أن هذين العاملين لهما أقل مخاطر للتشوهات الخلقية الكبرى. قد يزيد العلاج المتعدد من خطر حدوث عجز في النمو العصبي، وخاصة عندما يكون أحد الأدوية هو حمض الفالبرويك. بالإضافة إلى ذلك، هناك أدلة على أن التعرض لحمض الفالبرويك قد يرتبط بزيادة خطر الإصابة باضطراب طيف التوحد.

الرضاعة الطبيعية

تخترق بعض الأدوية المضادة للصرع مثل بريמידون وليفيتراسيتام وجابانتين ولاموتريجين وتويراميت حليب الثدي بتركيزات عالية نسبياً. على سبيل المثال، في إحدى الدراسات، كانت تركيزات لاموتريجين في بلازما الأطفال الذين يرضعون رضاعة طبيعية 183% من تركيزات بلازما الأم. لا تخترق أدوية أخرى مضادة للصرع مرتبطة بالبروتين بشكل كبير، مثل فالبروات والغينوباربيتال والفينيتوين والكاربامازيبين، حليب الثدي بشكل كبير. لم تبلغ سلسلة الحالات عن آثار ضارة على المولود الجديد بسبب التعرض لأدوية مضادة للصرع عن طريق حليب الثدي، على الرغم من وجود بعض التقارير عن التخدير مع الباربيتورات والبنزوديازيبين. كقاعدة عامة، لا ينبغي تثبيط الرضاعة الطبيعية نظراً لعدم وجود أدلة على الضرر والفوائد الإيجابية المعروفة.

الانتحار

في عام 2008، أجرت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية تحليلاً للسلوك الانتحاري أثناء التجارب السريرية للأدوية المضادة للصرع. وكان وجود السلوك الانتحاري أو الأفكار الانتحارية 037% لدى المرضى الذين يتناولون الأدوية الفعالة و024% لدى المرضى الذين يتناولون الدواء الوهمي. وقد أدى هذا إلى تنبيه إلى زيادة خطر الانتحار لدى الأشخاص الذين يتناولون الأدوية المضادة للصرع. وفي أعقاب التقرير، تناولت العديد من الدراسات هذه القضية بطرق مختلفة ولكنها لم تقدم بيانات مقنعة تفيد بأن الأدوية المضادة للصرع، كقائمة، تحفز السلوكيات المرتبطة بالانتحار. بالإضافة إلى ذلك، لم يجد تحليل البيانات من التجارب السريرية الخاضعة للتحكم الوهمي للأدوية المضادة للصرع المعتمدة مؤخراً (إسليكاربازيبين، ويرامبانيل، وبريفاراسيتام، وكانابيدول، وسينوبامات) حيث تم التحقيق في الانتحار بشكل استباقي أي دليل على زيادة خطر الأفكار الانتحارية أو محاولة الانتحار فيما يتعلق بالدواء الوهمي. وسواء كانت الأدوية المضادة للصرع مرتبطة بزيادة الرغبة في الانتحار أم لا، فإن الاضطرابات النفسية أكثر شيوعاً بين الأشخاص المصابين بالصرع مقارنة بالسكان عموماً. والسبب الأكثر شيوعاً للوفاة بين الأشخاص المصابين بالصرع هو الانتحار (115%) مقارنة بالسكان عموماً (1%). لذا فمن الأهمية بمكان تقييم المرضى المصابين بالصرع بشكل روتيني فيما يتصل بالانتحار وخطر الانتحار.

انسحاب

قد لا تكون هناك حاجة لتناول الأدوية المضادة للصرع إلى أجل غير مسمى. فالأطفال الذين لا يعانون من نوبات صرع لفترات أطول من 2-4 سنوات أثناء تناول الأدوية المضادة للصرع سيظلون كذلك عندما يتم سحب الأدوية في 70% من الحالات. ويعتمد خطر تكرار النوبات على متلازمة النوبات. فشفاء النوبات أمر شائع في حالة الصرع الغيائي العام ولكن ليس في حالة الصرع الرمعي العضلي عند الأطفال. ومن عوامل الخطر الأخرى للتكرار وجود تخطيط كهربية الدماغ غير الطبيعي، أو وجود عجز عصبي، أو عندما يكون من الصعب تحقيق السيطرة على النوبات. وهناك القليل من المعلومات حول سحب الأدوية المضادة للصرع عند البالغين الخاليين من النوبات. ويُعتقد أن الانسحاب أكثر احتمالاً للنجاح في المرضى المصابين بالصرع المعمم الذين يعانون من نوع واحد من النوبات، في حين أن مدة الصرع الأطول، والفحص العصبي غير الطبيعي، وتخطيط كهربية الدماغ غير الطبيعي، وبعض متلازمات الصرع، بما في ذلك الصرع الرمعي العضلي عند الأطفال، ترتبط بزيادة خطر تكرار النوبات. وعادة ما يتم سحب الأدوية ببطء على مدى فترة تتراوح

من شهر إلى ثلاثة أشهر أو أكثر. قد يرتبط التوقف المفاجئ عن تناول الأدوية بعودة النوبات بل وحتى خطر الإصابة بحالة الصرع. كما أن بعض الأدوية يمكن إيقافها بسهولة أكبر من غيرها. ويحدث الاعتماد الجسدي مع الباربيتورات والبنزوديازيبينات، وهناك خطر معروف جيداً لحدوث نوبات ارتدادية مع التوقف المفاجئ عن تناول الأدوية.

تطوير الأدوية لعلاج الصرع

تم التعرف على معظم الأدوية المضادة للصرع من خلال الاختبارات التي أجريت على نماذج القوارض (الجرذان أو الفئران). كان اختبار حيث تتلقى الحيوانات حافزًا كهربائيًا، مع تمدد الأطراف الخلفية المتوترة كنقطة نهاية، هو، (MES) الصدمة الكهربائية القصوى النموذج الأكثر إنتاجية. أدى اختبار الصدمة الكهربائية القصوى إلى تحديد العديد من الأدوية المضادة للصرع التي تحجب قنوات الكيمائية المثبجة (مضاد PTZ حيث تتلقى الحيوانات جرعة من مادة، (PTZ) الصوديوم. نموذج آخر، اختبار البنثيلينيت ترازول كافية للتسبب في نوبات ارتجاجية، تم استخدامه على نطاق واسع أيضًا. اختبار النوبات 6 هرتز هو نموذج GABAA لمستقبلات، تحفيز كهربائي مميز يستجيب لعوامل مضادة للصرع بشكل مختلف عن اختبار الصدمة الكهربائية القصوى. بعد التحفيز مباشرة تظهر الحيوانات (عادةً الفئران ولكن يمكن استخدام الجرذان) نوبة من النوع الحوفي تتميز بتقلص الأطراف الأمامية تليها سلوكيات نمطية تلقائية، بما في ذلك ارتعاش اهتزازات العضلات وذيل ستراب. في نموذج الإثارة، تتلقى الفئران أو الجرذان بشكل متكرر حافزًا كهربائيًا خفيًا في اللوزة أو الحُصين على مدار عدد من الأيام، مما يتسبب في تطوير ميل دائم لها للإصابة بنوبات دماغية عندما يتم تحفيزها لاحقًا. يمكن استخدام نموذج الإثارة لتقييم قدرة مركب كيميائي على الحماية من النوبات البؤرية. تعد الحيوانات ذات الاستعداد الوراثي لنوبات تشبه الغياب مفيدة في تحديد الأدوية لعلاج نوبات الغياب. بالإضافة إلى الفحص التجريبي للمركبات الكيمائية في مثل هذه النماذج الحيوانية، تم تحديد عدد قليل من الأدوية المضادة للنوبات من خلال الفحص المخبري ضد هدف جزيئي. تشمل أمثلة الأهداف التي تم استخدامها لتحديد الأدوية المضادة للنوبات المعتمدة حمض غاما أمينوبوتيريك ترانس أميناز (بيرافاسيتام) SV2A (بيرامبانيل)، أو بروتين الحويصلة المشبكية AMPA (تياجابين)، مستقبلات GABA GAT1 (فيجاباترين)، ناقل

ANTISEIZURE MEDICATIONS IN DEVELOPMENT

وهو، XEN1101 هناك العديد من الأدوية الجديدة المحتملة المضادة للصرع قيد التطوير السريري لعلاج النوبات البؤرية، بما في ذلك $\alpha 2, \alpha 3, \alpha 5$ وهو منظم إيجابي لمستقبلات، darigabat؛ و (KCNQ2/KCNQ3) Kv72/Kv73 فاتح قوي لقنوات البوتاسيوم كما يجري تطوير العديد من العلاجات الجزيئية. Nav16 وهو مثبط قوي وانتقائي للغاية لقناة الصوديوم، NBI921352؛ و GABAA والجنينية الصغيرة، بما في ذلك أوليجونوكليوتيدات مضادة للحس وفيروسات الغدة الدرقية، لعلاج حالات الصرع المختلفة. وتشمل استنشاق الهباء) Staccato بعض العلاجات التي لا تزال في مرحلة التطوير لعلاج حالات النوبات الحادة الطارئة عفار ألبرازولام لعلاج النوبات المتكررة الحادة؛ وغاناكسولون لعلاج (Libervant) الجوي الحراري) لإنهاء النوبات الحادة؛ وفيلم ديازيبام الفموي الصرع المقاوم

Med Lett Drugs Ther 201961:153؛ [PubMed: 31599872]. نصائح للمسافرين

4. اختيار الدواء المناسب: سيتم اقتراح مجموعة أو أكثر من الأدوية من خلال كل من الأهداف العلاجية المحددة في الخطوة السابقة. يتبع اختيار الدواء المناسب من بين هذه المجموعات مراعاة الخصائص المحددة للمريض والمرض والعرض السريري، وهي عملية اختيار تم التأكيد عليها كجزء من "الطب الدقيق". بالنسبة لبعض الأدوية، فإن خصائص المريض مثل العمر والأمراض الأخرى والأدوية الأخرى التي يتم تناولها (بسبب خطر العلاج المكرر أو تفاعلات الأدوية) مهمة للغاية في تحديد الدواء الأكثر ملاءمة لإدارة الشكوى الحالية. نظرًا لأن أدوات الطب الدقيق توفر معلومات أكثر تفصيلاً (على سبيل المثال، طفرات إنزيمات استقلاب الدواء - علم الصيدلة الجيني)، ستصبح عملية الاختيار أكثر تركيزًا. في مثال المريض الذي يعاني من التهاب المفاصل الروماتويدي المحتمل سيكون من المهم معرفة ما إذا كان المريض لديه تاريخ من عدم تحمل الأسبرين أو مرض القرحة، وما إذا كانت تكلفة الدواء تشكل عاملاً مهمًا بشكل خاص وطبيعة التغطية التأمينية للمريض، وما إذا كانت هناك حاجة لجرعة واحدة يوميًا. وبناءً على هذه المعلومات، ربما يتم اختيار دواء من مجموعة الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية. وإذا لم يكن المريض يعاني من مرض القرحة ولكنه يحتاج إلى علاج منخفض التكلفة، فإن عقار إيبوبروفين أو نابروكسين من الأدوية الجنيسة سيكون خيارًا عقلائيًا.

SUMMARY Antiseizure Medications					
Type, Drug	Mechanism of Action	Pharmacokinetics	Clinical Applications	Toxicities, Interactions	
SODIUM CHANNEL BLOCKERS					
<ul style="list-style-type: none"> Carbamazepine 	Sodium channel blocker	Rapidly absorbed orally, with bioavailability 75–85% • peak levels in 4–5 h • plasma protein binding 75% • extensively metabolized in liver primarily by CYP3A4, in part to active carbamazepine-10,11-epoxide • t _{1/2} of parent in adults initially 25–65 h, decreasing to 8–20 h with autoinduction	Focal and focal-tobilateral tonicclonic seizures; trigeminal neuralgia	Toxicity: Nausea, diplopia, ataxia, hyponatremia, headache • Interactions: Phenytoin, valproate, fluoxetine, verapamil, macrolide antibiotics, isoniazid, propoxyphene, danazol, phenobarbital, primidone, many others	

Oxcarbazepine: Similar to **carbamazepine**; 100% bioavailability; active 10-hydroxycarbazepine (licarbazepine or MHD) • metabolite 40% protein binding; 1–2 h t_{1/2} but active metabolites with t_{1/2} of 8–12 h; fewer interactions reported

Eslicarbazepine acetate: Similar pharmacokinetics to **oxcarbazepine** but approved by regulatory authorities for once • daily dosing

• **Lamotrigine**

Sodium channel blocker

Nearly complete (~90%) absorption
 • peak levels in 1–3 h • protein binding 55% • extensively metabolized; no active metabolites • t_{1/2} 8–35 h

Focal seizures, generalized tonicclonic seizures, absence seizures, other generalized seizures; bipolar depression

Toxicity: Dizziness, headache, diplopia, rash • Interactions: Valproate, **carbamazepine**, **oxcarbazepine**, **phenytoin**, **phenobarbital**, **primidone**, succinimides, **sertraline**, **topiramate**

• **Lacosamide**

Sodium

Complete absorption • peak levels in 1–

Focal seizures

Toxicity: Dizziness, headache, nausea • cardiac

	channel blocker, slow blocking kinetics	2 h • protein binding <30% • no active metabolites • $t_{1/2}$ 12–14 h		arrhythmia • <i>Interactions</i> : Minimal
• Phenytoin, fosphenytoin	Sodium channel blocker	Absorption is formulation-dependent • highly bound to plasma proteins • no active metabolites • dose-dependent elimination, $t_{1/2}$ 12–36 h • fosphenytoin is for IV, IM routes	Focal seizures, tonic-clonic seizures	<i>Toxicity</i> : Diplopia, ataxia, gingival hyperplasia, hirsutism, neuropathy • <i>Interactions</i> : Phenobarbital, carbamazepine, isoniazid, felbamate, oxcarbazepine, topiramate, fluoxetine, fluconazole, digoxin, quinidine, cyclosporine, steroids, oral contraceptives, others

BROAD SPECTRUM

• Valproate	Unknown	Nearly complete (>90%) absorption • peak levels formulation-dependent • highly (90%) bound to plasma proteins • extensively metabolized in liver • $t_{1/2}$ 5–16 h	Generalized tonic-clonic seizures, focal seizures, absence seizures, myoclonic seizures, other generalized seizure types; migraine prophylaxis	<i>Toxicity</i> : Nausea, tremor, weight gain, hair loss, teratogenic, hepatotoxic • <i>Interactions</i> : Phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, lamotrigine, felbamate, rifampin, ethosuximide, primidone
• Levetiracetam	SV2A ligand	Nearly complete (~95%) absorption • peak levels in 1–2 h • not bound to plasma proteins • minimal metabolism in blood to inactive metabolite; ~66% excreted unchanged in urine • $t_{1/2}$ 6–11 h	Focal seizures, generalized tonic-clonic seizures, myoclonic seizures	<i>Toxicity</i> : Nervousness, dizziness, depression, seizures • <i>Interactions</i> : Rare

• **Brivaracetam**: Similar to **levetiracetam** but interaction with **carbamazepine**

• Topiramate	Multiple actions	Bioavailability ~80% • peak levels in 2–4 h • minimal (15%) plasma protein binding • variable metabolism; no active metabolites; 20–70% excreted unchanged in the urine • $t_{1/2}$ 20–30 h, but decreases with concomitant drugs	Focal seizures, primary generalized seizures, Lennox-Gastaut syndrome; migraine prophylaxis	<i>Toxicity</i> : Somnolence, cognitive slowing, confusion, paresthesias • <i>Interactions</i> : Phenytoin, carbamazepine, oral contraceptives, lamotrigine, lithium
• Zonisamide	Unknown	Nearly complete (>90%) absorption • peak concentrations in 2–6 h • modest (40–60%) plasma protein binding • moderate (>50%) metabolism in liver; 30% excreted unchanged in urine • $t_{1/2}$ 50–70 h	Focal seizures, generalized tonic-clonic seizures, myoclonic seizures	<i>Toxicity</i> : Drowsiness, cognitive impairment, confusion, skin rashes • <i>Interactions</i> : Minimal

• Rufinamide	Sodium channel blocker and other mechanisms	Well absorbed orally (>85%) • peak concentrations in 4–6 h • low (35%) plasma protein binding • $t_{1/2}$ 6–10 h • metabolized in liver by carboxylesterase 1; no active metabolites • metabolite mostly excreted in urine (~70%)	Lennox-Gastaut syndrome, focal seizures	<i>Toxicity:</i> Somnolence, vomiting, pyrexia, diarrhea • <i>Interactions:</i> Not metabolized via P450 enzymes, but there may be interactions with other antiseizure medications
GABAPENTINOIDS				
• Gabapentin	$\alpha 2\delta$ ligand	Bioavailability 50%, decreasing with increasing doses • peak concentrations in 2–3 h • not bound to plasma proteins • not metabolized; 100% excreted unchanged in urine • $t_{1/2}$ 5–9 h	Focal seizures; neuropathic pain; postherpetic neuralgia; anxiety	<i>Toxicity:</i> Somnolence, dizziness, ataxia • <i>Interactions:</i> Minimal
• Pregabalin	$\alpha 2\delta$ ligand	Nearly complete (~90%) absorption • peak concentrations in 1–2 h • not bound to plasma proteins • not metabolized; 98% excreted unchanged in urine • $t_{1/2}$ 4.5–7 h	Focal seizures; neuropathic pain; postherpetic neuralgia; fibromyalgia; anxiety	<i>Toxicity:</i> Somnolence, dizziness, ataxia • <i>Interactions:</i> Minimal
BARBITURATES				
• Phenobarbital	Positive allosteric modulator of GABA _A receptors • reduces excitatory synaptic responses	Nearly complete (>90%) absorption • peak concentrations in 0.5–4 h • modest (55%) plasma protein binding • extensively metabolized in liver; no active metabolites; 20–25% excreted unchanged in urine • $t_{1/2}$ 75–140 h	Focal seizures, generalized tonic-clonic seizures, myoclonic seizures, neonatal seizures; sedation	<i>Toxicity:</i> Sedation, cognitive impairment, ataxia, hyperactivity • <i>Interactions:</i> Valproate, carbamazepine, felbamate, phenytoin, cyclosporine, felodipine, lamotrigine, nifedipine, nimodipine, steroids, theophylline, verapamil, others
• Primidone	Sodium channel blocker-like but converted to phenobarbital	Nearly complete (>90%) absorption • minimal (10%) plasma protein binding • peak concentrations in 2–6 h • extensively metabolized in liver; 2 active metabolites (phenobarbital and phenylethylmalonamide); 65% excreted unchanged in urine • $t_{1/2}$ 10–25 h	Generalized tonic-clonic seizures, focal seizures	<i>Toxicity:</i> Sedation, cognitive impairment, ataxia, hyperactivity • <i>Interactions:</i> Similar to phenobarbital
ABSENCE SEIZURE-SPECIFIC				
• Ethosuximide	Inhibit low-threshold calcium channels (T-	Nearly complete (>90%) absorption • peak concentrations in 3–7 h • not bound to plasma proteins • extensively metabolized in liver; no active	Absence seizures	<i>Toxicity:</i> Nausea, headache, dizziness, lethargy • <i>Interactions:</i> Valproate, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, rifampicin

	type)	metabolites; 20% excreted unchanged in urine • $t_{1/2}$ 20–60 h		
BENZODIAZEPINES				
• Diazepam	Positive allosteric modulator of GABA _A receptors	Nearly complete (>90%) oral or rectal absorption • peak concentrations in 1–1.5 h • IV for status epilepticus • highly (95–98%) bound to plasma proteins • extensively metabolized by CYP3A4 and CYP2C19 to N-desmethyldiazepam and other active metabolites • $t_{1/2}$ of N-desmethyldiazepam up to 100 h	Status epilepticus, acute repetitive seizures (seizure clusters); sedation, anxiety, muscle relaxation (muscle spasms, spasticity), acute alcohol withdrawal	<i>Toxicity:</i> Sedation • <i>Interactions:</i> Additive with sedative-hypnotics
• Clonazepam	Positive allosteric modulator of GABA _A receptors	Bioavailability >80% • peak concentrations in 1–4 h • highly (86%) bound to plasma proteins • extensively metabolized in liver by CYP3A4; no active metabolites • $t_{1/2}$ 12–56 h	Absence seizures, myoclonic seizures, infantile spasms	<i>Toxicity:</i> Similar to diazepam • <i>Interactions:</i> Additive with sedative-hypnotics
• Clobazam	Positive allosteric modulator of GABA _A receptors	Bioavailability >95% • protein binding 80–90% • extensively metabolized to N-desmethyloclobazam, which is pharmacologically active • parent: $t_{1/2}$ 10–30 h • N-desmethyl metabolite: $t_{1/2}$ 36–46 h	Focal seizures, seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome	<i>Toxicity:</i> Somnolence, sedation, lethargy <i>Interactions:</i> Increases levels of phenytoin and carbamazepine ; cannabidiol increases levels of N-desmethyloclobazam

• **Lorazepam:** Used for status epilepticus; rapidly conjugated to **lorazepam** glucuronide, which is inactive; $t_{1/2}$ 12 h

• **Midazolam:** Used for status epilepticus and acute repetitive seizures (seizure clusters); water soluble at pH <4 but becomes highly lipid soluble at physiological pH, minimizing pain on injection and contributing to rapid onset of action; converted by CYP3A isoenzymes to active metabolite 1-hydroxymidazolam; $t_{1/2}$ 1.5–3 h

GABA MECHANISMS OTHER THAN BARBITURATE AND BENZODIAZEPINE

• Tiagabine	GAT-1 GABA transporter inhibitor	Nearly complete (~90%) absorption • peak concentrations in 0.5–2 h • highly (96%) bound to plasma proteins • extensively metabolized in liver; no active metabolites; <2% excreted unchanged in urine • $t_{1/2}$ 2–9 h	Focal seizures	<i>Toxicity:</i> Nervousness, dizziness, depression, seizures • <i>Interactions:</i> Phenobarbital , phenytoin , carbamazepine , primidone
• Vigabatrin	Irreversible inhibitor of GABA transaminase	Complete absorption • peak concentrations in 1 h • not bound to plasma proteins • not metabolized; eliminated unchanged in urine • $t_{1/2}$ 5–8 h (not relevant because of irreversible action)	Focal seizures, infantile spasms	<i>Toxicity:</i> Drowsiness, dizziness, psychosis, visual field loss • <i>Interactions:</i> Minimal

[PubMed: 11586958]. آدا ج: اللقحات والتطعيم. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2001؛1042:345

5. اختيار هدف علاجي محدد: يجب اختيار هدف علاجي لكل عملية مرضية فيزيولوجية محددة في الخطوة السابقة. في حالة المريض المصاب بالتهاب المفاصل الروماتويدي، يعد تخفيف الألم عن طريق تقليل العملية الالتهابية أحد الأهداف العلاجية الرئيسية التي تحدد مجموعات الأدوية التي يجب أخذها في الاعتبار. يعد إيقاف مسار العملية المرضية في التهاب المفاصل الروماتويدي هدفًا علاجيًا مختلفًا، مما قد يؤدي إلى النظر في مجموعات أدوية ووصفات طبية إضافية.

<ul style="list-style-type: none"> • Ganaxolone 	<p>Positive allosteric modulator of GABA_A receptors (nonbenzodiazepine site)</p>	<p>Absorption increases with high fat meal</p> <ul style="list-style-type: none"> • peak concentrations in 2–3 h • highly (99%) bound to plasma proteins • extensively metabolized in liver • t_{1/2} 34 h 	<p>Seizures associated with cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) deficiency disorder; evidence of efficacy in other epilepsies</p>	<p>Toxicity: Symptoms of central nervous system depression, including lethargy, drowsiness, sedation, and hypersomnia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interactions: CYP3A4 inducers decrease exposure
<p>POTASSIUM CHANNEL OPENER</p>				
<ul style="list-style-type: none"> • Retigabine (ezogabine) 	<p>Opens KCNQ potassium channels</p>	<p>Bioavailability ~60%</p> <ul style="list-style-type: none"> • peak concentrations in 0.5–2 h • moderately (~80%) bound to plasma proteins • extensively metabolized in liver; 36% excreted unchanged in urine • t_{1/2} 7–11 h 	<p>Focal seizures</p>	<p>Toxicity: Dizziness, somnolence, confusion, blurred vision</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interactions: Minimal
<p>AMPA RECEPTOR BLOCKER</p>				
<ul style="list-style-type: none"> • Perampanel 	<p>Noncompetitive block of AMPA receptors</p>	<p>Complete absorption</p> <ul style="list-style-type: none"> • peak concentrations in 0.5–3 h • highly (95%) bound to plasma proteins • extensively metabolized in liver • t_{1/2} 25–129 h 	<p>Focal and focal-tolateral tonic-clonic seizures, generalized tonic-clonic seizures</p>	<p>Toxicity: Dizziness, somnolence, headache; psychiatric syndromes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interactions: Substantial, with increased clearance caused by CYP3A inducers
<p>CANNABINOID</p>				

		<ul style="list-style-type: none"> • Cannabidiol (sesame oil formulation) 	Unknown	Absorption enhanced by high-fat meal • peak concentrations in 2.5–5 h • highly (>94%) bound to plasma proteins • extensively metabolized in liver • $t_{1/2}$ 14 h (single dose study)	Seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex	Toxicity: Diarrhea, nausea, somnolence, headache Interactions: Clobazam (threefold increase in N-desmethyclobazam), valproate (increased risk of liver enzyme elevation)
		CARBAMATE				
		<ul style="list-style-type: none"> • Felbamate 	NMDA receptor blocker; low efficacy positive allosteric modulator of GABAA receptors	Well absorbed (>90%) • no food effect • 22–25% bound to plasma proteins, primarily albumin • 40–50% excreted unchanged in urine • $t_{1/2}$ 20–23 h	Focal seizures; seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome	Toxicity: Anorexia, nausea, vomiting, insomnia, anxiety, weight loss, dizziness, headache, somnolence, aplastic anemia, hepatic failure • Interactions: Increases phenytoin , valproate and phenobarbital ; reduces carbamazepine but increases carbamazepine epoxide ; phenytoin , carbamazepine , and phenobarbital reduce felbamate concentrations
<ul style="list-style-type: none"> • Cenobamate 	Sodium channel	Well absorbed (>88%) • no food effect • peak concentrations in 1–4 h • >60%	Focal seizures	Toxicity: Somnolence, dizziness, fatigue, balance disorder, gait disturbance, dysarthria,		

REFERENCES

6. ولنتأمل هنا التداعيات المرضية الفسيولوجية المترتبة على التشخيص: فإذا كان الطبيب على دراية جيدة بالاضطراب، فسوف يكون في وضع أفضل كثيراً لتقديم العلاج الفعّال. على سبيل المثال، إن زيادة المعرفة بالعوامل المسببة للالتهاب تجعل من الممكن استخدام العقاقير المضادة للالتهابات غير الستيرويدية وغيرها من العوامل المستخدمة في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي على نحو أكثر فعالية. ولا بد من تزويد المريض بالمستوى والكم المناسبين من المعلومات حول الفسيولوجيا المرضية. وتوفر العديد من الصيدليات والمواقع الإلكترونية والهيئات العامة والخاصة التي تركز على الأمراض (مثل مؤسسة التهاب المفاصل، وجمعية القلب الأمريكية، وجمعية السرطان الأمريكية) نشرات معلومات مناسبة للمرضى.

	blocker; low efficacy positive allosteric modulator of GABA _A receptors	bound to plasma proteins, primarily albumin • extensively metabolized in liver • t _{1/2} 50–60 h		nystagmus, and ataxia; DRESS; short QT interval • Interactions: Increases phenytoin; may also increase phenobarbital and Ndesmethylclobazam; decreases carbamazepine, lamotrigine
AROMATIC ALLYLIC ALCOHOL				
• Stiripentol	Positive allosteric modulator of GABA _A receptors; increases clobazam and norclobazam levels	Used in combination with clobazam or valproate • bioavailability 30% • t _{1/2} 4.5–13 h (dose-dependent) • highly (>99%) bound to plasma proteins • metabolized in liver	Dravet syndrome (USA: adjunctive use in conjunction with clobazam; European Union: adjunctive use in conjunction with clobazam and valproate)	Toxicity: Sedation/drowsiness, reduced appetite, slowing of mental function, ataxia, diplopia, nausea, and abdominal pain Interactions: Clobazam, valproate; also carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
SUBSTITUTED AMPHETAMINE				
• Fenfluramine	Serotonin release	Bioavailability 68–74% • no food effect • peak concentration 3–5 h • t _{1/2} 20 h • metabolized to norfenfluramine by CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6	Convulsive seizures associated with Dravet syndrome; atonic seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome	Toxicity: Decreased appetite, diarrhea, fatigue • Interactions: concomitant stiripentol increases fenfluramine exposure and reduces norfenfluramine exposure; fenfluramine does not affect valproate, stiripentol, clobazam, or norclobazam



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Brivaracetam	Generic, Briviact
Cannabidiol	Epidiolex
Carbamazepine forms	
Carbamazepine	Generic, Tegretol, Eptol, Teril
Carbamazepine extended release	Generic, Tegretol-XR, Carbatrol, Equetro, Curatil Prolonged-Release

Carbamazepine injection	Carnexiv (discontinued in USA)
Cenobamate	Xcopri, Ontozry
Clobazam	Generic, Onfi, Sympazan
Clonazepam forms	
Clonazepam tablet	Generic, Klonopin, Rivatril, Rivotril, Antelepsin, Clonotril, Iktorivil, others
Clonazepam orally disintegrating tablet	Generic
Clonazepam oral solution	Generic, Rivotril oral solution (not available USA)
Clonazepam injection	Generic, Rivotril injection (not available in USA)
Clorazepate dipotassium	Generic, Tranxene
Corticotropin	Acthar Gel
Diazepam forms	
Diazepam	Generic, Valium, others
Diazepam oral solution concentrate	Generic, Diazepam Intensol
Diazepam injection	Generic
Diazepam rectal gel	Diastat Acudial
Diazepam intranasal	Valtoco
Eslicarbazepine acetate	Aptiom, Stedesa
Ethosuximide	Generic, Zarontin
Ethotoin	Peganone (discontinued in USA)
Everolimus	Afinitor
Felbamate	Generic, Felbatol
Fenfluramine	Fintepla
Fosphenytoin sodium injection	Generic, Cerebyx
Gabapentin	Generic, Neurontin, Gralise
Gabapentin enacarbil	Horizant
Ganaxolone	Ztalmy

Lacosamide forms	
Lacosamide	Generic, Vimpat
Lacosamide injection	Generic, Vimpat injection
Lamotrigine forms	
Lamotrigine	Generic, Lamictal
Lamotrigine extended release	Generic, Lamictal XR
Levetiracetam forms	
Levetiracetam	Generic, Keppra, Spritam
Levetiracetam extended release	Generic, Keppra XR, Elepsia XR
Levetiracetam injection	Generic, Keppra injection
Lorazepam forms	
Lorazepam	Generic, Ativan
Lorazepam oral solution concentrate	Generic, Lorazepam Intensol
Lorazepam injection	Generic, Ativan injection
Mephenytoin	Mesantoin (discontinued in USA)
Methsuximide	Celontin
Midazolam forms	
Midazolam hydrochloride injection	Generic, Versed, Seizalam
Midazolam hydrochloride syrup	Generic
Midazolam oromucosal solution (buccal)	Epistatus, Buccolam
Midazolam nasal spray	Nayzilam, Nasolam
Oxcarbazepine	Generic, Trileptal, Oxtellar XR
Pentobarbital sodium injection	Generic, Nembutal Sodium injection
Perampanel	Fycompa
Phenobarbital forms	
Phenobarbital	Generic, Luminal Sodium, others

يجب تحصين كل شخص بالغ، سواء كان مسافرًا أم لا، بلقاح الكزاز، كما يجب تحصينه بالكامل ضد شلل الأطفال والحصبة (الأولئك الذين ولدوا بعد عام 1956) والدفتيريا. بالإضافة إلى ذلك، يجب على كل مسافر استيفاء متطلبات التحصين التي حددتها السلطات الصحية في البلدان التي سيزورها. وقد تم إدراج هذه المتطلبات في معلومات الصحة للسفر الدولي، المتوفرة لدى المشرف على الوثائق، كما www.nccdc.gov/travel/ مكتب الطباعة الحكومي الأمريكي، واشنطن العاصمة 20402. ومن المواقع المفيدة على الإنترنت تقدم الرسالة الطبية بشأن الأدوية والعلاجات وتوصيات محدثة بشكل دوري للمسافرين الدوليين (انظر الرسالة الطبية، 2019؛ ويجب تسجيل التطعيمات التي تم تلقيها استعدادًا للسفر في شهادة التحصين الدولية. ملاحظة: لا يُنصح بتلقي لقاح الجدري. (61:153) أو لا يُطلب للسفر في أي بلد

7. إجراء تشخيص محدد: إن الوصفات الطبية التي تستند فقط إلى الرغبة في إشباع الحاجة النفسية للمريض إلى نوع ما من العلاج - غالباً ما تكون غير مرضية وقد تؤدي إلى آثار سلبية. والتشخيص المحدد، حتى لو كان مبدئياً، مطلوب للانتقال إلى الخطوة التالية على سبيل المثال، في حالة المريض الذي يُحتمل تشخيصه بالتهاب المفاصل الروماتويدي، يجب أن يكون التشخيص والمنطق

Phenobarbital sodium injection	Generic, Sezaby
Phenytoin sodium forms	
Phenytoin sodium extended	Generic, Dilantin, Phenytek
Phenytoin sodium injectable	Generic, phenytoin sodium injection
Pregabalin forms	
Pregabalin	Generic, Lyrica
Pregabalin extended release	Generic, Lyrica CR
Primidone	Generic, Mysoline
Retigabine (ezogabine)	Potiga, Trobalt (discontinued)
Rufinamide	Generic, Banzel
Stiripentol	Diacomit
Tiagabine	Generic, Gabitril
Topiramate forms	
Topiramate	Generic, Topamax, Eprontia
Topiramate extended release	Generic, Trokendi XR, Qudexy XR
Trimethadione	Tridione (discontinued)
Valproate/valproic acid forms	
Valproic acid	Generic, Depakene
Divalproex sodium delayed release	Generic, Depakote
Divalproex sodium extended release	Generic, Depakote ER

	Valproate sodium injection	Generic, Depacon	
	Vigabatrin	Generic, Sabril, Vigradone	
	Zonisamide	Generic, Zonegran, Zonisade	

إجابة دراسة الحالة

تم إضافة لاموتريجين تدريجيًا إلى النظام بجرعة 200 مجم مرتين في اليوم. ومنذ ذلك الحين، لم يعد المريض يعاني من النوبات لمدة عامين تقريبًا، ولكنه الآن يأتي إلى العيادة لمراجعة الدواء. ومن المخطط إيقاف تناول ليفاتيراسيتام تدريجيًا إذا استمر المريض في التحسن لمدة عام آخر، على الرغم من أن خطر تكرار النوبات موجود دائمًا عند سحب الأدوية.

REFERENCES

Ettinger AB, Argoff CE: الاستخدام الأدوية المضادة للصرع في الحالات غير الصرعية: الاضطرابات النفسية والألم المزمن. Neurotherapeutics 2007;4:75-83. [PubMed: 1719018]

French JA et al: تطوير أساليب علاجية جديدة للصرع: الاحتياجات والفرص غير الملباة. Epilepsy 2013;54(Suppl 4):3-11. [PubMed: 23909849]

جلاوزر تي إيه وآخرون: إيثوسوكسيميد وحمض الفالبرويك ولاموتريجين في حالات الصرع الغيابي في مرحلة الطفولة. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2010;362:790-795. [PubMed: 20200383]

Neurol 2016;118:11-18. [PubMed: 26920416] جروفري إي إتش وآخرون: علاج الحالة الصرعية التشنجية. خيارات العلاج الحالية

Haut SR: مجموعات النوبات: الخصائص والعلاج. Curr Opin Neurol 2015;28:143-148. [PubMed: 25695133]

Kaminski RM et al: SV2A هو هدف مضاد للاختلاج واسع النطاق: الارتباط الوظيفي بين ارتباط البروتين وحماية النوبات في SV2A. Neuropharmacology 2008;54:715-724. [PubMed: 18207204] نماذج الصرع الجزئي والعام

Kapur J et al: تجربة عشوائية لثلاثة أدوية مضادة للصرع لعلاج الحالة الصرعية. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2019;381:2103-2111. [PubMed: 31774955]

Kienitz R et al: البنزوديازيبينات في علاج النوبات والحالات الصرعية: مراجعة لطرق التوصيل والدوائية والفعالية والتحمل: CNS Drugs 202236:951؛. [PubMed: 35971024]

كلاين بي وآخرون: خطر الانتحار الناتج عن أدوية مضادات النوبات الأحدث: تحليل تلوي JAMA Neurol 202178:1118؛. [PubMed: 34338718]

Löscher W et al: 2. في علاج الصرع وما بعده A ربيطات جليكوبروتين الحويصلة المشبكية CNS Drugs 201630:1055؛. [PubMed: 27752944]

Meldrum BS, Rogawski MA: أهداف جزيئية لتطوير الأدوية المضادة للصرع Neurotherapeutics 20074:18؛. [PubMed: 17199015]

Patsalos PN: دليل سريري. Springer International Publishing، 2016.

الجزء 1: التفاعلات الدوائية الحركية والدوائية - (AEDs) باتسالوس بي إن: التفاعلات الدوائية مع الأدوية المضادة للصرع الأحدث. الديناميكية بين الأدوية المضادة للصرع Clin Pharmacokinet 201352:927؛. [PubMed: 23784470]

مراقبة الأدوية العلاجية للأدوية المضادة للصرع في الصرع: تحديث عام 2018. مراقبة الأدوية العلاجية: Patsalos PN et al: 2018526:(5)40؛. [PubMed: 29957667]

بورتر آر جيه وآخرون: آليات ومبادئ العلاج الدوائي للصرع. في: ستيفان إتش، ثيودور دبليو (المحررون): دليل علم الأعصاب السريري، السلسلة الثالثة، الصرع الجزء الثاني: العلاج. إلسيفير، 2012

نطاقات مرجعية للأدوية المضادة للصرع تمت مراجعتها: نهج عملي لوضع إرشادات وطنية. تطوير الأدوية: Reimers A et al: 201812:271؛. [PubMed: 29467570]

فعالية السينوبامات حسب الأنواع الفرعية للنوبات البؤرية: تحليل لاحق لدراسة مفتوحة متعددة المراكز Rosenfeld WE et al: Epilepsy Res 2022106940 :183 ؛. [PubMed: 35605481] من المرحلة 3

Rogawski MA et al: الفهم الحالي لآلية عمل عقار لاكوساميد المضاد للصرع. *Epilepsy Res* 2015;110:189-199. [PubMed: 25616473]

Rogawski MA, Hanada T: AMPA وهو مضاد انتقائي غير تنافسي لمستقبل perampanel، علم الصيدلة قبل السريرية لـ. *Acta Neurol Scand* 2013;127(Suppl 197):19. [PubMed: 22494246]

Rogawski MA et al: آليات عمل الأدوية المضادة للصرع والنظام الغذائي الكيتوني. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6:a022780. [PubMed: 26801895]

سانشيز فرنانديز الأول وآخرون: التحليل التلوي والفعالية من حيث التكلفة للأدوية المضادة للصرع من الخط الثاني لعلاج الحالة الصرعية. *علم الأعصاب* 2019؛ 92: e2339. [ببميد: 31068480]

Sills GJ, Rogawski MA: آليات عمل الأدوية المضادة للصرع المستخدمة حاليًا. *Neuropharmacology* 2020;168:107966-108000. [PubMed: 32120063]

Steinhof BJ et al: فعالية وسلامة عقار بيرامبانيل الإضافي لعلاج النوبات الجزئية المقاومة: تحليل مجمع لثلاث دراسات من المرحلة الثالثة. *Epilepsia* 2013;54:1481-1490. [PubMed: 23663001]

VélezRuiz NJ, Pennell PB: قضايا النساء المصابات بالصرع. *Neurol Clin* 2016;34:411-420. [PubMed: 27086987]

Wilcox KS et al: القضايا المتعلقة بتطوير علاجات جديدة مضادة للصرع. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 4):24. [PubMed: 23909851]

Xie X et al: في الدماغ البشري المعبر عنها في سلالة IIA الخصائص الكهربائية الفيزيولوجية والدوائية لقناة الصوديوم من النوع 1. مستقرة من الخلايا الثديية. *Pflugers Arch* 2001;441:425-434. [PubMed: 11212204]

Xie X, Hagan RM: التأثيرات الخلوية والجزئية للاموتريجين: الآليات المحتملة للفعالية في الاضطراب ثنائي القطب. *Neuropsychobiology* 1998;38:119-126. [PubMed: 9778599]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 25: التخدير العام

هيلجي إيلرز؛ سبنسر يوست

CASE STUDY

دراسة الحالة

رجل مسن مصاب بداء السكري من النوع 2 وألم نقص التروية في أحد الأطراف السفلية من المقرر أن يخضع لجراحة مجازة الشريان الفخذي العلوي. لديه تاريخ من ارتفاع ضغط الدم ومرض الشريان التاجي مع أعراض الذبحة الصدرية المستقرة. لا يستطيع المشي إلا لمسافة نصف مبنى قبل أن يجبره الألم في ساقه على التوقف. لديه تاريخ تدخين يبلغ 50 علبة في السنة ولكنه توقف عن التدخين منذ عامين. تشمل الأدوية التي يتناولها الأتينولول والأتورفاستاتين والهيدروكلوروثيازيد.

يقوم الممرضة في منطقة الانتظار قبل الجراحة بقياس العلامات الحيوية التالية: درجة الحرارة 36.8 درجة مئوية (98.2 درجة فهرنهايت)، ضغط الدم 168/100 ملم زئبق، معدل ضربات القلب 78 نبضة في الدقيقة، تشبع الأكسجين بواسطة مقياس التأكسج النبضي 96% أثناء تنفس هواء الغرفة؛ يبلغ عن ألم 5/10 في أسفل الساق اليمنى بعد دخول المستشفى. ما هي المواد المخدرة التي ستختارها لخطة التخدير الخاصة به؟ لماذا؟ هل اختيار المخدر يحدث فرقاً؟

لعدة قرون، اعتمد البشر على الأدوية الطبيعية والطرق الفيزيائية للسيطرة على الألم الجراحي. تصف النصوص التاريخية التأثيرات المهدئة للحنبل، والبنج، والماندريك، وخشخاش الأفيون. كما تم استخدام طرق فيزيائية مثل البرد، وضغط الأعصاب، وانسداد الشريان السباتي، والارتجاج الدماغي، بفاعلية متفاوتة. على الرغم من إجراء الجراحة تحت تأثير التخدير الأثيري في وقت مبكر من عام 1842 إلا أن أول عرض عام للتخدير الجراحي العام في عام 1846 يُقبل عمومًا باعتباره بداية العصر الحديث للتخدير. لأول مرة، كان 1842، لدى الأطباء وسيلة موثوقة لمنع مرضاهم من الشعور بالألم أثناء العمليات الجراحية.

تميز الحالة العصبية الفسيولوجية الناتجة عن التخدير العام بخمسة تأثيرات أساسية: فقدان الوعي، وفقدان الذاكرة، وتسكين الألم، وتثبيط ردود الفعل اللاإرادية، واسترخاء العضلات الهيكلية. ولا يمكن لأي من عوامل التخدير المتاحة حاليًا والتي تُستخدم بمفردها، تحقيق كل هذه التأثيرات الخمسة المرغوبة بشكل جيد. كما يجب أن يؤدي عقار التخدير المثالي إلى فقدان الوعي السريع والسلس. وأن يكون قابلاً للعكس بسرعة عند التوقف عن تناوله، وأن يتمتع بهامش واسع من الأمان.

تعتمد الممارسة الحديثة للتخدير على استخدام مجموعات من الأدوية الوريدية والاستنشاقية (تقنيات التخدير المتوازنة) للاستفادة من الخصائص الإيجابية لكل عامل مع تقليل آثارها الضارة إلى أدنى حد. يتم تحديد اختيار تقنية التخدير حسب نوع التدخل، التشخيصي أو العلاجي أو الجراحي الذي يحتاجه المريض. بالنسبة للجراحة السطحية البسيطة أو الإجراءات التشخيصية التوغلية انظر (MAC) يمكن الجمع بين المهدئات الفموية أو الوريدية والمخدرات الموضعية في تقنية تسمى رعاية التخدير الخاضعة للمراقبة المربع: التخدير ورعاية التخدير الخاضعة للمراقبة، والفصل 26). يمكن أن يوفر هذا النهج تسكينًا عميقًا للألم، مع الاحتفاظ بقدرة المريض على الحفاظ على مجرى الهواء مفتوحًا والاستجابة للأوامر اللفظية. بالنسبة للإجراءات الجراحية الأكثر تدخلًا، قد يبدأ التخدير ببنزوديازيبين ما قبل الجراحة، ثم يتم تحفيزه بدواء وريدي سريع المفعول (مثل البروبوفول أو الثيوبنتال)، ويتم الحفاظ عليه باستخدام عوامل استنشاق (مثل العوامل المتطايرة وأكسيد النيتروز)، أو أدوية وريدية (مثل البروبوفول ومسكنات الأفيون)، أو كليهما.

الرعاية التخديرية والتخديرية الخاضعة للمراقبة

يمكن إجراء العديد من الإجراءات الجراحية التشخيصية والعلاجية البسيطة دون تخدير عام باستخدام تقنيات التخدير القائمة على التخدير. في هذا الإطار، يسمح التخدير الإقليمي (حصار العصب) أو الموضعي المضاف إليه البنزوديازيبين أو البروبوفول مع أو بدون مسكنات الأفيون (أو الكيتامين) للمريض بتحمل الإجراءات الجراحية أو التدخلية السطحية. تُعرف تقنية التخدير هذه باسم ولا ينبغي الخلط بينها وبين التركيز السنخي الأدنى لمقارنة قوى التخدير، MAC رعاية التخدير الخاضعة للمراقبة، والمختصرة باسم المستنشاق (انظر النص والمربع: ماذا يمثل التخدير وكيف يعمل؟). تبدأ التقنية عادةً بالميدازولام الوريدي لإنتاج مزيل القلق وفقدان الذاكرة والتخدير الخفيف، يليه تسريب بروبوفول بمعدل متغير (لتوفير مستويات متوسطة إلى عميقة من التخدير). يمكن إضافة مسكن أفيوني قوي أو الكيتامين لتخفيف الألم الحاد المرتبط بحقنة التخدير الموضعي والإجراء نفسه.

هناك نهج آخر يستخدمه في المقام الأول غير المتخصصين في التخدير، وهو ما يسمى بالتخدير الواعي. وتعمل هذه التقنية على تخفيف القلق والألم مع تقليل تغيير مستوى الوعي باستخدام جرعات أصغر من الأدوية المهدئة. وفي هذه الحالة، يحتفظ المريض بالقدرة على الحفاظ على مجرى الهواء مفتوحًا ويظل مستجيبًا للأوامر اللفظية. ويحمل استخدام أدوية التخدير الوريدي مثل البنزوديازيبينات و/أو مسكنات الأفيون (مثل الفنتانيل) في بروتوكولات التخدير الواعي ميزة إضافية تتمثل في إمكانية عكسها بسرعة بواسطة أدوية مضادة لمستقبلات معينة (فلومازينيل ونالوكسون على التوالي) إذا أظهر مريض معين حساسية غير عادية تجاهها.

في استكمال تقنيات التخدير الإقليمي مثل التخدير العصبي الطرفي أو التخدير MAC يمكن أن يساعد أيضًا التخدير الواعي أو المحوري.

في بعض الأحيان، تكون هناك حاجة إلى شكل متخصص من التخدير للمرضى المصابين بأمراض خطيرة في وحدة العناية المركزة في هذه (ECMO) والذين يحتاجون إلى دعم القلب والرئة الغازي مثل التهوية الميكانيكية أو الأكسجين الغشائي خارج الجسم الحالة، يمكن الجمع بين الأدوية المهدئة والنومة وجرعات منخفضة من الحقن الوريدي للمخدر. البروبوفول والفنتانيل والديكسميديتوميدين هي خيارات شائعة لهذا الغرض.

إن التخدير العميق يشبه حالة خفيفة من التخدير العام تتميز بانخفاض الوعي الذي لا يمكن إيقاظ المريض منه بسهولة. إن الانتقال من التخدير العميق إلى التخدير العام يكون سلسًا وقد يكون من الصعب تعريفه. ولأن التخدير العميق مصحوب بفقدان الاستجابة اللفظية وردود الفعل الوقائية للمجرى الهوائي والقدرة على الحفاظ على مجرى هوائي مفتوح، فقد لا يمكن تمييز هذه الحالة عن التخدير العام. يجب أن يكون هناك طبيب متخصص في إدارة مجرى الهواء (طبيب التخدير أو ممرض التخدير) حاضرًا

تشمتمل العوامل الوريدية المستخدمة في بروتوكولات التخدير العميق بشكل أساسي على المهدئات المنومة البروبوفول والميدازولام، وفي بعض الأحيان بالاشتراك مع مسكنات الأفيون القوية أو الكيتامين، اعتمادًا على مستوى الألم المرتبط بالجراحة أو الإجراء.

MECHANISM OF GENERAL ANESTHETIC ACTION

لقد تم استخدام التخدير العام بنجاح في المجال السريري لأكثر من 175 عامًا، إلا أن آلية عمله لا تزال غير معروفة. إن التأثير الرئيسي المشترك بين جميع عوامل التخدير هو قمع النشاط الطبيعي للجهاز العصبي المركزي. ركزت الأبحاث الأولية على تحديد موقع بيولوجي واحد لعمل هذه الأدوية. وقد حل محل "النظرية الموحدة" لعمل التخدير نموذج أكثر تعقيدًا للأهداف الجزيئية الموجودة على مستويات متعددة من الجهاز العصبي المركزي. ركزت الأبحاث الجارية على المواقع الخلوية والجزيئية والشبكية لفهم آلية التخدير العام.

تؤثر المواد المخدرة على الخلايا العصبية في مواقع مختلفة من الخلايا، ولكن التركيز الأساسي كان على المشبك العصبي. قد يؤدي التأثير قبل المشبكي إلى تغيير إطلاق النواقل العصبية، في حين قد يؤدي التأثير بعد المشبكي إلى تغيير تردد أو سعة النبضات الخارجة من المشبك العصبي. قد يؤدي التأثير التراكمي لهذه الإجراءات إلى زيادة التثبيط أو تقليل الإثارة داخل مناطق رئيسية من الجهاز العصبي المركزي. وقد أظهرت الدراسات التي أجريت على أنسجة الحبل الشوكي المعزولة أن النقل المثير يضعف بشكل أقوى بسبب المواد المخدرة مقارنة بتعزيز التأثيرات المثبطة.

الأهداف الجزيئية الرئيسية للتأثير المخدر التي تمت دراستها هي القنوات الأيونية العصبية التي تتوسط توصيل النبضات في الجهاز وقنوات البوتاسيوم (قنوات) ومستقبلات الجلوتامات (GABAA) حمض غاما أمينوبوتيريك (أ) العصبي المركزي. تظل قنوات الكلوريد القنوات الأيونية المثبطة الأساسية التي تعتبر مواقع محتملة للتأثير المخدر. تشمل أهداف القنوات الأيونية (KATP، وKV، وربما K2P، المثيرة تلك التي يتم تنشيطها بواسطة الأستيل كولين [AMPA] (مستقبلات النيكوتين والمسكارين)، عن طريق حمض الجلوتاميك (أمينو 3 هيدروكسي 5 ميثيل 4 إيزوكسازول بروبيونيك والكينينات، ون ميثيل داسبرينات

يوضح الشكل 1-25 العلاقة بين هذه الأهداف (HT3 وHT2 5 ومستقبلات 5) مستقبلات)، أو عن طريق السيروتونين [NMDA] المثبطة والمثيرة للمخدرات في سياق الطرف العصبي

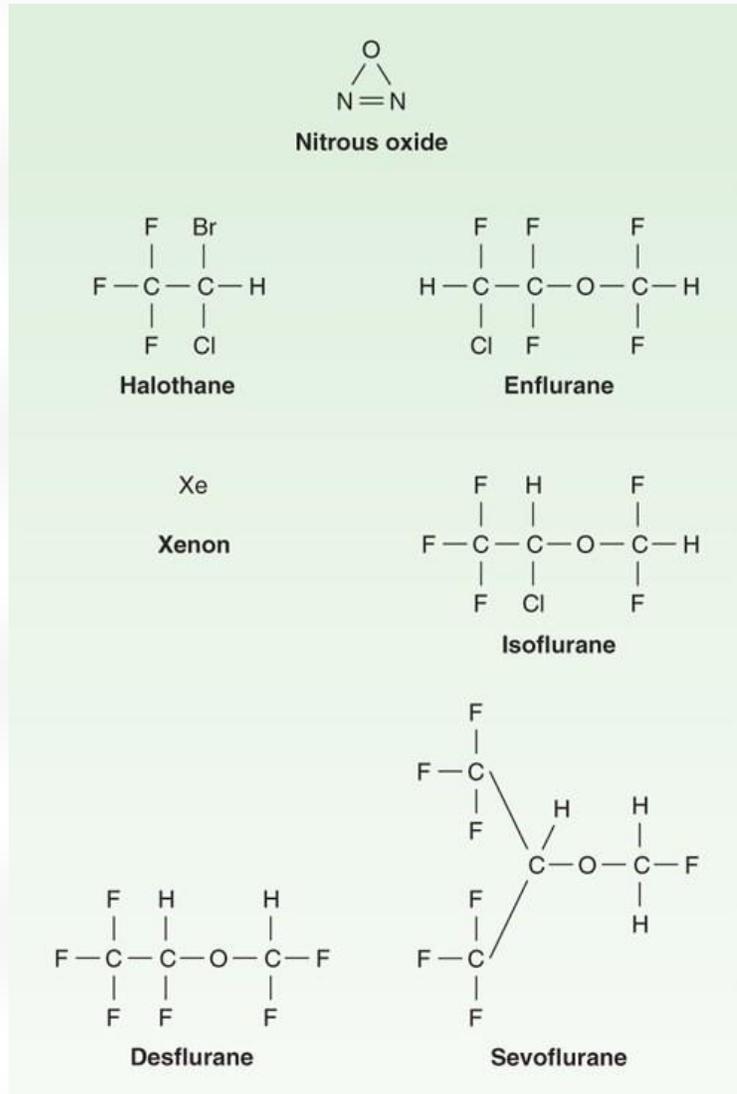
الأهداف المفترضة للعمل المخدر. قد تعمل الأدوية المخدرة على (أ) تعزيز النشاط المشبكي المثبط أو (ب) تقليل النشاط المثبر. حمض جاما أمينوبوتيريك، GABAA الأستيل كولين؛، ACh

في الآونة الأخيرة، ركز الباحثون الذين يستخدمون أدوات بحثية جديدة مثل تخطيط كهربية الدماغ الموسع والتصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي على الشبكات العصبية داخل الدماغ التي تتغير بسبب التخدير العام (انظر المربع: ماذا يمثل التخدير وكيف يعمل؟ لمزيد من التفاصيل). ومع ذلك، فإن الحاجز الرئيسي لفهم آلية عمل عوامل التخدير هو الافتقار إلى تفسير متماسك ومقبول على نطاق واسع لكيفية نشوء نشاط الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي للخصائص الأساسية لوظيفة الدماغ مثل الذاكرة والإحساس والعاطفة والوعي.

INHALED ANESTHETICS

يجب التمييز بوضوح بين المخدرات الغازية والمخدرات المتطايرة، وكلاهما يتم إعطاؤه عن طريق الاستنشاق. تتمتع المخدرات الغازية (أكسيد النيتروز، الزينون) بضغط بخار عالية ونقاط غليان منخفضة بحيث تكون في شكل غاز في درجة حرارة الغرفة. وعلى النقيض من ذلك، تتمتع المخدرات المتطايرة (هالوثان، إيزوفلوران، ديسفلوران، سيفوفلوران) بضغط بخار أقل ونقاط غليان أعلى نسبيًا بحيث تكون سائلة في درجة حرارة الغرفة (20 درجة مئوية) وضغط المحيط عند مستوى سطح البحر. تحدد الخصائص الفيزيائية للمخدرات المتطايرة أنه يجب إعطاؤها باستخدام مبخرات دقيقة. يوضح الشكل 2-25 التركيبات الكيميائية للمخدرات المستنشقة المهمة المستخدمة سريريًا.

البنية الكيميائية للمخدرات المستنشقة



Source: Todd W. Vanderah:
 Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
 Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

PHARMACOKINETICS

يتم امتصاص المواد المخدرة المستنشقة، سواء كانت متطايرة أو غازية، من خلال تبادل الغازات في الحويصلات الهوائية في الرئة لتوزيعها على حجرات التأثير داخل الجسم. والهدف الحركي من توصيل غازات التخدير بهذه الطريقة هو تحقيق تركيز فعال للمادة

المخدرة بسرعة عند واجهة الرئة: الدم. وعندما يتم الوصول إلى هذا التوازن، نفترض أن تركيز موقع التأثير داخل الجهاز العصبي المركزي (الدماغ والحبل الشوكي) قد تم الوصول إليه أيضًا. تحدد عدة عوامل مدى سرعة تغير تركيزات الحويصلات الهوائية والجهاز العصبي المركزي اللاحقة.

الاستيعاب والتوزيع

أ. العوامل المتحكمة في الامتصاص

1. التركيز الملهم والتهوية

إن القوة الدافعة لامتصاص المخدر المستنشق في الجسم هي النسبة بين التركيز المستنشق والتركيز الحويصلي. إن أهم معلمة يمكن لطبيب التخدير التحكم فيها لتغيير التركيز الحويصلي بسرعة هي التركيز المستنشق أو الضغط الجزئي. الضغط الجزئي هو جزء من % خليط الغاز الذي يتكون من مكون معين. على سبيل المثال، يحتوي خليط الغازات التي يمكن توصيلها بواسطة جهاز التخدير - 70 أكسيد النيتروز، و 29% أكسجين، و 1% إيزوفلوران عند الضغط الجوي الطبيعي (760 مم زئبق) - على ضغوط جزئية تبلغ 532 مم زئبق أكسيد النيتروز، و 220 مم زئبق أكسجين، و 76 مم زئبق إيزوفلوران. يحدد الضغط الجزئي للمخدر في خليط الغاز المستنشق أقصى ضغط جزئي يمكن تحقيقه في الحويصلات الهوائية بالإضافة إلى معدل ارتفاع الضغط الجزئي في الحويصلات الهوائية. لتسريع عملية التحريض، يزيد طبيب التخدير من الضغط الجزئي للمخدر المستنشق لخلق تدرج أكثر حدة بين الضغط الجزئي المستنشق على (FA) والضغط الجزئي السنخي. يتم التعبير عن هذا الارتفاع الجزئي للضغط الجزئي المخدر أثناء التحريض كنسبة تركيز السنخ ؛ كلما اقترب تركيز الشهيق/التركيز السنخي بشكل أسرع من 1 (يمثل التوازن بين الشهيق والسنخي)، كلما كان بدء (FI) تركيز الشهيق التخدير أسرع أثناء تحريض التخدير عن طريق الاستنشاق.

هي التهوية السنخية. من خلال FA/FI المعلمة الأخرى التي تخضع لسيطرة طبيب التخدير والتي تحدد بشكل مباشر معدل ارتفاع زيادة حجم المد والجزر ومعدل التنفس، يمكن لطبيب التخدير توصيل كتلة أكبر من عامل التخدير بسرعة إلى الحويصلات الهوائية في الرئة. يتم تحديد ميل مخدر استنشاق معين للانتقال من الطور الغازي للحويصلات الهوائية إلى دم الشعيرات الدموية الرئوية من خلال معامل تقسيم الدم: الغاز (انظر القسم التالي الذوبان والجدول 1-25). مع زيادة التهوية تزود الحويصلات الهوائية بمزيد من جزيئات التخدير، فإن مخدرًا شديد الذوبان (معامل تقسيم الدم: الغاز < 1) سيعبر الغشاء الشعري السنخي ويمتصه تدفق الرئة، مما يمنع ارتفاع ضغطه الجزئي السنخي. وبالتالي، فإن زيادة التهوية ستعيد ملء تركيز المخدر السنخي لمخدر شديد الذوبان ولكن ليس ضروريًا لمخدر ذو قابلية ذوبان منخفضة. لذلك، فإن زيادة التهوية تسرع ارتفاع الضغط الجزئي السنخي لمخدر ذو قابلية منخفضة للذوبان في الدم قليلاً، ولكنها يمكن أن تزيد بشكل كبير من الضغط الجزئي للعوامل ذات القابلية المتوسطة إلى العالية للذوبان في الدم FA/FI مثل الهالوثان. وكما هو موضح في الشكل 25-3، فإن الزيادة بمقدار أربعة أضعاف في معدل التهوية تضاعف تقريبًا نسبة لغاز أكسيد النيتروز منخفض الذوبان بنسبة 15% فقط FA/FI للهالوثان خلال الدقائق القليلة الأولى من الإغطاء ولكنها تزيد نسبة وبالتالي، فإن فرط التهوية يزيد من سرعة إحداث التخدير باستخدام التخدير المستنشق الذي يكون عادةً بطيئًا في البداية

الشكل 3-25

وتحريض التخدير. تعمل التهوية المتزايدة (8 لتر/دقيقة مقابل 2 لتر/دقيقة) على تسريع معدل الارتفاع نحو FA/FI تأثير التهوية على التوازن لكل من الهالوثان وأكسيد النيتروز ولكنها تؤدي إلى زيادة النسبة المئوية الأكبر للهالوثان في الدقائق القليلة الأولى من التخدير.

الجدول 1-25

الخصائص الدوائية للمخدرات المستنشقة

Anesthetic	Blood:Gas Partition Coefficient ²⁹	Brain:Blood Partition Coefficient ¹	Minimal Alveolar Concentration (MAC) (%) ³⁰	Metabolism	Comments
Nitrous oxide	0.47	1.1	>100	None	Incomplete anesthetic; rapid onset and recovery
Desflurane	0.42	1.3	6–7	<0.05%	Low volatility; poor induction agent (pungent); rapid recovery
Sevoflurane	0.69	1.7	2.0	2–5% (fluoride)	Rapid onset and recovery; unstable in soda-lime
Isoflurane	1.40	2.6	1.40	<2%	Medium rate of onset and recovery
Enflurane	1.80	1.4	1.7	8%	Medium rate of onset and recovery

²⁹ Partition coefficients (at 37°C) are from multiple literature sources.

³⁰ MAC is the anesthetic concentration that produces immobility in 50% of patients exposed to a noxious stimulus.

Halothane	2.30	2.9	0.75	>40%	Medium rate of onset and recovery
-----------	------	-----	------	------	-----------------------------------

2. الذوبان

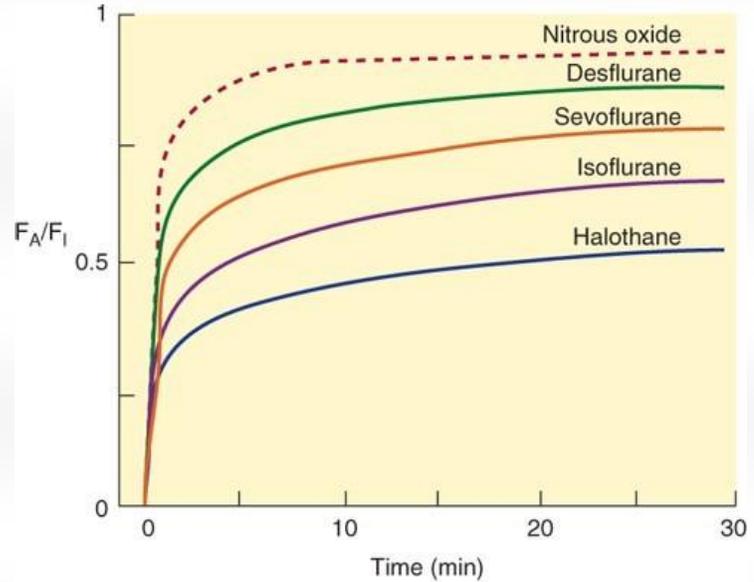
هو عامل مهم يحدد سرعة التحريض، ولكن يعارضه امتصاص المخدر في FA/FI كما هو موضح أعلاه، فإن معدل ارتفاع مستويات الدم. يتم تحديد الامتصاص من خلال الخصائص الدوائية الحركية لكل عامل تخدير بالإضافة إلى عوامل المريض

إن أحد أهم العوامل التي تؤثر على انتقال المخدر من الرئتين إلى الدم الشرياني هو خصائص قابليته للذوبان (انظر الجدول 1-25). وكما هو موضح أعلاه، فإن معامل تقسيم الدم:الغاز هو مؤشر مفيد للذوبان ويحدد الألفة النسبية للمخدر للدم مقارنة بالألفة لمرحلة الغاز المستنشق. إن الديسفلوران والسيوفلوران وأكسيد النيتروز، والتي هي غير قابلة للذوبان نسبيًا في الدم، تظهر معاملات تقسيم منخفضة. عندما يقسم مخدر ذو قابلية منخفضة للذوبان في الدم بين الغاز في الرئة ودم الشعيرات الدموية الرئوية، يتم إنشاء التوازن بسرعة ويرتفع تركيز الدم بسرعة (الشكل 4-25، أعلى؛ أكسيد النيتروز، الديسفلوران، السيوفلوران). وعلى العكس من ذلك، بالنسبة للمخدرات ذات القابلية للذوبان الأكبر (الشكل 4-25، أسفل؛ الهالوثان، الأيزوفلوران)، تذوب جزيئات أكثر في الدم قبل أن يتغير الضغط الجزئي بشكل كبير، ويزداد تركيز الغاز الشرياني بسرعة أقل. يعني معامل توزيع الدم: الغاز البالغ 0.47 لأكسيد النيتروز أنه عند

التوازن، يكون التركيز في الدم أقل من نصف التركيز في الفراغ السنخي (الغاز). يتسبب معامل توزيع الدم: الغاز الأكبر في امتصاص أكبر. للاقتراب من التوازن (الشكل 4-25) FA/FI للمخدر في تدفق الدم الرئوي وبالتالي يزيد من الوقت المطلوب لـ

الشكل 4-25

بشكل أسرع بالنسبة للعوامل الأقل قابلية للذوبان (FI) من تركيز المخدر المستنشق (FA) يقترب تركيز المخدر السنخي



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

3. الناتج القلبي

تؤثر التغيرات في معدل تدفق الدم عبر الرئتين أيضًا على امتصاص غازات التخدير من الحيز السنخي. ستؤدي زيادة تدفق الدم الرئوي وتقليل معدل إحداث التخدير. علاوة على FA/FI (أي زيادة الناتج القلبي) إلى زيادة امتصاص المخدر، وبالتالي إبطاء معدل ارتفاع ذلك، يجب على المرء أن يأخذ في الاعتبار تأثير الناتج القلبي جنبًا إلى جنب مع توزيع الأنسجة وامتصاص المخدر في حجرات الأنسجة الأخرى. سيتم توزيع زيادة امتصاص المخدر في الدم الناجم عن زيادة الناتج القلبي على جميع الأنسجة. نظرًا لأن تدفق الدم الدماغي منظم جيدًا ويحافظ عليه ثابتًا نسبيًا عند تركيزات التخدير السريرية، فإن زيادة امتصاص التخدير الناجمة عن زيادة الناتج القلبي سيتم توزيعها بشكل أساسي على الأنسجة التي لا تشارك في موقع عمل المخدر. وعلى العكس من ذلك، فإن حالات انخفاض الناتج القلبي

كما هو الحال في المرضى الذين يعانون من قصور القلب، تزيد من احتمالية تناول جرعة زائدة من العوامل القابلة للذوبان، حيث سيزداد معدل الارتفاع في التركيزات السخية بشكل ملحوظ.

4. فرق الضغط الجزئي السخية الوريدي

يعتمد الفرق في الضغط الجزئي المخدر بين الدم السخية والدم الوريدي المختلط بشكل أساسي على امتصاص الأنسجة للمخدر، بما في ذلك الأنسجة غير العصبية. واعتمادًا على معدل ومدى امتصاص الأنسجة، قد يحتوي الدم الوريدي العائد إلى الرئتين على كمية أقل بكثير من المخدر مقارنة بالدم الشرياني الخارج من القلب. ويتأثر امتصاص الأنسجة للمخدر بعوامل مماثلة لتلك التي تحدد نقل المخدر من الرئة إلى الحيز داخل الأوعية الدموية، بما في ذلك معاملات توزيع الأنسجة: الدم (انظر الجدول 1-25)، ومعدلات تدفق الدم إلى الأنسجة، وتدرجات التركيز. وكلما زاد هذا الاختلاف في تركيبات غاز التخدير، كلما استغرق الأمر وقتًا أطول لتحقيق التوازن مع أنسجة المخ.

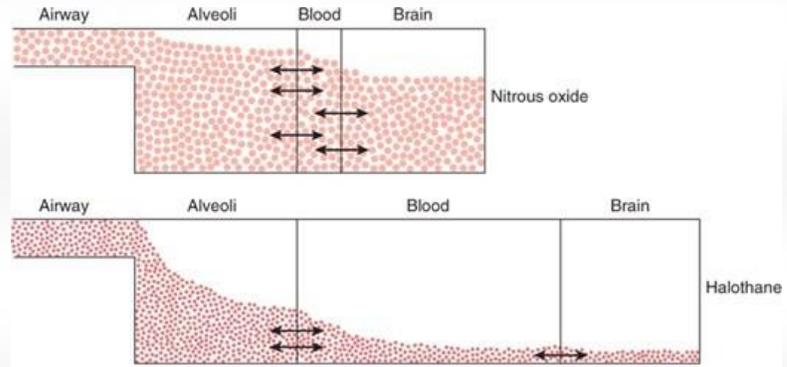
خلال مرحلة تحريض التخدير (والمرحلة الأولية لفترة الصيانة)، فإن الأنسجة التي تمارس أكبر تأثير على تدرج تركيز المخدر الشرياني الوريدي هي تلك التي يتم ترويتها بشكل كبير (على سبيل المثال، المخ والقلب والكبد والكلى والفرش الحشوي). تتلقى هذه الأنسجة مجتمعة أكثر من 75٪ من الناتج القلبي أثناء الراحة. في حالة التخدير المتطاير ذو القابلية للذوبان العالية نسبيًا في الأنسجة عالية التروية، يكون تركيز الدم الوريدي منخفضًا جدًا في البداية، ويتم تحقيق التوازن مع الحيز السخية ببطء.

أثناء الحفاظ على التخدير باستخدام مواد التخدير المستنشقة، يستمر نقل الدواء بين الأنسجة المختلفة بمعدلات تعتمد على قابلية %ذوبان العامل، وتدرج التركيز بين الدم والأنسجة المعنية، وتدفع الدم في الأنسجة. وعلى الرغم من أن العضلات والجلد يشكلان 50 من إجمالي كتلة الجسم، فإن مواد التخدير تتراكم بشكل أبطأ في هذه الأنسجة مقارنة بالأنسجة عالية التروية (مثل المخ) لأنها تتلقى فقط خمس الناتج القلبي أثناء الراحة. وعلى الرغم من أن معظم مواد التخدير قابلة للذوبان بدرجة عالية في الأنسجة الدهنية، فإن تدفق الدم المنخفض نسبيًا إلى هذه الأنسجة يؤخر التراكم، ومن غير المرجح أن يحدث التوازن مع معظم مواد التخدير أثناء عملية نموذجية تستغرق من ساعة إلى ثلاث ساعات.

المميز لكل FA/FI إن التأثير المشترك للتهوية، والذوبان في الأنسجة المختلفة، والناتج القلبي، وتوزيع تدفق الدم يحدد معدل ارتفاع عقار. يقارن الشكل 25-5 بشكل تخطيطي كيفية تقدم الامتصاص والتوزيع باستخدام عاملين مختلفين تمامًا. تتحقق الحالة المخدرة ؛ انظر الجدول 1-25 والإطار: ماذا يمثل التخدير (MAC) عندما يصل الضغط الجزئي للمخدر في الدماغ إلى تركيز عتبة تحده قوته وكيف يعمل؟). بالنسبة للعوامل غير القابلة للذوبان نسبيًا مثل ديسفلوران وسيفوفلوران، يمكن للضغط الجزئي السخية أن يتوازن بسرعة عبر حجيرات الدم والدماغ للوصول إلى تركيبات التخدير.

الشكل 25-5

لماذا يكون إحداث التخدير أبطأ مع غازات التخدير الأكثر قابلية للذوبان. في هذا الرسم التخطيطي، يتم تمثيل الذوبان في الدم بالحجم النسبي لحجرة الدم (كلما زادت قابلية الذوبان، زادت مساحة الحجرة). يتم الإشارة إلى الضغوط الجزئية النسبية للعوامل في الحجيرات من خلال درجة ملء كل حجرة. بالنسبة لتركيز معين أو ضغط جزئي لغازي التخدير في الهواء المستنشق، سيستغرق الأمر وقتًا أطول بكثير حتى يرتفع الضغط الجزئي للدم للغاز الأكثر قابلية للذوبان (الهالوثان) إلى نفس الضغط الجزئي كما هو الحال في الحويصلات الهوائية. نظرًا لأن تركيز عامل التخدير في الدماغ لا يمكن أن يرتفع بشكل أسرع من تركيزه في الدم، فإن بداية التخدير ستكون أبطأ مع الهالوثان مقارنة بأكسيد النيتروز.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

ومع ذلك، بالنسبة لعامل مثل الهالوثان، فإن قابليته العالية للذوبان في الدم ومقصورات الأذسجة الأخرى (معاملات التقسيم الأعلى) تؤدي إلى انخفاض حاد في تدرج التركيز من الحويصلات الهوائية إلى المخ، مما يتسبب في إبطاء بدء التخدير. لذلك، فإن إعطاء تركيز أكبر من الهالوثان وزيادة التهوية الحويصلية هما الاستراتيجيتان اللتان يستخدمهما أطباء التخدير لتسريع معدل التحريض بالهالوثان.

ب. الإزالة

تتم عملية التعافي من التخدير عن طريق الاستنشاق وفقًا للمبادئ نفسها التي تعد مهمة أثناء عملية التحريض. تعمل العديد من العوامل التي تسرع عملية التحريض أيضًا على تسريع عملية التعافي: تدفقات غازية طازجة عالية، وانخفاض قابلية الذوبان، وارتفاع تدفق الدم الدماغى، وزيادة التهوية. يعتمد وقت التعافي من التخدير المستنشق على معدل إزالة الدواء من الدماغ. أحد أهم العوامل التي تحكم معدل التعافي هو مرة أخرى معامل تقسيم الدم إلى الغاز لمادة التخدير. عندما يتوقف طبيب التخدير عن إعطاء مادة التخدير إلى الرئة، تنخفض تركيزات المستنشقة والحويصلات الهوائية بسرعة. تنتشر مواد التخدير غير القابلة للذوبان التي تفضل الطور الغازي على الدم بسرعة في الحويصلات الهوائية ويتم إزالتها من الجسم من خلال عملية تهوية الرئة. تشمل العوامل الأخرى التي تتحكم في معدل التعافي تدفق الدم الرئوي (الناتج القلبي) وقابلية ذوبان المخدر في الأذسجة.

هناك ميزتان تميزان مرحلة التعافي عن مرحلة التخدير. أولاً، يمكن تعزيز نقل المخدر من الرئتين إلى الدم أثناء التخدير عن طريق زيادة تركيزه في الهواء المستنشق، ولكن لا يمكن تعزيز عملية النقل العكسي لأن التركيز في الرئتين لا يمكن خفضه إلى ما دون الصفر. ثانياً، في

بداية مرحلة التعافي، قد يكون توتر غاز التخدير في الأنسجة المختلفة في جميع أنحاء الجسم متغيرًا تمامًا، اعتمادًا على قابلية ذوبان العامل المحدد ومدة التخدير. على النقيض من ذلك، في بداية التخدير، يكون توتر التخدير الأولي صفرًا في جميع الأنسجة.

يتم التخلص من المخدرات المستنشقة التي لا تذوب نسبيًا في الدم (أي التي تمتلك معاملات توزيع منخفضة للغازات في الدم)، والدماغ بشكل أسرع من المخدرات الأكثر قابلية للذوبان. يحدث غسل أكسيد النيتروز والديسفلوران والسيفوفلوران بمعدل سريع مما يؤدي إلى التعافي بشكل أسرع من تأثيراتها المخدرة مقارنة بالهالوثان والأيزوفلوران. يذوب الهالوثان في أنسجة المخ مرتين تقريبًا ويذوب في الدم أكثر بخمس مرات من أكسيد النيتروز والديسفلوران؛ وبالتالي فإن التخلص منه يحدث بشكل أبطأ، ومن المتوقع أن يكون التعافي من التخدير القائم على الهالوثان والأيزوفلوران أقل سرعة.

إن مدة التعرض للمخدر عامل مهم في سرعة الخروج من التخدير، وخاصة في حالة المخدرات القابلة للذوبان. ويزداد تراكم المخدرات في العضلات والجلد والدهون مع التعرض لفترات طويلة (وخاصة في المرضى المصابين بالسمنة)، وقد ينخفض تركيزها في الدم ببطء بعد التوقف عن تناولها حيث يتم التخلص من المخدر ببطء من هذه الأنسجة. وعلى الرغم من أن التعافي بعد التعرض القصير للتخدير قد يكون سريعًا حتى مع المواد القابلة للذوبان، إلا أن التعافي يكون بطيئًا بعد تناول الهالوثان أو الأيزوفلوران لفترة طويلة.

1. تهوية

هناك معامِلان يمكن لطبيب التخدير التلاعب بهما وهما مفيدان في التحكم في سرعة إحداث التخدير المستنشق والتعافي منه: (1) تركيز المخدر في الغاز المستنشق و(2) التهوية السخية. وكما ذكرنا أعلاه، بما أنه لا يمكن خفض تركيز المخدر في الغاز المستنشق إلى ما دون الصفر، فإن التهوية المفرطة هي الطريقة الوحيدة لتسريع التعافي.

2. الاستقلاب

إن التخدير المستنشق الحديث يتم التخلص منه بشكل رئيسي عن طريق التهوية ولا يتم استقلابه إلا بدرجة ضئيلة للغاية؛ وبالتالي فإن استقلاب هذه الأدوية لا يلعب دورًا مهمًا في إنهاء تأثيرها. ومع ذلك، قد يكون للاستقلاب آثار مهمة على سميتها (انظر قسم سمية عوامل التخدير). قد يساهم التمثيل الغذائي الكبدي أيضًا في التخلص من بعض التخدير المتطاير القديم والتعافي منه. على سبيل المثال، يتم التخلص من الهالوثان بشكل أسرع أثناء التعافي من الإنفلوران، وهو ما لا يمكن التنبؤ به من قابلية ذوبانهما في الأنسجة. يحدث هذا الإزالة المتزايدة لأن أكثر من 40٪ من الهالوثان المستنشق يتم استقلابه أثناء إجراء تخدير متوسط، في حين يتم استقلاب أقل من 10٪ من الإنفلوران خلال نفس الفترة.

> من حيث مدى التمثيل الغذائي للكبد، فإن الترتيب في المخدرات المستنشقة هو هالوثان < إنفلوران < سيفوفلوران < إيزوفلوران < ديسفلوران < أكسيد النيتروز (انظر الجدول 1-2). لا يتم استقلاب أكسيد النيتروز بواسطة الأنسجة البشرية. ومع ذلك، قد تكون البكتيريا الموجودة في الجهاز الهضمي قادرة على تكسير جزيء أكسيد النيتروز.

PHARMACODYNAMICS

تأثيرات المخدرات المستنشقة على أجهزة الجسم

أ. التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي

المطلوب لمنع الاستجابة لشق جراحي (انظر المربع: ماذا يمثل التخدير (MAC) تُقاس قوة التخدير حاليًا بالتركيز السنخي الأدنى وكيف يعمل؟). وقد وصف الباحثون هذه المعلمة لأول مرة في ستينيات القرن العشرين ولا تزال أفضل دليل سريري لإعطاء التخدير المستنشقة، خاصة وأن التكنولوجيا الطبية المحسنة يمكنها الآن توفير تحديد فوري ودقيق لتركيزات الغاز

ماذا يمثل التخدير وكيف يعمل؟

يتألف التأثير المخدر من ثلاثة مكونات رئيسية: عدم القدرة على الحركة، وفقدان الذاكرة، وفقدان الوعي. والآليات الخلوية أو الجزيئية أو الفسيولوجية الدقيقة التي تؤدي إلى هذه التأثيرات غير معروفة إلى حد كبير

عدم القدرة على الحركة

إن عدم القدرة على الحركة هو أسهل نقطة نهاية للتخدير يمكن قياسها. وقد قدم إدموند إيجر وزملاؤه مفهوم التركيز السنخي الأدنى على أنه الضغط الجزئي السنخي للتخدير عن طريق MAC لقياس فعالية التخدير عن طريق الاستنشاق. وقد عرفوا 10 (MAC) الاستنشاق والذي يظل عنده 50% من مجموعة المرضى غير المشلولين غير قادرين على الحركة في وقت شق الجلد في البطن. إن عدم القدرة على الحركة بسبب التخدير يتم التوسط فيه في المقام الأول عن طريق التثبيط العصبي داخل الحبل الشوكي ولكن قد يشمل أيضًا تثبيط انتقال الألم إلى الدماغ. وهذا المفهوم هو المقياس الأكثر ملاءمة الذي يستخدمه أطباء التخدير لمقارنة فعالية العوامل المستنشقة وتوجيه سلوك تخدير المريض

فقدان الذاكرة

يحدث استئصال الذاكرة في عدة مواقع في الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك الحُصين، واللوزة، والقشرة الجبهية، ومناطق القشرة الحسية والحركية. يميز باحثو الذاكرة بين نوعين من التذكر يجب إلغاؤهما تحت التخدير: (1) الذاكرة الصريحة، أي الوعي المحدد أو الوعي تحت التخدير؛ و(2) الذاكرة الضمنية، أي الاستحواذ اللاوعي على المعلومات تحت مستويات كافية من التخدير. وجدت حفز منع (MAC 02-04) المنخفضة MAC دراساتهم أن تكوين كلا النوعين من الذاكرة يتم منعه بشكل موثوق به عند قيم (EEG) الذاكرة الصريحة (الوعي) تطوير أجهزة مراقبة مثل مؤشر ثنائي الطيف، ومؤشر حالة المريض، وتخطيط كهربية الدماغ. وجهاز مراقبة إنتروبيا للإمكانات المستحثة السمعية للمساعدة في التعرف على عمق التخدير غير الكافي

فقدان الوعي

إن قدرة العقاقير المخدرة على إلغاء الوعي تتطلب العمل في المواقع التشريحية المسؤولة عن تكوين الوعي البشري. وقد حدد علماء الأعصاب الذين يدرسون الوعي ثلاث مناطق في الدماغ تشارك في توليد الوعي الشخصي: نصفي الكرة المخية القشرية، والمهاد والجهاز الشبكي المنشط. ويبدو أن المسارات العصبية المنبثقة من هذه المناطق تتزامن كنظام متفاعل لإنتاج الحالة العقلية التي يكون فيها البشر مستيقظين وواعين ومدركين.

إن حالتنا الحالية من الفهم تدعم الإطار التالي: إن المحفزات الحسية التي تنتقل عبر التكوين الشبكي لجذع الدماغ إلى حلقات إشارات فوق الخيمة، والتي تربط المهاد بمناطق مختلفة من القشرة، تشكل أساس الوعي. وهذه المسارات العصبية التي تشارك في تطور الوعي يتم تعطيلها بشكل عكسي بواسطة عوامل التخدير.

تقلل المخدرات المستنشقة (والمخدرات الوريدية، التي سنناقشها لاحقًا) من النشاط الأيضي للدماغ. يؤدي انخفاض معدل الأيض عمومًا إلى انخفاض تدفق الدم داخل الدماغ. ومع ذلك، قد تنتج المخدرات المتطايرة أيضًا توسعًا في الأوعية الدموية (CMR) الدماغية، مما قد يزيد من تدفق الدم الدماغية. يعتمد التأثير الصافي على تدفق الدم الدماغية (زيادة أو نقصان أو عدم تغير) على تركيز أكبر من توسع الأوعية الدموية الناجم عن التخدير، وبالتالي ينخفض CMR يكون الانخفاض في MAC المخدر المقدم. عند 05 CMR، يكون توسع الأوعية الدموية بسبب المخدر أكبر من الانخفاض في MAC تدفق الدم الدماغية. وعلى العكس من ذلك، عند 15 تكون التأثيرات متوازنة ولا يتغير تدفق الدم الدماغية. إن زيادة تدفق MAC وبالتالي يزداد تدفق الدم الدماغية. في المنتصف، عند 10 الدم الدماغية غير مرغوبة سريريًا لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع الضغط داخل الجمجمة بسبب ورم في المخ أو نزيف داخل الجمجمة أو إصابة في الرأس. لذلك، من الأفضل تجنب إعطاء تركيبات عالية من المواد المخدرة المتطايرة لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع الضغط داخل الجمجمة. يمكن استخدام فرط التنفس للتخفيف من هذه الاستجابة - يؤدي تقليل ضغط ثاني أكسيد الكربون الجزئي في الدم الشرياني من خلال فرط التنفس إلى تضيق الأوعية الدموية الدماغية. إذا تعرض المريض لفرط التنفس قبل البدء في إعطاء المادة المتطايرة، فيمكن تقليل زيادة الضغط داخل الجمجمة.

يمكن لأكسيد النيتروز أن يزيد من تدفق الدم في المخ ويسبب ارتفاع الضغط داخل الجمجمة. ومن المرجح أن يكون هذا التأثير ناتجًا عن تنشيط الجهاز العصبي الودي (كما هو موضح أدناه). لذلك، يمكن دمج أكسيد النيتروز مع عوامل أخرى (مخدرات وريدية) أو تقنيات (فرط التنفس) تقلل من تدفق الدم في المخ لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع الضغط داخل الجمجمة.

تنتج مواد التخدير القوية المستنشقة نمطًا أساسيًا من التغيير في النشاط الكهربائي للدماغ كما هو مسجل بواسطة تخطيط كهربية تنتج إيزوفلوران وديسفلوران وسيفوفلوران وهالوثان وإينفلوران تنشيطًا أوليًا لتخطيط كهربية الدماغ بجرعات (EEG) الدماغ القياسي عند التركيزات الأعلى، يزداد قمع تخطيط كهربية الدماغ. MAC منخفضة ثم إبطاء النشاط الكهربائي حتى جرعات تتراوح بين 10 و15 وخاصة مع MAC، يمكن أيضًا رؤية أنماط صرع معزولة بين 10 و20. MAC إلى حد الصمت الكهربائي مع إيزوفلوران عند 20 و25 سيفوفلوران وإينفلوران، ولكن لم يتم ملاحظة نشاط النوبات السريرية الصريح إلا مع إينفلوران. يسبب أكسيد النيتروز المستخدم بمفرده تذبذبات كهربائية سريعة تنبعث من القشرة الأمامية بجرعات مرتبطة بالتسكين والوعي المكتئب.

تقليديا، تنتج التأثيرات المخدرة على الدماغ أربع مراحل أو مستويات من العمق المتزايد لاكتئاب الجهاز العصبي المركزي (علامات غويدل، المستمدة من ملاحظات تأثيرات ثنائي إيثيل الأثير المستنشق): المرحلة الأولى - التسكين: يشعر المريض في البداية بالتسكين دون فقدان الذاكرة. في وقت لاحق من المرحلة الأولى، يحدث كل من التسكين وفقدان الذاكرة. المرحلة الثانية - الإثارة: خلال هذه المرحلة، يبدو المريض في حالة هذيان وقد يصدر صوتًا ولكنه فاقد للذاكرة تمامًا. يكون التنفس سريعًا، ويزداد معدل ضربات القلب وضغط الدم. يتم تقصير مدة وشدة هذه المرحلة الخفيفة من التخدير عن طريق زيادة تركيز العامل بسرعة. المرحلة الثالثة - التخدير الجراحي: تبدأ هذه المرحلة بتباطؤ التنفس ومعدل ضربات القلب وتمتد إلى التوقف التام للتنفس التلقائي (انقطاع النفس). يتم وصف أربع مستويات من المرحلة الثالثة بناءً على التغيرات في حركات العين وردود أفعال العين وحجم حدقة العين، مما يشير إلى زيادة عمق التخدير. المرحلة الرابعة - الاكتئاب النخاعي: تمثل هذه المرحلة العميقة من التخدير اكتئابًا شديدًا للجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك مركز الحركة الوعائية في النخاع ومركز التنفس في جذع الدماغ. وبدون الدعم الدوراني والتنفسي، فإن الموت سيحدث بسرعة في المرحلة الرابعة.

ب. التأثيرات القلبية الوعائية

إن كل من الهالوثان والإنفلوران والإيزوفلوران والديسفلوران والسيوفلوران تعمل على تثبيط الانقباض الطبيعي للقلب (الهالوثان والإنفلوران أكثر من الإيزوفلوران والديسفلوران والسيوفلوران). ونتيجة لذلك، تميل جميع العوامل المتطايرة إلى خفض ضغط الدم الشرياني المتوسط بنسبة مباشرة مع تركيزها في الحويصلات الهوائية. ومع الهالوثان والإنفلوران، فإن انخفاض ضغط الدم الشرياني يحدث في المقام الأول بسبب اكتئاب عضلة القلب (انخفاض الناتج القلبي) ولا يحدث تغير يذكر في المقاومة الوعائية الجهازية. وعلى النقيض من ذلك، فإن الإيزوفلوران والديسفلوران والسيوفلوران تنتج توسعًا أكبر للأوعية الدموية مع تأثير ضئيل على الناتج القلبي وقد يكون لهذه الاختلافات آثار مهمة على المرضى الذين يعانون من قصور القلب. ولأن الإيزوفلوران والديسفلوران والسيوفلوران تحافظ بشكل أفضل على الناتج القلبي فضلًا عن تقليل الحمل المسبق (ملء البطين) والحمل اللاحق (مقاومة الأوعية الدموية الجهازية)، فقد تكون هذه العوامل خيارات أفضل للمرضى الذين يعانون من ضعف وظائف عضلة القلب

كما يعمل أكسيد النيتروز على تثبيط وظيفة عضلة القلب بطريقة تعتمد على التركيز. وقد يتم تعويض هذا التثبيط بشكل كبير عن طريق التنشيط المصاحب للجهاز العصبي الودي مما يؤدي إلى الحفاظ على الناتج القلبي. لذلك، فإن إعطاء أكسيد النيتروز مع المخدرات المتطايرة الأكثر قوة يمكن أن يقلل من التأثيرات المثبطة للدورة الدموية من خلال كل من الإجراءات المخففة للمخدرات والمنشطة للجهاز العصبي الودي

نظرًا لأن جميع المخدرات المستنشقة تنتج انخفاضًا في ضغط الدم الشرياني يعتمد على الجرعة، فقد يؤدي تنشيط ردود الفعل في الجهاز العصبي اللاإرادي إلى زيادة معدل ضربات القلب. ومع ذلك، فإن الهالوثان والإنفلوران والسيوفلوران لها تأثير ضئيل على معدل ضربات القلب، ربما لأنها تضعف مدخلات مستقبلات الضغط في الجهاز العصبي اللاإرادي. يزيد الديسفلوران والإيزوفلوران من معدل ضربات القلب بشكل ملحوظ لأنهما يسببان انخفاضًا في تثبيط رد فعل مستقبلات الضغط. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي

الديسفلوران إلى تنشيط الجهاز الودي المؤقت - مع ارتفاع مستويات الكاتيكولامين - للتسبب في زيادات ملحوظة في معدل ضربات القلب وضغط الدم أثناء إعطاء تركيبات عالية من الديسفلوران أو عندما تتغير تركيبات الديسفلوران بسرعة.

تميل المخدرات المستنشقة إلى تقليل استهلاك عضلة القلب للأكسجين، مما يعكس تثبيط الانقباض الطبيعي للقلب وانخفاض ضغط الدم الشرياني. بالإضافة إلى ذلك، تنتج المخدرات المستنشقة توسع الأوعية التاجية. إن التأثير الصافي لانخفاض الطلب على الأكسجين وزيادة تدفق الدم التاجي (إمداد الأكسجين) هو تحسين أكسجة عضلة القلب. ومع ذلك، فإن عوامل أخرى، مثل التحفيز الجراحي، وحالة حجم الأوعية الدموية، ومستويات الأكسجين في الدم، وسحب حاصرات بيتا أثناء الجراحة، قد تميل توازن العرض والطلب على الأكسجين نحو نقص تروية عضلة القلب في مرضى محددين.

ج. التأثيرات التنفسية

تمتلك جميع مواد التخدير المتطايرة درجات متفاوتة من خصائص توسيع القصبات الهوائية، وهو تأثير ذو قيمة لدى المرضى الذين يعانون من الصفير النشط والربو. ومع ذلك، فإن تهيج مجرى الهواء، والذي قد يثير السعال أو حبس النفس، يحدث بسبب حدة بعض مواد التخدير المتطايرة. إن حدة الأيزوفلوران والديسفلوران تجعل هذه العوامل أقل ملاءمة لإحداث التخدير لدى المرضى الذين يعانون من تشنج قصبي نشط. نادرًا ما تحدث هذه التفاعلات مع الهالوثان والسيوفلوران، والتي تعتبر غير حادة. لذلك، فإن التأثير الموسع للقصبات الهوائية للهالوثان والسيوفلوران يجعلهما المواد المفضلة لدى المرضى الذين يعانون من مشاكل أساسية في مجرى الهواء. كما أن عدم حدة الروائح والزيادات السريعة في تركيز المخدر السني يجعل السيوفلوران خيارًا ممتازًا لإحداث التخدير عن طريق الاستنشاق السلس والسريع لدى المرضى الأطفال والبالغين. كما أن أكسيد النيتروز غير حاد الرائحة ويمكنه تسهيل إحداث التخدير عن طريق الاستنشاق لدى مريض يعاني من تشنج قصبي.

يتأثر التحكم في التنفس بشكل كبير بالمخدرات المستنشقة. باستثناء أكسيد النيتروز، تسبب جميع المخدرات المستنشقة المستخدمة، حاليًا انخفاضًا في حجم المد والجزر يعتمد على الجرعة وزيادة في معدل التنفس، مما يؤدي إلى نمط تنفس سريع وسطي. ومع ذلك فإن الزيادة في معدل التنفس تختلف بين العوامل ولا تعوض تمامًا عن انخفاض حجم المد والجزر، مما يؤدي إلى انخفاض تهوية الحويصلات الهوائية. بالإضافة إلى ذلك، فإن جميع المخدرات المتطايرة هي مثبطة للتنفس، كما هو محدد من خلال استجابة تنفسية منخفضة لمستويات متزايدة من ثاني أكسيد الكربون في الدم. تختلف درجة تثبيط التنفس بين العوامل المتطايرة، حيث يكون الأيزوفلوران والإنفلوران الأكثر تثبيطًا. من خلال آلية نقص التهوية هذه، تزيد جميع المخدرات المتطايرة من مستوى الراحة لثاني أكسيد الكربون في الدم لدى المرضى الذين يتنفسون تلقائيًا.

كما تعمل المخدرات المتطايرة على رفع عتبة انقطاع النفس (مستوى ضغط ثاني أكسيد الكربون في الدم الذي يحدث انقطاع النفس عنده نتيجة لعدم وجود تحفيز تنفسي مدفوع بثاني أكسيد الكربون) وتقلل من استجابة التهوية لنقص الأكسجين. سريريًا، يتم التغلب على التأثيرات المثبطة للتنفس للمخدرات من خلال مساعدة التهوية (التحكم فيها) ميكانيكيًا. يمكن مواجهة الاكتئاب التنفسي الناتج

عن المخدرات المستنشقة من خلال التحفيز الجراحي؛ ومع ذلك، يمكن أن تستمر التركيزات المنخفضة غير المخدرة للمخدر المتطاير الموجودة بعد الجراحة في فترة التعافي المبكرة في تثبيط الزيادة التعويضية في التهوية الناجمة عادة عن نقص الأكسجين.

كما تعمل المخدرات المستنشقة على تثبيط وظيفة الغشاء المخاطي الهدي في مجرى الهواء. وخلال التعرض المطول للمخدرات المستنشقة، قد يؤدي تجمع المخاط إلى الإصابة بانخماص الرئة وتطور المضاعفات التنفسية بعد الجراحة، بما في ذلك نقص الأكسجين، وسد المخاط، والتهابات الجهاز التنفسي.

D. التأثيرات الكلوية

وتدقق البول. قد ينخفض تدفق الدم الكلوي أيضًا بسبب بعض (GFR) تميل المخدرات المستنشقة إلى تقليل معدل الترشيح الكبيبي العوامل، لكن نسبة الترشيح تزداد، مما يعني أن التحكم الذاتي في توتر الشرايين الصادرة يساعد في التعويض والحد من انخفاض معدل الترشيح الكبيبي. بشكل عام، تكون تأثيرات التخدير هذه طفيفة مقارنة بإجهاد الجراحة نفسها وعادة ما تكون قابلة للعكس بعد إيقاف التخدير.

E. التأثيرات الكبدية

تسبب المواد المخدرة المتطايرة انخفاضًا في تدفق الدم الوريدي الباطني يعتمد على التركيز، وهو ما يوازي الانخفاض في الناتج القلبي الناتج عن هذه المواد. ومع ذلك، قد يتم الحفاظ على إجمالي تدفق الدم الكبدية نسبيًا، حيث قد يزيد تدفق الدم الشرياني الكبدية إلى الكبد أو يظل كما هو. وعلى الرغم من أن التغيرات العابرة في اختبارات وظائف الكبد قد تحدث بعد التعرض للمواد المخدرة المتطايرة. فإن الارتفاع المستمر في إنزيمات الكبد نادر باستثناء التعرض المتكرر للهلوثان (انظر قسم سمية المواد المخدرة)

F. التأثيرات على العضلات الملساء في الرحم

يبدو أن أكسيد النيتروز له تأثير ضئيل على عضلات الرحم. ومع ذلك، فإن المخدرات الهالوجينية هي مرخيات قوية لعضلات الرحم وتنتج هذا التأثير بطريقة تعتمد على التركيز. يمكن أن يكون هذا التأثير الدوائي مفيدًا عندما تكون هناك حاجة إلى استرخاء عميق للرحم للتلاعب بالجنين داخل الرحم أو الاستخراج اليدوي للمشيمة المحتبسة أثناء الولادة. ومع ذلك، يمكن أن يؤدي أيضًا إلى زيادة النزيف الرحمي بعد الولادة عندما تكون تقلصات الرحم مرغوبة.

سمية المواد المخدرة

أ. السمية الحادة

إن التخدير المتطاير له نطاق علاجي ضيق ويجب إعطاؤه في بيئة خاضعة لسيطرة جيدة ومراقبة من قبل ممارسين مدربين. وعند إعطائه بهذه الطريقة فإن خطر إصابة الأعضاء الحادة يكون منخفضًا. والآثار الموصوفة أدناه نادرة أو ذات أهمية تاريخية فقط. ومع ذلك، فإن القلق بشأن السمية العصبية للمخدر المتطاير، وخاصة في الدماغ النامي، هو مجال بحث نشط

1. سمية الكلى

قد يؤدي استقلاب إنفلوران وسيفوفلوران إلى توليد مركبات سامة للكلى. وعلى الرغم من أن استقلابهما يمكن أن يحرر أيونات الفلوريد السامة للكلى، إلا أنه لم يتم الإبلاغ عن إصابة كلوية كبيرة إلا في حالة إنفلوران مع التعرض لفترة طويلة. قد تمنع عدم قابلية سيفوفلوران للذوبان والتخلص السريع منه السمية. يمكن أن يتحلل هذا الدواء بواسطة ماصات ثاني أكسيد الكربون في أجهزة التخدير لتكوين مركب فينيل إيثير سام للكلى يسمى "المركب أ"، والذي تسبب في تراكيزات عالية في نخر أنبوبي قريب في الفئران. ومع ذلك، لم تكن هناك تقارير عن إصابة كلوية لدى البشر الذين يتلقون تخدير سيفوفلوران. وعلاوة على ذلك، فإن التعرض لسيفوفلوران لا ينتج أي تغيير في العلامات القياسية لوظائف الكلى

2. سمية الدم

يؤدي التعرض المطول لأكسيد النيتروز إلى انخفاض نشاط إنزيم ميثيونين سينثيز، والذي من الناحية النظرية قد يسبب فقر الدم الضخم الأرومات. وقد لوحظت تغيرات في نخاع العظم الضخم الأرومات لدى المرضى بعد التعرض لمدة 12 ساعة لأكسيد النيتروز بنسبة 50%. ويشكل التعرض المزمّن للعاملين في مجال طب الأسنان لأكسيد النيتروز في غرف العمليات السنوية غير جيدة التهوية خطرًا مهنيًا محتملًا

من تفاعلها مع القواعد القوية في ماصات ثاني أكسيد (CO) يمكن لجميع مواد التخدير المستنشقة أن تنتج بعض أول أكسيد الكربون الكربون الجافة. يرتبط أول أكسيد الكربون بالهيموجلوبين بألفة عالية، مما يقلل من توصيل الأكسجين إلى الأنسجة. ينتج الديسفلوران أكبر قدر من أول أكسيد الكربون، وقد تم الإبلاغ عن تكوين أول أكسيد الكربون أثناء الجراحة. يمكن تجنب إنتاج أول أكسيد الكربون ببساطة عن طريق استخدام ماصة ثاني أكسيد الكربون الطازجة ومنع جفافها تمامًا

3. ارتفاع الحرارة الخبيث

فرط الحرارة الخبيث هو اضطراب وراثي وراثي يصيب العضلات الهيكلية ويحدث لدى الأفراد المعرضين للتخدير المتطاير أثناء الخضوع للتخدير العام (انظر الفصل 16 والجدول 16-4). وقد يؤدي أيضًا مرَّجِي العضلات المستقطب السكسينيل كولين إلى فرط الحرارة الخبيث. تتكون متلازمة فرط الحرارة الخبيث من تصلب العضلات وفرط الحرارة وظهور سريع لتسارع القلب وفرط ثاني أكسيد الكربون وفرط بوتاسيوم الدم والحمض الأيضي بعد التعرض لعامل أو أكثر من العوامل المحفزة. فرط الحرارة الخبيث هو سبب نادر ولكنه مهم للإصابة بالأمراض والوفيات الناجمة عن التخدير. قد يكون هناك خلل كيميائي حيوي محدد - زيادة تركيز

الكالسيوم السيتوبلازمي الحر في خلايا العضلات الهيكلية - هو الأساس الخلوي الكامن وراء فرط الحرارة الخبيث. يتضمن العلاج إعطاء الدانترولين (لتقليل إطلاق الكالسيوم من الشبكة الساركوبلازمية) واتخاذ التدابير المناسبة لخفض درجة حرارة الجسم واستعادة توازن الإلكتروليت والقاعدة الحمضية (انظر الفصلين 16 و27). وقد أصبح هناك تركيبة جديدة من الدانترولين ذات قابلية ذوبان محسنة. يمكنها تسريع علاج هذا التفاعل النادر ولكن المميت المحتمل

تتميز قابلية الإصابة بفرط الحرارة الخبيث بالتباين الوراثي، وقد تم تحديد العديد من الاعتلالات العضلية السريرية المهيئة. وقد قناة إطلاق الكالسيوم على الشبكة، RYR1) ارتبطت بطفرات في الجين الذي يشفر مستقبل الريانودين في العضلات الهيكلية في L من قناة الكالسيوم المعتمدة على الجهد من النوع $\alpha 1$ الساركوبلازمية)، والأليلات الطافرة للجين الذي يشفر الوحدة الفرعية العضلات الهيكلية البشرية. ومع ذلك، فإن المواقع الجينية التي تم تحديدها حتى الآن تمثل أقل من 50٪ من الأفراد المعرضين لفرط الحرارة الخبيث، ولا يمكن للاختبارات الجينية تحديد قابلية الإصابة بفرط الحرارة الخبيث بشكل قاطع. حالياً، الاختبار الأكثر موثوقية لتحديد القابلية هو اختبار انكماش الكافيين والهالوثان في المختبر باستخدام عينات خزعة العضلات الهيكلية. يوصى بالاستشارة الوراثية لأفراد أسرة الشخص الذي عانى من تفاعل فرط الحرارة الخبيث الموثق في غرفة العمليات

4. سمية الكبد (التهاب الكبد الهالوثاني)

من المرجح أن يكون سبب الخلل في وظائف الكبد بعد الجراحة والتخدير العام هو صدمة نقص حجم الدم أو العدوى التي تنتقل عن طريق نقل الدم أو غيرها من الضغوط الجراحية وليس السمية التخديرية المتطايرة. ومع ذلك، أصيبت مجموعة فرعية صغيرة من الأفراد الذين تعرضوا سابقاً للهالوثان بفشل كبدي مفاجئ. وقد قُدِّر معدل حدوث السمية الكبدية الشديدة بعد التعرض للهالوثان في نطاق 1 من 20000 إلى 35000. تظل الآليات الكامنة وراء سمية الكبد بالهالوثان غير واضحة، لكن الدراسات التي أجريت على الحيوانات تشير إلى تكوين مستقبلات تفاعلية تسبب إما تلقاً مباشراً للخلايا الكبدية (على سبيل المثال، الجذور الحرة) أو تبدأ استجابات مناعية. نادراً ما تم الإبلاغ عن حالات التهاب الكبد بعد التعرض لمخدرات متطايرة أخرى، بما في ذلك إينفلوران. وإيزوفلوران وديسفلوران

5. السمية العصبية

إن السمية العصبية للتخدير المتطاير عند الأطفال الصغار الذين لا تزال أدمغتهم تمر بمرحلة تكوين الخلايا العصبية هي مصدر قلق ناشئ، وقد تم التعرف عليها لأول مرة في الدراسات التي أجريت على الحيوانات. كما وجدت الدراسات التي أجريت في المختبر مستويات متزايدة من موت الخلايا المبرمج في الخلايا العصبية المزروعة المعرضة لمستويات سريرية من التخدير المتطاير. من الصعب الحصول على البيانات البشرية ولكن دراسة وبائية تم الإبلاغ عنها مؤخراً والتي تابعت مجموعة من الأطفال الذين تلقوا إما تخديراً عاماً أو تخديراً بحصار الأعصاب لإصلاح الفتق في الأشهر الثلاثة الأولى من العمر لم تجد أي فرق في اختبار معدل الذكاء في سن الخامسة. السمية العصبية للتعرضات الطويلة أو المتعددة للمخدر المتطاير غير معروفة

ب. السمية المزمنة

1. الطفرات الجينية والتشوهات الخلقية والتأثيرات الإنجابية

في ظل الظروف العادية، لا تكون مواد التخدير المستنشقة بما في ذلك أكسيد النيتروز مسببة للطفرات أو السرطان لدى المرضى. يمكن أن يكون أكسيد النيتروز مسببًا للتشوهات الخلقية بشكل مباشر لدى الحيوانات في ظل ظروف التعرض الشديد للغاية. قد تكون الهالوثان، والإنفلوران، والأيزوفلوران، والديسفلوران، والسيفوفلوران مسببة للتشوهات الخلقية لدى القوارض نتيجة للتغيرات الفسيولوجية المرتبطة بالتخدير وليس من خلال التأثير المسبب للتشوهات الخلقية بشكل مباشر.

إن النتيجة الأكثر ثباتاً في الدراسات الاستقصائية التي أجريت لتحديد النجاح الإنجابي للعاملات في غرف العمليات اللاتي قد يتعرضن لمستويات منخفضة من المواد المخدرة بشكل مزمن كانت ارتفاع معدل حالات الإجهاض بشكل غير متوقع. ومع ذلك، هناك العديد من المشاكل في تفسير هذه الدراسات. إن ارتباط المشاكل التوليدية بالجراحة والتخدير لدى المريضات الحوامل يشكل أيضاً اعتباراً مهماً. ففي الولايات المتحدة، تخضع ما لا يقل عن 50 ألف امرأة حامل كل عام للتخدير والجراحة لأسباب لا علاقة لها بالحمل. ومن الواضح أن خطر الإجهاض أعلى بعد هذه التجربة. ومع ذلك، ليس من الواضح ما إذا كان المرض الأساسي، أو الجراحة، أو التخدير، أو مزيج من هذه العوامل هو السبب في زيادة الخطر.

2. مسببات السرطان

وتشير الدراسات الوبائية إلى زيادة معدل الإصابة بالسرطان بين العاملين في غرف العمليات الذين تعرضوا لتركيزات ضئيلة من المواد المخدرة. ومع ذلك، لم تثبت أي دراسة وجود علاقة سببية بين المواد المخدرة والسرطان. وقد تفسر العديد من العوامل الأخرى النتائج الإيجابية المشكوك فيها التي شوهدت بعد مراجعة دقيقة للبيانات الوبائية. أصبحت أجهزة التخدير الآن مجهزة بأنظمة إزالة الغاز لإزالة تركيزات المواد المخدرة المقدمة للمرضى، وتعتمد غرف العمليات على معدلات عالية من تبادل الهواء لإزالة تركيزات المواد المخدرة المنبعثة من أجهزة التخدير.

ENVIRONMENTAL IMPACT OF INHALED ANESTHETICS

ومن المعروف أن مواد التخدير الاستنشاقية الأساسية المستخدمة في الاستخدام السريري، وهي سيفوفلوران، وإيزوفلوران، وديسفلوران، وأكسيد النيتروز، تعمل كغازات دفيئة، ولكن مساهمتها في ارتفاع درجات الحرارة العالمية وتغير المناخ تعتبر ضئيلة مقارنة بالعمليات الصناعية الأخرى. وفي الممارسة الحالية، يتم إعطاء هذه الغازات للمرضى، ثم يزفرونها مع القليل من التمثيل الغذائي، ثم يتم جمعها بواسطة أنظمة تنظيف آلة التخدير لتنقيتها خارج المبنى مباشرة إلى الغلاف الجوي. وبسبب طبيعتها في إمكانية الاحتباس الحراري (CO₂) الكيميائية الجوهرية، فإن هذه المركبات أقوى بمئات إلى آلاف المرات من ثاني أكسيد الكربون العالمي. وعلاوة على ذلك، فإن كل من هذه الغازات تمتلك أعمارًا جوية متفاوتة على نطاق واسع. على سبيل المثال، يبلغ العمر

التروبوسفيري للسيفوفلوران، والإيزوفلوران، والديسفلوران، وأكسيد النيتروز 14 و36 و10 و114 عامًا على التوالي. وقد تم تقدير الاستخدام الطبي لأكسيد النيتروز للتخدير بأنه يمثل 1-3% من انبعاثات أكسيد النيتروز السنوية في الولايات المتحدة. وبسبب هذا الوعي المتزايد، تم اقتراح إرشادات سريرية لتقليل كمية المخدرات المستنشقة المستخدمة. والاتجاه الحالي هو استخدام العوامل في تقنيات تدفق الغاز الكلي المنخفض للغاية (05-10 لتر في الدقيقة)، لتجنب إضافة أكسيد النيتروز كغاز مخلوط حامل مع هواء الغرفة، وتقييد استخدام ديسفلوران.

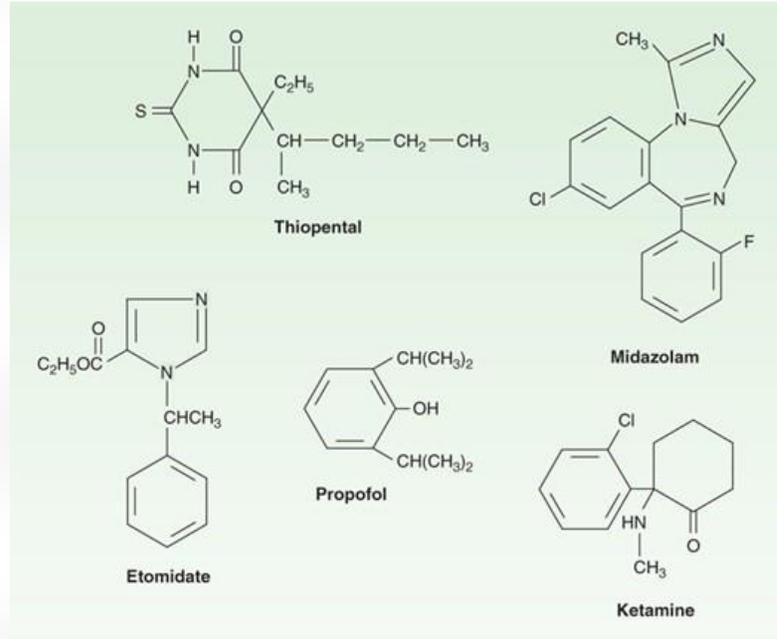
INTRAVENOUS ANESTHETICS

تلعب المخدرات غير الأفيونية الوريدية دورًا أساسيًا في ممارسة التخدير الحديث. تُستخدم لتسهيل التخدير السريع وقد حلت محل الاستنشاق كطريقة مفضلة لتحفيز التخدير في معظم الحالات باستثناء تخدير الأطفال. تُستخدم العوامل الوريدية أيضًا بشكل شائع لتوفير التخدير أثناء رعاية التخدير الخاضعة للمراقبة والمرضى في إعدادات العناية المركزة. مع إدخال البروبوفول، أصبح التخدير الوريدي أيضًا خيارًا جيدًا للحفاظ على التخدير. ومع ذلك، على غرار العوامل المستنشقة، فإن المخدرات الوريدية المتاحة حاليًا ليست أدوية تخدير مثالية بمعنى إنتاج جميع التأثيرات الخمسة المرغوبة فقط (فقدان الوعي وفقدان الذاكرة وتسكين الآلام وتثبيط ردود الفعل اللاإرادية واسترخاء العضلات الهيكلية). لذلك، يتم استخدام التخدير المتوازن الذي يستخدم أدوية متعددة (مخدرات الاستنشاق، المهدئات المنومة، المواد الأفيونية، الأدوية الخافضة للتوتر العصبي العضلي) بشكل عام لتحقيق التركيبة المرغوبة من التأثيرات مع تقليل التأثيرات غير المرغوب فيها.

إن المخدرات الوريدية المستخدمة في إحداث التخدير العام هي مواد محبة للدهون وتنقسم بشكل تفضيلي إلى أنسجة محبة للدهون عالية التروية (الدماغ والحبل الشوكي)، وهو ما يفسر سرعة بدء تأثيرها. وبغض النظر عن مدى وسرعة أضرارها، فإن انتهاء تأثير جرعة واحدة يتحدد بإعادة توزيع الدواء إلى أنسجة أقل تروية وأقل نشاطًا مثل العضلات الهيكلية والدهون. وبالتالي، فإن جميع الأدوية المستخدمة في إحداث التخدير لها فترات عمل مماثلة عند إعطائها كجرعة واحدة على الرغم من الاختلافات الكبيرة في أضرارها. يوضح الشكل 25-6 التركيبات الكيميائية للمخدرات الوريدية الشائعة الاستخدام سريريًا. يسرد الجدول 25-2 الخصائص الحركية الدوائية لهذه العوامل الوريدية وغيرها.

الشكل 25-6

البنية الكيميائية لبعض المخدرات الوريدية.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الجدول 2-25

الخصائص الدوائية للمخدر الوريدي.

Drug	Induction Dose (mg/kg IV)	Duration of Action (min)	V _{dss} (L/kg)	t _½ Distribution (min)	Protein Binding (%)	C L (mL/kg/min)	t _½ Elimination (h)
Dexmedetomidine	NA	NA	2-3	6	94	10-30	2-3
Diazepam	0.3-0.6	15-30	0.7-1.7	...	98	0.2-0.5	20-50
Etomidate	0.2-0.3	3-8	2.5-4.5	2-4	77	18-25	2.9-5.3
Ketamine	1-2	5-10	3.1	11-16	12	12-17	2-4
Lorazepam	0.03-0.1	60-120	0.8-1.3	3-10	98	0.8-1.8	11-22
Methohexital	1-1.5	4-7	2.2	5-6	73	11	4
Midazolam	0.1-0.3	15-20	1.1-1.7	7-15	94	6.4-11	1.7-2.6
Propofol	1-2.5	3-8	2-10	2-4	97	20-30	4-23
Thiopental	3-5	5-10	2.5	2-4	83	3.4	11

ملاحظة: تعكس مدة التأثير المدة بعد إعطاء جرعة وريدية واحدة نموذجية لتحريض التخدير. البيانات مخصصة لمرضى البالغين المتوسطين.

حجم التوزيع في الحالة المستقرة، V_{dss} غير قابل للتطبيق؛ NA، التخليص؛ CL،

بروبوفول

في أغلب البلدان، يعد البروبوفول هو العقار الأكثر استخدامًا لتحفيز التخدير، وقد حل محل الباربيتورات إلى حد كبير في هذا السياق ولأن ملفها الحركي الدوائي يسمح بالتسريب المستمر، فإن البروبوفول يعد بديلاً جيداً للمخدرات المستنشقة للحفاظ على التخدير كما أنه خيار شائع للتهديئة في إطار رعاية التخدير الخاضعة للمراقبة. عند استخدامه أثناء الحفاظ على التخدير، يمكن استكمال تسريب البروبوفول بالمواد الأفيونية الوريدية وحاصرات الأعصاب العضلية حسب الحاجة لتجنب استخدام المخدرات المستنشقة تمامًا بدلاً من ذلك، يمكن استخدام تسريب البروبوفول لتقليل التركيز المطلوب من المخدرات (TIVA، التخدير الوريدي الكامل) المستنشقة بحيث يمكن تقليل التأثيرات غير المرغوب فيها. على نحو متزايد، يتم استخدام البروبوفول أيضًا للتخدير في وحدة العناية

المركزة وكذلك للتخدير الواعي والتخدير العام قصير المدى في أماكن خارج غرفة العمليات (على سبيل المثال، أجنحة الأشعة
(التداخلية، قسم الطوارئ)؛ انظر المربع: التخدير والرعاية التخديرية الخاضعة للمراقبة، سابقًا

البروبوفول (2,6 ثنائي إيزوبروبيل فينول) هو فينول ألكيلي ذو خصائص منومة يختلف كيميائيًا عن مجموعات أخرى من المخدرات
،الوريدية (انظر الشكل 25-6). نظرًا لضعف قابليته للذوبان في الماء، يتم صياغته كمستحلب يحتوي على 10% زيت فول الصويا
و225% جلسرين، و12% ليسيثين، المكون الرئيسي لجزء فوسفاتيد صفار البيض. وبالتالي، قد يعاني المرضى المعرضون للحساسية
من تفاعلات حساسية. يبدو المحلول أبيض حليبيًا ولزجًا قليلًا، وله درجة حموضة تبلغ حوالي 7، وتركيز البروبوفول 1% (10
مجم/مل). في بعض البلدان، تتوفر تركيبة 2%. على الرغم من إضافة مثبطات نمو البكتيريا إلى التركيبات، يجب استخدام المحاليل في
.أسرع وقت ممكن (يجب التخلص من الدواء غير المستخدم بعد 12 ساعة من فتح القارورة)، كما أن تقنية التعقيم المناسبة ضرورية
وقد أثار إضافة ميتابيسلفيت في إحدى التركيبات القلق بشأن استخدامه لدى المرضى الذين يعانون من أمراض مجرى الهواء التفاعلية
(مثل الربو) أو حساسية الكبريتيت

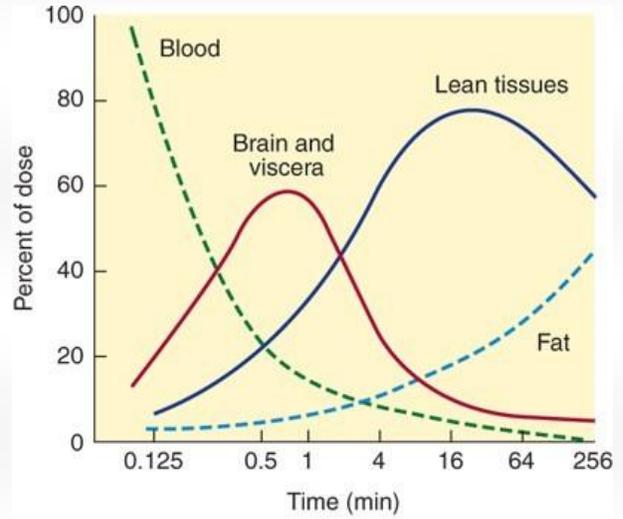
GABAA الآلية المفترضة لعمل البروبوفول هي من خلال تعزيز تيار الكلوريد الذي يتوسطه مجمع مستقبلات

حركية الدواء

يتم استقلاب البروبوفول بسرعة في الكبد؛ ويُفترض أن المركبات القابلة للذوبان في الماء الناتجة تكون غير نشطة ويتم إفرازها من
خلال الكلى. يكون التصفية البلازمية عالية وتتجاوز تدفق الدم الكبدي، مما يشير إلى أهمية التمثيل الغذائي خارج الكبد، والذي
يُفترض أنه يحدث في الرئتين وقد يكون مسؤولاً عن التخلص من ما يصل إلى 30٪ من جرعة الدواء (انظر الجدول 25-2). يكون
التعافي من البروبوفول أكثر اكتمالاً، مع "صداع" أقل مما لوحظ مع ثيوبنتال، ويرجع ذلك على الأرجح إلى التصفية البلازمية العالية
ومع ذلك، كما هو الحال مع الأدوية الوريدية الأخرى، فإن نقل البروبوفول من الحيز البلازمي (المركزي) والإنهاء المصاحب لتأثير الدواء
بعد جرعة واحدة هو في الأساس نتيجة لإعادة التوزيع من الحيزات عالية التروية (الدماغ) إلى الحيزات الأقل تروية (العضلات
الهيكلية) (الشكل 25-7). وكما هو الحال مع العوامل الوريدية الأخرى، يحدث الاستيقاظ بعد جرعة تحفيزية من البروبوفول عادةً في
غضون 8-10 دقائق. يمكن وصف حركية البروبوفول (وغيره من المخدرات الوريدية) بعد جرعة واحدة أو تسريب مستمر على أفضل
وجه من خلال نموذج ثلاثي المقصورات. وقد تم استخدام مثل هذه النماذج كأساس لتطوير أنظمة التسريب التي يتم التحكم فيها عن
طريق الهدف

الشكل 25-7

،إعادة توزيع الثيوبنتال بعد إعطاء جرعة وريدية. إن منحنيات إعادة التوزيع لإعطاء جرعات وريدية أخرى من المخدرات متشابهة
وهو ما يفسر ملاحظة أن أوقات التعافي متماثلة على الرغم من الاختلافات الملحوظة في التمثيل الغذائي. لاحظ أن المحور الزمني ليس
خطيًا.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

يصف نصف الوقت الحساس للسياق لعقار ما نصف وقت التخلص بعد التوقف عن التسريب المستمر كدالة لمدة التسريب. وهو معيار مهم في تقييم مدى ملاءمة العقار للاستخدام كمخدر صيانة. نصف الوقت الحساس للسياق لعقار البروبوفول قصير، حتى بعد التسريب المطول، وبالتالي، يحدث التعافي بسرعة نسبية (الشكل 8-25)

الشكل 8-25

إن فترة نصف الوقت الحساسة للسياق للمخدرات الوريدية الشائعة. حتى بعد التسريب المطول، تكون فترة نصف الوقت للبروبوفول، قصيرة نسبياً، مما يجعل البروبوفول الخيار المفضل للحفاظ على التخدير الوريدي. تتمتع الكيتامين والإيتوميديات بخصائص مماثلة. لكن استخدامها محدود بسبب تأثيرات أخرى

تأثيرات على أجهزة الجسم

A. تأثيرات الجهاز العصبي المركزي

يعمل البروبوفول كمنوم ولكنه لا يمتلك خصائص مسكنة للألم. ورغم أن العقار يؤدي إلى تثبيط عام لنشاط الجهاز العصبي المركزي إلا أنه من الممكن ملاحظة تأثيرات مثيرة مثل الارتعاش أو الحركة العفوية أثناء التخدير. وقد تشبه هذه التأثيرات نشاط النوبات؛ ومع ذلك، تدعم معظم الدراسات تأثير البروبوفول المضاد للاختلاج، ويمكن إعطاء العقار بأمان للمرضى الذين يعانون من اضطرابات مما يقلل من الضغط داخل (CMRO2) النوبات. يقلل البروبوفول من تدفق الدم الدماغى ومعدل الأيض الدماغى للأكسجين والضغط داخل العين؛ وحجم هذه التغييرات مماثل لحجم الثيوبنتال. وعلى الرغم من أن البروبوفول يمكن أن ينتج (ICP) الجمجمة إلا أن الجمع بين انخفاض تدفق الدم الدماغى وانخفاض ضغط الشرايين، (ICP) انخفاضًا مرغوبًا في الضغط داخل الجمجمة المتوسط بسبب توسع الأوعية الدموية الطرفية يمكن أن يقلل بشكل كبير من ضغط التروية الدماغية.

عند تناول جرعات كبيرة، ينتج البروبوفول تثبيطًا للنضبات في مخطط كهربية الدماغ، وهي نقطة نهاية تم استخدامها عند إعطاء التخدير الوريدي للحماية العصبية أثناء الإجراءات الجراحية العصبية. تشير الأدلة المستمدة من الدراسات التي أجريت على الحيوانات إلى أن التأثيرات العصبية الوقائية للبروبوفول أثناء نقص التروية البؤري تشبه تلك التي تحدثها الثيوبنتال والأيزوفلوران.

B. التأثيرات القلبية الوعائية

وبالمقارنة بأدوية التحريض الأخرى، فإن البروبوفول ينتج أكبر انخفاض واضح في ضغط الدم الجهازى؛ وهذا نتيجة لتوسع الأوعية الدموية العميق في كل من الدورة الدموية الشريانية والوريدية مما يؤدي إلى انخفاض في الحمل المسبق والحمل اللاحق. ويكون هذا التأثير على ضغط الدم الجهازى أكثر وضوحًا مع تقدم العمر، وفي المرضى الذين يعانون من انخفاض حجم السوائل داخل الأوعية الدموية، ومع الحقن السريع. ولأن التأثيرات الخافضة لضغط الدم تزداد بشكل أكبر بسبب تثبيط استجابة المنعكس الضغطى الطبيعى، فإن توسع الأوعية الدموية يؤدي فقط إلى زيادة طفيفة في معدل ضربات القلب. في الواقع، تم وصف بقاء القلب الشديد وانقطاع الانقباض بعد تناول البروبوفول لدى البالغين الأصحاء على الرغم من الأدوية المضادة للكولين الوقائية.

C. التأثيرات التنفسية

البروبوفول هو مثبط قوي للجهاز التنفسى ويسبب انقطاع النفس بشكل عام بعد تناول جرعة تحفيزية. يقلل التسريب المستمر من التهوية الدقيقة من خلال تقليل حجم المد ومعدل التنفس، مع تأثير أكثر وضوحًا على حجم المد. بالإضافة إلى ذلك، يتم تقليل الاستجابة التنفسية لنقص الأكسجين وفرط ثاني أكسيد الكربون. يسبب البروبوفول انخفاضًا أكبر في ردود الفعل في مجرى الهواء العلوي مقارنة بالثيوبنتال، مما يجعله مناسبًا تمامًا لتجهيز مجرى الهواء، مثل وضع مجرى الهواء بقناع الحنجرة.

D. تأثيرات أخرى

على الرغم من أن البروبوفول، على عكس المخدرات المتطايرة، لا يزيد من الانسداد العصبي العضلي، فقد وجدت الدراسات ظروفًا جيدة للتنبؤ بعد تحريض البروبوفول دون استخدام عوامل حجب عصبية عضلية. يجب أن يؤدي حدوث تسرع القلب غير المتوقع أثناء تخدير البروبوفول إلى إجراء تقييم معلمي لاحتمال حدوث الحمض الأيضي (متلازمة تسريب البروبوفول). أحد الآثار الجانبية المثيرة للاهتمام والمرغوبة للبروبوفول هو نشاطه المضاد للقيء. الألم عند الحقن هو شكوى شائعة ويمكن تقليله عن طريق تناول دواء أفيوني مسبقًا أو تناوله مع الليدوكاين. يمكن أن يؤدي تخفيف البروبوفول واستخدام أوردة أكبر للحقن أيضًا إلى تقليل حدوث وشدة آلام الحقن.

الاستخدامات السريعة والجرعات

الاستخدام الأكثر شيوعًا للبروبوفول هو تسهيل إحداث التخدير العام عن طريق الحقن الوريدي بجرعة 1-25 مجم / كجم. يؤدي التقدم في السن أو انخفاض الاحتياطي القلبي الوعائي أو العلاج المسبق بالبزوديازيبينات أو المواد الأفيونية إلى تقليل جرعة التحريض المطلوبة؛ يحتاج الأطفال إلى جرعات أعلى (25-35 مجم / كجم وريديًا). بشكل عام، يساعد تحديد جرعة التحريض على منع التغيرات الديناميكية الدموية الشديدة. غالبًا ما يستخدم البروبوفول للحفاظ على التخدير إما كجزء من نظام تخدير متوازن بالاشتراك مع مخدرات متطايرة وأكسيد النيتروز والمهدئات المنومة والمواد الأفيونية أو كجزء من تقنية التخدير الوريدي الكامل، عادةً بالاشتراك مع المواد الأفيونية. تتراوح تركيزات البلازما العلاجية للحفاظ على التخدير عادة بين 3 و 8 ميكروجرام/مل (تتطلب عادة معدل تسريب مستمر بين 100 و 200 ميكروجرام/كجم/دقيقة) عند دمجها مع أكسيد النيتروز أو المواد الأفيونية. في العديد من يستخدم (TCI) البلدان (باستثناء الولايات المتحدة)، يتم إعطاء البروبوفول بشكل متكرر باستخدام التسريب المتحكم فيه بالهدف نماذج الحركية الدوائية القائمة على خصائص المريض (الطول والوزن والجنس والعمر) للتحكم في مضخة التسريب بناءً على TCI تركيزات البلازما المستهدفة التي أدخلها طبيب التخدير. تتضمن النماذج نصف الوقت الحساس للسياق وتضبط تلقائيًا معدل التسريب للوصول إلى تركيز الهدف المدخل أو الحفاظ عليه، وبالتالي استبدال الإغطاء اليدوي للبولات والتسريب المقدر من قبل مع استخدام TCI يوفر استقرارًا هيموديناميكيًا أفضل. غالبًا ما يتم دمج TCI طبيب التخدير. تشير البيانات إلى أن التحريض باستخدام أو أجهزة مراقبة أخرى لإشارات تخطيط كهربية الدماغ المعالجة. وتوجد أيضًا نماذج دوائية لأدوية أخرى (BIS) مؤشر ثنائي الطيف لأدوية متعددة TCI مثل مسكنات الأفيون وتسمح بتطبيق

عند استخدامه لتخدير المرضى الذين يستخدمون أجهزة التنفس الصناعي في وحدة العناية المركزة أو للتخدير أثناء الإجراءات، فإن تركيز البلازما المطلوب هو 1-2 ميكروجرام/مل، والذي يمكن تحقيقه بالتسريب المستمر بمعدل 25-75 ميكروجرام/كجم/دقيقة ونظرًا لتأثيره المثبط للجهاز التنفسي الواضح ونطاقه العلاجي الضيق، يجب إعطاء البروبوفول فقط من قبل الأفراد المدربين على إدارة مجرى الهواء

يمكن استخدام جرعات دون التخدير من البروبوفول لعلاج الغثيان والقيء بعد الجراحة (10-20 مجم وريديًا على شكل جرعة سريعة (أو 10 ميكروجرام/كجم/دقيقة على شكل حقن

FOSPROPOFOL

كما ذكرنا سابقًا، غالبًا ما يُنظر إلى الألم الناتج عن الحقن أثناء إعطاء البروبوفول على أنه شديد، كما أن المستحلب الدهني له العديد من العيوب. وقد ركزت الأبحاث المكثفة على إيجاد تركيبات بديلة أو أدوية ذات صلة من شأنها معالجة بعض هذه المشاكل الفوسبروبوفول هو دواء مقدم قابل للذوبان في الماء للبروبوفول، ويتم استقلابه بسرعة بواسطة الفوسفاتيز القلوي، وينتج البروبوفول والفوسفات والفورمالديهايد. يتم استقلاب الفورمالديهايد بواسطة ألدهيد ديهيدروجينيز في الكبد وفي كريات الدم الحمراء. تركيبة الفوسبروبوفول المتاحة عبارة عن محلول معقم ومائي وعديم اللون وشفاف يتم توفيره في قارورة جرعة واحدة بتركيز 35 مجم / مل تحت الاسم التجاري لوسيدرا.

الحركية الدوائية وتأثيراتها على أجهزة الجسم

نظرًا لأن المركب النشط هو البروبوفول والفوسبروبوفول هو دواء أولي يتطلب التمثيل الغذائي لتكوين البروبوفول، فإن الحركية الدوائية أكثر تعقيدًا من البروبوفول نفسه. تم استخدام نماذج متعددة المقصورات مع مقصورتين للفوسبروبوفول وثلاث مقصورات للبروبوفول لوصف الحركية.

إن ملف تأثير الفوسبروبوفول مشابه لملف تأثير البروبوفول، ولكن بداية التأثير والتعافي منه أطول مقارنة بالبروبوفول لأن الدواء الأولي يجب أن يتحول أولاً إلى شكل نشط. وعلى الرغم من أن المرضى الذين يتلقون الفوسبروبوفول لا يبدو أنهم يعانون من آلام الحقن النموذجية للبروبوفول، فإن التأثير الضار الشائع هو الشعور بالتنميل، غالبًا في منطقة الشرج، والذي يحدث في ما يصل إلى 74٪ من المرضى. والآلية وراء هذا التأثير غير معروفة.

الاستخدامات السريرية والجرعات

تمت الموافقة على استخدام الفوسبروبوفول للتخدير أثناء الرعاية التخديرية الخاضعة للمراقبة. يجب إعطاء الأكسجين التكميلي، لجميع المرضى الذين يتلقون الدواء. وكما هو الحال مع البروبوفول، فإن تعرض مجرى الهواء للخطر يشكل مصدر قلق كبير. وبالتالي يوصى بإعطاء الفوسبروبوفول فقط من قبل أفراد مدربين على إدارة مجرى الهواء. الجرعة القياسية الموصى بها هي جرعة أولية من 65 مجم / كجم عن طريق الوريد تليها جرعات تكميلية من 16 مجم / كجم عن طريق الوريد حسب الحاجة. بالنسبة للمرضى الذين يزيد وزنهم عن 90 كجم أو أقل من 60 كجم، يجب استخدام 90 أو 60 كجم لحساب الجرعة على التوالي. يجب تقليل الجرعة بنسبة 25٪ في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا وفي أولئك الذين لديهم حالة جمعية التخدير الأمريكية 3 أو 4 ٪.

BARBITURATES

يركز هذا القسم على استخدام الثيوبنتال والميثوهكسيبتال لتحريض التخدير العام؛ ومع ذلك، فقد تم استبدال هذه المنومات الباربيتورانية إلى حد كبير كعوامل تحفيز بالبروبوفول. تتم مناقشة الباربيتورات الأخرى وعلم الأدوية العامة للباربيتورات في الفصل 22

من المفترض أن التأثير المخدر للباربيتورات ينطوي على مزيج من تعزيز انتقال الإشارات المثبطة وتثبيط انتقال الإشارات العصبية المثيرة (انظر الشكل 25-1). وعلى الرغم من أن التأثيرات على انتقال الإشارات المثبطة ربما تنجم عن تنشيط مجمع مستقبلات GABA_A، إلا أن التأثيرات على انتقال الإشارات المثيرة أقل فهماً،

حركية الدواء

وإزالة N، يخضع ثيوبنتال وميثوهيكستال لعملية أيض الكبد، وذلك غالبًا عن طريق الأكسدة ولكن أيضًا عن طريق إزالة الألكلة من الكبريت، وتدمير بنية حلقة حمض الباربيتوريك. لا ينبغي إعطاء الباربيتورات للمرضى الذين يعانون من البورفيريا الحادة المتقطعة لأنها تزيد من إنتاج البورفيرينات من خلال تحفيز إنزيم أمينوليفولينيك أسيد سينثيتاز. يتميز ميثوهيكستال بفترة نصف إخراج أقصر من ثيوبنتال بسبب تطهيره البلازمي الأكبر (انظر الجدول 25-2)، مما يؤدي إلى تعافي أسرع وأكثر اكتمالاً بعد حقنة الحقن. على الرغم من أن ثيوبنتال يتم استقلابه بشكل أبطأ وله فترة نصف إخراج طويلة، فإن التعافي بعد حقنة حقنة واحدة يضاهي تعافي ميثوهيكستال وبريوفول لأنه يعتمد على إعادة التوزيع إلى مواقع الأنسجة غير النشطة بدلاً من التمثيل الغذائي (الشكل 25-7). ومع ذلك، إذا تم إعطاء الدواء من خلال حقن متكررة أو تسريب مستمر، فسوف تطول فترة التعافي بشكل ملحوظ لأن الإخراج يعتمد على التمثيل الغذائي في ظل هذه الظروف (انظر أيضًا استراحة الشوط الأول الحساسة للسياق، الشكل 25-8).

تأثيرات على أجهزة الجسم

A. تأثيرات الجهاز العصبي المركزي

تنتج الباربيتورات تثبيطًا للجهاز العصبي المركزي يعتمد على الجرعة ويتراوح من التهدئة إلى التخدير العام عند إعطائها كحقن سريعة وهي لا تنتج مسكنات للألم؛ بل تشير بعض الأدلة إلى أنها قد تقلل من عتبة الألم، مما يسبب فرط الحساسية للألم. والباربيتورات هي من المواد التي تضيق الأوعية الدموية الدماغية وتؤدي إلى انخفاض متوقع في تدفق الدم الدماغية وحجم الدم الدماغية وضغط الدم بطريقة تعتمد على الجرعة حتى الجرعة التي تقمع بها جميع CMRO₂ داخل الجمجمة. ونتيجة لذلك، فإنها تقلل من استهلاك أنشطة تخطيط كهربية الدماغ. إن قدرة الباربيتورات على تقليل ضغط الدم داخل الجمجمة وضغط الدم داخل الجمجمة تجعل هذه الأدوية مفيدة في علاج المرضى الذين يعانون من آفات داخل الجمجمة تشغل حيزًا. وقد توفر الحماية العصبية من نقص التروية الدماغية البؤري (السكتة الدماغية، والانكماش الجراحي، والمشابك المؤقتة أثناء جراحة تمدد الأوعية الدموية)، ولكنها على الأرجح لن تقلل من الإصابة بعد نقص التروية الدماغية الشامل (على سبيل المثال، من السكتة القلبية). باستثناء الميثوهيكستال، تعمل الباربيتورات على تقليل النشاط الكهربائي في مخطط كهربية الدماغ ويمكن استخدامها كمضادات للاختلاج. وعلى النقيض من ذلك تعمل الميثوهيكستال على تنشيط البؤر الصرعية وبالتالي قد تكون مفيدة لتسهيل العلاج بالصددمات الكهربائية أو أثناء تحديد البؤر الصرعية أثناء الجراحة.

B. التأثيرات القلبية الوعائية

إن الانخفاض في ضغط الدم الجهازى المرتبط بإعطاء الباربيتورات لتحريض التخدير يرجع في المقام الأول إلى توسع الأوعية الدموية الطرفية وعادة ما يكون أقل من انخفاض ضغط الدم المرتبط بالبروبوفول. وهناك أيضًا تأثيرات سلبية مباشرة على القلب. ومع ذلك فإن تثبيط منعكس مستقبلات الضغط أقل وضوحًا من البروبوفول؛ وبالتالي، فإن الزيادات التعويضية في معدل ضربات القلب تحد من انخفاض ضغط الدم وتجعله مؤقتًا. تزداد التأثيرات المثبطة على ضغط الدم الجهازى لدى المرضى الذين يعانون من نقص حجم الدم، أو انصباب القلب، أو اعتلال عضلة القلب، أو مرض الشريان التاجى، أو مرض صمامات القلب لأن هؤلاء المرضى أقل قدرة على التعويض عن تأثيرات توسع الأوعية الدموية الطرفية. كما تكون التأثيرات الديناميكية الدموية أكثر وضوحًا مع الجرعات الأكبر والحقن السريع.

c. التأثيرات التنفسية

الباربيتورات هي مثبطات تنفسية، وعادة ما تؤدي جرعة تحريضية معتادة من ثيوبنتال أو ميثوهيكستال إلى انقطاع النفس المؤقت والذي سيكون أكثر وضوحًا إذا تم إعطاء مثبطات تنفسية أخرى أيضًا. تؤدي الباربيتورات إلى انخفاض التهوية الدقيقة من خلال انخفاض أحجام المد والجزر ومعدل التنفس، كما تقلل أيضًا من الاستجابات التنفسية لفرط ثاني أكسيد الكربون ونقص الأكسجين. يتميز استئناف التنفس التلقائي بعد جرعة تحريضية من الباربيتورات بمعدل تنفس بطيء وحجم مد منخفض. ربما لا يكون قمع ردود الفعل الحنجرية وردود الفعل السعال بنفس العمق كما هو الحال بعد إعطاء البروبوفول المخدر للخيول، مما يجعل الباربيتورات خيارًا أدنى لمجاري الهواء

إن التحفيز الذي يتم إجراؤه للمجرى الهوائي العلوي أو القصبة الهوائية (على سبيل المثال، عن طريق الإفرازات، أو قناع الحنجرة، أو التنظير الحنجري المباشر، أو التنبيب الرغامي) أثناء التثبيط غير الكافي لردود أفعال المجرى الهوائي قد يؤدي إلى تشنج الحنجرة أو تشنج القصبات الهوائية. هذه الظاهرة ليست فريدة من نوعها بالنسبة للباربيتورات ولكنها صحيحة كلما كانت جرعة الدواء المخدر غير كافية لقمع ردود أفعال المجرى الهوائي.

D. تأثيرات أخرى

يؤدي الحقن العرضي للباربيتورات داخل الشرايين إلى آلام مبرحه وانقباض شديد للأوعية الدموية، مما يؤدي غالبًا إلى إصابة الأنسجة الشديدة التي تنطوي على الغرغرينا. تشمل طرق العلاج حصار الجهاز العصبي الودي (على سبيل المثال، حصار العقدة النجمية) في الطرف المصاب. إذا حدث تسرب للأوعية الدموية، توصي بعض السلطات بالحقن الموضعي للمنطقة بمادة الليدوكائين 0.5% (5-10 مل) في محاولة لتخفيف تركيز الباربيتورات. نادرًا ما تحدث تفاعلات حساسية مهددة للحياة للباربيتورات، ويقدر حدوثها بنحو 1 من كل 30000 مريض. ومع ذلك، يُرى أحيانًا إطلاق الهيستامين الناجم عن الباربيتورات

الاستخدامات السريرية والجرعات

الاستخدام السريري الرئيسي لثيوبنتال (3-5 مجم/كجم عن طريق الوريد) أو ميثوهيكستال (1-15 مجم/كجم عن طريق الوريد) هو إحداث التخدير (فقدان الوعي)، والذي يحدث عادة في أقل من 30 ثانية. قد يشعر المرضى بطعم الثوم أو البصل بعد الإعطاء. تتراوح درجة الحموضة لمحاليل ثيوبنتال الصوديوم للحقن الوريدي بين 10 و11 للحفاظ على الاستقرار. قد يؤدي الحقن السريع المشترك مع مرخيات العضلات المستقطبة وغير المستقطبة، والتي لها درجة حموضة أقل بكثير، إلى ترسب حمض ثيوبنتون غير القابل للذوبان. يمكن إعطاء الباربيتورات مثل ميثوهيكستال (20-30 مجم/كجم) عن طريق المستقيم لتسهيل إحداث التخدير في المرضى الذين يعانون من إعاقات ذهنية ومرضى الأطفال غير المتعاونين. عند إعطاء الباربيتورات بهدف الحماية العصبية، يتم استخدام تقليديًا كنقطة نهاية. وقد دحضت CMRO2 تخطيط كهربية الدماغ المتساوي الكهربية الذي يشير إلى الحد الأقصى من انخفاض البيانات الأحدث التي تثبت الحماية المتساوية بعد تناول جرعات أصغر هذه الممارسة. إذ إن استخدام جرعات أصغر لا يرتبط عادة بانخفاض ضغط الدم، مما يجعل من الأسهل الحفاظ على ضغط الدم الدماغي الكافي، وخاصة في ظل ارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة.

BENZODIAZEPINES

تشمل البنزوديازيبينات المستخدمة عادة في الفترة المحيطة بالجراحة الميذازولام والورازيبام، وفي حالات أقل شيوعاً الديازيبام. تعد البنزوديازيبينات فريدة من نوعها بين مجموعة المخدرات الوريدية حيث يمكن إنهاء تأثيرها بسهولة عن طريق إعطاء مضادها الانتقائي، الفلومازينيل. وتتمثل تأثيراتها المرغوبة في إزالة القلق وفقدان الذاكرة التقديمي، وهي مفيدة للغاية قبل العلاج

تمت مناقشة التركيب الكيميائي والديناميكيات الدوائية للبنزوديازيبينات بالتفصيل في الفصل 22

الحركية الدوائية في مجال التخدير

تدخل البنزوديازيبينات القابلة للذوبان في الدهون بسرعة إلى الجهاز العصبي المركزي، وهو ما يفسر سرعة بدء تأثيرها، ثم إعادة توزيعها إلى مواقع الأنسجة غير النشطة ثم انتهاء تأثير الدواء لاحقًا. يمكن العثور على معلومات إضافية بخصوص الحركية الدوائية للبنزوديازيبينات في الفصل 22.

وعلى الرغم من مروره السريع إلى المخ، فإن عقار الميدازولام يعتبر أبطأ في تحقيق التوازن بين موقع التأثير مقارنة بالبروبوفول والثيوبنتال. وفي هذا الصدد، ينبغي أن تكون الجرعات الوريدية من الميدازولام متباعدة بشكل كافٍ للسماح بالتعرف على التأثير السريري الأقصى قبل التفكير في تكرار الجرعة. يتمتع الميدازولام بأقصى فترة زمنية حساسة للسياق، مما يجعله العقار الوحيد من بين العقاقير الثلاثة للبنزوديازيبين المناسب للتسريب المستمر (انظر الشكل 25-8)

تأثيرات على أجهزة الجسم

A. تأثيرات الجهاز العصبي المركزي

وتدفق الدم الدماغية ولكن بدرجة أقل من البروبوفول أو الباريتورال. ويبدو أن هناك تأثير سقف CMRO2 تقلل البنزوديازيبينات من الناجم عن البنزوديازيبين كما يتضح من عدم قدرة الميدازولام على إنتاج تخطيط كهربية الدماغ. ويظهر المرضى CMRO2 لانخفاض الذين يعانون من انخفاض الامتثال داخل الجمجمة تغيرًا ضئيلاً أو لا يوجد تغيير في الضغط داخل الجمجمة بعد تناول الميدازولام وعلى الرغم من عدم إثبات خصائص الحماية العصبية للبنزوديازيبينات، فإن هذه الأدوية مضادة للاختلاج قوية تستخدم في علاج الحالة الصرعية، وسحب الكحول، والنوبات الناجمة عن التخدير الموضعي. ويمكن إنهاء تأثيرات البنزوديازيبينات على الجهاز العصبي المركزي على الفور عن طريق تناول مضاد البنزوديازيبين الانتقائي فلومازينيل، مما يحسن ملف سلامتها

B. التأثيرات القلبية الوعائية

إذا تم استخدامه لتخدير، فإن الميدازولام ينتج انخفاضًا أكبر في ضغط الدم الجهازية مقارنة بجرعات مماثلة من الديازيبام من المرجح أن تكون هذه التغييرات بسبب توسع الأوعية الدموية الطرفية بقدر ما لا يتغير الناتج القلبي. وعلى غرار عوامل التخدير الوريدي الأخرى، فإن تأثير الميدازولام على ضغط الدم الجهازية يكون مبالغًا فيه لدى المرضى الذين يعانون من نقص حجم الدم

C. التأثيرات التنفسية

تنتج البنزوديازيبينات بمفردها تثبيطاً ضئيلاً للتهوية، على الرغم من أن انقطاع النفس المؤقت قد يتبع الإعطاء الوريدي السريع للميدازولام لتحريض التخدير، وخاصة في وجود التخدير المسبق للأفيون. تقلل البنزوديازيبينات من استجابة التهوية لثاني أكسيد الكربون، لكن هذا التأثير لا يكون كبيراً عادةً إذا تم إعطاؤها بمفردها. يمكن أن يحدث تثبيط تنفسي أكثر شدة عند إعطاء البنزوديازيبينات مع الأفيونيات. مشكلة أخرى تؤثر على التهوية هي انسداد مجرى الهواء الناجم عن التأثيرات المنومة للبنزوديازيبينات، وخاصة في المرضى المعرضين لخطر انقطاع النفس الانسدادي أثناء النوم.

D. تأثيرات أخرى

إن الألم أثناء الحقن الوريدي والعضلي والتهاب الوريد الخثاري اللاحق يكون أكثر وضوحاً مع الديازيبام ويعكس ضعف قابلية هذا البنزوديازيبين للذوبان في الماء، والذي يتطلب مذيبةً عضويةً في التركيبة. وعلى الرغم من قابليته للذوبان بشكل أفضل، مما يلغي الحاجة إلى مذيب عضوي، فقد يسبب الميدازولام أيضًا ألمًا عند الحقن. إن ردود الفعل التحسسية للبنزوديازيبين نادرة أو معدومة

الاستخدامات السريعة والجرعات

تُستخدم البنزوديازيبينات بشكل شائع في العلاج قبل الجراحة، والتخدير الوريدي، وقمع نشاط النوبات. وفي حالات أقل شيوعاً، يمكن أيضاً استخدام الميدازولام والديازيبام لتحريض التخدير العام. يحد ببطء بداية تأثير لورازيبام وطول مدة تأثيره من فائدته كدواء قبل الجراحة أو لتحريض التخدير، خاصة عندما يكون الاستيقاظ السريع والمستمر في نهاية الجراحة مرغوباً فيه. على الرغم من أن الفلومازينيل (8-15 ميكروجرام / كجم عن طريق الوريد) قد يكون مفيداً لعلاج المرضى الذين يعانون من تأخر الاستيقاظ، إلا أن مدة تأثيره قصيرة (حوالي 20 دقيقة) وقد يحدث التخدير

إن التأثيرات المسكنة والمهدئة والمزيلة للقلق التي تتمتع بها البنزوديازيبينات تجعل هذه الفئة من الأدوية الخيار الأكثر شعبية للأدوية قبل الجراحة. ويعتبر عقار ميدازولام (1-2 ملجم عن طريق الوريد) فعالاً في التخدير قبل الجراحة، والتهدئة أثناء التخدير الإقليمي والإجراءات العلاجية القصيرة. ويتميز عقار ميدازولام بظهور أسرع، مع فقدان ذاكرة أكبر وتهدئة أقل بعد الجراحة، مقارنة بالديازيبام كما يعد عقار ميدازولام أكثر الأدوية الفموية استخداماً قبل الجراحة للأطفال؛ حيث يوفر تناول 05 ملجم/كجم عن طريق الفم قبل دقيقة من التخدير تهدئة موثوقة ومضادة للقلق عند الأطفال دون التسبب في تأخير الاستيقاظ 30

يمكن استخدام التأثيرات التآزرية بين البنزوديازيبينات والأدوية الأخرى، وخاصة المواد الأفيونية والبروبوفول، لتحقيق تخدير وتسكين أفضل، ولكنها قد تزيد أيضاً بشكل كبير من اكتئاب الجهاز التنفسي المشترك وقد تؤدي إلى انسداد مجرى الهواء أو انقطاع النفس نظراً لأن تأثيرات البنزوديازيبين تكون أكثر وضوحاً مع تقدم العمر، فقد يكون من الضروري تقليل الجرعة ومعايرة الجرعة بعناية لدى المرضى المسنين.

يمكن إحداث التخدير العام عن طريق إعطاء الميذازولام (01-03 مجم/كجم عن طريق الوريد)، ولكن بداية فقدان الوعي تكون أبطأ من بعد إعطاء الثيوبنتال أو البروبوفول أو الإيتوميدات. وبشكل التأخر في الاستيقاظ عيبًا محتملاً يحد من فائدة البنزوديازيبينات في إحداث التخدير العام على الرغم من ميزتها المتمثلة في التأثيرات الدورانية الأقل وضوحًا

إيتوميدات

الإيتوميدات (انظر الشكل 25-6) هو مخدر وريدي له تأثيرات منومة ولكنها ليست مسكنة للألم، وكثيراً ما يتم اختياره لتأثيراته الهيموديناميكية البسيطة. وعلى الرغم من أن حركيته الدوائية مواتية، فإن الآثار الجانبية الهرمونية تحد من استخدامه للتسريب المستمر. الإيتوميدات هو مشتق إيميذازول كربوكسيلي ضعيف الذوبان في الماء، وبالتالي يتم توفيره كمحلول 2 ملغ/مل في 35 بروبيلين جليكول. يحتوي المحلول على درجة حموضة 69 ولا يسبب مشاكل في الترسيب كما يفعل ثيوبنتال. يبدو أن الإيتوميدات له مثل معظم المخدرات الوريدية، GABAA ويبدو أنه يعمل في المقام الأول من خلال تعزيز تيار الكلوريد بوساطة GABA تأثيرات تشبه الأخرى.

حركية الدواء

تنتج جرعة تحريضية من إيتوميدات بداية سريعة للتخدير، ويعتمد التعافي على إعادة التوزيع إلى مواقع الأنسجة غير النشطة، على غرار ثيوبنتال وبروبوفول. تتم عملية التمثيل الغذائي في المقام الأول عن طريق تحلل الإستر إلى مستقلبات غير نشطة، والتي تفرز بعد ذلك في البول (78%) والصفراء (22%). يتم إفراز أقل من 3% من جرعة إيتوميدات المعطاة كدواء غير متغير في البول. تبلغ تصفية إيتوميدات حوالي خمسة أضعاف تطهير ثيوبنتال، كما ينعكس ذلك في نصف وقت الإخراج الأقصر (انظر الجدول 25-2). ترتبط مدة العمل خطيًا بالجرعة، حيث يوفر كل 01 مجم / كجم حوالي 100 ثانية من فقدان الوعي. نظرًا لتأثيرات إيتوميدات الضئيلة على ديناميكا الدم وفترة نصف الوقت القصيرة الحساسة للسياق، يمكن إعطاء جرعات أكبر أو جرعات متكررة أو ضخ مستمر بأمان. يعتبر الإيتوميدات، مثل معظم المخدرات الوريدية الأخرى، مرتببًا بدرجة كبيرة بالبروتين (77%)، وخاصة بالألبومين

تأثيرات على أجهزة الجسم

A. تأثيرات الجهاز العصبي المركزي

إن عقار إيتوميدات هو من المقبضات القوية للأوعية الدموية الدماغية، كما يتجلى ذلك من خلال انخفاض تدفق الدم الدماغى وضغط الدم داخل الجمجمة. وهذه التأثيرات مماثلة لتلك التي تنتج عن جرعات مماثلة من عقار ثيوبنتال. وعلى الرغم من انخفاض مستويات إلا أن عقار إيتوميدات فشل في إظهار خصائص وقائية للأعصاب في الدراسات التي أجريت على الحيوانات، كما أن CMRO₂ الدراسات التي أجريت على البشر غير كافية. إن تواتر النبضات المثيرة على مخطط كهربية الدماغ بعد تناول عقار إيتوميدات أكبر من تلك التي تحدث مع عقار ثيوبنتال. وعلى غرار عقار ميثوهيكستال، قد ينشط عقار إيتوميدات بؤر النوبات، والتي تتجلى في شكل نشاط سريع على مخطط كهربية الدماغ، مما يجعله عقارًا مفيدًا في إطار العلاج بالصدمات الكهربائية. بالإضافة إلى ذلك، تحدث

حركات عفوية توصف بأنها رعشة عضلية في أكثر من 50% من المرضى الذين يتلقون عقار إيتوميدات، وقد يرتبط هذا النشاط الرمي العضلي بنشاط يشبه النوبات على مخطط كهربية الدماغ.

B. التأثيرات القلبية الوعائية

من السمات المميزة والمرغوبة في إحداث التخدير باستخدام الإيتوميدات استقرار القلب والأوعية الدموية بعد حقنة الحقن. وفي هذا الصدد، يكون انخفاض ضغط الدم الجهازية متواضعًا أو غائبًا ويعكس بشكل أساسي انخفاضًا في المقاومة الوعائية الجهازية. لذلك من المحتمل أن تكون تأثيرات الإيتوميدات الخافضة لضغط الدم الجهازية مبالغًا فيها في وجود نقص حجم الدم، ويجب تحسين حالة حجم السوائل داخل الأوعية الدموية للمريض قبل إحداث التخدير. ينتج الإيتوميدات تغييرات طفيفة في معدل ضربات القلب ونتاج القلب. تكون تأثيراته المثبطة على انقباض عضلة القلب ضئيلة عند التركيزات المستخدمة لإحداث التخدير.

C. التأثيرات التنفسية

إن التأثيرات المثبطة للإيتوميدات على التهوية أقل وضوحًا من تلك التي تحدثها الباربيتورات، على الرغم من أن انقطاع النفس قد يحدث أحيانًا بعد الحقن الوريدي السريع للدواء. وقد يتفاقم تثبيط التهوية عندما يتم دمج الإيتوميدات مع مخدرات الاستنشاق أو المواد الأفيونية.

D. التأثيرات الغدد الصماء

هيدروكسيزول، وهو إنزيم ضروري لـ β يسبب الإيتوميدات تثبيطًا لقشرة الكظر من خلال إنتاج تثبيط يعتمد على الجرعة لإنزيم 11 لتحويل الكوليستيرول إلى كورتيزول (انظر الشكل 39-1). يستمر هذا التثبيط لمدة 4-8 ساعات بعد جرعة تحفيزية من الدواء. وعلى الرغم من المخاوف بشأن هذه النتيجة، لم تثبت أي دراسات نتائج تأثيرًا ضارًا عند إعطاء الإيتوميدات بجرعة واحدة. ومع ذلك، نظرًا لتأثيراته الغدد الصماء، لا يُستخدم الإيتوميدات كحقن مستمر.

الاستخدامات السريرية والجرعات

يعد الإيتوميدات بديلاً للبروبوفول والباربيتورات للتخدير السريع عن طريق الوريد، وخاصة في المرضى الذين يعانون من ضعف انقباض عضلة القلب. بعد جرعة التخدير القياسية (02-03 مجم/كجم عن طريق الوريد)، تكون بداية فقدان الوعي مماثلة لتلك التي يتم تحقيقها باستخدام الثيوبنتال والبروبوفول. وعلى غرار البروبوفول، أثناء الحقن الوريدي للإيتوميدات، هناك نسبة عالية من الألم والذي قد يتبعه تهيج وريدي. كما أن الحركات الرمعية العضلية اللاإرادية شائعة ولكنها قد تكون مخفية عن طريق الإغطاء المصاحب للأدوية المثبطة للأعصاب العضلية. يكون الاستيقاظ بعد جرعة وريدية واحدة من الإيتوميدات سريعًا، مع وجود القليل من الأدلة على أي آثار اكتئابية متبقية. لا ينتج الإيتوميدات مسكنات للألم، وقد يكون الغثيان والقيء بعد الجراحة أكثر شيوعًا من بعد إعطاء الثيوبنتال أو البروبوفول.

كيتامين

الكيتامين (انظر الشكل 25-6) هو مشتق من فينسيكليدين قابل للذوبان جزئيًا في الماء وذو قدرة عالية على الذوبان في الدهون ويختلف عن معظم المخدرات الوريدية الأخرى في أنه ينتج مسكنات قوية. تُعرف الحالة المميزة التي يتم ملاحظتها بعد جرعة تحريضية من الكيتامين باسم "التخدير الانفصالي"، وهي حالة من التخدير المتصلب حيث تظل عيون المريض غالبًا مفتوحة مع ولكن فقط الخليط الراسيمي من (-) R أقوى من المتماثل (+) S نظرة رعشة بطيئة. من بين المتماثلين الفراغيين، يكون الشكل (إسكيتامين) (+) S الكيتامين متاح كدواء حقن في الولايات المتحدة. وافقت إدارة الغذاء والدواء مؤخرًا على تركيبة من الكيتامين للإعطاء عن طريق الأنف لعلاج الاكتئاب الحاد (انظر الفصل 30)

NMDA آلية عمل الكيتامين معقدة، ولكن التأثير الرئيسي ربما يتم إنتاجه من خلال تثبيط مجمع مستقبلات

حركية الدواء

تضمن قابلية الكيتامين العالية للذوبان في الدهون ظهور تأثيره بسرعة. وكما هو الحال مع أدوية التحريض الوريدي الأخرى، ينتهي تأثير حقنة واحدة عن طريق إعادة التوزيع إلى مواقع الأنسجة غير النشطة. يحدث التمثيل الغذائي في المقام الأول في الكبد وينطوي على إزالة الميثيل بواسطة نظام السيتوكروم بي 450. نوركيتامين، المستقلب النشط الأساسي، أقل قوة (ثلث إلى خمس قوة الكيتامين) ويتم بعد ذلك هيدروكسيله وربطه بمنتجات أبيضية غير نشطة قابلة للذوبان في الماء تفرز في البول. الكيتامين هو المخدر الوريدي الوحيد الذي يتميز بانخفاض ارتباطه بالبروتين (انظر الجدول 25-2)

تأثيرات على أجهزة الجسم

إذا تم إعطاء الكيتامين كمخدر وحيد، فإن فقدان الذاكرة ليس كاملاً كما هو الحال مع المخدرات الوريدية الأخرى. غالبًا ما يتم الحفاظ على ردود الفعل، ولكن لا يمكن افتراض أن المرضى قادرين على حماية مجرى الهواء العلوي. تظل العيون مفتوحة وتتسع حدقة العين بشكل معتدل مع نظرة رعشة. في كثير من الأحيان، يزداد إفراز الدموع واللعاب، وقد يكون من الضروري إعطاء دواء مضاد للكولين مسبقًا للحد من هذا التأثير

A. تأثيرات الجهاز العصبي المركزي

على النقيض من المخدرات الوريدية الأخرى، يعتبر الكيتامين موسعاً للأوعية الدموية الدماغية حيث يزيد من تدفق الدم الدماغية، وكذلك CMRO2.

ولهذه الأسباب، لم يُنصح تقليديًا باستخدام الكيتامين في المرضى الذين يعانون من أمراض داخل الجمجمة، وخاصة ارتفاع الضغط داخل الجمجمة.

ومع ذلك، فإن هذه التأثيرات غير المرغوبة على تدفق الدم الدماغي قد تتضاءل من خلال الحفاظ على مستوى طبيعي من ثاني أكسيد الكربون في الدم. وعلى الرغم من إمكانية إنتاج نشاط ارتجاعي عضلي، فإن الكيتامين يعتبر مضادًا للاختلاج وقد يوصى به لعلاج الحالة الصرعية عندما تكون الأدوية التقليدية غير فعالة.

إن ردود الفعل المفاجئة غير السارة بعد تناول الكيتامين هي العامل الرئيسي الذي يحد من استخدام الكيتامين. وقد تشمل هذه التفاعلات الأحلام الملونة الزاهية، والهلوسة، وتجارب الخروج من الجسد، وزيادة وتشوه الحساسية البصرية واللمسية والسمعية. وقد ترتبط هذه التفاعلات بالخوف والارتباك، ولكن قد تحدث أيضًا حالة من النشوة، وهو ما يفسر إمكانية إساءة استخدام العقار وعادة ما يكون معدل حدوث ردود الفعل المفاجئة أقل لدى الأطفال وأقل شدة. وقد يكون الجمع مع البنزوديازيبين مناسبًا للحد من ردود الفعل المفاجئة غير السارة وزيادة فقدان الذاكرة أيضًا.

B. التأثيرات القلبية الوعائية

يمكن أن يؤدي الكيتامين إلى زيادة مؤقتة ولكنها كبيرة في ضغط الدم الجهازى ومعدل ضربات القلب ونتاج القلب، ويفترض أن ذلك يحدث عن طريق التحفيز الودي المركزي. هذه التأثيرات، التي ترتبط بزيادة عبء العمل القلبي واستهلاك الأكسجين في عضلة القلب ليست مرغوبة دائمًا ويمكن تخفيفها عن طريق الإغطاء المتزامن للبنزوديازيبينات أو المواد الأفيونية أو المخدرات المستنشقة. على الرغم من أن الآلية أكثر إثارة للجدل، إلا أن الكيتامين يُعتبر أيضًا مثبطًا مباشرًا لعضلة القلب. عادةً ما يتم إخفاء هذه الخاصية عن طريق تحفيز الجهاز العصبي الودي ولكنها قد تصبح واضحة لدى المرضى المصابين بأمراض خطيرة مع قدرة محدودة على زيادة نشاط الجهاز العصبي الودي لديهم.

C. التأثيرات التنفسية

لا يُعتقد أن الكيتامين يسبب تثبيطًا تنفسيًا كبيرًا. فعند استخدامه كدواء منفرد، يتم الحفاظ على الاستجابة التنفسية لفرط ثاني أكسيد الكربون وتظل غازات الدم مستقرة. قد يحدث نقص التهوية المؤقت، وفي حالات نادرة، انقطاع النفس لفترة قصيرة بعد الإغطاء السريع لجرعة وريدية كبيرة لتحريض التخدير. لا يمكن افتراض القدرة على حماية مجرى الهواء العلوي في وجود الكيتامين على الرغم من وجود ردود فعل مجرى الهواء النشطة. وخاصة عند الأطفال، يجب مراعاة خطر تشنج الحنجرة بسبب زيادة إفراز اللعاب؛ يمكن تقليل هذا الخطر عن طريق العلاج المسبق بعقار مضاد للكولين. يعمل الكيتامين على استرخاء العضلات الملساء في القصبات الهوائية وقد يكون مفيدًا للمرضى الذين يعانون من مجاري هوائية تفاعلية وفي إدارة المرضى الذين يعانون من تضيق القصبات الهوائية.

الاستخدامات السريرية والجرعات

إن خصائصه الفريدة، بما في ذلك التسكين العميق للألم، وتحفيز الجهاز العصبي الودي، وتوسيع القصبات الهوائية، والحد الأدنى من الاكتئاب التنفسي، تجعل الكيتامين بديلًا مهمًا للمخدرات الوريدية الأخرى ومكملًا مرغوبًا في كثير من الحالات على الرغم من التأثيرات

، النفسية غير السارة. وعلاوة على ذلك، يمكن إعطاء الكيتامين بطرق متعددة (الوريدي، العضلي، الفموي، المستقيمي، فوق الجافية) مما يجعله خيارًا مفيدًا للتخدير المسبق للمرضى الأطفال الذين يعانون من إعاقات ذهنية وغير متعاونين

يمكن إحداث التخدير باستخدام الكيتامين، 1-2 ملغ/كغ عن طريق الوريد أو 4-6 ملغ/كغ عن طريق العضل. وعلى الرغم من أن العقار لا يستخدم عادة للحفاظ على التخدير، فإن فترة نصف الوقت القصيرة الحساسة للسياق تجعل الكيتامين مرشحًا لهذا الغرض %على سبيل المثال، يمكن تحقيق التخدير العام عن طريق تسريب الكيتامين، 15-45 ميكروغرام/كغ/دقيقة، بالإضافة إلى 50-70 من أكسيد النيتروز أو عن طريق الكيتامين وحده، 30-90 ميكروغرام/كغ/دقيقة

قد تكون جرعات صغيرة من الكيتامين (02-08 مجم/كجم وريديًا) مفيدة أثناء التخدير الإقليمي عندما تكون هناك حاجة إلى مسكنات إضافية (على سبيل المثال، الولادة القيصرية تحت التخدير المحوري مع حصار إقليمي غير كافٍ). يوفر الكيتامين مسكنًا فعالاً دون المساس بالمجرى الهوائي. قد يكون تسريب جرعة مسكنة فرعية من الكيتامين (3-5 ميكروغرام/كجم/دقيقة) أثناء التخدير العام وفي فترة ما بعد الجراحة المبكرة مفيدًا لزيادة مسكنات الأفيون وتقليل تحمل الأفيون وفرط الألم الناجم عن الأفيون. كان استخدام الكيتامين دائمًا محدودًا بسبب آثاره الجانبية النفسية غير السارة، لكن ميزاته الفريدة تجعله بديلًا قيمًا للغاية في بعض المواقف ويرجع ذلك في الغالب إلى المسكنات القوية مع الحد الأدنى من الاكتئاب التنفسي. في الآونة الأخيرة، أصبح شائعًا كعلاج مساعد يتم إعطاؤه بجرعات فرعية مسكنة للحد من تحمل الأفيون أو عكسه، وخاصة في المرضى الذين يعانون من آلام مزمنة

ديكسميديتوميدين

إلى ملاحظات انخفاض $\alpha 2$ الأدرينالي عالي الانتقائية. ويستند التعرف على فائدة منشطات $\alpha 2$ ديكسميديتوميدين هو منشط متطلبات التخدير لدى المرضى الذين يتلقون علاجًا مزمنًا بالكولونيدين. ويمكن مقاومة تأثيرات ديكسميديتوميدين باستخدام أدوية الأدرينالي عالي الانتقائية مشتق $\alpha 2$ ديكسميديتوميدين هو السينانتومير النشط لميديتوميدين، وهو منشط $\alpha 2$ مضادة لمستقبلات إيميدازول يستخدم في الطب البيطري. ديكسميديتوميدين قابل للذوبان في الماء ومتوفر في شكل حقن

حركية الدواء

يخضع ديكسميديتوميدين لاستقلاب كبدي سريع يشمل نيميثيل وهيدروكسيل، يتبعه اقتران. تفرز المستقلبات في البول والصفراء تكون التصفية عالية، ونصف وقت الإخراج قصير (انظر الجدول 25-2). ومع ذلك، هناك زيادة كبيرة في نصف وقت التحسس للسياق من 4 دقائق بعد ضخ لمدة 10 دقائق إلى 250 دقيقة بعد ضخ لمدة 8 ساعات. تأثيرات الجهاز العضوي

A. تأثيرات الجهاز العصبي المركزي

ينتج ديكسميديتوميدين تأثيراته الانتقائية لمستقبلات ألفا 2 من خلال تنشيط مستقبلات ألفا 2 في الجهاز العصبي المركزي. ومن المفترض أن التنويم المغناطيسي ينتج عن تحفيز مستقبلات ألفا 2 في الموضع الأزرق، وينشأ التأثير المسكن على مستوى الحبل الشوكي. والتأثير المهدئ الذي ينتجه ديكسميديتوميدين له نوعية مختلفة عن تلك التي تنتجها مواد التخدير الوريدية الأخرى في أنه يشبه بشكل أكثر اكتمالاً حالة النوم الفسيولوجية من خلال تنشيط مسارات النوم الذاتية. ومن المرجح أن يرتبط ديكسميديتوميدين ولديه القدرة على التسبب في تطور CMRO2 بانخفاض تدفق الدم الدماغى دون حدوث تغييرات كبيرة في الضغط داخل الجمجمة و التسامح والاعتماد.

B. التأثيرات القلبية الوعائية

يؤدي تسريب ديكسميديتوميدين إلى انخفاض معتدل في معدل ضربات القلب والمقاومة الوعائية الجهازية، وبالتالي انخفاض ضغط الدم الجهازى. قد يؤدي الحقن السريع إلى زيادة مؤقتة في ضغط الدم الجهازى وانخفاض واضح في معدل ضربات القلب، وهو التأثير قد يتطلب بقاء القلب المرتبط بتسريب ديكسميديتوميدين $\alpha 2$ الذي ربما يحدث من خلال تنشيط مستقبلات الأدرينالية الطرفية العلاج. لوحظت كتلة القلب وبقاء القلب الشديد وانقطاع الانقباض وقد ينتج ذلك عن تحفيز العصب المبهم دون معارضة الاستجابة للأدوية المضادة للكولين لا تتغير.

C. التأثيرات التنفسية

تمثل تأثيرات الديكسميديتوميدين على الجهاز التنفسي في انخفاض طفيف إلى متوسط في حجم المد والجزر وتغير طفيف للغاية في معدل التنفس. ولا يتغير استجابة الجهاز التنفسي لثاني أكسيد الكربون. وعلى الرغم من أن التأثيرات التنفسية خفيفة، إلا أن انسداد مجرى الهواء العلوي نتيجة للتخدير أمر ممكن. بالإضافة إلى ذلك، يتمتع الديكسميديتوميدين بتأثير مهدئ تآزري عند دمج مع مهدئات منومة أخرى.

الاستخدامات السريرية والجرعات

يستخدم ديكسميديتوميدين بشكل أساسي للتخدير قصير المدى للمرضى الذين يتم إنعاشهم بالأنبوب أو التنفس الصناعي في وحدة العناية المركزة. وفي غرفة العمليات، يمكن استخدام ديكسميديتوميدين كمساعد للتخدير العام أو لتوفير التخدير، على سبيل المثال أثناء التثبيت الرغامي بالألياف الضوئية أثناء اليقظة أو التخدير الإقليمي. عند إعطائه أثناء التخدير العام، يقلل ديكسميديتوميدين (جرعة تحميل 05-1 ميكروجرام/كجم على مدى 10-15 دقيقة، تليها عملية تسريب 02-07 ميكروجرام/كجم/ساعة) من متطلبات الجرعة للمخدرات المستنشقة والحقن. قد يستفيد الاستيقاظ والانتقال إلى مرحلة ما بعد الجراحة من التأثيرات المهدئة والمسكنة التي ينتجها ديكسميديتوميدين دون تثبيط الجهاز التنفسي.

OPIOID ANALGESICS IN ANESTHESIA

المواد الأفيونية هي مواد مسكنة للألم وتختلف عن المخدرات العامة والمنومات. وحتى عند إعطاء جرعات عالية من المسكنات الأفيونية، لا يمكن منع التذكير بشكل موثوق ما لم يتم استخدام المواد المنومة مثل البنزوديازيبينات أيضًا. تُستخدم المسكنات الأفيونية بشكل روتيني لتحقيق تسكين الألم بعد الجراحة وأثناء الجراحة كجزء من نظام التخدير المتوازن كما هو موضح سابقًا (انظر التخدير الوريدي). يتم وصف علم الأدوية والاستخدام السريري لها بمزيد من التفصيل في الفصل 31

بالإضافة إلى استخدامها كجزء من نظام التخدير المتوازن، تم استخدام المواد الأفيونية بجرعات كبيرة مع جرعات كبيرة من البنزوديازيبينات لتحقيق حالة التخدير العام، وخاصة في المرضى الذين يعانون من احتياطي الدورة الدموية المحدود والذين يخضعون لجراحة القلب. عند تناولها بجرعات كبيرة، يمكن للمواد الأفيونية القوية مثل الفنتانيل أن تسبب تصلب جدار الصدر (والحنجرة) وبالتالي إضعاف التهوية الميكانيكية بشكل حاد. وعلاوة على ذلك، قد تؤدي الجرعات الكبيرة من المواد الأفيونية القوية إلى تسريع تطور التسامح وتعقيد إدارة الألم بعد الجراحة.

CURRENT CLINICAL PRACTICE

تتطلب ممارسة التخدير السريري دمج علم الأدوية والآثار الضارة المعروفة لهذه الأدوية القوية مع الحالة المرضية الفسيولوجية للمرضى الأفراد. تختبر كل حالة قدرة طبيب التخدير على إنتاج عمق التخدير المطلوب للسماح بإجراء الجراحة التوغلية وتحقيق ذلك بأمان على الرغم من المشاكل الطبية الكبرى المتكررة

AWARENESS DURING ANESTHESIA

كما هو موضح في هذا الفصل، تُستخدم العوامل الاستنشاقية والوريدية بمفردها أو بالاشتراك مع عوامل أخرى لتحريض تثبيط وظيفة الجهاز العصبي المركزي مما يسمح للمرضى بالخضوع لإجراءات مؤلمة. تتمثل مهمة طبيب التخدير في قياس شدة المنبه الضار وإعطاء الكمية المناسبة وتركيبه العوامل لجعل المريض غير مدرك للمنبه. أثناء التخدير الخفيف وحتى العميق، ليس من غير المألوف أن يتذكر المرضى بعض الأحداث



PREPARATIONS AVAILABLE*

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Desflurane	Suprane
Dexmedetomidine	Precedex
Diazepam	Generic, Valium
Droperidol	Generic, Inapsine
Enflurane	Enflurane, Ethrane
Etomidate	Generic, Amidate
Fospropofol	Lusedra
Halothane	Generic, Fluothane
Isoflurane	Generic, Forane, Terrell
Ketamine	Generic, Ketalar
Lorazepam	Generic, Ativan
Methohexital	Generic, Brevital
Midazolam	Generic, Versed
Nitrous oxide (gas, supplied in blue cylinders)	Generic
Propofol	Generic, Diprivan
Sevoflurane	Generic, Ultane
Thiopental	Pentothal

*See [Chapter 31](#) for names of opioid agents used in anesthesia.

إجابة دراسة الحالة

يعاني هذا المريض من مخاطر قلبية كامنة كبيرة ومن المقرر أن يخضع لجراحة كبرى مرهقة. يبدأ التخدير المتوازن بعوامل وريدية تسبب تغييرات طفيفة في ضغط الدم ومعدل ضربات القلب مثل جرعة مخفضة من البريوفول أو إيتوميديات، جنبًا إلى جنب مع مسكنات قوية مثل الفنتانيل (انظر الفصل 31) لمنع التحفيز غير المرغوب فيه لردود الفعل اللاإرادية. يمكن أن يتضمن الحفاظ على التخدير مخدرات استنشاقية تضمن فقدان الوعي وفقدان الذاكرة، وعوامل وريدية إضافية لتوفير مسكنات أثناء الجراحة وبعدها، وإذا لزم الأمر، أدوية حاصرة عصبية عضلية (انظر الفصل 27) لتحفيز استرخاء العضلات. يتم اختيار العامل (العوامل) المستنشقة بناءً على الرغبة في الحفاظ على انقباض عضلة القلب الكافي، وضغط الدم الجهازى، والنتاج القلي لتروية كافية للأعضاء الحرجة طوال العملية. إذا كان الألم الإقفاري للمريض مزمنًا وشديدًا، فقد يتم إعطاء جرعة منخفضة من الكيتامين للتحكم في الألم الإضافي. يمكن تحقيق الخروج السريع من التأثيرات المشتركة للأدوية المخدرة المختارة، والتي من شأنها تسهيل عودة المريض إلى الحالة الأساسية لوظيفة القلب والتنفس والعقل، من خلال فهم الخصائص الدوائية الحركية المعروفة للعوامل المخدرة كما هو موضح في هذا الفصل.

REFERENCES

Allaert SE et al: التعرض للتخدير في الثلث الأول من الحمل ونتائجه على الجنين. مراجعة. Acta Anaesthesiol Belg 200758:119؛ [PubMed: 17710900]

(المحرر): التخدير، الطبعة الثامنة. تشيرشل ليفينجستون، Miller RD 2015: الاستيعاب والتوزيع. في: Eger EI II:

فراجا م وآخرون: تأثير الأيزوفلوران والديسفلوران على الضغط داخل الجمجمة، وتروية المخ، واختلاف محتوى الأكسجين الشرياني الوريدي المخي لدى المرضى ذوي ثاني أكسيد الكربون الطبيعي المصابين بأورام المخ فوق الخيمة. التخدير 2003؛ 98: 1085 [PubMed: 12717129]

Fragen RJ: حقن الأدوية في التخدير. Lippincott Williams & Wilkins، 2005.

هيرشي ديركسين إس جيه وآخرون: الاتجاهات المستقبلية في أبحاث ارتفاع الحرارة الخبيث ورعاية المرضى. أنيسث أنالج 2011؛ 113: 1108. [PubMed: 21709147]

Mashour GA: آليات الانحدار من الأعلى إلى الأسفل لفقدان الوعي الناجم عن التخدير. Front Syst Neurosci 20148:1؛ [PubMed: 24478639]

O'Leary JD, Orser BA: التطور العصبي بعد التخدير العام عند الرضع. Lancet 2019;393:614. [PubMed: 30782331]

Oikkola KT, Ahonen J: الميذازولام وغيره من البنزوديازيبينات. Handb Exp Pharmacol 2008;182:335.

Reves JG et al: Intravenous anesthetics. In: Miller RD (editor): Anesthesia، الطبعة السابعة، Churchill Livingstone، 2010.

ريان إس إم، نيلسن سي جيه: إمكانية الاحتباس الحراري العالمي من خلال التخدير المستنشق: التطبيق على الاستخدام السريري. أنيسث أنالغ 2010؛ 111: 92. [PubMed: 20519425]

(المحررون): علم الأدوية Evers AS، Maze M: رودولف يو وآخرون: المهدئات ومضادات القلق ومضادات فقدان الذاكرة. في المخدرة: المبادئ الفسيولوجية والممارسة السريرية. تشيرشل ليفينجستون، 2004

(المحررون): علم الأدوية وعلم وظائف الأعضاء في Stoelting RK, Hillier SC في: Stoelting R, Hillier S: Barbiturates. ممارسة التخدير. Lippincott Williams & Wilkins، 2005.

Struys MMR et al: تاريخ التسريب المستهدف. Anesth Analg 2016;122:56. [PubMed: 26516804]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 26: التخدير الموضعي

مهتاب م. إبراهيم؛ تالي م. لارجنت ميلنز

CASE STUDY

دراسة الحالة

من المقرر أن تخضع امرأة تبلغ من العمر 67 عامًا لجراحة استبدال الركبة بالكامل. ما هي المواد المخدرة الموضعية الأكثر ملاءمة إذا تم إعطاء التخدير الجراحي باستخدام تقنية التخدير الشوكي أو فوق الجافية، وما هي المضاعفات المحتملة التي قد تنشأ عن استخدامها؟ ما هي المواد المخدرة الأكثر ملاءمة لتوفير مسكنات الألم بعد الجراحة من خلال قسطرة فوق الجافية أو قسطرة الأعصاب الطرفية؟

وبعبارة بسيطة، يشير التخدير الموضعي إلى فقدان الإحساس في منطقة محدودة من الجسم. ويتحقق ذلك من خلال تعطيل حركة الأعصاب الواردة من خلال تثبيط توليد النبضات أو انتشارها. وقد يجلب هذا الحصار معه تغييرات فسيولوجية أخرى مثل شلل العضلات وقمع ردود الفعل الجسدية أو الحشوية، وقد تكون هذه التأثيرات مرغوبة أو غير مرغوبة اعتمادًا على الظروف الخاصة. ومع ذلك، في معظم الحالات، يكون فقدان الإحساس، أو على الأقل تحقيق تسكين موضعي للألم، هو الهدف الأساسي.

على الرغم من أن التخدير الموضعي يستخدم غالبًا كمسكنات للألم، فإن قدرته على توفير فقدان كامل لجميع الوسائل الحسية هي السمة المميزة له. يجب أن يكون التباين مع التخدير العام واضحًا، ولكن ربما يكون من المفيد التأكيد على أنه في التخدير الموضعي يتم توصيل الدواء مباشرة إلى العضو المستهدف، ولا يخدم الدورة الدموية الجهازية إلا لتقليل أو إنهاء تأثيره. يمكن أيضًا إنتاج التخدير الموضعي بوسائل كيميائية أو فيزيائية مختلفة. ومع ذلك، في الممارسة السريرية الروتينية، يتم تحقيقه باستخدام مجموعة ضيقة إلى حد ما من المركبات، وعادة ما يكون التعافي عفويًا ويمكن التنبؤ به ودون آثار متبقية. يتمتع تطوير هذه المركبات بتاريخ غني (انظر المربع: التطور التاريخي للتخدير الموضعي)، يتخلله ملاحظات عرضية، وبدائيات متأخرة، وتطور مدفوع أكثر بمخاوف السلامة من التحسينات في الفعالية.

التطور التاريخي للتخدير الموضعي

ورغم أن خصائص الكوكايين المخدرة كانت معروفة منذ قرون، فقد يعتبر المرء الخامس عشر من سبتمبر/أيلول 1884 بمثابة "ميلاد التخدير الموضعي". واستناداً إلى العمل الذي قام به كارل كولر، فقد تم إثبات تأثير الكوكايين المخدر على القرنية قبل مؤتمر طب العيون في هايدلبرغ، والذي بشر ببداية عصر التخدير الموضعي الجراحي. ولكن للأسف، مع الاستخدام الواسع النطاق، جاء الاعتراف بالسمية الخطيرة للكوكايين على الجهاز العصبي المركزي والقلب، والتي جنباً إلى جنب مع إمكانية الإدمان، خففت من الحماس لهذا التطبيق. وكما علق المحقق الأول ماتيسون، "لقد حرم خطر النتائج غير المرغوب فيها هذا العقار الفريد من نوعه من الكثير من التأييد في أذهان العديد من الجراحين، وبالتالي حرّمهم من حليف قيم للغاية". ولأن الكوكايين كان معروفاً بأنه إستر حمض البنزويك، فقد ركز البحث عن بدائل للمخدر الموضعي على هذه الفئة من المركبات، مما أدى إلى تحديد البنزوكائين قبل وقت قصير من مطلع القرن الماضي. ومع ذلك، ثبت أن البنزوكائين له فائدة محدودة بسبب كرهه الشديد للماء، وبالتالي تم حصره في التخدير الموضعي، وهو الاستخدام الذي لا يزال يجد تطبيقاً محدوداً له في الممارسة السريرية الحالية. تم تقديم أول مخدر موضعي مفيد قابل للحقن، وهو البروكايين، بعد ذلك بفترة وجيزة بواسطة أينهورن، وكان هيكله بمثابة قالب لتطوير أكثر المخدرات الموضعية الحديثة استخدامًا. يمكن تقدير العناصر البنزوية الأساسية الثلاثة لهذه المركبات من خلال مراجعة الجدول 1-26: حلقة عطرية تمنح محبة للدهون؛ أمين ثالثي قابل للتأين، يمنح محبة للماء؛ وسلسلة وسيطة تربط بين هذه العناصر عبر رابط إستر أو أميد.

كان أحد القيود التي واجهها البروكايين هو قصر مدة تأثيره، وهو العيب الذي تم التغلب عليه مع إدخال التتركاين في عام 1928 ومن المؤسف أن التتركاين أظهر سمية كبيرة عند استخدامه في التخدير المحيطي عالي الحجم، مما أدى في النهاية إلى تقليل استخدامه الشائع في التخدير الشوكي. ويشترك كل من البروكايين والتتركاين في عيب آخر: حيث أدى ارتباطهما بالإستر إلى عدم الاستقرار، وخاصة في حالة البروكايين، كان يُعتقد أن الحمض العطري الحر الذي يتم إطلاقه أثناء تحلل الإستر للمركب الأصلي هو مصدر ردود الفعل التحسسية المتكررة نسبيًا.

لقد تمكن لوفغرين ولوندكفيست من التغلب على مشكلة عدم الاستقرار من خلال تقديم الليدوكاين في عام 1948. وكان الليدوكاين هو الأول في سلسلة من المخدرات الموضعية الأمانية التي ستسيطر على النصف الثاني من القرن العشرين. وكان لليدوكاين مدة عمل أطول (وأكثر ملاءمة) من البروكاين، وسمية جهازية أقل من التتراكاين. وحتى يومنا هذا، لا يزال من أكثر المخدرات تنوعًا واستخدامًا على نطاق واسع. ومع ذلك، فإن بعض التطبيقات تتطلب حجبًا أطول من ذلك الذي يوفره الليدوكاين، وهو فراغ دوائي تم ملؤه بإدخال البوبيفاكين، وهو مخدر أكثر محبة للدهون وأكثر قوة. لسوء الحظ، وجد أن البوبيفاكين لديه ميل أكبر للتأثيرات الكبيرة على التوصيل القلبي ووظيفته، والتي أثبتت في بعض الأحيان أنها مميتة. وقد أدى إدراك هذه الإمكانية للسمية القلبية إلى تغييرات في ممارسات التخدير، وأصبحت السمية الكبيرة نادرة بما يكفي لتبقى مخدرًا مستخدمًا على نطاق واسع في كل تقنية إقليمية تقريبًا في الممارسة السريرية الحديثة. ومع ذلك، فإن هذه السمية القلبية المتأصلة من شأنها أن (-) تدفع العمل التنموي الذي أدى إلى تقديم إضافتين إلى ترسانة التخدير، ليفيوففاكين وروبيفاكين. الأول هو إنانتيومير آخر، يشترك في هذا S(-) روبيفاكين، وهو إنانتيومير R(+). للبوبيفاكين، والذي لديه تقارب أقل لقنوات الصوديوم القلبية من نظيره التقارب المنخفض لقنوات الصوديوم القلبية، في حين يكون أقل قوة قليلًا من بوبيفاكين أو ليفيوففاكين. ومع ذلك، وعلى الرغم من تقارب القنوات المنخفض، خلصت لجنة استشارية حديثة للجمعية الأمريكية للتخدير الإقليمي إلى أنه في معظم البيئات السريرية، ربما يكون روبيفاكين وبوبيفاكين لهما سمية مماثلة عند إعطائهما على أساس متساوي الفعالية.

الجدول 1-26

بنية وخصائص بعض المخدرات الموضعية من مجموعة الإستر والأميد1

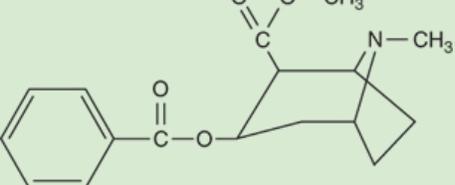
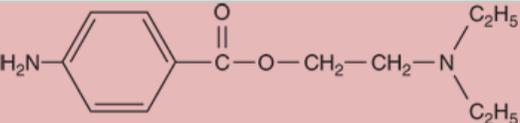
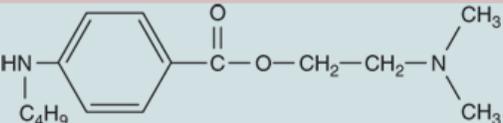
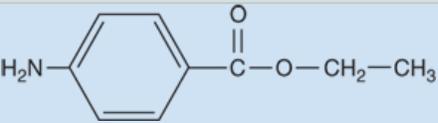
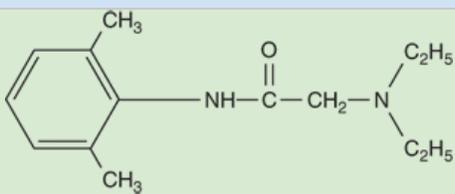
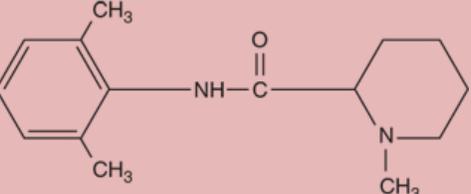
RECOMMENDED IMMUNIZATION OF ADULTS FOR TRAVEL

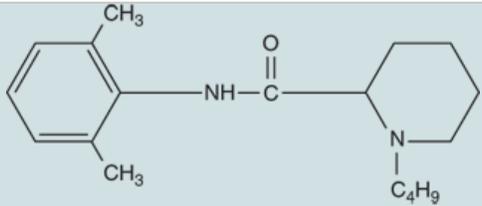
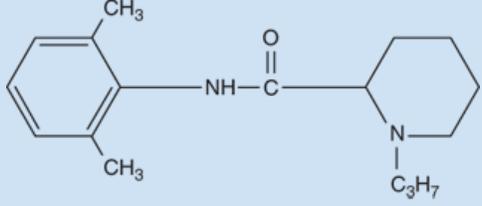
كما هو الحال مع أي عملية أخرى في مجال الرعاية الصحية، فإن كتابة الوصفة الطبية يجب أن تعتمد على سلسلة من الخطوات العقلانية على النحو التالي:

Structure	Potency (Procaine = 1)	Duration of Action
Esters		

إن الشركات المصنعة لا بد وأن تتحمل المسؤولية القانونية عن فشلها في الالتزام بالمعايير القائمة لإنتاج المواد البيولوجية. ولكن في ظل الأجواء القضائية الحالية في الولايات المتحدة، فإن رفع دعاوى المسؤولية الضخمة من قِبَل الضحايا الذين لا مفر منهم إحصائياً بسبب ممارسات الصحة العامة الجيدة قد دفع العديد من الشركات المصنعة إلى التخلي عن جهودها الرامية إلى تطوير وإنتاج عوامل علاجية منخفضة الربح ولكنها ذات قيمة طبية مثل اللقاحات. ولأن استخدام وبيع هذه المنتجات يخضعان لمراجعة دقيقة وموافقة من قِبَل هيئات حكومية مثل اللجنة الاستشارية للجراح العام بشأن ممارسات التحصين وإدارة الغذاء والدواء الأمريكية، فإن المسؤولية الصارمة عن المنتج " (المسؤولية دون خطأ) قد تكون معياراً قانونياً غير مناسب للتطبيق عندما يتعلق الأمر بتفاعلات نادرة للمواد البيولوجية، التي يتم إنتاجها وإدارتها وفقاً لإرشادات الحكومة

RATIONAL PRESCRIBING

Cocaine		2	Medium
Procaine (Novocain)		1	Short
Tetracaine (Pontocaine)		16	Long
Benzocaine		Surface use only	
Amides			
Lidocaine (Xylocaine)		4	Medium
Mepivacaine (Carbocaine, Isocaine)		2	Medium

		<p>Bupivacaine (Marcaine), Levobupivacaine (Chirocaine)</p>		16	Long		
		<p>Ropivacaine (Naropin)</p>		16	Long		

تتوفر أنواع كيميائية أخرى بما في ذلك الإيثرات (براموكسين)، والكيتونات (ديكلونين)، ومشتقات الفينيتيدين (فيناكين)1

لم يتم العثور على البيانات2

BASIC PHARMACOLOGY OF LOCAL ANESTHETICS

كيمياء

تتكون أغلب عوامل التخدير الموضعي من مجموعة محبة للدهون (مثل حلقة عطرية) متصلة بسلسلة وسيطة عبر إستر أو أميد بمجموعة قابلة للتأين (مثل أمين ثالثي) (الجدول 1-26). بالإضافة إلى الخصائص الفيزيائية العامة للجزيئات، ترتبط التكوينات الفراغية الكيميائية المحددة باختلافات في قوة المتماكبات الفراغية (مثل ليفوبوبيفاكين وروبيفاكين). ولأن الروابط الإستيرية أكثر عرضة للتحلل المائي من الروابط الأميدية، فإن مدة عمل الإسترات عادة ما تكون أقصر

إن المخدرات الموضعية عبارة عن قواعد ضعيفة وعادة ما تكون متاحة سريريًا كملاح لزيادة قابلية الذوبان والاستقرار. توجد في الجسم إما كقاعدة غير مشحونة أو كأيون (انظر الفصل 1، قسم تأين الأحماض الضعيفة والقواعد الضعيفة). يتم التحكم في النسب ودرجة حموضة سوائل الجسم وفقًا لمعادلة هندرسون هاسلبالخ، والتي يمكن التعبير عنها pKa النسبية لهذين الشكلين من خلال:

$$\text{pKa} = \frac{[\text{الحمض المترافق}]}{[\text{القاعدة}]} - \log 1 = 0$$

ويتبقى، إذا كان تركيز القاعدة والحمض المترافق متساويًا، فإن الجزء الثاني من الجانب الأيمن من المعادلة يسقط، حيث

$$\text{pKa} = \text{الرقم الهيدروجيني (عندما يكون تركيز القاعدة = تركيز الحمض المترافق)}$$

طريقة فعالة للنظر في ميل المركبات إلى الوجود في شكل مشحون أو غير مشحون، أي أنه كلما انخفض pKa وبالتالي، يمكن اعتبار لمعظم مواد التخدير الموضعية pKa زادت النسبة المئوية للقواعد الضعيفة غير المشحونة عند درجة حموضة معينة. ولأن pKa يتراوح بين 75 و90، فإن الشكل الكاتيوني المشحون سيشكل النسبة المئوية الأكبر عند درجة حموضة فسيولوجية. والاستثناء الصارخ حوالي 35، وبالتالي يوجد فقط كقاعدة غير متأينة في ظل الظروف الفسيولوجية الطبيعية pKa هو البنزوكائين، الذي يبلغ

إن قضية التأين هذه ذات أهمية بالغة لأن الشكل الكاتيوني هو الأكثر نشاطًا في موقع المستقبل. ومع ذلك، فإن القصة أكثر تعقيدًا بعض الشيء، لأن موقع المستقبل للمخدرات الموضعية يقع عند الدهليز الداخلي لقناة الصوديوم، والشكل المشحون للمخدر يخترق الأغشية البيولوجية بشكل سيئ. وبالتالي، فإن الشكل غير المشحون مهم لاختراق الخلايا. بعد اختراق السيتوبلازم، يؤدي التوازن إلى تكوين الكاتيون المشحون وربطه بقناة الصوديوم، وبالتالي إنتاج تأثير سريري (الشكل 1-26). قد يصل الدواء أيضًا إلى المستقبل جانبيًا

من خلال ما يسمى بالمسار الكاره للماء. وكننتيجة سريرية، تكون المخدرات الموضعية أقل فعالية عندما يتم حقنها في الأنسجة المصابة. لأن الرقم الهيدروجيني المنخفض خارج الخلية يفضل الشكل المشحون، مع توفر كمية أقل من القاعدة المحايدة للانتشار عبر الغشاء وعلى العكس من ذلك، فإن إضافة البيكربونات إلى مخدر موضعي - وهي استراتيجية تستخدم أحياناً في الممارسة السريرية - من شأنها أن ترفع التركيز الفعال للشكل غير المؤين وبالتالي تقصير وقت بدء تأثير الحصار الإقليمي

الشكل 1-26

مخطط تخطيطي يصور مسارات التخدير الموضعي إلى مواقع المستقبلات. يوجد التخدير خارج الخلية في حالة توازن بين الأشكال المشحونة وغير المشحونة. يخترق الكاتيون المشحون الأغشية الدهنية بشكل سيء؛ وبالتالي يتم الوصول داخل الخلايا عن طريق مرور الشكل غير المشحون. يؤدي إعادة التوازن داخل الخلايا إلى تكوين الأنواع المشحونة الأكثر نشاطاً، والتي ترتبط بالمستقبل عند الدهليز الداخلي لقناة الصوديوم. قد يحصل التخدير أيضاً على الوصول بشكل أكثر مباشرة عن طريق الانتشار جانبياً داخل الغشاء (المسار الكاره للماء).
حركية الدواء

عندما تستخدم المخدرات الموضعية للتخدير الموضعي والمحيطي والمركزي العصبي المحوري. وهي التطبيقات السريرية الأكثر شيوعاً. فإن الامتصاص والتوزيع والإخراج الجهازية لا يخدمان إلا في تقليل أو إنهاء تأثيرهما. وبالتالي فإن الحركية الدوائية الكلاسيكية تلعب دوراً أقل من دورها في العلاج الجهازية، ولكنها تظل مهمة بالنسبة لمدى فعالية المخدر وحاسمة في تطور الآثار الجانبية المحتملة، وخاصة السمية القلبية والجهاز العصبي المركزي

تم تلخيص بعض الخصائص الدوائية الحركية لمخدرات الأמיד الموضعية المستخدمة بشكل شائع في الجدول 2-26. لم تتم دراسة الحركية الدوائية لمخدرات الأמיד الموضعية القائمة على الإستر على نطاق واسع بسبب تحللها السريع في البلازما (نصف عمر الإخراج (دقيقة <1)

الجدول 2-26

الخصائص الدوائية للعديد من المخدرات الموضعية الأמידية

Agent	t _{1/2} Distribution (min)	t _{1/2} Elimination (h)	V _{dss} (L)	CL (L/min)
Bupivacaine	28	3.5	72	0.47
Lidocaine	10	1.6	91	0.95
Mepivacaine	7	1.9	84	0.78
Prilocaine	5	1.5	261	2.84
Ropivacaine	23	4.2	47	0.44

حجم التوزيع في حالة مستقرة لكل 70 كجم من وزن الجسم، V_{dss} التصفية؛ CL،

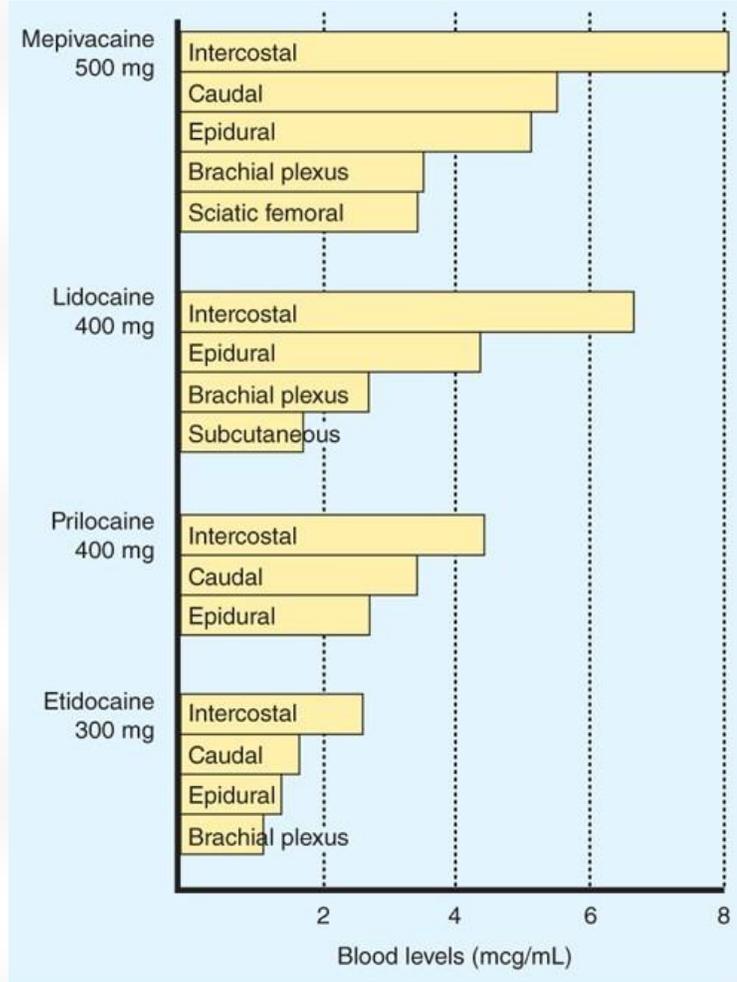
أ. الامتصاص

يتم تحديد الامتصاص الجهازى للمخدر الموضعي المحقون من موقع الإعطاء من خلال عدة عوامل، بما في ذلك الجرعة، وموقع الحقن، وارتباط الدواء بالأنسجة، وتدفق الدم في الأنسجة المحلية، واستخدام مضيق للأوعية الدموية (على سبيل المثال الأدرينالين)، والخصائص الفيزيائية والكيميائية للدواء نفسه. إن المواد المخدرة التي تذوب في الدهون بشكل أكبر تكون أكثر فعالية بشكل عام، ولها مدة تأثير أطول، وتستغرق وقتاً أطول لتحقيق تأثيرها السريري. كما أن الارتباط المكثف بالبروتينات يعمل على زيادة مدة التأثير.

يؤدي تطبيق مخدر موضعي على منطقة ذات أوعية دموية عالية مثل الغشاء المخاطي للقصبة الهوائية أو الأنسجة المحيطة بالأعصاب بين الأضلاع إلى امتصاص أسرع وبالتالي مستويات دم أعلى مما لو تم حقن المخدر الموضعي في أنسجة ضعيفة التروية مثل الدهون تحت الجلد. عند استخدامه في حالات حصار التوصيل الرئيسية، ستختلف مستويات الذروة في المصل وفقاً لموقع الحقن، المحدد، حيث تكون حصار الأضلاع من بين أعلى المستويات والعرق النسا والفخذ من بين الأقل (الشكل 2-26). عندما يتم استخدام قابضات الأوعية الدموية مع التخدير الموضعي، فإن الانخفاض الناتج في تدفق الدم يعمل على تقليل معدل الامتصاص الجهازى وبالتالي يقلل من مستويات الذروة في المصل. يكون هذا التأثير أكثر وضوحاً بشكل عام مع التخدير الأقصر تأثيراً والأقل قوة وأقل قابلية للذوبان في الدهون.

الشكل 2-26

مقارنة مستويات الذروة في الدم للعديد من عوامل التخدير الموضعي بعد الحقن في مواقع تشريحية مختلفة. (نُشرت هذه المقالة في جرون وستراتون، كوفينو بي دي، فاسالز إتش جي: المخدرات الموضعية: آلية العمل في الاستخدام السريري، حقوق الطبع والنشر) (إلسيفير، 1976)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

ب. التوزيع

1. محلي

وبما أن المخدر الموضعي يُحقن عادة مباشرة في موقع العضو المستهدف، فإن التوزيع داخل هذا الحيز يلعب دورًا أساسيًا فيما يتعلق بتحقيق التأثير السريري. على سبيل المثال، يتم تخفيف المخدر الذي يتم توصيله إلى الحيز تحت العنكبوتية باستخدام السائل وسيتم نمط التوزيع على مجموعة من العوامل، من بين أهمها الجاذبية النوعية بالنسبة لسائل النخاع الشوكي (CSF) النخاعي وموضع المريض. تُسمى المحاليل عالية الضغط، ومتساوية الضغط، وقليلة الضغط، وسوف تنزل على التوالي، أو تظل ثابتة نسبيًا، أو تصعد، داخل الحيز تحت العنكبوتية بسبب الجاذبية عندما يجلس المريض في وضع مستقيم. استشهدت مراجعة وتحليل الأدبيات ذات الصلة بـ 25 عاملاً تم استدعاؤها كمحددات لانتشار المخدر الموضعي في السائل النخاعي، والتي يمكن تصنيفها على نطاق واسع على أنها خصائص محلول التخدير، ومكونات السائل النخاعي، وخصائص المريض، وتقنيات الحقن. تنطبق اعتبارات مماثلة إلى حد ما على الكتل فوق الجافية والمحيطية.

2. نظامي

إن مستويات الدم القسوى التي يتم الوصول إليها أثناء التخدير التوصيلي الرئيسي سوف تتأثر بشكل طفيف بتركيز المخدر أو سرعة الحقن. ويمكن تقريب توزيع هذه العوامل بشكل جيد من خلال نموذج مكون من حجتين. تعكس المرحلة ألفا الأولية التوزيع السريع في الدم والأعضاء عالية التروية (مثل المخ والكبد والقلب والكلى)، والتي تتميز بانخفاض حاد في التركيز. يتبع ذلك مرحلة بيتا أبطأ في الانخفاض تعكس التوزيع في الأنسجة الأقل تروية (مثل العضلات والأمعاء)، وقد تفترض معدل انخفاض خطي تقريبًا. تتأثر السمية المحتملة للمخدرات الموضعية بالتأثير الوقائي الذي توفره الامتصاص بواسطة الرئتين، والتي تعمل على تخفيف التركيز الشرياني، على الرغم من أن المسار الزمني وحجم هذا التأثير لم يتم توصيفهما بشكل كافٍ.

ج. الأيض والإخراج

تتحول المخدرات الموضعية إلى مستقلبات أكثر قابلية للذوبان في الماء في الكبد (نوع الأמיד) أو في البلازما (نوع الإستر)، والتي تفرز في البول. ونظرًا لأن المخدرات الموضعية في الشكل غير المشحون تنتشر بسهولة عبر الأغشية الدهنية، فإن إفراز الشكل المحايد في البول يكون قليلًا أو لا يحدث على الإطلاق. تعمل حموضة البول على تعزيز تآين قاعدة الأمين الثالثة إلى الشكل المشحون الأكثر قابلية للذوبان في الماء، مما يؤدي إلى إخراج أسرع. يتم تحليل المخدرات الموضعية من النوع الإستر بسرعة كبيرة في الدم عن طريق تداول البوتيريل كولينستريز إلى مستقلبات غير نشطة. على سبيل المثال، تكون أعمار النصف للبروكايين والكوروبروكايين في البلازما أقل من دقيقة. ومع ذلك، قد تتراكم التركيزات المفرطة في المرضى الذين يعانون من انخفاض أو غياب تحليل البلازما الثانوي لكولينستريز البلازما غير النمطي.

تخضع مخدرات الأמיד الموضعية لعملية تحول حيوي معقدة في الكبد، والتي تشمل الهيدروكسيل وإزالة الألكلة بواسطة إنزيمات السيتوكروم بي 450 الميكروسومية في الكبد. هناك تباين كبير في معدل التمثيل الغذائي للكبد للمركبات الأמידية الفردية، مع بريلوكاين (الأسرع) < ليدوكاين < ميبيفاكين < روبيفاكين ≈ بوبيفاكين وليفوبوبيفاكين (الأبطأ). ونتيجة لذلك، من المرجح أن تحدث السمية من مخدرات الأמיד الموضعية في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد. على سبيل المثال، قد يزيد متوسط عمر النصف للإزالة

إلى أكثر من 6 ساعات في المرضى الذين يعانون من أمراض (انظر الجدول 2-26، $t\frac{1}{2}$) لليدوكائين من 16 ساعة في المرضى العاديين الكبد الشديدة. يتم استقلاب العديد من الأدوية الأخرى المستخدمة في التخدير بواسطة نفس إنزيمات بي 450، وقد يؤدي الإغناء المصاحب لهذه الأدوية المتنافسة إلى إبطاء عملية التمثيل الغذائي الكبدي للمخدرات الموضعية. كما يمكن توقع انخفاض التخلص الكبدي من المخدرات الموضعية لدى المرضى الذين يعانون من انخفاض تدفق الدم الكبدي. على سبيل المثال، يكون التخلص الكبدي من الليدوكائين لدى المرضى الذين يتم تخديرهم بمخدرات متطايرة (والتي تقلل من تدفق الدم الكبدي) أبطأ من المرضى الذين يتم تخديرهم بتقنيات التخدير الوريدي. كما قد يحدث تأخر في التمثيل الغذائي بسبب ضعف تدفق الدم الكبدي لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب.

الديناميكية الدوائية

أ. آلية العمل

1. إمكانات الغشاء

الآلية الأساسية لعمل التخدير الموضعي هي حصار قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي (انظر الشكل 1-26). يحافظ الغشاء القابل للإثارة للمحاور العصبية، مثل غشاء العضلة القلبية (انظر الفصل 14) وأجسام الخلايا العصبية (انظر الفصل 21)، على جهد غشائي ساكن يتراوح بين 90- إلى 60 ملي فولت. أثناء الإثارة، تفتح قنوات الصوديوم، ويؤدي تيار صوديوم سريع إلى الداخل إلى استقطاب الغشاء بسرعة نحو جهد توازن الصوديوم (+40 ملي فولت). ونتيجة لعملية الاستقطاب هذه، تغلق قنوات الصوديوم (تتعطل) وتفتح قنوات البوتاسيوم. يعمل التدفق الخارجي للبوتاسيوم على إعادة الاستقطاب الغشاء نحو جهد توازن البوتاسيوم (حوالي -95 ملي فولت)؛ وتعيد إعادة الاستقطاب قنوات الصوديوم إلى حالة الراحة مع وقت استرداد مميز يحدد فترة المقاومة. يتم الحفاظ على التدرجات الأيونية عبر الغشاء بواسطة مضخة الصوديوم. تتشابه هذه التدفقات الأيونية مع تلك الموجودة في عضلة القلب، ولكنها أبسط منها، كما أن التخدير الموضعي له تأثيرات مماثلة في كلا الأنسجة

2. أشكال قنوات الصوديوم

تتكون كل قناة صوديوم من وحدة ألفا واحدة تحتوي على مسام مركزية موصلة للأيونات مرتبطة بوحدة بيتا الإضافية. وحدة ألفا المكونة للمسام كافية بالفعل للتعبير الوظيفي، لكن حركية واعتماد الجهد على بوابات القناة يتم تعديلها بواسطة وحدة بيتا. تم تحديد مجموعة متنوعة من قنوات الصوديوم المختلفة عن طريق التسجيل الكهربائي الفيزيولوجي، ثم عزلها واستنساخها، في حين سمح التحليل الطيفي بتحديد المكونات الأساسية لموقع ربط المخدر الموضعي. تم تحديد تسعة أعضاء من عائلة الثدييات من قنوات حيث يمثل الرمز الكيميائي الأيون الأساسي، ويشير الرمز السفلي إلى Nav11-Nav19 الصوديوم وتصنيفها على هذا النحو على أنها المنظم الفسيولوجي (في هذه الحالة الجهد)، ويشير الرقم الأولي إلى الجين، ويشير الرقم الذي يلي النقطة إلى الشكل المتماثل المعين

ترتبط السموم البيولوجية مثل الباتراكوتوكسين والأكونيتين والفيرايريدين وبعض سموم العقارب بالمستقبلات داخل القناة وتمنع (TTX) تعطيلها. ويؤدي هذا إلى تدفق مطول للصوديوم عبر القناة وإزالة استقطاب الجهد الساكن. وللسمين البحريين تيتروودوتوكسين وساكسيتوكسين تأثيرات سريرية تشبه إلى حد كبير تلك التي تحدثها المخدرات الموضعية (أي منع التوصيل دون تغيير في الجهد الساكن). ومع ذلك، وعلى النقيض من المخدرات الموضعية، يقع موقع ارتباط السم بالقرب من السطح خارج الخلية. وتختلف والتصنيف الفرعي بناءً على هذه الحساسية الدوائية له آثار فسيولوجية وعلاجية مهمة. ستة من TTX حساسية هذه القنوات ل وتثير. (TTXR) في حين أن ثلاث قنوات مقاومة، (TTXS) القنوات المذكورة أعلاه حساسة لتركيز النانومول من هذا السم البيولوجي مثل هذه الاختلافات، جنبًا إلى جنب مع توزيعها العصبي المتغير، إمكانية استهداف مجموعات فرعية عصبية محددة. تتمتع هذه المعالجة المسكنة الدقيقة بالقدرة النظرية على توفير تسكين فعال للألم، مع الحد من التأثيرات الضارة الكبيرة التي تنتجها حاصرات قنوات الصوديوم غير المحددة

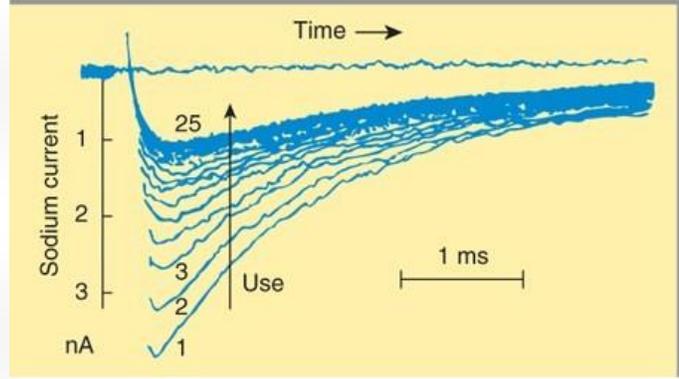
،عندما يتم تطبيق تركيبات متزايدة تدريجيًا من مخدر موضعي على الألياف العصبية، تزداد عتبة الإثارة، ويتباطأ توصيل النبضات وينخفض معدل ارتفاع جهد الفعل، وتنخفض سعة جهد الفعل، وأخيرًا، يتم إلغاء القدرة على توليد جهد الفعل تمامًا. تنشأ هذه التأثيرات التدريجية من ارتباط المخدر الموضعي بمزيد من قنوات الصوديوم. إذا تم حظر تيار الصوديوم على طول حرج من العصب فإن الانتشار عبر المنطقة المسدودة لم يعد ممكنًا. في الأعصاب الميالينية، يبدو أن الطول الحرج يتراوح بين عقدتين إلى ثلاث عقد من عقد رانفييه. عند الحد الأدنى للجرعة المطلوبة لمنع الانتشار، لا يتغير جهد الراحة بشكل كبير

إن حصار قنوات الصوديوم بواسطة أغلب مواد التخدير الموضعي يعتمد على الجهد والوقت: فالقنوات في الحالة المستقرة، والتي تسود عند إمكانات غشائية أكثر سلبية، لديها تقارب أقل بكثير لمواد التخدير الموضعي مقارنة بالقنوات المنشطة (الحالة المفتوحة) والقنوات غير المنشطة، والتي تسود عند إمكانات غشائية أكثر إيجابية (انظر الشكل 10-14). لذلك، فإن تأثير تركيز معين من الدواء يكون أكثر وضوحًا في المحاور سريعة الإطلاق منه في الألياف الساكنة (الشكل 3-26). بين إمكانات الفعل المتعاقبة، سوف يتعافى جزء من قنوات الصوديوم من حصار التخدير الموضعي (انظر الشكل 10-14). يكون التعافي من الحصار الناجم عن المخدرات أبطأ بمقدار 10-1000 مرة من تعافي القنوات من الخمول الطبيعي (كما هو موضح للغشاء القلبي في الشكل 14-4). ونتيجة لذلك، تطول فترة المقاومة ويوصل العصب إمكانات فعل أقل

الشكل 3-26

تأثير النشاط المتكرر على حجب تيار الصوديوم الناتج عن التخدير الموضعي في المحور العصبي الميالين. تم تطبيق سلسلة من 25 نبضة، وتم فرض تيارات الصوديوم الناتجة (الانحرافات إلى الأسفل). لاحظ أن التيار الناتج عن النبضات انخفض بسرعة من النبضة الأولى إلى النبضة الخامسة والعشرين. أدت فترة الراحة الطويلة بعد السلسلة إلى التعافي من الحجب، ولكن يمكن إعادة الحجب

آلية التثبيط المعتمد على التردد لتيارات Courtney KR: أعيد إنتاجه بإذن من) nanoamperes، nA. بواسطة سلسلة لاحقة
(؛ 195 (2): GE. J Pharmacol Exp Ther. 1975236-225) الصوديوم في العصب الميالين للضفدع بواسطة مشتق الليدوكائين



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

يؤدي ارتفاع الكالسيوم خارج الخلية جزئياً إلى إعاقة تأثير التخدير الموضعي بسبب الزيادة الناجمة عن الكالسيوم في الجهد السطحي على

الغشاء (الذي يفضل حالة الراحة منخفضة الألفة). وعلى العكس من ذلك، فإن الزيادة في البوتاسيوم خارج الخلية تعمل على استقطاب جهد الغشاء وتفضل الحالة غير النشطة، مما يعزز تأثير التخدير الموضعي

4. تأثيرات أخرى

ترتبط المخدرات الموضعية المستخدمة حالياً بقناة الصوديوم بألفة منخفضة وخصوصية ضعيفة، وهناك العديد من المواقع الأخرى التي تكون ألفتها فيها مماثلة تقريباً لألفتها لربط قناة الصوديوم. وبالتالي، عند التركيزات ذات الصلة سريرياً، تكون المخدرات الموضعية، نشطة بشكل محتمل في عدد لا يحصى من القنوات الأخرى (مثل البوتاسيوم والكالسيوم)، والإنزيمات (مثل أدنينيلات سيكليز ونيوركينين 1، HT3 وبروتين ج المقترن، و 5، [NMDA] و كارنيتين أسيل كارنيتين ترانزولوكاس)، والمستقبلات (مثل ن ميثيل داسبرينات يبدو أن الدور الذي تلعبه مثل هذه التأثيرات المساعدة في تحقيق التخدير الموضعي مهم ولكنه غير مفهوم. [P] مستقبل المادة] جيداً. علاوة على ذلك، من المرجح أن تكون التفاعلات مع هذه المواقع الأخرى هي الأساس للعديد من الاختلافات بين المخدرات الموضعية فيما يتعلق بالتأثيرات التخديرية (مثل الحصار التفاضلي) والسموم التي لا تتوازي مع قوة التخدير، وبالتالي لا يتم تفسيرها بشكل كافٍ فقط من خلال حصار قناة الصوديوم ذات الجهد الكهربائي

إن تأثير التخدير الموضعي المتداول في مثل هذه المواقع المتنوعة يمارس العديد من التأثيرات، بعضها يتجاوز السيطرة على الألم، بما في ذلك بعض التأثيرات التي قد تكون مفيدة أيضاً. على سبيل المثال، هناك أدلة تشير إلى أن تخفيف استجابة الإجهاد وتحسين النتائج الجراحية التي قد تحدث مع التخدير فوق الجافية تتبع جزئياً من تأثير المخدر الذي يتجاوز حجب قناة الصوديوم. كما تظهر التخدير

الموضعي المتداول تأثيرات مضادة للتخثر، بما في ذلك التأثير على التخثر وتجمع الصفائح الدموية والدورة الدموية الدقيقة، فضلاً عن تعديل الالتهاب.

B. خصائص التخدير الموضعي وبنيته ونشاطه

إن المخدرات الموضعية الأصغر حجماً والأكثر حلاً للدهون لها معدل تفاعل أسرع مع مستقبل قناة الصوديوم. وكما ذكرنا سابقاً، فإن الفعالية ترتبط أيضاً بشكل إيجابي بذوبان الدهون. إن الليدوكائين والبروكائين والمبيفاكين أكثر قابلية للذوبان في الماء من التيتراكائين والبوبيفاكين والروببفاكين. والعوامل الأخيرة أكثر فعالية ولها مدة أطول من تأثير التخدير الموضعي. كما ترتبط هذه المخدرات الموضعية طويلة المفعول بالبروتينات على نطاق أوسع ويمكن إزاحتها من مواقع الارتباط هذه بواسطة أدوية أخرى مرتبطة بالبروتين (-S) أكثر فعالية قليلاً من أيزومر (+R) وفي حالة العوامل النشطة بصرياً (على سبيل المثال، البوبيفاكين)، يمكن عادةً إظهار أن أيزومر (ليفوبببفاكين).

C. العوامل العصبية المؤثرة على الكتلة

1. كتلة تفاضلية

وبما أن التخدير الموضعي قادر على حجب جميع الأعصاب، فإن تأثيره لا يقتصر على فقدان الإحساس المرغوب به من مواقع المنبهات، الضارة (المؤلمة). فمع تقنيات التخدير العصبي المركزي (العمود الفقري أو فوق الجافية)، قد يضعف الشلل الحركي النشاط التنفسي وقد يعزز حصار العصب اللاإرادي انخفاض ضغط الدم. وعلاوة على ذلك، في حين أن الشلل الحركي قد يكون مرغوباً فيه أثناء الجراحة، فقد يكون عيباً في حالات أخرى. على سبيل المثال، قد يحد ضعف الحركة الذي يحدث نتيجة للتخدير فوق الجافية أثناء المخاض التوليدي من قدرة المريضة على الضغط (أي "الدفع") أثناء الولادة. وعلى نحو مماثل، عند استخدامه لتسكين الآلام بعد الجراحة، قد يعيق الضعف القدرة على المشي دون مساعدة ويشكل خطر السقوط، في حين قد يتداخل الحصار اللاإرادي المتبقي مع وظيفة المثانة، مما يؤدي إلى احتباس البول والحاجة إلى قسطرة المثانة. هذه القضايا إشكالية بشكل خاص في وضع الجراحة الخارجية (في نفس اليوم)، والتي تمثل نسبة متزايدة باستمرار من أحمال العمليات الجراحية

2. القابلية الجوهرية للألياف العصبية

تختلف الألياف العصبية بشكل كبير في قابليتها للحصار المخدر الموضعي. وقد تم تعليمها تقليدياً، ولا يزال يتم الاستشهاد بها كثيراً، أن التخدير الموضعي يفضل حجب الألياف ذات القطر الأصغر أولاً لأن المسافة التي يمكن لهذه الألياف من خلالها نشر نبضة كهربائية بشكل سلبي تكون أقصر. ومع ذلك، يتم حجب نسبة متغيرة من الألياف الكبيرة قبل اختفاء مكون الألياف الصغيرة من جهد الفعل المركب. والأمر الأكثر بروزاً هو أن الأعصاب الميالينية تميل إلى الانسداد قبل الأعصاب غير الميالينية ذات القطر نفسه. على سبيل غير الميالينية الأصغر حجماً والتي تشارك في نقل الألم (الجدول 2-3) قبل العقدة قبل ألياف B المثال، يتم حجب ألياف

الحجم النسبي وحساسية أنواع مختلفة من الألياف العصبية للتخدير الموضعي.

Fiber Type	Function	Diameter (μm)	Myelination	Conduction Velocity (m/s)	Sensitivity to Block
Type A					
Alpha	Proprioception, motor	12–20	Heavy	70–120	+
Beta	Touch, pressure	5–12	Heavy	30–70	++
Gamma	Muscle spindles	3–6	Heavy	15–30	++
Delta	Pain, temperature	2–5	Heavy	5–25	+++
Type B	Preganglionic autonomic	<3	Light	3–15	++++
Type C					
Dorsal root	Pain	0.4–1.2	None	0.5–2.3	++++
Sympathetic	Postganglionic	0.3–1.3	None	0.7–2.3	++++

هناك عامل مهم آخر يكمن وراء الحصار التفاضلي ينبع من آلية عمل التخدير الموضعي المعتمدة على الحالة والاستخدام. يكون الحصار بواسطة هذه الأدوية أكثر وضوحًا عند ترددات أعلى من الاستقطاب. تتميز الألياف الحسية (الألمية) بمعدل إطلاق مرتفع تشارك في نقل A و C ومدة عمل طويلة نسبيًا. تنطلق الألياف الحركية بمعدل أبطأ ولها مدة عمل أقصر. نظرًا لأن ألياف دلتا من النوع الألم عالي التردد، فقد تؤدي هذه الخاصية إلى حصار هذه الألياف في وقت مبكر وبتراكيز أقل من التخدير الموضعي. يتطلب التأثير المحتمل لمثل هذه التأثيرات تفسيرًا حذرًا للتجارب غير الفسيولوجية التي تقيم قابلية الأعصاب الجوهرية لحصار التوصيل بواسطة التخدير الموضعي.

3. الترتيب التشريحي

بالإضافة إلى تأثير الضعف الجوهرى للتخدير الموضعي، فإن التنظيم التشريحي لحزمة الأعصاب الطرفية قد يؤثر على بداية وحساسية مكوناتها. وكما قد يتوقع المرء بناءً على ضرورة ربط الألياف الحسية القريبة بجذع العصب أخيرًا، فإن اللب سيحتوي على ألياف حسية

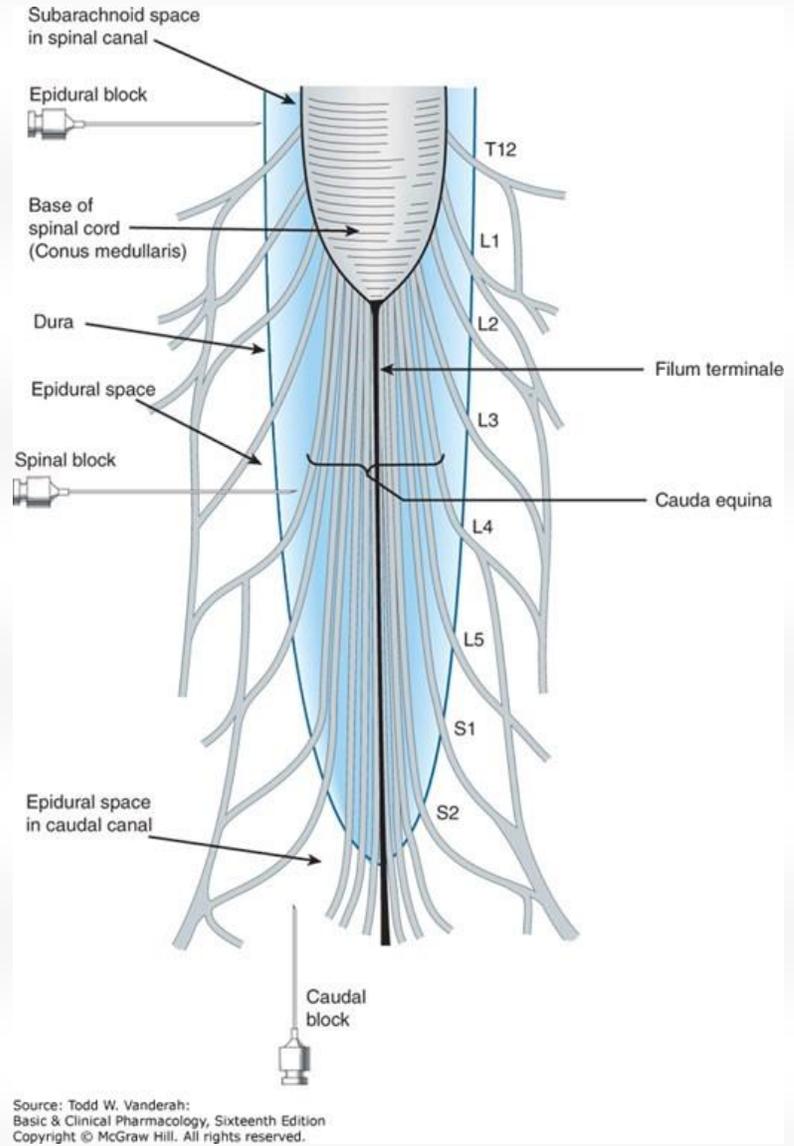
تعصب المواقع الأكثر بعدًا. وبالتالي فإن التخدير الموضوع خارج حزمة الأعصاب سيصل إلى الألياف القريبة الموجودة في الجزء الخارجي من الحزمة ويخدرها أولاً، وسيحدث التخدير الحسي بالتسلسل من القريب إلى البعيد.

CLINICAL PHARMACOLOGY OF LOCAL ANESTHETICS

يمكن أن توفر التخدير الموضعي تسكينًا فعالاً للغاية في مناطق محددة جيدًا من الجسم. تشمل أكثر طرق الإعطاء شيوعًا التطبيق الموضعي (على سبيل المثال، الغشاء المخاطي للأنف)، أو التسلسل في موقع الجرح أو الشق، أو الحقن في محيط النهايات العصبية الطرفية أو جذوع الأعصاب الرئيسية، أو الحقن في الفراغات فوق الجافية أو تحت العنكبوتية المحيطة بالحبل الشوكي (الشكل 26-4). بالإضافة إلى ذلك، شهدت الممارسة السريرية الحديثة تطوير الكتل الجذعية التي تستهدف المستويات اللفافية (على سبيل 4)، المثال، العضلة المستعرضة للبطن أو العضلة المنتصبة للعمود الفقري)، فضلاً عن التوسع في استخدام التخدير الموضعي بالتسلسل. وخاصة في إطار عملية استبدال المفصل بالكامل.

الشكل 26-4

مخطط تخطيطي للمواقع النموذجية لحقن التخدير الموضعي في القناة الشوكية وحولها. عندما يتم حقن التخدير الموضعي خارج الجافية، يشار إلى ذلك باسم التخدير فوق الجافية. التخدير الذنبى هو نوع معين من التخدير فوق الجافية حيث يتم إدخال إبرة في القناة الذنبية عبر الفجوة العجزية. تُعرف الحقن حول الأعصاب الطرفية باسم التخدير حول الأعصاب (على سبيل المثال، التخدير حول الفقرات). وأخيرًا، يُشار إلى الحقن في السائل النخاعي في الحيز تحت العنكبوتية (داخل القراب) باسم التخدير الشوكي.



الخصائص السريرية للكثلة

في الممارسة السريرية، هناك عموماً تطور منظم لمكونات التخدير بدءاً من النقل الودي ثم التقدم إلى درجة الحرارة والألم واللمس الخفيف وأخيراً التخدير الحركي. يتم تقدير هذا بسهولة أكبر أثناء بداية التخدير الشوكي، حيث يمكن اكتشاف التناقض المكاني في الوسائل، حيث تحقق المكونات الأكثر ضعفاً انتشاراً جلدياً (رأسياً) أكبر. وبالتالي، فإن فقدان الإحساس بالبرد (غالباً ما يتم تقييمه

باستخدام إسفنجة كحول مبللة) سيكون أعلى بنحو جزأين من مستوى المسكن لوخز الإبرة، والذي سيكون بدوره أعلى بنحو جزأين من مستوى التعرف على اللمس الخفيف. ومع ذلك، نظرًا للاعتبارات التشريحية التي لوحظت سابقًا لجذوع الأعصاب الطرفية، فإن بداية التخدير الطرفي أكثر تنوعًا، وقد يسبق ضعف الحركة القريب بداية فقدان الحس البعيد. بالإضافة إلى ذلك، لا يتم ترسيب محلول التخدير بشكل متساوٍ حول حزمة الأعصاب، والانتشار الطولي والاختراق الشعاعي في جذع العصب بعيدًا عن التوحيد.

وفيما يتصل بالحصار التفاضلي، تجدر الإشارة إلى أن التخدير الجراحي "الناجح" قد يتطلب فقدان الإحساس باللمس، وليس مجرد إزالة الألم، حيث يجد بعض المرضى حتى الإحساس باللمس مؤلمًا أثناء الجراحة، وغالبًا ما يخشون أن يصبح الإجراء مؤلمًا. وعلاوة على ذلك، في حين قد توجد اختلافات في الوسائل، فمن غير الممكن باستخدام التقنيات التقليدية إنتاج تخدير جراحي دون فقدان بعض الوظائف الحركية.

A. تأثير المضيقات الوعائية المضافة

قد تترتب على إضافة مادة قابضة للأوعية الدموية إلى مخدر موضعي فوائد عديدة. أولاً، يتم تعزيز الامتصاص العصبي الموضعي بسبب تركيزات الأنسجة الموضعية الأعلى والمستدامة والتي يمكن أن تترجم سريريًا إلى حصار لمدة أطول. قد يتيح هذا تخديرًا مناسبًا لإجراءات أطول، ومدة أطول للسيطرة على الألم بعد الجراحة، ومتطلبات تخدير أقل. ثانيًا، سيتم خفض مستويات الدم القسوى مع تطابق الامتصاص بشكل أوثق مع التمثيل الغذائي والإخراج، ويتم تقليل خطر التأثيرات السامة الجهازية. علاوة على ذلك، عند دمجه في مخدر العمود الفقري، قد لا يساهم الأدرينالين في إطالة تأثير التخدير الموضعي من خلال خصائصه القابض للأوعية الدموية ما بعد المشبكية داخل النخاع الشوكي. أدى إدراك α_2 فحسب، بل يمارس أيضًا تأثيرًا مسكنًا مباشرًا بواسطة مستقبلات الأدرينالين كونيدين كمخدر موضعي مساعد للتخدير الشوكي α_2 هذه الإمكانية إلى الاستخدام السريري لمحفز.

وعلى العكس من ذلك، قد يكون لإدخال الأدرينالين أيضًا آثار غير مرغوب فيها. إن إضافة الأدرينالين إلى محاليل التخدير يمكن أن تزيد من السمية العصبية للمخدرات الموضعية المستخدمة في حصار الأعصاب الطرفية أو التخدير الشوكي. علاوة على ذلك، يتم تجنب استخدام عامل قابض للأوعية الدموية في منطقة تفتقر إلى تدفق جانبي كافٍ (على سبيل المثال، حصار الأصابع)، على الرغم من أن البعض شكك في صحة هذا الحظر.

B. الاستخدام المتعمد للمخدر الموضعي الجهازي

على الرغم من أن الاستخدام الرئيسي للمخدر الموضعي هو تحقيق التخدير في منطقة مقيدة، إلا أن هذه العوامل تُعطى أحيانًا بشكل متعمد على المستوى الجهازي للاستفادة من التأثيرات القمعية على معالجة الألم. بالإضافة إلى التخفيضات الموثقة في متطلبات التخدير والألم بعد الجراحة، فقد تم استخدام الإغطاء الجهازي للمخدر الموضعي بنجاح إلى حد ما في علاج الألم المزمن، وقد يستمر هذا التأثير لفترة أطول من مدة التعرض للتخدير. يُعتقد أن تحقيق السيطرة على الألم عن طريق الإغطاء الجهازي للمخدر الموضعي ينبع، جزئيًا على الأقل، من قمع الإفرازات غير الطبيعية، وهو التأثير الذي لوحظ عند تركيزات من المخدر الموضعي أقل بمقدار مرتبة

من تلك المطلوبة لحصار انتشار إمكانات الفعل في الأعصاب الطبيعية. وبالتالي، يمكن تحقيق هذه التأثيرات دون التأثيرات الضارة التي قد تنشأ عن فشل التوصيل العصبي الطبيعي. يبدو أن الجرعات المتزايدة من المخدر تمارس التأثيرات الجهازية التالية: (1) قد تعمل التركيزات المنخفضة بشكل تفضيلي على قمع توليد النبضات غير الطبيعية في الأعصاب الطرفية المصابة بشكل مزمن؛ (2) قد تؤدي التركيزات المعتدلة إلى قمع التحسس المركزي، وهو ما يفسر الفائدة العلاجية التي قد تمتد إلى ما هو أبعد من التعرض للمخدر؛ و(3) ستنتج التركيزات الأعلى تأثيرات مسكنة عامة وقد تؤدي إلى سمية خطيرة

سمية

تنتج سمية التخدير الموضعي عن عمليتين متميزتين: (1) التأثيرات الجهازية التي تتبع الحقن داخل الأوعية الدموية أو امتصاص المخدر الموضعي من موقع الإعطاء عن طريق الخطأ؛ و(2) السمية العصبية الناتجة عن التأثيرات المحلية الناتجة عن الاتصال المباشر بالعناصر العصبية

أ. عوامل الخطر لتسمم التخدير الموضعي

قد يكون بعض المرضى أكثر عرضة لتسمم التخدير الموضعي. إن تقدير عوامل الخطر لتسمم التخدير الموضعي من شأنه أن يسهل عملية الرصد بشكل أفضل لتقليل حدوث الآثار السلبية. بالإضافة إلى ذلك، فإن فهم من قد يكون أكثر عرضة لتسمم التخدير الموضعي قد يشجع على اتخاذ احتياطات إضافية لإعداد خطط الإنعاش. فيما يلي بعض الحالات التي تعتبر معرضة لخطر تسمم التخدير الموضعي

1. أقصى درجات العمر

الأفراد الذين تقل أعمارهم عن 4 أشهر أو كبار السن. يعاني الأفراد الذين تقل أعمارهم عن 4 أشهر من انخفاض تصفية الكبد هو بروتين في المرحلة الحادة ينتجه الكبد والأنسجة الطرفية وله تقارب AAG. (AAG) وانخفاض مستويات جليكوبروتين ألفا 1 أسيد. إلى إنتاج المزيد من التخدير الموضعي في شكل حر في البلازما AAG كبير مع التخدير الموضعي. ستؤدي المستويات المنخفضة من بالنسبة لكبار السن، بالإضافة إلى انخفاض تصفية الكبد، تكون الأعصاب أكثر حساسية للمخدر الموضعي، مما يستلزم جرعات أقل

2. الحمل

يؤدي الحمل إلى حدوث العديد من التغيرات الفسيولوجية التي قد تتداخل مع الحركية الدوائية للمخدرات الموضعية. يؤدي انخفاض وزيادة الحساسية للمخدرات الموضعية الثانوية للتغيرات الهرمونية إلى زيادة مخاطر التخدير الموضعي أثناء الحمل AAG مستويات. قد يزيد امتصاص التخدير الموضعي ثانويًا لزيادة الناتج القلبي أثناء الحمل، مما يؤدي إلى زيادة تركيز التخدير الموضعي في المصل

3. خلل في وظائف الأعضاء

قد يكون المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى أو الكبد أكثر عرضة للتسمم بالمخدر الموضعي. وقد يؤدي مرض الكلى إلى الحمض الأيضي، والذي قد يسبب زيادة سريعة في مستويات التخدير الموضعي في البلازما. وقد يكون لدى المرضى الذين يعانون من أمراض والألبومين، مما يسمح بتواجد المزيد من التخدير الموضعي في شكل غير AAG الكبد في مرحلتها النهائية مستويات منخفضة من مرتبط في البلازما.

ب. السمية الجهازية

إن الجرعة المستخدمة من المخدر الموضعي للتخدير فوق الجافية أو التخدير المحيطي عالي الحجم كافية لإنتاج سمية سريرية كبيرة وحتى الموت. وللحد من المخاطر، تم الإعلان عن الجرعات القصوى الموصى بها لكل عقار لكل تطبيق عام. والمفهوم الكامن وراء هذا النهج هو أن الامتصاص من موقع الحقن يجب أن يتطابق بشكل مناسب مع التمثيل الغذائي، وبالتالي منع مستويات المصل السامة ومع ذلك، فإن هذه التوصيات لا تأخذ في الاعتبار خصائص المريض أو عوامل الخطر المصاحبة، ولا تأخذ في الاعتبار التخدير العصبي المحيطي المحدد الذي يتم إجراؤه، والذي له تأثير كبير على معدل الامتصاص الجهازية (انظر الشكل 26-2). والأمر الأكثر أهمية هو أنها تفشل في توفير الحماية من السمية الناجمة عن الحقن داخل الأوعية الدموية عن طريق الخطأ (أحياناً في الشريان، ولكن بشكل (أكثر شيوعاً في الوريد).

1. سمية الجهاز العصبي المركزي

إن جميع المخدرات الموضعية لها القدرة على إحداث التخدير والدوار واضطرابات الرؤية والسمع والقلق عندما تنتج تركيزات عالية في البلازما عن الامتصاص السريع أو الإعطاء غير المقصود داخل الأوعية الدموية. ومن الأعراض المبكرة لتسمم المخدرات الموضعية خدر حول الفم واللسان وطعم معدني. وعند التركيزات الأعلى، يحدث رعشة وارتعاش عضلي، يتبعه تشنجات توتيرية نينية. ويبدو أن المخدرات الموضعية تسبب تثبيط المسارات المثبطة القشرية، مما يسمح بنشاط غير معارض للمسارات العصبية المثيرة. ثم تتبع هذه المرحلة الانتقالية من الإثارة غير المتوازنة (أي نشاط النوبات) تثبيط عام للجهاز العصبي المركزي. ومع ذلك، فقد تم وصف هذا النمط الكلاسيكي من السمية المتطورة إلى حد كبير في الدراسات التطوعية البشرية (والتي مقيدة أخلاقياً بجرعات منخفضة) ومن خلال درجات متدرجة من التسمم.

إن الانحرافات عن هذا التقدم الكلاسيكي شائعة في السمية السريرية وسوف تتأثر بمجموعة من العوامل، بما في ذلك ضعف المريض والمخدر الموضعي المحدد الذي يتم إعطاؤه، والأدوية المترافقة، ومعدل ارتفاع مستويات الدواء في المصل. على سبيل المثال، في مراجعة الأدبيات للحالات السريرية المبلغ عنها للسمية القلبية الموضعية للتخدير، حدثت علامات مبكرة لسمية الجهاز العصبي المركزي في 18٪ فقط من الحالات.

عندما تكون هناك حاجة لجرعات كبيرة من المخدر الموضعي (على سبيل المثال، لحصار الأعصاب الطرفية الكبرى أو التسلل الموضعي لجراحة تجميلية كبرى)، فإن التخدير المسبق باستخدام بنزوديازيبين عن طريق الحقن (مثل الديازيبام أو الميدايزولام) قد يوفر بعض الوقاية ضد سمية الجهاز العصبي المركزي الناجمة عن التخدير الموضعي. ومع ذلك، فإن مثل هذا التخدير المسبق لن

يكون له تأثير يذكر، إن وجد، على السمية القلبية الوعائية، مما قد يؤخر التعرف على جرعة زائدة تهدد الحياة. إذا حدثت نوبات، فمن الأهمية بمكان منع نقص الأكسجين والحمض، اللذين يزيدان من سمية التخدير. يمكن أن يسهل التنبيب الرغامي السريع التهوية والأكسجين الكافيين، وهو أمر ضروري لمنع شغف محتويات المعدة عن طريق الرئة لدى المرضى المعرضين للخطر. إن تأثير فرط التنفس معقد، ودوره في الإنعاش بعد جرعة زائدة من التخدير مثير للجدل إلى حد ما. في حين أنه لا ينصح به بشكل عام، فمن الممكن أن يقدم فرط التنفس بعض الفوائد إذا تم استخدامه لمكافحة الحمض الأيضي الكبير. يجب السيطرة بسرعة على النوبات التي تسببها التخدير الموضعي لمنع إلحاق الضرر بالمريض وتفاقم الحمض. اعتبرت استشارة ممارسة حديثة من الجمعية الأمريكية للتخدير / الإقليمي البنزوديازيبينات أدوية الخط الأول. ومع ذلك، تم اعتبار جرعات صغيرة من البروبوفول (على سبيل المثال، 05-025 مجم / كجم) بدائل مقبولة، لأنها غالبًا ما تكون متاحة على الفور في سياق إعطاء التخدير الموضعي، في حين يجب تجنب الجرعات العالية وخاصة في سياق عدم استقرار الدورة الدموية. يمكن إنهاء النشاط الحركي للنوبة بشكل فعال عن طريق إعطاء حاصرات عصبية عضلية، على الرغم من أن هذا لن يقلل من مظاهر الجهاز العصبي المركزي، ويجب أن تتضمن الجهود العلاج الموجه إلى النشاط الأساسي للنوبة.

2. سمية القلب

إن المضاعفات الأكثر إثارة للخوف المرتبطة بإعطاء التخدير الموضعي تنجم عن التأثيرات العميقة التي يمكن أن تخلفها هذه العوامل على التوصيل القلبي ووظيفته. وفي عام 1979، استعرضت افتتاحية ألبرايت ظروف ست حالات وفاة مرتبطة باستخدام البوبيفاكين والإيتيدوكاين. واقترح هذا المنشور الرائد أن هذه المخدرين الجديدين نسبياً واللذين يتميزان بقدرة أكبر على التسبب في تسمم القلب وأن السكتة القلبية قد تحدث في نفس الوقت أو مباشرة بعد النوبات، والأهم من ذلك، في غياب نقص الأكسجين أو الحمض. ورغم أن هذا الاقتراح تعرض لانتقادات حادة، فإن الخبرة السريرية اللاحقة، للأسف، عززت مخاوف ألبرايت. ففي غضون أربع سنوات، تلقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية تقارير عن 12 حالة من السكتة القلبية المرتبطة باستخدام البوبيفاكين بتركيز 075% للتخدير فوق الجافية في التوليد. وقد جاء دعم إضافي لزيادة سمية القلب لهذه التخدير من الدراسات التي أجريت على الحيوانات والتي أظهرت أن جرعات منخفضة من البوبيفاكين والإيتيدوكاين تصل إلى ثلثي الجرعات التي تسبب التشنجات يمكن أن تسبب عدم انتظام ضربات القلب، في حين كان الهامش بين السمية العصبية المركزية والسمية القلبية أقل من نصف الهامش في حالة الليدوكاين. وردًا على ذلك حظرت إدارة الغذاء والدواء استخدام البوبيفاكين بنسبة 075% في طب التوليد. بالإضافة إلى ذلك، أصبح دمج جرعة الاختبار راسخًا كـ معيار لممارسة التخدير، جنبًا إلى جنب مع ممارسة الإعطاء المجزأ للمخدر الموضعي.

وعلى الرغم من أن انخفاض تركيز التخدير في البوبيفاكين والتغيرات في ممارسات التخدير كان لها تأثير كبير في الحد من خطر السمية القلبية، فإن الاختلافات المعترف بها في سمية المتماكبات الفراغية التي يتألف منها البوبيفاكين خلقت فرصة لتطوير مخدرات أكثر أمانًا (انظر الفصل 1). وقد أظهرت التحقيقات أن المتماكبات الفراغية للخليط الراسمي البوبيفاكين لم تكن متكافئة فيما يتعلق بـ ميزة علاجية أفضل، مما أدى إلى تسويق ليفوبوبيفاكين لاحقًا. وتبع ذلك بعد (-)S بالسمية القلبية، حيث يتمتع المتماكب الفراغي فترة وجيزة روبيفاكين، وهو مخدر أقل قوة قليلاً من البوبيفاكين. ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أن الانخفاض في السمية الذي توفره هذه

إلى أنه في معظم (ASRA) المركبات متواضع فقط. في الواقع، خلصت لجنة استشارية حديثة للجمعية الأمريكية للتخدير الإقليمي البيئات السريرية من المرجح أن يكون للروبوتات والبوتات سمية مماثلة عند إعطائهما على أساس متساوي القوة. وبالتالي، فإن خطر السمية القلبية الكبيرة يظل مصدر قلق حقيقي للغاية عندما يتم إعطاء أي من هذه المخدرات لكتل عالية الحجم.

3. عكس سمية البوتات

في الآونة الأخيرة، أدت سلسلة من الأحداث السريرية والملاحظات العرضية والتجارب المنهجية والقرارات السريرية الذكية إلى تحديد علاج بسيط نسبيًا وعملي وفعال على ما يبدو لتسمم القلب المقاوم للبوتات باستخدام التسريب الوريدي للدهون. وعلاوة على ذلك، يبدو أن هذا العلاج له تطبيقات تمتد إلى ما هو أبعد من تسمم القلب بالبوتات إلى تسمم القلب أو الجهاز العصبي المركزي الناجم عن جرعة زائدة من أي عقار قابل للذوبان في الدهون (انظر المربع: الإنعاش بالدهون)

الإنعاش الدهني

، وبناءً على حالة من السمية القلبية الظاهرة نتيجة لجرعة منخفضة للغاية من البوتات لدى مريض يعاني من نقص الكارنييتين افتراض جى إل وينبرج أن هذا الاضطراب الأيضي أدى إلى زيادة السمية بسبب تراكم الأحماض الدهنية داخل عضلة القلب. وافترض أن إعطاء الدهون من شأنه أن يعزز على نحو مماثل السمية القلبية للبوتات، ولكن التجارب التي أجريت لاختبار هذه الفرضية أظهرت التأثير المعاكس تمامًا. وبناءً على ذلك، بدأ تحقيقات معملية منهجية، والتي أظهرت بوضوح الفعالية المحتملة لمستحلب للإنعاش من السمية القلبية للبوتات. وجاء التأكيد السريري بعد 8 سنوات مع تقرير عن الإنعاش الناجح (ILE) دهني وريدي لمريض تعرض لسكتة قلبية ناجمة عن التخدير (البوتات بالإضافة إلى الميبوتات) مقاومة لإجراءات دعم الحياة القلبية وسرعان ما تبع ذلك العديد من التقارير المماثلة عن عمليات إنعاش ناجحة، مما أدى إلى توسيع هذه (ACLS) المتقدمة القياسية التجربة السريرية لتشمل التخدير الآخر بما في ذلك التخدير الموضعي ليفوبوتات وروبوتات، فضلاً عن السمية الناجمة عن فئات أخرى من المركبات، على سبيل المثال، الانهيار القلبي الوعائي الناجم عن بوبروبيون وتسارع القلب البطيئ المتعدد الأشكال، الناجم عن هالوبيريدول. كما قدمت التحقيقات المعملية أدلة على الفعالية في علاج التحديات السامة المتنوعة (على سبيل المثال (فيراباميل، وكوميرامين، وبروبرانولول

إن فهمنا للآليات التي تعمل بها الدهون كعامل فعال غير مكتمل، ولكنه تطور بشكل كبير على مدى العقدين الماضيين. ومن المؤكد تقريبًا أن أحد التأثيرات المهمة يرتبط بقدرتها على استخلاص عقار محب للدهون من البلازما المائية، وبالتالي تقليل تركيزه الفعال عند أهداف الأنسجة، وهي الآلية التي أطلق عليها في البداية "مغسلة الدهون". وفي الآونة الأخيرة، تم تفضيل المصطلح الأكثر ديناميكية "نقل الدهون" ليعكس إعادة توزيع العقار من الأعضاء المعرضة للتسمم إلى الأعضاء حيث يمكن تخزين العقار أو إزالة سمومه أو إفرازه. ومع ذلك، لا يبدو هذا وحده كافيًا لتفسير حجم التأثير السريري، مما يشير إلى أن آليات أخرى تساهم في فعالية إنقاذ الدهون. وتماشياً مع هذا، هناك أدلة تجريبية تثبت التأثيرات المفيدة لتقوية القلب وتضييق الأوعية الدموية بالإضافة إلى التكييف اللاحق (من خلال تنشيط كينازات البقاء على قيد الحياة)

على الرغم من بقاء العديد من الأسئلة، فإن الأدلة المتطورة كافية لتبرير إعطاء الدهون في حالات التسمم بالتخدير الجهازى. وقد تم الترويج لاستخدامها من قبل فريق عمل من الجمعية الأمريكية للتخدير الإقليمي (<https://www.asracom.com/advisoryguidelines/article/3/checklistfortreatmentoflocalanestheticsystemictoxicity>)، للسكتة القلبية في حالات خاصة. ومن المهم أن البروبوفول لا ACLS وتم دمج إعطاء الدهون في أحدث مراجعة لإرشادات، (city) يمكن إعطاؤه لهذا الغرض، حيث أن الحجم الهائل نسبيًا من هذا المحلول المطلوب لعلاج الدهون من شأنه أن يسلم كميات مميتة من البروبوفول.

ج. السمية الموضوعية

1. إصابة عصبية

منذ بداية إدخال التخدير الشوكي إلى الممارسة السريرية، أثارت التقارير المتفرقة عن الإصابات العصبية المرتبطة بهذه التقنية مخاوف من أن عوامل التخدير الموضوعية قد تكون سامة للأعصاب. بعد الإصابات المرتبطة بالدوروكاين - تركيبة تخدير العمود الفقري التي تحتوي على البروكاين - ركز الاهتمام الأولي على مكونات الناقل. ومع ذلك، وجدت الدراسات التجريبية أن 10% من البروكاين وحده يسبب إصابات مماثلة في القطط، في حين أن الناقل لم يفعل ذلك. عادت المخاوف بشأن السمية العصبية للتخدير إلى الظهور في أوائل الثمانينيات مع سلسلة من التقارير عن إصابة عصبية كبرى تحدث مع استخدام الكلوروبروكاين للتخدير فوق الجافية. في هذه الحالات، كان هناك دليل على أن المخدر المخصص للحيز فوق الجافية تم إعطاؤه عن طريق الخطأ داخل القراب الشوكي. نظرًا لأن الجرعة المطلوبة للتخدير الشوكي أقل بحوالي مرتبة من التخدير فوق الجافية، فإن الإصابة كانت على ما يبدو نتيجة للتعرض المفرط للعناصر العصبية تحت العنكبوتية الأكثر ضعفًا.

ومع التغييرات التي طرأت على تركيبة المركبات وفي الممارسة السريرية، خفت حدة المخاوف بشأن السمية مرة أخرى، إلا أنها عادت إلى الظهور بعد عقد من الزمان مع تقارير عن متلازمة ذيل الفرس المرتبطة بالتخدير الشوكي المستمر. وعلى النقيض من تقنية الحقن المفرد الأكثر شيوعًا، تتضمن متلازمة ذيل الفرس وضع قسطرة في الحيز تحت العنكبوتية للسماح بجرعات متكررة لتسهيل التخدير الكافي والحفاظ على التخدير لفترات طويلة. في هذه الحالات، تم إعطاء المخدر الموضوعي بوضوح لمنطقة مقيدة نسبيًا من الحيز تحت العنكبوتية؛ ومن أجل تمديد التخدير لتحقيق التخدير الجراحي الكافي، تم إعطاء جرعات متكررة متعددة من المخدر. وبحلول الوقت الذي أصبح فيه التخدير كافيًا، تراكمت تركيزات السمية العصبية في منطقة مقيدة من المنطقة الذنبية من الحيز تحت العنكبوتية. والأمر الأكثر أهمية هو أن المخدر المعني في غالبية هذه الحالات كان الليدوكاين، وهو عقار يعتبره معظم الأطباء السريريين الأقل سمية من بين العوامل. وقد تبع ذلك تقارير عن إصابات عصبية سامة حدثت مع الليدوكاين المخصص للإعطاء فوق الجافية والذي تم إعطاؤه عن طريق الخطأ داخل النخاع الشوكي، على غرار الحالات التي شملت الكلوروبروكاين قبل عقد من الزمان. وقد وإعطاء جرعات فوق الجافية من الليدوكاين تحت العنكبوتية على إثبات الضعف كما تم CSA ساعد حدوث إصابة عصبية سامة مع إعطاء مخدر مفرط داخل النخاع الشوكي، بغض النظر عن المخدر المحدد المستخدم. والأمر الأكثر إثارة للقلق هو أن التقارير اللاحقة قدمت أدلة على حدوث إصابة مع الليدوكاين الشوكي الذي تم إعطاؤه عند الحد الأقصى من الجرعة السريرية الموصى بها، مما دفع إلى

توصيات بتقليل الجرعة القصوى. وقد ساعدت هذه التقارير السريرية (وكذلك الدراسات التجريبية المتزامنة) في تبديد المفهوم القائل بأن التخدير الموضعي الحديث الذي يتم إعطاؤه بجرعات وتركيزات ذات صلة سريرية غير قادر على إحداث إصابة عصبية سامة

لقد تم التحقيق على نطاق واسع في آلية السمية العصبية للتخدير الموضعي في مزارع الخلايا، والمحاور العصبية المعزولة، والنماذج الحية. وقد أظهرت هذه الدراسات عددًا لا يحصى من التأثيرات الضارة بما في ذلك فشل التوصيل، وتلف الغشاء، وتسرب الإنزيمات، وتعطل الهيكل الخلوي، وتراكم الكالسيوم داخل الخلايا، وتعطل النقل المحوري، وانهايار المخروط النامي، والموت الخلوي المبرمج. ليس من الواضح ما هو الدور الذي تلعبه هذه العوامل أو غيرها في الإصابة السريرية. ومع ذلك، فمن الواضح أن الإصابة لا تنتج عن حصار قناة الصوديوم ذات الجهد الكهربائي في حد ذاتها، وبالتالي فإن التأثير السريري والسمية غير مرتبطين ارتباطًا وثيقًا

2. (TNS) الأعراض العصبية العابرة

بالإضافة إلى المضاعفات العصبية النادرة للغاية ولكن المدمرة التي يمكن أن تحدث مع إعطاء التخدير الموضعي في المنطقة العصبية (العمود الفقري وفوق الجافية)، فقد تم مؤخرًا ربط متلازمة الألم المؤقت أو التتميل، أو كليهما، باستخدام الليدوكائين للتخدير الشوكي. وعلى الرغم من أن هذه الأعراض لا ترتبط بفقدان الحس أو ضعف الحركة أو خلل في الأمعاء والمثانة، إلا أن الألم يمكن أن يكون شديدًا للغاية، وغالبًا ما يتجاوز الألم الناجم عن الإجراء الجراحي. يحدث التشنج العصبي حتى عند جرعات متواضعة من التخدير وقد تم توثيقه في ما يصل إلى ثلث المرضى الذين يتلقون الليدوكائين، مع زيادة المخاطر المرتبطة ببعض أوضاع المريض أثناء الجراحة (على سبيل المثال، استئصال الحصى) والتخدير المتحرك. يختلف الخطر مع أنواع التخدير الأخرى بشكل كبير. على سبيل المثال، ينخفض حدوته قليلًا فقط مع البروكايين أو الميبيفاكين ولكنه يبدو ضئيلاً مع البوبيفاكين والبريلوكائين والكلوروبروكائين. لا يزال وسمية الحيوانات التجريبية تجادل TNS وأهميته، ولكن الاختلافات بين العوامل التي تؤثر على TNS من غير الواضح سبب حدوث مع TNS بقوة ضد آلية مشتركة تتوسط هذه الأعراض والعجز العصبي المستمر أو الدائم. ومع ذلك، فإن ارتفاع معدل حدوث الليدوكائين الشوكي أدى إلى انخفاض استخدام هذا الإجراء، على الرغم من أن شعبية الليدوكائين لجميع التطبيقات الأخرى، بما في ذلك التخدير فوق الجافية، لا تزال سليمة. ومن عجيب المفارقات أن الكلوروبروكائين، الذي كان يُعتبر ذات يوم مخدرًا أكثر سمية، يكتسب الآن شعبية للتخدير الشوكي قصير الأمد كبديل لليدوكائين، وهو المركب الذي كان يُعتبر المعيار الذهبي للسلامة لأكثر من نصف قرن، واستُخدم لأكثر من 50 مليون إجراء تخدير نخاعي

COMMONLY USED LOCAL ANESTHETICS & THEIR APPLICATIONS

ARTICAINE

تمت الموافقة على استخدام الأرتيكين في الولايات المتحدة الأمريكية كمخدر للأسنان في أبريل 2000، وهو فريد من نوعه بين مخدرات الأمينو أميد لأنه يحتوي على حلقة ثيوفين بدلاً من حلقة بنزين، بالإضافة إلى مجموعة إستر إضافية تخضع لعملية التمثيل

الغذائي بواسطة إستريزات البلازما (انظر الجدول 26-1). يعمل تعديل الحلقة على تعزيز محبة الدهون، وبالتالي تحسين اختراق الأنسجة، في حين يؤدي تضمين الإستر إلى نصف عمر بلازما أقصر (حوالي 20 دقيقة)، مما قد يمنح مؤشراً علاجياً أفضل فيما يتعلق بالسمية الجهازية. أدت هذه الخصائص إلى انتشارها على نطاق واسع في تخدير الأسنان، حيث يُعتبر عمومًا أكثر فعالية، وربما أكثر أمانًا، من الليدوكاين، المعيار السابق. في مقابل هذه السمات الإيجابية، هناك مخاوف من أن تطور التنميل المستمر، على الرغم من ندرته، قد يكون أكثر شيوعًا بثلاث مرات مع الأرتيكين. ومع ذلك، ارتبط البريلوكائين بحدوث نسبي أعلى (ضعف الأرتيكين). ومن المهم أن نلاحظ أن هذين المخدرين هما المخدران الوحيدان المستخدمان في تخدير الأسنان واللذان يتم تصنيعهما على هيئة محاليل بتركيز ؛ أما المخدران الآخرا ف يتم تسويقهما بتركيزات أقل (على سبيل المثال، يبلغ الحد الأقصى لتركيز الليدوكاين المستخدم في تخدير 4% الأسنان 2%)، ومن المعروف أن السمية العصبية الناتجة عن التخدير تعتمد إلى حد ما على التركيز. وبالتالي، فمن المحتمل تمامًا أن يكون الخطر المتزايد ناتجاً عن التركيبة وليس عن خاصية جوهرية للمخدر. وفي دراسة استقصائية حديثة أجريت على كليات طب الأسنان في الولايات المتحدة وكندا، أشار أكثر من نصف المشاركين إلى أن الأرتيكاين بتركيز 4% لم يعد يستخدم في تخدير العصب الفكي.

بنزوكاين

،وكما ذكرنا سابقًا، فإن قدرة البنزوكاين على امتصاص الدهون بشكل كبير جعلت استخدامه في التخدير الموضوعي محدودًا. ومع ذلك وعلى الرغم من استخدامه لهذا الغرض لأكثر من قرن من الزمان، فقد تضاءلت شعبيته مؤخرًا بسبب المخاوف المتزايدة بشأن قدرته، على إحداث الميتهيموغلوبينية. وقد تكون المستويات المرتفعة ناتجة عن أخطاء خلقية أو قد تحدث عند التعرض لعامل مؤكسد وهذا هو الحال مع التعرض الكبير للبنزوكاين (أو النترت، انظر الفصل 12). ولأن الميتهيموغلوبين لا ينقل الأكسجين، فإن المستويات المرتفعة تشكل خطرًا جسيمًا، مع توازي شدتها بشكل واضح مع مستويات الدم.

بوبيفاكين

وبناءً على المخاوف بشأن سمية القلب، غالبًا ما يتم تجنب البوبيفاكين في التقنيات التي تتطلب كميات كبيرة من التخدير المركز، مثل التخدير فوق الجافية أو حصار الأعصاب الطرفية التي يتم إجراؤها للتخدير الجراحي. وعلى النقيض من ذلك، تُستخدم تركيزات منخفضة نسبيًا (≥025%) بشكل متكرر لتحقيق تخدير محيطي مطول وتسكين للألم للتحكم في الألم بعد الجراحة، ويتمتع الدواء بشعبية مماثلة حيث يتم استخدام التخدير المتسلل للتحكم في الألم الناتج عن شق جراحي. وغالبًا ما يكون العامل المفضل للتسريب فوق الجافية المستخدم للتحكم في الألم بعد الجراحة وتسكين آلام الولادة. أخيرًا، يتمتع بسجل خالٍ نسبيًا من العيوب كمخدر للعمود الفقري، مع مؤشر علاجي مواتٍ نسبيًا فيما يتعلق بالسمية العصبية، ومخاطر ضئيلة، إن وجدت، من التسبب في النوبات العصبية. ومع ذلك، فإن البوبيفاكين الشوكي غير مناسب تمامًا للجراحة الخارجية أو الخارجية، لأن مدة تأثيره الطويلة نسبيًا يمكن أن تؤخر التعافي، مما يؤدي إلى إقامة أطول قبل الخروج إلى المنزل.

كلوروبروكاين

كان إدخال الكلوروبروكايين إلى الممارسة السريرية في عام 1951 بمثابة عودة إلى نموذج الأمينو إستر السابق. اكتسب الكلوروبروكايين استخدامًا واسع النطاق كعامل فوق الجافية في التخدير التوليدي حيث ساعد تحلله السريع على تقليل مخاطر السمية الجهازية أو تعرض الجنين. أدت التقارير المؤسفة عن الإصابات العصبية المرتبطة بوضع جرعات كبيرة مخصصة للحيز فوق الجافية بشكل خاطئ داخل النخاع الشوكي إلى التخلي عنه تقريبًا. ومع ذلك، على الرغم من أن الكلوروبروكايين لم يتم تربيته أبدًا فيما يتعلق بهذه الإصابات العصبية المبكرة المرتبطة بالتخدير فوق الجافية، فمن المقدر الآن أن الجرعات العالية من أي مخدر موضعي قادرة على إحداث إصابة عصبية سامة.

إن تكرار حدوث التحفيز العصبي النخاعي عند إعطاء الليدوكايين كمخدر نخاعي أدى إلى خلق فراغ تخديري يبدو أن الكلوروبروكايين مناسب تمامًا لملئه. إن بداية ومدة تأثير الكلوروبروكايين الشوكي أقصر من الليدوكايين، في حين أنه لا يمثل أي خطر على التحفيز، العصبي النخاعي. وقد أدت هذه الخصائص الإيجابية إلى استخدام كبير غير مرخص لمحلول خالٍ من المواد الحافظة (فوق الجافية) وأدت في النهاية إلى الموافقة على وتسويق عقار كلوروتيكال، وهو تركيبة من الكلوروبروكايين مخصصة خصيصًا للتخدير النخاعي. ومع ذلك، فإن الاستخدام الموثق للكلوروبروكايين كمخدر نخاعي محدود نسبيًا عند مقارنته بمركبات مثل الليدوكايين والبوبيفاكين، وسوف تكون هناك حاجة إلى خبرة إضافية لإثبات ملف أمانه بشكل قاطع. بالإضافة إلى الاستخدام الناشئ للكلوروبروكايين في التخدير الشوكي فإنه لا يزال يجد بعض الاستخدام الحالي كمخدر فوق الجافية، وخاصة في الظروف التي يوجد فيها قسطرة ثابتة والحاجة إلى الحصول السريع على تخدير جراحي، مثل عملية الولادة القيصرية للولادة مع وجود جنين معرض للخطر.

الكوكايين

يقتصر الاستخدام السريري الحالي للكوكايين إلى حد كبير على التخدير الموضعي لإجراءات الأذن والأنف والحنجرة، حيث يمكن أن يعمل تضيق الأوعية الدموية الشديد على تقليل النزيف. وحتى هنا، تضاعف استخدام لصالح مواد التخدير الأخرى الممزوجة بمضيقات الأوعية الدموية بسبب المخاوف بشأن السمية الجهازية، فضلًا عن الإزعاج الناتج عن توزيع هذه المادة الخاضعة للرقابة والتعامل معها.

ETIDOCAINE

تم تقديم الإيتيدوكائين مع البوبيفاكين، وكان تطبيقه محدودًا بسبب خصائصه الضعيفة في الحجب. فهو يميل إلى إحداث حجب، تفاضلي عكسي (أي أنه بالمقارنة مع مواد التخدير الأخرى مثل البوبيفاكين، فإنه ينتج حجبًا حركيًا مفرطًا مقارنة بالحجب الحسي) وهو ما نادرًا ما يكون سمة مواتية.

LEVOBUPIVACAINE

من البوبيفاكين أقل سمية للقلب إلى حد ما من الخليط الراسيميكي. كما أنه أقل قوة (-)S كما تمت مناقشته سابقًا، فإن هذا التماثل ويميل إلى أن يكون له مدة عمل أطول، على الرغم من أن حجم هذه التأثيرات صغير جدًا بحيث لا يكون له أي أهمية سريرية كبيرة.

الليدوكاين

مع الإعطاء النخاعي، فقد كان لليدوكاين سجل ممتاز كمخدر متوسط المدة ويظل المعيار TNS وبعيدًا عن قضية ارتفاع معدل حدوث المرجعي الذي تتم مقارنة معظم المخدرات به.

ميبيفاكين

على الرغم من التشابه البنوي بين بوبيفاكين وروبيفاكين (انظر الجدول 1-26)، فإن الميبيفاكين يُظهر خصائص سريرية مماثلة لليدوكاين. ومع ذلك، فإنه يختلف عن الليدوكاين فيما يتعلق بالنشاط الوعائي، حيث يميل إلى تضيق الأوعية بدلاً من توسعها. ومن المرجح أن تفسر هذه الخاصية مدة تأثيره الأطول قليلاً، مما جعله خيارًا شائعًا للحصار الطرفي الرئيسي. احتفظ الليدوكاين بهيمنته على الميبيفاكين للتخدير فوق الجافية، حيث ينفي وضع القسطرة الروتيني أهمية المدة الأطول. والأهم من ذلك، يتم استقلاب الميبيفاكين بببطء بواسطة الجنين، مما يجعله خيارًا سيئًا للتخدير فوق الجافية في المخاض. عند استخدامه للتخدير الشوكي، يكون معدل حدوث التحفيز العصبي الثلاثي التوائم أقل قليلاً من الليدوكاين.

بريلوكاين

يتمتع البريلوكاين بأعلى معدل تصفية بين مخدرات الأمينو أميد، مما يقلل من خطر السمية الجهازية. ومن المؤسف أن هذا يقابله إلى حد ما ميله إلى إحداث الميتهيموغلوبينية، والتي تنتج عن تراكم أحد مستقلباته، أورثوتولويدين، وهو عامل مؤكسد. وباعتباره مخدرًا للعمود الفقري، فإن مدة عمل البريلوكاين أطول قليلاً من مدة عمل الليدوكاين، وتشير البيانات المحدودة إلى أنه يحمل مخاطر منخفضة لحدوث المتلازمة العصبية الوعائية. ويكتسب استخدامًا متزايدًا للتخدير الشوكي في أوروبا، حيث تم تسويقه خصيصًا لهذا الغرض. لا توجد تركيبة معتمدة في الولايات المتحدة، ولا توجد تركيبة مناسبة للاستخدام في التخدير الشوكي كمؤشر غير مرخص.

روبيفاكين

في سلسلة متجانسة تضم بوبيفاكين وميبيفاكين، ويتميز بتمائله الكيميائي ومجموعة (-)S روبيفاكين هو مركب كيميائي من النوع البروبييل الموجودة في حلقة البييريدين (انظر الجدول 1-26). وقد أدى انخفاض سميته القلبية الملحوظ إلى استخدامه على نطاق واسع في الكتل الطرفية عالية الحجم. ومع ذلك، وكما ذكرنا سابقًا، فإن هذا الانخفاض في السمية متواضع، وقد تم التشكيك في ميزته الفعلية على بوبيفاكين في معظم الإعدادات السريرية. ومع ذلك، يظل خيارًا شائعًا للكتل عالية الحجم بالإضافة إلى التسريب فوق

الجافية للسيطرة على المخاض أو الألم بعد الجراحة. وعلى الرغم من وجود بعض الأدلة التي تشير إلى أن روبيفاكين قد ينتج كتلة تفضلية أكثر ملاءمة من بوبيفاكين، فإن الافتقار إلى الفعالية السريرية المكافئة يضيف تعقيداً إلى مثل هذه المقارنات.

EMLA

يُطبَّق مصطلح "البوتيكيتيكا" على المخاليط التي يكون فيها مزيج العناصر أقل درجة انصهاراً من العناصر المكونة له. يمكن أن يتحد (خليط البوتيكيتيكا من المخدرات الموضعية) EMLA الليدوكائين والبريلوكائين لتكوين مثل هذا الخليط، والذي يتم تسويقه باسم تسمح هذه التركيبة، التي تحتوي على 25% من الليدوكائين و25% من البريلوكائين، باختراق المخدر للطبقة المتقرنة من الجلد، مما ينتج عنه خدر موضعي. يُستخدم عادةً في طب الأطفال لتخدير الجلد قبل وخز الوريد لوضع القسطرة الوريدية.

FUTURE DEVELOPMENTS

تركيبات الإطلاق المستدام

إن توفير المسكنات المطولة أو التخدير، كما في حالة إدارة الألم بعد الجراحة، يتم تقليدياً من خلال وضع قسطرة للسماح بالإعطاء المستمر للمخدر. وفي الآونة الأخيرة، ركزت الجهود على أنظمة توصيل الأدوية التي يمكنها إطلاق المخدر ببطء، وبالتالي توفير مدة Exparel، ممتدة دون عيوب القسطرة. ركزت جهود التطوير الحالية على طرق متنوعة لتحقيق هذا الهدف، وحصلت تركيبة واحدة التي تستخدم التغليف الليبوزومي لإطلاق بوبيفاكين بشكل مستمر، على موافقة إدارة الغذاء والدواء في عام 2011. وعلى الرغم من أن هذه الموافقة الأولية كانت مقتصرة على مسكنات التسلسل، فقد تم توسيعها منذ ذلك الحين لتشمل حصار العضلة بين السلاسل، في حين من المرجح أن تتبعها مؤشرات أخرى.

عوامل أقل سمية؛ عوامل أكثر انتقائية

لقد ثبت بوضوح أن السمية العصبية الناتجة عن التخدير لا تنتج عن حصار قناة الصوديوم الخاضعة للجهد الكهربي. وبالتالي، فإن التأثير وسمية الأنسجة لا تتوسطهما آلية مشتركة، مما يثبت إمكانية تطوير مركبات ذات مؤشرات علاجية أفضل إلى حد كبير. بالإضافة إلى ذلك، فإن الارتباط المكثف للسموم الحيوية لقناة الصوديوم في الموقع 1 يقدم استراتيجية بديلة لتوفير حصار مطول، مما يلغي الحاجة إلى وضع القسطرة والتسريب المخدر المستمر. يخضع أحد هذه المركبات، وهو نيوساكسيبتوكسين، حالياً للتحقيق السريري.

كما ناقشنا سابقاً، أدى تحديد وتصنيف عائلات قنوات الصوديوم العصبية إلى تحفيز الأبحاث التي تهدف إلى تطوير حاصرات قنوات الصوديوم الأكثر انتقائية. يشير التوزيع العصبي المتغير لهذه الأشكال المتماثلة والدور الفريد الذي يلعبه بعضها في إشارات الألم إلى أن الحصار الانتقائي لهذه القنوات قد يحسن بشكل كبير من المؤشر العلاجي لمنظمات قنوات الصوديوم. على سبيل المثال، تحمل على وجه التحديد وعداً علاجياً للسيطرة الفعالة على الألم غير الأفيوني. تتمتع هذه القنوات بتمثيل Nav17 المركبات التي تستهدف (CIP): عدم حساسية خلقية للألم Nav17 وفير في العقد الجذرية الظهرية: يُظهر البشر الذين يعانون من طفرات فقدان الوظيفة في

Nav17 في حين ترتبط طفرات اكتساب الوظيفة بمتلازمات الألم المزمن الشديد. تم تحديد عدد من المركبات ذات الخصوصية ل وهي حالياً قيد التطوير السريري.

SUMMARY Drugs Used for Local Anesthesia

Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities
AMIDES				
<ul style="list-style-type: none"> • Lidocaine 	Blockade of sodium channels	Slows, then blocks, action potential propagation	Short-duration procedures • topical (mucosal), intravenous, infiltration, spinal, epidural, minor and major peripheral blocks	Parenteral (eg, peripheral block, but varies significantly based on specific site) • duration 1–2 h • 2–4 h with epinephrine • <i>Toxicity</i> : Central nervous system (CNS) excitation (high-volume blocks) and local neurotoxicity
<ul style="list-style-type: none"> • Bupivacaine 	Same as lidocaine	Same as lidocaine	Longer-duration procedures (but not used topically or intravenously)	Parenteral • duration 3–6 h • <i>Toxicity</i> : CNS excitation • cardiovascular collapse (high-volume blocks)
<ul style="list-style-type: none"> • Prilocaine, mepivacaine: Like lidocaine (but also risk of methemoglobinemia with prilocaine) • Articaine: Popular dental anesthetic • Ropivacaine, levobupivacaine: Like bupivacaine 				
ESTERS				
<ul style="list-style-type: none"> • Chlorprocaine 	Like lidocaine	Like lidocaine	Very short procedures (not generally used topically or intravenously)	Parenteral • duration 30–60 min • 60–90 min with epinephrine • <i>Toxicity</i> : Like lidocaine
<ul style="list-style-type: none"> • Cocaine 	Same as above • also has sympathomimetic effects	Same as above	Procedures requiring high surface activity and vasoconstriction	Topical or parenteral • duration 1–2 h • <i>Toxicity</i> : CNS excitation, convulsions, cardiac arrhythmias, hypertension, stroke
<ul style="list-style-type: none"> • Procaine: Like chlorprocaine (but not used epidurally) • Tetracaine: Used primarily for spinal anesthesia; duration 2–3 h • Benzocaine: Used exclusively for topical anesthesia 				



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Articaine	Septocaine
Benzocaine (topical)	Generic
Bupivacaine	Generic, Marcaine, Sensorcaine
Chloroprocaine	Generic, Nesacaine
Cocaine (topical)	Generic
Dibucaine (topical)	Generic, Nupercainal
Dyclonine (topical lozenge)	Cepacol, Sucrets, Dyclone
Intravenous lipid emulsion for overdose	Intralipid
Levobupivacaine	Chirocaine, others
Lidocaine	Generic, Xylocaine
Lidocaine and hydrocortisone (patch)	Generic
Lidocaine and bupivacaine mixture	Duocaine
Lidocaine and prilocaine eutectic mixture (topical)	EMLA cream
Mepivacaine	Generic, Carbocaine
Pramoxine (topical)	Generic, Tronothane
Prilocaine	Citanest
Procaine	Generic, Novocain
Proparacaine (ophthalmic)	Generic, Alcaine, others
Ropivacaine	Generic, Naropin
Tetracaine	Generic, Pontocaine

إجابة دراسة الحالة

إذا تم اختيار تقنية تخدير العمود الفقري، فإن البوبيفاكين سيكون خيارًا ممتازًا. فهو يتمتع بمدة عمل طويلة بشكل كافٍ وسجل خالٍ نسبيًا فيما يتعلق بالإصابة العصبية السامة والأعراض العصبية العابرة، والتي تعد المضاعفات الأكثر إثارة للقلق مع تقنية التخدير الشوكي. على الرغم من أن البوبيفاكين لديه إمكانية أكبر للتسمم القلبي، إلا أن هذا لا يشكل مصدر قلق عندما يتم استخدام الدواء للتخدير الشوكي بسبب الجرعات المنخفضة للغاية المطلوبة للإعطاء داخل النخاع الشوكي. إذا تم اختيار تقنية فوق الجافية للإجراء الجراحي، فيجب مراعاة احتمالية السمية الجهازية، مما يجعل الليدوكاين أو الميبيفاكين (عادةً مع الأدرينالين) أفضل من البوبيفاكين (أو حتى روبيفاكين أو ليفوبوفاكين) بسبب مؤشراتهما العلاجية الأفضل فيما يتعلق بالتسمم القلبي. ومع ذلك، فإن السمية الجهازية تشكل مصدر قلق أقل (ولكنها ليست معدومة) مع إعطاء التخدير فوق الجافية أو الأعصاب الطرفية للسيطرة على الألم بعد الجراحة، حيث يتضمن إعطاء مخدر أكثر تخفيفًا بمعدل أبطأ. أكثر العوامل شيوعًا المستخدمة لهذا الغرض هي بوبيفاكين وروبيفاكين وليفوبوفاكين.

REFERENCES

Albraity J et al. [PubMed: 484889] ألبرايت جي أيه: توقف القلب بعد التخدير الإقليمي باستخدام إتيديوكاين أو بوبيفاكين. التخدير 1979؛ 51:285

الجمعية الأمريكية للتخدير الإقليمي وطب الألم: قائمة مرجعية لعلاج السمية الجهازية للتخدير الموضعي. 2017.
<https://www.sracom/advisoryguidelines/article/3/checklistfortreatmentoflocalanestheticsystemictoxicity>

Anell Olofsson M et al: تركيزات بلازما جليكوبروتين ألفا 1 في الأطفال الخدج والمكتملي النمو: تأثير طريقة الولادة والآثار المترتبة. [PubMed: 30032881] على ارتباط بروتين البلازما بالمخدر الموضعي. مجلة التخدير البريطانية 2018؛ 121: 427

أوروي واي وآخرون: المضاعفات الخطيرة المرتبطة بالتخدير الإقليمي: نتائج دراسة استقصائية مستقبلية في فرنسا. التخدير 1997؛
[PubMed: 9316950] 87: 479.

Balocco AL et al: تركيبات بوبيفاكين ممتدة المفعول لتسكين الآلام بعد الجراحة: تحديث. Curr Opin Anesthesiol 201831:636؛.

37:394؛1965. مجلة التخدير البريطانية. [PubMed: 14328270]

Butterworth JF 4th, Strichartz GR: الآليات الجزيئية للتخدير الموضعي: مراجعة. Anesthesiology 199072:711؛. [PubMed: 2157353]

Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG: تسمية وعلاقات البنية والوظيفة لقنوات XLVII. الاتحاد الدولي لعلم الأدوية. Pharmacol Rev 200557:397؛. [PubMed: 16382098]

كايف جي، هارفي إم: مستحلب دهني وريدي كمضاد يتجاوز سمية التخدير الموضعي: مراجعة منهجية. الأكاديمية الأمريكية لطب الطوارئ 16:815؛2009. [PubMed: 19845549]

دي جونج آر إتش، رونفيلد آر إيه، ديروزا آر إيه: التأثيرات القلبية الوعائية للجرعات التشنجية والجرعات فوق التشنجية من مخدرات الأُميد الموضعية. 198261:3؛. [PubMed: 7198411]

de Lera Ruiz L, Kraus RL: قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي: البنية والوظيفة وعلم الأدوية والمؤشرات السريرية. J Med Chem 201558:7093؛. [PubMed: 25927480]

دي جريجوريو جي وآخرون: العرض السريري للسمية الجهازية للتخدير الموضعي: مراجعة للحالات المنشورة، من عام 1979 إلى عام 2009. Reg Anesth Pain Med 201035:181؛. [PubMed: 20301824]

Drasner K: Anesth Analg 2005549 :100؛. [PubMed: 15673892]

Drasner K: Anesthesiology 199787:469؛. [PubMed: 9316947]

Drasner K: السمية العصبية للتخدير الموضعي: الإصابة السريرية والاستراتيجيات التي قد تقلل من المخاطر. Reg Anesth Pain Med 200227:576. [PubMed: 12430107]

Drasner K: السمية الجهازية للتخدير الموضعي: منظور تاريخي. Reg Anesth Pain Med 201035:162. [PubMed: 20216034]

Drasner K et al: متلازمة ذيل الفرس بعد التخدير فوق الجافية المقصود. التخدير 1992؛ 77:582. [PubMed: 1519794]

العجز الحسي العجزي المستمر الناجم عن ضخ مخدر موضعي داخل النخاع الشوكي في الفئران. التخدير 1994؛ 77:847. [PubMed: 8024139]

Fettiplace MR, Weinberg G: الآليات التي تقوم عليها معالجة الإنعاش الدهني. Reg Anesth Pain Med 201843:138. [PubMed: 29356774]

Flight MH: مسكنات الألم: تخفيف الألم بشكل خاص. Nat Rev Drug Discov 20076:518.

Freedman JM et al: الأعراض العصبية العابرة بعد التخدير الشوكي: دراسة وبائية أجريت على 1863 مريضًا. التخدير 1998؛ 89:633. [PubMed: 9743399]

جيثمان م، بارينجتون م ج: السمية الجهازية للتخدير الموضعي: مراجعة لتقارير الحالات والسجلات الحديثة. مجلة التخدير والالام 201843:124. [PubMed: 29303925]

جولدبلوم إي، أتشابايان أ: استخدام 2 كلوروبروكائين للتخدير الشوكي. Acta Anaesthesiol Scand 201357:545. [PubMed: 23320599]

Hampl KF et al: الأعراض العصبية العابرة بعد التخدير الشوكي. Anesth Analg 199581:1148. [PubMed: 7486096]

هيل بي: التخدير الموضعي: مسارات محبة للماء وكارهة للماء للتفاعل بين مستقبلات الدواء. مجلة الفسيولوجيا العامة 197769:497. [PubMed: 300786]

Holmdahl MH: زيلوكائين (ليدوكاين، ليجنوكاين)، اكتشافه ومساهمة جورد في استخدامه السريري. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1998;113:84.

[بب ميد: 9932112]

Jokinen MJ et al: الحرائك الدوائية للروبيفاكين في المرضى المصابين بأمراض الكبد المزمنة في مرحلتها النهائية. التخدير 2007؛ 106:43. [PubMed: 17197844]

كوري مي، كوباتش دي جي: 2 كلوروبروكاين في العمود الفقري: مقارنة مع الليدوكائين لدى المتطوعين. أنيسث 2004؛ 98: 75 [PubMed: 14693590]

Lahaye LA، Butterworth JF: كمخدر موضعي: هل يحل النيوساكسيبتوكسين محل الحاجة إلى Site1 حاصرات قنوات الصوديوم الحصار العصبي المستمر؟ التخدير 2015؛ 123:741. [PubMed: 26275091]

لارسون بي ايه، لونكفيست بي ايه، اولسون جي ال: تركيزات البلازما من البوبيفاكين في الأطفال حديثي الولادة بعد التسريب المستمر فوق الجافية. 199784:501. [PubMed: 9052290]

on JB: Cocaine poisoning. Med Surg Rep 1891;115:645.

marra PJ, Alcorn J: Protein binding predictions in infants. AAPS PharmSci 2002;4:E4[PubMed: 12049488]

Meunier JF et al. Pharmacokinetics of bupivacaine after continuous epidural injection in babies with and non-serial ural atresis. التخدير 200195:87. [PubMed: 11465589]

:نيل جيه إم وآخرون: الاستشارة الثالثة للجمعية الأمريكية للتخدير الإقليمي وطب الألم حول السمية الجهازية للتخدير الموضعي الملخص التنفيذي 2017. Reg Anesth Pain Med 2018;113:43. [PubMed: 29356773]

Pollock JE: الأعراض العصبية العابرة: علم الأسباب وعوامل الخطر والإدارة. Reg Anesth Pain Med 200227:581؛.

[PubMed: 12430108] Priest BT: الإمكانيات المستقبلية وحالة حاصرات قنوات الصوديوم الانتقائية لعلاج الألم. Curr

Opin Drug Discov Dev 200912:682؛.

Rigler ML et al: متلازمة ذيل الفرس بعد التخدير الشوكي المستمر. Anesth Analg 199172:275؛. [PubMed: 1994-754]

Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A: من الكوكايين إلى الروبيفاكين: تاريخ عقاقير التخدير الموضعي. Curr Top Med Chem

20011:175؛. [PubMed:

11895133]

ساكوراس وآخرون: لا تنتج السمية العصبية الموضعية للتخدير عن حصار قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي

Anesth Analg 199581:338؛. [PubMed:

7618726]

Schneider M et al: السمية العصبية العابرة بعد التخدير تحت العنكبوتية عالي الضغط باستخدام 5% من الليدوكاين. Anesth

Anal 199376:1154؛. [PubMed:

8141862]

Sirianni AJ et al: استخدام المستحلب الدهني في إنعاش مريض يعاني من انهيار قلبي وعائي مطول بعد تناول جرعة زائدة من عقار

بوبروبيون ولاموتريجين. Ann Emerg Med 200851:412؛. [PubMed: 17766009]

Taniguchi M, Bollen AW, Drasner K: كبش فداء لتسمم الأعصاب بالكلوروبروكاين؟ Anesthesiology

2004100:85؛. [PubMed: 14695728]

TremontLukats IW et al: الإدارة الجهازية للمخدرات الموضعية لتخفيف الألم العصبي: مراجعة منهجية وتحليل تلوي

Anal 2005101:1738؛. [PubMed: 16301253]

Weinberg GL: حقن المستحلب الدهني: الإنعاش في حالة تناول جرعة زائدة من التخدير الموضعي أو غيره من الأدوية

Anesthesiology 2012117:180؛. [PubMed: 22627464]

المعالجة المسبقة أو الإنعاش باستخدام حقن الدهون يغير استجابة الجرعة لتوقف الانقباض الناجم عن Weinberg GL et al: البوييفاكين في الفئران. التخدير 1998؛ 88: 1071 [PubMed: 9579517]

CASE STUDY

دراسة الحالة

تخضع امرأة تبلغ من العمر 35 عامًا ووزنها 80 كجم ومؤشر كتلة جسمها 32 لعملية جراحية في الركبة اليمنى بسبب تمزق الغضروف المفصلي. يطلب الجراح والمريضة التخدير العام لإجراء العملية. بالإضافة إلى السمنة، تعاني المريضة من ارتفاع ضغط الدم (يُعالج بالهيدروكلوروثيازيد) ومرض السكري المعتمد على الأنسولين، وتتناول حبوب منع الحمل عن طريق الفم. ليس لديها حساسية معروفة للأدوية. الفحص البدني لها ملحوظ فقط فيما يتعلق بالسمنة ومجرى الهواء من الدرجة 3 على مقياس مالماباتي (يشير إلى مساحة محدودة للغاية من قاعدة اللسان إلى سقف الفم وصعوبة محتملة في التنبيب). نظرًا لإصابتها بمرض السكري وخطر تأخر إفراغ المعدة، فقد اخترت استخدام التنبيب الرغامي لحماية مجرى الهواء أثناء العملية.

بعد إحداث التخدير باستخدام البريوفول، تقوم بإعطاء جرعة من الروكورونيوم لتحقيق استرخاء العضلات الهيكلية وتسهيل عملية التنبيب الرغامي. وبمجرد الاسترخاء الكامل، تحاول إجراء تنظير الحنجرة المباشر ولكنك لا تتمكن من تصور مجرى الهواء. تقوم بإجراء تغييرات على وضع المريضة، وتستخدم تقنية مختلفة، ولكنك لا تزال غير قادر على إجراء عملية التنبيب.

تعود إلى التهوية بالكيس/القناع، لكن أصبح من الصعب الآن تحقيق أحجام مدية كافية. تقرر عكس الحصار العصبي العضلي وإيقاظ المريض. (1) ما العوامل التي يمكن استخدامها لعكس الحصار العصبي العضلي؟ (2) ما هو العامل الأكثر ملاءمة للاستخدام في هذا السيناريو؟ (3) ما المشاكل التي قد تحدث مع العامل الذي اخترته؟

تتضمن الأدوية التي تؤثر على وظيفة العضلات الهيكلية مجموعتين علاجيتين مختلفتين: تلك المستخدمة أثناء العمليات الجراحية لإحداث شلل عضلي (أي، حاصرات الأعصاب العضلية)، وتلك المستخدمة لتقليل التشنج في (ICU) وفي وحدة العناية المركزة مجموعة متنوعة من الحالات المؤلمة (أي، مسكنات التشنج ومضادات التشنج). تتداخل أدوية حاصرات الأعصاب العضلية مع تُستخدم هذه المركبات. (CNS) انتقال الإشارات عند الصفيحة الطرفية العصبية العضلية وتفتقر إلى نشاط الجهاز العصبي المركزي في المقام الأول كإضافات أثناء التخدير العام لتحسين الظروف الجراحية وتسهيل التنبيب الرغامي لضمان التهوية الكافية. كانت الأدوية في المجموعة المضادة للتشنج تُسمى تقليديًا مرخيات العضلات "المركزية التأثير" وتستخدم في المقام الأول لعلاج آلام الظهر

المزمنة والحالات المؤلمة من الألم العضلي الليفي. كما تتم مناقشة دانترولين، وهو عامل ليس له تأثيرات مركزية كبيرة ويستخدم في المقام الأول لعلاج مضاعفات نادرة مرتبطة بالتخدير، وهي فرط الحرارة الخبيث، في هذا الفصل.

NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS

History

خلال القرن السادس عشر، اكتشف المستكشفون الأوروبيون أن السكان الأصليين في حوض الأمازون في أمريكا الجنوبية كانوا يستخدمون الكورار، وهو سم سهام يسبب شلل العضلات الهيكلية، لقتل الحيوانات. وكان للمركب النشط، ديتوبوكورارين، ونظائره الاصطناعية الحديثة تأثير كبير على ممارسة التخدير والجراحة، وأثبتت فائدتها في فهم الآليات الأساسية المشاركة في انتقال الإشارات العصبية العضلية.

Normal Neuromuscular Function

إن آلية انتقال النبضات العصبية العضلية في الصفيحة الطرفية الحركية تشبه تلك الموصوفة للأعصاب الكولينية قبل العقدية في الفصل 6.

يؤدي وصول جهد الفعل إلى النهاية العصبية الحركية إلى تدفق الكالسيوم وإطلاق الناقل العصبي الأسيتيل كولين ثم ينتشر الأسيتيل كولين عبر الشق المشبكي لتنشيط مستقبلات النيكوتين الموجودة على الصفيحة الطرفية الحركية، والتي توجد البالغة تتكون من خمسة NM بكثافة 10000/ميكرومتر مربع في بعض الأنواع. وكما هو مذكور في الفصل 7، فإن مستقبلات ببتيدين ألفا وببتيدين بيتا وببتيدين جاما وببتيدين دلتا (الشكل 1-27). يؤدي ارتباط جزيئين من الأسيتيل كولين بمستقبلات على إلى فتح القناة. ترتبط الحركة اللاحقة للصبوديوم والبوبوتاسيوم عبر القناة باستقطاب تدريجي لغشاء $\alpha\beta$ و $\delta\alpha$ الوحدات الفرعية الصفيحة الطرفية (انظر الشكل 4-7، اللوحة ب). يُطلق على هذا التغيير في الجهد جهد الصفيحة الطرفية الحركية. ترتبط قيمة جهد الصفيحة الطرفية ارتباطًا مباشرًا بكمية الأسيتيل كولين المنطلقة. إذا كانت إمكانات صغيرة، تعود النفاذية وإمكانات الصفيحة النهائية إلى وضعها الطبيعي دون انتشار نبضة من منطقة الصفيحة النهائية إلى بقية غشاء العضلة. ومع ذلك، إذا كانت إمكانات الصفيحة النهائية كبيرة، يتم استقطاب غشاء العضلة المجاور، ويتم نشر إمكانات الفعل على طول الألياف العضلية بالكامل. ثم تبدأ انقباض العضلة عن طريق اقتران الإثارة بالانقباض. تتم إزالة الأسيتيل كولين المنطلق بسرعة من منطقة الصفيحة النهائية عن طريق الانتشار والتدمير الأنزيمي بواسطة إنزيم الأسيتيل كولين استريز المحلي.

الشكل 1-27

(أ) رسم ($\alpha 2\beta\delta\gamma$) هو بروتين غشائي جوهري له خمس وحدات فرعية مميزة (nAChR) مستقبل الأستيل كولين النيكوتيني البالغ كاريكاتوري لواحدة من الوحدات الفرعية الخمس لمستقبل الأستيل كولين في سطح اللوحة الطرفية للعضلات الثديية البالغة. تحتوي مسام القناة. (ب) رسم كاريكاتوري لمستقبل M2 تبطن المجالات M1-M4 كل وحدة فرعية على أربعة مجالات حلزونية مُسَمَّاة (ACh). الأستيل كولين النيكوتيني الكامل. تتعاون الأطراف الأمامية لوحدين فرعيين لتكوين جيبين رابطتين مميزين للأستيل كولين يعزز ارتباط جزئي واحد من مستقبل الأستيل كولين من تقارب $\alpha\beta$ و $\delta\alpha$. تحدث هذه الجيوب عند واجهتي الوحدة الفرعية المستقبل للجزء الثاني، يتبعه خطوات وسيطة متعددة تؤدي إلى فتح القناة. هذه الخطوات هي موضوع تحقيق مكثف يوجد على الأقل نوعان إضافيان من مستقبلات الأستيل كولين داخل الجهاز العصبي العضلي. يوجد أحد النوعين على الطرف الطرفي للمحور الحركي قبل المشبكي، ويؤدي تنشيط هذه المستقبلات إلى تحريك ناقل إضافي للإطلاق اللاحق عن طريق تحريك المزيد من حويصلات الأستيل كولين نحو الغشاء المشبكي. يوجد النوع الثاني من المستقبلات على الخلايا خارج الوصلة ولا يشارك عادة في النقل العصبي العضلي. ومع ذلك، في ظل ظروف معينة (على سبيل المثال، التثبيت لفترات طويلة، والحروق الحرارية)، قد تتكاثر هذه المستقبلات بشكل كافٍ للتأثير على النقل العصبي اللاحق. قد يكون هذا الانتشار لمستقبلات الأستيل كولين خارج الوصلة أهمية سريرية عند استخدام أدوية استرخاء العضلات الهيكلية المستقطبة أو غير المستقطبة، وهو موصوف لاحقاً.

يمكن أن يحدث ارتخاء العضلات الهيكلية وشللها نتيجة لانقطاع الوظيفة في عدة مواقع على طول المسار من الجهاز العصبي المركزي إلى الأعصاب الجسدية الميالينية، والنهايات العصبية الحركية غير الميالينية، ومستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية، والصفحة النهائية الحركية، والغشاء العضلي، والجهاز الانقباضي العضلي داخل الخلايا نفسه.

يمكن تحقيق حصار وظيفة الصفحة النهائية من خلال آليتين أساسيتين. أولاً، الحصار الدوائي للناقص الفسيولوجي الأستيل كولين هو سمة مميزة للأدوية المضادة للحصار العصبي العضلي (أي الأدوية غير المزيلة للاستقطاب التي تحجب العصبونات العظمية) تمنع هذه الأدوية وصول الناقل إلى مستقبله وبالتالي تمنع الاستقطاب. النموذج الأولي لهذه المجموعة الفرعية غير المزيلة للاستقطاب هو الديتوبوكورارين. يمكن إنتاج الآلية الثانية للحصار من خلال زيادة ناهض مزيل للاستقطاب، مثل الأستيل كولين يحدث هذا التأثير المتناقض ظاهرياً للأستيل كولين أيضاً عند مستقبل الأستيل كولين النيكوتيني العقدي. العقار النموذجي المحاصر لإزالة الاستقطاب هو السكسينيل كولين. يمكن إنتاج كتلة استقطاب مماثلة بواسطة الأستيل كولين نفسه عندما يتم تحقيق تركيزات محلية عالية في الشق المشبكي (على سبيل المثال، عن طريق التسمم بمشبطات الكولينستريز) وعن طريق النيكوتين وغيره من المحفزات النيكوتينية. ومع ذلك، لا يمكن التحكم بدقة في الكتلة العصبية العضلية الناتجة عن الأدوية المستقطبة بخلاف السكسينيل كولين ولا تتمتع بأي قيمة سريرية.

BASIC PHARMACOLOGY OF NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS

كيمياء

إن جميع الأدوية المتاحة لحجب العصب العضلي تحمل تشابهاً بنيوياً مع الأستيل كولين. على سبيل المثال، السكسينيل كولين عبارة عن جزئيين من الأستيل كولين مرتبطين من طرف إلى طرف (الشكل 2-27). وعلى النقيض من البنية الخطية للسكسينيل كولين

"والأدوية الأخرى المزيللة للاستقطاب، فإن العوامل غير المزيللة للاستقطاب (مثل البانكورونيوم) تخفي بنية "الأسيتيل كولين المزدوج في أحد نوعين من أنظمة الحلقات الضخمة شبه الصلبة (انظر الشكل 2-27) تظهر أمثلة للعائلتين الرئيسيتين من العقاقير الحاصرة غير المستقطبة - الأيزوكينولين ومشتقات الستيرويد - في الشكلين 2-27 و3-27، هناك سمة مشتركة أخرى بين جميع الحاصرات العصبية العضلية المستخدمة حالياً وهي وجود واحد أو اثنين من النيتروجين الرباعي مما يجعلها ضعيفة الذوبان في الدهون وتحد من دخولها إلى الجهاز العصبي المركزي

الشكل 2-27

العلاقة البنوية بين السكسينيل كولين، وهو عامل مزيل للاستقطاب، والبانكورونيوم، وهو عامل غير مزيل للاستقطاب، والأسيتيل كولين، وهو الناقل العصبي العضلي. السكسينيل كولين، الذي كان يسمى في الأصل ثنائي الأسيتيل كولين، هو ببساطة جزيئين من الأسيتيل كولين مرتبطين من خلال مجموعات ميثيل الأسيتات. يمكن النظر إلى البانكورونيوم على أنه عبارة عن قطعتين شبيهتين بالأسيتيل كولين (محددتين بالألوان) موجّهتين نحو نواة الستيرويد

الشكل 3-27

هياكل عقارين من مجموعة الأيزوكينولين لحصار الأعصاب العضلية. هذه العوامل هي مرخيات عضلية غير مزيللة للاستقطاب

الشكل 4-27

هياكل الأدوية الستيرويدية التي تحجب الوصلات العصبية العضلية (النواة الستيرويدية بالألوان). كل هذه العوامل هي مرخيات عضلية غير مزيللة للاستقطاب

الحركية الدوائية للأدوية المثبطة للعضلات العصبية

جميع الأدوية التي تحجب العصب العضلي هي مركبات ذات قطبية عالية وغير فعالة عند تناولها عن طريق الفم؛ ويجب إعطاؤها عن طريق الحقن

أ. الأدوية المرخية غير المسببة للاستقطاب

يتميز معدل اختفاء عقار حجب الأعصاب العضلية غير المستقطب من الدم بمرحلة توزيع أولية سريعة تليها مرحلة إخراج أبطأ. إن، العقاقير الحجبية للأعصاب العضلية شديدة التأين، ولا تعبر الأغشية الخلوية بسهولة، ولا ترتبط بقوة بالأنسجة الطرفية. وبالتالي فإن حجم توزيعها (80-140 مل/كجم) أكبر قليلاً من حجم الدم

إن مدة الحصار العصبي العضلي الناتج عن المرخيات غير المستقطبة ترتبط ارتباطاً وثيقاً بنصف عمر الإخراج. عادةً ما يكون للأدوية التي تفرزها الكلى نصف عمر أطول، مما يؤدي إلى فترات أطول من التأثير (<35 دقيقة). تميل الأدوية التي تفرزها الكبد إلى أن يكون لها نصف عمر ومدة تأثير أقصر (الجدول 1-27). يتم استقلاب جميع مرخيات العضلات الستيرويدية إلى منتجاتها 3هيدروكسي أو

هيدروكسي أو 17،3 ثنائي هيدروكسي في الكبد. عادةً ما تكون مستقبلات 3هيدروكسي أقوى بنسبة 40-80% من الدواء الأصلي. في 17، الظروف العادية، لا تتشكل المستقبلات بكميات كافية لإنتاج درجة كبيرة من الحصار العصبي العضلي أثناء التخدير أو بعده. ومع ذلك، إذا تم إعطاء المركب الأصلي لعدة أيام في وحدة العناية المركزة، فقد يتراكم مستقبل 3هيدروكسي ويسبب شللاً مطوّلاً لأنه يتمتع بنصف عمر أطول من المركب الأصلي. تمتلك المستقبلات المتبقية خصائص حصار عصبي عضلي ضئيلة.

الجدول 1-27

الخصائص الدوائية والديناميكية للأدوية الخافضة للتوتر العصبي العضلي

Drug	Elimination	Clearance (mL/kg/min)	Approximate Duration of Action (minutes)	Approximate Potency Relative to Tubocurarine
Isoquinoline derivatives				
Atracurium	Spontaneous ³¹	6.6	20–35	1.5
Cisatracurium	Mostly spontaneous	5–6	25–44	1.5
Tubocurarine	Kidney (40%)	2.3–2.4	>50	1
Steroid derivatives				
Pancuronium	Kidney (80%)	1.7–1.8	>35	6
Rocuronium	Liver (75–90%) and kidney	2.9	20–35	0.8

³¹ Nonenzymatic and enzymatic hydrolysis of ester bonds.

Vecuronium	Liver (75–90%) and kidney	3–5.3	20–35	6
Depolarizing agent				
Succinylcholine	Plasma ChE ³² (100%)	>100	>8	0.4

بالإضافة إلى التمثيل الغذائي الكبدي، يتم تعطيل الأتراكيوريوم من خلال شكل من أشكال التحلل التلقائي المعروف باسم إزالة هوفمان. منتجات التحلل الرئيسية هي اللودانوسين وحمض رباعي ذي صلة، ولا يمتلك أي منهما خصائص حجب عصبية عضلية. يتم

³² Butyrylcholinesterase (pseudocholinesterase).

The intermediate-acting steroid muscle relaxants (eg, [vecuronium](#) and [rocuronium](#)) tend to be more dependent on biliary excretion or hepatic metabolism for their elimination. These muscle relaxants are more commonly used clinically than the long-acting steroid-based drugs (eg, [pancuronium](#)). The duration of action of these relaxants may be prolonged significantly in patients with impaired liver function.

[Atracurium](#) (see [Figure 27–3](#)) is an intermediate-acting isoquinoline nondepolarizing muscle relaxant that is no longer in widespread clinical use. In

استقلاب اللودانوسين ببطء بواسطة الكبد وله عمر نصف إخراج أطول (أي 150 دقيقة). يعبر بسهولة حاجز الدم في الدماغ، وقد تتسبب تركيزات الدم العالية في حدوث نوبات وزيادة في متطلبات التخدير المتطير. أثناء التخدير الجراحي، تتراوح مستويات اللودانوسين في الدم عادةً من 02 إلى 1 ميكروجرام / مل؛ ومع ذلك، مع عمليات التسريب المطولة للأتراكوريوم في وحدة العناية المركزة، قد تتجاوز مستويات اللودانوسين في الدم 5 ميكروجرام / مل.

يحتوي أتراكوريوم على العديد من الممتلكات الفراغية، وأصبح الممتلك القوي سيساتراكوريوم أحد أكثر مرخيات العضلات شيوعًا في الاستخدام اليوم. وعلى الرغم من أن سيساتراكوريوم يشبه أتراكوريوم، إلا أنه يعتمد بشكل أقل على التعطيل الكبدي، وينتج كمية أقل من اللودانوسين، ومن غير المرجح أن يفرز الهيستامين. ومن منظور سريري، يتمتع سيساتراكوريوم بجميع مزايا أتراكوريوم مع آثار جانبية أقل. لذلك، حل سيساتراكوريوم محل أتراكوريوم تقريبًا في الممارسة السريرية.

يمثل الغانتاكوريوم فئة جديدة من حاصرات الأعصاب العضلية غير المسببة للاستقطاب، تسمى كلوروفومارات الأونيوم المختلطة غير المتماثلة. يتم تحلله بطريقة غير إنزيمية عن طريق إضافة حمض أميني سيستين وتحليل الرابطة الإسترية. يخضع الغانتاكوريوم حاليًا للتجارب السريرية في المرحلة الثالثة ولم يتوفر بعد للاستخدام السريري على نطاق واسع. تشير البيانات السريرية وما قبل السريرية إلى أن الغانتاكوريوم له بداية سريعة للتأثير ومدة متوقعة للعمل (قصيرة جدًا، تشبه السكسينيل كولين) والتي يمكن عكسها باستخدام ED95، النيوستجمين أو بسرعة أكبر (في غضون 1-2 دقيقة)، مع إعطاء السيستين. عند تناول جرعات أعلى من ثلاثة أضعاف آثار جانبية قلبية وعائية (مثل انخفاض ضغط الدم)، ربما بسبب إطلاق الهيستامين. لم يتم الإبلاغ عن تشنج قصي أو تضيق الأوعية الرئوية عند هذه الجرعات العالية.

ب. الأدوية المرخية لإزالة الاستقطاب

إن المدة القصيرة للغاية لتأثير السكسينيل كولين (5-10 دقائق) ترجع إلى تحلله السريع بواسطة البيوتيريل كولينستريز والزانف كولينستريز في الكبد والبلازما على التوالي. إن استقلاب الكولينستريز في البلازما هو المسار السائد لإزالة السكسينيل كولين. إن المستقلب الأساسي للسكسينيل كولين، السكسينيل مونوكولين، يتحلل بسرعة إلى حمض السكسينيك والكولين. ولأن الكولينستريز في البلازما لديه قدرة هائلة على تحلل السكسينيل كولين، فإن نسبة صغيرة فقط من الجرعة الوريدية الأصلية تصل إلى الوصلة العصبية العضلية. بالإضافة إلى ذلك، نظرًا لوجود القليل من الكولينستريز في البلازما عند الصفيحة الطرفية الحركية، فإن الحصار الذي يسببه السكسينيل كولين ينتهي بانتشاره بعيدًا عن الصفيحة الطرفية إلى السائل خارج الخلية. لذلك، فإن المستويات المتداولة من الكولينستريز البلازمي تؤثر على مدة عمل السكسينيل كولين من خلال تحديد كمية الدواء التي تصل إلى الصفيحة النهائية الحركية.

يمكن إطالة الحصار العصبي العضلي الناتج عن السكسينيل كولين لدى المرضى الذين يعانون من متغير وراثي غير طبيعي من الكولينستريز البلازمي. رقم الديبوكاين هو مقياس لقدرة المريض على استقلاب السكسينيل كولين ويمكن استخدامه لتحديد المرضى المعرضين للخطر.

في ظل ظروف الاختبار القياسية، يثبط الديبوكاين الإنزيم الطبيعي بنسبة 80% والإنزيم غير الطبيعي بنسبة 20% فقط. وقد تم التعرف على العديد من المتغيرات الجينية لكولينستريز البلازما، على الرغم من أن المتغيرات المرتبطة بالديبوكاين هي الأكثر أهمية.

ونظرًا لندرة هذه المتغيرات الجينية، فإن اختبار كولينسترز البلازما ليس إجراءً سريريًا روتينيًا ولكنه قد يكون مناسبًا للمرضى الذين لديهم تاريخ عائلي من نقص كولينسترز البلازما. وتتمثل استراتيجية معقولة أخرى في تجنب استخدام السكسينيل كولين حيثما كان ذلك عمليًا في المرضى الذين لديهم تاريخ عائلي محتمل لنقص كولينسترز البلازما

آلية العمل

تم وصف تفاعلات الأدوية مع قناة الصفيحة الطرفية لمستقبل الأستيل كولين على المستوى الجزيئي. تم توضيح العديد من طرق عمل الأدوية على المستقبل في الشكل 5-27

الشكل 5-27

مخطط تخطيطي لتفاعلات الأدوية مع مستقبل الأستيل كولين على قناة الصفيحة النهائية (الهيكل رمزية بحتة). أعلى: عمل المحفز الطبيعي، الأستيل كولين (أحمر) في فتح القناة. أسفل، يسار: يظهر مانع غير مزيل للاستقطاب، مثل روكورونيوم (أصفر)، وهو يمنع فتح القناة عندما يرتبط بالمستقبل. أسفل، يمين: مانع مزيل للاستقطاب، مثل سكسينيل كولين (أزرق)، يشغل المستقبل ويسد القناة. يتم منع الإغلاق الطبيعي لبوابة القناة، وقد يتحرك المانع بسرعة داخل وخارج المسام. قد تعمل حاصرات إزالة الاستقطاب على إزالة حساسية الصفيحة النهائية عن طريق احتلال المستقبل والتسبب في إزالة الاستقطاب المستمر. قد يحدث تأثير إضافي للأدوية على قناة الصفيحة النهائية من خلال التغييرات في البيئة الدهنية المحيطة بالقناة (غير موضحة). قد تعمل التخدير العام والكحوليات على إضعاف انتقال الإشارات العصبية العضلية من خلال هذه الآلية

أ. الأدوية المرخية غير المسببة للاستقطاب

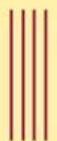
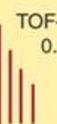
تُصنّف جميع الأدوية التي تحجب الأعصاب العضلية والتي تُستخدم حاليًا في الولايات المتحدة الأمريكية باستثناء السكسينيل كولين على أنها عوامل غير مزيلة للاستقطاب. ورغم أنه لم يعد يُستخدم على نطاق واسع في المجال السريري، فإن عقار ديتوبوكورارين يُعتبر النموذج الأولي للأدوية المرخية للأعصاب العضلية. وعند إعطاء جرعات صغيرة من مرخيات العضلات غير المزيلة للاستقطاب، فإنها تعمل بشكل أساسي على موقع المستقبلات النيكوتينية من خلال التنافس مع الأستيل كولين. وتتمتع المرخيات غير المزيلة للاستقطاب الأقل فعالية (مثل روكورونيوم) بأسرع بداية وأقصر مدة عمل. وفي الجرعات الأكبر، يمكن للأدوية غير المزيلة للاستقطاب أن تدخل مسام القناة الأيونية (انظر الشكل 5-27) لإنتاج حصار حركي أكثر كثافة. ويؤدي هذا العمل إلى إضعاف انتقال الإشارات العصبية العضلية وتقليل قدرة مثبطات الأستيل كولين استريز (مثل نيوستيجمين وإيدروفونيوم وبيريدوستيجمين) على مقاومة تأثير مرخيات العضلات غير المزيلة للاستقطاب

يمكن لمرخيات العضلات غير المزيلة للاستقطاب أيضًا أن تسد قنوات الصوديوم قبل الوصلة العصبية. ونتيجة لهذا الإجراء، تتداخل مرخيات العضلات مع تحريك الأستيل كولين عند نهاية العصب وتتسبب في تلاشي تقلصات العصب المثارة (الشكل 6-27) والموصوف أدناه. إحدى عواقب الطبيعة القابلة للتغلب على الحصار بعد المشبكي الناتج عن مرخيات العضلات غير المزيلة للاستقطاب هي حقيقة أن التحفيز الكزازي (التوصيل السريع للمحفزات الكهربائية إلى العصب الطرفي) يطلق كمية كبيرة من الأستيل

كولين ويتبعه تسهيل مؤقت بعد الكزاز لقوة التقلصات (أي تخفيف الحصار). إحدى العواقب السريرية المهمة لهذا المبدأ هي عكس الحصار المتبقي بواسطة مثبطات الكولينستريز. ملخص خصائص الحصار العصبي العضلي غير المستقطب في الجدول 2-27 والشكل 27-6.

الشكل 27-6

استجابات تقلص العضلات لأنماط مختلفة من تحفيز الأعصاب المستخدمة في مراقبة استرخاء العضلات الهيكلية. تظهر التغييرات trainoffour التي ينتجها مانع غير مزيل للاستقطاب ومانع مزيل للاستقطاب ومزيل للحساسية بواسطة السكسينيل كولين. في نمط من قوة الانقباض الرابع مقسومًا على قوة الانقباض (TOF) يتم تطبيق أربعة محفزات بتردد 2 هرتز. يتم حساب نسبة (TOF) الأولى. في نمط الانفجار المزدوج، يتم تطبيق ثلاثة محفزات بتردد 50 هرتز، تليها فترة راحة مدتها 700 ميلي ثانية ثم تتكرر. في نمط التعزيز بعد الكزاز، يتم تطبيق عدة ثوانٍ من التحفيز بتردد 50 هرتز، تليها عدة ثوانٍ من الراحة ثم محفزات فردية بمعدل بطيء (على أول انقباض بعد الكزاز*، (PTC) سبيل المثال، 05 هرتز). عدد التشنجات التي يمكن اكتشافها بعد الكزاز هو عدد ما بعد الكزاز

No Drug	Nondepolarizing Block	Depolarizing Block	
		Phase I	Phase II
Train-of-four  TOF-R = 1.0	Fade  TOF-R = 0.4	Constant but diminished  TOF-R = 1.0	Fade  TOF-R = 0.4
Double burst 	Fade 	No fade 	Fade 
Posttetanic potentiation * PTC = > 6 	Present PTC = 3 * 	Absent 	Present PTC = 3 * 

Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

مقارنة بين مرخيات العضلات غير المستقطبة النموذجية (روكورونيوم) ومرخيات العضلات المستقطبة (سكسينيل كولين)

		Succinylcholine	
	Rocuronium	Phase I	Phase II
Administration of tubocurarine	Additive	Antagonistic	Augmented ¹
Administration of succinylcholine	Antagonistic	Additive	Augmented ¹
Effect of neostigmine	Antagonistic	Augmented ¹	Antagonistic
Initial excitatory effect on skeletal muscle	None	Fasciculations	None
Response to a tetanic stimulus	Unsustained (fade)	Sustained ² (no fade)	Unsustained (fade)
Posttetanic facilitation	Yes	No	Yes
Rate of recovery	30–60 min ³	4–8 min	>20 min ³

من غير المعروف ما إذا كان هذا التفاعل إضافيًا أو تآزريًا (إضافيًا فائئًا)¹

يتم تقليل السعة، ولكن الاستجابة مستمرة -2

يعتمد المعدل على الجرعة وعلى اكتمال الحصار العصبي العضلي³

ب. الأدوية المرخية لإزالة الاستقطاب

كتلة المرحلة الأولى (إزالة الاستقطاب). 1.

السكسينيل كولين هو العقار الوحيد المفيد سريريًا في حجب الاستقطاب. وتشبه تأثيراته العصبية العضلية تأثيرات الأسيثيل كولين باستثناء أن السكسينيل كولين ينتج تأثيرًا أطول عند الوصلة العصبية العضلية. يتفاعل السكسينيل كولين مع المستقبل النيكوتيني لفتح القناة والتسبب في استقطاب الصفيحة الطرفية الحركية، وينتشر هذا بدوره إلى الأغشية المجاورة، مما يتسبب في تقلصات

مؤقتة لوحدة المحرك العضلي. تشير البيانات من التسجيلات أحادية القناة إلى أن حاصرات الاستقطاب يمكن أن تدخل القناة لإنتاج "وميض" مطول لتوصيل الأيونات (الشكل 7-27). نظرًا لأن السكسينيل كولين لا يتم استقلابه بشكل فعال عند المشبك، فإن الأغشية المستقطبة تظل مستقطبة إن هذه الحالة من الحصار لا تستجيب للنبضات اللاحقة (أي حالة الحصار المستقطب). وعلاوة على ذلك، ولأن اقتران الإثارة بالانقباض يتطلب إعادة استقطاب الصفيحة الطرفية ("إعادة التمهيدي") وإطلاق النار المتكرر للحفاظ على توتر العضلات، فإن ذلك يؤدي إلى شلل رخو. وعلى النقيض من الأدوية غير المستقطبة، فإن ما يسمى بالحصار المستقطب في المرحلة الأولى يتم تعزيزه. وليس عكسه، بواسطة مثبطات الكولينستريز.

الشكل 7-27

تأثير السكسينيل كولين على تيارات مستقبلات الصفيحة الطرفية أحادية القناة في عضلات الضفدع. تم تسجيل التيارات عبر قناة واحدة لمستقبلات الأستيل كولين باستخدام تقنية المشبك الرقي. تم تسجيل الأثر العلوي في وجود تركيز منخفض من السكسينيل كولين؛ تمثل الانحرافات إلى الأسفل فتحات القناة ومرور التيار إلى الداخل (إزالة الاستقطاب). تم تسجيل الأثر السفلي في وجود تركيز أعلى بكثير من السكسينيل كولين ويظهر "وميضًا" مطولًا للقناة حيث يتم فتحها وإغلاقها بشكل متكرر أو "سدها" بواسطة الدواء (Colquhoun D. The actions of suxamethonium (succinylcholine) as an agonist and channel blocker at the nicotinic receptor of frog muscle. J Physiol. 1990;174-155:428).

تم تلخيص خصائص الحصار العصبي العضلي المستقطب في الجدول 2-27 والشكل 6-27

المرحلة الثانية من الحظر (إزالة التحسس). 2.

مع التعرض المطول للسكسينيل كولين، تقل استقطابات الصفيحة الطرفية الأولية، ويعود الغشاء إلى الاستقطاب. وعلى الرغم من هذا الاستقطاب، لا يمكن بسهولة استقطاب الغشاء مرة أخرى لأنه أصبح غير حساس. والآلية التي تتم بها هذه المرحلة من إزالة التحسس غير واضحة، ولكن بعض الأدلة تشير إلى أن حصار القناة قد يصبح أكثر أهمية من عمل المحفز عند المستقبل في المرحلة الثانية من عمل السكسينيل كولين في حصار العضلات العصبية. وبصرف النظر عن الآلية، تتصرف القنوات كما لو كانت في حالة مغلقة مطولة (انظر الشكل 6-27). وفي وقت لاحق من المرحلة الثانية، تكون خصائص الحصار متطابقة تقريبًا مع خصائص الحصار غير المستقطب (أي استجابة ارتعاشية غير مستدامة لمحفز تيتاني) (انظر الشكل 6-27)، مع إمكانية عكس ذلك بواسطة مثبطات الأستيل كولينستريز.

CLINICAL PHARMACOLOGY OF NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS

شلل العضلات الهيكلية

قبل إدخال العقاقير المثبطة للعضلات العصبية، كان من الممكن تحقيق استرخاء عميق للعضلات الهيكلية أثناء العمليات الجراحية داخل التجويف فقط من خلال إنتاج مستويات من التخدير المتطاير (المستنشق) بعمق كافٍ لإنتاج تأثيرات مثبطة عميقة على الجهازين القلبي الوعائي والجهاز التنفسي. إن الاستخدام الإضافي للعقاقير المثبطة للعضلات العصبية يجعل من الممكن تحقيق استرخاء عضلي كافٍ لجميع أنواع الإجراءات الجراحية دون التأثيرات المثبطة للقلب والجهاز التنفسي الناتجة عن التخدير العميق.

تقييم انتقال النبضات العصبية العضلية

تتضمن مراقبة تأثير مخيمات العضلات أثناء الجراحة (والتعافي بعد إعطاء مثبطات الكولينستريز) عادةً استخدام جهاز ينتج تحفيزًا كهربائيًا عبر الجلد لأحد الأعصاب الطرفية في اليد أو عضلات الوجه وتسجيل الانقباضات المستحثة (أي استجابات الارتعاش). يمكن تسجيل الاستجابات الحركية لأنماط مختلفة من تحفيز الأعصاب الطرفية في غرفة العمليات أثناء الإجراء (انظر الشكل 27-6). يستخدم النهج القياسي لمراقبة التأثيرات السريعة لمخيمات العضلات أثناء الجراحة تحفيز الأعصاب الطرفية لاستنباط الاستجابات الحركية، والتي يلاحظها طبيب التخدير بصريًا. تشمل الأنماط الثلاثة الأكثر استخدامًا (1) تحفيز الانقباضة المفردة، (2) تحفيز و (3) التحفيز الكزازي. تتوفر أيضًا طريقتان أخريان لمراقبة انتقال الإشارات العصبية العضلية: تحفيز الانفجار، (TOF) تدريب الأربعة المزودج والعد التالي للكزاز.

في حالة التحفيز بنبضة واحدة، يتم تطبيق محفز كهربائي واحد فوق الحد الأقصى على العصب الطرفي بترددات تتراوح من 01 هرتز إلى 10 هرتز. غالبًا ما يتم استخدام التردد الأعلى أثناء التحريض والعكس لتحديد ذروة التأثير الدوائي (الأقصى) بدقة أكبر. يتضمن TOF أربعة محفزات فوق الحد الأقصى متتالية يتم إعطاؤها على فترات 05 ثانية (2 هرتز). يتسبب كل تحفيز في TOF تحفيز في حالة الحصار المستقطب، يتم TOF انقباض العضلة، والحجم النسبي لاستجابة النبضة الرابعة مقارنة بالنبضة الأولى هو نسبة ("تلاشي") وتتناسب TOF تقليل جميع النبضات الأربع بطريقة مرتبطة بالجرعة. في حالة الحصار غير المستقطب، تقل نسبة من 10. عادةً ما يكون TOF عكسيًا مع درجة الحصار. أثناء التعافي من الحصار غير المستقطب، تقل كمية التلاشي وتقترب نسبة أكبر من 07 ضروريًا لاستئناف التهوية التلقائية. ومع ذلك، يُعتقد أن التعافي السريري الكامل من الحصار غير TOF التعافي إلى نسبة بعد إعطاء السكسينيل كولين إلى تطور الحصار من المرحلة TOF أكبر من 09. يشير التلاشي في استجابة TOF المستقطب يتطلب الثانية.

يتكون التحفيز الكزازي من توصيل سريع للغاية (30-100 هرتز) للمحفزات الكهربائية لعدة ثوانٍ. أثناء الحصار العصبي العضلي غير المستقطب (وحصار المرحلة الثانية بعد السكسينيل كولين)، لا تستمر الاستجابة، ويُلاحظ تلاشي استجابات الارتعاش. يُعتبر التلاشي في الاستجابة للتحفيز الكزازي عادةً حدثًا قبل المشبك. ومع ذلك، تعتمد درجة التلاشي في المقام الأول على درجة الحصار العصبي العضلي. أثناء الحصار غير المستقطب الجزئي، يتبع تحفيز العصب الكزازي زيادة في استجابة الارتعاش بعد الكزاز، والتي تسمى تسهيل انتقال الإشارات العصبية العضلية بعد الكزاز. أثناء الحصار العصبي العضلي الشديد، لا توجد استجابة إما للكزاز أو بعد الكزاز التحفيز. ومع انخفاض شدة الحصار، تظهر الاستجابة لتحفيز الارتعاش التالي للكزاز مرة أخرى. يعكس ظهور الاستجابة الأولى لتحفيز الارتعاش بعد التحفيز الكزازي مدة الحصار العصبي العضلي العميق (السريري). لتحديد عدد الارتعاش التالي للكزاز، يتم تطبيق 5 ثوانٍ

من التكرز بتردد 50 هرتز، تليها 3 ثوانٍ من الراحة، تليها نبضات بتردد 1 هرتز لمدة 10 ثوانٍ تقريبًا (10 نبضات). يوفر عدد الارتعاشات العضلية المحسوبة تقديرًا لعمق الحصار. على سبيل المثال، يشير عدد الارتعاش التالي للكزاز البالغ 2 إلى عدم استجابة لمدة 20-30 دقيقة تقريبًا، ويرتبط عدد الارتعاش التالي للكزاز البالغ 5 باستجابة عدم الارتعاش (بواسطة TOF بواسطة) الارتعاش لمدة 10-15 دقيقة تقريبًا (انظر الشكل 27-6، اللوحة السفلية) (TOF).

نمط التحفيز المزدوج هو نمط آخر من أنماط التحفيز الكهربائي للأعصاب تم تطويره بهدف السماح بالكشف اليدوي عن الحصار، أو الكزاز. في هذا النمط TOF العصبي العضلي المتبقي عندما لا يكون من الممكن تسجيل الاستجابات للتحفيز الانقباضي المفرد أو يتم توصيل ثلاثة محفزات عصبية بتردد 50 هرتز تليها فترة راحة مدتها 700 ملي ثانية ثم محفزان أو ثلاثة محفزات إضافية بتردد 50 يشير غياب التلاشي في الاستجابة للتحفيز TOF هرتز. من الأسهل اكتشاف التلاشي في الاستجابات للتحفيز المزدوج مقارنة بتحفيز المزدوج إلى عدم وجود حصار عصبي عضلي متبقي ذي أهمية سريرية.

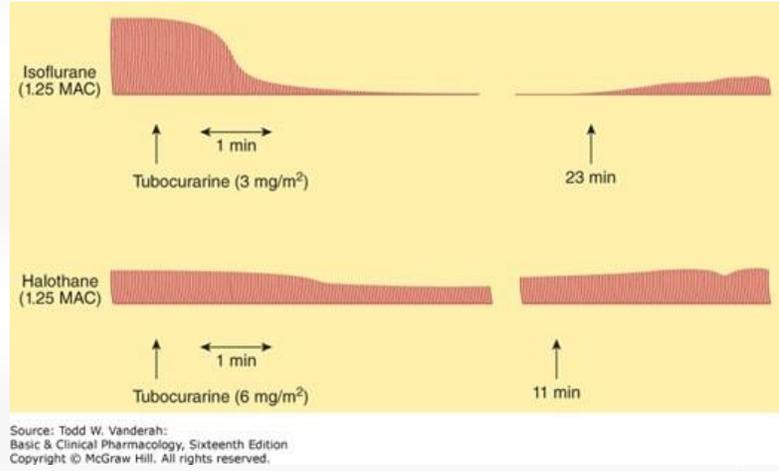
يتضمن النهج الأكثر كمية لمراقبة الأعصاب العضلية المراقبة باستخدام محول قوة لقياس الاستجابة المستحثة (أي الحركة) للإبهام عبر العصب الزندي عند الرسغ. يتمتع هذا الجهاز بميزة كونه مدمجًا في جهاز التخدير كما يوفر عرضًا بيانيًا أكثر دقة TOF لتحفيز TOF. لنسبة التلاشي لتحفيز.

A. الأدوية المرخية غير المستقطبة

أثناء التخدير، يؤدي إعطاء توبوكورارين، 01-04 مجم/كجم عن طريق الوريد، في البداية إلى ضعف حركي، يليه ارتخاء العضلات الهيكلية وعدم قابليتها للتحفيز الكهربائي (الشكل 27-8). بشكل عام، تكون العضلات الأكبر (مثل عضلات البطن والجذع والعضلات الشوكية والحجاب الحاجز) أكثر مقاومة للحصار العصبي العضلي وتتعافى بشكل أسرع من العضلات الأصغر (مثل عضلات الوجه والقدم واليد). الحجاب الحاجز هو عادة آخر عضلة تصاب بالشلل. وبافتراض الحفاظ على التهوية بشكل كافٍ، لا تحدث آثار جانبية مع شلل العضلات الهيكلية. عند التوقف عن إعطاء مرخيات العضلات، يحدث تعافي العضلات عادةً بترتيب عكسي، حيث يستعيد الحجاب الحاجز وظيفته أولاً. يستمر التأثير الدوائي لتوبوكورارين، 03 مجم/كجم عن طريق الوريد، عادةً لمدة 45-60 دقيقة. ومع ذلك، فإن الأدلة الدقيقة على شلل العضلات المتبقي التي تم اكتشافها باستخدام جهاز مراقبة الأعصاب والعضلات قد تستمر لمدة ساعة أخرى، مما يزيد من احتمالية حدوث نتائج سلبية، على سبيل المثال، الشفط وانخفاض الدافع لنقص الأكسجين. تظهر قوة ومدة عمل الأدوية غير المزيله للاستقطاب الأخرى في الجدول 27-1. بالإضافة إلى مدة العمل، فإن أهم خاصية تميز المرخيات غير المزيله للاستقطاب هي الوقت المستغرق لبدء التأثير الحجي، والذي يحدد مدى سرعة إدخال أنبوب التنفس في القصبة الهوائية للمريض. من بين الأدوية غير المزيله للاستقطاب المتاحة حاليًا، يتمتع روكورونيوم بأسرع وقت بدء (60-120 ثانية)

الشكل 27-8

الحصار العصبي العضلي من توبوكورارين أثناء مستويات مكافئة من التخدير بالأيزوفلوران والهالوثان لدى المرضى. لاحظ أن الأيزوفلوران يزيد من الحصار أكثر بكثير من الهالوثان. الحد الأدنى للتركيز السنخي.



B. الأدوية المرخية لإزالة الاستقطاب

بعد إعطاء السكسينيل كولين بجرعة 15-075 مجم/كجم عن طريق الوريد، تحدث تقلصات عضلية عابرة فوق الصدر والبطن في غضون 30 ثانية، على الرغم من أن التخدير العام والإدارة المسبقة لجرعة صغيرة من مرخيات العضلات غير المسببة للاستقطاب تميل إلى تخفيفها. مع تطور الشلل بسرعة (>90 ثانية)، يتم استرخاء عضلات الذراع والرقبة والساق في البداية تليها عضلات الجهاز التنفسي. ونتيجة للتحلل المائي السريع للسكسينيل كولين بواسطة الكولينستريز في البلازما (والكبد)، يستمر الحصار العصبي العضلي عادة أقل من 10 دقائق (انظر الجدول 1-27)

التأثيرات القلبية الوعائية

إن التأثيرات القلبية الوعائية الناتجة عن فيكورونيوم، وسيساتراكورنيوم، وروكورونيوم ضئيلة، إن وجدت. أما مرخيات العضلات غير المستقطبة الأخرى (أي بانكورونيوم وأتراكورنيوم) فتنج تأثيرات قلبية وعائية تتوسطها مستقبلات مستقلة أو مستقبلات الهيستامين، (الجدول 3-27). ويمكن أن يسبب توبوكورارين، وإلى حد أقل، أتراكورنيوم، انخفاض ضغط الدم نتيجة لإطلاق الهيستامين الجهازية ومع الجرعات الكبيرة، قد يحدث حصار العقدة مع توبوكورارين. ويخفف العلاج المسبق بمركب مضاد للهيستامين من انخفاض ضغط الدم الناجم عن توبوكورارين. ويسبب بانكورونيوم زيادة معتدلة في معدل ضربات القلب وزيادة أصغر في الناتج القلبي، مع القليل من التغيير أو عدم وجود تغيير في المقاومة الوعائية الجهازية. وعلى الرغم من أن تسرع القلب الناجم عن بانكورونيوم يرجع في المقام الأول إلى عمل مبهم، فإن إطلاق النورابينفرين من النهايات العصبية الأدرينالية وحصار الامتصاص العصبي للنورابينفرين قد يكونان آليات ثانوية. يمكن أن يحدث التشنج القسبي بسبب حاصرات الأعصاب العضلية التي تطلق الهيستامين (على سبيل المثال أتراكورنيوم)، ولكن بعد إحداث التخدير العام، فإن إدخال أنبوب القصبة الهوائية هو السبب الأكثر شيوعاً للتشنج القسبي

الجدول 3-27

تأثيرات الأدوية المثبطة للعضلات العصبية على الأنسجة الأخرى

Drug	Effect on Autonomic Ganglia	Effect on Cardiac Muscarinic Receptors	Tendency to Cause Histamine Release
Isoquinoline derivatives			
Atracurium	None	None	Slight
Cisatracurium	None	None	None
Tubocurarine	Weak block	None	Moderate
Steroid derivatives			
Pancuronium	None	Moderate block	None
Rocuronium ³³	None	Slight	None
Vecuronium	None	None	None
Other agents			
Gallamine	None	Strong block	None
Succinylcholine	Stimulation	Stimulation	Slight

³³ Allergic reactions have been reported.

Succinylcholine can cause cardiac arrhythmias, especially when administered during halothane anesthesia. The drug stimulates autonomic cholinergic receptors, including the nicotinic receptors at both sympathetic and parasympathetic ganglia and muscarinic receptors in the heart (eg, sinus

يمكن تخفيف الاستجابات السلبية المؤثرة على التقلص العضلي والكرونوتروبية للسكسينيل كولين عن طريق إعطاء عقار مضاد للكولين (مثل الجلبيكوبيرولات والأترويين). مع جرعات كبيرة من السكسينيل كولين، يمكن ملاحظة تأثيرات إيجابية مؤثرة على التقلص العضلي والكرونوتروبية. من ناحية أخرى، لوحظ ببطء القلب بشكل متكرر عند إعطاء جرعة ثانية من السكسينيل كولين بعد أقل من دقائق من الجرعة الأولية. يمكن منع ببطء القلب المؤقت هذا عن طريق ثيوبنتال والأترويين والأدوية التي تحجب العقدة، وعن 5، طريق المعالجة المسبقة بجرعة صغيرة من مرخ عضلي غير مزيل للاستقطاب (مثل روكورونيوم). تساهم التأثيرات القلبية المباشرة وزيادة التحفيز المسكاريني، والتحفيز العقدي في هذه الاستجابة البطيئة للقلب.

الآثار السلبية الأخرى للحصار الاستقطابي

A. فرط بوتاسيوم الدم

قد يصاب المرضى الذين يعانون من الحروق أو تلف الأعصاب أو الأمراض العصبية العضلية أو إصابات الرأس المغلقة أو الصدمات الأخرى بتكاثر مستقبلات الأستيل كولين خارج الوصلة. أثناء تناول السكسينيل كولين، يتم إطلاق البوتاسيوم من العضلات، ويرجع ذلك على الأرجح إلى الارتعاش. إذا كان تكاثر المستقبلات خارج الوصلة كبيرًا بما يكفي، فقد يتم إطلاق كمية كافية من البوتاسيوم تؤدي إلى توقف القلب. المسار الزمني الدقيق لتكاثر المستقبلات غير معروف؛ لذلك، من الأفضل تجنب استخدام السكسينيل كولين في هذه الحالات.

B. ارتفاع ضغط العين

قد يرتبط إعطاء السكسينيل كولين ببداية سريعة لزيادة ضغط العين (>60 ثانية)، حيث يبلغ ذروته بعد 2-4 دقائق، ثم يتراجع بعد 5 دقائق. وقد تتضمن الآلية تقلصًا منشطًا للألياف العضلية أو تمددًا مؤقتًا للأوعية الدموية المشيمية للعين. وعلى الرغم من زيادة ضغط العين، فإن استخدام السكسينيل كولين في العمليات الجراحية للعين ليس موانعًا إلا إذا كانت الغرفة الأمامية مفتوحة ("كرة العين المفتوحة") بسبب الصدمة.

C. زيادة الضغط داخل المعدة

في المرضى ذوي العضلات الثقيلة، قد تتسبب الارتعاشات المرتبطة بالسكسينيل كولين في زيادة الضغط داخل المعدة بما يتراوح بين 40 إلى 40 سم مكعب من الماء، مما يزيد من خطر ارتجاع واستنشاق محتويات المعدة. من المرجح أن تحدث هذه المضاعفات في 5، المرضى الذين يعانون من تأخر إفراغ المعدة (مثل مرضى السكري)، والإصابات الرضحية (مثل حالات الطوارئ)، وخلل المريء والسمنة المفرطة.

D. آلام العضلات

آلام العضلات هي شكاوى شائعة بعد الجراحة لدى المرضى الذين يعانون من عضلات ثقيلة وأولئك الذين يتلقون جرعات كبيرة (>15 ملغ / كجم) من السكسينيل كولين. من الصعب تحديد معدل حدوث آلام العضلات المرتبطة بتقلصات العضلات بسبب عوامل التداخل، بما في ذلك تقنية التخدير ونوع الجراحة ووضع الجسم أثناء العملية. ومع ذلك، فقد تم الإبلاغ عن أن معدل حدوث آلام العضلات يتراوح من أقل من 1% إلى 20%. يحدث بشكل متكرر في المرضى المتنقلين أكثر من المرضى طريحي الفراش. يُعتقد أن الألم ثانوي للتقلصات غير المتزامنة لألياف العضلات المجاورة قبل ظهور الشلل مباشرة. ومع ذلك، هناك جدل حول ما إذا كان معدل حدوث آلام العضلات بعد السكسينيل كولين أعلى بالفعل من معدل حدوث آلام العضلات بعد مرخيات العضلات غير المستقطبة عندما يتم أخذ عوامل التداخل الأخرى المحتملة في الاعتبار. التفاعلات مع الأدوية الأخرى

أ. التخدير

إن المخدرات المستنشقة (المتطايرة) تعمل على تعزيز الحصار العصبي العضلي الناتج عن مرخيات العضلات غير المسببة للاستقطاب بطريقة تعتمد على الجرعة. ومن بين المخدرات العامة التي تمت دراستها، تعمل المخدرات المستنشقة على تعزيز تأثيرات مرخيات العضلات بالترتيب التالي: الأيزوفلوران (الأكثر تأثيرًا)، والسيفوفلوران، والديسفلوران، والهالوثان، وأكسيد النيتروز (الأقل تأثيرًا) (انظر الشكل 27-8). والعوامل الأكثر أهمية التي تشارك في هذا التفاعل هي التالية: (1) اكتئاب الجهاز العصبي في المواقع القريبة من الوصلة العصبية العضلية (أي الجهاز العصبي المركزي)؛ (2) زيادة تدفق الدم العضلي (أي بسبب توسع الأوعية الدموية الطرفية الناتج عن المخدرات المتطايرة)، مما يسمح لجزء أكبر من مرخيات العضلات المحقونة بالوصول إلى الوصلة العصبية العضلية؛ و(3) انخفاض حساسية الغشاء بعد الوصلة للاستقطاب

يؤدي تفاعل نادر بين السكسينيل كولين والمخدرات المتطايرة إلى ارتفاع الحرارة الخبيث، وهي حالة ناجمة عن إطلاق غير طبيعي للكالسيوم من المخازن في العضلات الهيكلية. يتم علاج هذه الحالة باستخدام الدانترولين ويتم مناقشتها أدناه تحت عنوان الأدوية المضادة للتشنجات والمضادة للتشنجات وفي الفصل 16

B. المضادات الحيوية

وقد وصفت العديد من التقارير تعزيز الحصار العصبي العضلي بالمضادات الحيوية (على سبيل المثال، الأمينوغليكوزيدات). وقد تبين أن العديد من المضادات الحيوية تسبب تثبيطًا للإطلاق المستحث للأستيل كولين على نحو مماثل لذلك الناتج عن إعطاء المحددة في الطرف العصبي الحركي P المغنيسيوم. ويبدو أن آلية هذا التأثير قبل الوصلة هي حصار قنوات الكالسيوم من النوع C. التخدير الموضعي والأدوية المضادة لاضطراب النظم

في الجرعات الصغيرة، يمكن للمخدرات الموضعية أن تثبط التعزيز التالي للكزاز من خلال تأثير عصبي قبل الوصلة. في الجرعات الكبيرة، يمكن للمخدرات الموضعية أن تمنع انتقال الإشارات العصبية العضلية. مع هذه الجرعات العالية، تمنع المخدرات الموضعية الانقباضات العضلية الناجمة عن الأستيل كولين نتيجة لحصار قنوات أيونات مستقبلات النيكوتين. تجريبيًا، يمكن إثبات تأثيرات

مماثلة مع الأدوية المضادة لاضطراب النظم التي تحجب قنوات الصوديوم مثل الكينيدين. ومع ذلك، عند الجرعات المستخدمة لاضطرابات نظم القلب، فإن هذا التفاعل له أهمية سريرية ضئيلة أو معدومة. وقد ارتبطت جرعات أعلى من بوبيفاكين باضطرابات نظم القلب بغض النظر عن مرخيات العضلات المستخدمة.

D. أدوية أخرى لحصار العصب العضلي

يمكن مقاومة تأثير السكسينيل كولين المستقطب للصفائح الدموية عن طريق إعطاء جرعة صغيرة من حاصرات غير مزيلة للاستقطاب. ولمنع التشنجات المرتبطة بإعطاء السكسينيل كولين، يمكن إعطاء جرعة صغيرة غير مشللة من عقار غير مزيل للاستقطاب قبل السكسينيل كولين (على سبيل المثال، ديتوبوكورارين، 2 مجم عن طريق الوريد، أو بانكورونيوم، 05 مجم عن طريق الوريد). وعلى الرغم من أن هذه الجرعة تقلل عادةً من التشنجات وآلام العضلات بعد الجراحة، إلا أنها قد تزيد من كمية السكسينيل كولين المطلوبة للاسترخاء بنسبة 50-90% وقد تسبب شعورًا بالضعف لدى المرضى المستيقظين. لذلك، لم يعد "التحضير المسبق" قبل السكسينيل كولين يُمارس على نطاق واسع.

تأثير الأمراض والشيخوخة على الاستجابة العصبية العضلية

يمكن للعديد من الأمراض أن تقلل أو تزيد من الحصار العصبي العضلي الناتج عن مرخيات العضلات غير المزيلة للاستقطاب. يعمل مرض الوهن العضلي الشديد على تعزيز الحصار العصبي العضلي الناتج عن هذه الأدوية. يرتبط التقدم في السن بمدة طويلة من تأثير المرخيات غير المزيلة للاستقطاب نتيجة لانخفاض تصفية الأدوية بواسطة الكبد والكلية. نتيجة لذلك، يجب تقليل جرعة أدوية الحصار العصبي العضلي لدى المرضى الأكبر سنًا (<70 عامًا).

وعلى العكس من ذلك، فإن المرضى الذين يعانون من حروق شديدة وأولئك الذين يعانون من مرض العصبون الحركي العلوي يقاومون مرخيات العضلات غير المزيلة للاستقطاب. ومن المحتمل أن يكون سبب هذا التحسس هو تكاثر المستقبلات خارج الوصلة، مما يؤدي إلى زيادة متطلبات الجرعة للمرخيات غير المزيلة للاستقطاب لحجب عدد كافٍ من المستقبلات.

عكس الحصار العصبي العضلي غير المستقطب

تعمل مثبتات الكولينستيراز بشكل فعال على مقاومة الحصار العصبي العضلي الناتج عن الأدوية غير المزيلة للاستقطاب. تتم مناقشة علم الأدوية العام الخاص بها في الفصل 7. يعمل النيوستجمين والبيريدوستيجمين على مقاومة الحصار العصبي العضلي غير المزيلة للاستقطاب عن طريق زيادة توفر الأسيتيل كولين في الصفيحة الطرفية الحركية، وذلك بشكل أساسي عن طريق تثبيط الأسيتيل كولينستيراز. وإلى حد أقل، تعمل مثبتات الكولينستيراز هذه أيضًا على زيادة إطلاق هذا الناقل من الطرف العصبي الحركي. وعلى النقيض من ذلك، يعمل الإيدروفونيوم على مقاومة الحصار العصبي العضلي عن طريق تثبيط نشاط الأسيتيل كولينستيراز فقط. يتميز الإيدروفونيوم ببداية عمل أسرع ولكنه قد يكون أقل فعالية من النيوستجمين في عكس تأثيرات الحاصرات غير المزيلة للاستقطاب في وجود حصار عصبي عضلي عميق. هذه الاختلافات مهمة في تحديد التعافي من

الحصار المتبقي، الحصار العصبي العضلي المتبقي بعد الانتهاء من الجراحة ونقل المريض إلى غرفة الإفاقة. قد يؤدي الحصار المتبقي غير المتوقع إلى نقص التهوية، مما يؤدي إلى نقص الأكسجين وحتى انقطاع النفس، خاصة إذا تلقى المرضى أدوية مثبطة مركزية في فترة التعافي المبكرة.

و rocuronium هو عامل عكسي معتمد للعكس السريع لعوامل الحجب العصبية العضلية الستيرويدية Sugammadex على الرغم من أنه كان قيد الاستخدام السريري في أوروبا منذ عام 2008، إلا أن الموافقة عليه في الولايات المتحدة vecuronium. تأخرت بسبب المخاوف من أنه يسبب انخفاض معدل حدوث الحساسية المفرطة وردود الفعل التحسسية المفرطة هو جسيكلوديكستين معدل (هيكل حلقي كبير به 16 مجموعة هيدروكسيل قطبية تواجه الداخل و 8 مجموعات Sugammadex كربوكسيل قطبية تواجه الخارج) يرتبط بإحكام بالروكورونيوم بنسبة 1:1. من خلال الارتباط بالروكورونيوم في البلازما، يقلل من تركيز البلازما الحر ويؤسس تدرج تركيز للروكورونيوم للانتشار بعيدًا عن الوصلة العصبية العضلية مرة أخرى إلى sugammadex الدورة الدموية، حيث يرتبط بسرعة بالسوجاماديكس الحر.

حاليًا، يوصى بثلاثة نطاقات جرعات لسوجامادكس: 2 مجم/كجم لعكس الحصار العصبي العضلي الضحل (وصل التعافي التلقائي إلى 16 و 2-1 TOF) عد بعد الكزاز وعدم الاستجابة لتحفيز) و 4 مجم/كجم لعكس الحصار الأعمق، (TOF الارتعاش الثاني في تحفيز مجم/كجم للعكس الفوري بعد إعطاء جرعة واحدة من 12 مجم/كجم من روكورونيوم. في المرضى الذين لديهم وظائف كلوية يتم إفراز مركب سوجامادكس روكورونيوم عادةً دون تغيير في ،(مل/دقيقة $CrCl > 80$ [محددة على أنها تصفية الكرياتينين) طبيعية البول في غضون 24 ساعة. في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي، قد يستغرق الإخراج البولي الكامل وقتًا أطول بكثير. يزداد عمر في القصور الكلوي الخفيف CrCl النصف البلازمي لسوجامادكس في المرضى الذين يعانون من ضعف الكلى بشكل كبير مع انخفاض يتراوح عمر النصف بين 4 و 6 ساعات. تزداد هذه النسبة بشكل كبير لدى المرضى، (بين 30 و 80 مل/دقيقة CrCl) إلى المتوسط حيث يمتد عمر النصف لديهم إلى 19 ساعة. إن القدرة على ،(مل/دقيقة $CrCl > 30$) الذين يعانون من ضعف شديد في وظائف الكلى غسيل الكلى باستخدام السوجامادكس متغيرة، على الرغم من أن بعض الدراسات أثبتت القدرة على غسيل الكلى باستخدام طريقة التدفق العالي. لذلك، لا ينصح باستخدام السوجامادكس لدى المرضى الذين يعانون من ضعف شديد في وظائف الكلى ما لم يكن ذلك ضروريًا للغاية.

،يرتبط عقار سوجاماديكس ببعض الآثار الجانبية الخطيرة. والأهم من ذلك، أن عقار سوجاماديكس قد يسبب الحساسية المفرطة تعد تفاعلات (FDA) والتي حدثت في 03% من المرضى الذين تلقوا جرعة 16 مجم/كجم في دراسات إدارة الغذاء والدواء الأمريكية فرط الحساسية، مثل الغثيان والحكة والشرى، أكثر شيوعًا من الحساسية المفرطة، وتحدث أيضًا بشكل متكرر مع جرعات أعلى من عقار سوجاماديكس. تشمل الآثار الجانبية الخطيرة الأخرى بقاء القلب الشديد الذي قد يتطور إلى توقف القلب في غضون دقائق من الإعطاء واعتلال تخثر الدم، مع ارتفاع بنسبة 25% تقريبًا في زمن الثرومبلاستين الجزئي النشط وقيم زمن البروثرومبين/النسبة الطبيعية الدولية والتي قد تستمر لمدة تصل إلى ساعة واحدة.

نظرًا لأن السوجاماديكس يرتبط بعوامل الحجب العصبية العضلية الستيرويدية روكورونيوم وفيكورونيوم، فليس من المستغرب أن يتمكن أيضًا من حجب الأدوية الستيرويدية الأخرى. وأهم نوعين من هذه الأدوية هما موانع الحمل التي تعتمد على البروجسترون

ومعدل مستقبلات الإستروجين الانتقائي توريميدين. عندما يتم إعطاء السوجاماديكس لامرأة تتناول موانع حمل هرمونية تحتوي على البروجسترون، فقد يرتبط البروجسترون بالسوجاماديكس، وتقل فعالية موانع الحمل كما لو أن المرأة فاتتها جرعة أو جرعتين. توصي الشركة المصنعة باستخدام وسيلة منع حمل غير هرمونية بديلة لمدة 7 أيام بعد إعطاء السوجاماديكس. يرتبط السوجاماديكس أيضًا بشكل وثيق جدًا بالتوريميدين، والذي يمكن استخدامه لعلاج سرطان الثدي النقيلي (انظر الفصل 40). لن تقل فعالية التوريميدين فحسب، بل قد يؤدي ذلك إلى إزاحة الروكورونيوم من السوجاماديكس، وقد يحدث حصار عصبي عضلي مطول. استخدامات الأدوية المثبطة للعضلات العصبية

A. الاسترخاء الجراحي

أحد أهم تطبيقات الحاصرات العصبية العضلية هو تسهيل الجراحة داخل التجويف، وخاصة في الإجراءات داخل البطن والصدر.

B. التنبيب الرغامي

من خلال إرخاء عضلات البلعوم والحنجرة، تعمل الأدوية التي تحجب الأعصاب العضلية على تسهيل تنظير الحنجرة ووضع أنبوب القصبة الهوائية. يضمن وضع أنبوب القصبة الهوائية وجود مجرى هوائي مناسب ويقلل من خطر الشفط الرئوي أثناء التخدير العام.

C. التحكم في التهوية

في المرضى الذين يعانون من حالات حرجة يعانون من فشل في التنفس لأسباب مختلفة (على سبيل المثال، تشنج قصبي شديد التهاب رئوي، مرض انسداد مجرى الهواء المزمن)، قد يكون من الضروري التحكم في التهوية لتوفير تبادل الغاز الكافي ومنع انخماص الرئة. في وحدة العناية المركزة، يتم إعطاء أدوية حاصرة عصبية عضلية بشكل متكرر لتقليل مقاومة جدار الصدر (أي تحسين الامتثال الصدري)، وتقليل استخدام الأكسجين، وتحسين تزامن جهاز التنفس الصناعي.

D. علاج التشنجات

تُستخدم أحيانًا أدوية حجب الأعصاب العضلية (مثل السكسينيل كولين) للتخفيف من المظاهر الطرفية (الحركية) للتشنجات المرتبطة بالحالة الصرعية، أو التسمم بالتخدير الموضعي، أو العلاج بالصدمة الكهربائية. ورغم فعالية هذا النهج في القضاء على المظاهر العضلية للنوبات، فإنه لا يؤثر على العمليات المركزية لأن أدوية حجب الأعصاب العضلية لا تعبر حاجز الدم في الدماغ.

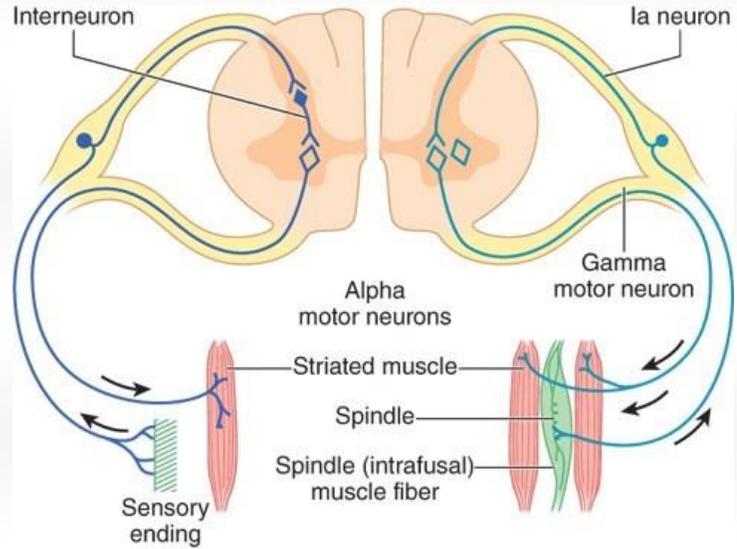
SPASMOLYTIC & ANTISPASMODIC DRUGS

تشمل مرخيات العضلات الهيكلية حاصرات العضلات العصبية، ومضادات التشنج، ومضادات التشنج. تُستخدم مرخيات التشنج ومضادات التشنج لعلاج حالتين: التشنجات الناتجة عن حالات الجهاز العضلي الهيكلي الطرفي (مضادات التشنج) والتشنج الناتج عن آفات الخلايا العصبية الحركية العلوية (مضادات التشنج).

تظهر التشنجات على هيئة انقباضات لا إرادية متقطعة أو مستمرة للعضلات الهيكلية، مما يسبب تيبسًا يتداخل مع الحركة والكلام وتتميز بزيادة في ردود الفعل المنعكسة للتمدد وتشنجات العضلات المثنية (أي زيادة قوة العضلات الأساسية) جنبًا إلى جنب مع ضعف العضلات. وغالبًا ما ترتبط بإصابة العمود الفقري والشلل الدماغي والتصلب المتعدد والسكتة الدماغية. ويبدو أن الآليات الكامنة وراء التشنج السريدي لا تنطوي فقط على قوس رد الفعل المنعكس للتمدد نفسه ولكن أيضًا على المراكز العليا في الجهاز العصبي المركزي، مع تلف المسارات الهابطة في الحبل الشوكي مما يؤدي إلى فرط إثارة الخلايا العصبية الحركية ألفا في الحبل. وتظهر المكونات المهمة المشاركة في هذه العمليات في الشكل 9-27. قد يعمل العلاج الدوائي على تحسين بعض أعراض التشنج عن طريق تعديل قوس رد الفعل المنعكس للتمدد أو عن طريق التدخل بشكل مباشر في العضلات الهيكلية (أي اقتران الإثارة بالانقباض).

الشكل 9-27

رسم تخطيطي للهيكل المشاركة في منعكس التمدد (النصف الأيمن) يوضح تغذية الألياف خارج المغزل (العضلات المخططة) بواسطة الخلايا العصبية الحركية ألفا والألياف داخل المغزل (داخل المغزل العضلي) بواسطة الخلايا العصبية الحركية جاما. يوضح Waxman النصف الأيسر من الرسم البياني قوس منعكس مثبت، والذي يتضمن خلية عصبية مثبثة متداخلة. (أعيد إنتاجه بإذن من الطبعة السادسة والعشرون. نيويورك، نيويورك، SG: Clinical Neuroanatomy، (ماكجرو هيل؛ 2009)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

قد تعمل الأدوية التي تعدل القوس الانعكاسي على تعديل المشابك المثيرة أو المثبطة (انظر الفصل 21). وبالتالي، لتقليل رد الفعل التي تثير العصبون الحركي الأساسي أو تعزيز نشاط الخلايا العصبية Ia المفرط النشاط للتمدد، من المستحسن تقليل نشاط ألياف المثبطة بين العصبونات. تظهر هذه الهياكل بمزيد من التفصيل في الشكل 10-27

الشكل 10-27

في الحبل الشوكي. قد (GABAB) والباكوفين، (GABAA) والبنزوديازيبينات، ($\alpha 2$) مواقع مفترضة للتأثير المثبط للتشنجات للتيترانيدين، يكون للتيترانيدين أيضًا تأثير مثبط بعد المشبك. يعمل الدانترولين على الشبكة الساركوبلازمية في العضلات الهيكلية. الغلوتامات العصبون الغلوتاماتي

وقد استُخدمت مجموعة متنوعة من العوامل الدوائية الموصوفة بأنها مثبطة لقوس الانعكاس "المتعدد التشابكي" الشوكي (على سبيل المثال، الباربيتورات [الفينوباربيتال] وإثيرات الجلوسرين [ميفينيسين]) لعلاج هذه الحالات من فرط توتر العضلات الهيكلية. ومع ذلك وكما هو موضح في الشكل 10-27، فإن التثبيط غير المحدد للمشابك المشاركة في منعكس التمدد يمكن أن يقلل من النشاط المثبط وكذلك انتقال الغلوتامات المثبر. يمكن للأدوية المتاحة حاليًا أن توفر راحة كبيرة من تشنجات العضلات، GABAergic المطلوب ل المؤلمة، لكنها أقل فعالية في تحسين الوظيفة ذات المعنى (على سبيل المثال، القدرة على الحركة والعودة إلى العمل)

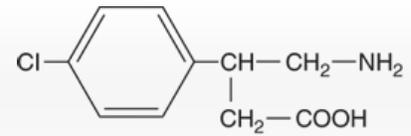
ديازيبام

كما هو موضح في الفصل 22، تعمل البنزوديازيبينات على تسهيل عمل حمض جاما أمينوبوتيريك في الجهاز العصبي المركزي. يعمل الديازيبام على تشابكات حمض جاما أمينوبوتيريك، ويتم التوسط في تأثيره في تقليل التشنج جزئيًا على الأقل في الحبل الشوكي لأنه فعال إلى حد ما في المرضى الذين يعانون من قطع الحبل الشوكي. على الرغم من أنه يمكن استخدام الديازيبام في المرضى الذين يعانون من تشنج العضلات من أي أصل تقريبًا (بما في ذلك الصدمات العضلية الموضعية)، إلا أنه ينتج أيضًا التخدير بالجرعات المطلوبة لتقليل توتر العضلات. الجرعة الأولية هي 4 مجم / يوم، وتزداد تدريجيًا إلى الحد الأقصى 60 مجم / يوم. تم استخدام البنزوديازيبينات الأخرى كمسكنات للتشنجات (على سبيل المثال، الميدازولام)، لكن الخبرة السريرية معها محدودة.

الميروبامات والكاريسوبرودول من المهدئات التي تستخدم كمخدرات للعضلات المركزية، على الرغم من عدم وجود أدلة على فعاليتها دون تخدير. كاريسوبرودول هو دواء من الجدول الرابع؛ يتم استقلابه إلى الميروبامات، وهو أيضًا دواء من الجدول الرابع. يؤدي سحب الكاريسوبرودول والميروبامات بعد الاستخدام المكثف إلى انسحاب جسدي، مع القلق والرعدة وارتعاش العضلات والأرق والهلوسة السمعية والبصرية.

باكوفين

يؤدي GABAB وهو ناهض لمستقبلات GABA ليكون عاملاً فمويًا محاكيًا لـ (pchlorophenylGABA) تم تصميم الباكوفين لتنشيط هذه المستقبلات بواسطة الباكوفين إلى فرط الاستقطاب من خلال ثلاثة إجراءات مميزة: (1) إغلاق قنوات الكالسيوم قبل المشبكية، (2) زيادة توصيل البوتاسيوم بعد المشبكية، و(3) تثبيط قنوات تدفق الكالسيوم الشجرية. من خلال تقليل إطلاق النواقل والخلايا العصبية الشوكية، والخلايا العصبية la، المثيرة في كل من الدماغ والحبل الشوكي، يقمع الباكوفين نشاط النواقل الحسية الحركية (انظر الشكل 10-27). قد يقلل الباكوفين أيضًا من الألم لدى المرضى المصابين بالتشنج، ربما عن طريق تثبيط إطلاق المادة (النيوروكينين 1) في الحبل الشوكي P.



Baclofen

يعتبر الباكوفين فعالاً على الأقل مثل الديازيبام والتيزانيدين (المذكورين أدناه) في تقليل التشنجات وهو أقل تخديراً من الديازيبام. لا يقلل الباكوفين من قوة العضلات الكلية بقدر الدانترولين. يتم امتصاصه بسرعة وبشكل كامل بعد تناوله عن طريق الفم ويبلغ عمر النصف في البلازما 10 .

ساعات. تبدأ الجرعة بـ 15 مجم مرتين يوميًا، وتزداد حسب التحمل إلى 100 مجم يوميًا. وقد أكدت الدراسات أن إعطاء باكوفين 3-4 ساعات عن طريق القسطرة الشوكية يمكن أن يتحكم في التشنج الشديد وآلام العضلات التي لا تستجيب للأدوية بطرق أخرى للإعطاء. ونظرًا لضعف خروج باكوفين من الحبل الشوكي، فإن الأعراض الطرفية نادرة. لذلك، يمكن تحمل تركيزات مركزة أعلى من الدواء. قد يحدث تحمل جزئي لتأثير الدواء بعد عدة أشهر من العلاج ولكن يمكن التغلب عليه من خلال تعديلات الجرعة بالزيادة للحفاظ على التأثير المفيد. لم يتم تأكيد هذا التحمل في دراسة حديثة وقد يمثل انخفاض الاستجابة خللاً غير معترف به في القسطرة. وعلى الرغم من أن

العيب الرئيسي لهذا النهج العلاجي هو صعوبة الحفاظ على قسطرة توصيل الدواء في الحيز تحت العنكبوتية، مما يعرض المريض لخطر متلازمة الانسحاب الحادة عند انقطاع العلاج، إلا أن العلاج طويل الأمد بباكوفين داخل القراب الشوكي يمكن أن يحسن نوعية الحياة للمرضى الذين يعانون من اضطرابات تشنجية شديدة. تشمل الآثار الجانبية لجرعات عالية من الباكوفين النعاس المفرط واكتئاب الجهاز التنفسي، والغيبوبة. يمكن أن يصبح المرضى متسامحين مع التأثير المهدئ مع الإعطاء المزمن. تم الإبلاغ عن زيادة نشاط النوبات لدى مرضى الصرع. يجب أن يتم الانسحاب من الباكوفين ببطء شديد. يجب استخدام الباكوفين بحذر أثناء الحمل؛ على الرغم من عدم وجود تقارير عن الباكوفين يسبب تشوهات جنينية بشرية بشكل مباشر، إلا أن الدراسات على الحيوانات باستخدام جرعات عالية تظهر أنه يسبب ضعف تعظم القص والفتق السري.

تمت دراسة الباكوفين عن طريق الفم في العديد من الحالات الطبية الأخرى، بما في ذلك المرضى الذين يعانون من آلام أسفل الظهر المستعصية، ومتلازمة الشخص المتصلب، والتهاب العصب الثلاثي التوائم، والصداع العنقودي، والفواق المستعصي، واضطراب التنج، ومرض الارتجاج المعدي المريئي، والرغبة الشديدة في تناول الكحول والنيكوتين والكوكايين (انظر الفصل 32). لم يتم إثبات فعالية الباكوفين عن طريق الفم في المرضى الذين يعانون من السكتة الدماغية، أو مرض باركنسون، أو الشلل الدماغي.

تيزانيدين

كما هو مذكور في الفصل الحادي عشر، فإن منبهات مستقبلات ألفا 2 الأدرينالية مثل الكلونيدين ومركبات الإيميدازولين الأخرى لها مجموعة متنوعة من التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي والتي لم يتم فهمها بالكامل. ومن بين هذه التأثيرات القدرة على تقليل تشنج العضلات. تيزانيدين هو أحد أقارب الكلونيدين الذي تمت دراسته لتأثيراته المضادة للتشنجات. يتمتع تيزانيدين بتأثيرات كبيرة على مستقبلات ألفا 2، ولكنه يقلل من التشنج في النماذج التجريبية بجرعات تسبب تأثيرات قلبية وعائية أقل من الكلونيدين أو ديكسميدبتوميدين. يتمتع تيزانيدين بحوالي عُشر إلى خمسة عشر من تأثيرات خفض ضغط الدم التي يتمتع بها الكلونيدين. تشير الدراسات العصبية الفسيولوجية على الحيوانات والبشر إلى أن تيزانيدين يعزز كل من التثبيط قبل المشبكي وبعد المشبكي في الحبل كما أنه يثبط انتقال الألم في القرن الظهري الشوكي. يُعتقد أن تأثير تيزانيدين يتم عن طريق استعادة القمع المثبط للخلايا العصبية الشوكية من المجموعة الثانية دون التسبب في أي تغييرات في خصائص العضلات الجوهريّة.

تشير التجارب السريرية التي أجريت على عقار تيزانيدين عن طريق الفم إلى فعالية في تخفيف تشنج العضلات مماثلة لفعالية عقار ديازيبام وباكوفين ودانترولين. يتسبب عقار تيزانيدين في ضعف عضلي أقل بشكل ملحوظ ولكنه ينتج طيفًا مختلفًا من الآثار الجانبية بما في ذلك النعاس وانخفاض ضغط الدم بنسبة 16-33٪ والدوار وجفاف الفم والوهن والتسمم الكبدية، مما يتطلب مراقبة وظائف الكبد وضغط الدم ووظائف الكلى. يمكن التحكم في النعاس بتناول الدواء ليلاً. يُظهر عقار تيزانيدين حركة دائرية خطية، وتختلف متطلبات الجرعة بشكل كبير بين المرضى. يبدأ العلاج بجرعة 2 مجم كل 6-8 ساعات ويمكن زيادتها إلى حد أقصى 36 مجم / يوم يجب تعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من ضعف الكبد أو الكلى. يشارك عقار تيزانيدين في تفاعلات الأدوية؛ تزداد مستويات وهو المسؤول عن تحويل CYP11A1 وعلى العكس من ذلك، يحفز التيزانيدين نشاط CYP1A2 البلازما استجابة لتثبيط الكوليسترول إلى بريجنينولون. وبالإضافة إلى فعاليته في الحالات التشنجية، يبدو أن التيزانيدين فعال أيضًا في علاج الصداع النصفي المزمن. ويجب تجنب التوقف المفاجئ عن تناوله لأنه يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم الارتدادية وتسارع القلب وزيادة التشنجات.

OTHER CENTRALLY ACTING SPASMOLYTIC DRUGS

الجابابنتين هو عقار مضاد للصرع (انظر الفصل 24) أظهر نتائج واعدة للغاية كعامل مضاد للتشنجات في العديد من الدراسات التي شملت مرضى التصلب المتعدد. البريجابالين هو نظير أحدث للجابابنتين وقد يكون مفيداً أيضاً في تخفيف الاضطرابات المؤلمة التي تنطوي على مكون تشنج العضلات. كما وجد في الدراسات الأولية أن البروجابيد والجليسين يقللان من التشنج. البروجابيد هو ناهض ل نفسه. الجلايسين هو ناقل عصبي مثبط آخر للأحماض الأمينية GABA وله مستقبلات نشطة، بما في ذلك GABAB و GABAA (انظر الفصل 21) يبدو أنه يمتلك نشاطاً دوائياً عند تناوله عن طريق الفم ويمر بسهولة عبر حاجز الدم في الدماغ. يعتبر والتي يبدو أنها تمتلك تأثيرات مضادة (ALS) الإيدروسيلاميد والريلوزول من الأدوية الأحدث لعلاج التصلب الجانبي الضموري للتشنجات، ربما من خلال تثبيط انتقال الغلوتامات في الجهاز العصبي المركزي، على الرغم من اقتراح العديد من الآليات الأخرى - مثل تثبيط الحالة غير النشطة لقنوات الصوديوم المعتمدة على الجهد

BOTULINUM TOXIN

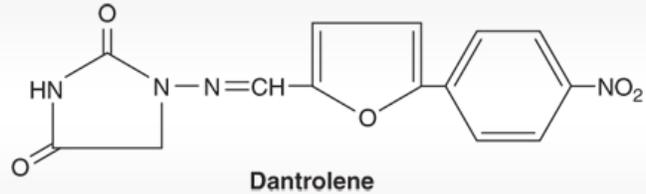
لأغراض طب العيون وتشنج العضلات الموضعي. ويؤدي (BoNT) وقد ذُكر في الفصل السادس الاستخدام العلاجي لسم البوتولينوم هذا السم العصبي إلى تحلل كيميائي للأعصاب وشلل موضعي عند حقنه في العضلة. وتشترك سبعة سموم مناعية متميزة في وحدات بنشاط كبير حتى يتم انقسامه إلى سلسلة ثقيلة (100 كيلو دالتون) BoNT فرعية متجانسة. ولا يتمتع بولي بيتيد السلسلة المفردة وسلسلة خفيفة (50 كيلو دالتون). وتمنع السلسلة الخفيفة، وهي بروتياز يعتمد على الزنك، إطلاق الأستيل كولين عن طريق التدخل، synaptobrevin2 (BoNTB، BoNTD، SNAP*25 (BoNTA، BoNTE) في اندماج الحويصلات، من خلال انقسام بروتيني ل وُستخدم الحقن الموضعية للوجه من سم البوتولينوم على نطاق واسع لعلاج التجاعيد المرتبطة بالشيخوخة حول (BoNTF) العينين والفم على المدى القصير (1-3 أشهر لكل علاج). كما أصبح الحقن الموضعي لسم البوتولينوم علاجاً مفيداً للاضطرابات التشنجية المعقدة (مثل الشلل الدماغي). وقد شملت أغلب الدراسات السريرية التي أجريت حتى الآن إعطاء السم في أحد الأطراف أو كليهما، ويبدو أن الفوائد تستمر لأسابيع أو عدة أشهر بعد جلسة علاج واحدة. وقد حل سم البوتولينوم محل الأدوية المضادة للكولين المستخدمة في علاج خلل التوتر العضلي. وفي الآونة الأخيرة، حصلت إدارة الغذاء والدواء على موافقة لعلاج سلس البول الناجم عن فرط نشاط المثانة والصداع النصفي المزمن. وقد استخدمت أغلب الدراسات عدة تركيبات من سم البوتولينوم من النوع أ، ولكن النوع ب متاح أيضاً

وتشمل الآثار الضارة التهابات الجهاز التنفسي، وضعف العضلات، وسلس البول، والسقوط، والحمى، والألم. وفي حين أن المناعة أقل إثارة للقلق حالياً مما كانت عليه في الماضي، فإن الخبراء لا يزالون يوصون بعدم إعطاء الحقن أكثر من مرة كل 3 أشهر. وتجري دراسات لتحديد سلامة إعطاء الحقن بشكل متكرر. وبجانب المضاعفات العرضية، فإن أحد القيود الرئيسية لعلاج نيتروجين البوتولينوم هو تكلفته العالية. بالإضافة إلى ذلك، أدت التقارير التي وردت بعد التسويق عن التأثيرات الجهازية والمميته المحتملة الناجمة عن انتشار

السم إلى ظهور تحذيرات واضحة. والخطر أعظم بالنسبة للأطفال الذين يعالجون من التشنج، ولكن السمية يمكن أن تحدث للبالغين أيضاً.

دانترولين

دانترولين هو مشتق هيدانتوين مرتبط بالفينيتوين وله آلية فريدة من نوعها للنشاط المثبط للتشنجات. وعلى النقيض من الأدوية التي تعمل مركزياً، يقلل دانترولين من قوة العضلات الهيكلية عن طريق التدخل في اقتران الإثارة بالتقلص في ألياف العضلات. تتضمن الاستجابة الانقباضية الطبيعية إطلاق الكالسيوم من مخازنه في الشبكة الساركوبلازمية (انظر الشكلين 1-13 و 10-27). يؤدي هذا الكالسيوم المنشط إلى التفاعل المولد للتوتر بين الأكتين والميوسين. يتم إطلاق الكالسيوم من الشبكة الساركوبلازمية عبر قناة RyR1 لأن قلويد النبات الريانودين يتحد مع مستقبل على بروتين القناة. في حالة قناة (RyR) كالسيوم تسمى قناة مستقبل الريانودين للعضلات الهيكلية، يسهل الريانودين التكوين المفتوح



RyR1 يتداخل الدانترولين مع إطلاق الكالسيوم المنشط من خلال قناة الكالسيوم في الشبكة الساركوبلازمية عن طريق الارتباط بـ. وحجب فتح القناة. الوحدات الحركية التي تنقبض بسرعة تكون أكثر حساسية لتأثيرات الدواء من الوحدات التي تستجيب بشكل أبطأ يتم تثبيط العضلة القلبية والعضلات الملساء بشكل طفيف لأن إطلاق الكالسيوم من الشبكة الساركوبلازمية الخاصة بهما ينطوي (RyR2) مختلفة على قناة

يبدأ العلاج بالدانترولين عادة بجرعة 25 مجم يومياً كجرعة واحدة، ثم تزداد الجرعة إلى 100 مجم أربع مرات يومياً حسب التحمل يتم امتصاص حوالي ثلث الجرعة الفموية من الدانترولين فقط، ويبلغ عمر النصف للتخلص من الدواء حوالي 8 ساعات. ومن الآثار الجانبية الرئيسية ضعف العضلات العام، والتهديئة، والتهاب الكبد في بعض الأحيان

إن أحد التطبيقات الخاصة للدانترولين هو علاج ارتفاع الحرارة الخبيث، وهو اضطراب وراثي نادر يمكن أن يحدث نتيجة لمجموعة متنوعة من المحفزات، بما في ذلك التخدير العام (على سبيل المثال، التخدير المتطاير) والأدوية التي تحجب الأعصاب العضلية (على سبيل المثال، السكسينيل كولين؛ انظر أيضاً الفصل 16). يعاني المرضى المعرضون لخطر هذه الحالة من تغير وراثي في إطلاق Ca^{2+} أو ضعف في قدرة الشبكة الساركوبلازمية على عزل الكالسيوم عبر ناقل RyR1 عبر قناة Ca^{2+} الكالسيوم الناجم عن الشكل 10-27). تم تحديد العديد من الطفرات المرتبطة بهذا الخطر. بعد إعطاء أحد العوامل المحفزة، يحدث إطلاق مفاجئ ومطول للكالسيوم، مع تقلص عضلي هائل، وإنتاج حمض اللاكتيك، وارتفاع درجة حرارة الجسم. يعد العلاج السريع ضرورياً للسيطرة على الحمض ودرجة حرارة الجسم وتقليل إطلاق الكالسيوم. ويتم تحقيق ذلك عن طريق إعطاء الدانترولين عن طريق الوريد، بدءاً بجرعة 1 ملغ/كغ في الوريد، وتكرار ذلك حسب الضرورة حتى تصل الجرعة القصوى إلى 10 ملغ/كغ

ANTISPASMODICS: DRUGS USED TO TREAT ACUTE LOCAL MUSCLE SPASM

،هناك عدد كبير من الأدوية الأقل دراسة والتي تعمل على المستوى المركزي (مثل كاريزوبرودول، وكورزوكسازون، وسيكلوبنزابرين وميتاكسالون، وميثوكاربامول، وأورفينادين) يتم الترويج لها لتخفيف التشنج العضلي الحاد الناجم عن صدمات الأنسجة المحلية أو إجهاد العضلات. وقد اقترح أن هذه الأدوية تعمل في المقام الأول على مستوى جذع الدماغ. يمكن اعتبار سيكلوبنزابرين النموذج الأولي للمجموعة. يرتبط سيكلوبنزابرين هيكلًا بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات وينتج آثارًا جانبية مضادة للمسكارين. إنه غير فعال في علاج تشنج العضلات الناتج عن الشلل الدماغي أو إصابة الحبل الشوكي. نتيجة لتأثيراته القوية المضادة للمسكارين، قد يسبب سيكلوبنزابرين تخديرًا كبيرًا، بالإضافة إلى الارتباك والهلوسة البصرية المؤقتة. جرعة سيكلوبنزابرين لتشنج العضلات الحاد المرتبط بالإصابة هي 20-40 مجم / يوم عن طريق الفم في جرعات مقسمة. تحمل هذه الفئة من الأدوية مخاطر حدوث أحداث سلبية كبيرة وإمكانية إساءة الاستخدام

.إن مسؤولية الطبيب تقع على عاتقه في إبلاغ المريض بمخاطر التحسين واستخدام اللقاحات والأمصال المضادة بالطريقة المناسبة وقد يتطلب هذا إجراء اختبار جلدي لتقييم مخاطر حدوث تفاعل غير مرغوب فيه. ومع ذلك، فإن بعض المخاطر التي سبق وصفها لا يمكن تجنبها في الوقت الحالي؛ وفي المحصلة النهائية، من الواضح أن المريض والمجتمع في وضع أفضل إذا تقبلوا المخاطر المترتبة على تناول المواد المناعية التي يتم إعطاؤها بشكل روتيني (مثل لقاحات الأنفلونزا والتيتانوس)

،في هذا الفصل، يتم تقديم خطة لوصف الأدوية. ثم يتم مناقشة الشكل المادي للوصفة الطبية، والأخطاء الشائعة في وصف الأدوية والمتطلبات القانونية التي تحكم السمات المختلفة لعملية وصف الأدوية. وأخيرًا، يتم وصف بعض العوامل الاجتماعية والاقتصادية التي تشارك في وصف الأدوية واستخدامها

CENTRALLY ACTING SPASMOLYTIC DRUGS

Baclofen •	GABA _B agonist, facilitates spinal inhibition of motor neurons	Pre- and postsynaptic inhibition of motor output	Severe spasticity due to cerebral palsy, multiple sclerosis, stroke	Oral, intrathecal • Toxicities: Sedation, weakness; rebound spasticity upon abrupt withdrawal
Diazepam •	Facilitates GABAergic transmission in central nervous system (see Chapter 22)	Increases interneuron inhibition of primary motor afferents in spinal cord • central sedation	Chronic spasm due to cerebral palsy, stroke, spinal cord injury • acute spasm due to muscle injury	Hepatic metabolism • duration ~12–24 h • Toxicities: See Chapter 22
Tizanidine •	α ₂ -Adrenoceptor agonist in the spinal cord	Pre- and postsynaptic inhibition of reflex motor output	Spasm due to multiple sclerosis, stroke, amyotrophic lateral sclerosis	Oral • renal and hepatic elimination • duration 3–6 h • Toxicities: Weakness, sedation, hypotension, hepatotoxicity (rare), rebound hypertension upon abrupt withdrawal

CENTRALLY ACTING ANTISPASMODIC DRUGS

Cyclobenzaprine •	Poorly understood inhibition of muscle stretch reflex in spinal cord	Reduction in hyperactive muscle reflexes • antimuscarinic effects	Acute spasm due to muscle injury • inflammation	Hepatic metabolism • duration, ~4–6 h • Toxicities: Strong antimuscarinic effects
-------------------	--	---	---	---

Methocarbamol, orphenadrine, others: Like cyclobenzaprine with varying degrees of antimuscarinic effect. Class side effect: strong central • nervous system depression; note carisoprodol is a schedule IV drug.

DIRECT-ACTING MUSCLE RELAXANTS

<p>Dantrolene •</p>	<p>Blocks RyR1 Ca²⁺-release channels in the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle</p>	<p>Reduces actin-myosin interaction • weakens skeletal muscle contraction</p>	<p>IV: Malignant hyperthermia • Oral: Spasm due to cerebral palsy, spinal cord injury, multiple sclerosis</p>	<p>IV, oral • duration 4–6 h • Toxicities: Muscle weakness • Black box warning: hepatotoxicity</p>
<p>Botulinum toxin •</p>	<p>Inhibits synaptic exocytosis through clipping of vesicle fusion proteins in presynaptic nerve terminal</p>	<p>Flaccid paralysis</p>	<p>Upper and lower limb spasm due to cerebral palsy, multiple sclerosis; cervical dystonia, overactive bladder, migraine, hyperhidrosis</p>	<p>Direct injection into muscle • duration 2–3 months • Toxicities: Muscle weakness, falls • Black box warning: potential spread of toxin leading to excessive weakness reported after use for cerebral palsy with spasticity</p>

LEGAL LIABILITY FOR UNTOWARD REACTIONS

بمجرد تقييم المريض الذي يعاني من مشكلة سريرية والتوصل إلى تشخيص، يمكن للممارس غالبًا الاختيار من بين مجموعة متنوعة من الأساليب العلاجية. الأدوية، والجراحة، والعلاج النفسي، والإشعاع، والعلاج الطبيعي، والتثقيف الصحي، والاستشارة، والمزيد من الاستشارة (آراء ثانية)، وعدم العلاج هي بعض الخيارات المتاحة. من بين هذه الخيارات، يعد العلاج الدوائي هو الخيار الأكثر اختياريًا - في معظم الحالات، يتطلب هذا كتابة وصفة طبية. الوصفة المكتوبة هي أمر الطبيب بإعداد أو صرف علاج محدد - عادة دواء للمريض معين. عندما يأتي المريض لزيارة المكتب، يصف الطبيب أو غيره من المتخصصين الصحيين المعتمدين الأدوية بنسبة 67٪ من الوقت، ويتم كتابة وصفة طبية واحدة في المتوسط لكل زيارة مكتب لأنه قد يتم كتابة أكثر من وصفة طبية في زيارة واحدة. في المتوسط، يتلقى المرضى 123 وصفة طبية سنويًا.



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS	
Atracurium	Generic
Cisatracurium	Generic, Nimbex
Pancuronium	Generic
Rocuronium	Generic, Zemuron
Succinylcholine	Generic, Anectine, Quelicin

Tubocurarine

Generic

Vecuronium

Generic, Norcuron

REVERSAL AGENTS

Neostigmine

Generic

Edrophonium

Generic

Sugammadex

Bridion

SPASMOLYTICS, ANTISPASMODICS

Baclofen

Generic, Gablofen,
Lioresal

Botulinum toxin type A

Botox, Dysport, Xeomin

Botulinum toxin type B

Myobloc

Carisoprodol

Generic, Soma

Chlorzoxazone

Generic

Cyclobenzaprine

Generic, Amrix, Fexmid,
Flexeril

Dantrolene

Generic, Dantrium,
Revonto

Diazepam

Generic, Valium, Diastat

إجابة دراسة الحالة

تعاني هذه المريضة من مشاكل تجعل إدارتها أكثر صعوبة من المتوسط. فهي معرضة لخطر أكبر من صعوبة إدارة مجرى الهواء بسبب السمنة، كما أن السمنة والسكري يزيدان من خطر الشفط. لذلك، فإن قرار استخدام أنبوب القصبة الهوائية لإدارة مجرى الهواء لديها هو قرار معقول

مع تقدم الحالة، تواجه صعوبة في التنفس باستخدام القناع، وربما يكون قرار إجهاض الإجراء وإيقاظ المريضة هو أفضل استجابة. وللقيام بذلك، يجب عكس الحصار العصبي العضلي بالكامل حتى تتمكن المريضة من التنفس بمفردها بمجرد إيقاظها

مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها، 4046393670 خلال ساعات العمل في أيام الأسبوع؛ 7704887100 خلال الليل 3 وعطلات نهاية الأسبوع والعطلات الرسمية (طلبات الطوارئ فقط)؛

يجب على الأطباء الذين يشتبهون في تشخيص التسمم. www.cdc.gov/laboratory/drugservice/formulary.html.

الغذائي الاتصال فورًا برقم الطوارئ التابع لإدارة الصحة في ولايتهم والذي يعمل على مدار الساعة

Gabapentin	Generic, Fanatrex FusePaq, Gabarone, Gralise, Neurontin
Note: This drug is labeled for use only in epilepsy and postherpetic neuralgia.	
Metaxalone	Generic, Skelaxin
Methocarbamol	Generic, Robaxin
Orphenadrine	Generic, Antiflex, Banflex, Norflex, Flexoject, Flexon, Mio-Rel, Myolin, Norflex Injectable, Orfro, Orphenate
Riluzole	Generic, Rilutek, Tigelutik
Note: This drug is labeled only for use in amyotrophic lateral sclerosis.	
Tizanidine	Generic, Zanaflex

INTRODUCTION

هناك خياران لعكس الحصار العصبي العضلي باستخدام روكورونيوم (وفيكورونيوم): سوجامادكس، أو نيوستيجمين ممزوجاً بجليكوبيرولات. سيكون سوجامادكس هو العامل الأكثر ملاءمة. كما هو موضح في الفصل 7، يعمل نيوستيجمين على زيادة مستوى الأسيتيل كولين عند الوصلة العصبية العضلية عن طريق تثبيط التحلل الأنزيمي للأسيتيل كولين. يتم إعطاء جليكوبيرولات (الفصل 8) لمنع بطء القلب المرتبط بزيادة النشاط الكوليني. ومع ذلك، إذا كان المريض لا يزال مسترخياً تمامًا مع روكورونيوم فلن يزيد نيوستيجمين من الأسيتيل كولين بشكل كافٍ للسماح بالعكس الكامل. على النقيض من ذلك، يرتبط سوجامادكس بنشاط بالروكورونيوم ويزيله من الوصلة العصبية العضلية. من أجل عكس جرعة التنبيب من روكورونيوم تمامًا، يجب إعطاء جرعة سوجامادكس 16 مجم / كجم. سيؤدي هذا إلى عكس تأثير روكورونيوم في غضون 15-30 دقيقة. يتم تصفية سوجامادكس عن طريق الكلى، لذلك لا ينبغي استخدامه في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي (تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل / دقيقة) ما لم يكن ذلك ضروريًا للغاية. تعاني هذه المريضة من مرض السكري المعتمد على الأنسولين، لذلك قد يكون تصفية الكرياتينين لديها منخفضة بشكل غير طبيعي. إذا كانت هذه هي الحالة، فإن فائدة سوجامادكس ستظل تفوق مخاطرها المحتملة. بالإضافة إلى ذلك وجدت بعض الدراسات أن سوجامادكس قد يكون قابلاً للغسيل الكلوي، وبالتالي يمكن إزالته بهذه الطريقة إذا لزم الأمر. تتناول هذه المريضة أيضًا عامل منع الحمل عن طريق الفم، وسيكون من الضروري نصحتها بأن سوجامادكس قد يتداخل مع فعالية هذا العامل وتوصي بإدارة الغذاء والدواء باستخدام طريقة أخرى لمنع الحمل لمدة 7 أيام التالية. تشمل المشكلات الأخرى التي قد تحدث مع استخدام سوجامادكس الحساسية المفرطة، وخاصة عند استخدام الجرعة القصوى 16 مجم / كجم، وبطء القلب الملحوظ، وانخفاض ضغط الدم، والغثيان والقيء، والصداع.

REFERENCES

Neuromuscular Blockers

Belmont MR et al: علم الأدوية السريرية لـ GW280430A في البشر. Anesthesiology 2004;100:768-774. [PubMed: 15087609]

Brull SJ, Murphy GS: الحصار العصبي العضلي المتبقي: الدروس التي لم نتعلمها. الجزء الثاني: طرق تقليل خطر الضعف المتبقي. التخدير المسكن

2010111:129؛. [PubMed: 20442261]

برايسون إتش إم، فولتون بي، بنفيلد بي: ريلوزول. مراجعة لخصائصه الدوائية والحركية الدوائية وإمكاناته العلاجية في التصلب الجانبي
[PubMed: 8891467]. الضموري. الأدوية؛ 1996؛ 52: 549

كامو جي وآخرون: قابلية غسيل سوجامادكس ومجمعه مع روكورونيوم في مرضى العناية المركزة المصابين بضعف كلوي حاد. مجلة
أنائيس البريطانية؛ 2012؛ 109: 382

De Boer HD et al: عكس الحصار العصبي العضلي العميق الناتج عن روكورونيوم (12 مجم/كجم) بواسطة سوجاماديكس
التخدير 2007؛ 239: 107.
[PubMed: 17667567]

جيب أيه جيه، مارشال آي جي: التأثيرات قبل وبعد الوصلة العصبية للتوبوكورارين ومضادات النيكوتين الأخرى أثناء التحفيز المتكرر
في الفئران. مجلة فيزيولوجيا الأعصاب
[PubMed: 6747867]. 1984351:275؛.

Hemmerling TM, Russo G, Bracco D: الحصار العصبي العضلي في جراحة القلب: تحديث للأطباء. Ann Card Anaesth
200811:80؛. [PubMed:
18603747]

Hirsch NP: الوصلة العصبية العضلية في الصحة والمرض. Br J Anaesth 200799:132؛. [PubMed: 17573397]

كامي س وآخرون: مرخيات العضلات. أفضل ممارسات التخدير السريري 2003؛ 17: 137

Lee C: بنية وتكوين وتأثير الأدوية التي تحجب الأعصاب العضلية. Br J Anaesth 200187:755؛. [PubMed: 11878528]

عكس الحصار العصبي العضلي العميق باستخدام السوجامادكس بعد ثلاث دقائق من تناول الروكورونيوم. التخدير. Lee C et al:
20091020 :110 ؛.
[PubMed: 19387176]

Lien CA et al: Fumarates: عوامل فريدة من نوعها غير قابلة للاستقطاب تعمل على حجب الأعصاب العضلية والتي يتم تثبيطها: J Crit Care 200924:50. [PubMed: 19272539]

Llauradó S et al: المعدلة حسب مستوى الحصار العصبي العضلي في جراحة السمنة Sugammadex جرعة الوزن المثالي لـ بالمنظار. التخدير. 2012117:93. [PubMed: 22549697]

Mace SE: التحديات والتطورات في التنبيب: التنبيب التسلسلي السريع. Emerg Med Clin North Am 200826:1043. [PubMed: 19059100]

مارشال سي جي، أوجدن دي سي، كولكوهون دي: أفعال السكساميثونيوم (السكسينيلديكولين) كمنشط وحاجب للقنوات في المستقبلات النيكوتينية لعضلة الضفدع. مجلة الفسيولوجيا (لندن) 428:155:1990

مارتن جيه إيه: علم وظائف الأعضاء العصبية العضلية وعلم الأدوية. في: ميلر آر دي (المحرر): التخدير، الطبعة السابعة. تشرشل ليفينجستون، 2010

Meakin GH: التطورات الحديثة في علاج استرخاء العضلات. Paed Anaescence 200111:523.

مورفي جي إس، برول إس جيه: الحصار العصبي العضلي المتبقي: الدروس التي لم نتعلمها. الجزء الأول: التعريفات ومعدلات الإصابة [PubMed: 20442260]. والآثار الفسيولوجية الضارة للحصار العصبي العضلي المتبقي. أنيسث أنالج 2010؛ 111: 120

[PubMed: 17312211]. نجيب م: سوجاماديكس: إنجاز آخر في علم الأدوية العصبية العضلية السريرية. أنيسث أنالج 2007؛ 104: 575

Curr Opin Anaesthesiol 200922:483. [PubMed: 19384229]. نجيب م، برول سج: تحديث حول علم الأدوية العصبية العضلية

نجيب م، كوبمان أف، إنسور جي: مراقبة الأعصاب العصبية وإعادة ترميم البقايا بعد الجراحة: تحليل تلوي. مجلة التخدير البريطانية 2007302: 98. [PubMed: 17307778]

:نجيب م وآخرون: التطورات في علم الأعصاب في الوصلة العصبية العضلية: الآثار المترتبة على طبيب التخدير. التخدير 2002؛ 96
202.

[ببميد: 11753022]

Nicholson WT, Sprung J, Jankowski CJ: Sugammadex: العلاج الدوائي. العصار العصبي العضلي. 200727:1181؛. [PubMed: 17655516]

Curr Opin Anaesthesiol 200821:729؛. [PubMed: 19009689]
بافلين جيه دي، كينت سي دي: التعافي بعد التخدير المتنقل

Puhringer FK et al: عكس الحصار العصبي العضلي الناجم عن جرعة عالية من الروكورونيوم بواسطة السوجاماديكس في نقطتين زمنيتين مختلفتين.
[PubMed: 18648227]. التخدير 2008؛188:109

Sacan O, Klein K, White PF: Rocuronium على حصار الأعصاب العضلية الناتج عن عقار Sugammadex عكس تأثير عقار Edrofoniumatropine. Anesth Analg 2007104:569؛.
[PubMed: 17312210] وعقار Neostigmineglycopyrrolate مقارنة مع عقار

Savarese JJ et al: في قرد الريسوس والقط: مقارنة مع ميفاكوريوم (AV430A) GW280430A علم الأدوية قبل السريرية ل.
[PubMed: 15087618]. التخدير 2004؛835:100

Sine SM: مستقبل الأستيل كولين في الصفيحة الطرفية: البنية والآلية والصيدلة والمرض. Physiol Rev 201292:1189؛.
[PubMed: 22811427]

Staals LM et al: انخفاض تصفية روكورونيوم وسوجامادكس في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي الشديد إلى المرحلة
[PubMed: 20007792]. النهائية: دراسة حركية دوائية. مجلة التخدير البريطانية 2010؛ 104: 31

Sugammadex: للاستخدام الوريدي، الموافقة الأولية في الولايات المتحدة: 2015 BRIDION (sugammadex) حقنة
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/0222251b1.pdf.

Sunaga H et al: على تعزيز انقباض العضلات الملساء في مجرى الهواء بواسطة مستقبلات CW002 و Gantacurium لا يعمل المسكارين في خنازير غينيا.
[PubMed: 20216393] 112:892؛2010. التخدير

VibyMogensen J: في Miller RD الطبعة الخامسة: مراقبة الأعصاب والعضلات. Churchill Livingstone،
2000.

Spasmolytics

البوتوكس (أونابوتولينوم توكسين أ) للحقن العضلي أو داخل الجلد أو داخل الجلد.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103000s52321bl.pdf

كارون إي، مورجان آر، ويليس جيه دبليو: سبب غير عادي للشلل الرخو والغيبوبة: جرعة زائدة من الباكلوفين. مجلة طب الأطفال
[PubMed: 23481445] 555 :29؛2014. العصبية

Corcia P, Meininger V: 68:1037؛2008 الأدوية. إدارة التصلب الجانبي الضموري. [PubMed: 18484797]

Cutter NC et al: تأثير جابابنتين على التشنج في التصلب المتعدد: تجربة عشوائية خاضعة للتحكم الوهمي. Arch Phys Med
Rehabil 200081:164؛.
[ببميد: 10668769]

Draulans N et al: baclofen intrathecal in multiple sclerosis and spinal cord injury: Complications and long-
term dose evolution. Clin Rehabil
201327:1137؛. [PubMed: 23858524]

Gracies JM, Singer BJ, Dunne JW: دور حقن سم البوتولينوم في علاج فرط نشاط العضلات في الطرف السفلي. Disabil
Rehabil
200729:1789؛. [PubMed: 18033604]

Groves L, Shellenberger MK, Davis CS: علاج التشنج باستخدام التيزاندين: تحليل تلوي للدراسات المقارنة المزدوجة: Adv Ther 199815:241؛. [PubMed: 10186943]
التعمية التي أجريت باستخدام الباكلوفين والديازيبام

Jankovic J: العلاج الطبي لمرض خلل التوتر العضلي. Mov Disord 2013;28:1001-1008. [PubMed: 23893456]

خضر أ، ناير كيه بي إس: التشنج: الفسيولوجيا المرضية والتقييم والإدارة. مجلة طب الأعصاب العملية 2012؛ 12: 289 [PubMed: 22976059]

كراوس تي وآخرون: دانترولين - مراجعة لعلم الأدوية الخاص به واستخدامه العلاجي والتطورات الجديدة. التخدير 2004؛ 59: 364 [PubMed: 15023108]

لوبيز جيه آر وآخرون: تأثيرات الدانترولين على الكالسيوم الحر في العضلة العضلية المقاس في الجسم الحي لدى المرضى المعرضين لارتفاع الحرارة الخبيث. التخدير 1992؛ 76: 711 [PubMed: 1575338]

لوفيل بي في، مارمورا إم جيه: تطورات علاجية جديدة في الصداع النصفي المزمن. مجلة الرأي العصبي 2010؛ 23: 254 [PubMed: 20442572]

تحديث حول عقار تيزانيدين لعلاج التشنج العضلي والمؤشرات الناشئة. رأي الخبراء. Malanga G، Reiter RD، Garay E: Pharmacother 2008;9:2209-2214. [PubMed: 18671474]

Mast N, Linger M, Pikuleva IA: المعاد تركيبه المنقى بواسطة العوامل العلاجية CYP11A1 تثبيط وتحفيز نشاط Mol Cell Endocrinol 2013;371:100-108. [PubMed: 23089212]

ميرباجري إم إم، تشين دي، رايمر دبليو زد: تحديد كمية تأثيرات منشط الأدرينالي ألفا 2 على خصائص المنعكسات في إصابات الحبل الشوكي باستخدام تقنية تحديد النظام. مجلة إعادة التأهيل العصبي 2010؛ 7: 29 [PubMed: 20573252]

Neuvonen PJ: الأولى BCPT نحو علاج دوائي أكثر أمانًا وقابلية للتنبؤ - تأملات من دراسات الحائز على جائزة Basic Clin Pharmacol Toxicol 2012;207:110-118. [PubMed: 22348413]

نولان كيه دبليو، كول إل إل، ليبتيك جي إس: استخدام سم البوتولينوم من النوع أ في الأطفال المصابين بالشلل الدماغي. فيز ثير 2006;86:573-580. [PubMed: 16579673]

Reeves RR, Burke RS: Carisoprodol: إمكانية الإساءة ومتلازمة الانسحاب. Curr Drug Abuse Rev 2010;33:33. [PubMed: 20088817]

Childs Nerv Syst 2007;23:943. [PubMed: 17646995]

روس جيه سي وآخرون: الانسحاب الحاد من الباكلوفين عن طريق الحقن الشوكي: مراجعة موجزة لخيارات العلاج 2011;103:14. [PubMed: 20717751]

Vakhapova V, Auriel E, Karni A: تناول تيزانيدين هيدروكلوريد تحت اللسان ليلاً في التصلب المتعدد: الفعالية السريرية: والسلامة. Clin Neuropharmacol 2010;33:151. [PubMed: 20502134]

Verrotti A et al: العلاج الدوائي للتشنج عند الأطفال المصابين بالشلل الدماغي. Pediatr Neurol 2006;34:1. [PubMed: 16376270]

Ward AB: علاج التشنج باستخدام سموم البوتولينوم. J Neural Transm 2008;115:607. [PubMed: 18389166]

كبسولات زانافليكس™ نشرة معلومات الوصفة الطبية. شركة أكوردا ثيرابيوتيكس، 2006

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 28: الإدارة الدوائية لمرض باركنسون واضطرابات الحركة الأخرى

مايكل جيه أمينوف

CASE STUDY

دراسة الحالة

يشكو مصري متقاعد يبلغ من العمر 76 عامًا من مشيته المتعثرة مع السقوط العرضي على مدار العام الماضي. وقد طور وضعية منحنية، ويجر ساقه اليسرى عند المشي، وغير ثابت عند الدوران. يظل مستقلاً في جميع أنشطة الحياة اليومية، لكنه أصبح أكثر نسياناً ويرى والده المتوفى منذ فترة طويلة في غرفة نومه أحياناً. يكشف الفحص عن ضعف في الإدراك البصري، وضعف في الصوت، وارتعاش طفيف في اليد اليمنى والذقن أثناء الراحة، وتيبس خفيف، وضعف في الحركات المتناوبة السريعة في جميع الأطراف. الفحوصات العصبية والعامة طبيعية بخلاف ذلك. ما هو التشخيص المحتمل والتكهن؟

يبدأ المريض بتناول أحد محفزات الدوبامين، ثم تزداد الجرعة تدريجياً حتى تصل إلى النطاق العلاجي. هل كان هذا اختياراً جيداً للأدوية؟

بعد ستة أشهر، عاد المريض وزوجته للمتابعة. والآن أصبح من الواضح أنه ينام في أوقات غير مناسبة، مثلاً على مائدة العشاء وعندما يستيقظ، يقضي معظم وقته في ترتيب وإعادة ترتيب أدوات المائدة أو في التقاط ملابسه. ما سبب حالته، وكيف يمكن التعامل معها؟ هل تنصح بالعلاج الجراحي؟

هناك عدة أنواع من الحركة غير الطبيعية. تتكون الرعشة من حركة تذبذبية منتظمة حول المفصل ويمكن وصفها بشكل أفضل من خلال علاقتها بالنشاط. الرعشة في حالة الراحة هي سمة مميزة لمرض باركنسون، عندما تكون مرتبطة غالباً بالتصلب وضعف النشاط الإرادي. قد تحدث الرعشة أثناء الحفاظ على وضعية ثابتة (الرعشة الوضعية) أو أثناء الحركة (الرعشة النية). الرعشة الوضعية الواضحة

الرعشة القصدية هي السمة الأساسية للرعشة الحميدة الأساسية أو العائلية. تحدث الرعشة القصدية لدى المرضى الذين يعانون من آفة في جذع الدماغ أو المخيخ، وخاصةً عندما تكون السويقة المخيخية العلوية متأثرة؛ وقد تحدث أيضًا كأحد مظاهر التسمم بالكحول أو بعض الأدوية الأخرى.

تتكون الرقصة من تقلصات عضلية غير منتظمة وغير متوقعة وغير إرادية تحدث في أجزاء مختلفة من الجسم وتعوق النشاط الإرادي في بعض الحالات، تتأثر العضلات القريبة من الأطراف بشكل أشد، ولأن الحركات غير الطبيعية تكون عنيفة بشكل خاص، فإن المصطلح لوصف هذه الحالة. وقد تكون الرقصة وراثية أو مكتسبة وقد تحدث كمضاعفات لعدد من ballismus وقد تم استخدام مصطلح الأمراض الطبية العامة. الاضطرابات والعلاج باستخدام بعض الأدوية.

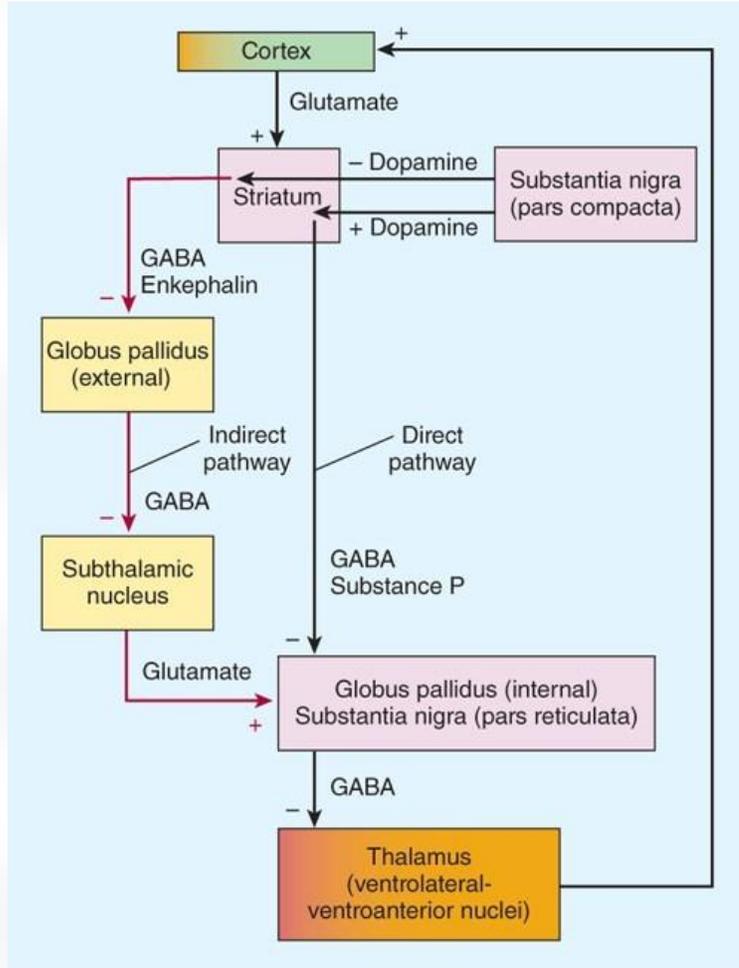
قد تكون الحركات غير الطبيعية بطيئة ومتلوية في طبيعتها (الخلل العضلي)، وفي بعض الحالات، تكون مستمرة إلى الحد الذي يجعل من الأصح اعتبارها أوضاعًا غير طبيعية (خلل التوتر العضلي). قد يحدث الخلل العضلي أو خلل التوتر العضلي مع تلف الدماغ أثناء الولادة، أو مع آفات دماغية بؤرية أو معممة، أو كمضاعفة حادة لبعض الأدوية، أو كمصاحبة لاضطرابات عصبية متنوعة، أو كظاهرة وراثية معزولة لسبب غير مؤكد تُعرف باسم خلل التوتر العضلي الالتوائي المعمم المعزول أو خلل التوتر العضلي المشوه. تم الإبلاغ عن مواضع وراثية مختلفة اعتمادًا على عمر البداية وطريقة الوراثة والاستجابة للعلاج بالدوبامين. الأساس الفسيولوجي غير مؤكد والعلاج غير مرضي. يعاني المرضى المصابون بخلل التوتر العضلي عادةً من مضاعفات نفسية، مثل الاكتئاب، والتي تؤثر على جودة الحياة. قد تكون هذه المضاعفات ثانوية لخلل التوتر العضلي أو مظهر غير حركي للاضطراب الأساسي.

التشنجات هي حركات غير طبيعية منسقة مفاجئة تميل إلى الحدوث بشكل متكرر، وخاصة حول الوجه والرأس، وخاصة عند الأطفال، ويمكن قمعها طوعًا لترات قصيرة من الزمن. تشمل التشنجات الشائعة الشم المتكرر أو هز الكتفين. قد تكون التشنجات مفردة أو متعددة ومؤقتة أو مزمنة. يتميز متلازمة جيل دو لا توريت بتشنجات متعددة مزمنة؛ تتم مناقشة إدارتها الدوائية في نهاية هذا الفصل.

وقد نُسبت العديد من اضطرابات الحركة إلى اضطرابات في العقد القاعدية. وتتضمن الدوائر الأساسية للعقد القاعدية ثلاث حلقات عصبية متفاعلة تشمل القشرة والمهاد بالإضافة إلى العقد القاعدية نفسها (الشكل 1-28). ومع ذلك، فإن الوظيفة الدقيقة لهذه الهياكل التشريحية لم تُفهم بالكامل بعد، ومن غير الممكن ربط الأعراض الفردية بالإصابة في مواقع محددة

الشكل 1-28

الدوائر الوظيفية بين القشرة والعقد القاعدية والمهاد. يتم الإشارة إلى النواقل العصبية الرئيسية. في مرض باركنسون، يحدث تنكس في الجزء المدمج من المادة السوداء، مما يؤدي إلى فرط النشاط في المسار غير المباشر (باللون الأحمر) وزيادة نشاط الغلوتامات بواسطة النواة تحت المهادية.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

PARKINSONISM & PARKINSON DISEASE

يتميز مرض باركنسون بمزيج من الصلابة وبطء الحركة والارتعاش وعدم استقرار الوضعية التي يمكن أن تحدث لأسباب متنوعة ولكنها عادة ما تكون مجهولة السبب (مرض باركنسون أو الشلل الهستيري). يجب أن يكون بطء الحركة موجودًا قبل إجراء تشخيص مرض باركنسون. قد تكون هناك سمات خلل التوتر العضلي البؤري. يحدث التدهور المعرفي لدى العديد من المرضى مع تقدم المرض. تشمل الأعراض غير الحركية الأخرى الاضطرابات العاطفية (القلق أو الاكتئاب)؛ الارتباك، ضعف الإدراك، أو تغيرات الشخصية؛ اللامبالاة؛ التعب؛ اضطرابات الوظيفة اللاإرادية (مثل العضلة العاصرة أو الخلل الجنسي، عسر البلع والاختناق

اضطرابات التعرق، إفراز اللعاب، أو اضطرابات تنظيم ضغط الدم؛ اضطرابات النوم؛ والشكاوى الحسية أو الألم. المرض غير قابل للشفاء، وهو تقدمي بشكل عام، ويؤدي إلى زيادة الإعاقة بمرور الوقت، ولكن العلاج الدوائي قد يخفف من الأعراض الحركية ويحسن نوعية الحياة لسنوات عديدة. قد يصاب مرضى باركنسون بضعف حاسة الشم، أو الإمساك، أو الاكتئاب، أو القلق، أو اضطراب سلوك في مرحلة ما قبل السريرية قبل ظهور اضطراب الحركة (REM) النوم مع حركة العين السريعة

قد يكون لمرض باركنسون أيضًا أساس وراثي، وقد يتبع التعرض لسُموم مختلفة (مثل غبار المنغنيز، وثاني كبريتيد الكربون، وأول أكسيد الكربون)، وقد يتطور بعد احتشاءات متعددة في المادة البيضاء تحت القشرية أو إصابة متكررة في الرأس (كما في الملاكمين) وقد يحدث بالاشتراك مع اضطرابات عصبية أخرى

التسبب في المرض

يبدو أن التسبب في مرض باركنسون مرتبط بمجموعة من العوامل التي تشمل ضعف تحلل البروتينات، وتراكم البروتينات داخل الخلايا، والإجهاد التأكسدي، وتلف الميتوكوندريا، والمسارات الالتهابية، وموت الخلايا المبرمج. وتشير الدراسات التي أجريت على التوائم إلى أن العوامل الوراثية مهمة، وخاصة عندما يحدث المرض لدى المرضى الذين تقل أعمارهم عن 50 عامًا. وتمثل التشوهات أو مضاعفة جين السينيوكلين q21 الوراثية المعترف بها ما بين 10% و15% من الحالات. وترتبط طفرات جين ألفا سينيوكلين في 4 الطبيعي وتضاعفه ثلاث مرات بمرض باركنسون، والذي يُعرف الآن على نطاق واسع بأنه اعتلال سينيوكلين. وقد تسبب أيضًا طفرات في حدوث مرض باركنسون السائد. تتسبب الطفرات في UCHL1 وجين cen، في 12 (LRRK2) جين كيناز التكرار الليوسيني ريتش 2 في ظهور مبكر لمرض باركنسون، أو ظهور وراثي متنحي، أو ظهور متقطع لمرض باركنسون في مرحلة (6q252-q27) جين باركين الشباب. وقد ارتبطت العديد من الجينات أو المناطق الصبغية الأخرى بأشكال عائلية من المرض. وقد تكون السموم البيئية أو الذاتية مهمة أيضًا في مسببات المرض. تكشف الدراسات الوابئية أن تدخين السجائر، والقهوة، وتعاطي الأدوية المضادة للالتهابات، وارتفاع مستويات حمض البوليك في المصل من العوامل الوقائية، في حين يزداد معدل الإصابة بالمرض بين العاملين في التدريس، أو الرعاية الصحية، أو الزراعة، وبين المعرضين للرصاص أو المنجنيز أو الذين يعانون من نقص فيتامين د

إن العثور على أجسام ليوي (أجسام تضمينية داخل الخلايا تحتوي على ألفا سينيوكلين) في الخلايا الدوبامينية الجينية المزروعة في دماغ مرضى باركنسون قبل بضع سنوات قد قدم بعض الدعم للاقتراحات التي تفيد بأن مرض باركنسون قد يمثل مرض بريون

وقد كشف تلطيخ ألفا سينيوكلين أن المرض أكثر انتشارًا مما كان معروفًا سابقًا، حيث يتطور في البداية في النواة الشمية والنخاع أو الجزء السفلي من جذع الدماغ (المرحلة 1 من مقياس براك)، ثم أعلى في النخاع وجسر جذع الدماغ (المرحلة 2)، ويمتد إلى الدماغ المتوسط وخاصة المادة السوداء (المرحلة 3)، والقشرة المتوسطة والمهاد (المرحلة 4)، والقشرة الحديثة (المرحلة 5)، ثم ينتشر على نطاق أوسع في القشرة الحديثة (المرحلة 6). تتطور السمات الحركية لمرض باركنسون في المرحلة 3 على مقياس براك

إن التركيز العالي الطبيعي للدوبامين في العقد القاعدية من الدماغ ينخفض في مرض باركنسون، والمحاولات الدوائية لاستعادة النشاط الدوباميني باستخدام ليفودوبا ومضادات الدوبامين تخفف العديد من السمات الحركية للاضطراب. وكان النهج البديل ولكن المكمل

هو استعادة التوازن الطبيعي للتأثيرات الكولينية والدوبامينية على العقد القاعدية باستخدام الأدوية المضادة للمسكارين. والأساس المرضي الفسيولوجي لهذه العلاجات هو أنه في مرض باركنسون مجهول السبب، هناك فقدان للخلايا العصبية الدوبامينية في المادة في الجسم المخطط (الشكل 2-28). إن الأدوية التي تسبب متلازمات باركنسون إما GABAergic السوداء التي تمنع عادة إنتاج الخلايا أن تكون من مضادات مستقبلات الدوبامين (على سبيل المثال، العوامل المضادة للذهان؛ انظر الفصل 29) أو تؤدي إلى تدمير الخلايا ؛ انظر [MPTP] العصبية الدوبامينية في المنطقة السوداء المخططة (على سبيل المثال، 1ميثيل4فينيل6،3،2،1رباعي هيدروبيريدين أدناه). كما يتم استنفاد العديد من النواقل العصبية الأخرى، مثل النورإبينفرين، في الدماغ في مرض باركنسون، ولكن هذه النواقص ذات أهمية سريرية غير مؤكدة.

الشكل 2-28

:تمثيل تخطيطي لتسلسل الخلايا العصبية المشاركة في مرض باركنسون. يظهر هنا نسخة مبسطة من الدوائر العصبية المشاركة. أعلى الخلايا العصبية الدوبامينية (باللون الأحمر) التي تنشأ في المادة السوداء تعمل عادة على تثبيط الناتج الغابايرجي من المخطط، في حين تمارس الخلايا العصبية الكولينية (باللون الأخضر) تأثيرًا مثيّرًا. في الأسفل: في مرض باركنسون، يحدث فقدان انتقائي للخلايا العصبية الدوبامينية (باللون الأحمر المتقطع).

LEVODOPA

لا يعبر الدوبامين حاجز الدم في المخ، وإذا تم إدخاله إلى الدورة الدموية الطرفية، فلا يكون له تأثير علاجي في مرض باركنسون. ومع ذلك، (-)3

، وهو السلف الأيضي المباشر للدوبامين، يدخل إلى المخ (عبر ناقل حمض لامينو، (3,4dihydroxyphenyl)Lalanine (levodopa)، حيث يتم نزع الكربوكسيل منه إلى الدوبامين (انظر الشكل 5-6). كما تم تطوير العديد من ناهضات مستقبلات الدوبامين غير (LAT الكاتيكلولامينية وقد تؤدي إلى فوائد سريرية، كما هو موضح في النص التالي

D1 و D5 تتم مناقشة مستقبلات الدوبامين بالتفصيل في الفصلين 21 و 29. وهي توجد في خمسة أنواع فرعية. يتم تصنيف مستقبلات على أنها تنتمي إلى عائلة D4 و D3 و D2 بناءً على العوامل الوراثية والكيميائية الحيوية؛ ويتم تجميع D1 على أنها عائلة مستقبلات في الجزء المضغوط من المادة السوداء وقبل المشبك على محاور المخطط D1 توجد مستقبلات الدوبامين من النوع D2. مستقبلات بعد المشبك على الخلايا D2 القادمة من الخلايا العصبية القشرية ومن الخلايا الدوبامينية في المادة السوداء. توجد مستقبلات العصبية المخططة وقبل المشبك على محاور المادة السوداء التابعة للخلايا العصبية في العقد القاعدية. يبدو أن فوائد أدوية ضروريًا D1 ومع ذلك، قد يكون تحفيز مستقبلات D2 الدوبامين المضادة لمرض باركنسون تعتمد في الغالب على تحفيز مستقبلات الانتقائي. إن مشتقات الإرغوت منشطات الدوبامين أو المنشطات الجزئية D3 أيضًا لتحقيق أقصى فائدة، وأحد الأدوية الأحدث هو

لها خصائص مضادة لمرض باركنسون، في حين أن بعض D2 مثل الليرجوتريل والبروموكريبتين التي تعمل كمحفزات قوية لمستقبلات
يمكن أن تسبب مرض باركنسون D2 حاصرات الدوبامين التي تعمل كمثبطات انتقائية لمستقبلات

كيمياء

الدوبا هو الحمض الأميني السلف للدوبامين والنورادرينالين (تمت مناقشته في الفصل 6). يظهر تركيبه في الشكل 28-3. ليفودوبا هو
المتماكب الفراغي الدوار للدوبا

الشكل 28-3

بعض الأدوية المستخدمة في علاج مرض الباركنسون

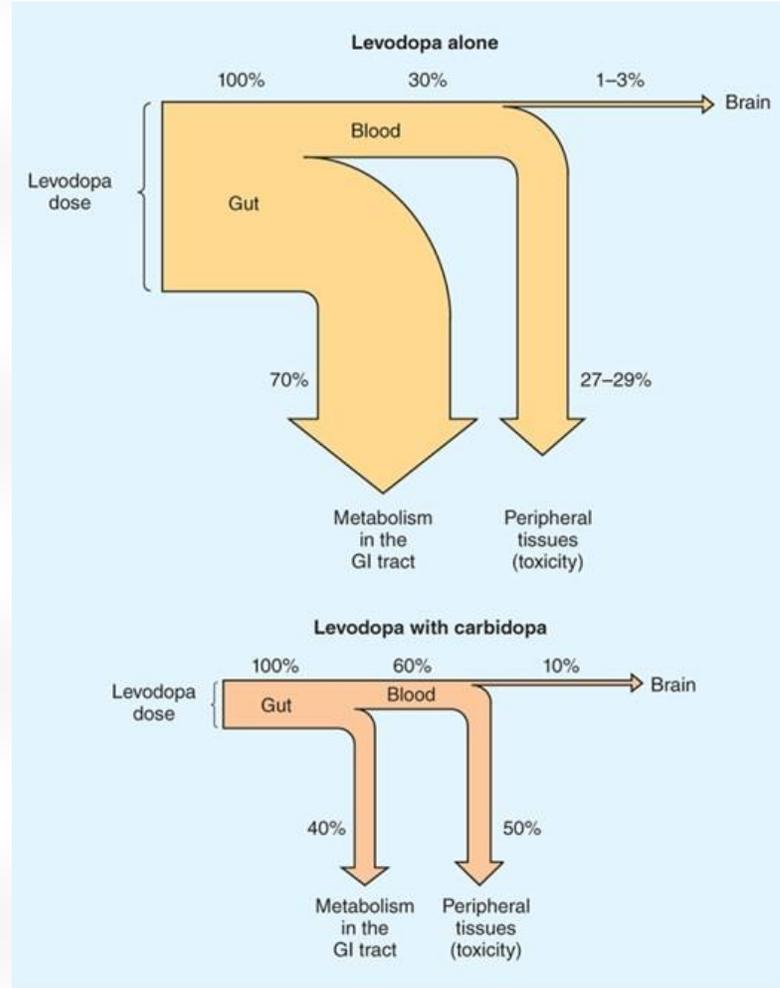
حركية الدواء

يتم امتصاص ليفودوبا بسرعة من الأمعاء الدقيقة، ولكن امتصاصه يعتمد على معدل إفراغ المعدة ودرجة حموضة محتويات المعدة
يؤدي تناول الطعام إلى تأخير ظهور ليفودوبا في البلازما. علاوة على ذلك، يمكن لبعض الأحماض الأمينية من الطعام المتناول أن
تتنافس مع الدواء على الامتصاص من الأمعاء وعلى النقل من الدم إلى الدماغ. عادة ما تبلغ تركيزات البلازما ذروتها بين 1 و 2 ساعة
بعد الجرعة عن طريق الفم، وعادة ما يكون نصف عمر البلازما بين 1 و 3 ساعات، على الرغم من أنه يختلف بشكل كبير بين الأفراد
يظهر حوالي ثلثي الجرعة في البول على شكل نواتج أبيضية في غضون 8 ساعات من الجرعة عن طريق الفم، والمنتجات الأيضية
وحمض ثنائي (HVA، حمض الهوموفانيليك) methoxy4hydroxyphenyl acetic acid الرئيسية هي حمض الأسيتيك 3
لسوء الحظ، حوالي 1-3٪ فقط من ليفودوبا المتناولة تدخل الدماغ دون تغيير؛ ويتم (DOPAC) هيدروكسي فينيل الأسيتيك
استقلاب الباقي خارج الدماغ، وبشكل أساسي عن طريق إزالة الكربوكسيل إلى الدوبامين، الذي لا يخترق حاجز الدم في الدماغ
وعليه، يجب إعطاء الليفودوبا بكميات كبيرة عند استخدامه بمفرده. ولكن عند إعطائه مع مثبط ديكاربوكسيلاز الدوبا الذي لا يخترق
حاجز الدم في الدماغ، ينخفض التمثيل الغذائي للطرفي للليفودوبا، وترتفع مستويات الليفودوبا في البلازما، ويطول عمر النصف في
البلازما، ويتوفر المزيد من الدوبا لدخول الدماغ (الشكل 28-4). والواقع أن الإعطاء المصاحب لمثبط ديكاربوكسيلاز الدوبا الطرفي
% مثل كاربيدوبا قد يقلل من الاحتياجات اليومية للليفودوبا بنحو 75

الشكل 28-4

مصير الليفودوبا المتناول عن طريق الفم وتأثير الكاربيدوبا، مقدر من بيانات الحيوانات. يشير عرض كل مسار إلى الكمية المطلقة
للدواء في كل موقع، في حين تشير النسب المئوية الموضحة إلى النسبة النسبية للجرعة المقدمة. تشمل فوائد الإعطاء المتزامن
للكاربيدوبا تقليل كمية الليفودوبا المطلوبة للحصول على الفائدة والكمية المطلقة المحولة إلى الأنسجة الطرفية وزيادة جزء الجرعة
Nutt JG، Fellman JH: Pharmacokinetics of levodopa. (بيانات من

Clin Neuropharmacol 1984;35(1):74-81



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الاستخدام السريري

إن أفضل النتائج التي يمكن الحصول عليها من علاج الليفودوبا يتم الحصول عليها في السنوات القليلة الأولى من العلاج. ويرجع هذا في بعض الأحيان إلى ضرورة تقليل الجرعة اليومية من الليفودوبا بمرور الوقت لتجنب الآثار الضارة عند تناول جرعات تم تحملها بشكل جيد في البداية. ويصبح بعض المرضى أقل استجابة للليفودوبا، ربما بسبب فقدان النهايات العصبية الدوبامينية السوداء المخططية أو بعض العمليات المرضية التي تنطوي بشكل مباشر على مستقبلات الدوبامين المخططية. ولهذه الأسباب، غالبًا ما تبدأ فوائد علاج الليفودوبا في التضاؤل بعد حوالي 3 أو 4 سنوات من العلاج، بغض النظر عن الاستجابة العلاجية الأولية. ورغم أن علاج

الليفودوبا لا يوقف تطور مرض باركنسون، فإن البدء المبكر في تناوله يخفض معدل الوفيات. ومع ذلك، قد يؤدي العلاج طويل الأمد إلى عدد من المشاكل في الإدارة مثل ظاهرة التكرار التي تمت مناقشتها أدناه. لذلك يجب تحديد الوقت الأكثر ملاءمة لتقديم علاج الليفودوبا بشكل فردي.

عند استخدام ليفودوبا، يتم إعطاؤه عمومًا بالاشتراك مع كاربيدوبا (انظر الشكل 28-3)، وهو مثبط لإنزيم دوبا ديكاربوكسيلاز المحيطي، والذي يقلل من التحويل المحيطي إلى الدوبامين. يبدأ العلاج المركب بجرعة صغيرة، على سبيل المثال، كاربيدوبا 25 مجم وليفودوبا 100 مجم ثلاث مرات يوميًا، ثم تزداد تدريجيًا. يجب تناولها قبل الوجبات بـ 30-60 دقيقة. يحتاج معظم المرضى في النهاية إلى كاربيدوبا 25 مجم وليفودوبا 250 مجم ثلاث أو أربع مرات يوميًا. يفضل بعض الأطباء إبقاء العلاج بهذا العامل بمستوى منخفض (على سبيل المثال، كاربيدوبا ليفودوبا 25/100 ثلاث مرات يوميًا) عندما يكون ذلك ممكنًا، وإذا لزم الأمر، إضافة ناهض للدوبامين، معتقدين أن هذا يقلل من خطر تطور تقلبات الاستجابة. ومع ذلك، فإن حدوث تقلبات الاستجابة ربما يعتمد على تطور المرض وليس على العلاج الدوائي، وربما تكون أي فائدة من ناهضات الدوبامين في هذا الصدد لأنها أقل فعالية من ليفودوبا. تتوفر تركيبة ذات إطلاق متحكم فيه من كاربيدوبا ليفودوبا وقد تكون مفيدة للمرضى الذين يعانون من تقلبات استجابة ثابتة أو كوسيلة لتقليل تواتر الجرعات. والأكثر فائدة لتقلبات الاستجابة هي تركيبة ذات إطلاق ممتد (ريتاري) تتكون من كبسولات تحتوي على حبيبات تطلق كاربيدوبا وليفودوبا (موجودة بنسبة 1:4) بمعدلات مختلفة على مدى فترة طويلة من الزمن أثناء ذوبانها في المعدة. يتم استبدالها بالتركيبة العادية (الإطلاق الفوري) باستخدام إرشادات الجرعات المقدمة من قبل الشركة المصنعة لها (الجدول 1-28).

الجدول 1-28

سريع الإطلاق Rytary بـ carbidopa / levodopa استبدال

Current Levodopa Total Daily Dose (mg)	Rytary Dose (Carbidopa/Levodopa) (mg) ¹
Zero	23.75/95, 1 cap TID
400–549	23.75/95, 3 caps TID
550–749	23.75/95, 4 caps QID
750–949	36.25/145, 3 caps TID
950–1249	48.75/195, 3 caps TID
1250 or more	48.75/195, 4 caps TID or
	61.25/245, 3 caps TID

مستويات الجرعة الموصى بها من قبل الشركات المصنعة¹

إن تركيبة كاربيدوباليفودوبا (100/10، 100/25، 250/25) التي تتحلل في الفم وتُبلع مع اللعاب (باركوبا) متوفرة تجارياً ومن الأفضل تناولها قبل الوجبات بحوالي ساعة. وسوف نناقش في قسم لاحق تركيبة (ستاليفو) من ليفودوبا وكاربيدوبا ومثبط كاتيكول ميثيل (إنتاكابون). وأخيراً، يبدو أن العلاج عن طريق تسريب كاربيدوباليفودوبا إلى الاثني عشر أو الجزء العلوي من (COMT) ترانسفيراز الصائم آمن ويتفوق على عدد من العلاجات المركبة عن طريق الفم في المرضى الذين يعانون من مرض باركنسون المتقدم المستجيب للليفودوبا مع تقلبات الاستجابة. ويتم إدخال أنبوب الوصول الدائم من خلال فغر المعدة بالمنظار الجلدي في المرضى الذين استجابوا بشكل جيد لهلام كاربيدوباليفودوبا الذي يتم إعطاؤه من خلال أنبوب أنفي اثني عشري. يتم إعطاء جرعة صباحية (100-300 ملغ من ليفودوبا) عن طريق مضخة تسريب محمولة، تليها جرعة صيانة مستمرة (40-120 ملغ/ساعة)، مع جرعات إضافية حسب الحاجة.

يمكن أن يعمل عقار ليفودوبا على تحسين العديد من السمات الحركية السريرية لمرض باركنسون، ولكنه فعال بشكل خاص في تخفيف بطء الحركة وأي إعاقات ناجمة عنه. عندما يتم تقديمه لأول مرة، يستجيب حوالي ثلث المرضى بشكل جيد للغاية وتُلت أقل استجابة. معظم الباقيين إما غير قادرين على تحمل الدواء أو ببساطة لا يستجيبون على الإطلاق، خاصة إذا لم يكونوا مصابين بمرض باركنسون الكلاسيكي. الآثار الجانبية

A. التأثيرات على الجهاز الهضمي

عندما يتم إعطاء ليفودوبا بدون مثبطات ديكاربوكسيلاز الطرفية، يحدث فقدان الشهية والغثيان والقيء في حوالي 80٪ من المرضى يمكن تقليل هذه الآثار الضارة عن طريق تناول الدواء على جرعات مقسمة، مع أو بعد الوجبات مباشرة، وزيادة الجرعة اليومية الإجمالية ببطء شديد. قد تكون مضادات الحموضة التي يتم تناولها قبل 30-60 دقيقة من ليفودوبا مفيدة أيضاً. يُعزى القيء إلى تحفيز منطقة الزناد للمستقبلات الكيميائية الموجودة في جذع الدماغ ولكن خارج حاجز الدم في الدماغ. لحسن الحظ، يتطور تحمل هذا التأثير القيء لدى العديد من المرضى. إذا لم يحدث ذلك، فإن جرعة إضافية من كاربيدوبا (لودوسين؛ 25 مجم) تؤخذ مع جرعة كاربيدوبا العادية من ليفودوبا تكون مفيدة غالباً، على الرغم من أن الحد الأقصى المعتاد من كاربيدوبا هو 75 مجم يومياً. قد يخفف دومبيريدون (غير متوفر في الولايات المتحدة) أيضاً من الغثيان المستمر، كما قد يفعل أوندانسيترون. ينبغي تجنب مضادات القيء مثل الفينوثيازينات لأنها تقلل من تأثيرات ليفودوبا المضادة لمرض باركنسون وقد تؤدي إلى تفاقم المرض.

عندما يتم إعطاء ليفودوبا بالاشتراك مع كاربيدوبا، تكون التأثيرات المعدية المعوية الضارة أقل تواتراً ومزعجة بكثير، وتحدث في أقل من 20٪ من الحالات، بحيث يمكن للمرضى تحمل جرعات أعلى متناسبة

B. التأثيرات القلبية الوعائية

،وقد تم وصف مجموعة متنوعة من اضطرابات نظم القلب لدى المرضى الذين يتلقون عقار ليفودوبا، بما في ذلك تسرع القلب وانقباضات بطينية، ونادراً الرجفان الأذيني. وقد عُرِي هذا التأثير إلى زيادة تكوين الكاتيكولامينات في الأطراف. ومعدل حدوث مثل

هذه الاضطرابات منخفضة، حتى في وجود أمراض القلب المؤكدة، وقد ينخفض أكثر إذا تم تناول عقار ليفودوبا مع مثبط ديكاربوكسيلاز الطر في

انخفاض ضغط الدم الانتصابي شائع، ولكن غالبًا ما يكون بدون أعراض، ويميل إلى الاختفاء مع استمرار العلاج. ومع ذلك، فإنه يتطور أحيانًا في وقت لاحق من مسار المرض. قد يحدث ارتفاع ضغط الدم أيضًا، وخاصة في وجود مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين غير الانتقائية أو محاكيات الودي أو عند تناول جرعات كبيرة من ليفودوبا

ج. التأثيرات السلوكية

وقد تم الإبلاغ عن مجموعة واسعة من التأثيرات العقلية الضارة، بما في ذلك الاكتئاب والقلق والانفعال والأرق والنعاس ونوبات النوم والارتباك والأوهام والهلوسة والكوابيس والنشوة وتغيرات أخرى في المزاج أو الشخصية. ومثل هذه التأثيرات الضارة أكثر شيوعًا لدى المرضى الذين يتناولون ليفودوبا مع مثبط ديكاربوكسيلاز بدلاً من ليفودوبا وحده، وربما يرجع ذلك إلى وصول مستويات أعلى في الدماغ. وقد تنجم هذه التأثيرات عن مرض متزامن أو جراحة. وقد يكون من الضروري تقليل أو سحب الدواء. وهناك العديد من العوامل المضادة للذهان غير التقليدية التي لديها تقارب منخفض لمستقبلات الدوبامين، والكولزابين، والأولانزابين، والكويتيابين) D2 العوامل المضادة للذهان غير التقليدية التي لديها تقارب منخفض لمستقبلات الدوبامين والريسبيريدون؛ انظر الفصل 29) متاحة الآن وقد تكون مفيدة بشكل خاص في مواجهة مثل هذه المضاعفات السلوكية. كما أن عقار مفيد أيضًا في علاج الهلوسة والأوهام المرتبطة، HT2A، بيمافانسرين (34 مجم يوميًا)، وهو منشط انتقائي لمستقبلات السيروتونين 5 بالذهان المرتبط بمرض باركنسون. ولا ينبغي استخدامه لعلاج الذهان المرتبط بالخرف، ويجب تجنبه في المرضى الذين يعانون من QT إطالة فترة

من المرجح أن يحدث الارتباك والهلوسة لدى مرضى الباركنسون بسبب العلاج بمضادات الكولين أو الأمانتادين أو منبهات الدوبامين وليس بسبب ليفودوبا

تتميز متلازمة خلل تنظيم الدوبامين بالإفراط القهري في استخدام الأدوية التي تزيد من إفراز الدوبامين، فضلًا عن السلوكيات الاندفاعية الأخرى؛ وتعد اضطرابات التحكم في الاندفاع أكثر شيوعًا مع ناهضات الدوبامين مقارنة بالليفودوبا، وسيتم مناقشتها لاحقًا. يتضمن العلاج التنظيم الدقيق لتناول الدوبامين

إلى أداء نشاط حركي نمطي ومعقد ولكن بلا هدف، مثل فرز أو صف أشياء مختلفة أو سلوك العناية "Punding" يشير مصطلح الشخصية المتكرر. ويستجيب هذا السلوك لخفض جرعة العوامل الدوبامينية أو للعوامل المضادة للذهان غير التقليدية

D. خلل الحركة وتقلبات الاستجابة

تحدث خلل الحركة في ما يصل إلى 80٪ من المرضى الذين يتلقون علاج ليفودوبا لأكثر من 10 سنوات. تختلف طبيعة خلل الحركة الدوبا من مريض إلى آخر ولكنها تميل إلى البقاء ثابتة في المرضى الأفراد. بعد الرقص الكنسي للوجه والأطراف البعيدة هو العرض الأكثر شيوعًا. يرتبط تطور خلل الحركة بالجرعة، ولكن هناك اختلاف فردي كبير في الجرعة المطلوبة لإنتاجها. إن مسببات المرض غير

واضحة، ولكنها قد تكون مرتبطة بتوزيع غير متساوٍ للدوبامين المخططي. ارتبط فقدان العصب الدوباميني بالإضافة إلى التحفيز النبضي المزمّن لمستقبلات الدوبامين باستخدام ليفودوبا بتطور خلل الحركة. يحدث معدل أقل من خلل الحركة عندما يتم إعطاء ليفودوبا بشكل مستمر (على سبيل المثال، داخل الاثني عشر أو داخل البواب) ومع أنظمة توصيل الدواء التي تمكن من توصيل أكثر استمرارية للأدوية الدوبامينية. إن تقليل جرعة الليفودوبا أو جرعة الأدوية المساعدة (التي سنناقشها لاحقًا) من شأنه أن يخفف من خلل الحركة في كثير من الحالات، ولكن الأعراض الحركية لمرض باركنسون تزداد سوءًا بعد ذلك. وفي حالات أقل شيوعًا، تحدث خلل الحركة عندما يستجيب المرضى للليفودوبا ثم مرة أخرى عندما يتلاشى الفائدة، وقد يكون من الأفضل إدارة "خلل الحركة ثنائي الطور" هذا عن طريق تقسيم الجرعة اليومية إلى جرعات أصغر وأكثر تكرارًا أو عن طريق استبدال بعض الليفودوبا بمضاد مستقبلات الدوبامين. لا تتطلب خلل الحركة الخفيف أي علاج. قد يساعد الأمانتادين في تقليل خلل الحركة الأكثر إزعاجًا، وكذلك قد يفعل كلوزابين؛ يتم دراسة عدد من المركبات الأخرى كعوامل مضادة لخلل الحركة

تحدث بعض التقلبات في الاستجابة السريرية للليفودوبا بتواتر متزايد مع استمرار العلاج. وفي بعض المرضى، ترتبط هذه التقلبات بتوقيت تناول الليفودوبا (تفاعلات زوال التأثير أو عدم القدرة على الحركة بعد تناول الجرعة). وفي حالات أخرى، لا ترتبط التقلبات في الحالة السريرية بتوقيت الجرعات (ظاهرة التشغيل والإيقاف). وفي ظاهرة التشغيل والإيقاف، تتناوب فترات عدم القدرة على الحركة الملحوظة على مدار بضع ساعات مع فترات التشغيل التي تتميز بتحسّن الحركة ولكن غالبًا ما تكون مصحوبة بخلل حركي ملحوظ ويمكن التخفيف من هذه التقلبات من خلال تناول وجبة البروتين الرئيسية في المساء بدلاً من أثناء النهار، وتعديل جرعة الليفودوبا وفترات الجرعات، واستخدام تركيبات أطول أمداً من الليفودوبا والأدوية المساعدة. كما يتوفر أيضًا تركيبة استنشاق من الليفودوبا تجاريًا لعلاج فترات عدم القدرة على الحركة المتقطعة. وينبغي النظر في العلاج الجراحي (مناقشته لاحقًا). بالنسبة للمرضى الذين يعانون من فترات توقف شديدة ولا يستجيبون لتدابير أخرى، قد يوفر حقن الأيومورفين تحت الجلد فائدة مؤقتة ولكنه قد يزيد من خلل الحركة. من المرجح أن تحدث ظاهرة التوقف والتكرار لدى المرضى الذين استجابوا جيدًا للعلاج في البداية. الآلية الدقيقة غير معروفة.

E. الآثار الجانبية المتنوعة

قد يحدث توسع حدقة العين وقد يؤدي إلى حدوث نوبة من الجلوكوما الحادة لدى بعض المرضى. ومن الآثار الجانبية الأخرى المبلغ عنها ولكنها نادرة حدوث خلل في تنسج الدم؛ واختبار كومبس الإيجابي مع وجود دليل على انحلال الدم؛ وهبات ساخنة؛ وتفاقم أو ترسب النقرس؛ واضطرابات في حاسة الشم أو التذوق؛ وتغير لون اللعاب أو البول أو الإفرازات المهبلية إلى البني؛ وانتصاب القضيب؛ وارتفاع خفيف - عادة ما يكون مؤقتًا - في نيتروجين اليوريا في الدم وإنزيمات الترانساميناز في المصل والفوسفاتيز القلوية والبيلبرومين.

عطلات المخدرات

قد يؤدي التوقف عن تناول الدواء لمدة تتراوح بين 3 إلى 21 يومًا إلى تحسين الاستجابة للليفودوبا مؤقتًا وتخفيف بعض آثاره الضارة ولكنه لا يقدم عادةً سوى القليل من المساعدة في إدارة ظاهرة التذبذب. وعلاوة على ذلك، فإن التوقف عن تناول الدواء يحمل

مخاطر الإصابة بالالتهاب الرئوي التنفسي، والخثار الوريدي، والانسداد الرئوي، والاكنتاب الناتج عن عدم القدرة على الحركة المصاحبة لمرض باركنسون الشديد. ولهذه الأسباب وبسبب الطبيعة المؤقتة لأي فائدة، لا يُنصح بالتوقف عن تناول الدواء

تفاعلات الأدوية

تعمل الجرعات الدوائية من البيريديوكسين (فيتامين ب6) على تعزيز عملية التمثيل الغذائي خارج المخ لليفودوبا وبالتالي قد تمنع تأثيره العلاجي ما لم يتم تناول مثبطات ديكاربوكسيلاز الطرفية أيضًا. لا ينبغي إعطاء الليفودوبا للمرضى الذين يتناولون مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين أو في غضون أسبوعين من التوقف عن تناولها لأن مثل هذا المزيج يمكن أن يؤدي إلى نوبات ارتفاع ضغط الدم

موانع الاستعمال

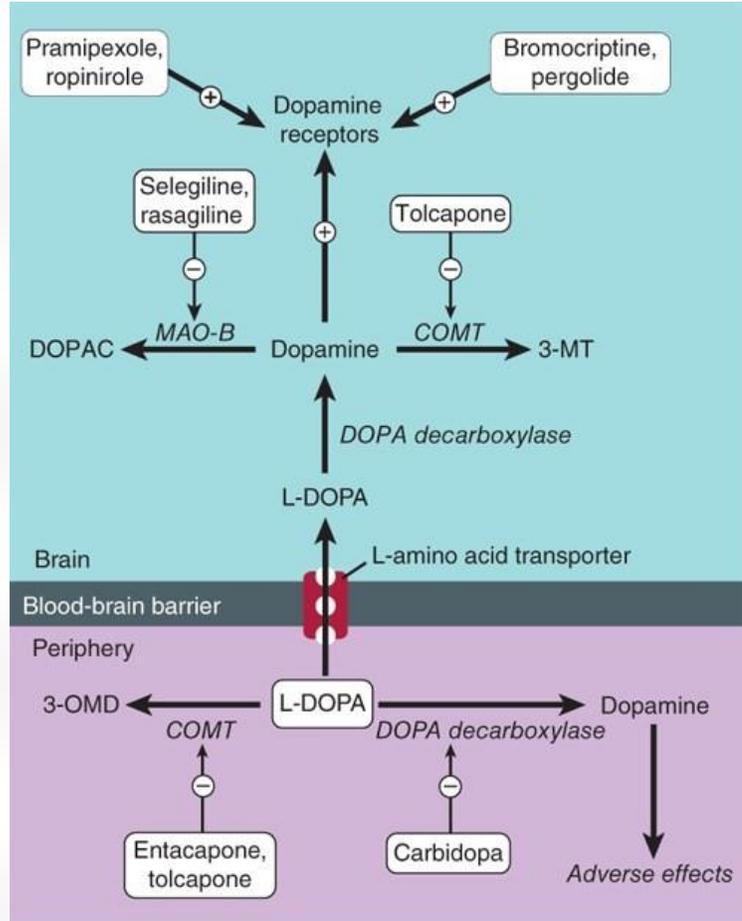
لا ينبغي إعطاء ليفودوبا للمرضى المصابين بالذهان لأنه قد يؤدي إلى تفاقم الاضطراب العقلي. كما يُمنع استخدامه في المرضى المصابين بالجلوكوما ذات الزاوية المغلقة، ولكن يمكن إعطاء ليفودوبا لأولئك المصابين بالجلوكوما ذات الزاوية المفتوحة المزمنة إذا كان ضغط العين تحت السيطرة ويمكن مراقبته. عند الجمع مع كارييدوبا، يكون خطر عدم انتظام ضربات القلب طفيفًا، حتى في المرضى المصابين بأمراض القلب. يجب التعامل مع المرضى المصابين بقرحه هضمية نشطة بعناية، حيث حدث نزيف معوي في بعض الأحيان مع ليفودوبا. نظرًا لأن ليفودوبا هو مقدمة لميلانين الجلد ومن المحتمل أن ينشط الورم الميلانيني الخبيث، فيجب استخدامه بحذر خاص في المرضى الذين لديهم تاريخ من الورم الميلانيني أو الذين يعانون من آفات جلدية مشبوهة غير مشخصة؛ يجب مراقبة هؤلاء المرضى بانتظام من قبل طبيب الأمراض الجلدية

DOPAMINE RECEPTOR AGONISTS

إن الأدوية التي تعمل مباشرة على مستقبلات الدوبامين بعد المشبكية قد يكون لها تأثير مفيد بالإضافة إلى تأثير الليفودوبا (الشكل 28-5) وعلى عكس الليفودوبا، لا تتطلب هذه الأدوية تحويلاً إنزيمياً إلى مستقلب نشط، وتعمل مباشرة على مستقبلات الدوبامين بعد المشبكية، ولا تحتوي على مستقبلات سامة محتملة، ولا تتنافس مع مواد أخرى على النقل النشط إلى الدم وعبر حاجز الدم في الدماغ. وعلاوة على ذلك، فإن الأدوية التي تؤثر بشكل انتقائي على مستقبلات الدوبامين معينة (ولكن ليس كلها) قد يكون لها آثار جانبية أكثر محدودية من الليفودوبا. تمتلك العديد من منبهات الدوبامين نشاطاً مضاداً لمرض باركنسون. إن منبهات الدوبامين القديمة (بروموكريبتين وبيرجوليد) هي مشتقات من الإرغوت (إرجولين) (انظر الفصل 16) ونادراً ما تستخدم لعلاج مرض باركنسون. وآثارها الجانبية أكثر إثارة للقلق من آثار العوامل الأحدث (برامبيكسول وروبينيترول)

الشكل 28-5

COMT، الاستراتيجية الدوائية للعلاج الدوباميني لمرض باركنسون. الأدوية وآثارها موضحة (انظر النص)
catecholOmethyltransferase؛ DOPAC، dihydroxyphenylacetic acid؛ LDOPA، levodopa؛ MAO، monoamine oxidase3؛ MT، 3methoxytyramine3؛ OMD، 3Omethyldopa.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

لا يوجد دليل على أن أحد المحفزات يتفوق على الآخر؛ ومع ذلك، قد يستجيب المرضى الأفراد لأحد هذه العوامل ولكن لا يستجيبون لعامل آخر. وعلاوة على ذلك، فإن مدة تأثيرها تختلف وتطول مع المستحضرات ذات الإطلاق الممتد. الأومورفين هو محفز قوي للدوبامين ولكن سيتم مناقشته بشكل منفصل في قسم لاحق في هذا الفصل لأنه يستخدم في المقام الأول كدواء إنقاذ للمرضى الذين يعانون من تقلبات استجابة معوقة للليفودوبا.

لقد تم استخدام منشطات الدوبامين كعلاج أولي لمرض باركنسون، ويرتبط استخدامها بانخفاض معدل حدوث تقلبات الاستجابة وخلل الحركة التي تحدث مع العلاج طويل الأمد بالليفودوبا. لذلك فإن العلاج الدوباميني يبدأ عادة باستخدام منشط الدوبامين، على الرغم من أن منشطات الدوبامين تقدم فائدة أقل من حيث الأعراض مقارنة بالليفودوبا، ومن المرجح أن تسبب آثارًا جانبية عقلية، والنعاس، والوذمة. في حالات أخرى، يتم تقديم جرعة منخفضة من كاريديوبا بالإضافة إلى ليفودوبا (على سبيل المثال، سينيميت

ثلاث مرات يوميًا)، ثم يتم إضافة منشط الدوبامين. في كلتا الحالتين، يتم بناء جرعة منشط الدوبامين تدريجيًا اعتمادًا على 25/100 الاستجابة والتحمل. يمكن أيضًا إعطاء منشطات الدوبامين للمرضى المصابين بمرض باركنسون الذين يتناولون ليفودوبا والذين يعانون من عدم القدرة على الحركة بعد انتهاء الجرعة أو ظاهرة عدم انتظامها أو أصبحوا مقاومين للعلاج بالليفودوبا. في مثل هذه الظروف من الضروري عمومًا خفض جرعة الليفودوبا لمنع الآثار الجانبية غير المحتملة. وعادةً ما تكون الاستجابة لمحفز الدوبامين مخيبة للآمال لدى المرضى الذين لم يستجيبوا مطلقًا للليفودوبا

بروموكريبتين

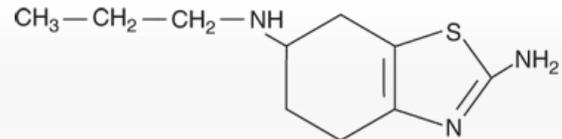
؛ ويظهر تركيبه في الجدول 7-16. وقد استُخدم هذا الدواء على نطاق واسع لعلاج مرض D2 بروموكريبتين هو منشط لمستقبلات باركنسون في الماضي، ولكنه نادرًا ما يُستخدم الآن لهذا الغرض. وتتراوح الجرعة اليومية المعتادة من بروموكريبتين لعلاج مرض باركنسون بين 75 و30 مجم. وللتقليل من الآثار الجانبية، يتم زيادة الجرعة ببطء على مدى شهرين أو ثلاثة أشهر اعتمادًا على الاستجابة أو تطور الآثار الجانبية

بيرجوليد

كما أنه يستخدم على نطاق واسع لعلاج D2 و D1 إن عقار بيرجوليد، وهو مشتق آخر من الإرغوت، يحفز بشكل مباشر مستقبلات مرض باركنسون، ولكنه لم يعد متاحًا في الولايات المتحدة لأن استخدامه مرتبط بتطور أمراض صمامات القلب. ومع ذلك، لا يزال يستخدم في بعض البلدان

برامبيكسول

وهو فعال كعلاج وحيد لمرض باركنسون D3. لا يعد البرامبيكسول مشتقًا من الإرغوت، ولكنه يتمتع بتقارب تفضيلي لمستقبل الخفيف، كما أنه مفيد أيضًا للمرضى الذين يعانون من مرض متقدم، حيث يسمح بتقليل جرعة الليفودوبا وتنعيم تقلبات الاستجابة قد يعمل البرامبيكسول على تحسين الأعراض العاطفية. وقد تم اقتراح تأثير وقائي محتمل للأعصاب من خلال قدرته على إزالة بيروكسيد الهيدروجين وتعزيز النشاط العصبي في مزارع الخلايا الدوبامينية في الدماغ الأوسط



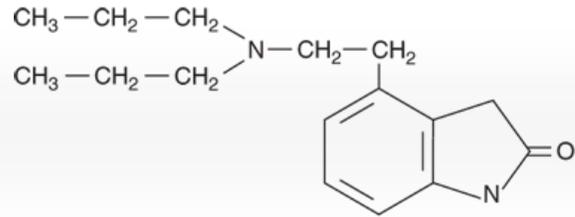
Pramipexole

يتم امتصاص برامبيكسول بسرعة بعد تناوله عن طريق الفم، حيث يصل إلى تراكيز البلازما القصوى في غضون ساعتين تقريبًا، ويتم إفرازه دون تغيير إلى حد كبير في البول. يبدأ تناوله بجرعة 0.125 مجم ثلاث مرات يوميًا، ثم تضاعف بعد أسبوع، ومرة أخرى بعد

أسبوع آخر. تتم زيادات أخرى في الجرعة اليومية بمقدار 075 مجم على فترات أسبوعية، اعتمادًا على الاستجابة والتحمل. يحتاج معظم المرضى إلى ما بين 05 و15 مجم ثلاث مرات يوميًا. قد يتطلب قصور الكلى تعديل الجرعة. يتوفر الآن مستحضر ممتد الإطلاق ويتم تناوله مرة واحدة يوميًا بجرعة تعادل الجرعة اليومية الإجمالية من برامبيكسول القياسي. المستحضر ممتد الإطلاق أكثر ملاءمة للمرضى بشكل عام ويتجنب التقلبات في مستويات الدواء في الدم على مدار اليوم.

روبينيرول

نقي نسبيًا وفعال كعلاج وحيد في D2 روبينيرول (المتوفر الآن في مستحضر عام) هو مشتق آخر غير إيرجولين وهو منشط لمستقبلات المرضى المصابين بمرض خفيف وكوسيلة لتنعيم الاستجابة لليفودوبا في المرضى المصابين بمرض أكثر تقدمًا وتقلبات في الاستجابة يتم تقديمه بجرعة 025 مجم ثلاث مرات يوميًا، ثم تزداد الجرعة اليومية الإجمالية بمقدار 075 مجم على فترات أسبوعية حتى الأسبوع الرابع وبمقدار 15 مجم بعد ذلك. في معظم الحالات، تكون الجرعة بين 2 و8 مجم ثلاث مرات يوميًا ضرورية. يتم استقلاب؛ قد تقلل الأدوية الأخرى التي يتم استقلابها بهذا الشكل بشكل كبير من تصفيته. يتوفر مستحضر ممتد CYP1A2 روبينيرول بواسطة الإطلاق يتم تناوله مرة واحدة يوميًا.



Ropinirole

روتيجوتين

تمت الموافقة على استخدام روتيجوتين، وهو منشط للدوبامين، يتم تناوله يوميًا من خلال رقعة جلدية، لعلاج مرض باركنسون المبكر. يُفترض أنه يوفر تحفيزًا مستمرًا للدوبامين أكثر من الأدوية الفموية في مرض باركنسون المبكر؛ وفعاليتها في المرض الأكثر تقدمًا أقل وضوحًا. الفوائد والآثار الجانبية مماثلة لتلك الخاصة بمضادات الدوبامين الأخرى، ولكن قد تحدث أيضًا تفاعلات في موقع التطبيق وأحيانًا تكون خطيرة. يبدأ العلاج عادةً باستخدام رقعة 2 مجم/24 ساعة ويتم تحديد الجرعة أسبوعيًا حسب الضرورة عن طريق زيادة حجم الرقعة إلى 4 مجم/24 ساعة ثم إلى 6 مجم/24 ساعة.

الآثار السلبية لمنشطات الدوبامين

A. التأثيرات على الجهاز الهضمي

قد يحدث فقدان الشهية والغثيان والقيء عند تناول محفزات الدوبامين ويمكن تقليل ذلك بتناول الدواء مع الوجبات. كما قد يحدث الإمساك وعسر الهضم وأعراض التهاب المريء الارتجاعي. وقد تم الإبلاغ عن حدوث نزيف بسبب قرحة المعدة

B. التأثيرات القلبية الوعائية

قد يحدث انخفاض ضغط الدم الانتصابي، وخاصة عند بدء العلاج. التشنج الوعائي الرقمي غير المؤلم هو أحد المضاعفات المرتبطة بالجرعة للعلاج طويل الأمد بمشتقات الإرغوت (بروموكريبتين أو بيرجوليد). عندما تحدث عدم انتظام ضربات القلب، فهي مؤشر على التوقف عن العلاج. الوذمة الطرفية تكون مشكلة في بعض الأحيان. قد يحدث اعتلال صمامات القلب مع بيرجوليد

C. خلل الحركة

قد تحدث حركات غير طبيعية ماثلة لتلك التي يسببها تناول الليفودوبا، ويمكن عكسها عن طريق تقليل الجرعة الإجمالية من الأدوية الدوبامينية التي يتم تناولها

D. اضطرابات عقلية

قد تتطور الارتباك والهوسات والأوهام وغيرها من ردود الفعل النفسية كميزة لمرض باركنسون أو كمضاعفات للعلاج الدوباميني وتكون أكثر شيوعًا وشدّة مع ناهضات مستقبلات الدوبامين مقارنة بالليفودوبا. تميل هذه الأعراض إلى الحدوث في وقت مبكر لدى المرضى الأكبر سنًا وتصبح أكثر شيوعًا مع تقدم المرض. يبدو أنه لا يوجد فرق بين ناهضات الدوبامين المختلفة في قدرتها على إحداث هذه الاضطرابات. قد تستجيب هذه الأعراض لعوامل مضادة للذهان غير نمطية مثل كلوزابين وأولانزابين وكويتيابين وريسبيريدون أو لبيمافانسرين.

قد تحدث اضطرابات التحكم في الانفعالات إما كمبالغة في ميل سابق أو كظاهرة جديدة وقد تؤدي إلى المقامرة القهرية والتسوق والمراهنة والنشاط الجنسي وسلوكيات أخرى (انظر الفصل 32). يختلف انتشارها في التقارير المختلفة ولكن قد يصل إلى 45٪ في الجهاز القشري D3 أو D2 مرضى باركنسون الذين عولجوا بمضادات الدوبامين. وهي تتعلق بتنشيط مستقبلات الدوبامين المحيطي المتوسط، وقد تحدث مع أحد مضادات الدوبامين وليس مع آخر، وقد تحدث في أي وقت بعد بدء العلاج. وقد ارتبطت بزيادة الجرعة ومدة العلاج؛ في بعض المرضى، قد يؤدي تقليل الجرعة إلى تحسينها. تختفي هذه الاضطرابات عند سحب الدواء المسبب. لا يتم الإبلاغ عن اضطرابات التحكم في الانفعالات بشكل عام من قبل المرضى وأسرهم وغالبًا ما لا يتم التعرف عليها من قبل المتخصصين في الرعاية الصحية. تشمل عوامل الخطر الشخصية الاندفاعية، وتاريخ تعاطي المخدرات أو السلوكيات الإدمانية الأخرى، والتاريخ العائلي لاضطرابات المقامرة

تتطور متلازمة الانسحاب لدى المرضى العرضيين الذين توقفوا عن تناول أحد أدوية تحفيز الدوبامين. وتتكون هذه المتلازمة من مجموعة من الأعراض الجسدية والنفسية المؤلمة التي لا تستجيب للليفودوبا وغيره من أدوية تحفيز الدوبامين، والتي قد تستمر لأشهر أو أكثر، ولا يمكن العثور على سبب آخر لها. وقد تحدث أعراض القلق والانفعال ونوبات الهلع والاكتئاب والأفكار الانتحارية والتهيج

والتعب وانخفاض ضغط الدم الانتصابي والغثيان والقيء والتعرق والرغبة الشديدة في تناول المخدرات. وتشمل عوامل الخطر اضطرابات التحكم في الانفعالات وزيادة جرعة أحد أدوية تحفيز الدوبامين. ولا يوجد علاج فعال. وينبغي إعادة تناول أحد أدوية تحفيز الدوبامين وتقليل الجرعة تدريجيًا إن أمكن.

لا ينبغي إيقاف العلاج باستخدام منبهات الدوبامين بشكل مفاجئ، لأن القيام بذلك قد يؤدي في حالات نادرة إلى أزمة حركية (باركنسونية) أو إلى متلازمة تشبه متلازمة الخبيثة المضادة للذهان (سنناقشها لاحقًا).

هـ. متفرقات

الصداع، واحتقان الأنف، وزيادة الإثارة، والتسللات الرئوية، والتليف الجنبى والصفاقى، وآلام الأطراف، هي الآثار الجانبية الأخرى المبلغ عنها لمنشطات الدوبامين المشتقة من الإرغوت. تتكون آلام الأطراف من احمرار وتورم وألم وحساسية في القدمين، وفي بعض الأحيان، اليدين، ويصاحب ذلك أحيانًا آلام المفاصل؛ وتختفي الأعراض والعلامات في غضون بضعة أيام من إيقاف الدواء المسبب في حالات نادرة، يحدث ميل لا يمكن السيطرة عليه للنوم في أوقات غير مناسبة، وخاصة في المرضى الذين يتلقون برامبيكسول أو روبيبيرول؛ وهذا يتطلب التوقف عن تناول الدواء.

موانع الاستعمال

يُمنع استخدام ناهضات الدوبامين في المرضى الذين لديهم تاريخ من المرض الذهاني أو احتشاء عضلة القلب مؤخرًا، أو الذين يعانون من قرحة هضمية نشطة. ومن الأفضل تجنب ناهضات الإرغوت في المرضى الذين يعانون من أمراض الأوعية الدموية الطرفية.

MONOAMINE OXIDASE INHIBITORS

تم التمييز بين نوعين من أوكسيديز أحادي الأمين في الجهاز العصبي. أوكسيديز أحادي الأمين أ يستقلب النورأدرينالين والسيروتونين والدوبامين؛ وأوكسيديز أحادي الأمين ب يستقلب الدوبامين بشكل انتقائي. سيليجيلين (ديبرينيل) (انظر الشكل 28-3)، وهو مثبط، انتقائي غير رجعي لأوكسيديز أحادي الأمين ب عند الجرعات العادية (عند الجرعات الأعلى يثبط أوكسيديز أحادي الأمين أ أيضًا) يؤخر تحلل الدوبامين (انظر الشكل 28-5)؛ ونتيجة لذلك، فإنه يعزز ويطيل تأثير الليفودوبا المضاد لمرض باركنسون (مما يسمح بتقليل جرعة الليفودوبا) وقد يقلل من ظاهرة التقطع أو الاختفاء الخفيفة. لذلك يتم استخدامه كعلاج مساعد للمرضى الذين يعانون من استجابة متناقصة أو متقلبة للليفودوبا. الجرعة القياسية من سيليجيلين هي 5 ملغ مع وجبة الإفطار و 5 ملغ مع الغداء. قد يسبب السيليجيلين الأرق عند تناوله في وقت متأخر من اليوم.

لا يوجد لدواء سيليجيلين سوى تأثير علاجي طفيف على مرض باركنسون عند تناوله بمفرده. وتشير الدراسات التي أجريت على الحيوانات إلى أنه قد يقلل من تطور المرض، ولكن التجارب التي أجريت لاختبار تأثير دواء سيليجيلين على تطور مرض باركنسون عند

البشر أسفرت عن نتائج غامضة. وقد تم تفسير النتائج في دراسة كبيرة متعددة المراكز على أنها تشير إلى تأثير مفيد في إبطاء تطور المرض ولكنها قد تعكس ببساطة استجابة عرضية

إن عقار راساجيلين، وهو مثبط آخر لأوكسيداز أحادي الأمين ب، أكثر فعالية من السيليجيلين في منع مرض باركنسون الناجم عن ويُستخدم كعلاج وحيد في العلاج المبكر للمرضى الذين يعانون من أعراض خفيفة. والجرعة القياسية هي 1 ملغ/يوم. كما، MPTP يُستخدم راساجيلين كعلاج مساعد بجرعة 05 أو 1 ملغ/يوم لإطالة تأثير كاربيدوباليفودوبا في المرضى الذين يعانون من مرض متقدم لتقييم ما إذا كان له (ADAGIO دراسة) وتقلبات في الاستجابة. وقد أسفرت دراسة كبيرة مزدوجة التعمية وخاضعة للعلاج الوهمي فائدة عصبية وقائية (أي إبطاء مسار المرض) عن نتائج غير واضحة: حيث حققت جرعة يومية مقدارها 1 ملغ جميع النقاط النهائية للدراسة وبدأ أنها تطع تقدم المرض، ولكن جرعة مقدارها 2 ملغ فشلت في القيام بذلك. ومن الصعب تفسير هذه النتائج، وبالتالي فإن قرار استخدام راساجيلين لأغراض الحماية العصبية يظل قرارًا فرديًا

تم استخدام مثبط ثالث لأوكسيداز أحادي الأمين ب، وهو السافيناميد، لتقليل تقلبات الاستجابة لدى المرضى الذين يتناولون كاربيدوباليفودوبا، وتقليل فترات التوقف لدى المرضى الذين يعانون من ظاهرة التآكل أو ظاهرة التشغيل والإيقاف. وهو غير فعال كعلاج وحيد لمرض باركنسون. الجرعة الأولية هي 50 مجم عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا، ثم تزداد بعد أسبوعين إلى 100 مجم مرة واحدة يوميًا

، لا ينبغي تناول مثبطات مونوأمين أوكسيداز ب من قبل المرضى الذين يتناولون ميبيريدين، أو ترامادول، أو مينادون، أو بروبوكسيفين أو سيكلوبزابرين، أو نبتة سانت جون. كما ينبغي تجنب ديكستروميثورفان المضاد للسعال من قبل المرضى الذين يتناولون أحد مثبطات مونوأمين أوكسيداز ب؛ بل من الحكمة أن ننصح المرضى بتجنب جميع مستحضرات البرد التي لا تستلزم وصفة طبية. لا ينبغي تناول راساجيلين، أو سيليجيلين، أو سافيناميد مع مثبطات مونوأمين أوكسيداز الأخرى، ويجب استخدامها بحذر في المرضى الذين يتناولون مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات أو مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين بسبب الخطر النظري للتفاعلات السامة الحادة من نوع متلازمة السيروتونين (انظر الفصل 16)، ولكن نادرًا ما يتم مواجهة هذا في الممارسة العملية. قد تزيد هذه الأدوية من الآثار الضارة لليفودوبا، وخاصة خلل الحركة، والتغيرات العقلية، والغثيان، واضطرابات النوم. قد يتسبب ارتفاع ضغط الدم في التعجيل به أو تفاقمه

يجب تجنب الإعطاء المشترك لليفودوبا ومثبط كلا الشكلين من أوكسيداز أحادي الأمين (أي مثبط غير انتقائي)، لأنه قد يؤدي إلى أزمات ارتفاع ضغط الدم، وربما يرجع ذلك إلى التراكم الطرفي للنورأدرينالين

CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE INHIBITORS

يرتبط تثبيط ديكاربوكسيلاز الدوبا بالتنشيط التعويضي لمسارات أخرى من استقلاب الليفودوبا، وخاصة كاتيكولوميثيل ترانسفيراز OMD وقد ارتبطت المستويات المرتفعة من 3. Omethylidopa (3OMD) وهذا يزيد من مستويات البلازما من 3، (COMT) يتنافس مع الليفودوبا على آلية الناقل النشط التي تحكم OMD باستجابة علاجية ضعيفة لليفودوبا، وربما يرجع ذلك جزئيًا إلى أن 3

الانتقائية مثل تولكابون وإنتاكابون على إطالة COMT نقله عبر الغشاء المخاطي المعوي والحاجز الدموي الدماغي. كما تعمل مثبطات عمل الليفودوبا عن طريق تقليل استقلابه الطرفي (انظر الشكل 28-5). ينخفض تطهير الليفودوبا، وبالتالي تزداد التوافر البيولوجي النسبي لليفودوبا. لا يزداد الوقت اللازم للوصول إلى تركيز الذروة ولا التركيز الأقصى لليفودوبا. قد تكون هذه العوامل مفيدة للمرضى الذين يتلقون ليفودوبا والذين طوروا تقلبات في الاستجابة، مما يؤدي إلى استجابة أكثر سلاسة، ووقت أطول، وخيار تقليل الجرعة إما بمفرده أو مع ليفودوبا كعلاج أولي لمرض باركنسون COMT اليومية الإجمالية من ليفودوبا. لا توجد فائدة من تناول مثبط إن عقاري تولكابون وإنتاكابون متوفران على نطاق واسع، ولكن عقار إنتاكابون هو المفضل بشكل عام لأنه لم يرتبط بالسمية الكبدية إن التأثيرات الدوائية لتولكابون وإنتاكابون متشابهة، وكلاهما يمتص بسرعة، ويرتبط بروتينات البلازما، ويستقلب قبل الإخراج. ومع ذلك، فإن عقار تولكابون له تأثيرات مركزية ومحيطية، في حين أن تأثير إنتاكابون محيطي. يبلغ عمر النصف لكلا العقارين حوالي ساعتين، ولكن عقار تولكابون أقوى قليلاً وله مدة عمل أطول. يؤخذ عقار تولكابون بجرعة قياسية تبلغ 100 مجم ثلاث مرات يوميًا؛ ويحتاج بعض المرضى إلى جرعة يومية تبلغ ضعف هذه الكمية. وعلى النقيض من ذلك، يجب تناول عقار إنتاكابون (200 مجم) مع كل جرعة من عقار ليفودوبا، حتى ست مرات يوميًا.

أوبيكابون (أونجنيتيز) هو مثبط جديد طويل المفعول، انتقائي محيطيًا، لإنزيم كاتيكول أوميثيل ترانسفيراز، يتم تناوله مرة واحدة يوميًا الأخرى، فإنه يقلل من مدة فترات التوقف اليومية ويزيد من وقت COMT قبل النوم، بجرعة 50 مجم. وكما هو الحال مع مثبطات ظهور التأثير لدى المرضى الذين يعانون من استجابة متقلبة لليفودوبا

جزئيًا بزيادة التعرض لليفودوبا وتشمل خلل الحركة والغثيان والارتباك. غالبًا ما يكون من COMT ترتبط الآثار الجانبية لمثبطات الضروري خفض الجرعة اليومية من الليفودوبا بنحو 30% في أول 48 ساعة لتجنب أو عكس مثل هذه المضاعفات. تشمل الآثار الجانبية الأخرى الإسهال وآلام البطن وانخفاض ضغط الدم الانتصابي واضطرابات النوم وتغير لون البول إلى اللون البرتقالي. قد يسبب تولكابون زيادة في مستويات إنزيمات الكبد وقد ارتبط نادرًا بالوفاة بسبب الفشل الكبدي الحاد؛ وبالتالي، لا ينبغي استخدامه في المرضى الذين يعانون من نتائج غير طبيعية لاختبار وظائف الكبد. يتطلب استخدامه في الولايات المتحدة موافقة المريض الموقعة (كما هو موضح في ملصق المنتج) بالإضافة إلى مراقبة اختبارات وظائف الكبد كل 2-4 أسابيع خلال الأشهر الستة الأولى وبشكل دوري ولكن أقل تكرارًا بعد ذلك. يجب سحب الدواء وعدم إعادة تقديمه إذا أصبح تلف الكبد واضحًا. لم يتم الإبلاغ عن مثل هذه السمية مع إنتاكابون

يتكون المستحضر التجاري المسمى ستاليفو من مزيج من ليفودوبا مع كل من كارييدوبا وإنتاكابون. وهو متوفر بثلاثة تركيبات: ستاليفو 100 (100 مجم، و 25 مجم، و 200 مجم)، (مجم ليفودوبا بالإضافة إلى 125 مجم كارييدوبا و 200 مجم إنتاكابون 50) 50 على التوالي)، وستاليفو 150 (150 مجم، و 375 مجم، و 200 مجم، على التوالي). إن استخدام هذا المستحضر يبسط نظام العلاج ويتطلب تناول أقراص أقل مما هو معتاد. قد يوفر المركب فائدة عرضية أكبر من كارييدوبا ليفودوبا وحده. ومع ذلك، وعلى الرغم من ملاءمة المستحضر المركب الواحد، فقد ارتبط استخدام ستاليفو بدلاً من كارييدوبا ليفودوبا بحدوث خلل الحركة في وقت مبكر وزيادة تواتر حدوثه. لا يوجد دليل على أن استخدام ستاليفو يرتبط بزيادة خطر الإصابة بالأحداث القلبية الوعائية (احتشاء عضلة القلب، والسكتة الدماغية، والوفاة القلبية الوعائية).

APOMORPHINE

D2 إن الحقن تحت الجلد من هيدروكلوريد الأپومورفين (أپوكين)، وهو منشط قوي للدوبامين غير الإرغوليني يتفاعل مع مستقبلات ما بعد المشبكية في النواة المذنبة والبظامة، فعال في التخفيف المؤقت ("الإنقاذ") من فترات عدم الحركة لدى المرضى الذين يتلقون علاجًا دوبامينيًا محسنًا. يتم امتصاصه بسرعة في الدم ثم في المخ، مما يؤدي إلى فائدة سريرية تبدأ في غضون حوالي 10 دقائق من الحقن وتستمر لمدة تصل إلى ساعتين. يتم تحديد الجرعة المثلى من خلال إعطاء جرعات اختبار متزايدة حتى يتم تحقيق فائدة كافية أو الوصول إلى حد أقصى 06 مل (6 مجم)، مع مراقبة ضغط الدم في وضع الاستلقاء والوقوف قبل الحقن ثم كل 20 دقيقة لمدة ساعة بعده. يحتاج معظم المرضى إلى جرعة تتراوح من 03 إلى 06 مل (3 إلى 6 مجم)، ويجب إعطاؤها عادةً لا أكثر من حوالي ثلاث مرات يوميًا، ولكن في بعض الأحيان تصل إلى خمس مرات يوميًا. يمكن أيضًا إعطاء الأپومورفين كعلاج مستمر عن طريق التسريب لتقليل زمن التوقف وتقلبات الاستجابة.

غالبًا ما يكون الغثيان مزعجًا، وخاصةً عند بدء علاج الأپومورفين؛ وبالتالي، يوصى بالعلاج المسبق عن طريق الفم بمضاد القيء تريميميثوبنزاميد (300 مجم ثلاث مرات يوميًا) لمدة 3 أيام قبل إعطاء الأپومورفين ثم يستمر لمدة شهر واحد على الأقل، إن لم يكن إلى أجل غير مسمى. تشمل الآثار الجانبية الأخرى خلل الحركة، والنعاس، والأرق، وألم الصدر، والتعرق، وانخفاض ضغط الدم، والإغماء والإمساك، والإسهال، والاضطرابات العقلية أو السلوكية، والتهاب النسيج الضام، والكدمات في موقع الحقن. يجب وصف الأپومورفين فقط من قبل الأطباء الذين يعرفون مضاعفاته وتفاعلاته المحتملة. لا ينبغي استخدامه في المرضى الذين يتناولون لأنه قد يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم الشديد HT3مضادات السيروتونين 5

AMANTADINE

وقد تبين بالصدفة أن أمانتادين، وهو عامل مضاد للفيروسات، يتمتع بخصائص ضعيفة نسبيًا مضادة لمرض باركنسون. ولا تزال آلية عمله في مرض باركنسون غير واضحة، ولكنه قد يعزز وظيفة الدوبامين من خلال التأثير على تخليق أو إطلاق أو إعادة امتصاص كما تم توثيق D2 والتي قد تمنع وظيفة مستقبل A2A الدوبامين. وقد ورد أنه يعاكس تأثيرات الأدينوزين على مستقبلات الأدينوزين مما يشير إلى تأثير مضاد NMDA إطلاق الكاتيكولامينات من المخازن الطرفية. أمانتادين هو مضاد لمستقبلات الغلوتامات من النوع ؛ الجرعة القياسية 100 مجم عن طريق الفم مرتين أو ثلاث (Symmetrel) للخلل الحركي. وهو متاح في تركيبة ذات إطلاق فوري مجم مرة واحدة يوميًا في 129-322 Osmolex، مرة واحدة يوميًا قبل النوم؛ (Gocovri) مرات يوميًا) وتركيبات ذات إطلاق ممتد (الصباح).

حركية الدواء

تصل تركيزات الأمانتادين في البلازما إلى ذروتها بعد مرور 1-4 ساعات من تناول جرعة فموية من المستحضر الذي يتم إطلاقه فورًا. ويبلغ عمر النصف في البلازما ما بين 2 و4 ساعات، مع إفراز معظم الدواء دون تغيير في البول.

الاستخدام السريري

يعتبر أمانتادين أقل فعالية من ليفودوبا، وقد تكون فوائده قصيرة الأمد، وغالبًا ما تختفي بعد بضعة أسابيع فقط من العلاج. ومع ذلك خلال تلك الفترة قد يؤثر بشكل إيجابي على بطء الحركة، والتصلب، والرعشة المصاحبة لمرض باركنسون. قد يساعد أمانتادين أيضًا في تقليل خلل الحركة الناتج عن أسباب طبية لدى المرضى الذين يعانون من مرض متقدم

الآثار السلبية

يسبب أمانتادين العديد من التأثيرات غير المرغوبة على الجهاز العصبي المركزي، والتي يمكن عكسها جميعًا بالتوقف عن تناول الدواء، وتشمل هذه التأثيرات الأرق، والاكتئاب، والأفكار الانتحارية، والتهيج، واضطرابات التحكم في الانفعالات، والنعاس، والأرق والانفعال، والإثارة، والهلوسة، والارتباك، والذهان. وقد تؤدي الجرعة الزائدة إلى ذهان سام حاد. وقد حدثت تشنجات عند تناول جرعات أعلى عدة مرات من الجرعة الموصى بها

يحدث التزرق الشبكي أحيانًا عند المرضى الذين يتناولون أمانتادين وعادة ما يختفي خلال شهر واحد بعد إيقاف الدواء. كما تم وصف تفاعلات جلدية أخرى. الوذمة الطرفية، وهي مضاعفات معروفة جيدًا، لا تصاحبها علامات أمراض القلب أو الكبد أو الكلى وتستجيب لمدرات البول. تشمل التفاعلات العكسية الأخرى لأمانتادين الصداع وفشل القلب وانخفاض ضغط الدم الانتصابي واحتباس البول. واضطرابات الجهاز الهضمي (مثل فقدان الشهية والغثيان والإمساك وجفاف الفم)

يجب استخدام أمانتادين بحذر في المرضى الذين لديهم تاريخ من النوبات أو قصور القلب أو أمراض الكلى المتوسطة أو الشديدة. يجب أن يتم إيقاف الدواء تدريجيًا، حيث قد يؤدي الانسحاب المفاجئ إلى حالة ارتباك حادة وفرط حمى وتفاقم مفاجئ لمرض باركنسون.

ISTRADefylline

يمكن تناوله عن طريق الفم (20 أو 40 مجم يوميًا) لتقليل A2A الاستراديغيلين هو نظير للكافيين ومضاد انتقائي لمستقبل الأدينوزين فترات النعاس وتحسين الوظيفة الحركية لدى المرضى الذين يتناولون كاريبيدوباليفودوبا. تشمل الآثار الجانبية خلل الحركة والدوار والإمساك والغثيان والهلوسة والأرق. قد تتطلب الهلوسة أو الذهان أو السلوكيات الاندفاعية أو القهيرية تقليل الجرعة أو التوقف عن تناول الدواء

ACETYLCHOLINE-BLOCKING DRUGS

تتوفر عدة مستحضرات مضادة للمسكارين تعمل على مركز الجسم وتختلف في قوتها وفعاليتها لدى مرضى مختلفين. وقد تمت مناقشة بعض هذه العقاقير في الفصل الثامن. وقد تعمل هذه العقاقير على تحسين الرعشة والتصلب الناتج عن مرض باركنسون

ولكنها لا تؤثر إلا قليلاً على ببطء الحركة. وهي أكثر فعالية من العلاج الوهمي. وقد تم إدراج بعض العقاقير الأكثر استخدامًا في الجدول 28-2.

الجدول 2-28

بعض الأدوية ذات الخصائص المضادة للمسكارين تستخدم في مرض الباركنسون

Drug	Usual Daily Dose (mg)
Benztropine mesylate	1–6
Biperiden	2–12
Orphenadrine	150–400
Procyclidine	7.5–30
Trihexyphenidyl	6–20

الاستخدام السريري

يبدأ العلاج بجرعة منخفضة من أحد الأدوية في هذه الفئة، ثم تزداد الجرعة تدريجيًا حتى تظهر الفائدة أو حتى تحد الآثار الضارة من حدوث زيادات أخرى. وإذا لم يستجب المرضى لدواء واحد، فإن التجربة باستخدام دواء آخر من نفس الفئة أمر ضروري وقد تكون ناجحة.

الآثار السلبية

تسبب الأدوية المضادة للمسكارين العديد من التأثيرات غير المرغوبة على الجهاز العصبي المركزي والمحيطي (انظر الفصل 8) ولا يتحملها كبار السن أو الأشخاص الذين يعانون من ضعف الإدراك. تحدث خلل الحركة في حالات نادرة. يحدث التهاب الغدة النكفية القيحي الحاد أحيانًا كمضاعفات لجفاف الفم.

إذا كان من المقرر إيقاف العلاج، فيجب أن يتم ذلك تدريجيًا وليس بشكل مفاجئ لمنع تفاقم مرض باركنسون بشكل حاد. لمعرفة موانع استخدام الأدوية المضادة للمسكارين، راجع الفصل 8

SURGICAL PROCEDURES

وقد تم استبدال الإجراءات الجراحية الاستئصالية لمرض باركنسون بشكل عام بآفات وظيفية قابلة للعكس ناجمة عن تحفيز الدماغ العميق عالي التردد، وهو ما يتميز بمعدلات مرضية أقل.

لقد أسفر تحفيز النواة تحت المهاد أو الكرة الشاحبة بواسطة قطب كهربائي مزروع ومحفز عن نتائج جيدة في إدارة التقلبات السريرية أو خلل الحركة الذي يحدث في مرض باركنسون المعتدل. تم توضيح الركيزة التشريحية لمثل هذا العلاج في الشكل 1-28. يُمنع استخدام مثل هذه الإجراءات في المرضى الذين يعانون من مرض باركنسون الثانوي أو غير النمطي، أو الخرف، أو الفشل في الاستجابة للأدوية الدوبامينية. يمكن غالبًا خفض مستوى الأدوية المضادة لمرض باركنسون في المرضى الذين يخضعون لتحفيز الدماغ العميق وقد يساعد هذا في تخفيف الآثار الجانبية المرتبطة بالجرعة للأدوية. قد يستجيب المرضى الذين يعانون من مرض باركنسون المقاوم للعلاج والذي يغلب عليه الرعشة والذين يترددون في الخضوع للجراحة لاستئصال المهاد بالموجات فوق الصوتية المركزة.

وفي تجربة خاضعة للرقابة لزراعة الأنسجة الدوبامينية (أنسجة المادة السوداء الجنينية)، ظهرت فائدة عرضية لدى مرضى باركنسون الأصغر سنًا (أقل من 60 عاماً) ولكن ليس لدى المرضى الأكبر سنًا. وفي تجربة أخرى، كانت الفوائد غير ذات أهمية. وعلاوة على ذلك حدث خلل حركي لا يمكن السيطرة عليه لدى بعض المرضى في كلتا الدراستين، ربما بسبب فائض نسبي من الدوبامين من استمرار نمو الألياف من عملية الزرع. وهناك حاجة إلى دراسات أساسية إضافية قبل إجراء المزيد من التجارب على العلاجات الخلوية. وخاصة علاجات الخلايا الجذعية. وبالتالي تظل مثل هذه الأساليب قيد البحث.

NEUROPROTECTIVE THERAPY

ومن بين المركبات التي تم التحقيق فيها كعوامل محتملة لحماية الأعصاب لإبطاء تقدم المرض مضادات الأكسدة، والعوامل المضادة للموت الخلوي، ومضادات الغلوتامات، وعامل التغذية العصبية المشتق من الجليال الذي يتم إعطاؤه داخل البرانشيم، والأدوية المضادة للالتهابات. ومع ذلك، لم يثبت فعالية أي من هذه العوامل في هذا السياق، ولا يُشار إلى استخدامها لأغراض علاجية في هذا والكرياتين، والبرامبيكسول، والبيوجلينيتازون فعالين على الرغم من Q10 الوقت. وعلى وجه التحديد، لم يثبت أن الإنزيم المساعد الآمال المبكرة التي كانت تشير إلى العكس. كما فشل سلائف حمض اليوريك إينوزين، والإسراديبين، وهو حاصر لقنوات الكالسيوم ثنائي هيدروبيريدين ذو تقارب مرتفع نسبيًا لقنوات كاف 13، في إظهار فائدة في التجارب العشوائية الخاضعة للرقابة. وقد تمت مناقشة إمكانية أن يكون للراساجيلين تأثير وقائي في وقت سابق.

وتشمل العوامل الأخرى التي تتم دراستها حاليًا كعوامل تعديل للمرض الديفيريبرون (مخلب حديد قوي) والإكسيناتيد، وهو منشط (انظر الفصل 41) والذي يؤثر على العمليات الخلوية المختلفة التي من المرجح (GLP1) لمستقبلات الببتيد المشابه للجلوكاغون 1. أن تشارك في مسببات مرض باركنسون.

كما يتم استكشاف التحصين النشط والسالب ضد ألفا سينيوكلين أو الببتيد الذي يحاكي ألفا سينيوكلين. وعادة ما تكون الإجراءات جيدة التحمل، ولا تسبب أي آثار جانبية مرتبطة بالعلاج بخلاف تفاعلات موقع الحقن الخفيفة، وتؤدي إلى تكوين أجسام مضادة ضد ألفا سينيوكلين.

تشير الأبحاث الحديثة إلى أن اختبار ألفا سينيوكلين المطوي بشكل غير صحيح في السائل الشوكي يتميز بحساسية عالية وخصوصية في التمييز بين مرض باركنسون والضوابط الصحية وقد يعمل كعلامة حيوية مفيدة للمرض، حتى قبل أن يصبح واضحًا سريريًا. وإذا تم تأكيد ذلك، فسيسمح هذا لأولئك المعرضين لخطر المرض بالبدء في العلاج الوقائي قبل ظهور الأعراض عليهم.

GENE THERAPY

وقد اكتملت في الولايات المتحدة عدة تجارب من المرحلة الأولى (السلامة) أو المرحلة الثانية للعلاج الجيني لمرض باركنسون وتضمنت جميع التجارب حقن الفيروس الغدي المرتبط بالنوع الثاني في المخطط كناقل للجين. وكانت الجينات الخاصة بإنزيم والتي تم حقنها في، (لتسهيل تخليق حمض جاما أمينوبوتيريك، وهو ناقل عصبي مثبط، GAD) ديكاربوكسيلاز حمض الجلوتاميك والذي تم حقنه في البوتامين لزيادة استقلاب، (AADC) النواة تحت المهاد لإحداث التثبيط؛ وجين ديكاربوكسيلاز حمض الأروماتيك الليفودوبا إلى الدوبامين؛ وجين نيوتورين (عامل نمو قد يعزز بقاء الخلايا العصبية الدوبامينية)، والذي تم حقنه في البوتامين. وقد كانت النتائج مشجعة، ولكن إحدى الدراسات الخاصة GAD اعتُبرت جميع العوامل آمنة. وقد اكتملت دراسة المرحلة الثانية لجين في مرض AADC بإنزيم نيوتورين الذي تم حقنه في المادة السوداء وكذلك البوتامين كانت مخيبة للآمال. وفي تجربة المرحلة 1 ب على متقدم إلى حد ما، استقرت الوظيفة الحركية ونوعية الحياة أو تحسنت، كما انخفضت متطلبات الأدوية لدى بعض المرضى داخل المخطط الثنائي، وهو علاج جيني يعتمد على ناقل فيروسي عدسي ProSavin وكانت نتائج دراسة أوروبية شملت توصيل عقار يهدف إلى استعادة إنتاج الدوبامين (1) GTPcyclohydrolase ديكاربوكسيلاز، وتيروسين هيدروكسيلاز، و) يحتوي على ثلاثة جينات المحلي والمستمر في المرضى الذين يعانون من مرض باركنسون المتقدم، مشجعة أيضًا.

THERAPY FOR NONMOTOR MANIFESTATIONS

قد يستجيب الأشخاص الذين يعانون من التدهور المعرفي للريفاستيجمين (15-6 مجم مرتين يوميًا)، أو الميمانتين (5-10 مجم يوميًا)، أو الدونيبزيل (5-10 مجم يوميًا) (انظر الفصل 60)؛ مع الاضطرابات العاطفية لمضادات الاكتئاب أو العوامل المضادة للقلق (انظر الفصل 30)؛ مع الذهان لعوامل مضادة للذهان غير التقليدية أو بيمافانسين؛ مع النعاس المفرط أثناء النهار لمودافينيل (انظر الفصل 9)؛ ومع اضطرابات المثانة والأمعاء للعلاج العرضي المناسب (انظر الفصل 8) (مجم في الصباح 100-400).

GENERAL COMMENTS ON DRUG MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PARKINSONISM

إن مرض باركنسون يتبع بشكل عام مسارًا تقدميًا. وعلاوة على ذلك، فإن فوائد علاج ليفودوبا غالبًا ما تتضاءل مع تقدم المرض، وقد تؤدي الآثار السلبية الخطيرة إلى تعقيد علاج ليفودوبا على المدى الطويل. ومع ذلك، فإن العلاج بالدوبامين في مرحلة مبكرة نسبيًا قد يكون الأكثر فعالية في تخفيف الأعراض الحركية لمرض باركنسون وقد يؤثر أيضًا بشكل إيجابي على معدل الوفيات بسبب المرض لذلك، تطورت العديد من الاستراتيجيات لتحسين العلاج بالدوبامين، كما هو موضح في الشكل 28-5. ربما يكون من الأفضل تجنب العلاج العرضي لمرض باركنسون الخفيف حتى يكون هناك درجة معينة من الإعاقة أو القيود الوظيفية أو حتى تبدأ الأعراض في التأثير على نمط حياة المريض أو تسبب ضعفًا اجتماعيًا كبيرًا.

عندما يصبح العلاج العرضي ضروريًا، قد يكون من المفيد تجربة راساجيلين أو سيليجيلين أو أمانتادين أو عقار مضاد للمسكارين (في المرضى الصغار). مع تطور المرض، يصبح العلاج بالدوبامين ضروريًا. يمكن البدء في ذلك بسهولة إما بعلاج كاربيدوبا ليفودوبا أو منشط الدوبامين، إما بمفرده أو بالاشتراك، على الرغم من أن المنشط من الأفضل تجنبه في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 70 عامًا أو عندما تكون عوامل الخطر لاضطرابات التحكم في النبضات موجودة. كاربيدوبا ليفودوبا هو العلاج العرضي الأكثر فعالية للاضطرابات الحركية في مرض باركنسون. العلاج الطبيعي مفيد في تحسين الحركة. في المرضى الذين يعانون من مرض باركنسون الشديد والمضاعفات طويلة الأمد لعلاج ليفودوبا مثل ظاهرة التشغيل والإيقاف، قد يكون من المفيد تجربة العلاج باستخدام تركيبة جديدة ممتدة أو راساجيلين. قد يؤدي تنظيم تناول البروتين الغذائي أيضًا إلى تحسين تقلبات COMT الإطلاق من كاربيدوبا (ريتاري)، أو مثبط الاستجابة. غالبًا ما يكون التحفيز العميق للدماغ مفيدًا للمرضى الذين يعانون من تقلبات الاستجابة أو خلل الحركة الذين يفشلون في الاستجابة بشكل كافٍ لهذه التدابير. قد يؤدي علاج المرضى الصغار أو المصابين بمرض باركنسون الخفيف باستخدام راساجيلين إلى تأخير تطور المرض ويستحق النظر فيه، على الرغم من عدم اكتمال الأدلة على الفائدة.

DRUG-INDUCED PARKINSONISM

إن عقار ريزيربين والأدوية المرتبطة به مثل تيرابينازين وديوتيرابينازين وفالبينازين تعمل على استنزاف الأمينات الأحادية الحيوية من مواقع تخزينها، في حين تعمل هالوبيريدول وميتوكلوبراميد والفينوثيازينات على حجب مستقبلات الدوبامين. وبالتالي فإن هذه الأدوية قد تسبب متلازمة باركنسون، عادة في غضون 3 أو 4 أشهر بعد تناولها. ويميل الاضطراب إلى أن يكون متماثلًا، مع رعشة غير ملحوظة، ولكن هذا ليس هو الحال دائمًا. وترتبط المتلازمة بالجرعات العالية وتختفي بعد عدة أسابيع أو أشهر من التوقف عن تناولها. وإذا كان العلاج ضروريًا، فإن الأدوية المضادة للمسكارين هي المفضلة. ولا يقدم عقار ليفودوبا أي مساعدة إذا استمر استخدام الأدوية المضادة للذهان وقد يؤدي في الواقع إلى تفاقم الاضطراب العقلي الذي وصفت له الأدوية المضادة للذهان في الأصل.

في عام 1983، تم اكتشاف شكل من أشكال مرض باركنسون الناجم عن المخدرات لدى الأفراد الذين حاولوا تصنيع واستخدام عقار ممرض باركنسون MPTP: وإعطائه ذاتيًا، كما هو موضح في المربع MPTP مخدر مرتبط بالمبيبريدين ولكنهم في الواقع قاموا بتصنيع

ومرض باركنسون MPTP

لقد فتحت التقارير التي ظهرت في أوائل ثمانينيات القرن العشرين عن شكل سريع التطور من مرض باركنسون لدى الشباب مجالاً جديداً للبحث في أسباب مرض باركنسون وعلاجه. وقد وصف التقرير الأولي شباباً أصحاء على ما يبدو حاولوا دعم إدمانهم على المواد الأفيونية باستخدام نظير الميبيريدين الذي صنعه كيميائي هاوي. وقد تناول هؤلاء الشباب عن غير قصد مادة فأصبيوا بعد ذلك بشكل حاد للغاية من مرض باركنسون (MPTP) ميثيل 4 فينيل 1,2,3,6 تيتراهيدروبيريدين 1.

يتم (MPP+) Nmethyl4phenylpyridinium إلى B هو بروتوكسين يتم تحويله بواسطة أوكسيديز أحادي الأمين MPTP بشكل انتقائي بواسطة الخلايا في المادة السوداء من خلال آلية نشطة مسؤولة عادة عن إعادة امتصاص الدوبامين MPP+ امتصاص إلى موت ا مع المركب MPP+ للميتوكوندريا، وبالتالي يثبط الفسفرة التأكسدية. من المحتمل أن يؤدي تفاعل ا المركب MPP+ يثبط الخلايا وبالتالي إلى استنزاف الدوبامين المخططي ومرض باركنسون.

إلى أن مرض باركنسون الذي يحدث تلقائياً قد ينتج عن التعرض لسموم بيئية MPTP أشار التعرف على تأثيرات وقد أظهرت دراسة حديثة أن مادة راساجيلين قد تكون انتقائية في هدفها. ومع ذلك، لم يتم التعرف على مثل هذه السموم حتى الآن. كما اقترحت وسيلة ناجحة لإنتاج نموذج تجريبي لمرض باركنسون في الحيوانات، وخاصة الرئيسيات غير البشرية. وهذا النموذج مفيد في تطوير أدوية جديدة مضادة لمرض باركنسون. إن المعالجة المسبقة للحيوانات المعرضة باستخدام مثبط أحادي وبالتالي تحمي من حدوث مرض باركنسون. وقد قدمت هذه MPP+ إلى MPTP الأمين أوكسيديز ب مثل سيليجيلين تمنع تحويل الملاحظة سبباً واحداً للاعتقاد بأن سيليجيلين أو راساجيلين قد يؤخر تقدم مرض باركنسون لدى البشر.

ATYPICAL PARKINSONISM SYNDROMES

تختلف العديد من الاضطرابات التي تتميز بالباركنسونية عن مرض باركنسون الكلاسيكي بسبب الرعشة غير الواضحة، وتناسق النتائج العصبية، ووجود نتائج إضافية (على سبيل المثال، خلل التوتر العصبي، أو عجز المخيخ، أو اضطرابات حركة العين، أو التغيرات المعرفية والسلوكية المبكرة). وتشمل هذه الاضطرابات ضموراً متعدد الأنظمة، وشللاً فوق نووياً تدريجياً، وتنكساً قشرياً قاعدياً (حيث قد يكون مرض باركنسون غير متمائل بشكل ملحوظ)، ومرض أجسام لوي المنتشر. والتشخيص أسوأ من مرض باركنسون، وقد تكون الاستجابة للعلاج المضاد للباركنسونية محدودة. والعلاج عرضي.

OTHER MOVEMENT DISORDERS

ارتعاش

تتكون الرعشة من حركات تذبذبية إيقاعية. الرعشة الفسيولوجية الوضعية، وهي ظاهرة طبيعية، تزداد في سعتها بسبب القلق والتعب وتسمم الغدة الدرقية والأدرينالين الوريدي أو الأيزوبروتيرينول. يقلل البروبرانولول من سعتها، وإذا تم إعطاؤه داخل الشرايين، فإنه يمنع الاستجابة للأيزوبروتيرينول في الطرف الذي تم ترويته، ربما من خلال بعض التأثيرات الطرفية. بعض الأدوية - وخاصةً قد تؤدي موسعات الشعب الهوائية، وحمض الفالبرويك، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، والليثيوم إلى زيادة كبيرة في الرعشة الفسيولوجية الطبيعية التي تعتمد على الجرعة، والتي يمكن عكسها بالتوقف عن تناول الدواء. وعلى الرغم من أن الرعشة التي تنتجها محاكيات الودي مثل تيربوتالين (موسع الشعب الهوائية) يتم حجبتها بواسطة بروبرانولول، الذي يعادي مستقبلات بيتا 1 وبيتا 2، إلا أنها لا يتم حجبتها بواسطة ميتوبرولول، وهو مضاد انتقائي لمستقبلات بيتا 1؛ وهذا يشير إلى أن مثل هذه الرعشة تتوسطها مستقبلات بيتا 2 بشكل أساسي.

الرعشة الأساسية هي رعشة وضعية، تكون في بعض الأحيان وراثية مع وراثة جسمية سائدة، وهي تشبه سريريًا الرعشة الفسيولوجية وقد ثبت تورط خلل في مستقبلات بيتا 1 في بعض الحالات، حيث قد تستجيب الرعشة بشكل كبير للجرعات القياسية من ميتوبرولول وكذلك لبروبرانولول. وقد تشمل الرعشة اليدين والرأس والصوت، وفي حالات أقل شيوعًا، الساقين. وقد يصبح المرضى محدودي وظيفيًا أو منعزلين اجتماعيًا، وتتأثر جودة الحياة، ويبلغ بعض المرضى عن إعاقته الشديدة بسبب الرعشة.

إن أكثر الطرق العلاجية فائدة هي استخدام عقار بروبرانولول، ولكن ما إذا كانت الاستجابة تعتمد على تأثير مركزي أم محيطي غير واضح. وتناقش الحركية الدوائية والتأثيرات الدوائية والتفاعلات العكسية لعقار بروبرانولول في الفصل العاشر. وعادة ما تكون الجرعات اليومية الإجمالية من عقار بروبرانولول في حدود 120 ملغ أو أكثر (في النطاق 60-320 ملغ) مطلوبة، مقسمة إلى جرعتين؛ وكانت التأثيرات العكسية المبلغ عنها قليلة. وينبغي استخدام عقار بروبرانولول بحذر في المرضى الذين يعانون من قصور القلب، أو انسداد القلب، أو الربو، أو الاكتئاب، أو نقص سكر الدم. وتشمل التأثيرات العكسية الأخرى التعب، والضييق، والدوار، والعجز الجنسي. ويمكن توجيه المرضى لقياس نبضهم واستدعاء الطبيب إذا أصيبوا بتباطؤ كبير في القلب. كما أن عقار بروبرانولول طويل المفعول فعال ويفضله العديد من المرضى بسبب ملاءمته. ويفضل بعض المرضى تناول جرعة واحدة من عقار بروبرانولول عندما يتوقعون أن رعشة الجسم من المرجح أن تتفاقم، على سبيل المثال، بسبب المواقف الاجتماعية. قد يكون الميتوبرولول مفيدًا في بعض الأحيان في علاج الرعشة عندما يعاني المرضى من مرض رئوي مصاحب يمنع استخدام بروبرانولول.

في الجهاز العصبي المركزي (مثل الفينوباربيتال، والبريميديون GABAA كما تعمل الأدوية التي تعمل على تعزيز مستقبلات والتويراميت، والبزوديازينينات) على تحسين الرعشة، ولكن الفينوباربيتال لا يستخدم سريريًا بسبب تأثيره المهدئ. كما أن البريميديون (دواء مضاد للصرع؛ انظر الفصل 24)، بجرعات متزايدة تدريجيًا حتى 250 مجم ثلاث مرات يوميًا، فعال أيضًا في توفير السيطرة على الأعراض في بعض الحالات. إن المرضى الذين يعانون من الرعشة حساسون جدًا للبريميديون وغالبًا ما لا يتحملون الجرعات المستخدمة لعلاج النوبات؛ يجب أن يبدأوا بجرعة 50 مجم مرة واحدة يوميًا وتزداد الجرعة اليومية بمقدار 50 مجم كل أسبوعين حسب الاستجابة. في كثير من الحالات، تكون جرعة 125 مجم مرتين أو ثلاث مرات يوميًا كافية.

قد يكون عقار توبراميت، وهو عقار آخر مضاد للصرع، مفيدًا أيضًا بجرعة 400 مجم يوميًا، يتم زيادتها تدريجيًا. كما أن عقار ألبرازولام (بجرعات تصل إلى 3 مجم يوميًا) أو جابابنتين (100-2400 مجم/يوم؛ وعادةً 1200 مجم/يوم) مفيدان لبعض المرضى. يرتبط من قنوات الكالسيوم. وهو ينتج تخفيفًا أقل ثباتًا للرعشة ولكنه يرتبط بآثار جانبية أقل من عقار $\alpha 2\delta$ جابابنتين بالوحدة الفرعية بريמידون. ويتم مساعدة مرضى آخرين عن طريق الحقن العضلي من سم البوتولينوم، ولكن الضعف المرتبط بالجرعة قد يعقد الفائدة العرضية. إن تحفيز المهاد بواسطة قطب كهربائي ومحفز مزروعين مفيد في الحالات المتقدمة المقاومة للعلاج الدوائي. كما أن استئصال المهاد بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي أو الموجات فوق الصوتية الموجهة أو الجراحة الإشعاعية التجسيمية فعالة أيضًا في تقليل رعشة الأطراف العلوية. لقد تم الترويج في الماضي لاستخدام الديازيبام، والكورديازيبوكسيد، والميفينيسين، والأدوية المضادة لمرض باركنسون، ولكنها لا تقدم فائدة كبيرة بشكل عام. قد تعمل كميات صغيرة من الكحول على قمع الرعشة الأساسية لفترة قصيرة، ولكن لا ينبغي التوصية بها كاستراتيجية علاجية بسبب المضاعفات السلوكية وغيرها المحتملة للكحول يحدث الرعشة النية أثناء الحركة ولكن ليس أثناء الراحة؛ وفي بعض الأحيان تحدث كأحد مظاهر التسمم بالكحول أو المخدرات مثل الفينيتوين. ويوفر التوقف عن تناول الكحول أو تقليل الجرعة راحة كبيرة. ولا يوجد علاج دوائي مرضي للرعشة النية الناتجة عن اضطرابات عصبية أخرى.

الرعشة أثناء الراحة عادة ما تكون بسبب مرض باركنسون.

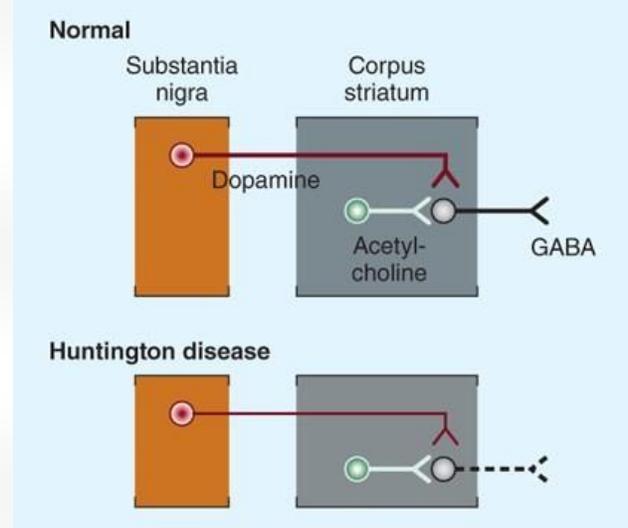
مرض هنتنغتون

الذي يشفر مسار بولي CAG مرض هنتنغتون هو اضطراب وراثي جسدي سائد يحدث بسبب خلل (توسع في تكرار ثلاثي نوكليوتيد جلوتامين) في جين هنتنغتون على الكروموسوم 4. قد يحدث أيضًا شكل جسدي متنحي. لا ترتبط الاضطرابات الشبيهة بمرض HDL1، لجين هنتنغتون. تحدث الأشكال الجسمية السائدة CAG بعدد غير طبيعي من تكرار ثلاثي نوكليوتيد (HDL) هنتنغتون (HDL3، 4p153) والأشكال المتنحية (HDL2، 16q243، HDL2، 20pterp12).

يتسم مرض هنتنغتون بالرقص التدريجي والخرف الذي يبدأ عادة في مرحلة البلوغ. ويبدو أن تطور الرقص مرتبط باختلال التوازن بين الدوبامين والأستيل كولين وحمض جاما أمينوبوتيريك وربما ناقلات عصبية أخرى في العقد القاعدية (الشكل 28-6). وتشير الدراسات الدوائية إلى أن الرقص ينتج عن فرط النشاط الوظيفي في مسارات الدوبامين في المنطقة السوداء المخططة، ربما بسبب زيادة استجابة مستقبلات الدوبامين بعد المشبكية أو نقص الناقل العصبي الذي يعاكس الدوبامين عادة. إن الأدوية التي تضعف انتقال الدوبامين العصبي، إما عن طريق استنفاد أحاديات الأمين المركزية (على سبيل المثال، ريزيرين، تيرابينازين، ديوتيرابينازين، فالبينازين) أو عن طريق منع مستقبلات الدوبامين (على سبيل المثال، الفينوثيازينات، البيتروفيونات)، غالبًا ما تخفف من الرقص. في حين أن الأدوية الشبيهة بالدوبامين مثل ليفودوبا تميل إلى تفاقمه.

الشكل 28-6

تمثيل تخطيطي لتسلسل الخلايا العصبية المشاركة في رقص هنتنغتون. تم تبسيط الدوائر التشريحية المعقدة. أعلى: الخلايا العصبية من المخطط، في GABAergic الدوبامينية (باللون الأحمر) التي تنشأ في المادة السوداء تمنع عادةً إخراج الخلايا العصبية الشوكية حين تمارس الخلايا العصبية الكولينية (باللون الأخضر) تأثيرًا مثيرًا. أسفل: في رقص هنتنغتون، قد تُفقد بعض الخلايا العصبية (باللون الأسود) تتحلل GABAergic الكولينية، ولكن المزيد من الخلايا العصبية



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

إن كلاً من حمض جاما أمينو بيوتريك والإنزيم (ديكاربوكسيلاز حمض الجلوتاميك) المعني بتخليقه ينخفضان بشكل ملحوظ في العقد القاعدية لدى مرضى هنتنغتون، وعادة ما تكون مستقبلات حمض جاما أمينو بيوتريك متورطة في المسارات المثبطة. كما يوجد انخفاض كبير في تركيز أسيتيل ترانسفيراز الكولين، وهو الإنزيم المسؤول عن تخليق الأسيتيل كولين، في العقد القاعدية لدى هؤلاء المرضى. وقد تكون هذه النتائج ذات أهمية مرضية فيزيولوجية وقد أدت إلى محاولات لتخفيف الرقص من خلال تعزيز نشاط حمض جاما أمينو بيوتريك المركزي أو الأسيتيل كولين، ولكن بنتائج مخيبة للآمال. وبالتالي، فإن الأدوية الأكثر استخدامًا للسيطرة على خلل الحركة لدى مرضى هنتنغتون لا تزال تلك التي تتداخل مع نشاط الدوبامين. ومع كل الأدوية الأخيرة، قد يرتبط تقليل الحركات غير الطبيعية بمرض باركنسون المنشأ

يؤدي التترابينازين (125-50 مجم عن طريق الفم ثلاث مرات يوميًا) إلى استنزاف الدوبامين الدماغى وتقليل شدة الرقص. وله آثار جانبية أقل إزعاجًا من الريزيربين، والذي تم استخدامه أيضًا لهذا الغرض. يتم استقلاب التترابينازين بواسطة السيتوكروم بي 450 في المرضى الذين يحتاجون إلى جرعات تتجاوز 50 (CYP2D6 تعبير) وبالتالي يوصى بالنمط الجيني لتحديد حالة الأيض، (CYP2D6) مجم / يوم. بالنسبة لأصحاب الأيض الضعيف، فإن الجرعة القصوى الموصى بها هي 50 مجم يوميًا (25 مجم / جرعة)؛ وإلا، يمكن استخدام جرعة قصوى تبلغ 100 مجم يوميًا. قد يكون العلاج بحاصرات مستقبلات الدوبامين بعد المشبكية مثل الفينوثيازينات

والبيوتيروفينونات مفيدًا أيضًا. يبدأ تناول هالوبريدول بجرعة صغيرة، على سبيل المثال، 1 مجم مرتين يوميًا، وتزداد كل 4 أيام حسب الاستجابة. إذا لم يكن الهالوبريدول مفيدًا، فإن العلاج بجرعات متزايدة من الفلوفينازين بجرعة مماثلة، على سبيل المثال، 1 مجم مرتين يوميًا، يساعد أحيانًا. تشير العديد من التقارير الحديثة إلى أن أولانزابين قد يكون مفيدًا أيضًا؛ تختلف الجرعة حسب المريض ولكن 10 مجم يوميًا غالبًا ما تكون كافية، على الرغم من أن جرعات تصل إلى 30 مجم يوميًا تكون مطلوبة أحيانًا. تمت مناقشة الحرائك الدوائية والخصائص السريرية لهذه الأدوية بمزيد من التفصيل في مكان آخر من هذا الكتاب. قد تقلل مثبطات إعادة، القوية بحذر CYP2D6 امتصاص السيروتونين الانتقائية من الاكتئاب والعدوانية والانفعال. ومع ذلك، يجب استخدام مثبطات حيث قد يكون من الضروري تقليل جرعة التترايبينازين التي يتم تناولها في نفس الوقت

الذي ينظم مخزون الدوبامين. ويبدو أنه فعال مثل (VMAT2) ديوتيترايبينازين هو مثبط انتقائي لناقل أحادي الأمين الحويصلي 2 تيترايبينازين لعلاج رقص هنتنغتون وتحسين الوظيفة الحركية بشكل عام، وقد يكون له آثار جانبية أقل. يتم بناء الجرعة أسبوعيًا من 6 مجم يوميًا إلى الحد الأقصى 24 مجم مرتين يوميًا مع الطعام (18 مجم مرتين يوميًا في الأشخاص الذين يعانون من استقلاب، ضعيف). قد يسبب هياجًا CYP2DG

QT. الأرق، ومرض باركنسون. ومن الآثار الجانبية الأخرى التهذئة، وجفاف الفم، والإسهال، والأرق، والتعب. وقد يحدث إطالة في فترة يُمنع استخدام ديوتيتراينازين في المرضى الذين يتناولون مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين، أو ريزيربين، أو تيتراينازين، وفي أولئك الذين يعانون من الاكتئاب الشديد أو الانتحار. تمت الموافقة الآن أيضًا على فالبينازين، الذي تمت مناقشته لاحقًا، لعلاج الرقص في المرضى المصابين بمرض هنتنغتون.

وتشمل الجوانب المهمة الأخرى للإدارة الاستشارة الوراثية، وعلاج النطق، والعلاج الطبيعي والمهني، واحتياجات عسر البلع، وتوفير الخدمات الاجتماعية.

أشكال أخرى من الرقص

الرقص الوراثي الحميد هو مرض وراثي (عادة ما يكون سائدًا جسدًا؛ وربما يكون متنحياً جسدًا أيضًا) أو ينشأ تلقائيًا. يتطور الرقص في قد تكون، T1T1 مرحلة الطفولة المبكرة ولا يتطور خلال مرحلة البلوغ؛ ولا يحدث الخرف. في المرضى الذين يعانون من طفرات جين هناك أيضًا تشوهات في الغدة الدرقية والرئة (متلازمة الدماغ الدرقية والرئة). قد يحدث الرقص العائلي أيضًا كجزء من متلازمة كثرة الخلايا الظهارية في الرقص، جنبًا إلى جنب مع التشنجات الفموية اللسانية، والأصوات، والتغيرات المعرفية، والنوبات، والاعتلال العصبي المحيطي، وضمور العضلات؛ تكون بروتينات بيتا دهنية في المصل طبيعية. قد تكون الطفرات في الجين الذي يشفر الكورين سببية. علاج هذه الاضطرابات الوراثية هو علاج الأعراض. قد يحسن التتراينازين (05 مجم / كجم / يوم للأطفال و 375 q21 في 9 الانتقائية الأحدث ديوتيتراينازين وفالبينازين في هذا VMAT2 مجم / يوم للبالغين) من الرقص في بعض الحالات. إن فعالية حاصرات السياق غير واضحة.

يتم توجيه العلاج إلى السبب الكامن عندما يحدث الرقص كمضاعفات لاضطرابات طبية عامة مثل فرط نشاط الغدة الدرقية، وفرط كريات الدم الحمراء، والذئبة الحمامية الجهازية، ونقص كالسيوم الدم، وتليف الكبد. يتم التعامل مع الرقص الناجم عن العقاقير عن طريق سحب المادة المسببة، والتي قد تكون ليفودوبا، أو عقار مضاد للمسكارين، أو أمفيتامين، أو ليثيوم، أو فينيتوين، أو موانع الحمل الفموية. قد تسبب الأدوية المضادة للذهان أيضًا خلل الحركة الحاد أو المتأخر (مناقشته أدناه). رقص سيدنهام مؤقت وعادة ما يكون خفيفًا لدرجة أن العلاج الدوائي لخلل الحركة غير ضروري، ولكن الأدوية التي تمنع الدوبامين فعالة في قمعه.

باليسموس

الأساس الكيميائي الحيوي للرقص البالستي غير معروف، ولكن النهج الدوائي لعلاج هو نفسه المتبع لعلاج الرقص. قد يكون العلاج باستخدام التتراينازين أو الهالوبريدول أو البيرفينازين أو غير ذلك من الأدوية التي تمنع إفراز الدوبامين مفيدًا.

الخلل العضلي وخلل التوتر العضلي

إن الأساس الفسيولوجي لهذه الاضطرابات غير معروف، ولا يوجد علاج طبي مرضي لها. وتستجيب مجموعة فرعية من المرضى بشكل جيد لأدوية ليفودوبا (خلل التوتر العضلي المستجيب للدوبا)، وبالتالي فإن هذا العلاج يستحق التجربة. وقد يستجيب المرضى

المصابون بخلل التوتر العضلي أحيانًا للديازيبام، أو الأمانتادين، أو الأدوية المضادة للمسكارين (بجرعات عالية)، أو الكاربامازيبين، أو البالكوفين، أو الهالوبيريديول، أو الفينوثيازينات. والواقع أن تجربة هذه الأساليب الدوائية جديرة بالاهتمام، وإن كانت غالبًا ما لا تنجح وكثيرًا ما يستفيد المرضى المصابون بخلل التوتر العضلي البؤري مثل تشنج الجفن أو التواء الرقبة من حقن سم البوتولينوم في العضلات المفرطة النشاط. وقد يكون التحفيز العميق للدماغ مفيدًا في الحالات المستعصية طبياً. ويجري استكشاف دور التحفيز المغناطيسي المتكرر عبر الجمجمة والتحفيز بالتيار المباشر عبر الجمجمة في إحداث تغييرات بلاستيكية في الدماغ.

تيكات

إن الأساس المرضي الفيزيولوجي للتشنجات غير معروف. وقد تتطلب التشنجات المزمنة المتعددة (متلازمة جيل دو لا توريت) علاجًا عرضيًا إذا كان الاضطراب شديدًا أو كان له تأثير كبير على حياة المريض. ومن المهم تثقيف المرضى والأسرة والمعلمين. وقد يساعد التدخل السلوكي الشامل البالغين المصابين بمتلازمة توريت. وقد يكون العلاج الدوائي ضروريًا عندما تتداخل التشنجات مع الحياة الاجتماعية أو تعوق أنشطة الحياة اليومية.

، يتم العلاج باستخدام الأدوية التي تمنع مستقبلات الدوبامين أو تستنفذ مخزون الدوبامين، مثل الفلوفينازين، والبيموزيد والتترايبينازين. تقلل هذه الأدوية من تكرار وشدة التشنجات العصبية بنحو 60%. قد يكون البيموزيد، وهو مضاد لمستقبلات الدوبامين، مفيدًا للمرضى كعلاج أولي أو لأولئك الذين لا يستجيبون أو لا يتحملون العوامل الأخرى المذكورة. يبدأ العلاج بجرعة 1 ملغ / يوم، وتزداد الجرعة بمقدار 1 ملغ كل 5 أيام؛ يحتاج معظم المرضى إلى 7-16 ملغ / يوم. له آثار جانبية مماثلة لهالوبيريديول ولكنه قد يسبب عدم انتظام في إيقاع القلب. تم استخدام الهالوبيريديول لسنوات عديدة لعلاج اضطرابات التشنجات العصبية. يكون المرضى أكثر قدرة على تحمل هذا الدواء إذا بدأ العلاج بجرعة صغيرة (على سبيل المثال، 025 أو 05 ملغ يوميًا) ثم زيادتها تدريجيًا (على سبيل المثال، بمقدار 025 ملغ كل 4 أو 5 أيام) على مدار الأسابيع التالية اعتمادًا على الاستجابة والتحمل. يحتاج معظم المرضى في النهاية إلى جرعة يومية إجمالية تتراوح بين 3 إلى 8 ملجم. تشمل الآثار الضارة اضطرابات الحركة خارج الهرمية، والتهدئة، وجفاف الفم، وعدم وضوح الرؤية، واضطرابات الجهاز الهضمي. كما وجد أن ديوتيترايبينازين وأريبيرازول (انظر الفصل 29) فعالان في علاج D1، التيكات. فشل فالبينازين في تقديم فائدة كبيرة مقارنة بالعلاج الوهمي. أدى إيكوبييام، وهو حاصر جديد لمستقبلات الدوبامين إلى انخفاض كبير في شدة التيكات لدى الأطفال المصابين بمتلازمة توريت في تجربة سريرية عشوائية محكمة من المرحلة 2ب. كان الدواء جيد التحمل ومن المخطط إجراء المزيد من الدراسات.

على بعض ناهضات ألفا 2 الأدرينالية لعلاج التيكات أو متلازمة (FDA) على الرغم من عدم موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية توريت، فقد تكون مفضلة كعلاج أولي لأنها أقل عرضة للتسبب في آثار جانبية خارج هرمية من العوامل المضادة للذهان. يقلل الكلونيدين من التيكات الحركية أو الصوتية في حوالي 50٪ من الأطفال الذين يتم علاجهم بهذه الطريقة. قد يعمل عن طريق تقليل النشاط في الخلايا العصبية النورادرينالينية في الموضع الأزرق. يتم تقديمه بجرعة 2-3 ميكروجرام / كجم / يوم، وتزداد بعد أسبوعين إلى 4 ميكروجرام / كجم / يوم ثم، إذا لزم الأمر، إلى 5 ميكروجرام / كجم / يوم. قد يسبب انخفاضًا مؤقتًا في ضغط الدم. التأثير الضار الأكثر شيوعًا هو التهدئة؛ تشمل الآثار الضارة الأخرى انخفاض أو زيادة إفراز اللعاب والإسهال. تم أيضًا استخدام جوانفاسين، وهو

ناهض آخر لمستقبلات ألفا 2 الأدرينالية. قد يكون كلا العقارين مفيدًا بشكل خاص للأعراض السلوكية، مثل اضطرابات التحكم في الانفعالات.

قد تكون مضادات الذهان غير التقليدية، مثل الريسبيريدون والأريبيرازول، مفيدة بشكل خاص للمرضى الذين يعانون من مشاكل سلوكية كبيرة. كما تم استخدام كلونازيبام وبالكوفين وتوبيراميت وكاربامازيبين لعلاج التشنجات العصبية بدلاً من حاصرات مستقبلات الدوبامين مع آثارها الجانبية المحتملة. تمت مناقشة الخصائص الدوائية لهذه الأدوية في مكان آخر من هذا الكتاب.

قد يكون حقن سم البوتولينوم أ في موقع التشنجات العصبية الإشكالية مفيدًا في بعض الأحيان عندما تكون هذه التشنجات العصبية البسيطة البؤرية. قد يكون من الضروري علاج أي اضطراب مرتبط بنقص الانتباه (على سبيل المثال، باستخدام رقعة الكلونيدين، أو الجوانفاسين، أو البيمولين، أو الميثيلفينيديت، أو الديكستروأمفيتامين) أو اضطراب الوسواس القهري (باستخدام مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية أو الكلوميبرامين).

في بعض الأحيان قد يكون التحفيز العميق للدماغ مفيدًا في الحالات المستعصية

خلل الحركة الناتج عن تناول الأدوية

تنتج عقاقير الليفودوبا أو ناهضات الدوبامين خلل الحركة المتنوع كظاهرة مرتبطة بالجرعة لدى مرضى باركنسون؛ ويؤدي تقليل الجرعة إلى عكس هذه الظاهرة. وقد يتطور الرقص أيضًا لدى المرضى الذين يتناولون الفينيتوين والكاربامازيبين والأمفيتامينات والليثيوم وموانع الحمل الفموية، ويختفي مع التوقف عن تناول الدواء المسبب. وقد ينتج خلل التوتر العضلي عن تناول عوامل الدوبامين والليثيوم ومثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والكاربامازيبين والميتوكلوبراميد؛ والرعشة الوضعية الناتجة عن الثيوفيلين والكافيين والليثيوم وحمض الفالبرويك وهرمون الغدة الدرقية ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات والأيزوبروتيرينول.

إن الأساس الدوائي لخلل الحركة الحاد أو خلل التوتر العضلي الذي يحدث أحيانًا نتيجة للجرعات القليلة الأولى من الفينوثيازين غير واضح. في أغلب الحالات، يكون الإغطاء الوريدي لعقار مضاد للمسكارين مثل بنزتروين (2 ملجم عن طريق الوريد)، أو ديفينهيدرامين أو بيبيريدين (2-5 ملجم عن طريق الوريد أو العضل) مفيدًا، بينما في حالات أخرى، يخفف الديازيبام (ملجم عن طريق الوريد 50) من الحركات غير الطبيعية (ملجم عن طريق الوريد 10).

إن خلل الحركة المتأخر، وهو اضطراب يتميز بمجموعة متنوعة من الحركات غير الطبيعية، هو أحد المضاعفات الشائعة للعلاج طويل الأمد بالعقاقير المضادة للذهان أو الميتوكلوبراميد (انظر الفصل 29). والأساس الدوائي الدقيق لهذا الخلل غير واضح. وعادة ما يؤدي خفض جرعة الدواء المسبب للخلل، وهو حاصر لمستقبلات الدوبامين، إلى تفاقم خلل الحركة، في حين أن زيادة الجرعة قد تؤدي إلى قمعها. والأدوية الأكثر احتمالاً لتقديم فائدة عرضية فورية هي تلك التي تتداخل مع وظيفة الدوبامين، إما عن طريق الاستنزاف (على سبيل المثال، ريزيربين، تيترايينازين) أو حصار المستقبلات (على سبيل المثال، الفينوثيازينات، بوتروفينون). ومن عجيب المفارقات أن الأدوية التي تحجب المستقبلات هي التي تسبب خلل الحركة أيضًا.

والتي تعدل إطلاق الدوبامين، وكلاهما يخفف من خلل الحركة المتأخر. تمت VMAT2 ديوتيترايينازين وفالينازين مثبطات انتقائية ل مناقشة ديوتيترايينازين في وقت سابق. يبدأ تناول فالينازين بجرعة 40 مجم مرة واحدة يوميًا لمدة أسبوع ثم تزداد إلى 80 مجم مرة، تشمل الآثار الضارة التأثيرات المضادة للكولين، واختلال التوازن والسقوط. QT. واحدة يوميًا. قد يحدث النعاس وإطالة فترة الصداع، وآلام المفاصل، والغثيان والقيء. لا ينبغي استخدام فالينازين مع مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين؛ يجب تقليل جرعته في (مثل كاربامازيبين، فينيتوين) CYP3A4 (مثل باروكستين، فلوكستين) أو CYP2D6 المرضى الذين يتلقون مثبطًا قويًا ل

عادة ما يكون خلل التوتر العضلي المتأخر قطعياً أو بؤرياً؛ ويكون خلل التوتر العضلي العام أقل شيوعاً ويحدث لدى المرضى الأصغر سناً. والعلاج هو نفسه لعلاج خلل الحركة المتأخر، ولكن قد تكون الأدوية المضادة للكولين مفيدة أيضاً؛ وقد تستجيب خلل التوتر العضلي البؤري أيضاً للحقن الموضعي بسم البوتولينوم أ. ويتم علاج خلل الحركة المتأخر بشكل مشابه لعلاج مرض باركنسون الناجم عن العقاقير. ويتجلى متلازمة الأرنب، وهو اضطراب آخر ناتج عن مضادات الذهان، في حركات رأسية منتظمة حول الفم؛ وقد يستجيب للأدوية المضادة للكولين.

ولأن المتلازمات المتأخرة التي تتطور لدى البالغين غالباً ما تكون غير قابلة للعكس ولا علاج لها بشكل مرض، فلا بد من توخي الحذر لتقليل احتمالات حدوثها. ولا بد من وصف الأدوية المضادة للذهان فقط عند الضرورة، ولابد من حجبها بشكل دوري لتقييم الحاجة إلى استمرار العلاج وكشف خلل الحركة الناشئ. والثيوريدازين، وهو أحد الفينوثيازينات ذات السلسلة الجانبية من البيبيريدين، هو عامل مضاد للذهان فعال ويبدو أقل احتمالاً من معظم العوامل الأخرى للتسبب في تفاعلات خارج هرمية، ربما لأنه لا يؤثر كثيراً على مستقبلات الدوبامين في الجهاز المخططي. وأخيراً، لا ينبغي وصف الأدوية المضادة للمسكارين بشكل روتيني للمرضى الذين يتلقون مضادات الذهان، لأن الجمع بينهما قد يزيد من احتمالات الإصابة بخلل الحركة.

متلازمة الذهان الخبيثة هي إحدى المضاعفات النادرة للعلاج بمضادات الذهان وبعض العوامل المضادة للقيء (مثل ميتوكلوبراميد وبروميثازين). قد تحدث متلازمة مماثلة إلى حد ما مع إيقاف العلاج بالدوبامين في مرضى باركنسون. تتميز بالتصلب والحمى وتغيرات في الحالة العقلية وخلل في الجهاز العصبي اللاإرادي (انظر الجدول 16-4). تتطور الأعراض عادة على مدى 1-3 أيام (بدلاً من دقائق إلى ساعات كما هو الحال في ارتفاع الحرارة الخبيث) وقد تحدث في أي وقت أثناء العلاج. يرتفع مستوى كيناز الكرياتين في المصل إلى مستويات عالية جداً. يشمل العلاج إيقاف الأدوية المضادة للذهان والليثيوم ومضادات الكولين؛ وخفض درجة حرارة الجسم؛ وإعادة الترطيب. يجب خفض ضغط الدم المرتفع بشكل ملحوظ. تساعد البنزوديازيبينات (ديازيبام أو لورازيبام) في تقليل الانفعال. قد يكون من المفيد أيضاً استخدام الدانترولين، أو منبهات الدوبامين، أو الليفودوبا، أو الأمانتادين، ولكن معدل الوفيات مرتفع (حتى 20%) مع متلازمة الخبيثة المضادة للذهان.

متلازمة تململ الساقين

تتميز متلازمة تململ الساقين بعدم الراحة المزعجة التي تبدو وكأنها تنشأ عميقاً داخل الساقين وأحياناً الذراعين. تحدث الأعراض بشكل خاص عندما يكون المرضى مسترخين، وخاصة عندما يكونون مستلقين أو جالسين، وتؤدي إلى الرغبة في التحرك. قد تؤخر مثل هذه الأعراض بدء النوم. قد يحدث أيضاً اضطراب النوم المرتبط بالحركات الدورية أثناء النوم. السبب غير معروف، لكن الاضطراب

شائع بشكل خاص بين النساء الحوامل وأيضًا بين مرضى البول السكري أو اعتلال الأعصاب. في معظم المرضى، لا يوجد سبب واضح للإصابة، ولكن تم ربط العديد من المواضيع الجينية به.

قد تختفي الأعراض بتصحيح فقر الدم الناجم عن نقص الحديد أو انخفاض مستوى الفيريتين في المصل، أو بتجنب الكافيين، والحرمان من النوم، والأدوية المختلفة التي يمكن أن تثير الأعراض أو تزيد من حدتها، مثل مضادات الاكتئاب السيروتونينية، ومضادات الذهان والميتوكلوبراميد، ومضادات الهيستامين. وغالبًا ما تستجيب هذه الأعراض للعوامل الدوائية. ويمكن البدء في العلاج الدوباميني باستخدام منبهات الدوبامين طويلة المفعول (على سبيل المثال، براميبكسول عن طريق الفم 0125-075 مجم أو روبينيرون 025-مجم مرة واحدة يوميًا) أو باستخدام رقعة روتيجوتين الجلدية لتجنب الزيادة التي قد ترتبط بشكل خاص بكاربيدوباليفودوبا 40 يشير التزايد إلى ظهور الأعراض أو تعزيزها في وقت مبكر؛ وظهور الأعراض في (أو 50/200 تؤخذ قبل النوم بساعة تقريبًا 25/100) وقت مبكر أثناء الراحة؛ واستجابة أقصر للأدوية. عندما يحدث الازدياد مع الليفودوبا، يجب استبداله بمضاد للدوبامين. وإذا حدث ذلك لدى المرضى الذين يتلقون مضادًا للدوبامين، فيجب تقسيم الجرعة اليومية، أو تجربة مضاد آخر، أو استبدال أدوية أخرى. قد يرتبط علاج مضاد الدوبامين بتطور اضطرابات التحكم في النبضات.

يعتبر الجابابنتين فعالاً في تقليل شدة متلازمة تلمل الساقين، ويؤخذ مرة أو مرتين يوميًا (في المساء وقبل النوم). الجرعة الأولية هي ملغ يوميًا، وتزايد حسب الاستجابة والتحمل (حتى تصل إلى 1800 ملغ يوميًا تقريبًا). قد يساعد أيضاً تناول الجابابنتين عن 300 طريق الفم إينكاربيل (600 أو 1200 ملغ مرة واحدة يوميًا) أو بريجابالين (150-300 ملغ يوميًا، مقسمة على جرعات). كما أن تناول كلونازيبام بجرعة 1 ملغ يوميًا مفيد في بعض الأحيان، وخاصة بالنسبة لأولئك الذين يعانون من أعراض متقطعة. وعندما تكون هناك حاجة إلى المواد الأفيونية، فيجب استخدام تلك التي لها عمر نصف طويل أو إمكانية إدمان منخفضة. وغالبًا ما يكون الأوكسيكودون فعالاً؛ ويتم تحديد الجرعة بشكل فردي.

مرض ويلسون

ويتميز كيميائيًا بانخفاض ATP7B، مرض ويلسون هو اضطراب وراثي متنحي في أيض النحاس بسبب طفرات في جين ناقل النحاس تركيزات النحاس والسيرولوبلازمين في المصل، مع زيادة إفراز النحاس في البول؛ ومرضيًا بزيادة تركيز النحاس بشكل ملحوظ في الدماغ والأحشاء؛ وسريريًا بخلل في الكبد والجهاز العصبي والنفسي. تشمل العلامات العصبية الرعشة والحركات الرقصية والتصلب وقلّة الحركة (مرض باركنسون) والرنج والتغيرات المعرفية وخلل التلطف وصعوبة البلع. يجب فحص أشقاء المرضى المصابين بحثًا عن مرض ويلسون بدون أعراض. حلقات كايزر فلايشر، رواسب بنية اللون من النحاس في غشاء ديسميه في القرنية، تُرى في جميع المرضى الذين يعانون من تشوهات عصبية تقريبًا وفي حوالي نصف أولئك الذين يعانون من مظاهر كبدية فقط.

يجب أن يبدأ العلاج على الفور، حتى في الحالات التي لا تظهر فيها الأعراض، ويستمر إلى أجل غير مسمى، ويجب مراقبته من خلال الاختبارات المعملية والفحص العصبي. ويتضمن العلاج إزالة النحاس الزائد، ثم الحفاظ على توازن النحاس. كما يجب أن يظل النحاس الغذائي أقل من 2 ملغ يوميًا. وقد تم استخدام البنسيلامين (ديميثيل سيستين) لسنوات عديدة كعامل أساسي لإزالة النحاس وهو عامل مخلب يشكل معقدًا حلقيًا مع النحاس (انظر الفصل 57). يتم امتصاصه بسهولة من الجهاز الهضمي ويفرز بسرعة في

البول. الجرعة الأولية الشائعة للبالغين هي 500 ملغ ثلاث أو أربع مرات يوميًا. بعد حدوث الهدأة، قد يكون من الممكن خفض جرعة الصيانة، عمومًا إلى ما لا يقل عن 1 جرام يوميًا، والتي يجب الاستمرار فيها بعد ذلك إلى أجل غير مسمى. تشمل الآثار الضارة الغثيان والقيء ومتلازمة الكلى ومتلازمة تشبه الذئبة والفقاع والوهن العضلي واعتلال المفاصل واعتلال العصب البصري واضطرابات الدم المختلفة. في حوالي 10% من الحالات، يحدث تدهور عصبي مع البنسيلامين. يجب مراقبة العلاج عن طريق تحليل البول المتكرر وتعداد الدم الكامل وتحديد الكرياتينين في المصل. يجب على المرضى الذين يتلقون البنسيلامين أيضًا تناول البيريدوكسين، 25 مجم يوميًا، ما لم يكن جزءًا من تركيبة البنسيلامين، لمنع نقص البيريدوكسين.

يُفضّل الكثيرون هيدروكلوريد الترينتين، وهو عامل استخلاي آخر، على البنسيلامين بسبب احتمالية أقل لحدوث تفاعلات دوائية أو تدهور عصبي. ويمكن استخدامه بجرعة يومية تتراوح من 1 إلى 15 جرام. ويبدو أن الترينتين له آثار جانبية قليلة بخلاف فقر الدم الخفيف بسبب نقص الحديد لدى عدد قليل من المرضى. وقد يكون التثريوموليدات أفضل من الترينتين للحفاظ على الوظيفة العصبية لدى المرضى الذين يعانون من تورط عصبي، ويُؤخذ مع الوجبات وبينها. وهو يخضع حاليًا للتجارب السريرية (المرحلة 3) ولم يتوفر تجاريًا بعد أو تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء.

يزيد تناول خلات الزنك عن طريق الفم من إفراز النحاس في البراز ويمكن استخدامه مع هذه العوامل الأخرى. الجرعة هي 50 ملغ ثلاث مرات في اليوم. كما تم استخدام كبريتات الزنك (200 ملغ / يوم عن طريق الفم) لتقليل امتصاص النحاس. يمنع الزنك امتصاص النحاس من الجهاز الهضمي عن طريق تحفيز ميتالوثيونين الخلايا المعوية. ميزته الرئيسية هي سميته المنخفضة مقارنة بعوامل مضادة للنحاس الأخرى، على الرغم من أنه قد يسبب تهيج المعدة عند إدخاله.

قد تكون عملية زرع الكبد ضرورية في بعض الأحيان لاستعادة وظائف الكبد وتحسين ارتفاع ضغط الدم الوريدي الباطني عندما يكون العلاج الطبي غير كافٍ. ولا يزال دورها في علاج المرضى الذين يعانون من مظاهر عصبية في المقام الأول غير واضح. وفي مثل هؤلاء المرضى تكون معدلات البقاء على قيد الحياة أقل، ولكن تم اقتراح عملية زرع الكبد كعلاج إنقاذي للمرضى الذين يعانون من تورط عصبي مقاوم للعلاجات المضادة للنحاس.

Ratko TA et al: انظر المراجع التالية لتحليل الاستخدامات الإضافية للغلوبولين المناعي الذي يتم إعطاؤه عن طريق الوريد2

Recommendations for offlabel use of intravenous addressed preparations of intravenously addressed immunoglobulin preparations. JAMA 1995;273:1865; and Feasby T et al: Guidelines on the use of intravenous immunity globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev 2007;21(2 Suppl 1)S57.

بول دبليو لوفهولم؛ بيرترام جي كاتزونج

SUMMARY Drugs Used for Selected Movement Disorders

Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
LEVODOPA AND COMBINATIONS				
Levodopa ●	Transported into the central nervous system (CNS) and converted to dopamine (which does not enter the CNS); also converted to dopamine in the periphery	Ameliorates all motor symptoms of Parkinson disease and causes significant peripheral dopaminergic effects (see text)	Parkinson disease: Most efficacious therapy but not always used as the first drug due to development of disabling response fluctuations over time	Oral ● ~6–8 h effect ● Toxicity: Gastrointestinal upset, arrhythmias, dyskinesias, on-off and wearing-off phenomena, behavioral disturbances ● Interactions: Use with carbidopa greatly diminishes required dosage and is now standard ● use with COMT or MAO-B inhibitors prolongs duration of effect
<ul style="list-style-type: none"> ● Levodopa + carbidopa (Sinemet, others): Carbidopa inhibits peripheral metabolism of levodopa to dopamine and reduces required dosage and toxicity; carbidopa does not enter CNS ● Levodopa + carbidopa + entacapone (Stalevo): Entacapone is a catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor (see below) 				
DOPAMINE AGONISTS				
Pramipexole ●	Direct agonist at D ₃ receptors, nonergot	Reduces symptoms of parkinsonism ● smooths out fluctuations in levodopa	Parkinson disease: Can be used as initial therapy ● also effective in on-off phenomenon	Oral ● ~8 h effect ● Toxicity: Nausea and vomiting, postural hypotension, dyskinesias, confusion, impulse control disorders, sleepiness

response

- *Ropinirole: Similar to pramipexole; nonergot; relatively pure D₂ agonist*
- *Bromocriptine: Ergot derivative; potent agonist at D₂ receptors; more toxic than pramipexole or ropinirole; now rarely used for antiparkinsonian effect*
- *Apomorphine: Nonergot; subcutaneous route useful for rescue treatment in levodopa-induced dyskinesia; high incidence of nausea and vomiting*

MONOAMINE OXIDASE (MAO) INHIBITORS

- | | | | | |
|--------------|---|--|---|---|
| ● Rasagiline | Inhibits MAO-B selectively; higher doses also inhibit MAO-A | Increases dopamine stores in neurons; may have neuroprotective effects | Parkinson disease: Adjunctive to levodopa • smooths levodopa response | Oral • <i>Toxicity & interactions:</i> May cause serotonin syndrome with meperidine, and theoretically also with selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants |
|--------------|---|--|---|---|

- *Selegiline: Like rasagiline, adjunctive use with levodopa; may be less potent than rasagiline*
- *Safinamide: Also used as adjunct to levodopa in patients with response fluctuations*

COMT INHIBITORS

- | | | | | |
|--------------|---|--|-------------------|--|
| ● Entacapone | Inhibits COMT in periphery • does not enter CNS | Reduces metabolism of levodopa and prolongs its action | Parkinson disease | Oral • <i>Toxicity:</i> Increased levodopa toxicity • nausea, dyskinesias, confusion |
|--------------|---|--|-------------------|--|

- *Tolcapone: Like entacapone but enters CNS; some evidence of hepatotoxicity, elevation of liver enzymes*
- *Opicapone: Taken once daily*

ANTIMUSCARINIC AGENTS

- | | | | | |
|---------------|--|---|-------------------|---|
| ● Benztropine | Antagonist at M receptors in basal ganglia | Reduces tremor and rigidity • little effect on bradykinesia | Parkinson disease | Oral • <i>Toxicity:</i> Typical antimuscarinic effects—sedation, mydriasis, urinary retention, constipation, confusion, dry mouth |
|---------------|--|---|-------------------|---|

- *Biperiden, orphenadrine, procyclidine, trihexyphenidyl: Similar antimuscarinic agents with CNS effects*

DRUGS USED IN HUNTINGTON DISEASE

- | | | | | |
|---|---|------------------------|---|--|
| ● Tetrabenazine, deutetabenazine, reserpine | Deplete amine transmitters, especially dopamine, from nerve endings | Reduce chorea severity | Huntington disease • other applications, see Chapter 11 | Oral • <i>Toxicity:</i> Hypotension, sedation, depression, diarrhea • deutetabenazine is the least toxic |
|---|---|------------------------|---|--|

- *Haloperidol, fluphenazine, other neuroleptics, olanzapine: Dopamine receptor blockers, sometimes helpful*

Pimozide, haloperidol •	Block central D2 receptors	Reduce vocal and motor tic frequency, severity	Tourette syndrome • other applications, see Chapter 11	Oral • Toxicity: Parkinsonism, other dyskinesias • sedation • blurred vision • dry mouth • gastrointestinal disturbances • pimozide may cause cardiac rhythm disturbances
<ul style="list-style-type: none"> • Clonidine, guanfacine: Effective in ~50% of patients; see Chapter 11 for basic pharmacology • Phenothiazines, atypical antipsychotics, tetrabenazine, deutetabenazine, clonazepam, carbamazepine, topiramate: Often of value 				

يجب دائمًا إعطاء العلاج المناعي السلبي أو الوقاية المناعية في أقرب وقت ممكن بعد التعرض للفيروس. وقبل إعطاء مصل 1 الحيوان، يجب استجواب المرضى واختبارهم بحثًا عن فرط الحساسية

الفصل 66: الوصفات الطبية وكتابة الوصفات الطبية بشكل عقلائي



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Amantadine	Generic, Gocovri, Osmolex ER, Symmetrel
Apomorphine	Apokyn
Benztropine	Generic, Cogentin
Biperiden	Akineton
Bromocriptine	Generic, Parlodel
Carbidopa	Lodosyn
Carbidopa/levodopa	Generic, Parcopa, Rytary, Sinemet
Carbidopa/levodopa/entacapone	Generic, Stalevo
Deutetrabenazine	Austedo
Entacapone	Generic, Comtan
Levodopa	Dopar, Inbrija, others
Opicapone	Ongentys
Orphenadrine	Generic, various
Penicillamine	Cuprimine, Depen
Pergolide*	Permax, other

إجابة دراسة الحالة

إن التاريخ يشير إلى الإصابة بمرض باركنسون، ولكن الرعشة غير الواضحة والتغيرات المعرفية المبكرة تزيد من احتمال الإصابة بمرض باركنسون غير النمطي وليس مرض باركنسون الكلاسيكي. إن تشخيص هذه الاضطرابات أسوأ من تشخيص مرض باركنسون الكلاسيكي. ونظراً للتغيرات المعرفية وعمر المريض، فإن استخدام ناهضات الدوبامين كان غير حكيم، حيث أن هذه العوامل أكثر عرضة من ليفودوبا لتفاقم أو تعجيل الاضطرابات السلوكية والإدراكية. قد تحدث نوبات النوم بشكل عفوي ولكنها تُلاحظ بشكل خاص لدى المرضى الذين يتلقون ناهضات الدوبامين. كما أصيب المريض بمتلازمة البوندينج، وهي أحد الآثار الضارة المعروفة للأدوية الدوبامينية. يُمنع العلاج الجراحي (التحفيز العميق للدماغ) في المرضى الذين يعانون من تغيرات معرفية أو مرض باركنسون غير النمطي.

Pramipexole	Generic, Mirapex
Procyclidine	Kemadrin
Rasagiline	Azilect
Ropinirole	Generic, Requip, Requip XL
Safinamide	Xadago
Selegiline (deprenyl)	Emsam
Tetrabenazine	Xenazine
Tolcapone	Tasmar
Trientine	Syprine
Trihexyphenidyl	Generic, Artane, others
Valbenazine	Ingrezza

* Not available in the United States.

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسرييري، الطبعة السادسة عشر

REFERENCES

Handb Clin Neurol 2017;193:142. [PubMed: 28433103]. أحمد أ، تورزا بيريز إي، شيلسكي إم إل: زراعة الكبد لمرض ويلسون

JAMA 2020;323:323. أرمسترونج إم جييه، أوكون إم إس: تشخيص وعلاج مرض باركنسون: مراجعة [28433103]

Expert Rev Neurother 2018;18:625. [PubMed: 29996061]. بشير ه، جانكوفيتش ج: ديونيترايبينازين لعلاج رقص هنتنغتون

Neurotherapeutics 2020;17:1622. Bledsoe IO et al: علاج خلل التوتر العضلي: الأدوية والسموم العصبية والتعديل العصبي وإعادة التأهيل

[PubMed: 33095402]

BR et al: Parkinson's disease. Lancet 2021;397:2284. [PubMed: 33848468]

Bond AE et al: سلامة وفعالية استئصال المهاد بالموجات فوق الصوتية الموجهة للمرضى المصابين بمرض باركنسون المقاوم: تجربة سريرية عشوائية. JAMA Neurol 2017;74:1412-1419. [PubMed: 29084313]

كريستين سي دبليو وآخرون: تجربة المرحلة الأولى الموجهة بالتصوير بالرنين المغناطيسي لعلاج مرض باركنسون باستخدام جين AADC. Ann Neurol 2019;85:704-711. [PubMed: 30802998]

Clark LN, Louis ED: الرعشة الأساسية. Handb Clin Neurol 2018;147:229-247. [PubMed: 29325613]

e189. كورفول جيه سي وآخرون: التحليل الطولي لاضطرابات التحكم في النبضات في مرض باركنسون. علم الأعصاب 2018؛ 91: 2992-2998. [PubMed: 29925549]

Członkowska A, Litwin T: العلاج المضاد للنحاس المستخدم حاليًا: مرض ويلسون - العلاج المضاد للنحاس المستخدم حاليًا. Handb Clin Neurol 2017;142: 181-190. [PubMed: 28433101]

دين إم، سونغ في دبليو: مراجعة ديوتيرايبينازين: علاج جديد للرقص المرتبط بمرض هنتنغتون. مجلة تطوير الأدوية 2018؛ 12: 313-320. [PubMed: 29497277]

فاري آر إتش وآخرون: التطوير السريري لفالبينازين لعلاج التشنجات العصبية المرتبطة بمتلازمة توريت. Expert Rev Neurother 2021;21:393-403. [PubMed: 33682568]

Ferreira JJ, et al: مراجعة قائمة على الأدلة لعلاج الرعشة الأساسية. Mov Disord 2019;34:950-960. [PubMed: 31046186]

Ghosh R, Tabrizi SJ: مرض هنتنغتون. Handb Clin Neurol 2018;147:255-270. [PubMed: 29325616]

جيلبرت دي إل وآخرون: إيكويبيام، أحد مضادات مستقبلات دي1، لعلاج متلازمة توريت عند الأطفال: دراسة عشوائية متبادلة خاضعة للتحكم الوهمي. موف ديورد 2018؛ 33: 1272-1279. [PubMed: 30192018]

Gossard TR et al: متلازمة تلمل الساقين: التشخيص والعلاج المعاصر. Neurotherapeutics 2021;14: 18-28. [PubMed: 33880737]

- Haubenberger D, Hallett M: 378:1802؛2018. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة [PubMed: 29742376].
- 59:140؛2019. هيديرا بي: مرض ويلسون: خير في التمويه. اضطرابات مرض باركنسون [PubMed: 30797706].
- Hopfner F, Deuschl G: إدارة العرشة الأساسية. Neurotherapeutics 202017:1603؛. [PubMed: 32915385]
- Horn S et al: Pimavanserin versus quetiapine for the treatment of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Parkinsonism Relat Disord 2019;69:119. [PubMed: 31751863]
-
- كاتزينشلاجر ر وآخرون: تسريب الأومورفين تحت الجلد في المرضى المصابين بمرض باركنسون مع تقلبات حركية مستمرة (توليدو) [PubMed: 30055903]. دراسة عشوائية متعددة المراكز ومزدوجة التعمية وخاضعة للتحكم الوهمي. لانسيت نيورول 2018؛ 17: 749
- Kiebertz K, Reilmann R, Olanow CW: مرض هنتنغتون: الآفاق العلاجية الحالية والمستقبلية. Mov Disord 201833:1033؛. [PubMed: 29737569]
- Kogan M et al: التحفيز العميق للدماغ لعلاج مرض باركنسون. Neurosurg Clin N Am 201930:137؛. [PubMed: 30898266]
- Lorincz MT: مرض ويلسون واضطرابات النحاس المرتبطة به. Handb Clin Neurol 2018279 :147 ؛. [PubMed: 29325617]
- Mittur A, Gupta S, Modi NB: تركيبة كبسولة ممتدة الإطلاق من كاربيدوبا ليفودوبا، Rytary® الحركية الدوائية ل. Clin Pharmacokinet 201756:999؛. [PubMed: 28236251]
- Paik J: 80:821؛2020. مسحوق استنشاق ليفودوبا: مراجعة لمرض باركنسون. الأدوية [PubMed: 32319076]
- Palfi S et al: وهو علاج جيني لمرض باركنسون باستخدام ناقل ProSavin، متابعة طويلة المدى لدراسة المرحلة الأولى/الثانية ل. Hum Gene Ther Clin Dev 201829:148؛. [PubMed: 30156440]
-
- برينغهايم تي وآخرون: ملخص توصيات المبادئ التوجيهية للممارسة: علاج التشنجات اللاإرادية لدى الأشخاص المصابين بمتلازمة توريت واضطرابات التشنجات اللاإرادية المزمنة.

92:896؛2019. طب الأعصاب [PubMed: 31061208]

Quezada J, Coffman KA: الأدوية الجهاز العصبي المركزي: الأساليب الحالية والتطورات الجديدة في الإدارة الدوائية لمتلازمة توريت. أدوية الجهاز العصبي المركزي: الأساليب الحالية والمستقبلية. 201832:33؛. [PubMed: 29335879]

RamirezZamora A, Ostrem JL: أو النواة تحت المهادية لعلاج Globus pallidus interna تحفيز الدماغ العميق باستخدام JAMA Neurol 201875:367؛. مرض باركنسون: مراجعة [PubMed: 29356826]

Rodrigues FB et al: Cochrane Syst Rev التحفيز العميق للدماغ لعلاج خلل التوتر العضلي. قاعدة بيانات: مراجعة [PubMed: 30629283]

Schaefer SM، Vives Rodriguez A، Louis ED: الدوائر الدماغية والأنظمة الكيميائية العصبية في الرعشة الأساسية: رؤية حول Expert Rev Neurother 201818:101 ؛. [PubMed: 29206482]

شايبيرا إيه إتش وآخرون: تقييم سلامة وفعالية السافيناميد كعلاج مساعد للليفودوبا في المرضى المصابين بمرض باركنسون وتقلبات JAMA Neurol 201774:216؛. الحركة: تجربة سريرية عشوائية [PubMed: 27942720]

35:121؛2021. سكوت إل جيه: أوبيكابون: مراجعة لمرض باركنسون. أدوية الجهاز العصبي المركزي [PubMed: 33428178]

Siderowf A et al: تقييم التباين بين المشاركين في مجموعة مبادرة علامات تقدم مرض باركنسون باستخدام تضخيم بذور ألفا: Lancet Neurol 2023407 :22 ؛. [PubMed: 37059509]

،سيمبسون دي إم وآخرون: ملخص تحديث إرشادات الممارسة: سم البوتولينوم العصبي لعلاج تشنج الجفن، وخلل التوتر العنقي والتشنج لدى البالغين، والصداع: تقرير اللجنة الفرعية لتطوير الإرشادات التابعة للأكاديمية الأمريكية لعلم الأعصاب. علم الأعصاب [PubMed: 20161818 :86 ؛. 27164716]

Singer HS: التشنجات اللاإرادية و متلازمة توريت Continuum (Minneapolis) 201925:936 ؛. [PubMed: 31356288]

Stocchi F et al: STRIDE PD. Ann العلامات الفرعية لتطور الإرشادات التابعة للأكاديمية الأمريكية لعلم الأعصاب. علم الأعصاب [PubMed: 201068:18؛. 20582993]

.تورتي م، فاكال، ستوتشي ف: استراديفيلين لعلاج مرض باركنسون: هل هي استراتيجية واعدة؟ رأي الخبراء فارماكوثر
201819:1821. [PubMed: 30232916]

Trenkwalder C et al: الأمراض المصاحبة والعلاج والفيزيولوجيا المرضية في متلازمة تململ الساقين. Lancet Neurol 2018؛
17: 994. [PubMed: 30244828]

[PubMed: 20676945] فان هولست آر جيه وآخرون: دراسات التصوير الدماغي في المقامرة المرضية. مجلة الطب النفسي 2010؛ 12:418

Vijayakumar D, Jankovic J: 779 و 759 :76؛ الأدوية 2016 (جزءان). الخلل الحركة الناجم عن المخدرات

VolpicelliDaley L, Brundin P: انتشار الأمراض الشبيهة بالبريون في مرض باركنسون. Handb Clin Neurol 2018؛ 153:321.
[PubMed: 29887143]

Xu W et al: ترجمة توريت. Neurodegener 2020؛ 4:4. [PubMed: 31956406]

.يو إكس إكس إكس، فرنانديز إتش إتش: متلازمة انسحاب محفز الدوبامين: مراجعة شاملة. مجلة علوم الأعصاب 2017؛ 374:53
[PubMed: 28104232]

Expert Rev زوكوني وآخرون: تحديث حول علاج متلازمة تململ الساقين/مرض ويليس إيكبوم: الآفاق والتحديات. مجلة
Neurother 2018؛ 18:705. [PubMed: 30095315]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 29: العوامل المضادة للدهان والليثيوم

تشارلز دي باتيستا

CASE STUDY

دراسة الحالة

تم إحضار طالب يبلغ من العمر 19 عامًا إلى العيادة من قبل والدته، التي كانت قلقة بشأن سلوك ابنها غير المنتظم ومعتقداته الغريبة. * قام بتدمير جهاز تلفزيون لأنه شعر أن التلفزيون يرسل رسائل مضايقة إليه. بالإضافة إلى ذلك، أفاد أنه سمع أصواتًا تخبره أن أفراد الأسرة يحاولون تسميم طعامه. نتيجة لذلك، لم يأكل. بعد إجراء التشخيص، يتم وصف هالوبيريديول بجرعة متزايدة تدريجيًا على أساس العيادات الخارجية. يحسن الدواء الأعراض الإيجابية للمريض ولكنه يسبب في النهاية آثارًا جانبية لا تطاق بما في ذلك الأكاثيسيا الشديدة. على الرغم من أنه أكثر تكلفة، يتم وصف لوراسيدون، والذي يحسن أعراضه على مدار عدة أسابيع من العلاج ويتحملة المريض. ما العلامات والأعراض التي قد تدعم التشخيص الأولي للفصام؟ في علاج الفصام، ما هي الفوائد التي تقدمها أدوية الجيل الثاني المضادة للذهان مقارنة بالعوامل التقليدية مثل هالوبيريديول؟ بالإضافة إلى إدارة مرض انفصام الشخصية، ما هي المؤشرات السريرية الأخرى التي تستحق النظر في استخدام الأدوية المصنفة اسميًا على أنها مضادات للذهان؟

.يتوجه المؤلف بالشكر إلى الدكتور هيربرت ميلتزر، على مساهماته في الإصدارات السابقة من هذا الفصل*

ANTIPSYCHOTIC AGENTS

إن الأدوية المضادة للذهان قادرة على الحد من الأعراض الذهانية في مجموعة واسعة من الحالات، بما في ذلك الفصام، والاضطراب ثنائي القطب، والاكتهاب الذهاني، والذهان المرتبط بالخرف، والذهان الناجم عن المخدرات. وهي قادرة أيضًا على تحسين الحالة المزاجية وتقليل القلق واضطرابات النوم، لكنها ليست العلاج المفضل عندما تكون هذه الأعراض هي الاضطراب الأساسي لدى المرضى غير المصابين بالذهان. والمضاد الذهاني هو نوع فرعي من الأدوية المضادة للذهان ينتج عنه نسبة عالية من الآثار الجانبية عند الجرعات الفعالة سريريًا، أو التصلب العصبي في الحيوانات المعملية. والآن أصبحت أدوية الجيل الثاني أو (EPS) خارج الهرمية غير التقليدية" المضادة للذهان هي النوع الأكثر استخدامًا من الأدوية المضادة للذهان"

تاريخ

كان الريزيبين والكلوربرومازين أول عقارين وجد أنهما مفيدان في تقليل الأعراض الذهانية في مرض الفصام. ولم يستخدم الريزيبين إلا لفترة وجيزة لهذا الغرض ولم يعد موضع اهتمام كعامل مضاد للذهان. والكلوربرومازين عامل مضاد للذهان؛ أي أنه يسبب التصلب في (DA أو D) القوارض ويسبب الرجفان الأذيني في البشر. وقد أدى اكتشاف أن تأثيره المضاد للذهان مرتبط بحصار مستقبلات الدوبامين إلى تحديد مركبات أخرى كمضادات للذهان بين الخمسينيات والسبعينيات. وقد أدى اكتشاف الكلوزابين في عام 1959 إلى إدراك أن الأدوية المضادة للذهان لا تسبب بالضرورة الرجفان الأذيني في البشر بجرعات فعالة سريريًا. وقد أطلق على الكلوزابين اسم عقار مضاد للذهان "غير نمطي" بسبب هذا الانفصال؛ فهو ينتج عددًا أقل من الرجفان الأذيني عند جرعات مضادة للذهان مكافئة في البشر والحيوانات المعملية. ونتيجة لهذا، حدث تحول كبير في الممارسة السريرية بعيداً عن العقاقير المضادة للذهان التقليدية أو من الجيل الأول نحو استخدام عدد متزايد من العقاقير غير التقليدية أو من الجيل الثاني، والتي تتمتع بمزايا أخرى أيضاً. وقد أدى إدخال العقاقير المضادة للذهان إلى تغييرات هائلة في إدارة المرض، بما في ذلك الاستشفاء لفترة وجيزة بدلاً من الاستشفاء مدى الحياة. وقد أثبتت

هذه العقاقير أيضاً أنها ذات قيمة كبيرة في دراسة الفسيولوجيا المرضية للفصام وغيره من الذهان. وتجدر الإشارة إلى أن العديد من الناس لم يعودوا يعتقدون أن الفصام والاضطراب ثنائي القطب من الاضطرابات المنفصلة بل إنهما جزء من سلسلة متصلة من اضطرابات الدماغ ذات السمات الذهانية.

طبيعة الذهان والفصام

يشير مصطلح الذهان إلى مجموعة متنوعة من الاضطرابات العقلية التي تتميز بعدم القدرة على التمييز بين ما هو حقيقي وما هو غير حقيقي:

وجود أوهام (معتقدات خاطئة)؛ وأنواع مختلفة من الهلوسة، عادة ما تكون سمعية أو بصرية، ولكن أحياناً تكون لمسية أو شمعية؛ والتفكير غير المنظم بشكل صارخ في حاسة واضحة. الفصام هو نوع معين من الذهان يتميز بشكل أساسي بحاسة واضحة ولكن باضطراب ملحوظ في التفكير والإدراك. الفصام هو الاضطراب الذهاني الأكثر شيوعاً، موجود في حوالي 1٪ من السكان ومسؤول عن حوالي نصف حالات الاستشفاء النفسي الطويلة الأمد. الذهان ليس فريداً من نوعه للفصام ولا يوجد في جميع مرضى الفصام في جميع الأوقات.

يعتبر الفصام اضطراباً في النمو العصبي. وهذا يعني أن التغيرات البنيوية والوظيفية في الدماغ موجودة حتى في الرحم لدى بعض المرضى، أو أنها تتطور أثناء الطفولة والمراهقة، أو كليهما. وقد أثبتت الدراسات التي أجريت على التوائم والتبني والعائلات أن الفصام هو اضطراب وراثي ذو قابلية عالية للتوريث. ولا يتعلق الأمر بجين واحد. وتتضمن النظريات الحالية جينات متعددة ذات طفرات شائعة ونادرة، بما في ذلك عمليات الحذف والإدراج الكبيرة (اختلافات في عدد النسخ)، والتي تتحد لإنتاج عرض سريري ومسار متنوعين للغاية.

فرضية السيروتونين في مرض الفصام

إلى (5HT) (ثنائي إيثيل أميد حمض الليسرجيك) والميسكالين هي منبهات السيروتونين LSD أدى اكتشاف أن المهلوسات الإندولية مثل البحث عن المهلوسات الذاتية في البول والدم وأدمغة المرضى المصابين بالفصام. وقد ثبت عدم جدوى هذا، ولكن تحديد العديد من كانت HT2C وربما تحفيز مستقبلات HT2A 5 أدى إلى الاكتشاف المحوري بأن مستقبلات HT 5 الأنواع الفرعية لمستقبلات 5 الأساس للتأثيرات الهلوسية لهذه العوامل

هو عامل رئيسي في آلية عمل الفئة الرئيسية من الأدوية المضادة للذهان من الجيل الثاني HT2A وقد تبين أن حصار مستقبلات 5، والتي يعتبر كلوزابين النموذج الأولي لها والتي تشمل، حسب ترتيب تقديمها في جميع أنحاء العالم، ميليريون، ريسبيريدون، زوتيبين، بلونانسرين، أولانزابين، كويتيابين، زيراسيدون، أريبيرازول، سيرتيندول، باليبيريدون، إيلوبيريدون، أسيناين، لوراسيدون، كاربيرازين؛ أي أنها تمنع النشاط التكويني لهذه المستقبلات. تعمل هذه HT2A وبريكسيبرازول. هذه الأدوية هي منبهات عكسية لمستقبلات 5 المستقبلات على تعديل إطلاق الدوبامين والنورأدرينالين والغلوتامات وحمض جاما أمينوبوتيريك وأستيل كولين، من بين النواقل إلى إزالة استقطاب الخلايا العصبية HT2A العصبية الأخرى في القشرة، والمنطقة الحوفية، والمخطط. يؤدي تحفيز مستقبلات 5 على الخلايا العصبية ما بعد المشبكية. وقد وجد (NMDA) NmethylDaspartate الغلوتاماتية، ولكن أيضاً إلى استقرار مستقبلات HT2A وNMDA. أن المواد المهلوسة يمكن أن تعدل استقرار مركب يتكون من مستقبلات 5

إلى HT2C وسيلة أخرى لتعديل النشاط الدوباميني القشري والحوفي. يؤدي تحفيز مستقبلات HT2C 5 يوفر تحفيز مستقبلات 5 تثبيط إطلاق الدوبامين القشري والحوفي. العديد من الأدوية المضادة للذهان غير التقليدية، مثل كلوزابين وأسينابين وأولانزابين، هي كعوامل مضادة للذهان HT2C يتم حالياً دراسة منبهات مستقبلات 5 HT2C. HT2C منبهات عكسية لمستقبلات 5

فرضية الدوبامين في مرض الفصام

كانت فرضية الدوبامين لمرض الفصام ثاني مفهوم قائم على الناقلات العصبية يتم تطويره، ولكنها لم تعد تعتبر كافية لتفسير كافة جوانب الفصام، وخاصة الاختلال الإدراكي. ومع ذلك، لا تزال هذه الفرضية ذات أهمية كبيرة لفهم الأبعاد الرئيسية للفصام، مثل الأعراض الإيجابية (الهلوسة، والأوهام) والأعراض السلبية (الانطواء العاطفي، والانسحاب الاجتماعي، والافتقار إلى الدافع)، والاختلال الإدراكي، وربما الاكتئاب. كما أنها ضرورية لفهم آليات عمل معظم الأدوية المضادة للذهان وربما جميعها.

تشير العديد من خطوط الأدلة إلى أن النشاط الدوبامين المفرط في الجهاز الحوفي يلعب دورًا في الذهان. (1) تعمل العديد من الأدوية ما بعد المشبكية في الجهاز العصبي المركزي، وخاصة في الجهاز الحوفي المتوسط D2 المضادة للذهان على حجب مستقبلات والجهاز المخطط الجبهي؛ ويشمل ذلك منبهات الدوبامين الجزئية، مثل أريبيرازول وبريكسبيرازول وبيفرونوكس. (2) الأدوية التي تزيد من النشاط الدوبامين، مثل ليفودوبا والأمفيتامينات والبروموكريبتين والأبومورفين، إما أن تؤدي إلى تفاقم الذهان الفصامي أو تنتج ذهانًا جديدًا لدى بعض المرضى. (3) وجد أن كثافة مستقبلات الدوبامين زادت بعد الوفاة في أدمغة مرضى الفصام الذين لم يعالجوا بالأدوية المضادة للذهان. (4) أفادت بعض الدراسات التي أجريت بعد الوفاة على مرضى الفصام، ولكن ليس كلها، عن زيادة مستويات في النواة المتكئة والنواة المدنبة والنواة البطنانية. (5) أظهرت دراسات التصوير زيادة في إطلاق D2 الدوبامين وكثافة مستقبلات، في المخطط بواسطة الدوبامين خارج الخلية D2 الدوبامين في المخطط بسبب الأمفيتامين، وزيادة الإشغال الأساسي لمستقبلات. وتدابير أخرى تتفق مع زيادة تخليق الدوبامين وإطلاقه في المخطط.

ومع ذلك، فإن فرضية الدوبامين بعيدة كل البعد عن التفسير الكامل لجميع جوانب الفصام. وقد اقترح أن انخفاض نشاط الدوبامين في القشرة أو الحُصين هو السبب وراء ضعف الإدراك والأعراض السلبية للفصام. وقد أفادت دراسات التصوير بعد الوفاة وفي الجسم الحي لانتقال الإشارات العصبية الدوبامينية في القشرة والحواف والسوداء والمخطط لدى مرضى الفصام بنتائج تتفق مع انخفاض نشاط الدوبامين في هذه المناطق. كما أفادت دراسات ما بعد الوفاة بانخفاض الأعصاب الدوبامينية في القشرة الصدغية الوسطى وهو أحد نواتج أيض الدوبامين، في الحزام الأمامي. وقد DOPAC والقشرة الجبهية الأمامية الظهرية والحُصين وانخفاض مستويات الأمامية الجبهية والتي ارتبطت بضعف الذاكرة العاملة D1 وجدت دراسات التصوير زيادة في مستويات مستقبلات.

ومع ذلك فهي فعالة في علاج D2 إن حقيقة أن العديد من الأدوية المضادة للذهان غير التقليدية لها تأثير أقل بكثير على مستقبلات الفصام قد أعاد توجيه الانتباه إلى دور مستقبلات الدوبامين الأخرى والمستقبلات غير الدوبامينية. قد تتوسط مستقبلات ونتيجة D2 تأثيرات تآزرية أو تحمي من العواقب خارج الهرمية لمعارضة - HT2A السيروتونين - وخاصة النوع الفرعي لمستقبل 5 لهذه الاعتبارات، تغير اتجاه البحث إلى التركيز بشكل أكبر على المركبات التي قد تعمل على العديد من أنظمة المستقبلات الناقلة، مثل الضعيفة وحصار D2 السيروتونين والغلوتامات. تشترك الأدوية المضادة للذهان غير التقليدية في خاصية معارضة مستقبلات الأكثر قوة HT2A مستقبلات 5.

فرضية الجلوتامات في مرض الفصام

والكيثامين مثبطات غير (PCP) إن الجلوتامات هو الناقل العصبي المثير الرئيسي في الدماغ (انظر الفصل 21). إن فينسيكليدين والتي تؤدي إلى تفاقم كل من ضعف الإدراك والذهان لدى مرضى الفصام. إن فينسيكليدين ودواء مرتبط NMDA تنافسية لمستقبل يزيدان من النشاط الحركي، وبشكل حاد أو مزمن، مجموعة متنوعة من ضعف الإدراك لدى القوارض والقردة. تُستخدم MK801، به الانتقائية، وكذلك HT2A هذه التأثيرات على نطاق واسع كوسيلة لتطوير أدوية جديدة مضادة للذهان ومعززة للإدراك. إن مضادات 5 كانت هذه نقطة MK801 و PCP في منع هذه التأثيرات لـ D2 الأدوية المضادة للذهان غير التقليدية، أكثر فعالية بكثير من مضادات مما يؤدي إلى GABAergic الموجودة على الخلايا العصبية الداخلية، NMDA البداية للفرضية القائلة بأن ضعف وظيفة مستقبلات إلى GABAergic انخفاض التأثيرات المثبطة على الوظيفة العصبية، يساهم في الإصابة بالفصام. يمكن أن يؤدي انخفاض نشاط NMDA تثبيط نشاط الجلوتامات في مجرى الدم، مما قد يؤدي إلى فرط تحفيز الخلايا العصبية القشرية من خلال مستقبلات غير قد يكون فعالاً في (mGluR2/3) وهو دواء يعمل كمضاد لمستقبل الجلوتامات الأيضي 2/3، LY2140023 تشير الأدلة الأولية إلى أن علاج مرض انفصام الشخصية

وهو قناة أيونية، الجلايسين للتنشيط الكامل. وقد اقترح أنه في المرضى المصابين بالفصام، لا يكون موقع NMDA يتطلب مستقبل مشبعًا بالكامل. كانت هناك عدة تجارب لجرعات عالية من الجلايسين لتعزيز النشاط الجلوتاماتي، لكن NMDA الجلايسين لمستقبل النتائج بعيدة كل البعد عن الإقناع. حاليًا، يتم تطوير مثبطات نقل الجلايسين كعوامل نفسية محتملة

،وفي الاختبارات السلوكية. AMPA الأمباكينات هي عقاقير تعمل على تعزيز التيارات التي تتوسطها مستقبلات الجلوتامات من النوع تكون الأمباكينات فعالة في تصحيح السلوكيات في نماذج حيوانية مختلفة للفصام والاكتئاب. وهي تحمي الخلايا العصبية من الإهانات انظر أيضًا الفصل (BDNF) السامة للأعصاب، جزئيًا عن طريق حشد عوامل النمو مثل عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ (30).

BASIC PHARMACOLOGY OF ANTIPSYCHOTIC AGENTS

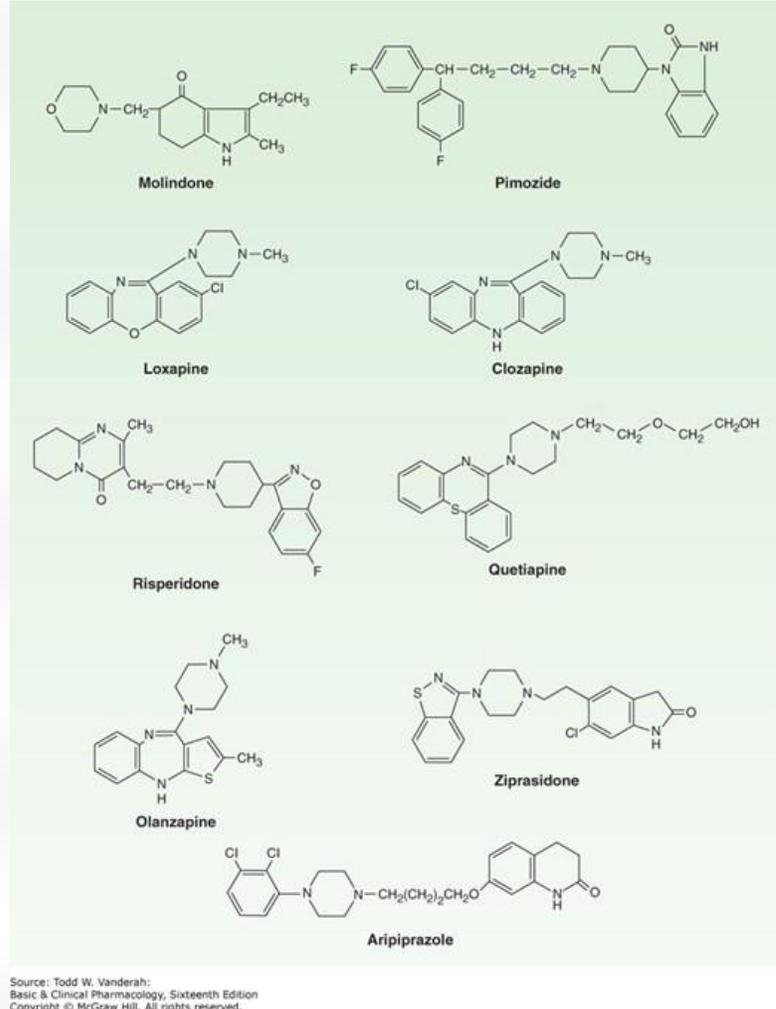
أنواع المواد الكيميائية

وقد ارتبط عدد من التركيبات الكيميائية بخصائص مضادة للذهان. ويمكن تصنيف الأدوية إلى عدة مجموعات كما هو موضح في الشكلين 1-29 و 2-29.

الشكل 1-29

الصبيغ البنيوية لبعض الأدوية المضادة للذهان القديمة: الفينوثيازينات، والثيوكسانثينات، والبيوتيروفينونات. يتم عرض الأعضاء التمثيلية فقط لكل نوع

الصيغ البنوية لبعض الأدوية المضادة للذهان الحديثة.



أ. مشتقات الفينوثيازين

كانت ثلاث عائلات فرعية من الفينوثيازينات، تعتمد في المقام الأول على السلسلة الجانبية للجزيء، هي الأكثر استخدامًا على نطاق واسع من بين العوامل المضادة للذهان. المشتقات الأليفاتية (مثل الكلوربرومازين) ومشتقات البييريدين (مثل الثيوريدازين) هي الأقل

فعالية. تنتج هذه الأدوية المزيد من التخدير وزيادة الوزن. مشتقات البيبيرازين أكثر فعالية (فعالة في جرعات أقل) ولكنها ليست بالضرورة أكثر فعالية. مشتقات البيبيرازين أكثر انتقائية أيضًا في تأثيراتها الدوائية (الجدول 1-29)

الجدول 1-29

الأدوية المضادة للذهان: علاقة التركيب الكيميائي بالفعالية والسمية

Chemical Class	Drug	D2/5-HT2A Ratio ¹	Clinical Potency	Extrapyramidal Toxicity	Sedative Action	Hypotensive Actions
Phenothiazines						
Aliphatic	Chlorpromazine	High	Low	Medium	High	High
Piperazine	Fluphenazine	High	High	High	Low	Very low
Thioxanthene	Thiothixene	Very high	High	Medium	Medium	Medium
Butyrophenone	Haloperidol	Medium	High	Very high	Low	Very low
Dibenzodiazepine	Clozapine	Very low	Medium	Very low	Low	Medium
Benzisoxazole	Risperidone	Very low	High	Low ²	Low	Low
Thienobenzodiazepine	Olanzapine	Low	High	Very low	Medium	Low
Dibenzothiazepine	Quetiapine	Low	Low	Very low	Medium	Low to medium
Dihydroindolone	Ziprasidone	Low	Medium	Very low	Low	Very low
Dihydrocarbostyryl	Aripiprazole	Medium	High	Very low	Very low	Low

1HT2A إلى الألفة لمستقبلات D2 5 نسبة الألفة لمستقبلات

بجرعات أقل من 8 ملغ/يوم -2

،وقد أشارت التجارب السريرية لفعالية التدخل التي يمولها المعهد الوطني للصحة العقلية إلى أن البيرفينازين، وهو مشتق من البيبيرازين كان فعالاً مثل الأدوية المضادة للذهان غير التقليدية، باستثناء أولانزابين المتواضع، وخلصت إلى أن أدوية الجيل الأول المضادة

للدهان هي العلاج المفضل للفصام بناءً على تكلفتها المنخفضة. ومع ذلك، كانت هناك عيوب عديدة في تصميم وتنفيذ وتحليل هذه الدراسة، مما أدى إلى تأثيرها المتواضع فقط على الممارسة السريرية. وعلى وجه الخصوص، فشلت في النظر في قضايا مثل جرعة أولانزابين، وإدراج المرضى المقاومين للعلاج، وتشجيع المرضى على تغيير الأدوية المتأصلة في التصميم، وخطر الإصابة بالخلل الحركي المتأخر بعد الاستخدام طويل الأمد لمضادات الدهان التقليدية حتى بجرعات منخفضة، وضرورة أحجام العينات الكبيرة في دراسات التكافؤ.

B. مشتقات الثيوزانثين

تتمثل هذه المجموعة من الأدوية بشكل أساسي في الثيوثيكسين

C. مشتقات البيوتيروفينون

إن هذه المجموعة، التي يعتبر الهالوبيريدول الأكثر استخدامًا فيها، لها بنية مختلفة تمامًا عن تلك الموجودة في المجموعتين السابقتين. يعتبر الهالوبيريدول، وهو أحد البيوتيروفينون، أكثر الأدوية المضادة للدهان استخدامًا من الجيل الأول، على الرغم من ارتفاع مستوى فيه مقارنة بالأدوية المضادة للدهان النموذجية الأخرى. تعتبر مركبات ثنائي فينيل بوتيل بيبيريدين مركبات وثيقة الصلة. تميل EPS البيوتيروفينونات والمركبات المشابهة لها إلى أن تكون أكثر قوة وأن يكون لها تأثيرات مستقلة أقل ولكن تأثيرات خارج هرمية أكبر من الفينوثيازينات (انظر الجدول 1-29)

D. هياكل متنوعة

ببموزيد وموليندون من الجيل الأول من الأدوية المضادة للدهان. لا يوجد فرق كبير في الفعالية بين هذه الأدوية الحديثة والأدوية المضادة للدهان القديمة.

E. أدوية الجيل الثاني المضادة للدهان

،كلوزابين، وآسينابين، وأولانزابين، وكويتيابين، وبالبيريدون، وريسبيريدون، وسيرتيندول، وزيراسيدون، وزوتيبين، وبريكسبيرازول وكاريزازين، ولوراسيدون، وأريبيرازول هي أدوية مضادة للدهان من الجيل الثاني (بعضها موضح في الشكل 2-29). كلوزابين هو النموذج الأولي. بالبيريدون هو 9هيدروكسي ريسبيريدون، المستقلب النشط للريسبيريدون. يتحول الريسبيريدون بسرعة إلى هيدروكسي ريسبيريدون في الجسم الحي في معظم المرضى، باستثناء حوالي 10% من المرضى الذين يعانون من ضعف التمثيل الغذائي 9. تمت الموافقة على سيرتيندول في بعض الدول الأوروبية ولكن ليس في الولايات المتحدة.

مقارنة بالتدخل في عمل HT2A تمتع هذه الأدوية بخصائص دوائية معقدة، ولكنها تشترك في قدرة أكبر على تغيير نشاط مستقبلات 5 مما ينتج عنه تأثيرات تآزرية مع HT1A، وفي معظم الحالات، تعمل هذه الأدوية كمنشطات جزئية لمستقبلات 5. D2 مستقبلات HT7 أو HT6 كما أن معظمها إما مناهضات لمستقبلات 5. HT2A تثبيط مستقبلات 5

D3 و D2 يشكل كل من سولبرايد وسولبيريد فئة أخرى من العوامل غير التقليدية. وهما يتمتعان بنفس الفعالية بالنسبة لمستقبلات وفعالية مضادات الذهان. ومع ذلك، فإنهما ينتجان أيضًا EPS وهما يفصلان بين HT7 ولكنهما أيضًا من مضادات مستقبلات 5 زيادات ملحوظة في مستويات هرمون البرولاكتين في المصل ولا يخلوان من خطر خلل الحركة المتأخر مثل الأدوية مثل كلوزابين وكوبيتيابين. ولا تتم الموافقة على استخدامهما في الولايات المتحدة

فإن كاريبرازين هو أيضًا منشط، D2/5HT2 يمثل كاريبرازين نوعًا آخر من العوامل من الجيل الثاني. بالإضافة إلى تثبيط مستقبلات. بتأثيرات أكبر على الأعراض السلبية للفصام D3 قد ترتبط انتقائية كاريبرازين لمستقبل D3. مع انتقائية لمستقبل D3 جزئي لمستقبل. تمت الموافقة على هذا الدواء في عام 2015 في الولايات المتحدة الأمريكية

مضادات الذهان المحتوية على الغلوتامات F.

لا توجد حاليًا أي عوامل محددة للغلوتامات معتمدة لعلاج الفصام. ومع ذلك، هناك العديد من العوامل في مرحلة الاختبارات وكما ذكرنا سابقًا، فإن الجلايسين هو (GlyT1) السريية المتأخرة. ومن بين هذه العوامل بيتوبرتين، وهو مثبط لناقل الجلايسين 1 أشارت الدراسات الأولية للمرحلة الثانية إلى أن بيتوبرتين المستخدم بشكل مكمل NMDA. ناهض مطلوب للغلوتامات في مستقبلات مع مضادات الذهان القياسية يحسن بشكل كبير الأعراض السلبية للفصام، لكن التجارب اللاحقة كانت مخيبة للآمال. كما أظهر وهو مثبط آخر لناقل الجلايسين 1، بالاشتراك مع مضاد ذهان قياسي فائدة في تحسين الأعراض، (N-methylglycine) الساركوزين السلبية والإيجابية للفصام في المرضى المصابين بمرض حاد وكذلك في المرضى المصابين بالفصام المزمن

تتضمن فئة أخرى من العوامل المضادة للذهان قيد البحث ناهضات مستقبلات الغلوتامات الأيضية. تنقسم ثمانية مستقبلات والمجموعة الثالثة، (mGluR2,3) والمجموعة الثانية، (mGluR1,5) غلوتامات الأيضية إلى ثلاث مجموعات: المجموعة الأولى في mGluR2,3 إطلاق الغلوتامات قبل المشبك. يتم التحقيق في العديد من عوامل mGluR2,3 يثبط مستقبل (mGluR4,6,7,8). علاج الفصام. أظهر أحد العوامل، وهو بوماجلوميتاد ميثيونيل، فعالية مضادة للذهان في التجارب المبكرة في المرحلة الثانية، لكن التجارب اللاحقة فشلت في إظهار الفائدة في الأعراض الإيجابية أو السلبية للفصام. يتم استكشاف ناهضات مستقبلات الغلوتامات الأيضية الأخرى لعلاج الأعراض السلبية والإدراكية للفصام

حركية الدواء

A. الامتصاص والتوزيع

تُمتص أغلب الأدوية المضادة للدهان بسهولة ولكن بشكل غير كامل. علاوة على ذلك، تخضع العديد منها لعملية استقلاب أولية كبيرة وبالتالي، فإن الجرعات الفموية من الكلوربرومازين والثيوريدازين تتمتع بتوافر جهازي بنسبة 25-35%، في حين أن هالوبريدول، الذي %يتمتع بتوافر جهازي أقل، يتمتع بتوافر جهازي متوسط يبلغ حوالي 65

تتميز أغلب الأدوية المضادة للدهان بقدرتها العالية على الذوبان في الدهون والارتباط بالبروتينات (92-99%). وتميل هذه الأدوية إلى أن يكون لها أحجام توزيع كبيرة (عادةً أكثر من 7 لتر/كجم). وعادةً ما تكون مدة عملها السريرية أطول كثيراً مما يمكن تقديره من خلال في الدماغ لفترات طويلة بواسطة الأدوية المضادة للدهان D2 نصف عمرها في البلازما. ويوازي هذا احتلال مستقبلات الدوبامين التقليدية.

قد تفرز مستقبلات الكلوربرومازين في البول بعد أسابيع من آخر جرعة من الدواء الذي يتم تناوله بشكل مزمن. قد تسبب التركيبات بعد 3-6 أشهر من آخر حقنة. يختلف وقت تكرار الأعراض D2 القابلة للحقن ذات المفعول الطويل بعض الحصار لمستقبلات الدهانية بشكل كبير بعد التوقف عن تناول الأدوية المضادة للدهان. يبلغ متوسط الوقت للانتكاس في المرضى المستقرين المصابين بالفصام الذين يتوقفون عن تناول أدويتهم 6 أشهر. يعد كلوزابين استثناءً حيث أن الانتكاس بعد التوقف يكون سريعاً وشديداً عادةً وبالتالي، لا ينبغي أبداً التوقف عن تناول كلوزابين فجأة ما لم تكن هناك حاجة سريرية بسبب الآثار الجانبية مثل التهاب عضلة القلب أو ندرة المحببات، والتي تعد حالات طبية طارئة حقيقية

B. الاستقلاب

يتم استقلاب معظم الأدوية المضادة للدهان بشكل شبه كامل عن طريق الأكسدة أو إزالة الميثيل، بتحفيز من إنزيمات السيتوكروم بي هي الأشكال الرئيسية المشاركة (انظر الفصل 4). يجب مراعاة CYP3A4 وCYP1A2 وCYP2D6. الميكروسومية في الكبد 450 - التفاعلات الدوائية عند الجمع بين الأدوية المضادة للدهان مع العديد من الأدوية النفسية الأخرى أو الأدوية - مثل الكيتوكونازول التي تثبط العديد من إنزيمات السيتوكروم بي 450. في الجرعات السريرية النموذجية، لا تتداخل الأدوية المضادة للدهان عادةً مع استقلاب الأدوية الأخرى.

الديناميكية الدوائية

أثبتت أول أدوية الفينوثيازين المضادة للدهان، والتي كان الكلوربرومازين هو النموذج الأولي لها، أن لها مجموعة واسعة من التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي والجهاز العصبي اللاإرادي والغدد الصماء. وعلى الرغم من أن فعالية هذه الأدوية مدفوعة في المقام الأول فقد تم تتبع آثارها الضارة إلى تأثيرات حصار على مجموعة واسعة من المستقبلات بما في ذلك مستقبلات D2، بحصار مستقبلات HT2.5 وH1 والمستقبلات المسكارينية والهيستامينية α الأدرينالية.

A. الأنظمة الدوبامينية

هناك خمسة أنظمة أو مسارات دوبامينية مهمة لفهم الفصام وآلية عمل الأدوية المضادة للذهان. المسار الأول. وهو المسار الأكثر ارتباطاً بالسلوك والذهان. هو المسار المتوسط الحوفي المتوسط القشري، الذي يمتد من أجسام الخلايا في النغمينتوم البطني في حزم منفصلة من المحاور إلى الجهاز الحوفي والقشرة الحديثة. ويتألف النظام الثاني. المسار الأسود المخطط. من الخلايا العصبية التي تمتد من المادة السوداء إلى المخطط الظهري، الذي يشمل النهايات المذنبة والبطانية؛ وهو يشارك في تنسيق الحركة الإرادية. ويُعد أما المسار الثالث. النظام الدرني القمي. فينشأ في النوى. EPS. في المسار الأسود المخطط مسؤولاً عن D2 حصار مستقبلات المقوسة والخلايا العصبية المحيطة بالبطين ويطلق الدوبامين في الدورة الدموية البابية النخامية. إن الدوبامين الذي تفرزه هذه الخلايا العصبية يمنع إفراز هرمون البرولاكتين من الغدة النخامية الأمامية. ويتألف النظام الدوباميني الرابع. المسار النخاعي المحيط بالبطين. من خلايا عصبية في النواة الحركية للعصب المبهم لا يتم تحديد نتوءاتها بشكل جيد. وقد يشارك هذا النظام في سلوك الأكل أما المسار الخامس. المسار غير المتصل بالوطاء. فيشكل اتصالات من المنطقة الداخلية غير المتصلة بالوطاء واللوزة. ويبدو أنه ينظم مرحلة التحفيز الاستباقية في سلوك الجماع لدى الفئران.

بعد أن تم التعرف على الدوبامين باعتباره ناقلاً عصبياً في عام 1959، تبين أن تأثيره على النشاط الكهربائي في المشابك المركزية وعلى الذي يتم تصنيعه بواسطة أدينيلات سيكليز يمكن حجبها بواسطة الأدوية المضادة للذهان مثل cAMP إنتاج الناقل الثاني الكولوربرومازين والهالوبيريديول والثيوثيكسين. أدى هذا الدليل إلى الاستنتاج في أوائل الستينيات من القرن العشرين أن هذه الأدوية يجب اعتبارها مضادات لمستقبلات الدوبامين وكانت عاملاً رئيسياً في تطوير فرضية الدوبامين للفصام الموصوفة سابقاً في هذا الفصل. يُعتقد الآن أن التأثير المضاد للذهان ينتج (على الأقل جزئياً) عن قدرتها على حجب تأثير الدوبامين (تمنع مستقبلات (نشاط أدينيلات سيكليز في الجهاز الحوفي المتوسط

B. مستقبلات الدوبامين وتأثيراتها

D1 (D1، في الوقت الحاضر، تم وصف خمسة مستقبلات للدوبامين، تتكون من عائلتين منفصلتين، مجموعة المستقبلات الشبيهة بـ D1، بواسطة جين على الكروموسوم 5، ويزيد من D1 يتم ترميز مستقبل (D2، D3، D4) ومجموعة المستقبلات الشبيهة بـ D5) ويقع بشكل أساسي في البطانة، والنواة المتكئة، والدرنة الشمية والقشرة، G عن طريق تنشيط أدينيلات سيكلاز المقترنة بـ cAMP ويوجد في الحُصين وتحت cAMP بواسطة جين على الكروموسوم 4، ويزيد أيضاً من D5، يتم ترميز العضو الآخر من هذه العائلة D1 (الشكل 29-3، أعلى) ولم يثبت أن مضاد D1 المهاد. لا ترتبط الفعالية العلاجية للأدوية المضادة للذهان بتقاربها مع مستقبل cAMP مشفر على الكروموسوم 11، ويقلل من مستويات D2 الانتقائي هو مضاد ذهان فعال في المرضى المصابين بالفصام. مستقبل ويمنع قنوات الكالسيوم ولكنه يفتح قنوات البوتاسيوم. يوجد قبل وبعد (Gicoupled J adenylyl cyclase عن طريق تثبيط) المشبك على الخلايا العصبية في الوتيرة المذنبة، والنواة المتكئة، والدرنة الشمية. يُعتقد أن العضو الثاني من هذه العائلة، مستقبل

ويقع في القشرة الأمامية والنخاع والدماع cAMP المشفر أيضًا بواسطة جين على الكروموسوم 11، يقلل أيضًا من مستويات D3، ووتركز في القشرة cAMP أيضًا على تقليل مستويات D4 الأوسط. تعمل مستقبلات

الشكل 3-29

(أسفل). يتم D2 (أعلى) أو D1 الارتباطات بين الفعالية العلاجية للأدوية المضادة للذهان وقدرتها على الارتباط بمستقبلات الدوبامين D1 عن طريق إزاحة ربيطة D1 الإشارة إلى الفعالية على المحاور الأفقية؛ وهي تتناقص إلى اليمين. تم قياس قدرة الارتباط بمستقبلات الانتقائية D2 على نحو مماثل عن طريق إزاحة ربيطة D2؛ وتم قياس القدرة على الارتباط بمستقبلات SCH 23390 الانتقائية هالويريدول. تقل قدرة الارتباط إلى الأعلى.

؛ (1) (2): Synapse 1987152-133. مستقبلات الدوبامين وفرضية الدوبامين في مرض الفصام: Seeman P أعيد إنتاجه بإذن من) بشكل انتقائي في أغلب الأحيان، وترتبط تقارب ارتباطها ارتباطًا D2 إن الأدوية المضادة للذهان من الجيل الأول تحجب مستقبلات وثيقًا بالفعالية السريرية المضادة للذهان والفعالية خارج الهرمية (الشكل 3-29، أسفل). تشير دراسات التصوير الحيوي لإشغال إلى أنه لتحقيق الفعالية المضادة للذهان، يجب إعطاء الأدوية المضادة للذهان النموذجية بجرعات كافية لتحقيق D2 مستقبلات المخططة. هذا ليس مطلوبًا لبعض الأدوية المضادة للذهان من الجيل الثاني مثل D2 على الأقل من إشغال مستقبلات 60% كلوزابين وأولانزابين، والتي تكون فعالة عند مستويات إشغال أقل من 30-50%، ويرجع ذلك على الأرجح إلى إشغالها العالي المتزامن المخططة إلى 80% أو D2 عندما يصل إشغال مستقبلات EPS تنتج الأدوية المضادة للذهان من الجيل الأول HT2A لمستقبلات 5 أعلى.

D2، باستخدام أريبيرازول نسبة عالية جدًا من الانشغال بمستقبلات (PET) تظهر دراسات التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني كما يكتسب أريبيرازول فعالية علاجية من خلال تثبيطه D2. لأنه منشط جزئي لمستقبلات EPS لكن هذا الدواء لا يسبب HT1A وربما تثبيطه الجزئي لمستقبلات 5 HT2A لمستقبلات 5

وقد تم دمج هذه النتائج في فرضية الدوبامين المرتبطة بالفصام. ومع ذلك، هناك عوامل إضافية تعقد تفسير بيانات مستقبلات الدوبامين. على سبيل المثال، توجد مستقبلات الدوبامين في أشكال عالية ومنخفضة الألفة، وليس من المعروف ما إذا كان الفصام أو الأدوية المضادة للذهان هي التي تغير نسب المستقبلات في هذين الشكلين

يلعب دورًا في عمل الأدوية المضادة للذهان. وقد تم D2 لم يثبت بشكل مقنع أن تثبيط أي مستقبل للدوبامين بخلاف مستقبل الانتقائية والمحددة نسبيًا بشكل متكرر دون وجود دليل على عملها كمضاد للذهان. تتمتع D4 و D3 و D1 اختبار مضادات مستقبلات D2 مقارنة بمستقبل HT2A معظم الأدوية المضادة للذهان غير التقليدية الحديثة وبعض الأدوية التقليدية بتقارب أعلى لمستقبل 5. في مسببات الفصام وعمل هذه الأدوية HT (انظر الجدول 29-1)، مما يشير إلى دور مهم لنظام السيروتونين 5

c. أهداف ديناميكية دوائية جديدة

إلا أن هناك على الأقل عاملين حاليين يبدو أنهما لا، D2 في حين تعمل مضادات الذهان المتاحة حاليًا بشكل أساسي على مستقبل معتمدًا HT2؛ الكلوزابين والبيمافانسرين. يعتبر البيمافانسرين في المقام الأول مضادًا لمستقبلات D25 يتمتعان بتقارب كبير لمستقبل في D1D4 مع تأثيرات تفاضلية على مستقبلات HT2 لعلاج الذهان في مرض باركنسون بينما يعد الكلوزابين أيضًا مضادًا لمستقبلات 5. حين أثبتت مضادات الذهان المتاحة أنها مفيدة للغاية في تخفيف الأعراض الذهانية الإيجابية بما في ذلك الهلوسة والأوهام التي غالبًا ما يكون لها آثار جانبية لا تطاق ولم تكن فعالة بشكل خاص في علاج الأعراض السلبية والإدراكية. يقدم عقاران قيد التطوير في أحدث مرحلة بملف دوائي ديناميكي جديد بعض الأمل في علاج المرضى الذين أثبتت العوامل المتاحة حاليًا عدم فعاليتها أو صعوبة تحملها.

Trace Amine Associated هو ناهض لمستقبلات Ulotaront في حين أن M1/M4 هو ناهض لمستقبلات Xenomeline والآثار الجانبية الأيضية لمضادات الذهان EPS وقد أظهر كلا العقارين فعالية في علاج الفصام ويفتقران إلى Receptor 1 (TAAR1). فائدة في علاج الأعراض المعرفية للفصام وقد يكون لكلا العقارين Xenomaline من الجيل الأول والثاني. بالإضافة إلى ذلك، أظهر لمراجعة إدارة الغذاء والدواء في عام 2023 للحصول على Xenomaline فوائد في علاج الأعراض السلبية. ومن المتوقع أن يخضع على تصنيف رائد من قبل إدارة الغذاء والدواء لعلاج الفصام ومن المتوقع أن يسعى للحصول Ulotaront موافقة محتملة بينما حصل على الموافقة بحلول عام 2024.

d. الفرق بين الأدوية المضادة للذهان

فإن درجة هذا الحجب فيما يتصل، D2 على الرغم من أن جميع الأدوية المضادة للذهان الفعالة تقريبًا تعمل على حجب مستقبلات بالتأثيرات الأخرى على المستقبلات تختلف بشكل كبير بين الأدوية. وقد أجريت أعداد هائلة من تجارب ربط المستقبلات بالربط في محاولة لاكتشاف تأثير مستقبل واحد من شأنه أن يتنبأ بأفضل فعالية مضادة للذهان. ويوضح ملخص لتقارب الارتباط بالمستقبلات النسبية للعديد من العوامل الرئيسية في مثل هذه المقارنات صعوبة استخلاص استنتاجات بسيطة من مثل هذه التجارب:

α1 = 5HT2A > D2 > D1 :كلوربرومازين

D2 > α1 > D4 > 5HT2A > D1 > H1 :هالوبيريدول

كلوزابين: $D4 = \alpha1 > 5HT2A > D2 = D1$

أولانزابين: $HT2A > H1 > D4 > D2 > \alpha1 > D1$

أريبيرازول: $D2 = 5HT2A > D4 > \alpha1 = H1 \gg D1$

كوتيتابين: $H1 > \alpha1 > M1,3 > D2 > 5HT2A$

كما HT2 والتالي، فإن أغلب مضادات الذهان من الجيل الثاني وبعض الجيل الأول لها نفس الفعالية على الأقل في تثبيط مستقبلات 5 كما تُرى درجات متفاوتة. D2 ويبدو أن عقاري أريبيرازول وبريكسيبيرازول منشطان جزئيان لمستقبلات D2. هي في تثبيط مستقبلات. من تثبيط مستقبلات ألفا 2 الأدرينالية مع عقاري ريسبيردون وكلوزابين وأولانزابين وكوتيتابين وأريبيرازول

يتجه البحث الحالي نحو اكتشاف مركبات مضادة للذهان جديدة تكون إما أكثر انتقائية للجهاز الحوفي المتوسطي (لتقليل آثارها على الجهاز خارج الهرمي) أو لها تأثيرات على مستقبلات الناقل العصبي المركزي - مثل تلك الخاصة بالأسيتيل كولين والأحماض الأمينية المثيرة - والتي تم اقتراحها كأهداف جديدة للعمل المضاد للذهان

وعلى النقيض من البحث الصعب عن المستقبلات المسؤولة عن فعالية مضادات الذهان، فإن الاختلافات في تأثيرات المستقبلات لمضادات الذهان المختلفة تفسر العديد من سميتها (الجدولان 1-29 و 2-29). وعلى وجه الخصوص، يبدو أن السمية خارج الهرمية مرتبطة بشكل ثابت بفاعلية عالية من فيتامين د2

E. التأثيرات النفسية

تسبب أغلب الأدوية المضادة للذهان تأثيرات ذاتية غير سارة لدى الأفراد غير المصابين بالذهان. وتختلف أعراض الاضطراب العقلي الخفيف إلى الشديد، بما في ذلك فقدان القدرة على الحركة، والنعاس، والأرق، والتأثيرات اللاإرادية، عن أي أعراض مرتبطة بالمهدئات أو المنومات الأكثر شيوعًا. ومع ذلك، تُستخدم جرعات منخفضة من بعض هذه الأدوية، وخاصة الكيتيابين، لتعزيز بداية النوم والحفاظ عليه، على الرغم من عدم وجود مؤشر معتمد لمثل هذا الاستخدام

إن الأشخاص الذين لا يعانون من أمراض نفسية والذين يتناولون أدوية مضادة للذهان، حتى بجرعات منخفضة، يعانون من ضعف الأداء كما يتم الحكم عليه من خلال عدد من الاختبارات النفسية الحركية والنفسية القياسية. ومع ذلك، قد يظهر الأفراد المصابون بالذهان تحسنًا في أدائهم مع تخفيف الذهان. إن قدرة أدوية الجيل الثاني المضادة للذهان على تحسين بعض مجالات الإدراك لدى المرضى المصابين بالفصام والاضطراب ثنائي القطب مثيرة للجدل. يشهد بعض الأفراد تحسنًا ملحوظًا، ولهذا السبب، يجب تقييم الإدراك لدى جميع المرضى المصابين بالفصام وتجربة عامل غير نمطي، حتى لو كانت الأعراض الإيجابية تحت السيطرة بشكل جيد بواسطة أدوية الجيل الأول

f. تأثيرات تخطيط كهربية الدماغ

تنتج الأدوية المضادة للذهان تحولات في نمط ترددات تخطيط كهربية الدماغ، وعادة ما تؤدي إلى إبطائها وزيادة تزامنها. ويكون التباطؤ (فرط التزامن) أحياناً موضعياً أو أحادي الجانب، مما قد يؤدي إلى تفسيرات تشخيصية خاطئة. إن كل من التغيرات في التردد والسعة التي تسببها الأدوية النفسية واضحة بسهولة ويمكن تحديدها كمياً باستخدام تقنيات كهربائية فيزيولوجية متطورة. تعمل بعض العوامل المضادة للذهان على خفض عتبة النوبات وتسبب أنماط تخطيط كهربية الدماغ النموذجية لاضطرابات النوبات؛ ومع ذلك، مع ضبط الجرعة بعناية، يمكن استخدامها بأمان في المرضى المصابين بالصرع

g. التأثيرات الغدد الصماء

تؤدي الأدوية المضادة للذهان التقليدية القديمة، وكذلك الريبيريديون وبالبيريديون، إلى ارتفاع مستويات هرمون البرولاكتين (انظر الآثار الجانبية أدناه). أما الأدوية المضادة للذهان الحديثة مثل أولانزابين وكويتيابين وأريبيرازول وبريكسبيرازول فلا تسبب أي زيادة في مستويات هرمون البرولاكتين أو زيادات طفيفة، وتقلل من مخاطر خلل وظائف الجهاز خارج الهرمي وخلل الحركة المتأخر، مما يعكس D2 انخفاض قدرتها على مقاومة

h. التأثيرات القلبية الوعائية

غالباً ما تسبب الفينوثيازينات منخفضة الفعالية انخفاض ضغط الدم الانتصابي وتسارع القلب. ينخفض ضغط الدم الشرياني المتوسط والمقاومة الطرفية وحجم السكتة الدماغية. يمكن التنبؤ بهذه التأثيرات من خلال الأفعال اللاإرادية لهذه العوامل (انظر الجدول 2-29). تم تسجيل مخططات كهربائية للقلب غير طبيعية، وخاصة مع الثيوريدازين. تشمل التغيرات إطالة فترة QT يمكن عكس هذه التغييرات بسهولة عن طريق سحب الدواء. نظراً لأن الثيوريدازين T. وموجات ST وتكوينات غير طبيعية لقطعة، وزيادة خطر الموت المفاجئ، فقد تم سحب الدواء ذو العلامة التجارية من السوق في عام 2005 torsades de pointes مرتبط بـ. ويستخدم حالياً كعامل ثانوي إذا ثبت أن الأدوية الأخرى لا تطاق أو غير فعالة

الجدول 2-29

التأثيرات الدوائية الضارة للأدوية المضادة للذهان

Type	Manifestations	Mechanism
Autonomic nervous system	Loss of accommodation, dry mouth, difficulty urinating, constipation	Muscarinic cholinceptor blockade
	Orthostatic hypotension, impotence, failure to ejaculate	α -Adrenoceptor blockade
Central nervous system	Parkinson syndrome, akathisia, dystonias	Dopamine-receptor blockade
	Tardive dyskinesia	Supersensitivity of dopamine receptors
	Toxic-confusional state	Muscarinic blockade
Endocrine system	Amenorrhoea-galactorrhea, infertility, impotence	Dopamine-receptor blockade resulting in hyperprolactinemia
Other	Weight gain	Possibly combined H ₁ and 5-HT ₂ blockade

باهتمام كبير. ولأن هذا كان يُعتقد أنه يشير إلى زيادة خطر الإصابة بـ QTc أو QT من بين أحدث مضادات الذهان، حظيت إطالة فترة باضطرابات نظم القلب الخطيرة، فقد تم إرفاق تحذيرات بالزيراسيدون والكويتيابين. ومع ذلك، لا يوجد دليل على أن هذا قد أدى بالفعل إلى زيادة حدوث اضطرابات نظم القلب.

ترتبط مضادات الذهان غير التقليدية أيضًا بمتلازمة التمثيل الغذائي التي قد تزيد من خطر الإصابة بأمراض الشريان التاجي والسكتة الدماغية وارتفاع ضغط الدم.

CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIPSYCHOTIC AGENTS

دواعي الإستعمال

أ. المؤشرات النفسية

الفصام هو المؤشر الأساسي لاستخدام مضادات الذهان. ومع ذلك، في العقد الماضي، طغي استخدام مضادات الذهان في علاج والاكتئاب الذهاني، والاكتئاب المقاوم للعلاج على استخدامها (BD1) اضطرابات المزاج مثل الاضطراب ثنائي القطب من النوع الأول. في علاج الفصام

إن أفضل علاج للأشكال المتخشفة من الفصام هو تناول البنزوديازيبينات عن طريق الوريد. وقد تكون هناك حاجة إلى أدوية مضادة للذهان لعلاج المكونات الذهانية لهذا الشكل من المرض بعد انتهاء التخشب، وتظل هذه الأدوية هي الركيزة الأساسية لعلاج هذه الحالة. ومن المؤسف أن العديد من المرضى لا يستجيبون للعلاج، ولا يستجيب أي منهم تقريبًا بشكل كامل للعلاج.

تُستخدم الأدوية المضادة للذهان أيضًا لعلاج الاضطرابات الفصامية العاطفية، التي تشترك في خصائص كل من الفصام والاضطرابات العاطفية. ولم يتم إثبات أي اختلاف جوهري بين هذين التشخيصين بشكل موثوق. ومن المرجح أنهما جزء من استمرارية مع الاضطراب الذهاني ثنائي القطب. تتطلب الجوانب الذهانية للمرض العلاج بالأدوية المضادة للذهان، والتي يمكن استخدامها مع أدوية أخرى مثل مضادات الاكتئاب أو الليثيوم أو حمض الفالبرويك

تتطلب المرحلة الهوسية في الاضطراب العاطفي ثنائي القطب غالبًا العلاج بمضادات الذهان، على الرغم من أن الليثيوم أو حمض الفالبرويك مع البنزوديازيبينات عالية الفعالية (مثل لورازيبام أو كلونازيبام) قد يكون كافيًا في الحالات الأخف. تدعم التجارب التي أجريت على مرضى الاضطراب العاطفي ثنائي القطب فعالية العلاج الأحادي بمضادات الذهان من الجيل الثاني في المرحلة الحادة (حتى 4 أسابيع) من الهوس. بالإضافة إلى ذلك، تمت الموافقة على العديد من مضادات الذهان من الجيل الثاني في العلاج الصيانة، للاضطراب الثنائي القطب. تبدو أكثر فعالية في منع الهوس من منع الاكتئاب. مع تراجع الهوس، يمكن سحب الدواء المضاد للذهان على الرغم من أن العلاج الصيانة بمضادات الذهان غير التقليدية أصبح أكثر شيوعًا. يمكن أيضًا إدارة الحالات المثارة غير الهوسية بمضادات الذهان، غالبًا بالاشتراك مع البنزوديازيبين

إن استخدام مضادات الذهان بشكل متزايد هو في العلاج الأحادي للاكتئاب ثنائي القطب والاستخدام الإضافي لمضادات الذهان مع مضادات الاكتئاب في علاج الاكتئاب أحادي القطب. وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية الآن على العديد من مضادات الذهان في إدارة الاكتئاب ثنائي القطب بما في ذلك كويتيابين ولوراسيدون وكاربرازين ولوميتيبيرون وأولانزابين (في تركيبة مركبة مع الفلوكسيتين). ويبدو أن مضادات الذهان أكثر فعالية بشكل ثابت من مضادات الاكتئاب في علاج الاكتئاب ثنائي القطب كما أنها لا تزيد من خطر التسبب في الهوس أو زيادة تواتر الدورة ثنائية القطب. وعلى نحو مماثل، تمت الموافقة الآن على العديد من مضادات الذهان، بما في ذلك أريبيرازول وكويتيابين وبريكسبيريازول وأولانزابين (مع الفلوكسيتين)، في العلاج الإضافي للاكتئاب أحادي القطب على الرغم من أن العديد من الأدوية تُستخدم مع مضادات الاكتئاب في العلاج الإضافي للاكتئاب الشديد، فإن مضادات الذهان هي الفئة الوحيدة من الأدوية التي تم تقييمها رسميًا للحصول على موافقة إدارة الغذاء والدواء لهذا الغرض. الأعراض المتبقية والشفاء الجزئي شائعان، مع إظهار مضادات الذهان فائدة ثابتة في تحسين الاستجابة الكلية لمضادات الاكتئاب

تمت الموافقة على بعض مضادات الذهان العضلية للسيطرة على الانفعالات المرتبطة بالاضطراب ثنائي القطب والفصام. وقد استخدمت مضادات الذهان مثل هالوبيريدول منذ فترة طويلة في وحدة العناية المركزة لإدارة الانفعالات لدى المرضى المصابين

بالهذيان وما بعد الجراحة. وقد ثبت أن الأشكال العضلية من زيراسيدون وأولانزابين وأريبيرازول تعمل على تحسين الانفعالات في غضون ساعة إلى ساعتين، مع ظهور أعراض خارج هرمية أقل من العوامل النموذجية مثل هالوبيريدول. البديل لمضادات الذهان، والذي تمت الموافقة عليه الآن أيضًا لإدارة الانفعالات في الاضطراب ثنائي القطب والفصام، هو نظير تحت اللسان للإيتوميدات ديكسميديتوميدات. يستخدم الإيتوميدات منذ فترة طويلة كمخدر، والديكسميديتوميدات عبارة عن غشاء تحت اللسان يمكن إعطاؤه لمضادات الذهان الحادة. وقد EPS كبديل أو مضاد للذهان عن طريق الفم أو عن طريق العضل. لا يحمل ديكسميديتوميدات مخاطر كان التهذئة وجفاف الفم من الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا في التجارب السريرية.

تشمل المؤشرات الأخرى لاستخدام مضادات الذهان متلازمة توريت وربما اضطراب السلوك لدى مرضى الزهايمر. ومع ذلك، فإن التجارب التي أجريت على مضادات الذهان في إدارة الأعراض السلوكية لدى مرضى الخرف لم تثبت فعاليتها بشكل عام. علاوة على ذلك، ارتبطت مضادات الذهان من الجيل الثاني وكذلك بعض مضادات الذهان من الجيل الأول بزيادة معدل الوفيات لدى هؤلاء المرضى. لا يُنصح باستخدام مضادات الذهان لعلاج متلازمات الانسحاب المختلفة، على سبيل المثال، انسحاب المواد الأفيونية. في جرعات صغيرة، تم الترويج للأدوية المضادة للذهان (خطأ) لتخفيف القلق المرتبط بالاضطرابات العاطفية البسيطة. المهدئات المضادة للقلق (انظر الفصل 22) مفضلة من حيث السلامة والقبول للمرضى.

تمثل الأعراض الذهانية المرتبطة بمرض باركنسون تحديًا سريريًا. يمكن للأدوية مثل ليفودوبا التي تعالج أعراض مرض باركنسون أن تؤدي أيضًا إلى تفاقم الأعراض الذهانية. وبالمثل، يمكن لمضادات الذهان التي يمكنها علاج الأعراض الذهانية أن تؤدي إلى تفاقم الأعراض الأخرى لمرض باركنسون بشكل كبير. في عام 2016، تمت الموافقة على نوع جديد من مضادات الذهان لعلاج الذهان في مرض باركنسون.

يجري حاليًا EPS. بيمافانسين هو منشط عكسي انتقائي للسيروتونين. وبالتالي، فهو لا يمتلك خصائص مضادة للدوبامين ولا يرتبط بـ البحث في بيمافانسين كعلاج مساعد في مرض انفصام الشخصية.

قد يشكل الانفعال واضطراب التحكم في السلوك لدى مرضى اضطرابات طيف التوحد تحديًا كبيرًا لمقدمي الرعاية والمرضى على حد سواء. وقد تمت الموافقة على عقارين مضادين للذهان، هما الريبيريديون والأريبيرازول، لعلاج الانفعال لدى مرضى اضطرابات طيف التوحد. ومع ذلك، لا توجد أدوية معروفة لعلاج وتصحيح الأعراض الأساسية لاضطراب طيف التوحد.

ب. المؤشرات غير النفسية

تتمتع أغلب أدوية مضادات الذهان القديمة من الجيل الأول، باستثناء الثيوريدازين، بتأثير قوي مضاد للقيء. ويعود هذا التأثير إلى حصار مستقبلات الدوبامين، سواء مركزيًا (في منطقة تحفيز المستقبلات الكيميائية في النخاع) أو محيطيًا (على المستقبلات في المعدة). ويتم الترويج لبعض الأدوية، مثل بروكلوربيرازين وبنزوكوين أميد، باعتبارها مضادات للقيء فقط.

تتمتع الفينوثيازينات ذات السلاسل الجانبية الأقصر بتأثير كبير في حجب مستقبلات الهيستامين 1، وقد استُخدمت لتخفيف الحكّة أو، في حالة بروميثازين، كمهدئات قبل الجراحة. يستخدم البيوتيروفينون دروبيريديول بالاشتراك مع الفنتانيل الأفيوني في التخدير

المرتبطة بالجرعة، وقد تم سحبه من بعض الأسواق. يتم وصف استخدام هذه QT العصبي. يرتبط درويبريدول بخطر إطالة فترة الأدوية في ممارسة التخدير في الفصل 25

اختيار الدواء

إن الاختيار بين الأدوية المضادة للذهان يعتمد في الأساس على الاختلافات في الآثار السلبية والاختلافات المحتملة في الفعالية وبالإضافة إلى ذلك، فإن التكلفة وتوافر عقار معين في صيغ الأدوية تؤثر أيضاً على اختيار عقار مضاد للذهان معين. ولأن استخدام العقاقير القديمة لا يزال شائعاً، وخاصة بين المرضى الذين يعالجون في القطاع العام، فإن معرفة مثل هذه العقاقير مثل الكلوربيرومازين والهالوبريدول تظل ذات أهمية. وبالتالي، ينبغي للمرء أن يكون على دراية بعنصر واحد من كل من العائلات الفرعية الثلاث، للفينوثيازينات، وعنصر من مجموعة الثيوكسانثين والبيوتيروفينون، وجميع المركبات الأحدث. كلوزابين، وريسبيريدون، وأولانزابين وكويتيابين، وزيراسيدون، ولوراسيدون، وإيلوبيريدون، وأسيناين، وكاربيرازين، ولوميتيبيرون، وأريبيرازول. وقد يكون لكل منها مزايا خاصة لمرضى مختارين. ويرد في الجدول 3-29 مجموعة تمثيلية من الأدوية المضادة للذهان

الجدول 3-29

بعض الأدوية المضادة للذهان النموذجية

Drug Class	Drug	Advantages	Disadvantages
Phenothiazines			

Aliphatic	Chlorpromazine ³⁴	Generic, inexpensive	Many adverse effects, especially autonomic
Piperidine	Thioridazine ³⁵	Slight extrapyramidal syndrome; generic	800 mg/d limit; no parenteral form; cardiotoxicity
Piperazine	Fluphenazine ³⁶	Depot form also available (enanthate, decanoate)	Possible increased tardive dyskinesia
Thioxanthene	Thiothixene	Parenteral form also available; possible decreased tardive dyskinesia	Uncertain
Butyrophenone	Haloperidol	Parenteral form also available; generic	Severe extrapyramidal syndrome
Dibenzoxazepine	Loxapine	Possible no weight gain	Uncertain
Dibenzodiazepine	Clozapine	May benefit treatment-resistant patients; little extrapyramidal toxicity	May cause agranulocytosis in up to 2% of patients; dose-related lowering of seizure threshold
Benzisoxazole	Risperidone	Broad efficacy; little or no extrapyramidal system dysfunction at low doses	Extrapyramidal system dysfunction and hypotension with higher doses
Thienobenzodiazepine	Olanzapine	Effective against negative as well as positive symptoms; little or no extrapyramidal system dysfunction	Weight gain; dose-related lowering of seizure threshold
Dibenzothiazepine	Quetiapine	Similar to olanzapine; perhaps less weight gain	May require high doses if there is associated hypotension; short t _{1/2} and twice-daily dosing
Dihydroindolone	Ziprasidone	Perhaps less weight gain than clozapine, parenteral form available	QTc prolongation

³⁴ Other aliphatic phenothiazines: promazine, triflupromazine.

³⁵ Other piperidine phenothiazines: piperacetazine, mesoridazine.

³⁶ Other piperazine phenothiazines: acetophenazine, [perphenazine](#), carphenazine, [prochlorperazine](#), [trifluoperazine](#).

For approximately 70% of patients with schizophrenia, and probably for a similar proportion of patients with bipolar disorder with psychotic features, first- and second-generation antipsychotic drugs are of equal efficacy for treating positive symptoms. However, the evidence favors second-generation drugs for benefit for negative symptoms and cognition, for diminished risk of tardive dyskinesia and other forms of EPS, and for lesser increases in

Dihydrocarbostyryl

Aripiprazole

Lower weight gain liability, long half-life, novel mechanism potential

Uncertain, novel toxicities possible

مستويات البرولاكتين

تنتج بعض أدوية الجيل الثاني المضادة للذهان زيادة في الوزن وزيادة في نسبة الدهون أكثر من بعض أدوية الجيل الأول. يصاب نسبة صغيرة من المرضى بداء السكري، وغالبًا ما يُرى ذلك مع كلوزابين وأولانزابين. يعد زيراسيدون دواء الجيل الثاني الذي يسبب أقل زيادة في الوزن. عادةً ما تنتج ريسبيريدون ولوراسيدون وبريكسيبرازول وبالبيبريدون وأريبيبرازول زيادات صغيرة في الوزن والدهون يتمتع أسينايبين وكويتيايبين بتأثير متوسط. غالبًا ما يؤدي كلوزابين وأولانزابين إلى زيادات كبيرة في الوزن والدهون. وبالتالي، يجب اعتبار هذه الأدوية أدوية من الخط الثاني ما لم يكن هناك مؤشر محدد. هذا هو الحال مع كلوزابين، والذي يكون فعالاً بجرعات عالية (300-مجم / يوم) في غالبية المرضى المصابين بالفصام المقاوم للأدوية الأخرى، بشرط استمرار العلاج لمدة تصل إلى 6 أشهر. تشير 900 تقارير الحالات والعديد من التجارب السريرية إلى أن الجرعات العالية من عقار أولانزابين، أي جرعات تتراوح بين 30 و45 مجم/يوم قد تكون فعالة أيضًا في علاج الفصام المقاوم للعلاج عند تناولها على مدى فترة ستة أشهر. يُعد عقار كلوزابين العقار الوحيد من الجيل الثاني المضاد للذهان المعتمد لتقليل خطر الانتحار لدى المرضى الذين لديهم تاريخ من الفصام. يجب تقييم المرضى المصابين بالفصام الذين حاولوا الانتحار بشكل يهدد حياتهم بشكل جدي من أجل التحول إلى عقار كلوزابين.

وقد أظهرت بعض التجارب أن الأدوية المضادة للذهان الجديدة أكثر فعالية من الأدوية القديمة في علاج الأعراض السلبية. وربما، يستجيب الشكل الذهاني المزدهر للمرض المصحوب بسلوك لا يمكن السيطرة عليه بشكل جيد لجميع مضادات الذهان القوية، ولكن لا يزال يتم علاجه في كثير من الأحيان بالأدوية القديمة التي تقدم تركيبات عضلية للعلاج الحاد والمزمن. وعلاوة على ذلك وتظهر EPS. تساهم التكلفة المنخفضة للأدوية القديمة في استخدامها على نطاق واسع على الرغم من خطر الآثار الضارة الناجمة عن العديد من الأدوية المضادة للذهان الحديثة، بما في ذلك كلوزابين وريسبيريدون وأولانزابين، تفوقًا على هالوبيريدول من حيث الاستجابة الإجمالية في بعض التجارب الخاضعة للرقابة. وهناك حاجة إلى مزيد من الدراسات المقارنة مع أريبيبرازول لتقييم فعاليته النسبية. وعلاوة على ذلك، فإن ملف الآثار الضارة المتفوق للعوامل الجديدة وانخفاض خطر خلل الحركة المتأخر إلى غيابه يشير إلى، أن هذه الأدوية يجب أن توفر خط العلاج الأول. أصبحت الأشكال العامة للعديد من أدوية الجيل الثاني، بما في ذلك كلوزابين وأولانزابين، وأريبيبرازول، وريسبيريدون، وكويتيايبين، متاحة الآن، وأصبحت تكلفة هذه الأدوية أقل أهمية بكثير مما كانت عليه في السابق.

إن أفضل دليل لاختيار الدواء المناسب لكل مريض هو تاريخ المريض فيما يتصل بردود أفعاله السابقة تجاه الأدوية. وفي الوقت الحاضر، يقتصر استخدام عقار كلوزابين على هؤلاء المرضى الذين فشلوا في الاستجابة لجرعات كبيرة من الأدوية المضادة للذهان التقليدية. كما أن نقص الكريات البيضاء والنوبات المرتبطة بهذا العقار تمنع استخدامه على نطاق واسع. وقد ساهم تحسن ملف الآثار الجانبية للريسبيريدون (مقارنة بملف الهالوبيريدول) عند جرعات 6 ملغ/يوم أو أقل وانخفاض خطر الإصابة بالخلل الحركي المتأخر على ما يبدو في انتشار استخدامه على نطاق واسع. وقد يكون خطر أولانزابين وكويتيايبين أقل، كما حققا انتشاراً واسعاً. وفي وقت كتابة هذا المقال، يعد عقار أريبيبرازول أكثر مضادات الذهان من الجيل الثاني شيوعاً في الولايات المتحدة بسبب ملف الآثار الجانبية المواتية نسبياً والتسويق العدواني.

الجرعة

إن نطاق الجرعات الفعالة بين مختلف الأدوية المضادة للذهان واسع. والهوامش العلاجية كبيرة. فعند الجرعات المناسبة، تكون الأدوية المضادة للذهان . باستثناء الكلوزابين وربما الأولانزابين . ذات فعالية متساوية في مجموعات مختارة على نطاق واسع من المرضى. ولكن بعض المرضى الذين يفشلون في الاستجابة لدواء واحد قد يستجيبون لدواء آخر؛ ولهذا السبب قد يكون من الضروري تجربة عدة أدوية للعثور على الدواء الأكثر فعالية لكل مريض على حدة. ويصبح المرضى الذين أصبحوا مقاومين لاثنين أو ثلاثة من الأدوية المضادة للذهان التي تعطى بجرعات كبيرة مرشحين للعلاج بالكلوزابين أو الأولانزابين بجرعات عالية. ويستجيب لهذه الأدوية ما بين ثلاثين إلى خمسين في المائة من المرضى الذين كانوا مقاومين في السابق للجرعات القياسية من الأدوية المضادة للذهان الأخرى. وفي مثل هذه الحالات، قد يكون الخطر المتزايد للكلوزابين مبرراً تماماً

.تظهر في الجدول 4-29 بعض العلاقات بين الجرعات المختلفة للأدوية المضادة للذهان، فضلاً عن النطاقات العلاجية المحتملة

الجدول 4-29

.العلاقة بين جرعات مضادات الذهان

	Minimum Effective Therapeutic Dose (mg)	Usual Range of Daily Doses (mg)
Chlorpromazine	100	100–1000
Thioridazine	100	100–800
Trifluoperazine	5	5–60
Perphenazine	10	8–64
Fluphenazine	2	2–60
Thiothixene	2	2–120
Haloperidol	2	2–60
Loxapine	10	20–160
Molindone	10	20–200
Clozapine	50	300–600
Cariprazine	1.5	1.5–4.5
Olanzapine	5	10–30
Quetiapine	150	150–800
Risperidone	4	4–16
Ziprasidone	40	80–160
Aripiprazole	10	10–30
Lumateperone	42	42

المستحضرات الوريدية

تتوفر أشكال حقنية جيدة التحمل من العقاقير القديمة عالية الفعالية هالوبيريديول وفلوفينازين للبدء السريع في العلاج وكذلك لعلاج الصيانة في المرضى غير الملتزمين. ونظرًا لأن العقاقير التي يتم إعطاؤها عن طريق الحقن قد يكون لها توافر حيوي أكبر بكثير من الأشكال الفموية، فيجب أن تكون الجرعات جزءًا ضئيلاً فقط مما قد يتم إعطاؤه عن طريق الفم، ويجب الرجوع إلى أدبيات الشركة المصنعة. يعد ديكانات الفلوفينازين وديكانوات الهالوبيريديول مناسبين لعلاج الصيانة الوريدية طويل الأمد للمرضى الذين لا يستطيعون أو لا يرغبون في تناول الأدوية عن طريق الفم. بالإضافة إلى ذلك، تتوفر الآن مضادات الالتهاب الحديثة طويلة المفعول، من الجيل الثاني، بما في ذلك تركيبات الريسبيريدون وأولانزابين وأريبيرازول وبالبيريدون. بالنسبة لبعض المرضى (LAI) القابلة للحقن للأحداث أكثر تحملاً من العقاقير القديمة القابلة للحقن LAI قد تكون أدوية

جداول الجرعات

، غالبًا ما تُعطى الأدوية المضادة للذهان في جرعات يومية مقسمة، مع زيادة الجرعة إلى الجرعة الفعالة. تُعطى بعض الأدوية الأخرى مثل لوميتيبرون، مرة واحدة يوميًا بينما يقوم العديد من الأطباء بإعطاء جرعات من الأدوية المهدئة مثل كويتيبين أو أولانزابين في الليل بشكل أساسي. يجب تجربة الحد الأدنى من نطاق الجرعة في الجدول 4-29 لعدة أسابيع على الأقل. بعد تحديد الجرعة اليومية الفعالة لكل مريض على حدة، يمكن إعطاء الجرعات بشكل أقل تكرارًا. يمكن إعطاء جرعات مرة واحدة يوميًا، عادةً في الليل، للعديد من المرضى أثناء العلاج الصيانة المزمن. يؤدي تبسيط جداول الجرعات إلى الالتزام بشكل أفضل

علاج الصيانة

قد يتعافى عدد قليل للغاية من مرضى الفصام من نوبة حادة ولا يحتاجون إلى مزيد من العلاج الدوائي لفترات طويلة. وفي أغلب الحالات، يكون الاختيار بين زيادة الجرعات "حسب الحاجة" أو إضافة أدوية أخرى لتفانم الحالة مقابل العلاج المستمر بالجرعة العلاجية الكاملة. ويعتمد الاختيار على عوامل اجتماعية مثل توافر أفراد الأسرة أو الأصدقاء الذين يعرفون الأعراض المبكرة للانتكاس وسهولة الوصول إلى الرعاية

تركيبات الأدوية

، إن الجمع بين الأدوية المضادة للذهان يربك تقييم فعالية الأدوية المستخدمة. ولكن استخدام التركيبات أمر منتشر على نطاق واسع مع ظهور المزيد من البيانات التجريبية التي تدعم مثل هذه الممارسات. وكثيراً ما تستخدم مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، أو في مع العوامل المضادة للذهان لعلاج أعراض الاكتئاب التي، (SSRIs) أغلب الأحيان مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية هو مكمل مفيد (ECT) تعقد مرض الفصام. والواقع أن الأدلة على فائدة هذا التعدد الدوائي ضئيلة. والعلاج بالصدمات الكهربائية المضادة للذهان، ليس فقط لعلاج أعراض المزاج، بل أيضاً للسيطرة الإيجابية على الأعراض. ويمكن للعلاج بالصدمات الكهربائية أن يزيد من فعالية عقار كلوزابين عندما تكون الجرعات القصوى من عقار كلوزابين غير فعالة. وعلى النقيض من ذلك، فإن إضافة عقار الريسبيريدون إلى عقار كلوزابين ليست مفيدة. وأحياناً يضاف الليثيوم أو حمض الفالبرويك إلى العوامل المضادة للذهان مما يعود بالفائدة على المرضى الذين لا يستجيبون للأدوية الأخيرة وحدها. هناك بعض الأدلة على أن عقار لاموتريجين أكثر فعالية من أي من مثبتات الحالة المزاجية الأخرى لهذا المؤشر (انظر أدناه). ومن غير المؤكد ما إذا كانت حالات العلاج المركب الناجحة تمثل

حالات تشخيصية خاطئة للهوس أو الاضطراب الفصامي العاطفي. وقد تكون البنزوديازيبينات مفيدة للمرضى الذين يعانون من أعراض القلق أو الأرق التي لا يمكن السيطرة عليها بمضادات الذهان.

الآثار الجانبية

معظم التأثيرات غير المرغوبة للأدوية المضادة للذهان هي امتدادات لتأثيراتها الدوائية المعروفة (انظر الجدولين 1-29 و 2-29)، ولكن بعض التأثيرات ذات طبيعة حساسية، وبعضها فردي.

A. التأثيرات السلوكية

إن الأدوية المضادة للذهان التقليدية القديمة غير سارة في تناولها. ويتوقف العديد من المرضى عن تناول هذه الأدوية بسبب الآثار الجانبية، والتي يمكن التخفيف منها بإعطاء جرعات صغيرة أثناء النهار والجزء الأكبر منها قبل النوم. وعادة ما تستجيب "الاكتئاب الكاذب" الذي قد يكون بسبب عدم القدرة على الحركة بسبب الأدوية للعلاج الحذر باستخدام أدوية مضادة لمرض باركنسون. وقد تكون حالات الاكتئاب الكاذب الأخرى ناجمة عن جرعات أعلى من اللازم في مريض تحسنت حالته جزئيًا، وفي هذه الحالة قد يؤدي تقليل الجرعة إلى تخفيف الأعراض. وقد تحدث حالات ارتباك سامة مع جرعات عالية جدًا من الأدوية التي لها تأثيرات مضادة للمسكارين.

B. التأثيرات العصبية

تشمل التفاعلات خارج الهرمية التي تحدث في وقت مبكر أثناء العلاج بالعوامل القديمة متلازمة باركنسون النموذجية، والقلق الشديد (عدم القدرة على التحكم في الحركة)، والتفاعلات التوتيرية الحادة (التشنج الخلفي أو التواء العمود الفقري). يمكن علاج مرض باركنسون، عند الضرورة، بالأدوية التقليدية المضادة لمرض باركنسون من النوع المضاد للمسكارين أو، في حالات نادرة، بالأمانتادين (لا ينبغي استخدام ليفودوبا مطلقًا في هؤلاء المرضى). قد يكون مرض باركنسون محدودًا ذاتيًا، لذلك يجب محاولة إيقاف الأدوية المضادة لمرض باركنسون كل 3-4 أشهر. تستجيب أيضًا حالات القلق الشديد والتفاعلات التوتيرية لمثل هذا العلاج، لكن العديد من الأطباء السريريين يفضلون استخدام مضاد هيستامين مهدئ له خصائص مضادة للكولين، على سبيل المثال، ديفينهيدرامين والذي يمكن إعطاؤه إما عن طريق الحقن أو عن طريق الفم.

إن خلل الحركة المتأخر، كما يوحي الاسم، هو متلازمة تحدث متأخرًا من الحركات غير الطبيعية. وهو أهم تأثير غير مرغوب فيه للأدوية المضادة للذهان. وقد اقترح البعض أن سببه هو نقص كوليني نسبي ثانوي لفرط حساسية مستقبلات الدوبامين في البطين الذنب. ويختلف انتشاره بشكل كبير، ولكن من المقدر أن خلل الحركة المتأخر قد حدث في 20-40% من المرضى الذين عولجوا بشكل مزمن قبل إدخال مضادات الذهان غير التقليدية الأحدث. والتعرف المبكر مهم، لأن الحالات المتقدمة قد يكون من الصعب علاجها. ويمكن تحويل أي مريض يعاني من خلل الحركة المتأخر ويعالج بدواء مضاد للذهان من الجيل الأول أو ربما ريسبيردون أو بالبيريدون إلى كويتيابين أو كلوزابين، وهما من الأدوية من الجيل الثاني التي لديها أقل احتمالية للتسبب في خلل الحركة المتأخر. يتفق

معظم الخبراء على أن الخطوة الأولى يجب أن تكون التوقف عن تناول مضادات الالتهاب أو تقليل جرعاتها ببطء أو التحول إلى، أحد الأدوية غير التقليدية الأحدث. وتتمثل الخطوة المنطقية الثانية في التخلص من جميع الأدوية ذات التأثير المضاد للكولين وخاصة أدوية علاج مرض باركنسون ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. وكثيراً ما تكون هاتان الخطوتان كافيتين لإحداث تحسن.

فالبينازين، لعلاج خلل الحركة، (VMAT2) في عام 2017، تمت الموافقة على أول مثبط لناقل أحادي الأمين الحويصلي من النوع 2 بشكل انتقائي بالناقل لتقليل VMAT2 ثانٍ في عام 2018. ترتبط مثبطات VMAT2 المتأخر. وانضم إليه ديويتيرابينازين، وهو عامل الدوبامين لإطلاقه بطريقة عكسية. يُعتقد أن خلل الحركة المتأخر هو نتيجة لفرط حساسية الدوبامين بعد المشبك، ومثبطات أكثر انتقائية للدوبامين من أحادي الأمين الأخرى. في التجارب السريرية التي أدت إلى موافقة إدارة الغذاء والدواء، تم تصنيف VMAT2 ما بين 40% و 60% من المرضى على أنهم تحسّنوا كثيراً أو كثيراً في خلل الحركة المتأخر. الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لفالبينازين وديوتيرابينازين هي التعب والنعاس والصداع. كما تم الإبلاغ عن حدوث آثار جانبية في الجهاز الهضمي واضطرابات الحركة مع مثبطات. مع كل من فالبينازين وديوتيرابينازين QT وفي حالات أقل شيوعاً، تم الإبلاغ أيضاً عن إطالة فترة VMAT2.

على الرغم من أن النوبات تعتبر من مضاعفات علاج الكوربيرومازين، إلا أنها نادرة للغاية مع الأدوية القديمة عالية الفعالية بحيث لا تستحق الكثير من الاهتمام. ومع ذلك، قد تحدث نوبات جديدة في 2-5% من المرضى الذين عولجوا بالكوربازين. إن استخدام مضاد للاختلاج قادر على السيطرة على النوبات في معظم الحالات

c. تأثيرات الجهاز العصبي اللاإرادي

إن أغلب المرضى قادرون على تحمل التأثيرات الضارة المضادة للمسكارين الناتجة عن الأدوية المضادة للذهان. أما أولئك الذين يعانون من الانزعاج الشديد أو الذين يعانون من احتباس البول أو أعراض حادة أخرى فيمكن تحويلهم إلى عقار لا يحتوي على تأثير مضاد للمسكارين بشكل ملحوظ. أما انخفاض ضغط الدم الانتصابي أو ضعف القذف. وهما من المضاعفات الشائعة للعلاج بالكوربيرومازين أو الميزوريدازين. فيجب علاجهما بالتحول إلى عقاقير ذات تأثيرات أقل وضوحاً في حجب مستقبلات الأدرينالين

d. التأثيرات الأيضية والغدد الصماء

زيادة الوزن شائعة جداً، وخاصةً مع الكوربازين والأولانزابين، وتتطلب مراقبة تناول الطعام، وخاصة الكربوهيدرات. قد يحدث ارتفاع في سكر الدم، ولكن ما إذا كان ذلك نتيجة ثانوية لزيادة الوزن أو مقاومة الأنسولين أو لآليات أخرى، فهذا لا يزال يحتاج إلى توضيح. قد يحدث ارتفاع في شحميات الدم. يجب أن يشمل علاج زيادة الوزن ومقاومة الأنسولين وزيادة الدهون مراقبة A1C الوزن في كل زيارة وقياس سكر الدم أثناء الصيام والدهون على فترات تتراوح من 3 إلى 6 أشهر. قد يكون قياس الهيموجلوبين مفيداً عندما يكون من المستحيل التأكد من الحصول على سكر الدم أثناء الصيام. تم الإبلاغ عن الحمض الكيتوني السكري في حالات أقل من 35 في عينات الصيام. تشير المستويات الأعلى من ذلك إلى زيادة خطر HDL: قليلة. يجب أن تكون نسبة الدهون الثلاثية الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية التصلبية

يؤدي ارتفاع مستوى هرمون البرولاكتين في الدم عند النساء إلى متلازمة انقطاع الطمث وقلة إفراز الحليب والعقم؛ وقد يؤدي ذلك عند الرجال إلى فقدان الرغبة الجنسية والعجز الجنسي والعقم. وقد يؤدي ارتفاع مستوى هرمون البرولاكتين في الدم إلى هشاشة العظام، وخاصة عند النساء. وإذا لم يكن خفض الجرعة ضروريًا، أو كان غير فعال في التحكم في هذا النمط، فقد يكون من الضروري التحول إلى عامل غير نمطي لا يرفع مستويات هرمون البرولاكتين، مثل أريبيبرازول

٤. التفاعلات السامة أو التحسسية

نادرًا ما تحدث حالات ندرة الكريات البيضاء واليرقان الركودي والطفح الجلدي عند استخدام الأدوية المضادة للذهان عالية الفعالية المستخدمة حاليًا.

- وعلى النقيض من العوامل المضادة للذهان الأخرى، فإن الكلوزابين يسبب ندرة المحببات في عدد صغير ولكن مهم من المرضى حوالي 1-2٪ من الذين عولجوا. يمكن أن يتطور هذا التأثير الخطير والمميت بسرعة، وعادة ما يكون ذلك بين الأسبوع السادس والثامن عشر من العلاج. ومن غير المعروف ما إذا كان يمثل رد فعل مناعي، ولكن يبدو أنه قابل للعكس عند التوقف عن تناول الدواء وبسبب خطر ندرة المحببات، فإن المرضى يجب على المرضى الذين يتناولون الكلوزابين إجراء تعداد دموي أسبوعي لمدة 6 أشهر الأولى من العلاج وكل 3 أسابيع بعد ذلك.

٥. المضاعفات العينية

تعتبر الرواسب في الأجزاء الأمامية من العين (القرنية والعدسة) من المضاعفات الشائعة لعلاج الكلوربرومازين. وقد تزيد من حدة العمليات الطبيعية لشيخوخة العدسة. ثيوريدازين هو الدواء المضاد للذهان الوحيد الذي يسبب رواسب في الشبكية، والتي قد تشبه في الحالات المتقدمة التهاب الشبكية الصباغي. ترتبط الرواسب عادة بـ "اصفرار" الرؤية. تم تحديد الجرعة اليومية القصوى من ثيوريدازين بـ 800 مجم / يوم

تقليل احتمالية حدوث هذه المضاعفات

g. السمية القلبية

والتي يمكن عكسها بسهولة T إن تناول ثيوريدازين بجرعات تتجاوز 300 ملغ يوميًا يرتبط دائمًا تقريبًا باضطرابات طفيفة في موجات، وترتبط الجرعات الزائدة من ثيوريدازين باضطرابات نظم القلب البطيني الرئيسية، مثل الالتواءات البطينية، وحصار التوصيل القلبي. والموت المفاجئ؛ وليس من المؤكد ما إذا كان ثيوريدازين يمكن أن يسبب نفس هذه الاضطرابات عند استخدامه بجرعات علاجية ونظرًا للتأثيرات الإضافية المحتملة المضادة للمسكارين والكويينيدين مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات المختلفة، فيجب الجمع QT بين ثيوريدازين والأدوية الأخيرة بحذر شديد فقط. ومن بين العوامل غير التقليدية، يحمل زيبراسيدون أكبر خطر لإطالة فترة أو 3 المضادة A بما في ذلك ثيوريدازين، وبيموزيد، وأدوية المجموعة 1، QT، وبالتالي لا ينبغي الجمع بينه وبين أدوية أخرى تطيل فترة لاضطرابات النظم. ويرتبط كلوزابين أحيانًا بالتهاب عضلة القلب ويجب التوقف عن تناوله إذا ظهر التهاب عضلة القلب. الموت المفاجئ بسبب عدم انتظام ضربات القلب أمر شائع في مرضى الفصام. ولا يرتبط الموت المفاجئ دائمًا بالأدوية، ولا توجد دراسات لا تفيد إلا إذا زادت القيم إلى أكثر من 500 ملي QTc تظهر بشكل قاطع زيادة المخاطر مع أدوية معينة. وقد ثبت أن مراقبة إطالة فترة ثانية، ويتجلى هذا في شرائط إيقاع متعددة أو دراسة مراقبة هولتر. أظهرت دراسة أجريت على 20000 مريض للزيبراسيدون مقابل أولانزابين زيادة ضئيلة أو معدومة في خطر حدوث الالتواءات القلبية أو الموت المفاجئ لدى المرضى الذين تم توزيعهم عشوائيًا على الزيبراسيدون.

h. الاستخدام أثناء الحمل؛ خلل التنسج

ورغم أن الأدوية المضادة للذهان تبدو آمنة نسبيًا أثناء الحمل، إلا أن زيادة طفيفة في خطر التشوهات الخلقية قد تغفلها هذه الدراسات. ولا بد من اتخاذ قرار فردي بشأن ما إذا كان ينبغي استخدام هذه الأدوية أثناء الحمل وما إذا كان ينبغي إجهاض الحمل الذي تعرض فيه الجنين بالفعل لهذه الأدوية. وإذا تمكنت المرأة الحامل من الاستغناء عن الأدوية المضادة للذهان أثناء الحمل، فإن هذا أمر مرغوب فيه بسبب تأثيرها على النواقل العصبية المشاركة في النمو العصبي.

١. متلازمة خبيثة للذهان

يحدث هذا الاضطراب الذي يهدد الحياة لدى المرضى الذين لديهم حساسية شديدة للتأثيرات خارج الهرمية للعوامل المضادة للذهان (انظر أيضًا الفصل 16). تتمثل الأعراض الأولية في تيبس العضلات بشكل ملحوظ. إذا تعطل التعرق، كما يحدث غالبًا أثناء العلاج بالأدوية المضادة للكولين، فقد يحدث ارتفاع في درجة الحرارة، وغالبًا ما يصل إلى مستويات خطيرة. قد يشير ارتفاع عدد الكريات البيضاء الناجم عن الإجهاد والحمل المرتفعة المصاحبة لهذا المتلازمة بشكل خاطئ إلى عملية معدية. غالبًا ما يكون هناك عدم استقرار في الجهاز العصبي اللاإرادي، مع تغير ضغط الدم ومعدل النبض

عادة ما تكون مستويات الكرياتين كيناز من النوع العضلي مرتفعة، مما يعكس تلف العضلات. ويعتقد أن هذه المتلازمة ناجمة عن حصار سريع للغاية لمستقبلات الدوبامين بعد المشبكية. يلي ذلك شكل حاد من متلازمة خارج هرمية. في وقت مبكر من مسار المرض، يكون العلاج القوي لمتلازمة خارج هرمية باستخدام أدوية مضادة لمرض باركنسون مفيدًا. غالبًا ما تكون مرخيات العضلات، وخاصة الديازيبام، مفيدة. تم الإبلاغ عن أن مرخيات العضلات الأخرى، مثل الدانترولين، أو منبهات الدوبامين، مثل بروموكريبتين مفيدة. إذا كان هناك حمى، فيجب تجربة التبريد بالتدابير البدنية. تم التعرف الآن على أشكال طفيفة مختلفة من هذه المتلازمة. يُشار إلى التحول إلى دواء غير نمطي بعد الشفاء

تفاعلات الأدوية

تنتج مضادات الذهان تفاعلات دوائية ديناميكية أكثر أهمية من التفاعلات الدوائية الحركية بسبب تأثيراتها المتعددة. وقد تحدث تأثيرات مضافة عندما يتم الجمع بين هذه الأدوية وأدوية أخرى لها تأثيرات مهدئة وتأثيرات حاصرة لمستقبلات ألفا الأدرينالية وتأثيرات مضادة للكولين و- بالنسبة للثيوريدازين والزيبراسيدون- تأثير شبيه بالكينيدين

تم الإبلاغ عن مجموعة متنوعة من التفاعلات الدوائية، ولكن لا يوجد أي منها ذو أهمية سريرية كبيرة

الجرعات الزائدة

نادرًا ما تكون حالات التسمم بالعوامل المضادة للذهان (على عكس مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات) مميتة، باستثناء تلك الناتجة عن الميزوريدازين والثيوريدازين (الذنان لم يعدا متوفرين في الولايات المتحدة). بشكل عام، يتطور النعاس إلى غيبوبة، مع فترة من التحريض.

قد تزداد الاستثارة العصبية العضلية وتتطور إلى تشنجات. تنقلص حدقة العين، وتقل ردود الفعل الوترية العميقة. انخفاض ضغط الدم وانخفاض حرارة الجسم هما القاعدة، على الرغم من أن الحمى قد تكون موجودة في وقت لاحق من الدورة. ترتبط التأثيرات للتسمم "ABCD" المميتة لميزوريدازين وثيوريدازين بتحريض عدم انتظام ضربات القلب البطيئ. يجب إعطاء المرضى العلاج المعتاد (انظر الفصل 58) وعلاجهم بشكل داعم. إن إدارة الجرعات الزائدة من ثيوريدازين وميزوريدازين، والتي تعقدها عدم انتظام ضربات القلب، مماثلة لإدارة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (انظر الفصل 30)

العلاج النفسي الاجتماعي والعلاج المعرفي

يحتاج مرضى الفصام إلى الدعم النفسي والاجتماعي القائم على أنشطة الحياة اليومية، بما في ذلك السكن والأنشطة الاجتماعية والعودة إلى المدرسة والحصول على المستوى الأمثل من العمل الذي قد يكونون قادرين عليه واستعادة التفاعلات الاجتماعية. ومن المؤسف أن التمويل المخصص لهذا المكون الحاسم من العلاج قد انخفض إلى أدنى حد في السنوات الأخيرة. وتشكل خدمات إدارة الحالة والعلاج جزءًا حيويًا من برنامج العلاج الذي ينبغي تقديمه لمرضى الفصام. ويحتاج مرضى الحلقة الأولى بشكل خاص إلى هذا الدعم لأنهم غالبًا ما ينكرون مرضهم ولا يلتزمون بالأدوية

وكما أشرنا في بداية هذا الفصل، فقد كان للأدوية المضادة للذهان تأثير كبير على العلاج النفسي. فأولاً، نجحت في تحويل الغالبية العظمى من المرضى من الإقامة الطويلة في المستشفيات إلى العلاج في المجتمع. وبالنسبة للعديد من المرضى، وفر هذا التحول لهم حياة أفضل في ظل ظروف أكثر إنسانية، وفي كثير من الحالات جعل الحياة ممكنة دون استخدام متكرر للقيود الجسدية. وبالنسبة للآخرين، فإن مأساة الوجود بلا هدف تُعد الآن واقعاً ملموساً في شوارع مجتمعاتنا بدلاً من المؤسسات العقلية.

وثانياً، أدت هذه العقاقير المضادة للذهان إلى تحول ملحوظ في التفكير النفسي نحو توجه أكثر بيولوجية. وبفضل الأبحاث التي حفزتها تأثيرات هذه العقاقير على مرض الفصام، أصبحنا الآن نعرف الكثير عن وظائف الجهاز العصبي المركزي وعلم الأدوية مقارنة بما كنا نعرفه قبل ظهور هذه العقاقير. ولكن على الرغم من الكثير من الأبحاث، فإن مرض الفصام يظل لغزاً علمياً وكرثة شخصية بالنسبة للمريض. ورغم أن أغلب مرضى الفصام يحصلون على قدر من الفائدة من هذه العقاقير. وفي بعض الحالات فائدة كبيرة. فإن أحداً منهم لا يتعافى منها.

LITHIUM, MOOD-STABILIZING DRUGS, & OTHER TREATMENT FOR BIPOLAR DISORDER

كان الاضطراب ثنائي القطب، الذي كان يُعرف ذات يوم بمرض الهوس الاكتئابي، يُعد اضطراباً ذهانياً مختلفاً عن الفصام في نهاية القرن التاسع عشر. وقبل ذلك، كان يُنظر إلى كل من هذين الاضطرابين باعتبارهما جزءاً من سلسلة متصلة. وتشير الأدلة اليوم إلى وجود تداخل عميق بين هذين الاضطرابين. ومع ذلك، هناك اختلافات مهمة من الناحية المرضية، وبعض العلاجات الدوائية فعالة بشكل مختلف في هذه الاضطرابات. ووفقاً للدليل التشخيصي والإحصائي للأمراض النفسية الرابع والخمسين، فإنهما كيانان مرضيان منفصلان بينما يستمر البحث في تحديد أبعاد هذه الأمراض وعلاماتها الجينية والبيولوجية الأخرى.

كان الليثيوم أول عامل أثبت فائدته في علاج المرحلة الهوسية من الاضطراب ثنائي القطب، ولم يكن أيضاً دواءً مضاداً للذهان ويُستخدم الليثيوم أحياناً كعلاج مساعد في علاج مرض الفصام. ولا يزال الليثيوم يُستخدم لعلاج المرض في المرحلة الحادة وكذلك للوقاية من نوبات الهوس والاكتئاب المتكررة.

أصبحت مجموعة من الأدوية التي تعمل على استقرار الحالة المزاجية، والتي تعمل أيضاً كمضادات للاختلاج، تستخدم على نطاق أوسع من الليثيوم. وتشمل هذه المجموعة الكاربامازيبين وحمض الفالبرويك لعلاج الهوس الحاد ومنع تكراره. وتمت الموافقة على عقار لاموتريجين لمنع تكرار الهوس. وتستخدم أحياناً عقاقير جابابنتين وأوكسكاربازيبين وتويراميت لعلاج الاضطراب ثنائي القطب، ولكن لم تتم الموافقة عليها من قبل إدارة الغذاء والدواء لهذا الاضطراب. وتمت الموافقة على عقار أريبيرازول وكلوريرومازين وأولانزابين وكويتيابين وريسبيريدون وزيراسيدون من قبل إدارة الغذاء والدواء لعلاج المرحلة الهوسية من الاضطراب ثنائي القطب. وتمت الموافقة على عقار أولانزابين بالإضافة إلى فلوكستين معاً وكويتيابين لعلاج الاكتئاب ثنائي القطب.

طبيعة الاضطراب العاطفي ثنائي القطب

يحدث الاضطراب العاطفي ثنائي القطب في 1-3% من السكان البالغين. وقد يبدأ في مرحلة الطفولة، ولكن يتم تشخيص معظم الحالات لأول مرة في العقد الثالث والرابع من العمر. الأعراض الرئيسية للاضطراب ثنائي القطب في المرحلة الهوسية هي المزاج المتوسع أو العصبي، وفرط النشاط، والاندفاع، وفقدان الكبح، وقلة الحاجة إلى النوم، والأفكار المتسارعة، والأعراض الذهانية في بعض المرضى (ولكن ليس كلهم)، وضعف الإدراك. الاكتئاب في مرضى الاضطراب ثنائي القطب مشابه ظاهرياً للاكتئاب الشديد، مع السمات الرئيسية هي المزاج المكتئب، والتغيرات اليومية، واضطرابات النوم، والقلق، وأحياناً الأعراض الذهانية. كما تُرى أعراض مختلطة بين الهوس والاكتئاب. المرضى الذين يعانون من الاضطراب ثنائي القطب معرضون لخطر الانتحار.

إن تسلسل وعدد وشدة نوبات الهوس والاكتئاب متغيرة إلى حد كبير. إن سبب تقلبات المزاج المميزة للاضطراب العاطفي ثنائي القطب غير معروف، على الرغم من أن غلبة النشاط المرتبط بالكاتيكولامين قد تكون موجودة. تميل الأدوية التي تزيد من هذا النشاط إلى تفاقم الهوس، في حين أن الأدوية التي تقلل من نشاط الدوبامين أو النورادرينالين تخفف الهوس. قد يكون الأستيل كولين أو الجلوتامات متورطين أيضاً. إن طبيعة التحول المفاجئ من الهوس إلى الاكتئاب الذي يعاني منه بعض المرضى غير مؤكدة. يحتوي الاضطراب ثنائي القطب على مكون عائلي قوي، وهناك أدلة وفيرة على أن الاضطراب ثنائي القطب يتم تحديده وراثياً.

إن العديد من الجينات التي تزيد من قابلية الإصابة بالاضطراب ثنائي القطب مشتركة مع مرض الفصام، ولكن يبدو أن بعض الجينات فريدة من نوعها لكل اضطراب. وقد أظهرت دراسات الارتباط على مستوى الجينوم للاضطراب ثنائي القطب الذهاني ارتباطاً متكرراً وقد أظهرت العديد من الجينات المرشحة ارتباطاً بالاضطراب ثنائي القطب مع السمات الذهانية. p13 وq8 بالكروموسومات 8 والنبروجولين 1، disruptedinschizophrenia1 (DISC1)، DAOA/G30، والفصام. وتشمل هذه الجينات الديسيندين، و

BASIC PHARMACOLOGY OF LITHIUM

استُخدم الليثيوم لأول مرة في العلاج في منتصف القرن التاسع عشر في علاج مرضى النقرس. كما استُخدم لفترة وجيزة كبديل لكوريد الصوديوم في علاج مرضى ارتفاع ضغط الدم في أربعينيات القرن العشرين، ولكن تم حظره بعد أن ثبت أنه سام للغاية ولا يمكن استخدامه دون مراقبة. في عام 1949، اكتشف كيد أن الليثيوم فعال للاضطراب ثنائي القطب، مما أدى إلى سلسلة من التجارب الخاضعة للرقابة التي أكدت فعاليته كعلاج وحيد للمرحلة الهوسية من الاضطراب ثنائي القطب.

حركية الدواء

الليثيوم عبارة عن كاتيون أحادي التكافؤ صغير الحجم. تم تلخيص حركيته الدوائية في الجدول 5-29

الجدول 5-29

الحركية الدوائية لليثيوم

Absorption	Virtually complete within 6–8 hours; peak plasma levels in 30 minutes to 2 hours
Distribution	In total body water; slow entry into intracellular compartment. Initial volume of distribution is 0.5 L/kg, rising to 0.7–0.9 L/kg; some sequestration in bone. No protein binding.
Metabolism	None
Excretion	Virtually entirely in urine. Lithium clearance about 20% of creatinine. Plasma half-life about 20 hours.
Target plasma concentration	0.6–1.4 mEq/L
Dosage	0.5 mEq/kg/d in divided doses

الديناميكية الدوائية

على الرغم من إجراء الكثير من التحقيقات، فإن الأساس الكيميائي الحيوي لعلاجات تثبيت الحالة المزاجية بما في ذلك الليثيوم ومثبتات الحالة المزاجية المضادة للاختلاج غير مفهوم بشكل واضح. يثبط الليثيوم بشكل مباشر مسارين لنقل الإشارة. فهو يثبط وهو بروتين كيناز، (GSK3) إشارات الإينوزيتول من خلال استنفاد الإينوزيتول داخل الخلايا ويمنع إنزيم جليكوجين سينثاز كيناز 3 متعدد الوظائف. إن إنزيم جليكوجين سينثاز كيناز 3 هو أحد مكونات مسارات الإشارات داخل الخلايا المتنوعة. وتشمل هذه ومسار، (BDNF) المسارات الإشارات عبر عامل النمو المشابه للأنسولين/الأنسولين، وعامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ يؤدي تثبيط إنزيم جليكوجين سينثاز كيناز 3 الناجم عن الليثيوم إلى تقليل فسفرة بيتا كاتينين، مما يسمح لبيتا كاتينين بالتراكم Wnt. والانتقال إلى النواة. وهناك، يسهل بيتا كاتينين نسخ مجموعة متنوعة من البروتينات. تعمل المسارات التي يتم تسهيلها عن طريق تراكم على تعديل عملية التمثيل الغذائي للطاقة، وتوفير الحماية العصبية، وزيادة اللدونة العصبية GSK3 عن طريق تثبيط β catenin

تدعم الدراسات التي أجريت على إنزيم بروليل أوليجوبيبتيديز وناقل ميواينوزيتول الصوديوم آلية استنفاد الإينوزيتول لعمل مثبت. ويمكنه زيادة التعبير الجيني من خلال تثبيط أسيتيل الهيستون GSK3 المزاج. قد يقلل حمض الفالبرويك بشكل غير مباشر من نشاط بواسطة GSK3 كما يثبط حمض الفالبرويك إشارات الإينوزيتول من خلال آلية استنفاد الإينوزيتول. لا يوجد دليل على تثبيط الكاربامازيبين، وهو مثبت مزاج ثانٍ مضاد للصرع. في المقابل، يغير هذا الدواء مورفولوجيا الخلايا العصبية من خلال آلية استنفاد

الإينوزيتول، كما هو الحال مع الليثيوم وحمض الفالبرويك. قد يكون لمثبتات المزاج أيضًا تأثيرات غير مباشرة على النواقل العصبية وإطلاقها.

A. التأثيرات على الإلكتروليتات ونقل الأيونات

$Na+Na+$ يرتبط الليثيوم ارتباطًا وثيقًا بالصوديوم في خصائصه. ويمكنه أن يحل محل الصوديوم في توليد إمكانات الفعل وفي تبادل $Na+Ca^{2+}$ أو مضخة $Na+K+ATPase$ لا يؤثر بشكل كبير على مبادل، ($\sim 1 \text{ mEq/L}$) عبر الغشاء. عند التركيزات العلاجية

B. التأثيرات على الرسل الثانويين

وقد تم إدراج بعض الإنزيمات المتأثرة بالليثيوم في الجدول 29-6. ومن أفضل التأثيرات المحددة لليثيوم تأثيره على فوسفات الإينوزيتول. وقد أظهرت الدراسات المبكرة لليثيوم تغيرات في مستويات فوسفات الإينوزيتول في المخ، ولكن أهمية هذه التغيرات لم وكما (DAG) وثنائي أسيل جلسرين (IP3) تكن موضع تقدير حتى تم اكتشاف الأدوار الثانية للرسولين من فوسفات الإينوزيتول 1،4،5 هو موضع في الفصل 2، فإن فوسفات الإينوزيتول وثنائي أسيل جلسرين هما رسولان ثانويان مهمان لكل من انتقال ألفا أدرينالييني والإنزيمات المهمة الأخرى في إعادة تدوير فوسفواينوزيتيدات (IMPase) ومسكاريني. كما يثبط الليثيوم أحادي فوسفات الإينوزيتول إلى IP1 (أحادي فوسفات الإينوزيتول) وتحويل IP1 (ثنائي فوسفات الإينوزيتول) إلى IP2 الغشاء بشكل طبيعي، بما في ذلك تحويل إينوزيتول (الشكل 29-4). يؤدي هذا الحظر إلى استنزاف الإينوزيتول الحر وفي النهاية فوسفاتيديلينيوسيتول 4،5 ثنائي الفوسفات بمرور الوقت، تتضاءل تأثيرات الناقلات على الخلية بالتناسب مع مقدار النشاط في DAG و IP3 وهو السلف الغشائي لـ (PIP2) يُفترض أن نشاط هذه المسارات يزداد بشكل ملحوظ أثناء نوبة الهوس. ومن المتوقع أن يؤدي العلاج PIP2 المسارات المعتمدة على بالليثيوم إلى تقليص النشاط في هذه الدوائر

الجدول 29-6

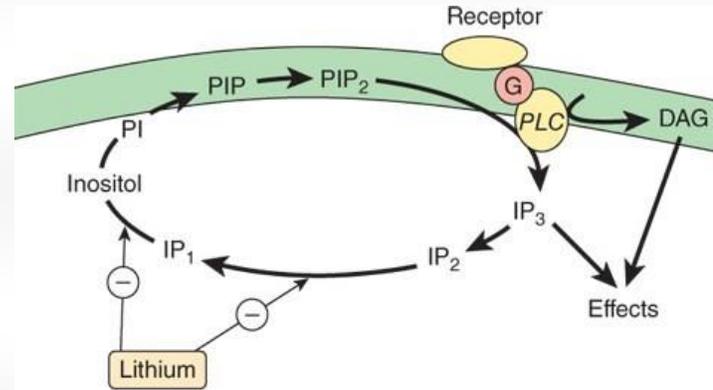
الأنزيمات المتأثرة بالليثيوم في التركيزات العلاجية

Enzyme	Enzyme Function; Action of Lithium
Inositol monophosphatase	The rate-limiting enzyme in inositol recycling; inhibited by lithium, resulting in depletion of substrate for IP ₃ production (Figure 29-4)
Inositol polyphosphate 1phosphatase	Another enzyme in inositol recycling; inhibited by lithium, resulting in depletion of substrate for IP ₃ production (Figure 29-4)
Bisphosphate nucleotidase	Involved in AMP production; inhibited by lithium; may be target that results in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus
Fructose 1,6-biphosphatase	Involved in gluconeogenesis; inhibition by lithium of unknown relevance
Phosphoglucomutase	Involved in glycogenolysis; inhibition by lithium of unknown relevance
Glycogen synthase kinase-3	Constitutively active enzyme that appears to limit neurotrophic and neuroprotective processes; lithium inhibits

إينوزيتول 1،4،5 ثلاثي الفوسفات، IP₃ أحادي فوسفات الأدينوزين؛ AMP،

الشكل 4-29

(ثنائي أسيل جليسرول). يوضح الرسم التخطيطي DAG (ثلاثي فوسفات الإينوزيتول) و IP₃ تأثير الليثيوم على نظام الرسول الثاني فسفوليبياز، PLC فوسفاتيديلينوسيتول 4،5 ثنائي الفوسفات؛ PIP₂ فوسفات غير عضوي؛ PI، الغشاء المشبكي للخلية العصبية داخل الخلايا، إلخ) قد يتسبب الليثيوم، عن طريق تثبيط Ca²⁺ بروتين اقتران؛ التأثيرات، تنشيط بروتين كيناز سي، تعبئة G سي؛ قد يعمل الليثيوم أيضًا بآليات IP₃ و DAG وبالتالي تقليل إطلاق PIP₂ إعادة تدوير ركائز الإينوزيتول، في استنفاد مصدر الرسول الثاني أخرى (انظر النص).



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

تشير الدراسات التي أجريت على التأثيرات النورادرينالية في أنسجة المخ المعزولة إلى أن الليثيوم قادر على تثبيط إنزيم أدينيليل سيكليز الحساس للنورادرينالين. وقد يرتبط هذا التأثير بتأثيراته المضادة للاكتئاب والمضادة للهوس. والعلاقة بين هذه التأثيرات غير معروفة حالياً IP₃ وتأثيرات الليثيوم على آليات

ولأن الليثيوم يؤثر على أنظمة الناقلات الثانوية التي تتضمن تنشيط أدينيلات سيكليز ودوران الفوسفواينوزيتول، فليس من المستغرب أن نجد أن البروتينات ج تتأثر أيضاً. وتشير العديد من الدراسات إلى أن الليثيوم قد يفصل المستقبلات عن البروتينات ج؛ والواقع أن اثنين من أكثر الآثار الجانبية شيوعاً لليثيوم، كثرة التبول وقصور الغدة الدرقية دون السريرية، قد يكونان بسبب فصل مستقبلات الفازوبريسين والهرمون المحفز للغدة الدرقية عن البروتينات ج

إن الفرضية الرئيسية الحالية التي تعمل على آلية عمل الليثيوم العلاجية تفترض أن تأثيراته على معدل دوران الفوسفواينوزيتول، مما يؤدي إلى انخفاض نسبي مبكر في الميوإينوزيتول في الدماغ البشري، هي جزء من سلسلة من التغييرات داخل الخلايا. وقد تكون التأثيرات على أشكال معينة من بروتين كيناز سي هي الأكثر أهمية. إن التغييرات التي تطرأ على إشارات بروتين كيناز سي تعمل على تغيير التعبير الجيني وإنتاج البروتينات المتورطة في الأحداث العصبية البلاستيكية الطويلة الأمد والتي قد تكون أساس استقرار الحالة المزاجية على المدى الطويل.

CLINICAL PHARMACOLOGY OF LITHIUM

الاضطراب العاطفي ثنائي القطب

حتى أواخر تسعينيات القرن العشرين، كان كربونات الليثيوم هو العلاج المفضل عالمياً للاضطراب ثنائي القطب، وخاصة في المرحلة الهوسية. ومع الموافقة على الفالبروات والأريبيرازول والأولانزابين والكويتيابين والريسبيريدون والزيبراسيدون لهذا الغرض، أصبحت

نسبة أقل من مرضى الاضطراب ثنائي القطب يتلقون الليثيوم الآن. ويتعزز هذا الاتجاه من خلال البداية البطيئة لعمل الليثيوم، والذي غالباً ما كان يُستكمل باستخدام المتزامن للأدوية المضادة للذهان أو البنزوديازيبينات القوية في مرضى الهوس الشديد. يمكن أن يصل معدل النجاح الإجمالي لتحقيق مغفرة من المرحلة الهوسية للاضطراب ثنائي القطب إلى 80٪ ولكنه أقل بين المرضى الذين يحتاجون إلى دخول المستشفى. وينطبق موقف مماثل على العلاج الصيانة، والذي يبلغ حوالي 60٪ فعالية بشكل عام ولكن أقل في المرضى، المصابين بأمراض خطيرة. أدت هذه الاعتبارات إلى زيادة استخدام العلاج المشترك في الحالات الشديدة. بعد السيطرة على الهوس يمكن إيقاف الدواء المضاد للذهان ومواصلة البنزوديازيبينات والليثيوم كعلاج صيانة

تتطلب المرحلة الاكتئابية من اضطراب الهوس الاكتئابي في كثير من الأحيان استخدامًا متزامنًا لعوامل أخرى بما في ذلك مضادات الالتهاب مثل كويتيبابين أو لوراسيدون. لم تظهر مضادات الاكتئاب فائدة ثابتة وقد تكون مزعجة للاستقرار. وقد ارتبطت مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات بتسريع الهوس، مع دورات أسرع لتقلبات المزاج، على الرغم من أن معظم المرضى لا يظهرون هذا التأثير وبالمثل، ارتبطت مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية (انظر الفصل 30) بمعدلات أعلى من التحول إلى الهوس مقارنة ببعض مضادات الاكتئاب الأخرى. من غير المرجح أن تسبب مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية الهوس ولكن قد تكون فعاليتها محدودة. أظهر بوبروبيون بعض النجاح ولكن - مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات - قد يسبب الهوس بجرعات أعلى وكما أظهرت التجارب الخاضعة للرقابة الأخيرة، فإن مضاد الاختلاج لاموتريجين فعال لبعض المرضى الذين يعانون من الاكتئاب ثنائي القطب، ولكن النتائج كانت غير متسقة. ومع ذلك، قد يكون أحد مثبطات أكسيداز أحادي الأمين القديمة هو مضاد الاكتئاب المفضل لدى بعض المرضى. وقد تمت الموافقة على استخدام عقار كويتيبابين ومزيج أولانزابين بالإضافة إلى فلوكسيتين لعلاج الاكتئاب ثنائي القطب.

وعلى النقيض من الأدوية المضادة للذهان أو مضادات الاكتئاب، التي تمارس عدة تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي أو اللاإرادي فإن أيون الليثيوم عند تركيزاته العلاجية يخلو من التأثيرات الحبيبية اللاإرادية والتأثيرات المنشطة أو المهدئة، على الرغم من أنه قد يسبب الغثيان والرعشة. والأمر الأكثر أهمية هو أن الاستخدام الوقائي لليثيوم يمكن أن يمنع الهوس والاكتئاب. ويعتقد العديد من الخبراء أن التسويق العدواني للأدوية الأحدث أدى بشكل غير مناسب إلى التحول إلى أدوية أقل فعالية من الليثيوم بالنسبة لأعداد كبيرة من المرضى.

تطبيقات أخرى

يتم التحكم في الاكتئاب المتكرر ذي النمط الدوري إما عن طريق الليثيوم أو إيمبرامين، وكلاهما أفضل من العلاج الوهمي. كما أن الليثيوم من بين العوامل التي تمت دراستها بشكل أفضل والتي تستخدم لزيادة استجابة مضادات الاكتئاب القياسية في الاكتئاب الشديد الحاد لدى المرضى الذين لم يستجيبوا بشكل كافٍ للعلاج الأحادي. بالنسبة لهذا التطبيق، يبدو أن تركيزات الليثيوم عند الطرف الأدنى من النطاق الموصى به للاضطراب ثنائي القطب كافية

الاضطراب الفصامي العاطفي، وهو حالة أخرى ذات مكون عاطفي يتميز بمزيج من أعراض الفصام والاكتئاب أو الإثارة، يتم علاجه بالأدوية المضادة للذهان وحدها أو مع الليثيوم. تتم إضافة مضادات الاكتئاب المختلفة إذا كان الاكتئاب موجودًا

نادراً ما ينجح الليثيوم وحده في علاج الفصام، ولكن إضافة الليثيوم إلى مضاد الذهان قد ينقذ مريضاً يقاوم العلاج. وقد يعمل الكاربامازيبين بنفس القدر من الجودة عند إضافته إلى دواء مضاد للذهان.

مراقبة العلاج

يعتمد الأطباء على قياسات تركيزات الليثيوم في المصل لتقييم الجرعة المطلوبة لعلاج الهوس الحاد وللوقاية من المرض. وعادة ما يتم أخذ هذه القياسات بعد 10 إلى 12 ساعة من آخر جرعة، وبالتالي فإن جميع البيانات الواردة في الأدبيات المتعلقة بهذه التركيزات. تعكس هذه الفترة.

يجب الحصول على تقدير أولي لتركيز الليثيوم في المصل بعد حوالي 5 أيام من بدء العلاج، وفي هذا الوقت يجب الوصول إلى ظروف الحالة المستقرة. إذا كانت الاستجابة السريرية تشير إلى تغيير في الجرعة، فيجب أن تنتج العمليات الحسابية البسيطة (الجرعة الجديدة تساوي الجرعة الحالية مضروبة في مستوى الدم المطلوب مقسوماً على مستوى الدم الحالي) المستوى المطلوب. يمكن التحقق من تركيز المصل الذي تم الوصول إليه بالجرعة المعدلة بعد 5 أيام أخرى. بمجرد الوصول إلى التركيز المطلوب، يمكن قياس المستويات على فترات متزايدة ما لم يتأثر الجدول الزمني بمرض متزامن أو إدخال دواء جديد في برنامج العلاج.

علاج الصيانة

يعتمد قرار استخدام الليثيوم كعلاج وقائي على العديد من العوامل: تكرار وشدة النوبات السابقة، ونمط الظهور المتصاعد، ومدى استعداد المريض لاتباع برنامج العلاج الصياني غير المحدد. المرضى الذين لديهم تاريخ من دورتين أو أكثر من دورات المزاج أو أي تشخيص واضح للاضطراب الثنائي القطب من النوع الأول هم مرشحون محتملون للعلاج الصياني. لقد أصبح من الواضح بشكل متزايد أن كل دورة متكررة من مرض ثنائي القطب قد تترك أضراراً متبقية وتزيد من سوء تشخيص المريض على المدى الطويل. وبالتالي هناك إجماع أكبر بين الخبراء على أن العلاج الصياني يجب أن يبدأ في أقرب وقت ممكن لتقليل تكرار الانتكاس. على الرغم من أنه يمكن الحفاظ على مستويات مصل بعض المرضى عند مستوى منخفض يصل إلى 06 ملي مكافئ / لتر، فقد تم الحصول على أفضل النتائج بمستويات أعلى، مثل 09 ملي مكافئ / لتر.

تفاعلات الأدوية

تنخفض تصفية الليثيوم من الكلى بنحو 25% عند تناول مدرات البول (مثل الثيازيدات)، وقد يلزم تقليل الجرعات بمقدار مماثل. وقد لوحظ انخفاض مماثل في تصفية الليثيوم عند تناول العديد من الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية الحديثة التي تمنع تخليق البروستاجلاندين. ولم يتم الإبلاغ عن هذا التفاعل مع الأسبرين أو الأسيتامينوفين. وقد تؤدي جميع مضادات الذهان التي تم اختبارها حتى الآن، باستثناء الكلوزابين ومضادات الذهان غير التقليدية الحديثة، إلى حدوث متلازمات خارج هرمية أكثر شدة عند دمجها مع الليثيوم.

الآثار الجانبية والمضاعفات

تحدث العديد من الآثار الجانبية المرتبطة بعلاج الليثيوم في أوقات مختلفة بعد بدء العلاج. بعضها غير ضار، ولكن من المهم أن تكون على دراية بالآثار الجانبية التي قد تشير إلى حدوث تفاعلات سامة خطيرة.

A. الآثار السلبية العصبية والنفسية

الرعشة هي واحدة من الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا لعلاج الليثيوم، وتحدث مع الجرعات العلاجية. كما أن عقاري بروبرانولول وأتينولول، اللذان تم الإبلاغ عن فعالتهما في علاج الرعشة الأساسية، يخففان أيضًا من الرعشة الناجمة عن الليثيوم. وتشمل التشوهات العصبية الأخرى المبلغ عنها، تشمل الأعراض الشائعة للاضطرابات النفسية عند التركيزات السامة: التشنجات، وفرط النشاط الحركي، والترنح، وخلل النطق وفقدان القدرة على الكلام. وعادة ما تتسم الاضطرابات النفسية عند التركيزات السامة بالارتباك الذهني والانسحاب. وظهور أي أعراض أو علامات عصبية أو نفسية جديدة هو مؤشر واضح على التوقف المؤقت عن العلاج بالليثيوم ومراقبة مستوياته في المصل عن كثب.

B. انخفاض وظيفة الغدة الدرقية

من المحتمل أن يؤدي الليثيوم إلى انخفاض وظيفة الغدة الدرقية لدى معظم المرضى المعرضين للدواء، ولكن التأثير قابل للعكس أو غير تقديمي. يصاب عدد قليل من المرضى بتضخم واضح في الغدة الدرقية، ولا يزال عدد أقل منهم يعاني من أعراض قصور الغدة الدرقية. وعلى الرغم من اقتراح إجراء اختبار الغدة الدرقية الأولي متبوعًا بمراقبة منتظمة لوظيفة الغدة الدرقية، فإن مثل هذه في المصل كل 6-12 شهرًا يعد أمرًا حكيماً TSH الإجراءات ليست فعالة من حيث التكلفة. ومع ذلك، فإن الحصول على تركيز

C. مرض السكري الكولي الكاذب وغيره من الآثار الجانبية الكولية

يعد فرط العطش وكثرة التبول من الأعراض الشائعة التي يمكن عكسها عند علاج الليثيوم، والتي تحدث عند تركيزات مصل علاجية والآفة الفسيولوجية الرئيسية التي تنطوي عليها هي فقدان الاستجابة للهرمون المضاد لإدرار البول (داء السكري الكاذب الكولي). إن داء السكري الكاذب الناجم عن الليثيوم مقاوم للفازوبريسين ولكنه يستجيب لأميلورايد (انظر الفصل 15)

وقد تراكمت دراسات عديدة حول أشكال أخرى من الخلل الكولي أثناء العلاج بالليثيوم لفترة طويلة، بما في ذلك التهاب الكلية الخلالي المزمن واعتلال الكبيبات البسيط مع متلازمة الكلى. وقد تم رصد بعض حالات انخفاض معدل الترشيح الكبيبي ولكن لم يتم رصد حالات من نقص النيتروجين أو الفشل الكولي بشكل ملحوظ

يجب على المرضى الذين يتناولون الليثيوم تجنب الجفاف وزيادة تركيز الليثيوم في البول. ويجب إجراء اختبارات دورية لقدرة الكلى على التركيز للكشف عن أي تغيرات

D. الودمة

الوذمة هي أحد الآثار الجانبية الشائعة لعلاج الليثيوم وقد تكون مرتبطة ببعض تأثيرات الليثيوم على احتباس الصوديوم. وعلى الرغم من أنه من المتوقع زيادة الوزن لدى المرضى الذين يصابون بالوذمة، فإن احتباس الماء لا يفسر زيادة الوزن التي لوحظت في ما يصل إلى 30% من المرضى الذين يتناولون الليثيوم.

e. الآثار الجانبية على القلب

إن متلازمة بطء القلب وتسارع دقات القلب (متلازمة "الجيب المريض") تشكل موانعاً أكيدة لاستخدام الليثيوم لأن الأيون يزيد من تثبيط العقدة الجيبية. غالباً ما يُلاحظ تسطح الموجة الثنائية في مخطط كهربية القلب، لكن أهميتها مشكوك فيها.

f. الاستخدام أثناء الحمل

تزداد تصفية الليثيوم من الكلى أثناء الحمل ثم تعود إلى مستويات أقل فور الولادة. قد تتطور مستويات الليثيوم السامة بعد الولادة لدى المريضة التي يكون تركيز الليثيوم في مصل الدم لديها ضمن نطاق علاجي جيد أثناء الحمل. هناك حاجة إلى عناية خاصة في مراقبة مستويات الليثيوم في هذه الأوقات. ينتقل الليثيوم إلى الرضع من خلال حليب الثدي، حيث يكون تركيزه حوالي ثلث إلى نصف تركيز المصل. تتجلى سمية الليثيوم عند الأطفال حديثي الولادة في الخمول والزرقة وضعف المص وردود الفعل مورو، وربما تضخم الكبد.

لم تتم تسوية قضية خلل التنسج الناتج عن الليثيوم. فقد أشار تقرير سابق إلى زيادة في التشوهات القلبية. وخاصة شذوذ إبشتاين. لدى الأطفال الذين تناولوا الليثيوم، وقد تم إدراج هذه الشذوذات على هذا النحو في الجدول 59-1 في هذا الكتاب. ومع ذلك، تشير البيانات الأحدث إلى أن الليثيوم يحمل مخاطر منخفضة نسبياً من التأثيرات المسببة للتشوهات الخلقية. وهناك حاجة إلى مزيد من البحث في هذا المجال المهم.

g. الآثار الجانبية المتنوعة

لوحظت طفح جلدي عابر يشبه حب الشباب في وقت مبكر من علاج الليثيوم. يختفي بعضها مع التوقف المؤقت عن العلاج ولا يتكرر مع استئنافه. التهاب الجريبات أقل حدة وربما يحدث بشكل متكرر. تكون كثرة الكريات البيضاء موجودة دائماً أثناء علاج الليثيوم، مما يعكس على الأرجح تأثيراً مباشراً على تكوين الكريات البيضاء بدلاً من التعبئة من المجموعة الهامشية. أصبح هذا التأثير الضار الآن تأثيراً علاجياً في المرضى الذين يعانون من انخفاض عدد الكريات البيضاء.

الجرعات الزائدة

إن الجرعات الزائدة العلاجية من الليثيوم أكثر شيوعاً من الجرعات الناتجة عن تناول الدواء عن عمد أو عن طريق الخطأ. وعادة ما تكون الجرعات الزائدة العلاجية نتيجة لتراكم الليثيوم الناتج عن بعض التغيرات في حالة المريض، مثل انخفاض صوديوم المصل، أو

استخدام مدرات البول، أو تقلب وظائف الكلى. وبما أن الأنسجة تكون قد توازنت بالفعل مع الدم، فقد لا تكون تركيزات الليثيوم في البلازما مرتفعة بشكل مفرط بما يتناسب مع درجة السمية؛ ويجب اعتبار أي قيمة تزيد عن 2 ميلي مكافئ/لتر مؤشراً على السمية المحتملة. ولأن الليثيوم أيون صغير، فإنه يمكن غسله بالغسيل الكلوي بسهولة. ويعد كل من غسيل الكلى البريتوني وغسيل الكلى الدموي فعالين، على الرغم من أن الأخير هو المفضل.

حمض الفالبرويك

وقد ثبت أن حمض الفالبرويك (فالبروات)، الذي تمت مناقشته بالتفصيل في الفصل 24 باعتباره مضاداً للصرع، له تأثيرات مضادة للوهوس، ويُستخدم الآن على نطاق واسع لهذا الغرض في الولايات المتحدة الأمريكية. (جابابنتين ليس فعالاً، مما يجعل آلية عمل الفالبروات المضادة للوهوس غير واضحة). وبشكل عام، يُظهر حمض الفالبرويك فعالية تعادل فعالية الليثيوم خلال الأسابيع الأولى من العلاج. ومن المهم أن حمض الفالبرويك كان فعالاً في بعض المرضى الذين فشلوا في الاستجابة لليثيوم. على سبيل المثال، قد تكون الحالات المختلطة وأشكال الدورة السريعة من الاضطراب ثنائي القطب أكثر استجابة لفالبروات من الليثيوم. وعلاوة على ذلك، فإن ملف الآثار الجانبية له هو أنه يمكن للمرء أن يزيد الجرعة بسرعة على مدى بضعة أيام لإنتاج مستويات في الدم في النطاق العلاجي الواضح، مع كون الغثيان هو العامل المحدد الوحيد في بعض المرضى. الجرعة الأولية هي 750 مجم / يوم، وتزداد بسرعة إلى نطاق 60 مجم / موصى بها تبلغ 1500-2000 يوم / مجم.

إن الجمع بين حمض الفالبرويك والأدوية النفسية الأخرى التي من المرجح استخدامها في إدارة أي من مرحلي الاضطراب الثنائي القطب يكون مقبولاً بشكل عام. وحمض الفالبرويك هو العلاج المناسب الأول للوهوس، على الرغم من أنه ليس من الواضح ما إذا كان سيكون بنفس فعالية الليثيوم كعلاج صيانة في جميع الفئات الفرعية من المرضى. ويوصي العديد من الأطباء السريريين بالجمع بين حمض الفالبرويك والليثيوم في المرضى الذين لا يستجيبون بشكل كامل لأي من العاملين بمفرده.

كاربامازيبين

يعتبر الكاربامازيبين بديلاً معقولاً لليثيوم عندما تكون فعالية الأخير أقل من المستوى الأمثل. ومع ذلك، فإن التفاعلات الدوائية تجعله دواءً أكثر صعوبة للاستخدام مع العلاجات القياسية CYP3A4 للكاربامازيبين وميله إلى تحفيز عملية التمثيل الغذائي لركائز الأخرى للاضطراب ثنائي القطب. إن آلية عمل الكاربامازيبين غير واضحة، كما أن أوكسكاربامازيبين ليس فعالاً. يمكن استخدام الكاربامازيبين لعلاج الهوس الحاد وكذلك للعلاج الوقائي. الآثار الجانبية (التي تمت مناقشتها في الفصل 24) لا تكون بشكل عام أكبر وأحياناً أقل من تلك المرتبطة بالليثيوم. يمكن استخدام الكاربامازيبين بمفرده أو، في المرضى المقاومين، بالاشتراك مع الليثيوم أو، نادراً، مع الفالبروات.

إن استخدام الكاربامازيبين كمثبت للمزاج يشبه استخدامه كمضاد للاختلاج (انظر الفصل 24). تبدأ الجرعة عادة بجرعة 200 مجم مرتين يوميًا، مع زيادتها حسب الحاجة. الجرعة المستمرة تشبه تلك المستخدمة لعلاج الصرع، أي 800-1200 مجم/يوم. تعتبر تركيزات البلازما بين 3 و 14 مجم/لتر مرغوبة، على الرغم من عدم تحديد النطاق العلاجي الأمثل. كانت اضطرابات الدم بارزة في الآثار

الضارة للكاربامازيبين عند استخدامه كمضاد للاختلاج، لكنها لم تكن مشكلة كبيرة عند استخدامه كمثبت للمزاج. تعتبر الجرعات الزائدة من الكاربامازيبين حالة طارئة كبرى ويجب إدارتها بشكل عام مثل الجرعات الزائدة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (انظر الفصل 58).

أدوية أخرى

تمت الموافقة على عقار لاموتريجين كعلاج صيانة للاضطراب ثنائي القطب. ورغم عدم فعاليته في علاج الهوس الحاد، فإنه يبدو فعالاً في تقليل تكرار نوبات الاكتئاب المتكررة وقد يكون له بعض الفائدة في علاج الاكتئاب ثنائي القطب. وهناك عدد من العوامل الجديدة قيد البحث لعلاج الاكتئاب ثنائي القطب، بما في ذلك عقار ريلوزول، وهو عامل وقائي للأعصاب تمت الموافقة على استخدامه في تمت مناقشته سابقاً كدواء يُعتقد أنه يحاكي NMDA التصلب الجانبي الضموري؛ والكيتامين، وهو مضاد غير تنافسي لمستقبلات AMPA؛ ومعززات مستقبلات AMPA الفصام ولكن يُعتقد أنه يعمل عن طريق إنتاج تعزيز نسبي لنشاط مستقبلات

Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
PHENOTHIAZINES				
<ul style="list-style-type: none"> • Chlorpromazine • Fluphenazine • Thioridazine <p>THIOXANTHENE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thiothixene 	Blockade of D2 receptors >> 5HT2A receptors	<ul style="list-style-type: none"> • α-Receptor blockade (fluphenazine least) • muscarinic (M)-receptor blockade (especially chlorpromazine and thioridazine) • H1-receptor blockade (chlorpromazine, thiothixene) • central nervous system (CNS) depression (sedation) • decreased seizure threshold • QT prolongation (thioridazine) 	<ul style="list-style-type: none"> • Psychiatric: schizophrenia (alleviate positive symptoms), bipolar disorder (manic phase) • nonpsychiatric: antiemesis, preoperative sedation (promethazine) • pruritus 	<ul style="list-style-type: none"> • Oral and parenteral forms, long half-lives with metabolism-dependent elimination • Toxicity: Extensions of effects on α and M receptors • blockade of dopamine receptors may result in akathisia, dystonia, parkinsonian symptoms, tardive dyskinesia, and hyperprolactinemia
BUTYROPHENONE				
<ul style="list-style-type: none"> • Haloperidol 	Blockade of D2 receptors >> 5HT2A receptors	Some α blockade, but minimal M-receptor blockade and much less sedation than the phenothiazines	Schizophrenia (alleviates positive symptoms), bipolar disorder (manic phase), Huntington chorea, Tourette syndrome	<ul style="list-style-type: none"> • Oral and parenteral forms with metabolism-dependent elimination • Toxicity: Extrapyramidal dysfunction is major adverse effect
SECOND-GENERATION ANTIPSYCHOTICS				

<ul style="list-style-type: none"> • Aripiprazole • Brexpiprazole • Cariprazine • Clozapine • Lurasidone • Lumateperone • Olanzapine • Quetiapine • Risperidone • Ziprasidone 	<p>Blockade of 5HT_{2A} receptors > blockade of D₂ receptors</p>	<p>Some α blockade (clozapine, risperidone, ziprasidone) and Mreceptor blockade (clozapine, olanzapine) • variable H₁-receptor blockade (all)</p>	<p>Schizophrenia—improve both positive and negative symptoms</p> <ul style="list-style-type: none"> • bipolar disorder (olanzapine or risperidone adjunctive with lithium) • agitation in Alzheimer and Parkinson patients (low doses) • major depression (aripiprazole) 	<p>Toxicity: Agranulocytosis (clozapine), diabetes (clozapine, olanzapine), hypercholesterolemia (clozapine, olanzapine), hyperprolactinemia (risperidone), QT prolongation (ziprasidone), weight gain (clozapine, olanzapine)</p>
<p>LITHIUM</p>	<p>Mechanism of action uncertain • suppresses inositol signaling and inhibits glycogen synthase kinase-3 (GSK-</p>	<p>No significant antagonistic actions on autonomic nervous system receptors or specific CNS receptors</p> <ul style="list-style-type: none"> • no sedative effects 	<p>Bipolar affective disorder —prophylactic use can prevent mood swings between mania and depression</p>	<p>Oral absorption, renal elimination • half-life 20 h • narrow therapeutic window (monitor blood levels) • Toxicity: Tremor, edema, hypothyroidism, renal dysfunction, dysrhythmias • pregnancy category D • Interactions: Clearance decreased by thiazides and some NSAIDs</p>

3), a
multifunctional protein
kinase

OTHER AGENTS FOR BIPOLAR DISORDER

- Carbamazepine
- Lamotrigine
- Valproic acid

Mechanism of action in bipolar disorder unclear (see Chapter 24 for putative actions in seizure disorders)

See Chapter 24

Valproic acid is increasingly used as first choice in acute mania • carbamazepine and lamotrigine are also used both in acute mania and for prophylaxis in depressive phase

Oral absorption • once-daily dosing • carbamazepine forms active metabolite • lamotrigine and valproic acid form conjugates • Toxicity: Hematotoxicity and induction of P450 drug metabolism (carbamazepine), rash (lamotrigine), tremor, liver dysfunction, weight gain, inhibition of drug metabolism (valproic acid)

Zhao D et al: على ضغط الدم بين المرضى الذين يعانون من اضطرابات التمثيل الغذائي للقلب Q10 تأثير جرعة الإنزيم المساعد :13 GRADE. Adv Nutr 2022;180 :13. ٤. مراجعة منهجية وتحليل تلوي للتجارب العشوائية الخاضعة للرقابة وفقاً لمعايير [PubMed: 36130103]



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
ANTIPSYCHOTIC AGENTS	
Aripiprazole	Abilify
Asenapine	Saphris, Secuado
Brexiprazole	Rexulti
Cariprazine	Vraylar
Chlorpromazine	Generic, Thorazine
Clozapine	Generic, Clozaril, others
Fluphenazine	Generic
Fluphenazine decanoate	Generic, Prolixin Decanoate
Haloperidd	Generic, Haldol
Haloperidd ester	Haldol Decanoate
Iloperidone	Fanapt

Loxapine	Adasuve
Lumateperone	Caplyta
Lurasidone	Latuda
Molindone	Moban
Olanzapine	Generic, Zyprexa
Paliperidone	Invega
Perphenazine	Generic, Trilafon
Pimavanserin	Nuplazid
Pimozide	Orap
Prochlorperazine	Generic, Compazine
Quetiapine	Generic, Seroquel
Risperidone	Generic, Risperdal
Thioridazine	Generic, Mellaril
Thiothixene	Generic, Navane
Trifluoperazine	Generic, Stelazine
Ziprasidone	Generic, Geodon
MOOD STABILIZERS	
Carbamazepine	Generic, Tegretol
Divalproex	Generic, Depakote
Lamotrigine	Generic, Lamictal

	Lithium carbonate	Generic, Eskalith		
	Topiramate	Generic, Topamax		
	Valproic acid	Generic, Depakene		

إجابة دراسة الحالة

، يتسم الفصام بتفكك عمليات التفكير والاستجابة العاطفية. وتشمل الأعراض عادة الهلوسة السمعية، والأوهام البارانونية أو الغريبة والتفكير والكلام غير المنظمين، والخلل الاجتماعي والمهني. وبالنسبة للعديد من المرضى، فإن أدوية الجيل الأول (مثل هالوبيريديول) والجيل الثاني (مثل الريسبيريدون) لها نفس الفعالية في علاج الأعراض الإيجابية. وغالبًا ما تكون أدوية الجيل الثاني أكثر فعالية في علاج الأعراض السلبية والخلل الإدراكي، كما أنها أقل عرضة للإصابة بخلل الحركة المتأخر وفرط هرمون البرولاكتين. وتشمل المؤشرات الأخرى لاستخدام مضادات الذهان المختارة الاضطراب ثنائي القطب، والاكتئاب الذهاني، ومتلازمة توريت، والسلوك المضطرب لدى مرضى الزهايمر، وفي حالة الأدوية القديمة (مثل الكلوربرومازين)، علاج القيء والحكة

REFERENCES

Antipsychotic Drugs

Bhattacharjee J, ElSayeh HG: قاعدة بيانات كوكرين: Syst أريبيرازول مقابل الأدوية المضادة للذهان التقليدية لعلاج الفصام. قاعدة بيانات كوكرين Rev 2008(3)16:CD006617.

423-417: (4)80؛ 2020. مارس الأدوية. الأولى. الموافقة الأولى. لوميتيبرون: بلير ها. doi: 101007/s40265020012716. [PubMed: 32060882] .

كاشيا وآخرون: جيل جديد من مضادات الذهان: علم الأدوية والفائدة السريرية للكاريبرازين في الفصام. إدارة المخاطر السريرية والعلمية 2013؛ 9: 319 [بميد: 23966785]

Chue P: 1 (GlyT1) تثبيط إعادة امتصاص الجلوتامين كنهج علاجي جديد في مرض انفصام الشخصية: التركيز على ناقل الجلوتامين 1. Curr Pharm Des 201319:1311؛ [PubMed: 23194655]

Citrome L: مراجعة لعلم الأدوية وفعالية وتحمل مضادات الدهون الفموية المعتمدة حديثاً والمستقبلية: نهج طبي قائم على الأدلة Citrome L: CNS Drugs 2013879 :27 ؛. [PubMed: 24062193]

Citrome L: Cariprazine: والكيمياء، والديناميكيات الدوائية، والحركية الدوائية، والأيض، والفعالية السريرية، والسلامة، والتحمل، والكيمياء. Citrome L: Cariprazine: Expert Opin Drug Metab Toxicol 20139:193؛. [PubMed: 23320989]

سيتروم إل: كاريپرازين في الاضطراب ثنائي القطب: الفعالية السريرية، والتحمل، والمكان في العلاج Adv Ther 201330:102؛. [PubMed: 23361832]

سيتروم إل: كاريپرازين في الفصام: الفعالية السريرية، والتحمل، والمكان في العلاج Adv Ther 201330:114؛. [PubMed: 23361833]

كوريل سي يو وآخرون: فعالية البريكسبيريپرازول في المرضى المصابين بالفصام الحاد: مراجعة لثلاث دراسات عشوائية مزدوجة التعمية خاضعة للتحكم الوهمي كوريل سي يو وآخرون: Schizophr Res 2016174:82؛. [PubMed: 27157799]

Coyle JT: الجلوتامات والفصام: ما وراء فرضية الدوبامين Coyle JT: Cell Mol Neurobiol 200626:365؛. [PubMed: 16773445]

دورغام س وآخرون: تقييم عشوائي مزدوج التعمية لمدة 8 أسابيع، خاضع للتحكم الوهمي، لسلامة وفعالية الكاريپرازين في المرضى دورغام س وآخرون: [PubMed: 26541814]. المصابين بالاكتئاب ثنائي القطب من النوع الأول. مجلة الطب النفسي الأمريكية 2016؛ 173: 271

دورغام س وآخرون: كاريپرازين في التفاقم الحاد للفصام: تجربة عشوائية مزدوجة التعمية بجرعة ثابتة، المرحلة 3، وهمي وخاضعة دورغام س وآخرون: [PubMed: 26717533]. مجلة الطب النفسي السريري 2015؛ 76

إدينوف أ، وون، دي بوا بلانك سي، فيلتنر سي أو، نوردير إم، تزونيغا في، كاي إيه إم، كورنيت إي إم، كاي إيه دي، فيسواناث أو، إدينوف أ، وون، دي بوا بلانك سي، فيلتنر سي أو، نوردير إم، تزونيغا في، كاي إيه إم، كورنيت إي إم، كاي إيه دي، فيسواناث أو، [PubMed: 33012872]؛ PMID: PMC7511146. يوريتس آي. لوماتيبيريون لعلاج الفصام. مجلة سايكوفارماكول. 14 سبتمبر 2020؛ 50(4): 59-32

Escamilla MA, Zavala JM: علم الوراثة للاضطراب ثنائي القطب. Dialogues Clin Neurosci 200810:141؛. [PubMed: 18689285]

فافام وآخرون: البريكسييرازول المساعد في المرضى الذين يعانون من اضطراب الاكتئاب الشديد والتهيج: دراسة استكشافية. مجلة الطب النفسي السريري 2016؛1695:77.
[PubMed: 27379823]

فونتولاكيس كيه إن، فييتا إي: علاج الاضطراب ثنائي القطب: مراجعة منهجية للبيانات المتاحة والمنظورات السريرية. مجلة الصيدلة العصبية النفسية الدولية 2008؛11:999. [PubMed: 18752718]

Freudenreich O, Goff DC: العلاج المركب المضاد للذهان في مرض الفصام: مراجعة لفعالية ومخاطر التركيبات الحالية. Acta Psychiatr Scand 2002؛106:323. [PubMed: 12366465]

Glassman AH: الفصام والأدوية المضادة للذهان وأمراض القلب والأوعية الدموية. J Clin Psychiatry 2005؛66(Suppl 6):5.
[PubMed: 16107178]

جروندر جي، نيبوس إتش، كارلسون إيه: "الطبيعة غير النمطية" لمضادات الذهان: إعادة النظر في مفهوم وإعادة تعريفه. نات ريف دوج ديسكوف 2009؛197:8.
[PubMed: 19214197]

حداد بم، أندرسون آيام: إطالة فترة كيو تي المرتبطة بمضادات الذهان، ومتلازمة تورساد دي بوينت والموت المفاجئ. الأدوية 2002؛62: 1649. [PubMed: 12109926]

هاريسون بي جيه، وينبرجر دي آر: جينات الفصام، والتعبير الجيني، وعلم الأمراض العصبية: حول مسألة التقارب بينهما. الطب النفسي الجزيئي 2005؛10:40. [PubMed: 15263907]

Hashimoto K et al: منظمات الغلوتامات كأدوية علاجية محتملة في الفصام والاضطرابات العاطفية. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013؛263:367. [PubMed: 23455590]

هيرمان إي جيه وآخرون: مستقبلات الغلوتامات الأيضية لعلاجات جديدة في مرض انفصام الشخصية 2012؛213:297.

هيرمانوفيتش س، هيرمانوفيتش ن: سلامة وتحمل وفعالية تارترات بيمافانسرين في علاج الذهان في مرض باركنسون.

16:625؛2016. خبير في علم الأعصاب [PubMed: 26908168]

Hovelsø N et al: الإمكانيات العلاجية لمنظمات مستقبلات الغلوتامات الأيضية. Curr Neuropharmacol 201210:12؛.

[PubMed: 22942876] Javitt DC: مثبطات نقل الجلايسين في علاج الفصام. Handb Exp Pharmacol 2012213:367؛.

Kane JM et al: نظرة عامة على التحمل قصير وطويل الأمد وسلامة البريكسيبرازول في المرضى المصابين بالفصام. Schizophr Res 2016174:93؛.

[PubMed: 27188270]

كرم سي إس وآخرون: مسارات الإشارة في الفصام: الأهداف الناشئة والاستراتيجيات العلاجية. تريند فارماكول ساينس 201031:381؛.

Lao KS et al.: Tolerable and safety profile of cariprazine in treatment of psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review with meta analysis of randomized controlled trial. CNS Drugs 2016;30:1043. [PubMed: 27550371]

Lieberman JA et al: الأدوية المضادة للذهان: مقارنة في النماذج الحيوانية للفعالية وتنظيم الناقل العصبي والحماية العصبية. Pharmacol Rev 200860:358؛. [PubMed: 18922967]

Lieberman JA et al: فعالية الأدوية المضادة للذهان في المرضى المصابين بالفصام المزمن. مجلة نيو إنجلاند الطبية. 2005353:1209؛. [PubMed: 16172203]

McKeage K, Plosker GL: Amisulpride: A review of its use in the management of schizophrenia. CNS Drugs 2004;18:933. [PubMed: 15521794]

Meltzer HY: علاج الفصام واضطرابات الطيف: العلاج الدوائي والعلاجات النفسية الاجتماعية وتفاعلات الناقلات العصبية. Biol Psychiatry 199946:1321؛. [PubMed: 10578448]

Meltzer HY, Massey BW: دور مستقبلات السيروتونين في عمل الأدوية المضادة للذهان غير التقليدية. Curr Opin Pharmacol 201111:59؛. [PubMed: 21420906]

Meltzer HY et al: مقارنة عشوائية مزدوجة التعمية بين عقار كلوزابين وعقار أولانزابين بجرعات عالية في المرضى المقاومين للعلاج: J Clin Psychiatry 2008;69:274. [PubMed: 18232726]

التأثيرات الأيضية للأدوية المضادة للذهان. مجلة الطب النفسي الكندية 2006;51:480. JW الوافد الجديد [PubMed: 16933585]

ببمافانسرين (نوبلازيد) لعلاج الذهان المرتبط بمرض باركنسون Med Lett Drugs Ther 2016;58:74. [PubMed: 27249096]

Preskorn SH, Zeller S, Citrome L, Finman J, Goldberg JF, Fava M, Kakar R, De Vivo M, Yocca FD, Risinger R. تأثير ديكسميديتوميدين تحت اللسان مقابل الدواء الوهمي على الانفعال الحاد المرتبط بالاضطراب ثنائي القطب: تجربة سريرية. JAMA. 2022;327(8):736-727. doi: 101001/20220799. [PubMed: 35191924] ؛ PMID: PMC8864508.

arz C et al: Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2008;3:CD004028.

Urichuk L et al: استقلاب مضادات الذهان غير التقليدية: مشاركة إنزيمات السيتوكروم بي 450 وأهميتها لتفاعلات الأدوية: Curr Drug Metab 2008;9:410. [PubMed: 18537577]

والش تي وآخرون: المتغيرات البنيوية النادرة تعطل جينات متعددة في مسارات النمو العصبي في مرض الفصام. ساينس 2008;320:539. [PubMed: 18369103]

Zhang A et al: التقدم الأخير في تطوير عوامل انتقائية لمستقبلات الدوبامين: العلاجات المحتملة للاضطرابات العصبية والنفسية: Chem Rev 2007;274:107. [PubMed: 17212477]

Mood Stabilizers

Baraban JM et al: أنظمة الرسل الثانية وتأثير العقاقير المؤثرة على العقل: التركيز على نظام الفوسفواينوزيتيد والليثيوم. Am J Psychiatry 1989;146:1251-5. [PubMed: 2571304]

Bowden CL, Singh V: فصاعداً 2000. فالبروات في الاضطراب الثنائي القطب: Acta Psychiatr Scand Suppl 2005;426:13-19.

Drug Discov Today 2008;13:295-300. كاتابانوال إيه، مانجي إتش كيه: الكينازات كأهداف للأدوية في علاج الاضطراب ثنائي القطب [PubMed: 18405841]

فونتولاكيس كيه إن، فييتا إي: علاج الاضطراب ثنائي القطب: مراجعة منهجية للبيانات المتاحة والمنظورات السريرية. مجلة الأدوية النفسية العصبية الدولية 2008؛ 11: 999 [PubMed: 18752718]

Jope RS: العلاج المضاد للاضطراب ثنائي القطب: آلية عمل الليثيوم. Mol Psychiatry 1999;4:117-24. [PubMed: 10208444]

ماتيو إس جيه وآخرون: أدوية جديدة وأهداف علاجية لاضطرابات المزاج الشديدة. علم الأدوية النفسية العصبية 2008؛ 33: 2080 [PubMed: 18172433]

Quiroz JA et al: العلاجات التجريبية الناشئة للاضطراب ثنائي القطب: أدلة من الفسيولوجيا المرضية الجزيئية. Mol Psychiatry 2004;9:756-63. [PubMed: 15136795]

[PubMed: 18689287] فييتا إي، سانشيز مورينو جيه: العلاج الحاد والطويل الأمد للهوس. حوارات علم الأعصاب السريري 2008؛ 10: 165

مضادات الاختلاج من الجيل الثالث في الاضطراب الثنائي القطب: مراجعة للفعالية وملخص للتوصيات السريرية. Yatham LN et al: J Clin Psychiatry 2002;63:275-83. [PubMed: 12000201]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 30: مضادات الاكتئاب

CASE STUDY

دراسة الحالة

تذهب امرأة تبلغ من العمر 47 عامًا إلى طبيب الرعاية الأولية الخاص بها بشكوى رئيسية من التعب. وتشير إلى أنها تمت ترفيتها إلى منصب مدير أول في شركتها قبل حوالي 11 شهرًا. وعلى الرغم من الترحيب بترقيتها وتزامنها مع زيادة كبيرة في الأجر، إلا أنها أدت إلى اضطرابها إلى الانتقال بعيدًا عن مكتب ومجموعة من الزملاء كانت تستمتع بهم كثيرًا. بالإضافة إلى ذلك، زاد مستوى مسؤوليتها بشكل كبير. تذكر المريضة أنها كانت تستيقظ في الساعة 3 صباحًا كل ليلة على مدار الأسابيع السبعة الماضية ولم تتمكن من العودة إلى النوم. إنها تخشى اليوم وضغوط مكان العمل. ونتيجة لذلك، فهي لا تأكل جيدًا كما ينبغي وقد فقدت 7٪ من وزن جسمها في الأشهر الثلاثة الماضية. كما ذكرت أنها كانت متوترة للغاية لدرجة أنها تبكي في المكتب أحيانًا وكانت تتصل بالعيادة لتخبرها أنها مريضة بشكل متكرر. عندما تعود إلى المنزل، تجد أنها أقل تحفيزًا للقيام بالأعمال المنزلية حول المنزل وليس لديها أي دافع أو اهتمام أو طاقة لممارسة الأنشطة الترفيهية التي كانت تستمتع بها ذات يوم مثل المشي لمسافات طويلة. تصف نفسها بأنها "بائسة بشكل مزمن وقلقة طوال الوقت". تاريخها الطبي ملحوظ لآلام الرقبة المزمنة الناجمة عن حادث سيارة يتم علاجها منه بالترامادول والميبيريدين. بالإضافة إلى ذلك، فهي تتناول هيدروكلوروثيازيد وبروبرانولول لعلاج ارتفاع ضغط الدم. لدى المريضة تاريخ من نوبة اكتئاب واحدة بعد الطلاق والتي تم علاجها بنجاح بالفلوكستين. يكشف الفحص الطبي بما في ذلك تعداد خلايا الدم الكامل واختبارات وظائف الغدة الدرقية ولوحة الكيمياء عن عدم وجود أي تشوهات. بدأت في تناول الفلوكستين لنوبة اكتئاب كبرى والتفاعلات الدوائية الديناميكية التي قد تكون CYP450 مفترضة وتم إحالتها إلى العلاج النفسي السلوكي المعرفي. ما هي تفاعلات مرتبطة باستخدام الفلوكستين في هذه المريضة؟ ما هي فئة مضادات الاكتئاب التي قد تكون موانع في هذه المريضة؟

لا يزال تشخيص الاكتئاب يعتمد في المقام الأول على المقابلة السريرية. يتميز اضطراب الاكتئاب الشديد بمزاج مكتئب معظم الوقت لمدة أسبوعين على الأقل أو فقدان الاهتمام أو المتعة في معظم الأنشطة، أو كليهما. بالإضافة إلى ذلك، يتميز الاكتئاب باضطرابات في النوم والشهية بالإضافة إلى عجز في الإدراك والطاقة. تعد أفكار الذنب وانعدام القيمة والانتحار شائعة. يبدو أن مرض الشريان التاجي والسكري والسكتة الدماغية أكثر شيوعًا بين مرضى الاكتئاب، وقد يؤدي الاكتئاب إلى تفاقم تشخيص المرضى الذين يعانون من مجموعة متنوعة من الحالات الطبية المصاحبة بشكل كبير.

وفقًا لمراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها، فإن مضادات الاكتئاب تعد باستمرار من بين الفئات الثلاث الأكثر شيوعًا من الأدوية الموصوفة في الولايات المتحدة. وهناك جدل حول حكمة الاستخدام الواسع النطاق لمضادات الاكتئاب. ومع ذلك، فمن الواضح أن

الأطباء الأميركيين أصبحوا أكثر ميلاً إلى استخدام مضادات الاكتئاب لعلاج مجموعة من الحالات وأن المرضى أصبحوا أكثر تقبلاً لاستخدامها.

إن المؤشر الأساسي لاستخدام مضادات الاكتئاب هو علاج الاكتئاب الشديد. ويرتبط الاكتئاب الشديد، الذي ينتشر على مدى الحياة بنسبة 17% في الولايات المتحدة، ونسبة انتشاره 5%، بارتفاع معدلات الإصابة بالأمراض والوفيات. ويمثل الاكتئاب الشديد أحد الأسباب الأكثر شيوعاً للإعاقة في العالم المتقدم. وبالإضافة إلى ذلك، يرتبط الاكتئاب الشديد عادة بمجموعة متنوعة من الحالات، الطبية. من الألم المزمن إلى مرض الشريان التاجي. وعندما يتعايش الاكتئاب مع حالات طبية أخرى، يزداد عبء المرض على المريض. وتنخفض جودة الحياة. وغالباً ما تنخفض التوقعات بالعلاج الفعال. بشكل كبير.

وقد يكون بعض النمو في استخدام مضادات الاكتئاب مرتبطاً باستخدام الواسع لهذه العوامل لعلاج حالات أخرى غير الاكتئاب الشديد. على سبيل المثال، حصلت مضادات الاكتئاب على موافقات إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج اضطراب الهلع، واضطراب القلق العام، واضطراب ما بعد الصدمة، واضطراب الوسواس القهري. بالإضافة إلى ذلك، تُستخدم مضادات الاكتئاب بشكل شائع لعلاج اضطرابات الألم مثل الألم العصبي والألم المرتبط بالألم العضلي الليفي. تُستخدم بعض مضادات الاكتئاب لعلاج اضطراب ما قبل الحيض، وتخفيف الأعراض الحركية الوعائية لانقطاع الطمث، وعلاج سلس البول الإجهادي. وبالتالي، فإن مضادات الاكتئاب لها طيف واسع من الاستخدام في الممارسة الطبية. ومع ذلك، يظل استخدامها الأساسي هو علاج اضطراب الاكتئاب الشديد.

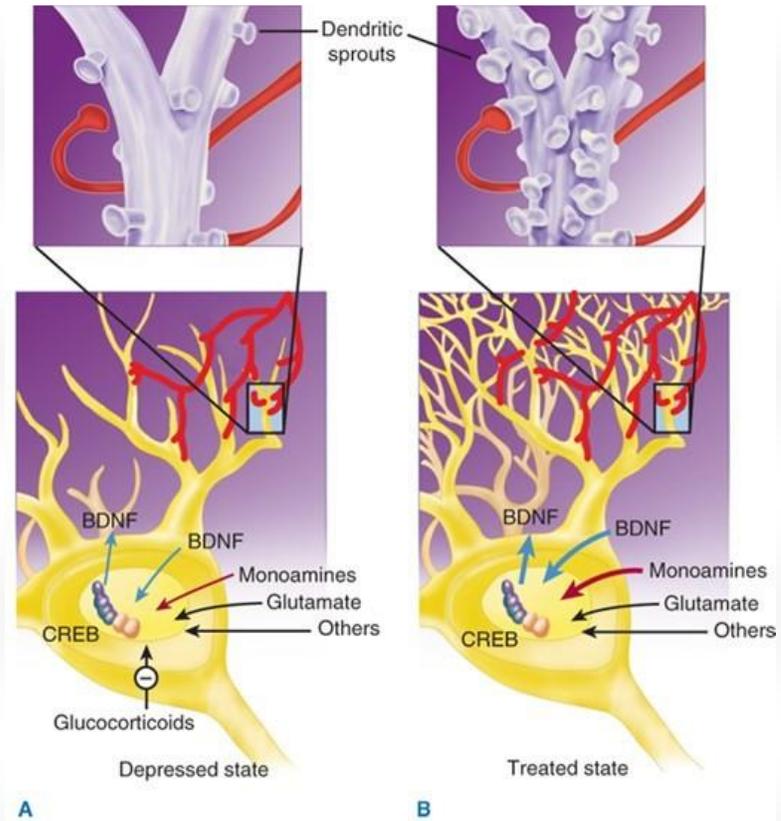
PATHOPHYSIOLOGY OF MAJOR DEPRESSION

لقد شهد العقد الماضي تحولاً ملحوظاً في فهمنا للفيزيولوجيا المرضية للاكتئاب الشديد. فبالإضافة إلى الفكرة القديمة القائلة بأن العجز في الوظيفة أو كمية الأمينات الأحادية (فرضية الأمينات الأحادية) يشكل عنصراً أساسياً في بيولوجيا الاكتئاب، هناك أدلة تشير إلى أن العوامل العصبية والغدد الصماء تلعب دوراً رئيسياً (فرضية التغذية العصبية). وتشير الدراسات النسيجية، وبحوث التصوير الدماغية البنوي والوظيفي، والنتائج الجينية، وبحوث الستيرويدات، إلى فيزيولوجيا مرضية معقدة للاكتئاب الشديد مع آثار مهمة على العلاج بالعقاقير.

Neurotrophic Hypothesis

لها أهمية بالغة في تنظيم مرونة (BDNF) هناك أدلة قوية على أن عوامل نمو الأعصاب مثل عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ الأعصاب ومرونتها وتكوين الخلايا العصبية. وتشير الأدلة إلى أن الاكتئاب يرتبط بفقدان الدعم العصبي وأن العلاجات المضادة للاكتئاب الفعالة تزيد من تكوين الخلايا العصبية والاتصال المشبكي في المناطق القشرية مثل الحُصين. ويُعتقد أن عامل التغذية في كل B العصبية المشتق من الدماغ يمارس تأثيره على بقاء الخلايا العصبية وتأثيرات النمو من خلال تنشيط مستقبل كيناز التيروسين من الخلايا العصبية والخلايا الدبقية (الشكل 1-30)

فرضية التغذية العصبية للاكتئاب الشديد. يبدو أن التغيرات في العوامل الغذائية (خاصة عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ والهرمونات تلعب دورًا رئيسيًا في تطور الاكتئاب الشديد (أ). يؤدي العلاج الناجح إلى حدوث تغييرات في هذه العوامل (ب) (BDNF Nestler عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ. تمت إعادة إنتاجه بإذن من BDNF (البروتين)؛ cAMP عنصر استجابة CREB، EJ، Barrot M، DiLeone RJ، Eisch AJ، Gold SJ، Monteggia LM. Neurobiology of depression. Neuron 2002 Mar 28;1325:(1)34 :)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

تدعم العديد من خطوط الأدلة فرضية التغذية العصبية. تشير الدراسات التي أجريت على الحيوانات والبشر إلى أن الإجهاد والألم وأن فقدان الدعم العصبي يساهم في حدوث تغييرات هيكلية ضامرة في الحصين وربما مناطق BDNF مرتبطة بانخفاض مستويات أخرى مثل القشرة الجبهية الوسطى والحزام الأمامي. من المعروف أن الحصين مهم في كل من الذاكرة السياقية وتنظيم الدورة الدموية

وعلى نحو مماثل، يلعب الحزام الأمامي دورًا في دمج المحفزات العاطفية ووظائف (HPA) المحور تحت المهاد والنخاعي والكظري الانتباه، في حين يُعتقد أيضًا أن القشرة الجبهية المدارية الوسطى تلعب دورًا في الذاكرة والتعلم والعاطفة.

تشير أكثر من 30 دراسة تصويرية بنيوية إلى أن الاكتئاب الشديد يرتبط بفقدان 5-10% من الحجم في الحُصين، على الرغم من أن بعض الدراسات لم تكرر هذا الاكتشاف. كما ارتبط الاكتئاب وحالات الإجهاد المزمنة بفقدان كبير في الحجم في القشرة الحزامية الأمامية والقشرة الجبهية المدارية الوسطى. ويبدو أيضًا أن فقدان الحجم في هياكل مثل الحُصين يتزايد كدالة على مدة المرض وكمية الوقت الذي يظل فيه الاكتئاب دون علاج.

إن مصدرًا آخر للأدلة التي تدعم فرضية التغذية العصبية للاكتئاب يأتي من الدراسات التي أجريت على التأثيرات المباشرة للعامل العصبي المستمد من الدماغ على تنظيم العواطف. إن الحقن المباشر للعامل العصبي المستمد من الدماغ في الدماغ الأوسط والحُصين والبطينين الجانبيين للقوارض له تأثير شبيه بمضادات الاكتئاب في النماذج الحيوانية. وعلاوة على ذلك، فإن جميع فئات مضادات الاكتئاب المعروفة ترتبط بزيادة مستويات العامل العصبي المستمد من الدماغ في النماذج الحيوانية التي يتم تناولها بشكل مزمن (ولكن ليس بشكل حاد). وترتبط هذه الزيادة في مستويات العامل العصبي المستمد من الدماغ باستمرار بزيادة تكوين الخلايا العصبية في الحُصين في هذه النماذج الحيوانية. ويبدو أن التدخلات الأخرى التي يُعتقد أنها فعالة في علاج الاكتئاب الشديد، بما في ذلك العلاج بالصدمات الكهربائية، تعمل أيضًا على تحفيز مستويات العامل العصبي المستمد من الدماغ وتكوين الخلايا العصبية في الحُصين في النماذج الحيوانية.

يبدو أن الدراسات البشرية تدعم البيانات الحيوانية حول دور العوامل العصبية التغذوية في حالات الإجهاد. ويبدو أن الاكتئاب مرتبط بانخفاض مستويات العامل العصبي المستمد من الدماغ في السائل النخاعي والمصل، فضلاً عن انخفاض نشاط مستقبل التيروزين كيناز ب. وعلى العكس من ذلك، فإن تناول مضادات الاكتئاب يزيد من مستويات العامل العصبي المستمد من الدماغ في التجارب السريرية وقد يرتبط بزيادة حجم الحُصين لدى بعض المرضى.

هناك الكثير من الأدلة التي تدعم فرضية التغذية العصبية للاكتئاب، ولكن ليست كل الأدلة متوافقة مع هذا المفهوم. لم تشير منها دائمًا إلى زيادة في السلوكيات الاكتئابية أو القلقية التي BDNF الدراسات التي أجريت على الحيوانات في الفئران التي تم حذف جين بالإضافة إلى ذلك، وجدت بعض الدراسات التي أجريت على الحيوانات زيادة في مستويات BDNF من المتوقع أن تظهر مع نقص BDNF. بعد بعض أنواع الضغوط الاجتماعية وزيادة وليس انخفاضًا في السلوكيات الاكتئابية مع حقن البطين الجانبي بـ BDNF.

قد BDNF إن التفسير المقترح للنتائج المتضاربة حول دور العوامل العصبية التغذوية في الاكتئاب هو أن هناك تعدد أشكال لجين مرتبطة بالقلق المتغير والسلوك الاكتئابي في كل من الدراسات BDNF يؤدي إلى تأثيرات مختلفة للغاية. وقد وجد أن الطفرات في جين التي أجريت على الحيوانات والبشر.

وهكذا، لا تزال فرضية التغذية العصبية قيد البحث المكثف، وقد أسفرت عن رؤى جديدة وأهداف محتملة في علاج الاضطراب الاكتئابي المزمن.

Monoamines & Other Neurotransmitters

تشير فرضية الأمين الأحادي للاكتئاب (الشكل 2-30) إلى أن الاكتئاب مرتبط بنقص في كمية أو وظيفة السيروتونين القشري والحوشي (DA) والدوبامين، (NE) والنورادرينالين، (5HT).

الشكل 2-30

فرضية الأمين للاكتئاب الشديد. يبدو أن الاكتئاب مرتبط بتغيرات في إشارات السيروتونين أو النورابينفرين في الدماغ (أو كليهما) مع عنصر ربط استجابة، CREB أدينيلات سيكليز؛ AC، تأثيرات لاحقة كبيرة. تسبب معظم مضادات الاكتئاب تغيرات في إشارات الأمين أو أكسيداز أحادي، MAO إينوزيتول ثلاثي الفوسفات؛ IP3 السيروتونين؛ HT، ثنائي أسيل الجلوسرين؛ 5، DAG (بروتين)؛ cAMP ناقل السيروتونين، SERT فسفوليباز سي؛ PLC بروتين كيناز سي؛ PKC ناقل النورابينفرين؛ NET الأمين؛

إن الأدلة التي تدعم فرضية الأمين الأحادي تأتي من عدة مصادر. فمن المعروف منذ سنوات عديدة أن علاج الريفيرين، المعروف بأنه يستنزف الأمينات الأحادية، يرتبط بالاكتئاب لدى مجموعة فرعية من المرضى. وعلى نحو مماثل، فإن المرضى المصابين بالاكتئاب الذين يستجيبون لمضادات الاكتئاب السيروتونينية مثل الفلوكسيتين غالباً ما يعانون من الانتكاس بسرعة عندما يتناولون حمية خالية من الترتوفان، وهو مقدمة لتخليق السيروتونين. والمرضى الذين يستجيبون لمضادات الاكتئاب النورادرينالينية مثل ديسبيرامين أقل عرضة للانتكاس عند اتباع حمية خالية من الترتوفان. وعلاوة على ذلك، فإن استنفاد الكاتيكولامينات لدى المرضى المصابين بالاكتئاب الذين استجابوا في السابق لعوامل النورادرينالينية يميل أيضاً إلى الارتباط بالانتكاس. يرتبط إعطاء مثبط تخليق النورادرينالين أيضاً بالعودة السريعة لأعراض الاكتئاب لدى المرضى الذين يستجيبون للنورادرينالين ولكن ليس بالضرورة لدى المرضى الذين استجابوا لمضادات الاكتئاب السيروتونينية.

وهناك خط آخر من الأدلة التي تدعم فرضية الأمين الأحادي يأتي من الدراسات الجينية. فهناك تعدد أشكال وظيفي لمنطقة المحفز في متماثلي (s) جين ناقل السيروتونين، الذي ينظم كمية البروتين الناقل المتاحة. وقد يكون الأشخاص الذين يحملون الأليل القصير الريبجوت أكثر عرضة للإصابة بالاكتئاب الشديد والسلوك الانتحاري استجابة للإجهاد. وبالإضافة إلى ذلك، قد يكون الأشخاص الذين أقل عرضة للاستجابة لمضادات الاكتئاب السيروتونينية والتحمل لها. وعلى العكس من ذلك، يميل (s) يحملون الأليل القصير إلى مقاومة الإجهاد بشكل أكبر وقد يكونون أكثر عرضة للاستجابة لمضادات الاكتئاب (II) الأشخاص الذين يحملون الأليل الطويل السيروتونينية.

وقد أظهرت الدراسات التي أجريت على مرضى الاكتئاب في بعض الأحيان تغييراً في وظيفة أحادي الأمين. على سبيل المثال، وجدت لدى (α2) أو مستقبلات النورادرينالين (5HT1A و5HT2C) بعض الدراسات أدلة على حدوث تغير في أعداد مستقبلات السيروتونين مرضى الاكتئاب والمرضى الذين يميلون إلى الانتحار، ولكن هذه النتائج لم تكن متسقة. ويرتبط انخفاض حمض 5هيدروكسي إندول

أسيتيك، وهو المستقلب الأساسي للسيروتونين، في السائل النخاعي بالسلوك العنيف والاندفاعي، بما في ذلك محاولات الانتحار العنيفة. ومع ذلك، فإن هذه النتيجة ليست خاصة بالاكتئاب الشديد وترتبط بشكل عام بالسلوك العنيف والاندفاعي. وأخيراً، ربما يكون الدليل الأكثر إقناعاً لدعم فرضية الأمين الأحادي هو حقيقة مفادها أن جميع مضادات الاكتئاب المتاحة (في وقت كتابة هذه السطور) يبدو أنها تؤثر بشكل كبير على نظام الأمين الأحادي. ويبدو أن جميع فئات مضادات الاكتئاب تعمل على تعزيز أو النورإبينفرين، أو الدوبامين. ولم تكن المحاولات الرامية إلى تطوير مضادات الاكتئاب التي تعمل على HT، التوافر المشبكي لهرمون 5. أنظمة النواقل العصبية الأخرى فعالة حتى الآن.

إن فرضية الأمين الأحادي، مثل فرضية التغذية العصبية، غير مكتملة في أحسن الأحوال. ولم تتوصل العديد من الدراسات إلى أي تغيير في وظيفة الأمين الأحادي أو مستوياته لدى المرضى المصابين بالاكتئاب. بالإضافة إلى ذلك، فإن بعض مضادات الاكتئاب المرشحة. قيد الدراسة لا تعمل بشكل مباشر على نظام الأمين الأحادي

بالإضافة إلى أحاديات الأمين، يبدو أن الناقل العصبي المثير الجلوتامات له أهمية في الفسيولوجيا المرضية للاكتئاب. وقد وجدت عدد من الدراسات التي أجريت على مرضى الاكتئاب ارتفاع محتوى الجلوتامات في السائل النخاعي لدى مرضى الاكتئاب وانخفاض نسبة الجلوتامين/الجلوتامات في بلازما الدم لديهم. بالإضافة إلى ذلك، كشفت الدراسات التي أجريت بعد الوفاة عن زيادات كبيرة في القشرة الجبهية الأمامية والظهرية لدى مرضى الاكتئاب. وعلى نحو مماثل، وجدت دراسات التصوير العصبي البنيوي باستمرار تغيرات في الحجم في مناطق الدماغ لدى مرضى الاكتئاب حيث تكون الخلايا العصبية للجلوتامات واتصالاتها أكثر وفرة، بما في ذلك اللوزة والخُصين.

من المعروف أن مضادات الاكتئاب تؤثر على انتقال الجلوتامات العصبي بطرق متنوعة. على سبيل المثال، يرتبط الاستخدام المزمن لمضادات الاكتئاب بخفض انتقال الجلوتامات، بما في ذلك الإطلاق قبل المشبكي للجلوتامات في الخُصين والمناطق القشرية. وعلى نحو مماثل، يقلل الإعطاء المزمن لمضادات الاكتئاب بشكل كبير من الإطلاق الناتج عن الاستقطاب للجلوتامات في النماذج الحيوانية ومن المعروف أن الإجهاد يعزز إطلاق الجلوتامات في القوارض، كما تمنع مضادات الاكتئاب الإطلاق قبل المشبكي للجلوتامات الناتج عن الإجهاد في هذه النماذج.

نظراً لتأثير مضادات الاكتئاب على نظام الجلوتامات، كان هناك اهتمام متزايد بتطوير العوامل الصيدلانية التي قد تعدل نظام القوة عالية الألفة وغير NMDA كلاهما من مضادات مستقبلات (للـكيتامين + S) الإنانتيومير) الجلوتامات. الكيتامين والإسكيتامين التنافسية ولكن لديهم العديد من الخصائص الدوائية الأخرى (انظر أدناه). تمت الموافقة على الإسكيتامين كعلاج مساعد للاكتئاب الشديد المقاوم في عام 2019. في عام 2022، تمت الموافقة أيضاً على مزيج من البوبروبيون والديكستروميثورفان لعلاج الاكتئاب بالإضافة إلى التأثيرات على NMDA الشديد. من بين آليات العمل المفترضة المقترحة للديكستروميثورفان كمضاد لمستقبلات الأخرى، والمضادات الجزئية، ومعدلات NMDA مستقبلات سيكما 1. بالإضافة إلى ذلك، هناك عدد من مضادات مستقبلات مستقبلات الجلوتامات الأيضية (انظر الفصل 29) قيد التحقيق كمضادات اكتئاب محتملة

Neuroendocrine Factors in the Pathophysiology of Depression

يرتبط الاكتئاب بعدد من الاضطرابات الهرمونية. ومن بين أكثر هذه النتائج تكرارًا الاضطرابات في محور الغدة النخامية والغدة الكظرية لدى مرضى الاكتئاب الشديد. على سبيل المثال، يرتبط الاكتئاب الشديد بارتفاع مستويات الكورتيزول (انظر الشكل 30-1)، وعدم في اختبار تثبيط ديكساميثازون، وارتفاع مستويات هرمون إفراز الكورتيكوتروپين بشكل مزمن (ACTH) تثبيط إفراز هرمون قشر الكظر إن أهمية هذه الاضطرابات في محور الغدة النخامية والغدة الكظرية غير واضحة، ولكن يُعتقد أنها تشير إلى خلل في تنظيم محور هرمون التوتر. تميل الأنواع الأكثر شدة من الاكتئاب، مثل الاكتئاب الذهاني، إلى الارتباط باضطرابات محور الغدة النخامية والغدة الكظرية بشكل أكثر شيوعًا من الأشكال الأخف من الاكتئاب الشديد. ومن المعروف جيدًا أن الجلوكوكورتيكويدات الخارجية والارتفاع الداخلي في مستوى الكورتيزول يرتبطان بأعراض مزاجية وعجز إدراكي مماثل لتلك التي تظهر في الاكتئاب الشديد.

كما تم الإبلاغ عن خلل في تنظيم الغدة الدرقية لدى المرضى المصابين بالاكتئاب. حيث تم الإبلاغ عن أن ما يصل إلى 25% من المرضى المصابين بالاكتئاب يعانون من خلل في وظيفة الغدة الدرقية. وتشمل هذه الاختلالات ضعف استجابة هرمون الثيروتروپين لهرمون إطلاق الثيروتروپين وارتفاع مستويات هرمون الثيروتروپين في الدم أثناء حالات الاكتئاب. وغالبًا ما يظهر قصور الغدة الدرقية السريري مصحوبًا بأعراض اكتئابية، والتي تختفي بمكملات هرمون الغدة الدرقية. كما تُستخدم هرمونات الغدة الدرقية بشكل شائع جنبًا إلى جنب مع مضادات الاكتئاب القياسية لزيادة التأثيرات العلاجية للآخر.

أخيرًا، ترتبط الستيرويدات الجنسية أيضًا بالعوامل المرضية للاكتئاب. ويُعتقد أن حالات نقص هرمون الإستروجين، التي تحدث في فترة ما بعد الولادة وبعد انقطاع الطمث، تلعب دورًا في مسببات الاكتئاب لدى بعض النساء. وعلى نحو مماثل، يرتبط نقص هرمون التستوستيرون الشديد لدى الرجال أحيانًا بأعراض الاكتئاب. وقد يرتبط العلاج بالهرمونات البديلة لدى الرجال والنساء المصابين بقصور الغدد التناسلية بتحسين الحالة المزاجية وأعراض الاكتئاب.

Integration of Hypotheses Regarding the Pathophysiology of Depression

إن الفرضيات المرضية الفسيولوجية العديدة التي تم وصفها للتو ليست متبادلة الحصر. ومن الواضح أن الأنظمة الأحادية الأمين والغدد الصماء العصبية والأنظمة العصبية التغذوية مترابطة بطرق مهمة. على سبيل المثال، قد تساهم الشذوذات في الغدة النخامية والغدة النخامية والستيرويدية في قمع نسخ جين العامل العصبي المشتق من الدماغ. توجد مستقبلات الجلوكوكورتيكويد بكثافة عالية في الحُصين. قد يؤدي ارتباط مستقبلات الجلوكوكورتيكويد الحُصينية هذه بالكورتيزول أثناء حالات الإجهاد المزمن مثل الاكتئاب الشديد إلى تقليل تخليق العامل العصبي المشتق من الدماغ وقد يؤدي إلى فقدان الحجم في المناطق الحساسة للإجهاد مثل الحُصين. يبدو أن التنشيط المزمن لمستقبلات أحادي الأمين بواسطة مضادات الاكتئاب له التأثير المعاكس للإجهاد ويؤدي إلى زيادة نسخ العامل العصبي المشتق من الدماغ. بالإضافة إلى ذلك، يبدو أن تنشيط مستقبلات أحادي الأمين يعمل على تقليل تنظيم محور الغدة النخامية والغدة النخامية وقد يؤدي إلى تطبيع وظيفة هذا المحور.

إن أحد نقاط الضعف في فرضية أحادي الأمين هو حقيقة أن مستويات الأمين تزداد فورًا مع استخدام مضادات الاكتئاب، ولكن التأثيرات المفيدة القصوى لمعظم مضادات الاكتئاب لا تظهر إلا بعد عدة أسابيع. وقد تم اقتراح الوقت اللازم لتخليق العوامل BDNF العصبية كتفسير لهذا التأخير في تأثيرات مضادات الاكتئاب. عادة ما يستغرق التخليق البروتيني الملحوظ للمنتجات مثل أسبوعين أو أكثر ويتزامن مع المسار السريري لعلاج مضادات الاكتئاب.

BASIC PHARMACOLOGY OF ANTIDEPRESSANTS

CHEMISTRY & SUBGROUPS

تشكل مضادات الاكتئاب المتاحة حاليًا مجموعة كبيرة ومتنوعة من الأنواع الكيميائية. وتوفر هذه الاختلافات والاختلافات في أهدافها الجزيئية الأساس للتمييز بين عدة مجموعات فرعية

A. مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية

تمثل مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية فئة متنوعة كيميائيًا من العوامل التي يكون عملها الأساسي هو تثبيط ناقل تم تقديم الفلوكسيتين في الولايات المتحدة في عام 1988 وسرعان ما أصبح أحد أكثر الأدوية. (الشكل 30-SERT) السيروتونين الموصوفة شيوعًا في الممارسة الطبية. نشأ تطوير الفلوكسيتين من البحث عن مواد كيميائية لها تقارب كبير لمستقبلات أحادي الأمين ولكنها تفتقر إلى التقارب مع الهيستامين والأستيل كولين ومستقبلات ألفا الأدرينالية التي تُرى مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات يوجد حاليًا ستة مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية متاحة، وهي أكثر مضادات الاكتئاب شيوعًا في الاستخدام (TCAs) السريري. بالإضافة إلى استخدامها في الاكتئاب الشديد، فإن مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية لها مؤشرات في اضطراب القلق العام واضطراب ما بعد الصدمة واضطراب الوسواس القهري واضطراب الهلع واضطراب ما قبل الصدمة واضطراب الشره المرضي. توجد الفلوكسيتين والسيرترالين والسيرتالوبرام في صورة متزامرات ويتم صياغتها في أشكال راسيمي، في حين أن الباروكستين للسيتالوبرام. وكما هو الحال مع جميع مضادات (S) والفلوفوكسامين ليسا نشطين بصريًا. الإسكيتالوبرام هو المتماثل الضوئي الاكتئاب، فإن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية شديدة المحبة للدهون. تنبع شعبية مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية إلى حد كبير من سهولة استخدامها، والأمان في حالة تناول جرعة زائدة، والتحمل النسبي، والتكلفة (تتوفر جميعها كمنتجات عامة) ومجموعة واسعة من الاستخدامات

الشكل 30-3

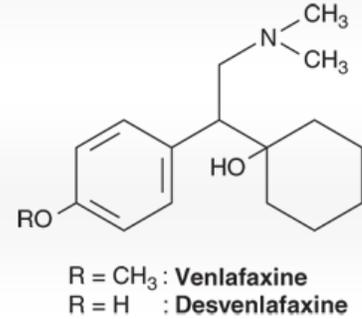
(SSRIs) هياكل العديد من مثبطات السيروتونين الانتقائية

B. مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين

هناك فئتان من مضادات الاكتئاب تعملان كمثبطات مشتركة لإعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين: مثبطات السيروتونين (TCAs) ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (SNRIs) والنورأدرينالين الانتقائية

1. مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين الانتقائية

تشمل مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين فينلافاكسين ومستقلبه ديسفينلافاكسين ودولوكستين وليفوميلناسيبران ليفوميلناسيبران هو المتماثل النشط لمثبط استرداد السيروتونين والنورأدرينالين الراسيمي، ميلناسيبران. تمت الموافقة على ميلناسيبران لعلاج الألم العضلي الليفي في الولايات المتحدة الأمريكية وتم استخدامه في علاج الاكتئاب في أوروبا لسنوات عديدة. بالإضافة إلى استخدامها في الاكتئاب الشديد، فإن مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين لها تطبيقات في علاج اضطرابات الألم بما في ذلك الاعتلالات العصبية والألم العضلي الليفي. تُستخدم مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين أيضًا في علاج القلق العام وسلس البول الإجهادي وأعراض الحركة الوعائية لانقطاع الطمث.



لا ترتبط مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين كيميائيًا ببعضها البعض. تم اكتشاف فينلافاكسين أثناء عملية تقييم المواد الكيميائية التي تمنع ارتباط إيميبرامين

إن التأثيرات التي يحدثها الفينلافاكسين في الجسم تشبه تلك التي يحدثها الإيميبرامين ولكن مع ملف آثار جانبية أكثر إيجابية. ترتبط كما تفعل مضادات الاكتئاب، (NET) والنورأدرينالين (SERT) جميع مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين بناقلات السيروتونين ثلاثية الحلقات. ومع ذلك، على عكس مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، لا تتمتع مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين بقدر كبير من التقارب مع المستقبلات الأخرى. الفينلافاكسين والديسفينلافاكسين عبارة عن مركبات ثنائية الحلقة، في حين أن الدولوكستين عبارة عن بنية ثلاثية الحلقات لا علاقة لها بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. يحتوي ميلناسيبران على حلقة سيكلوبروبان ويتم توفيره كمزيج راسيمي

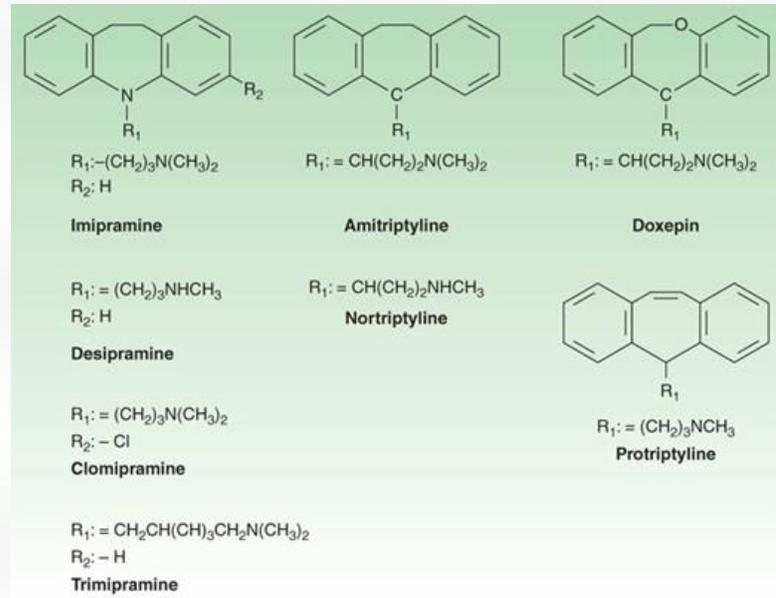
2. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات

كانت مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات هي الفئة السائدة من مضادات الاكتئاب حتى ظهور مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية في ثمانينيات وتسعينيات القرن العشرين. وتتوفر تسعة أنواع من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات في الولايات المتحدة، وكلها تحتوي

على نواة من الإيمينوديبنزيل (ثلاثية الحلقات) (الشكل 30-4). والاختلافات الكيميائية بين مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات دقيقة نسبياً. على سبيل المثال، يختلف النموذج الأولي من إيميبرامين من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومستقلبه، ديسيرامين، فقط بمجموعة ميثيل في السلسلة الجانبية للبروبيلامين. ومع ذلك، يؤدي هذا الاختلاف الطفيف إلى تغيير كبير في ملفاتها الدوائية. إيميبرامين مضاد للكولين بدرجة عالية وهو مثبط قوي نسبياً لإعادة امتصاص السيروتونين وكذلك النورأدرينالين. وعلى النقيض من ذلك، فإن ديسيرامين أقل مضادات للكولين بكثير وهو مثبط أقوى وأكثر انتقائية لإعادة امتصاص النورأدرينالين من إيميبرامين.

الشكل 30-4

(TCAs) بنية بعض مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.



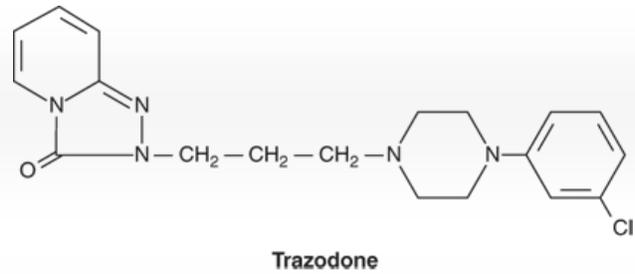
Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

في الوقت الحاضر، تُستخدم مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات بشكل أساسي في علاج الاكتئاب الذي لا يستجيب لمضادات الاكتئاب الأكثر استخدامًا مثل مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية أو مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين. ويعود فقدان شعبيتها إلى حد كبير إلى ضعف تحملها نسبيًا مقارنة بالعوامل الأحدث، وصعوبة استخدامها، وخطر الوفاة في حالة تناول جرعة زائدة. وتشمل الاستخدامات الأخرى لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات علاج حالات الألم، ولس البول، والأرق.

HT2.ج. مُعدّلات مستقبلات 5

ترازودون ونيفازودون. يتضمن هيكل ترازودون HT2 يُعتقد أن مضادين للاكتئاب يعملان في المقام الأول كمضادات لمستقبلات 5 هو (mcpp) مجموعة من التريازول التي يُعتقد أنها تمنح تأثيرات مضادة للاكتئاب. إن المستقلب الأساسي له، مكوروفينيل بيبيرازين كان ترازودون من بين مضادات الاكتئاب الأكثر شيوعًا حتى حلت محله مثبطات استرداد السيروتونين HT2. مضاد قوي لمستقبلات 5 الانتقائية في أواخر الثمانينيات. الاستخدام الأكثر شيوعًا للترازودون في الممارسة الحالية هو كمنوم غير مُسمى، لأنه مهدئ للغاية ولا يرتبط بالتحمل أو الاعتماد.

HT2 كلاهما مثبطات لمستقبل 5، MCPP نيفازودون قريب كيميائيًا من ترازودون. نواتج الأيض الأساسية له، هيدروكسي نيفازودون و في عام 2001، أصدرت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية تحذيرًا بشأن عقار نيفازودون، والذي قد يؤدي إلى تسمم الكبد، بما في ذلك حالات مميتة من فشل الكبد. ورغم أن عقار نيفازودون لا يزال متاحًا بشكل عام، إلا أنه لم يعد يُوصف على نطاق واسع. والمؤشرات الأساسية لكل من عقار نيفازودون وترازودون هي الاكتئاب الشديد، على الرغم من أن كليهما قد استُخدما أيضاً في علاج اضطرابات القلق.



ومضاد HT1B، ومضاد جزئي لمستقبل 5 HT1D، وHT7 5 وHT3 فورتيوكسيدين هو عقار جديد يعمل كمضاد لمستقبلات 5 وبالتالي لا يتم تصنيفه كمثبط SERT كما يثبط ناقل السيروتونين، لكن تأثيره لا يرتبط في المقام الأول بتثبيط HT1A. HT1A للمستقبل 5 استرداد السيروتونين الانتقائي. وقد أثبت فورتيوكسيدين فعاليته في علاج الاكتئاب الشديد في عدد من الدراسات السريرية الخاضعة للرقابة. بالإضافة إلى ذلك، تمت الموافقة على فورتيوكسيدين في أوروبا والولايات المتحدة لعلاج الخلل الإدراكي المرتبط بالاكتئاب.

د. مضادات الاكتئاب رباعية الحلقات وأحادية الحلقة

،لا تدرج العديد من مضادات الاكتئاب ضمن الفئات الأخرى. ومن بين هذه الفئات بوبروبيون، وميرتازابين، وأموكسابين، وفيلازودون ومابروتيلين (الشكل 30-5). ويتمتع بوبروبيون ببنية أمينوكيتونية أحادية الحلقة. وتؤدي بنيته الفريدة إلى ظهور آثار جانبية مختلفة، عن معظم مضادات الاكتئاب (الموصوفة أدناه). ويشبه بوبروبيون إلى حد ما الأمفيتامين في بنيته الكيميائية، ومثله كمثل المنشط. يتمتع بخصائص منشطة للجهاز العصبي المركزي

الشكل 30-5

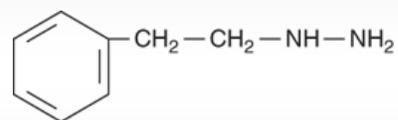
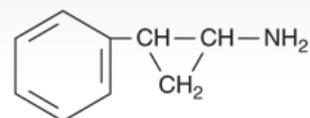
بنية الأدوية الرباعية الحلقات، أموكسابين، مابروتيلين، وميرتازابين، والأدوية أحادية الحلقة، بوبروبيون. تم طرح ميرتازابين في الأسواق عام 1994، وهو مثل بوبروبيون، من مضادات الاكتئاب القليلة التي لا ترتبط عادة بالتأثيرات الجنسية. وهو يحتوي على بنية كيميائية رباعية الحلقات وينتمي إلى مجموعة مركبات البيبيرازينوازيبين

تحتوي الميرتازابين والأموكسابين والمابروتيلين على هيكل رباعية الحلقات. الأموكسابين هو المستقلب غير الميثيل للوكسابين، وهو عقار قديم مضاد للذهان. يتشابه الأموكسابين والمابروتيلين في البنية والآثار الجانبية التي تتشابه مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. ونتيجة لذلك، لا يتم وصف هذه الأدوية الرباعية الحلقات بشكل شائع في الممارسة الحالية. استخدامها الأساسي هو في الاكتئاب الشديد الذي لا يستجيب للعوامل الأخرى. يحتوي فيلازودون على بنية متعددة الحلقات تسمح له بالارتباط بقوة بناقل السيروتونين ولكن بشكل ضئيل بناقل الدوبامين والنورادرينالين

E. مثبطات أكسيداز أحادي الأمين

هي أول فئة حديثة من مضادات الاكتئاب، وقد تم تقديمها في الخمسينيات (MAOIs) يمكن القول إن مثبطات أكسيداز أحادي الأمين من القرن العشرين، ولكنها نادراً ما تستخدم الآن في الممارسة السريرية بسبب سميتها وتفاعلاتها القاتلة المحتملة مع الطعام والدواء ويتمثل استخدامها الأساسي الآن في علاج الاكتئاب الذي لا يستجيب لمضادات الاكتئاب الأخرى. ومع ذلك، فقد تم استخدام مثبطات أكسيداز أحادي الأمين تاريخياً أيضًا لعلاج حالات القلق، بما في ذلك القلق الاجتماعي واضطراب الهلع. بالإضافة إلى ذلك يستخدم السيليجيلين في علاج مرض باركنسون (انظر الفصل 28)

تتضمن مثبطات أكسيداز أحادي الأمين الحالية مشتقات الهيدرازين مثل فينيلزين وإيزوكاربوكسيد ومركبات غير الهيدرازين مثل ترانيلسيبرومين وسيليجيلين وموكلوبيميد (هذا الأخير غير متوفر في الولايات المتحدة). ترتبط الهيدرازينات وترانيلسيبرومين بشكل لا رجعة فيه وغير انتقائي مع مثبطات أكسيداز أحادي الأمين وفيتامين ب، في حين أن مثبطات أكسيداز أحادي الأمين الأخرى قد يكون لها خصائص أكثر انتقائية أو عكسية. بعض مثبطات أكسيداز أحادي الأمين مثل ترانيلسيبرومين تشبه الأمفيتامين في التركيب الكيميائي، في حين أن مثبطات أكسيداز أحادي الأمين الأخرى مثل سيليجيلين لها مستقبلات تشبه الأمفيتامين. ونتيجة لذلك، تميل مثبطات أكسيداز أحادي الأمين هذه إلى إحداث تأثيرات تحفيزية كبيرة للجهاز العصبي المركزي

**Phenzine****Tranlycypromine**

.F NMDA مضادات مستقبلات

أصبح الإسكيتامين أول عقار غير أحادي الأمين معتمد في العلاج المساعد للاكتئاب الشديد في عام 2019. الإسكيتامين هو من الكيتامين الراسيمية التي كانت قيد الاستخدام منذ أوائل الستينيات. تم تطوير الكيتامين في عام 1962 كنظير (S)enantiomer، قصير المفعول للفينيسيكليدين. ثبت أن الفينيسيكليدين غير مناسب للاستخدام كمخدر بسبب ميله إلى إحداث هذيان مطول. وبالتالي ("غبار الملائكة"، PCP) لم تتم الموافقة على استخدام الفينيسيكليدين أبدًا في البشر على الرغم من أنه أصبح عقارًا للإساءة

وعلى النقيض من فينيسيكليدين، تمت الموافقة على الكيتامين منذ عام 1970 في الولايات المتحدة الأمريكية واستخدامه في التخدير وطب الرعاية الحرجة لتوفير التخدير دون درجة من التثبيط القلبي التنفسي الموجودة في بعض أدوية التخدير. وقد أدت الملاحظات التي بدأت حوالي عام 2006 إلى الاهتمام بالاستخدام غير المصرح به للكيتامين في علاج الاكتئاب المقاوم للعلاج. وتشمل المزايا مقارنة بمضادات الاكتئاب الحالية ظهور التأثير السريع (غالبًا في غضون 24 ساعة) وفعالية الكيتامين في المرضى الذين لم يستجيبوا لمضادات الاكتئاب القياسية. وتشمل العيوب مدة النشاط القصيرة (5-7 أيام)، وطريق الإعطاء الوريدي، والميل إلى إنتاج أعراض انفصالية، وخطر إساءة الاستخدام. تم تطوير الإسكيتامين كمستحضر أنفي للاستخدام في الاكتئاب المقاوم للعلاج. قد يكون له تأثيرات انفصالية أقل إلى حد ما من الكيتامين ولكن له ملف آثار جانبية مماثل. تمت دراسة الإسكيتامين أيضًا كعلاج سريع للأفكار الانتحارية الحادة وهو قيد المراجعة حاليًا لهذا المؤشر الثاني.

المواد المتاحة للتحصين السلبي¹

دراسة عشوائية مزدوجة التعمية وخاضعة للتحكم الوهمي لنبات الجنسغ لعلاج التعب المرتبط Yennurajalingam S et al: [PubMed: 28874596] ؛. 15: J Natl Compr Canc Netw 2017;111. بالسرطان لدى المرضى المصابين بسرطان متقدم

Class, Drug	Bioavailability (%)	Plasma t _{1/2} (hours)	Active Metabolite t _{1/2} (hours)	Volume of Distribution (L/kg)	Protein Binding (%)
SSRIs					

متاحًا كعامل مضاد للسعال منذ الخمسينيات. في عام 2022 تمت، NMDA كان ديكستروميثورفان، وهو مضاد معتدل لمستقبلات يتمتع، NMDA الموافقة عليه بالاشتراك مع بوبروبيون كعلاج سريع المفعول للاكتئاب. بالإضافة إلى مضادته لمستقبلات ديكستروميثورفان بخصائص دوائية أخرى يمكن أن تساهم في التأثيرات المضادة للاكتئاب بما في ذلك بعض نشاط منع إعادة امتصاص السيروتونين، بالإضافة إلى نشاط ألفا 2 نورأدرينالين، وسيغما 1، وحتى تأثير متواضع على الأفيونيات. تم إساءة استخدام والكيامين، على الرغم من عدم إساءة استخدامه بمستويات التخدير الانفصالي. اقترح عدد من PCP ديكستروميثورفان، مثل الدراسات الصغيرة منذ عام 2011 دورًا محتملاً للديكستروميثورفان في علاج الاكتئاب. ومع ذلك، يتم استقلاب ديكستروميثورفان تم دمج مع CYP2D6 مما يجعل من الصعب تحقيق مستويات يصل كافية. الكينيدين هو مثبط، CYP2D6 بسرعة عبر مسار ديكستروميثورفان وتمت الموافقة عليه في عام 2010 لعلاج التأثير الكاذب البصلي. لم تثبت الدراسات التي أجريت على مزيج، الكينيدين مع ديكستروميثورفان، بما في ذلك برنامج المرحلة 2، فعالية ثابتة. كان مزيج ديكستروميثورفان مع مضاد الاكتئاب المعتمد منطقيًا من الناحية الدوائية والدوائية. ثبتت فعالية المزيج في علاج الاكتئاب في كل من برنامج CYP2D6 بوبروبيون، وهو أيضًا مثبط المرحلة 2 والمرحلة 3، مما أدى إلى موافقة إدارة الغذاء والدواء في عام 2022

G. غير المتجانسة GABAA منظمات

بريكسانولون (أوبرغنانولون) هو عضو في فئة جديدة من مضادات الاكتئاب العصبية الستيرويدية التي يُعتقد أنها تعمل بشكل أساسي الأخرى يُعتقد أنه يتمتع بخصائص مضادة للقلق GABAA أوبرغنانولون هو مشتق من البروجسترون ومثل عوامل GABA على نظام ومضادة للاختلاج. تمت دراسة بريكسانولون كمضاد اكتئاب سريع المفعول عن طريق الوريد لدى النساء المصابات بالاكتئاب بعد الولادة ويتم إعطاؤه عن طريق التسريب الوريدي لمدة 60 ساعة. مثل الكيتامين والإسكيتامين، يعمل بريكسانولون بسرعة مع وجود دليل على الاستجابة بعد 60 ساعة. على عكس الكيتامين والإسكيتامين، يبدو التأثير دائمًا لمدة 30 يومًا على الأقل بعد التسريب ولا يرتبط بأعراض انفصالية أو خطر إساءة الاستخدام. في أواخر عام 2018، صوتت لجنة استشارية تابعة لإدارة الغذاء والدواء بأغلبية الأخرى GABAA مقابل 1 لدعم الموافقة على بريكسانولون كأول دواء يُشار إليه لعلاج اكتئاب ما بعد الولادة. تشمل منظمات 17 والذي يتم تقييمه كدواء فموي لعلاج الاكتئاب الشديد العام، والغاناكسولون، والذي يتم تقييمه في علاج، (Sage 217) الزورانولون اضطراب ما بعد الصدمة

PHARMACOKINETICS

تشارك مضادات الاكتئاب في العديد من الخصائص الحركية الدوائية (الجدول 1-30). فمعظمها يتم امتصاصه عن طريق الفم بسرعة إلى حد ما، ويصل إلى مستويات الذروة في البلازما في غضون 2 تستمر هذه الأدوية لمدة 3 ساعات، وترتبط ارتباطًا وثيقًا بروتينات البلازما، وتخضع لعملية التمثيل الغذائي في الكبد، ويتم تصفيتها عن طريق الكلى. ومع ذلك، حتى داخل الفئات، تختلف الحرائك الدوائية لمضادات الاكتئاب الفردية بشكل كبير.

الجدول 1-30

الملفات الحركية الدوائية لمضادات الاكتئاب المختارة.

Citalopram	80	33–38	ND	15	80
Escitalopram	80	27–32	ND	12–15	80
Fluoxetine	70	48–72	180	12–97	95
Fluvoxamine	90	14–18	14–16	25	80
Paroxetine	50	20–23	ND	28–31	94
Sertraline	45	22–27	62–104	20	98
SNRIs					
Duloxetine	50	12–15	ND	10–14	97
Milnacipran	85–90	6–8	ND	5–6	13
Venlafaxine ¹	45	8–11	9–13	4–10	27
Tricyclics					
Amitriptyline	45	31–46	20–92	5–10	90
Clomipramine	50	19–37	54–77	7–20	97
Imipramine	40	9–24	14–62	15–30	84
5-HT modulators					
Nefazodone	20	2–4	ND	0.5–1	99
Trazodone	95	3–6	ND	1–3	96
Vortioxetine	75	66	ND	ND	98
Tetracyclics and unicyclic					
Amoxapine	ND	7–12	5–30	0.9–1.2	85
Bupropion	70	11–14	15–25	20–30	85
Maprotiline	70	43–45	ND	23–27	88
Mirtazapine	50	20–40	20–40	3–7	85
Vilazodone	72	25	ND	ND	ND
MAOIs					
Phenelzine	ND	11	ND	ND	ND

يتمتع الـديسفينلافكسين بخصائص مماثلة ولكنه أقل استقلالاً بشكل كامل¹

لم يتم العثور على بيانات؛ مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين، ND؛ (MAOIs) مثبطات أكسيداز أحادي الأمين (SSRIs)؛ مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية (SNRIs).

A. مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية

يختلف نموذج مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، الفلوكسيتين، عن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية الأخرى في بعض النواحي المهمة (انظر الجدول 1-30). يتم استقلاب الفلوكسيتين إلى منتج نشط، نورفلوكسيتين، والذي قد يكون تركيزه في البلازما أعلى من تركيزات الفلوكسيتين. يبلغ عمر النصف للإزالة للنورفلوكسيتين حوالي ثلاثة أضعاف عمر الفلوكسيتين ويساهم في أطول عمر نصف لجميع مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية. ونتيجة لذلك، يجب التوقف عن تناول الفلوكسيتين لمدة 4 أسابيع أو أكثر قبل إعطاء مثبطات أكسيداز أحادي الأمين للتخفيف من خطر الإصابة بمتلازمة السيروتونين

وهذا يساهم في التفاعلات الدوائية المحتملة (انظر التفاعلات، CYP2D6 إن الفلوكسيتين والباروكستين مثبطان قويان لإنزيم في حين أن السيتالوبرام والإسيتالوبرام والسيرترالين لديهم، CYP3A4 الدوائية). وعلى النقيض من ذلك، فإن الفلوكسيتين مثبط لإنزيم أكثر تواضعًا CYP تفاعلات

B. مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين

1. مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين الانتقائية

الجدول أ-3

Selegiline	4	8-10	9-11	8-10	99
NMDA antagonists					
Esketamine	48	7-12	8	709	45
Dextromethorphan + bupropion	20-68	15-22	33-45	ND	60-84
GABAA modulators					
Brexanolone	100 (IV)	12	ND	3	99

إلى أوديسميثيل فينيلافاكسين (ديسفينلافاكسين) CYP2D6 يتم استقلاب الفينيلافاكسين على نطاق واسع في الكبد عن طريق أيزوزيم يتمتع كل منهما بنصف عمر مماثل يبلغ حوالي 8-11 ساعة. وعلى الرغم من نصف العمر القصير نسبيًا، فإن كلا العقارين متوفران في تركيبات تسمح بتناول جرعة واحدة يوميًا. يتمتع الفينيلافاكسين والديسفينلافاكسين بأقل ارتباط بالبروتين من بين جميع مضادات الاكتئاب (27-30%). وعلى عكس معظم مضادات الاكتئاب، فإن الديسفينلافاكسين مقترن ولا يخضع لعملية استقلاب أكسدة مكثفة. يتم إفراز ما لا يقل عن 45% من الديسفينلافاكسين دون تغيير في البول مقارنة بـ 4-8% من الفينيلافاكسين.

يتم امتصاص دواء دولوكستين بشكل جيد ويبلغ عمر النصف له من 12 إلى 15 ساعة ولكن يتم تناوله مرة واحدة يوميًا. وهو مرتبط ويؤدي ضعف الكبد إلى تغيير CYP1A2 و CYP2D6 ارتباطًا وثيقًا بالبروتين (97%) ويخضع لعملية أيض مؤكسد مكثفة عبر مستويات دولوكستين بشكل كبير على عكس ديسفينلافاكسين.

يتم امتصاص كل من ميلناسيبران وليفوميلناسيبران جيدًا بعد تناول الجرعة عن طريق الفم. يتمتع كل منهما بنصف عمر أقصر وارتباط أقل بالبروتين مقارنة بالفينيلافاكسين (انظر الجدول 1-30). يتم إفراز ميلناسيبران وليفوميلناسيبران إلى حد كبير دون تغيير في البول A3/4. يخضع ليفوميلناسيبران أيضًا لإزالة الإيثيل عبر 3

2. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات

تميل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات إلى الامتصاص الجيد ولها عمر نصف طويل (انظر الجدول 1-30). ونتيجة لذلك، يتم تناول معظمها مرة واحدة يوميًا في الليل بسبب تأثيراتها المهدئة. تخضع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات لاستقلاب مكثف عن طريق إزالة الميثيل، والهيدروكسيل العطري، واقتران الجلوكورونيد. يتم إفراز حوالي 5% فقط من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات دون تغيير في وتميل مستويات هذه العوامل في المصل إلى التأثير بشكل كبير، CYP2D6 البول. تعد مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ركائز لنظام إلى استقلاب منخفض أو CYP2D6 بالإعطاء المتزامن للأدوية مثل الفلوكسيتين. بالإضافة إلى ذلك، قد يؤدي تعدد الأشكال الجينية لـ مكثف لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات

تفتقر مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات الأمينية الثانوية، بما في ذلك ديسيرامين ونورتريبتيلين، إلى المستقلبات النشطة ولها حركية خطية إلى حد ما. تتمتع هذه مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات بمجموعة واسعة من التأثيرات

النافذة العلاجية، ومستويات المصل موثوقة في التنبؤ بالاستجابة والسمية

c. HT مُعدّلات مستقبلات 5

يتم امتصاص عقاري ترازودون ونيفازودون بسرعة ويخضعان لعملية التمثيل الغذائي في الكبد. يرتبط كلا العقارين بالبروتين ولديهما توافر حيوي محدود بسبب عملية التمثيل الغذائي المكثفة. ونظرًا لقصر عمر النصف لهما، فإن تقسيم الجرعة مطلوب بشكل عام عند استخدام هذين العقارين كمضادات للاكتئاب. ومع ذلك، غالبًا ما يتم وصف عقار ترازودون كجرعة واحدة في الليل كمنوم بجرعات أقل من تلك المستخدمة في علاج الاكتئاب. يحتوي كل من عقاري ترازودون ونيفازودون على مستقبلات نشطة تظهر أيضًا وقد يتفاعل مع الأدوية التي يتم استقلالها بواسطة هذا CYP3A4 يعد عقار نيفازودون مثبطًا قويًا لنظام HT2. HT2 عداءً لمستقبلات 5 ومع ذلك، يتم استقلاله على نطاق واسع من CYP الإنزيم (انظر التفاعلات الدوائية). لا يعد عقار فورتوكستين مثبطًا قويًا لإنزيمات وإنزيمات أخرى ثم يخضع بعد ذلك لارتباط حمض الجلوكورونيك. إنه مرتبط بشكل وثيق CYP2D6 خلال الأكسدة بواسطة البروتين وله حركية دوائية خطية ومتناسبة مع الجرعة

D. العوامل الرباعية الحلقات والأحادية الحلقات

يتم امتصاص بوبروبيون بسرعة ويبلغ متوسط ارتباطه بالبروتينات 85%. ويخضع لاستقلاب كبدي مكثف وله تأثير أولي كبير ويحتوي على ثلاثة مستقبلات نشطة بما في ذلك هيدروكسي بوبروبيون؛ ويتم تطوير الأخير كمضاد للاكتئاب. يتميز بوبروبيون بإزالته على مرحلتين حيث تستمر المرحلة الأولى حوالي ساعة والمرحلة الثانية تستمر 14 ساعة

كما يتم امتصاص الأموكسابين بسرعة حيث يرتبط بالبروتينات بنسبة 85% تقريبًا. ويختلف عمر النصف للدواء، وغالبًا ما يتم تناوله على جرعات مقسمة

D2 يخضع الأموكسابين لاستقلاب كبدي مكثف. أحد المستقبلات النشطة، 7 هيدروكسي أموكسابين، هو مانع قوي لمستقبلات ويرتبط بتأثيرات مضادة للدهان. وبالمثل، يتم امتصاص المابروتيلين جيدًا عن طريق الفم ويرتبط بنسبة 88% بالبروتين. يخضع الأموكسابين لاستقلاب كبدي مكثف

في عملية التمثيل YP يتم نزع الميثيل من الميرتازابين ثم الهيدروكسيل وربط الجلوكورونيد. تشارك العديد من إنزيمات السيتوكروم يبلغ عمر النصف للميرتازابين 20-40 ساعة، وعادة ما يتم تناوله مرة واحدة في A2 وA4 وA3 وD6 الغذائي للميرتازابين، بما في ذلك 2. المساء بسبب تأثيراته المهدئة

يتم امتصاص فيلازودون بشكل جيد (انظر الجدول 30-1)، ويزداد الامتصاص عند تناوله مع وجبة دسمة. يتم استقلاله على نطاق يتم إفراز 1% فقط من فيلازودون دون تغيير في CYP2D6 وCYP2C19 مع مساهمات طفيفة بواسطة CYP3A4 واسع بواسطة البول

E. مثبطات أكسيداز أحادي الأمين

يتم استقلاب مثبطات أكسيداز أحادي الأمين المختلفة عبر مسارات مختلفة ولكنها تميل إلى إحداث تأثيرات مرور أولية واسعة النطاق قد تقلل بشكل كبير من التوافر البيولوجي. يتم هيدروكسيل ترانيلسيبرومين وناسيتيلاتة، في حين يبدو أن الأسيثلة هي مسار ثانوي للفينيلزين. يتم نزع ميثيل السيليجيلين ثم هيدروكسيله. يتم امتصاص مثبطات أكسيداز أحادي الأمين بشكل جيد من الجهاز الهضمي.

ويسبب التأثيرات البارزة للدواء في المرحلة الأولى وميله إلى تثبيط إنزيم أكسيداز أحادي الأمين في الأمعاء (مما يؤدي إلى تأثيرات ضاغطة للتيرامين)، يجري تطوير طرق بديلة للإدارة. على سبيل المثال، يتوفر سيليجيلين في شكلين عبر الجلد وتحت اللسان يتجاوزان الأمعاء والكبد. تقلل هذه الطرق من خطر تفاعلات الطعام وتوفر زيادة كبيرة في التوافر البيولوجي.

F. NMDA مضادات مستقبلات

الحركية الدوائية للكيتامين الراسيمي (عادة ما يتم إعطاؤه عن طريق الوريد) والإسكيتامين (عن طريق الأنف) متشابهة ولكنها تختلف جزئيًا كدالة لطرق الإعطاء المختلفة. الإسكيتامين عن طريق الأنف يكون متاحًا حيويًا بنسبة 48%، في حين أن التوافر البيولوجي، للكيتامين الوريدي كامل. يبلغ عمر النصف النهائي للإسكيتامين 7-12 ساعة بينما يبلغ عمر النصف لنواتج الأيض الرئيسية نوريسكيتامين، حوالي 8 ساعات. يبلغ عمر النصف للكيتامين الوريدي حوالي 3 ساعات. الوقت اللازم للوصول إلى أقصى تركيز في البلازما للإسكيتامين عن طريق الأنف هو 20-40 دقيقة من آخر رذاذ أنفي. يتم إفراز أقل من 1% من الإسكيتامين دون تغيير، مع وجود 78% من جميع المستقبلات في البول و 2% في البراز. يتم التخلص من الكيتامين الراسيمي الوريدي بسرعة (95 لتر / ساعة / 70 كجم)، مع استعادة 91% من الجرعة في البول و 3% في البراز.

المفترض، ديكستروميثورفان، في تركيبة ممتدة الإطلاق لعلاج الاكتئاب. يثبط NMDA تم الجمع بين البوبروبيون ومضاد مستقبلات يتم الوصول إلى مستويات الذروة في المصل للقرص المركب في CYP2D6 البوبروبيون عملية التمثيل الغذائي للديكستروميثورفان عبر مكثف، يتم CYP2D6 ساعات، ويكون للقرص عمر نصف يبلغ 22 ساعة بعد 8 أيام من الإعطاء. في الأشخاص الذين لديهم أيضًا 3 استرداد ما يقرب من 37-52% من الجرعة التي يتم تناولها عن طريق الفم من ديكستروميثورفان في البول. يتم إفراز أقل من 2% من ضعيف، يتم استرداد نسبة أعلى في البول CYP2D6 الجرعة المعطاة كدواء أصلي غير متغير في البول. في الأشخاص الذين لديهم أيضًا

G. GABAA مُعدّلات

بما في ذلك الجلوكورونيد والكبريتات واختزال CYP450 يتم استقلاب البريكسانولون الوريدي على نطاق واسع من خلال طرق غير الكيتون. يتم إفراز 1% فقط من الجرعة دون تغيير، مع وجود 47% من المستقبلات في البول و 42% في البراز. يرتبط الدواء بشدة بالبروتين (99%) ويتم توزيعه على نطاق واسع في الأنسجة، بحجم توزيع يبلغ 3 لتر/كجم. يبلغ عمر النصف النهائي للبريكسانولون

،حوالي 9 ساعات مع الإعطاء المستمر لأكثر من 60 ساعة. ومع ذلك، يبلغ عمر النصف الأولي للبريكسانولون حوالي 40 دقيقة فقط وهو ما يتفق مع تأثيراته المهدئة السريعة.

PHARMACODYNAMICS

وكما ذكرنا سابقًا، تعمل جميع مضادات الاكتئاب المتاحة حاليًا على تعزيز انتقال الأمينات الأحادية من خلال إحدى آليات عديدة أو كليهما من ناقلات الأمينات الأحادية (الجدول 2-30). وتشمل مضادات NET أو SERT والآلية الأكثر شيوعًا هي تثبيط نشاط أو كليهما مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ومثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين NET أو SERT الاكتئاب التي تثبط (بحكم التعريف) ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. وهناك آلية أخرى لزيادة توافر الأمينات الأحادية وهي تثبيط تحليلها الأنزيمي (بواسطة مثبطات أكسيداز أحادي الأمين). وتشمل الاستراتيجيات الإضافية لتعزيز تأثيرات الأمينات الأحادية الارتباط بمستقبلات ما وفي النهاية، يؤدي توافر (وميرتازابين HT2 مضادات مستقبلات 5) قبل المشبك (ميرتازابين) أو مستقبلات ما بعد المشبك المحددة. الأمينات الأحادية المتزايد للارتباط بالشق المشبكي إلى سلسلة من الأحداث التي تعزز نسخ بعض البروتينات وتثبيط البعض الآخر، ومستقبلات الجلوكوكورتيكويد، ومستقبلات بيتا الأدرينالية، BDNF ويبدو أن الإنتاج الصافي لهذه البروتينات، بما في ذلك بروتين والبروتينات الأخرى، هو الذي يحدد فوائد وكذلك سمية عامل معين

الجدول 2-30

التأثيرات الحاجزة لبعض الأدوية المضادة للاكتئاب على العديد من المستقبلات والناقلات

Antidepressant	ACh M	α_1	H ₁	5-HT ₂	NET	SERT
Amitriptyline	+++	+++	++	0/+	+	++
Amoxapine	+	++	+	+++	++	+
Bupropion	0	0	0	0	0/+	0
Citalopram, escitalopram	0	0	0		0	+++
Clomipramine	+	++	+	+	+	+++
Desipramine	+	+	+	0/+	+++	+
Doxepin	++	+++	+++	0/+	+	+
Fluoxetine	0	0	0	0/+	0	+++
Fluvoxamine	0	0	0	0	0	+++
Imipramine	++	+	+	0/+	+	++
Maprotiline	+	+	++	0/+	++	0
Mirtazapine	0	0	+++	+	+	0
Nefazodone	0	+	0	++	0/+	+
Nortriptyline	+	+	+	+	++	+
Paroxetine	+	0	0	0	+	+++
Protriptyline	+++	+	+	+	+++	+
Sertraline	0	0	0	0	0	+++
Trazodone	0	++	0/+	++	0	+

Trimipramine	++	++	+++	0/+	0	0
Venlafaxine	0	0	0	0	+	++
Vortioxetine ³⁷	ND	ND	ND	ND	+	+++

A. مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية

هو جليكوبروتين يحتوي على 12 منطقة عبر غشائية مدمجة في الطرف المحوري وأغشية جسم الخلية (SERT) ناقل السيروتونين للخلايا العصبية السيروتونينية. عندما يرتبط السيروتونين خارج الخلية بمستقبلات على الناقل، تحدث تغييرات تكوينية في الناقل ويتم نقل السيروتونين والصوديوم والكلوريد إلى الخلية. يؤدي ارتباط البوتاسيوم داخل الخلية بعد ذلك إلى إطلاق السيروتونين داخل الخلية وعودة الناقل إلى شكله الأصلي. تمنع مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية الناقل بشكل غير تآزري عن طريق ربط مستقبل في موقع آخر غير موقع ربط السيروتونين. عند الجرعات العلاجية، يتم تثبيط حوالي 80٪ من نشاط الناقل. توجد تعددات SERT. تحدد نشاط الناقل (انظر الجدول 2-30) أشكال وظيفية لـ

إن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية لها تأثيرات متواضعة على النواقل العصبية الأخرى. وعلى النقيض من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين، لا يوجد دليل يذكر على أن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية لها ويرتبط الارتباط بناقل السيروتونين بالتثبيط التوتري لنظام NET. تأثيرات بارزة على مستقبلات بيتا الأدرينالية أو ناقل النورأدرينالين الدوبامين، على الرغم من وجود تباين كبير بين الأفراد في هذا التأثير. ولا ترتبط مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية بقوة بمستقبلات الهيستامين أو المسكارين أو غيرها من المستقبلات

B. الأدوية التي تمنع ناقلات السيروتونين والنورأدرينالين

إن عدداً كبيراً من مضادات الاكتئاب لها تأثيرات مثبطة مختلطة على كل من ناقلات السيروتونين والنورأدرينالين. وتسمى العوامل الأحدث في هذه الفئة (فينلافاكسين ودولوكستين) مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين؛ وتسمى العوامل الأقدم في المجموعة من الناحية HT مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين على أساس بنيتها. إن الناقل العصبي الودي يشبه إلى حد كبير ناقل 5 البنيوية. ومثله كمثل ناقل السيروتونين، فهو عبارة عن مركب عبر الغشاء يتكون من 12 مجالاً يرتبط بشكل غير متآزر بناقلات السيروتونين والنورأدرينالين ومضادات استرداد السيروتونين. كما أن الناقل العصبي الودي له تقارب معتدل مع الدوبامين

1. مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين

في NET، ترتبط مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين بكل من ناقل السيروتونين والنورأدرينالين. فينلافاكسين مثبط ضعيف لـ ومع ذلك، فإن تقارب NET و SERT حين أن ديسفينلافاكسين ودولوكستين وميلناسيبران وليفوميلناسيبران مثبطات أكثر توازناً لكل من تختلف مثبطات استرداد NET من SERT معظم مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين يميل إلى أن يكون أكبر بكثير لـ، السيروتونين والنورأدرينالين عن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات في أنها تفتقر إلى مضادات الهيستامين القوية، وحجب ألفا أدرينالين والتأثيرات المضادة للكولين التي تتمتع بها مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. ونتيجة لذلك، تميل مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين إلى أن تكون مفضلة على مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات في علاج الاكتئاب المزمن ومتلازمات الألم بسبب قابليتها للتحمل بشكل أفضل

2. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات

تشبه مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين في وظيفتها، ويُعتقد أن نشاطها المضاد والنورأدرينالين. داخل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، هناك تباين HT للاكتئاب يرتبط في المقام الأول بتثبيطها لإعادة امتصاص 5 ولكنه يرتبط بقوة بـ NET على سبيل المثال، يتمتع الكلوميبرامين بتقارب ضئيل نسبيًا مع NET. مقابل SERT كبير في التقارب مع تساهم هذه الانتقائية لناقل السيروتونين في الفوائد المعروفة للكلوميبرامين في علاج اضطراب الوسواس القهري. من ناحية SERT. على الرغم من أن NET. تعد مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات الأمانية الثانوية، ديسيرامين ونورتريتيلين، أكثر انتقائية نسبيًا لـ له تأثير سيروتونين أكبر في البداية، فإن مستقلبه، ديسيرامين، يوازن بعد ذلك هذا التأثير بمزيد من تثبيط TCA إيميبرامين الأميني الثالثي NET.

إن الآثار الجانبية الشائعة لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، بما في ذلك جفاف الفم والإمساك، ترجع إلى التأثيرات القوية المضادة للمسكارين التي تخلفها العديد من هذه الأدوية. كما تميز مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات إلى أن تكون ناهضات قوية لمستقبلات وتوصف مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات مثل الدوكسيامين في بعض الأحيان كمنومات وتستخدم في علاج الحكمة H1. الهستامين، بسبب خصائصها المضادة للهستامين. وقد يؤدي حصار مستقبلات ألفا الأدرينالية إلى انخفاض ضغط الدم الانتصابي الشديد. وخاصة لدى المرضى الأكبر سنًا.

c. HT مُعدلات مستقبلات 5

ويرتبط تثبيط هذا المستقبل في الدراسات على HT2A يبدو أن التأثير الرئيسي لكل من نيفازودون وترازودون هو حصار مستقبل 5 الحيوانات والبشر بتأثيرات كبيرة مضادة للقلق ومضادة للذهان ومضادة للاكتئاب. وعلى العكس من ذلك، فإن منبهات مستقبل هو مستقبل مقترن HT2A والميسكالين، غالبًا ما تكون مسببة للهلوسة والقلق. مستقبل 5 (LSD) مثل حمض الليسرجيك، 5HT2A، بالبروتين ج وينتشر في جميع أنحاء القشرة المخية الحديثة.

بعد المشبك، وكذلك نواتج أيضا. كما أن HT2A ولكنه مضاد قوي لمستقبل 5 NET و SERT إن نيفازودون مثبط ضعيف لكل من هي مضاد قوي، mcpp، إن نواتج أيضا الأساسية. NET. مع تأثير ضئيل على SERT ترازودون مثبط ضعيف ولكنه انتقائي لمستقبل ويمكن أن تُعزى الكثير من فوائد ترازودون كمضاد للاكتئاب إلى هذا التأثير. كما يتمتع ترازودون بخصائص حجب ألفا، HT2، للمستقبل 5 H1. الأدرينالية قبل المشبكية ضعيفة إلى متوسطة وهو مضاد متواضع لمستقبل

وهو مثبط غير HT كما هو موضح أعلاه، يتمتع الفوريتوكسيتين بتأثيرات متعددة الوسائط على مجموعة متنوعة من مستقبلات 5 ليس له نشاط مباشر معروف على مستقبلات النورابينفرين أو الدوبامين SERT. متآزر لـ

D. مضادات الاكتئاب رباعية الحلقات وأحادية الحلقة

لا تزال تأثيرات البوبروبيون غير مفهومة بشكل جيد. البوبروبيون ومستقلبه الرئيسي هيدروكسي بوبروبيون مثبطان متواضعان إلى متوسطان لإعادة امتصاص النورإبينفرين والدوبامين في الدراسات التي أجريت على الحيوانات. ومع ذلك، يبدو أن هذه التأثيرات أقل من تلك المرتبطة عادة بفوائد مضادات الاكتئاب. التأثير الأكثر أهمية للبوبروبيون هو إطلاق الكاتيكولامينات قبل المشبكية. في الدراسات التي أجريت على الحيوانات، يبدو أن البوبروبيون يزيد بشكل كبير من التوافر قبل المشبكي للنورإبينفرين والدوبامين بدرجة أقل. لا يوجد للبوبروبيون أي تأثيرات مباشرة على نظام السيروتونين تقريبًا.

بالإضافة HT. يتمتع الميرتازابين بتركيبية دائرية معقدة. فهو مضاد لمستقبل ألفا 2 قبل المشبكي ويعزز إطلاق كل من النورإبينفرين و5 وهو ما يرتبط ،H1 وأخيرًا، يعد الميرتازابين مضادًا قويًا لمستقبلات HT3 وHT2 إلى ذلك، يعد الميرتازابين مضادًا لمستقبلات 5 بالتأثيرات المهدئة للدواء.

NET تشبه أفعال الأموكسابين والمابروتيلين أفعال مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات مثل ديسيرامين. وكلاهما مثبطات قوية ل أقل قوة. بالإضافة إلى ذلك، يمتلك كلاهما خصائص مضادة للكولين. وعلى عكس مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات SERT ومثبطات بعد المشبكي. وبالتالي، يمتلك الأموكسابين بعض D2 أو مضادات الاكتئاب الأخرى، فإن الأموكسابين مثبط معتدل لمستقبل الخصائص المضادة للذهان.

يُعتقد أن المنشطات الجزئية لمستقبل HT1A. فيلازودون هو مثبط قوي لإعادة امتصاص السيروتونين ومنشط جزئي لمستقبل 5 مثل بوسبيرون لها خصائص مضادة للاكتئاب ومضادة للقلق خفيفة إلى متوسطة 5HT1A

E. مثبطات أكسيداز أحادي الأمين

تعمل مثبطات أكسيداز أحادي الأمين عن طريق تخفيف تأثير أكسيداز أحادي الأمين في الخلايا العصبية وزيادة محتوى أحادي الأمين هناك نوعان من أكسيداز أحادي الأمين. يوجد أكسيداز أحادي الأمين في كل من الخلايا العصبية للدوبامين والنورادرينالين ويوجد بشكل أساسي في الدماغ والأمعاء والمشيمة والكبد؛ وركائزه الأساسية هي النورادرينالين والأدرينالين والسيروتونين. يوجد أكسيداز أحادي الأمين في المقام الأول في الخلايا العصبية السيروتونينية والهيستامينية وينتشر في الدماغ والكبد والصفائح الدموية. يعمل أكسيداز أحادي الأمين في المقام الأول على الدوبامين والتيرامين والفينيليثيلامين والبنزلامين. يقوم كل من أكسيداز أحادي الأمين وبيوسين بتمثيل التريبتامين

وما إذا كانت تأثيراتها قابلة للعكس أو غير B أو MAOA يتم تصنيف مثبطات أكسيداز أحادي الأمين حسب خصوصيتها فيما يتعلق ب قابلة للعكس. فينيلزين وترانيلسيبرومين من الأمثلة على مثبطات أكسيداز أحادي الأمين غير القابلة للعكس وغير الانتقائية. موكلوبميد. ولكنه غير متوفر في الولايات المتحدة MAOA هو مثبط قابل للعكس وانتقائي ل

يمكن إزاحة الموكلوبيمييد من مثبطات أكسيداز أحادي الأمين بواسطة التيرامين، وهذا يخفف من خطر تفاعلات الطعام. وعلى النقيض من ذلك، فإن السيليجيلين هو عامل غير قابل للعكس ومحدد لمثبطات أكسيداز أحادي الأمين بجرعات منخفضة. ويعد السيليجيلين مفيداً في علاج مرض باركنسون بهذه الجرعات المنخفضة، ولكن بجرعات أعلى يصبح مثبط أكسيداز أحادي الأمين غير انتقائي مثل العوامل الأخرى.

F. NMDA مضادات مستقبلات

فإن هذه العقاقير لها، NMDA، في حين يُعتقد أن الكيتامين والإسكيتامين يعملان في المقام الأول كمضادات غير تنافسية لمستقبل تأثيرات دوائية ديناميكية متعددة أخرى يمكن أن تساهم في الفعالية في علاج الاكتئاب والاضطرابات الأخرى. وتشمل هذه التفاعلات الحساسية للجهد. وعلى الرغم من استخدامه Ca^{2+} مع مستقبلات الأفيون ومستقبلات أحادي الأمين ومستقبلات الكولين وقنوات GABA، كمخدر، لا يبدو أن الكيتامين يعمل على مستقبلات

تشير معظم الدراسات، ولكن ليس NMDA. إن تأثيرات الكيتامين والإسكيتامين على أحادي الأمين ليست مؤكدة تمامًا مثل تأثيرات كلها، إلى أن الكيتامين يمكن أن يزيد بشكل كبير من النشاط الدوباميني من خلال تثبيط إعادة امتصاص الدوبامين. هذا التأثير الدوباميني سيكون متسقًا مع التأثيرات المبهجة والمقلدة للذهن للدواء. بالإضافة إلى ذلك، يُعتقد أن الكيتامين يعزز نشاط المسارات السيروتونينية الهابطة التي قد تكون مهمة في كل من خصائص الدواء المضادة للاكتئاب والمسكنة.

G. GABAA مُعدّلات مستقبلات

GABA. وقد اقترح استخدام البريكسانولون لإعادة ضبط وظائف المخ غير المنظمة في حالات الاكتئاب من خلال تعديل مستقبلات عبارة عن قنوات أيونية موصلة للكوريد ومرتبطة بريائط (الفصل 22) وقد ثبت أنها تتوسط تثبيط الشبكات GABA ومستقبلات العصبية بما في ذلك تلك المرتبطة بفرط نشاط الجهاز الحوفي في حالات الاكتئاب الشديد. والبريكسانولون هو منظم تآزري إيجابي المتعددة GABA سواء قبل المشبك أو بعده. وعلى هذا النحو فإنه يحفز تثبيطًا سريعًا طورياً وتوترياً لشبكات GABA لمستقبلات المسؤولة عن تنظيم هذه الشبكات والحفاظ عليها. ويُعتقد أيضًا أن البريكسانولون يزيد من التثبيط التوتري من خلال التأثيرات على مشابه وهو في (Sage 217) من وإلى الأسطح العصبية وأفقيًا بين المواقع المشبكية وخارج المشبكية. والزورانولون GABA نقل المرحلة الثانية من التجارب

CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIDEPRESSANTS

المؤشرات السريرية

أ. الاكتئاب

إن إشارة إدارة الغذاء والدواء لاستخدام مضادات الاكتئاب في علاج الاكتئاب الشديد واسعة النطاق إلى حد ما. فمعظم مضادات الاكتئاب معتمدة لعلاج الاكتئاب الشديد الحاد والطويل الأمد. وتميل النوبات الحادة من الاكتئاب الشديد إلى الاستمرار لمدة تتراوح بين 6 إلى 14 شهرًا دون علاج، ولكن ما لا يقل عن 20% من النوبات تستمر لمدة عامين أو أكثر.

إن الهدف من العلاج الحاد لاضطراب الاكتئاب المزمن هو شفاء جميع الأعراض. وبما أن مضادات الاكتئاب قد لا تحقق أقصى فائدة لها لمدة شهر إلى شهرين أو أكثر، فليس من غير المعتاد أن تستمر تجربة العلاج لمدة تتراوح بين 8 و12 أسبوعًا بجرعات علاجية. وتنجح مضادات الاكتئاب في تحقيق الشفاء لدى حوالي 30-40% من المرضى خلال تجربة واحدة تتراوح مدتها بين 8 و12 أسبوعًا، وإذا لم يتم الحصول على استجابة كافية، فغالبًا ما يتم تبديل العلاج إلى عامل آخر أو زيادته بإضافة عقار آخر. على سبيل المثال يمكن إضافة بوبروبيون، وهو مضاد للدهان غير نمطي، أو ميرتازابين إلى مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية أو مثبطات استرداد السيروتونين والنورإبينفرين لزيادة فائدة مضادات الاكتئاب إذا فشل العلاج الأحادي. ويتمكن ما بين سبعين إلى ثمانين بالمائة من المرضى من تحقيق الشفاء من خلال زيادة متسلسلة أو تبديل الاستراتيجيات. وبمجرد تحقيق استجابة كافية، يوصى بمواصلة العلاج لمدة لا تقل عن 6 إلى 12 شهرًا لتقليل خطر الانتكاس الكبير.

يعاني حوالي 85% من المرضى الذين يعانون من نوبة واحدة من الاكتئاب المزمن من تكرار الإصابة مرة واحدة على الأقل في حياتهم. ويعاني العديد من المرضى من تكرار الإصابة عدة مرات، وقد تتطور هذه التكرارات إلى نوبات أكثر خطورة ومزمنة ومقاومة للعلاج وبالتالي، فليس من غير المعتاد أن يحتاج المرضى إلى علاج صيانة لمنع تكرار الإصابة. وعلى الرغم من أن دراسات العلاج الصيانة لأكثر من 5 سنوات غير شائعة، فإن الدراسات طويلة الأمد مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية تشير إلى فائدة وقائية كبيرة عند إعطائها بشكل مزمن. وبالتالي، فمن المستحسن بشكل عام أن يتم النظر في علاج الصيانة طويل الأمد للمرضى إذا أصيبوا بنوبتين أو أكثر من الاكتئاب المزمن الخطير في السنوات الخمس السابقة أو ثلاث نوبات أو أكثر خطيرة في حياتهم.

ولكن من غير الواضح ما إذا كانت مضادات الاكتئاب مفيدة في علاج جميع أنواع الاكتئاب الفرعية. على سبيل المثال، قد لا يستفيد مرضى الاكتئاب ثنائي القطب كثيراً من مضادات الاكتئاب حتى عند إضافتها إلى مثببات المزاج. والواقع أن مضادات الاكتئاب ترتبط أحياناً بالتحول إلى الهوس أو الدورات السريعة. كما دارت بعض المناقشات حول الفعالية الإجمالية لمضادات الاكتئاب في علاج الاكتئاب أحادي القطب، حيث أظهرت بعض التحليلات التلوية تأثيرات كبيرة وأظهرت أخرى تأثيرات أكثر تواضعاً. ورغم أن هذا النقاش من غير المرجح أن يحسم على الفور، فإن هناك القليل من المناقشات حول الفوائد المهمة لمضادات الاكتئاب بالنسبة لمعظم المرضى.

يبدو أن التدخلات النفسية العلاجية مثل العلاج السلوكي المعرفي فعالة مثل العلاج بمضادات الاكتئاب في حالات الاكتئاب الخفيفة إلى المتوسطة. ومع ذلك، فإن العلاج السلوكي المعرفي يستغرق وقتاً أطول ليكون فعالاً ويكون أكثر تكلفة بشكل عام من العلاج بمضادات الاكتئاب. غالبًا ما يتم الجمع بين العلاج النفسي والعلاج بمضادات الاكتئاب، ويبدو أن الجمع أكثر فعالية من أي استراتيجية بمفردها.

ب. اضطرابات القلق

بعد الاكتئاب الشديد، تمثل اضطرابات القلق الاستخدام الأكثر شيوعًا لمضادات الاكتئاب. تمت الموافقة على عدد من مثبتات استرداد السيروتونين الانتقائية ومثبطات استرداد السيروتونين والنورابينفرين لعلاج جميع اضطرابات القلق الرئيسية، بما في ذلك اضطراب ما بعد الصدمة، واضطراب الوسواس القهري، واضطراب القلق الاجتماعي، واضطراب القلق العام، واضطراب الهلع. يتميز اضطراب الهلع بنوبات متكررة من القلق الشديد والموجز، والتي تحدث غالبًا دون سبب. قد يبدأ المرضى في الخوف من التعرض لنوبة، أو يتجنبون المواقف التي قد يتعرضون فيها لنوبة. على النقيض من ذلك، يتميز اضطراب القلق العام بالقلق المزمن والقلق المفرط الذي يميل إلى أن يكون مزمنًا في طبيعته. على الرغم من أن مضادات الاكتئاب القديمة والأدوية من فئة المهدئات المنومة لا تزال تستخدم أحيانًا لعلاج اضطرابات القلق، إلا أن مثبتات استرداد السيروتونين الانتقائية ومثبطات استرداد السيروتونين والنورابينفرين حلت محلها إلى حد كبير.

توفر البنزوديازيبينات (انظر الفصل 22) راحة أسرع بكثير من القلق العام والذعر مقارنة بأي من مضادات الاكتئاب. ومع ذلك، يبدو أن مضادات الاكتئاب فعالة على الأقل مثل البنزوديازيبينات، وربما أكثر فعالية منها، في العلاج الطويل الأمد لاضطرابات القلق هذه. علاوة على ذلك، لا تحمل مضادات الاكتئاب مخاطر الاعتماد والتسامح التي قد تحدث مع البنزوديازيبينات.

من المعروف أن اضطراب الوسواس القهري يستجيب لمضادات الاكتئاب السيروتونينية. ويتميز بأفكار متكررة تثير القلق (هواجس) أو سلوكيات متكررة (إكراه) تهدف إلى تقليل القلق. وقد تمت الموافقة على عقار كلوميبرامين والعديد من مثبتات استرداد السيروتونين الانتقائية لعلاج اضطراب الوسواس القهري، وهي فعالة بشكل معتدل. وعادة ما يتم الجمع بين العلاج السلوكي ومضاد الاكتئاب للحصول على فوائد إضافية.

اضطراب القلق الاجتماعي هو حالة نادرة التشخيص ولكنها شائعة إلى حد ما حيث يعاني المرضى من قلق شديد في التفاعلات الاجتماعية. وقد يحد هذا القلق من قدرتهم على العمل بشكل كافٍ في وظائفهم أو علاقاتهم الشخصية. تمت الموافقة على العديد من مثبتات استرداد السيروتونين الانتقائية والفينلافاكسين لعلاج القلق الاجتماعي. فعالية مثبتات استرداد السيروتونين الانتقائية في علاج القلق الاجتماعي أكبر في بعض الدراسات من فعاليتها في علاج الاكتئاب المزمن.

يتجلى اضطراب ما بعد الصدمة عندما يؤدي حدث صادم أو مهدد للحياة إلى أفكار أو صور مزعجة تثير القلق، وفرط اليقظة والكوابيس، وتجنب المواقف التي تذكر المريض بالصدمة. تعتبر مثبتات استرداد السيروتونين الانتقائية علاجًا أوليًا لاضطراب ما بعد الصدمة ويمكن أن تفيد في عدد من الأعراض بما في ذلك الأفكار المقلقة وفرط اليقظة. عادة ما تكون هناك حاجة إلى علاجات أخرى. بما في ذلك التدخلات النفسية، بالإضافة إلى مضادات الاكتئاب.

c. اضطرابات الألم

تمتلك مضادات الاكتئاب خصائص مسكنة للألم بغض النظر عن تأثيراتها على الحالة المزاجية. وقد استخدمت مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات في علاج حالات الألم العصبية وغيرها منذ ستينيات القرن العشرين. وغالبًا ما تكون الأدوية التي تمتلك خصائص منع مفيدة في علاج اضطرابات الألم. ويبدو أن مسارات أحادي الأمين القشري النخاعي الصاعدة مهمة HT إعادة امتصاص النورإبينفرين و 5 في نظام المسكنات الذاتية. بالإضافة إلى ذلك، ترتبط حالات الألم المزمن عادةً بالاكتئاب الشديد. ولا تزال مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تُستخدم بشكل شائع لبعض هذه الحالات، كما يتم استخدام مثبطات استرداد السيروتونين والنورإبينفرين بشكل متزايد في عام 2010، تمت الموافقة على دواء دولوكستين لعلاج آلام المفاصل والعضلات المزمنة. وكما ذكرنا سابقًا، تمت الموافقة على دواء ميلناسيبران لعلاج الألم العضلي الليفي في الولايات المتحدة الأمريكية وللاضطراب الاكتئابي الرئيسي في بلدان أخرى. ويجري حاليًا البحث عن مثبطات استرداد السيروتونين والنورإبينفرين الأخرى، مثل ديسفينلافكسين، لعلاج مجموعة متنوعة من حالات الألم من الألم العصبي التالي للهربس إلى آلام الظهر المزمنة

D. اضطراب ما قبل الطمث الاكتئابي

تعاني حوالي 5% من النساء في سنوات الإنجاب من أعراض مزاجية وجسدية بارزة خلال المرحلة الأصفرية المتأخرة من كل دورة تقريبًا؛ وقد تشمل هذه الأعراض القلق، والمزاج المكتئب، والتهيج، والأرق، والتعب، ومجموعة متنوعة من الأعراض الجسدية ويمكن أن تكون مزعجة للغاية (PMS) الأخرى. تكون هذه الأعراض أكثر حدة من تلك التي تظهر عادةً في متلازمة ما قبل الحيض للأنشطة المهنية والشخصية. ومن المعروف أن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية مفيدة للعديد من النساء المصابات باضطراب ما قبل الحيض المزعج، وقد تمت الموافقة على الفلوكسيتين والسيرترالين لهذا المؤشر. قد يكون العلاج لمدة أسبوعين من الشهر في المرحلة الأصفرية فعالاً مثل العلاج المستمر. قد ترتبط التأثيرات السريعة لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية في اضطراب ما قبل الحيض المزعج بزيادات سريعة في مستويات البريغنينولون

E. الإقلاع عن التدخين

تمت الموافقة على عقار بوبروبيون في عام 1997 كعلاج للإقلاع عن التدخين. يعاني حوالي ضعف عدد الأشخاص الذين عولجوا بعقار بوبروبيون مقارنة بالعلاج الوهمي من انخفاض الرغبة في التدخين. بالإضافة إلى ذلك، يبدو أن المرضى الذين يتناولون عقار بوبروبيون يعانون من أعراض مزاجية أقل وربما زيادة أقل في الوزن أثناء الانسحاب من الاعتماد على النيكوتين. يبدو أن عقار بوبروبيون فعال مثل لصقات النيكوتين في الإقلاع عن التدخين. الآلية التي يساعد بها عقار بوبروبيون في هذا الاستخدام غير معروفة، لكن الدواء قد يحاكي تأثيرات النيكوتين على الدوبامين والنورادرينالين وقد يثبط مستقبلات النيكوتين. ومن المعروف أيضًا أن النيكوتين له تأثيرات مضادة للاكتئاب لدى بعض الأشخاص، وقد يحل عقار بوبروبيون محل هذا التأثير

قد تلعب مضادات الاكتئاب الأخرى أيضًا دورًا في علاج الإقلاع عن التدخين. فقد ثبت أن عقار نورترينيتيلين مفيد في الإقلاع عن التدخين، لكن التأثيرات لم تكن متسقة مثل تلك التي لوحظت مع عقار بوبروبيون

F. اضطرابات الأكل

إن الشره العصبي وفقدان الشهية العصبي من الاضطرابات المدمرة المحتملة. يتميز الشره العصبي بتناول كميات كبيرة من الطعام ،بشكل متقطع (نوبات شراهة) يتبعها تطهير طقسي من خلال القيء أو استخدام المليينات أو طرق أخرى. المضاعفات الطبية للتطهير مثل نقص بوتاسيوم الدم، شائعة وخطيرة. فقدان الشهية هو اضطراب يؤدي فيه قلة تناول الطعام إلى فقدان الوزن بنسبة 15% أو أكثر من وزن الجسم المثالي، ويعاني الشخص من خوف مرضي من زيادة الوزن وصورة جسدية مشوهة للغاية. غالبًا ما يكون فقدان الشهية مزمنًا وقد يكون مميتًا في 10% أو أكثر من الحالات

يبدو أن مضادات الاكتئاب مفيدة في علاج الشره المرضي ولكنها لا تفيد في علاج فقدان الشهية. وقد تمت الموافقة على عقار الفلوكسيتين لعلاج الشره المرضي في عام 1996، كما أظهرت مضادات الاكتئاب الأخرى فائدة في تقليل دورة الشره المرضي. والعلاج الأساسي لفقدان الشهية في هذا الوقت هو إعادة التغذية والعلاج الأسري والعلاج السلوكي المعرفي

قد يكون للبووربيون بعض الفوائد في علاج السمنة. فقد تمكن المرضى البدناء غير المصابين بالاكتئاب الذين عولجوا بالبووربيون من فقدان المزيد من الوزن والحفاظ على الخسارة مقارنة بمجموعة مماثلة من السكان عولجت بالدواء الوهمي. ومع ذلك، لم يكن فقدان الوزن قويًا، ويبدو أن هناك خيارات أكثر فعالية لفقدان الوزن (انظر الفصل 16)

G. استخدامات أخرى لمضادات الاكتئاب

تُستخدم مضادات الاكتئاب في العديد من التطبيقات الأخرى، سواء كانت على شكل جرعات أو بدون جرعات. يعد سلس البول عند الأطفال أحد الاستخدامات القديمة لبعض مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، ولكن استخدامها أقل شيوعًا الآن بسبب آثارها الجانبية. تمت الموافقة على دواء دولوكستين في أوروبا لعلاج سلس البول الناتج عن الإجهاد. يبدو أن العديد من مضادات الاكتئاب السيروتونينية مفيدة في علاج الأعراض الحركية الوعائية في سن اليأس. يتم النظر في موافقة إدارة الغذاء والدواء على ديسفينلافاكسين ،لعلاج هذه الأعراض الحركية الوعائية، وقد اقترحت الدراسات أن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، والفينيلفاكسين والنيفازودون قد توفر أيضًا فوائد. على الرغم من أن مضادات الاكتئاب السيروتونينية ترتبط عادةً بإحداث آثار جانبية جنسية، إلا أن بعض هذه الآثار قد تكون مفيدة لبعض الاضطرابات الجنسية. على سبيل المثال، من المعروف أن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية تؤخر النشوة الجنسية لدى بعض المرضى. لهذا السبب، تُستخدم مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية أحيانًا لعلاج القذف المبكر. بالإضافة إلى ذلك، تم استخدام البووربيون لعلاج الآثار الجانبية الجنسية المرتبطة باستخدام مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، على الرغم من أن فعاليته لهذا الاستخدام لم يتم إثباتها بشكل متسق في التجارب التي يتم التحكم فيها

CHOOSING AN ANTIDEPRESSANT

يعتمد اختيار مضاد الاكتئاب أولاً على دواعي الاستعمال. فليست كل الحالات تستجيب بشكل متساوٍ لجميع مضادات الاكتئاب. ومع ذلك، في علاج الاكتئاب المزمن، من الصعب إثبات أن أحد مضادات الاكتئاب أكثر فعالية من غيره باستمرار. وبالتالي، فإن اختيار مضاد الاكتئاب لعلاج الاكتئاب يعتمد في المقام الأول على اعتبارات عملية مثل التكلفة، والتوافر، والآثار السلبية، والتفاعلات الدوائية

المحتملة، وتاريخ استجابة المريض أو عدم استجابته، وتفضيل المريض. كما قد توجه عوامل أخرى مثل عمر المريض وجنسه وحالته الطبية اختيار مضاد الاكتئاب. على سبيل المثال، يكون المرضى الأكبر سناً حساسين بشكل خاص للتأثيرات المضادة للكولين لمثبطات استرداد CYP3A4 لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. من ناحية أخرى، قد تجعل التأثيرات المثبطة للسيروتونين السيروتونين الانتقائية هذا الاختيار مشكلة لدى بعض المرضى الأكبر سناً لأن الفلوفوكسامين قد يتفاعل مع العديد من الأدوية الأخرى التي قد يحتاجها المريض الأكبر سناً. هناك بعض الاقتراحات بأن المريضات قد يستجبن ويتحملن مضادات الاكتئاب السيروتونينية بشكل أفضل من مضادات الاكتئاب النورادرينالينية أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، ولكن البيانات التي تدعم هذا الاختلاف بين الجنسين لم تكن متسقة. قد يعاني المرضى المصابون بالجلوكوما ضيقة الزاوية من تفاقم الحالة مع مضادات الاكتئاب النورادرينالينية. في حين من المعروف أن البوبروبيون ومضادات الاكتئاب الأخرى تعمل على خفض عتبة النوبات لدى مرضى الصرع.

في الوقت الحاضر، تعد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية أكثر الأدوية الموصوفة شيوعاً في علاج كل من الاكتئاب المزمن واضطرابات القلق. وتأتي شعبيتها من سهولة استخدامها وتحملها وسلامتها في حالة تناول جرعة زائدة. وعادة ما تكون الجرعة الأولية من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية هي نفس الجرعة العلاجية لمعظم المرضى، وبالتالي قد لا تكون هناك حاجة إلى زيادة الجرعة. بالإضافة إلى ذلك، أصبحت معظم مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية متاحة الآن بشكل عام وغير مكلفة. كما تعد الأدوية الأخرى، بما في ذلك مثبطات استرداد السيروتونين والنورادرينالين والبوبروبيون والميرتازابين، أدوية معقولة في علاج الاكتئاب المزمن. البوبروبيون والميرتازابين والنيفازودون هي مضادات الاكتئاب الأقل ارتباطاً بالآثار الجانبية الجنسية وغالباً ما يتم وصفها لهذا السبب ومع ذلك، لا يُعتقد أن البوبروبيون فعال في علاج اضطرابات القلق وقد يكون تحمله ضعيفاً لدى المرضى القلقين. والمؤشر الأساسي للبوبروبيون هو علاج الاكتئاب الشديد، بما في ذلك الاكتئاب الموسمي (الشتوي). تشمل الاستخدامات غير المسموح بها للبوبروبيون وعادة ما يتم الجمع بين البوبروبيون ومضادات الاكتئاب الأخرى لزيادة (ADHD) علاج اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط الاستجابة العلاجية. والمؤشر الأساسي للميرتازابين هو علاج الاكتئاب الشديد. ومع ذلك، ساهمت خصائصه القوية المضادة للهيستامين في استخدامه أحياناً كمنوم وكعلاج مساعد لمضادات الاكتئاب الأكثر فعالية.

لقد تم الآن تقليص استخدام مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين إلى الخط الثاني أو الثالث من علاجات الاكتئاب المزمن. فكل من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين قد تكون قاتلة في حالة تناول جرعة زائدة، وتتطلب ضبط الجرعة للوصول إلى الجرعة العلاجية، وتتفاعل مع الأدوية بشكل خطير، كما تسبب العديد من الآثار الجانبية المزعجة. ونتيجة لهذا، أصبح استخدامها في علاج الاكتئاب المزمن أو القلق مقتصرًا الآن على المرضى الذين لم يستجيبوا لعوامل أخرى. ومن الواضح أن هناك مرضى لا يستجيبون لثلاثية الحلقات إلا لمثبطات أكسيداز أحادي الأمين أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. وبالتالي، فمن المحتمل أن يتم استخدام مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين بشكل أقل من اللازم في علاج مرضى الاكتئاب المقاومين للعلاج.

إن استخدام مضادات الاكتئاب خارج علاج الاكتئاب المزمن يتطلب عادة استخدام عوامل معينة. على سبيل المثال، يبدو أن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات استرداد السيروتونين والنورادرينالين مفيدة في علاج حالات الألم، ولكن يبدو أن فئات أخرى من مضادات الاكتئاب أقل فعالية بكثير. إن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية وكوميرامين ثلاثي الحلقات السيروتونينية

عالية التأثير فعالة في علاج اضطراب الوسواس القهري، ولكن مضادات الاكتئاب النورأدرينالينية لم تثبت فعاليتها في علاج هذه الحالة. إن عقار بوبروبيون ونورتريبتيلين مفيدان في علاج الإقلاع عن التدخين، ولكن لم يثبت أن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية مفيدة. وبالتالي، خارج علاج الاكتئاب، يعتمد اختيار مضاد الاكتئاب في المقام الأول على الفائدة المعروفة لمضاد اكتئاب معين أو فئة معينة لمؤشر معين.

DOSING

تعتمد الجرعة المثلى لمضاد الاكتئاب على المؤشرات والمريض. بالنسبة لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ومثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين، وعدد من العوامل الجديدة، فإن الجرعة الأولية لعلاج الاكتئاب هي عادة جرعة علاجية (الجدول 3-30) قد يستفيد المرضى الذين لا يظهرون فائدة تذكر أو لا فائدة على الإطلاق بعد 4 أسابيع على الأقل من العلاج من جرعة أعلى على الرغم من أنه كان من الصعب إظهار ميزة واضحة للجرعات الأعلى مع مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ومثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين وغيرها من مضادات الاكتئاب الجديدة. يتم تحديد الجرعة عمومًا إلى الحد الأقصى للجرعة الموصى بها أو إلى أعلى جرعة يمكن تحملها إذا لم يكن المريض مستجيبًا لجرعات أقل. قد يستفيد بعض المرضى من جرعات أقل من الحد الأدنى المعتاد للجرعة العلاجية الموصى بها. تتطلب مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين عادةً تحديد الجرعة العلاجية على مدار عدة أسابيع. يمكن توجيه جرعات مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات من خلال مراقبة مستويات مصل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

الجدول 3-30

جرعات مضادات الاكتئاب

إن الأجسام المضادة المشتقة من مصل الإنسان لا تتجنب خطر حدوث تفاعلات فرط الحساسية فحسب، بل إنها تتمتع أيضًا من تلك المستمدة من المصادر الحيوانية (5-7 أيام أو IgG حوالي 23 يومًا للأجسام المضادة) بنصف عمر أطول بكثير لدى البشر (أقل). وبالتالي، يمكن إعطاء جرعات أصغر بكثير من الأجسام المضادة البشرية لتوفير تركيزات علاجية لعدة أسابيع. تشير هذه المزايا إلى استصواب استخدام الأجسام المضادة البشرية للحماية السلبية كلما أمكن ذلك. تم تلخيص المواد المتاحة للتحصين السليبي في الجدول أ-3.

يانغ زد وآخرون: تأثيرات وتحمل السليمارين (حليب الشوك) في مرضى عدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي سي المزمن: تحليل تلوي
Biomed Res Int 2014;2014:941085. [PubMed: 25247194]. للتجارب العشوائية الخاضعة للرقابة

Drug	Usual Therapeutic Dosage (mg/d)
SSRIs	

	Citalopram	20–60
	Escitalopram	10–30
	Fluoxetine	20–60
	Fluvoxamine	100–300
	Paroxetine	20–60
	Sertraline	50–200
	SNRIs	
	Venlafaxine	75–375
	Desvenlafaxine	50–200
	Duloxetine	40–120
	Milnacipran	100–200
	Tricyclics	
	Amitriptyline	150–300

المضاعفات الناتجة عن إعطاء الغلوبولين المناعي البشري نادرة. قد تكون الحقن مؤلمة إلى حد ما، ونادراً ما يحدث خراج معقم في ولكنها، (IVIG) موقع الحقن. يحدث أحياناً انخفاض مؤقت في ضغط الدم وحكة عند إعطاء منتجات الغلوبولين المناعي الوريدي أحياناً بتفاعلات (إلخ، IgA نقص) خفيفة بشكل عام. قد يصاب الأفراد الذين يعانون من حالات معينة من نقص الغلوبولين المناعي ؛ وسوف IgG فرط الحساسية للغلوبولين المناعي والتي قد تحد من العلاج. يحتوي الغلوبولين المناعي التقليدي على تجمعات من يسبب تفاعلات شديدة إذا تم إعطاؤه عن طريق الوريد. ومع ذلك، إذا كانت الأجسام المضادة التي يتم إعطاؤها بشكل سلبي مشتقة من مصبل الحيوانات، فقد تحدث تفاعلات فرط الحساسية تتراوح من الحساسية المفرطة إلى داء المصل. الغلوبولين المناعي عالي النقاء، وخاصة من القوارض أو الأرانب، هو الأقل احتمالاً للتسبب في تفاعلات. لتجنب التفاعلات التأقية، يجب إجراء اختبارات فرط الحساسية لمصبل الحيوان. إذا لم يكن المستحضر البديل متاحاً وتعتبر إدارة الأجسام المضادة المحددة ضرورية، فيمكن إجراء عملية إزالة التحسس

Clomipramine	100–250
Desipramine	150–300
Doxepin	150–300
Imipramine	150–300
Nortriptyline	50–150
Protriptyline	15–60
Trimipramine maleate	150–300
5-HT ₂ antagonists	
Nefazodone	300–500
Trazodone	150–300
Tetracyclics and unicyclics	
Amoxapine	150–400
Bupropion	200–450
Maprotiline	150–225
Mirtazapine	15–45
MAOIs	
Isocarboxazid	30–60
Phenelzine	45–90
Selegiline	20–50
Tranlycypromine	30–60

		NMDA antagonists	
		Esketamine (intranasal)	56–84
		Ketamine (IV)	0.5 mg/kg/h
		Dextromethorphan + bupropion	Bup 105 mg/Dex 45 mg BID
		GABAA modulators	
		Brexanolone (IV)	30–90 mcg/kg/h

؛ مثبطات إعادة (SNRIs) ؛ مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين (MAOIs) مثبطات أكسيداز أحادي الأمين (SSRIs) امتصاص السيروتونين الانتقائية

قد تتطلب بعض اضطرابات القلق جرعات أعلى من مضادات الاكتئاب مقارنة بالجرعات المستخدمة في علاج الاكتئاب الشديد. على سبيل المثال، غالبًا ما يحتاج المرضى الذين يعالجون من اضطراب الوسواس القهري إلى جرعات قصوى أو أعلى قليلاً من الحد الأقصى الموصى به من مضادات الاكتئاب الشديد لتحقيق الفوائد المثلى. وعلى نحو مماثل، تكون الجرعة الدنيا من باروكستين لعلاج اضطراب الهلع الفعال أعلى من الجرعة الدنيا المطلوبة لعلاج الاكتئاب الفعال

في علاج اضطرابات الألم، غالبًا ما تكون الجرعات المتواضعة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات كافية. على سبيل المثال، قد تكون جرعة 25-50 مجم/يوم من إيميبرامين مفيدة في علاج الألم المرتبط باعتلال الأعصاب، ولكن هذه الجرعة ستكون أقل من الجرعة العلاجية في علاج الاكتئاب المزمن. وعلى النقيض من ذلك، عادةً ما يتم وصف مثبطات استرداد السيروتونين والنورإبينفرين في اضطرابات الألم بنفس الجرعات المستخدمة في علاج الاكتئاب

ADVERSE EFFECTS

على الرغم من أن بعض الآثار الجانبية المحتملة مشتركة بين جميع مضادات الاكتئاب، فإن معظم آثارها الجانبية خاصة بفئة فرعية من العوامل وتأثيراتها الدوائية. وهناك تحذير من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية ينطبق على جميع مضادات الاكتئاب وهو خطر زيادة الرغبة في الانتحار لدى المرضى الذين تقل أعمارهم عن 25 عامًا. ويشير التحذير إلى أن استخدام مضادات الاكتئاب يرتبط بالأفكار والإيماءات الانتحارية، ولكن ليس الانتحار الكامل، في ما يصل إلى 4٪ من المرضى الذين تقل أعمارهم عن 25 عامًا والذين وصفت لهم مضادات الاكتئاب في التجارب السريرية. وهذا المعدل هو ضعف المعدل الذي شوهد مع العلاج الوهمي. وبالنسبة لأولئك الذين تزيد أعمارهم عن 25 عامًا، لا يوجد خطر متزايد أو خطر أقل للأفكار والإيماءات الانتحارية عند تناول مضادات الاكتئاب، وخاصة بعد سن 65 عامًا. وعلى الرغم من أن أقلية صغيرة من المرضى قد يعانون من زيادة طارئة في الأفكار الانتحارية عند تناول مضادات الاكتئاب، فإن غياب علاج نوبة الاكتئاب الكبرى في جميع الفئات العمرية يشكل عامل خطر مهم بشكل خاص في حالات الانتحار الكامل.

A. مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية

إن التأثيرات الضارة لمضادات الاكتئاب الأكثر شيوعاً. مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية. يمكن التنبؤ بها من خلال قدرتها القوية على تثبيط مستقبلات السيروتونين الانتقائية. وتعمل مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية على تعزيز النغمة السيروتونينية، ليس فقط في المخ بل وفي مختلف أنحاء الجسم. ويرتبط النشاط السيروتونيني المتزايد في الأمعاء عادة بالغيثان واضطرابات الجهاز الهضمي والإسهال وغير ذلك من أعراض الجهاز الهضمي. وعادة ما تظهر التأثيرات الضارة على الجهاز الهضمي في وقت مبكر من مسار العلاج وتميل إلى التحسن بعد الأسبوع الأول. ويرتبط ارتفاع النغمة السيروتونينية على مستوى النخاع الشوكي وما فوق بانخفاض الوظيفة

الجنسية والاهتمام الجنسي. ونتيجة لهذا فإن ما لا يقل عن 30% إلى 40% من المرضى الذين عولجوا بمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية يعانون من فقدان الرغبة الجنسية، أو تأخر النشوة الجنسية، أو انخفاض الإثارة الجنسية. وغالباً ما تستمر التأثيرات الجنسية طالما ظل المريض يتناول مضادات الاكتئاب، ولكنها قد تتضاءل مع مرور الوقت

تشمل الآثار الجانبية الأخرى المرتبطة بالتأثيرات السيروتونينية لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية والفورتيوكسيتين زيادة الصداع والأرق أو فرط النوم. يكتسب بعض المرضى وزناً أثناء تناول مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، وخاصة الباروكستين. يرتبط التوقف المفاجئ عن تناول مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية قصيرة العمر مثل الباروكستين والسيرترالين بمتلازمة التوقف لدى بعض المرضى والتي تتميز بالدوار والتنعيم وأعراض أخرى تبدأ بعد يوم أو يومين من التوقف عن تناول الدواء وتستمر لمدة أسبوع أو أكثر.

وفقاً لنظام تصنيف المواد المسببة للتشوهات الذي وضعته إدارة الغذاء والدواء C تصنف أغلب مضادات الاكتئاب ضمن الفئة الأمريكية. وهناك ارتباط بين الباروكستين وعيوب الحاجز القلبي لدى النساء الحوامل في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. وبالتالي، فإن ولم يتم تحديد ارتباطات محتملة أخرى بين مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ومضاعفات ما D. الباروكستين ينتمي إلى الفئة بعد الولادة، بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم الرئوي، بشكل واضح

B. مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات

إن مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين لها العديد من الآثار الجانبية السيروتونينية المرتبطة بمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون لمثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين أيضاً آثار نورأدرينالينية، بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم ومعدل ضربات القلب، وتنشيط الجهاز العصبي المركزي، مثل الأرق والقلق والانفعال. تميل التأثيرات الديناميكية الدموية لمثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين إلى عدم التسبب في مشاكل لدى معظم المرضى. وقد لوحظ ارتفاع ضغط الدم المرتبط بالجرعة بشكل أكثر شيوعاً مع شكل فينلافاكسين الذي يتم إطلاقه فوراً مقارنة بمضادات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين الأخرى وبالمثل، هناك المزيد من التقارير عن السمية القلبية مع جرعة زائدة من فينلافاكسين مقارنة بأي من مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين الأخرى أو مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية. نادراً ما يرتبط دواء دولوكستين بالسمية الكبدية لدى المرضى الذين لديهم تاريخ من تلف الكبد. وقد ارتبطت جميع مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين بمتلازمة التوقف عن تناول الدواء تشبه تلك التي تظهر عند التوقف عن تناول مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين

وقد تم وصف التأثيرات الضارة الأولية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات في النص السابق. وربما تكون التأثيرات المضادة للكولين هي الأكثر شيوعاً. وتشمل هذه التأثيرات جفاف الفم والإمساك واحتباس البول وعدم وضوح الرؤية والارتباك. وهي أكثر شيوعاً مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات الأمينية الثلاثية مثل أميتريبتيلين وإيميبرامين مقارنة بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات الأمينية الثانوية ديسيرامين ونورتريبتيلين. وغالباً ما تؤدي خاصية حجب ألفا القوية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات إلى انخفاض ضغط

الدم الانتصابي. ويرتبط تثبيط مستقبلات الهيستامين من قبل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات بزيادة الوزن والتهدئة. وتعتبر مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات عوامل مضادة لاضطراب النظم من الفئة أ1 (انظر

الفصل 14) وهي تسبب عدم انتظام ضربات القلب عند الجرعات العالية. التأثيرات الجنسية شائعة، وخاصة مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات عالية السيروتونين مثل الكلوميبرامين. تعاني مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات من متلازمة التوقف البارزة التي تتميز بالارتداد الكولييني وأعراض تشبه أعراض الأنفلونزا.

C. HT مُعدّلات مستقبلات 5

هي التهدئة واضطرابات الجهاز الهضمي. يمكن أن تكون التأثيرات HT2 الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا المرتبطة بمضادات مستقبلات 5 المهدئة، وخاصة مع عقار ترازودون، واضحة جدًا. وبالتالي، فليس من المستغرب أن يكون علاج الأرق هو الاستخدام الأساسي لعقار ترازودون حاليًا. يبدو أن التأثيرات الهضمية مرتبطة بالجرعة وأقل وضوحًا من تلك التي شوهدت مع مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين أو مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية. الآثار الجنسية نادرة مع علاج نيفازودون أو ترازودون نتيجة للتأثيرات بدلاً من التأثير على الجهاز العصبي HT2 السيروتونينية الانتقائية نسبيًا لهذه الأدوية على مستقبلات 5

ومع ذلك، نادرًا ما يرتبط عقار ترازودون بتحريض الانتصاب المؤلم. كل من عقار نيفازودون وعقار ترازودون عبارة عن عوامل حاصرة لمستقبلات ألفا وقد تؤدي إلى انخفاض ضغط الدم الانتصابي المرتبط بالجرعة لدى بعض المرضى. ارتبط عقار نيفازودون بالسمية الكبدية، بما في ذلك الوفيات النادرة وحالات الفشل الكبدي الخاطف التي تتطلب عملية زرع. تم تقدير معدل السمية الكبدية الخطيرة مع عقار نيفازودون بنحو 1 لكل 250000 إلى 1 لكل 300000 مريض في سنوات علاج نيفازودون

كما هو الحال مع مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، فإن الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا لفورتيوكسيتين هي آثار سيروتونينية وتشمل تأثيرات معدية معوية تعتمد على الجرعة، وخاصة الغثيان، فضلاً عن الخلل الجنسي. تميل الجرعات العالية من فورتيوكسيتين إلى زيادة معدل الآثار الجانبية المعوية والجنسية. لا تُعرف المخاطر المسخية لفورتيوكسيتين، ولكن مثل معظم مضادات الاكتئاب C. الأخرى، يُعتبر عقارًا من الفئة

D. المركبات الرباعية الحلقة والمركبات الأحادية الحلقة

أما الميرتازابين فله تأثير مهدئ كبير. D2 يرتبط الأموكسابين أحيانًا بمتلازمة باركنسون بسبب تأثيره على مستقبلات

ونادرًا ما يسبب نوبات. يرتبط، TCA، وقد يسبب آثارًا جانبية مشابهة لـ NET يتمتع المابروتيلين بتقارب متوسط الارتفاع مع البوبروبيون أحيانًا بالانفعال والأرق وفقدان الشهية. قد يكون معدل اضطراب الجهاز الهضمي، بما في ذلك الإسهال والغثيان، أعلى إلى حد ما من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية في حالة فيلازودون

E. مثبطات أكسيداز أحادي الأمين

إن الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لمثبطات أكسيداز أحادي الأمين والتي تؤدي إلى التوقف عن تناول هذه الأدوية هي انخفاض ضغط الدم الانتصابي وزيادة الوزن. بالإضافة إلى ذلك، فإن مثبطات أكسيداز أحادي الأمين غير الانتقائية غير القابلة للانعكاس ترتبط بأعلى معدلات التأثيرات الجنسية من بين جميع مضادات الاكتئاب. إن فقدان النشوة شائع إلى حد ما مع الجرعات العلاجية من بعض مثبطات أكسيداز أحادي الأمين. وتساهم الخصائص الشبيهة بالأمفيتامين لبعض مثبطات أكسيداز أحادي الأمين في التنشيط والأرق والقلق لدى بعض المرضى. ويميل فينيلزين إلى أن يكون أكثر تخديراً من السيليجيلين أو الترانيلسيبرومين. كما يرتبط الارتباك أحياناً بجرعات أعلى من مثبطات أكسيداز أحادي الأمين. ولأن مثبطات أكسيداز أحادي الأمين تمنع عملية التمثيل الغذائي للتراامين، والأمينات المماثلة التي يتم تناولها، فقد تسبب تفاعلات خطيرة مع بعض الأطعمة والأدوية السيروتونينية (انظر التفاعلات). وأخيراً، ارتبطت مثبطات أكسيداز أحادي الأمين بمتلازمة التوقف المفاجئ التي تتجلى في عرض يشبه الهذيان مع الدهان والإثارة والارتباك.

F. NMDA مضادات مستقبلات

إن التأثيرات الضارة للكيتامين والإسكيتامين متوافقة مع ملفهما الدوائي. وتشمل التأثيرات الضارة قصيرة المدى لهذه العقاقير التخدير والانفصال عن الواقع، وارتفاع ضغط الدم، والغثيان، وتسارع القلب، وضعف الإدراك. وتحدث معظم هذه التأثيرات في وقت قريب من إعطاء الدواء وعادة ما تتبدد في غضون دقائق إلى ساعات. وفي التجارب السريرية لتسجيل الإسكيتامين، عانى 8-17% من المرضى من ارتفاع ضغط الدم الانقباضي بمقدار <40 ملم زئبق والانقباضي بمقدار <25 ملم زئبق في أول ساعة ونصف بعد الإعطاء. وعانى ما يصل إلى 75% من المرضى من أعراض الانفصال (على سبيل المثال، إزالة الشخصية، وإزالة الواقع، وتجارب الخروج من الجسد وتشوهات الوقت)، على الرغم من أن هذه الأعراض كانت أكثر شيوعاً في أول ساعتين من الإعطاء. لذلك، فإن بروتوكول وصف الإسكيتامين يتطلب مراقبة المرضى في العيادة لمدة ساعتين على الأقل بعد الإعطاء.

كان الكيتامين من العقاقير التي يتم إساءة استخدامها بشكل كبير في بعض أجزاء العالم، وخاصة في أجزاء من الصين وجنوب شرق آسيا. وقد ارتبطت إساءة استخدام الكيتامين على المدى الطويل بالإدمان والتأثيرات النفسية (بما في ذلك الهلوسة السمعية والبصرية والأوهام البارانونيدي) والتهاب المثانة وتقرحاتها. وفي التجارب طويلة الأمد لعلاج الاكتئاب باستخدام الإسكيتامين عن طريق الأنف بشكل متقطع (مرتين أسبوعياً لمدة 4 أسابيع، ومررة أسبوعياً لمدة 4 أسابيع، ومررة كل أسبوعين بعد ذلك)، لم تكن هناك حالات إدمان أو تقرحات في المثانة أو آثار جانبية أخرى طويلة الأمد لدى متعاطي الكيتامين.

نادراً ما تم إساءة استخدام ديكستروميثورفان بجرعات أعلى. في التجارب السريرية للحبوب المركبة مع بوبروبيون المعتمدة لعلاج الاكتئاب، كانت زيادة القلق هي الأثر الجانبي الوحيد الذي أدى إلى التوقف عن تناول الدواء بمعدلات أعلى من 1% (2% من المشاركين في التجربة). كانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للحبوب المركبة هي الدوخة والصداع وجفاف الفم والإسهال.

G. GABAA مُعدّلات مستقبلات

كانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للبريكسانولون الوريدي في التجارب السريرية هي الصداع والدوار والنعاس. عانى حوالي 27% من المرضى في تجارب اكتئاب ما بعد الولادة من التهدة مقارنة بـ 14% من المرضى الذين عولجوا بالدواء الوهمي. يبلغ عمر النصف

النهائي للبريكسانولون حوالي 12 ساعة، ولم يستمر التهذئة بعد توقف التسريب. كان هناك تأثير جانبي نادر للإغماء وفقدان الوعي لدى مرضى (14%) أثناء التسريب، والذي تم حله بإيقاف التسريب. عانى 4% آخرون من المرضى من التهذئة المفردة أو فقدان الوعي 4 تقريبًا والذي تم تخفيفه بإيقاف التسريب. بشكل عام، كان معدل الأحداث السلبية في مجموعة البريكسانولون هو نفسه تقريبًا في مجموعة الدواء الوهمي، وتوقف أقل من 2% من المرضى المعالجين بالبريكسانولون عن العلاج بسبب الآثار الجانبية. ومن المتوقع أن يتم إعطاء البريكسانولون الوريدي من قبل ممرضات الرعاية الصحية المنزلية أو الأطباء في العيادة أو مراكز الحقن التي ستكون متاحة طوال فترة الحقن التي تبلغ 60 ساعة لتقييم التخدير المفرد أو الآثار الجانبية الأخرى.

الغموية قيد التطوير حاليًا لعلاج الاكتئاب الشديد واضطرابات القلق، والتي من الممكن GABAA هناك عدد من منظمات مستقبلات. أن تلغي الحاجة إلى التسريب الوريدي الطويل.

OVERDOSE

إن محاولات الانتحار من العواقب الشائعة والمؤسفة للاكتئاب الشديد. وقد يصل خطر الانتحار مدى الحياة لدى المرضى الذين سبق دخولهم المستشفى بسبب الاكتئاب الشديد إلى 15%. وتعتبر الجرعات الزائدة من أكثر الطرق شيوعاً في محاولات الانتحار، وكثيراً ما تكون مضادات الاكتئاب، وخاصة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، متورطة في ذلك. وقد تؤدي الجرعات الزائدة إلى حدوث عدم انتظام في ضربات القلب، بما في ذلك تسرع القلب البطيني والرجفان. بالإضافة إلى ذلك، قد تظهر أحياناً تغيرات في ضغط الدم وتأثيرات مضادة للكلولين بما في ذلك الحالة العقلية المتغيرة والنوبات في حالات الجرعات الزائدة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. إن جرعة 1500 ملغ من إيميبرامين أو أميتريبتيلين (أقل من 7 أيام من جرعات مضادات الاكتئاب) كافية لتكون قاتلة لدى العديد من المرضى. ومن المرجح أن تظهر على الأطفال الصغار الذين يتناولون 100 ملغ أدلة على السمية. وعادة ما يتضمن العلاج مراقبة القلب ودعم مجرى الهواء وغسيل المعدة. وغالباً ما يتم إعطاء بيكربونات الصوديوم لإزاحة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات من قنوات الصوديوم في القلب.

يمكن أن تؤدي الجرعة الزائدة من مثبطات أكسيداز أحادي الأمين إلى مجموعة متنوعة من التأثيرات بما في ذلك عدم الاستقرار اللاإرادي، وأعراض فرط الأدرينالية، والأعراض الذهانية، والارتباك، والهذيان، والحمى، والنوبات. وعادة ما تتضمن إدارة جرعات زائدة من مثبطات أكسيداز أحادي الأمين مراقبة القلب، ودعم العلامات الحيوية، والغسيل الكلوي.

وبالمقارنة بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين، فإن مضادات الاكتئاب الأخرى أكثر أماناً بشكل عام. في حالة تناول جرعة زائدة. والوفيات الناتجة عن تناول جرعة زائدة من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية وحدها نادرة للغاية وعلى نحو مماثل، تميل مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين إلى أن تكون أكثر أماناً في حالة تناول جرعة زائدة من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية مقارنة بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. ومع ذلك، ارتبط الفيئلافلاكسين ببعض السمية القلبية في حالة تناول جرعة زائدة ويبدو أنه أقل أماناً من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية. ويرتبط البوبروبيون بالنوبات في حالة تناول جرعة زائدة، وقد يرتبط الميرتازابين بالتخدير وفقدان الاتجاه وتسارع القلب. ومع العوامل الأحدث، غالباً ما تنطوي الجرعات الزائدة

المميتة على الجمع بين مضاد الاكتئاب وأدوية أخرى، بما في ذلك الكحول. وعادةً ما تتضمن إدارة الجرعة الزائدة بمضادات الاكتئاب الأحداث إفراغ محتويات المعدة ودعم العلامات الحيوية كتدخل أولي

DRUG INTERACTIONS

توصف مضادات الاكتئاب عادة مع غيرها من العوامل النفسية وغير النفسية. وهناك احتمالية لحدوث تفاعلات دوائية مع جميع مضادات الاكتئاب، ولكن أخطر هذه التفاعلات تشمل مثبطات أكسيداز أحادي الأمين، وبدرجة أقل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

A. مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية

إن التفاعلات الأكثر شيوعاً مع مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية هي التفاعلات الحركية الدوائية. على سبيل المثال، الباروكستين مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (الجدول 30-4). وبالتالي، فإن الإغطاء مع ركائز 2 CYP2D6 والفلوكستين من مثبطات الحلقات يمكن أن يؤدي إلى ارتفاعات هائلة وغير متوقعة في تركيز الدواء ثلاثي الحلقات. وقد تكون النتيجة سمية من مضادات مستويات الركائز التي يتم إعطاؤها في نفس، CYP3A4 الاكتئاب ثلاثية الحلقات. وعلى نحو مماثل، قد يرفع الفلوكسامين، وهو مثبط الوقت لهذا الإنزيم مثل الديلتيازيم ويسبب ببطء القلب أو انخفاض ضغط الدم. أما مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية الأخرى، مثل سيتالوبرام وإسكيتالوبرام، فهي خالية نسبياً من التفاعلات الحركية الدوائية. والتفاعلات الأكثر خطورة مع مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية هي التفاعلات الديناميكية الدوائية مع مثبطات أكسيداز أحادي الأمين التي تنتج متلازمة السيروتونين (انظر أدناه).

الجدول 30-4

CYP450 بعض التفاعلات الدوائية بين مضادات الاكتئاب و

Enzyme	Substrates	Inhibitors	Inducers
1A2	Tertiary amine tricyclic antidepressants (TCAs), duloxetine, theophylline, phenacetin, TCAs (demethylation), clozapine, diazepam, caffeine	Fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, ramelteon	Tobacco, omeprazole
2C19	TCAs, citalopram (partly), warfarin, tolbutamide, phenytoin, diazepam	Fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, imipramine, ketoconazole, omeprazole	Rifampin
2D6	TCAs, benztropine, perphenazine, clozapine, haloperidol, codeine/oxycodone, risperidone, class Ic antiarrhythmics, β blockers, trazodone, paroxetine, maprotiline, amoxapine, duloxetine, mirtazapine (partly), venlafaxine, bupropion	Fluoxetine, paroxetine, duloxetine, hydroxybupropion, methadone, cimetidine, haloperidol, quinidine, ritonavir	Phenobarbital, rifampin
3A4	Citalopram, escitalopram, TCAs, glucocorticoids, androgens/estrogens, carbamazepine, erythromycin, Ca^{2+} channel blockers, levomilnacipran, protease inhibitors, sildenafil, alprazolam, triazolam, vincristine/vinblastine, tamoxifen, zolpidem	Fluvoxamine, nefazodone, sertraline, fluoxetine, cimetidine, fluconazole, erythromycin, protease inhibitors, ketoconazole, verapamil	Barbiturates, glucocorticoids, rifampin, modafinil, carbamazepine

B. مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورادرينالين الانتقائية ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات

من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية CYP450 إن مثبطات استرداد السيروتونين والنورابينفرين لها تفاعلات أقل نسبيًا مع أو غيره من الإنزيمات المتماثلة، في حين أن ديسفينلافكسين هو ركيزة ثانوية لـ CYP2D6 فينلافكسين هو ركيزة ولكنه ليس مثبطًا لـ الأخرى. نظرًا لأن CYP2D6 ومستويات ركائز TCA وبالتالي قد يرفع مستويات CYP2D6 دولوكستين هو مثبط معتدل لـ CYP3A4. ولا يرتبط ارتباطًا وثيقًا بالبروتين، ويتم إفرازه إلى حد كبير دون تغيير في CYP450 ميلناسيبران ليس ركيزة ولا محفزًا قويًا لإنزيمات البول، فمن غير المرجح أن يكون له تفاعلات دوائية ذات أهمية سريرية. من ناحية أخرى، يُقال إن ليفوميلناسيبران هو ركيزة لـ مثل الكيتوكونازول. مثل جميع مضادات الاكتئاب CYP3A4 ويجب خفض جرعة الدواء عند دمجها مع مثبطات قوية لـ CYP3A4، السيروتونينية، يُمنع استخدام مثبطات استرداد السيروتونين والنورادرينالين مع مثبطات أكسيداز أحادي الأمين

أو من العوامل الدستورية. حوالي 7٪ من CYP2D6 عندما يتم دمج هذه الأدوية مع مثبطات TCA قد تحدث مستويات مرتفعة من الأخرى D6 وركائز 2 TCAs المرتبط بالتمثيل الغذائي البطيء لـ CYP2D6 السكان القوقازيين في الولايات المتحدة لديهم تعدد أشكال في مريض بطيء التمثيل الغذائي إلى زيادة التأثيرات بشكل ملحوظ. تم ربط مثل TCA المعروف و CYP2D6 قد يؤدي الجمع بين مثبط

قد تكون هناك أيضًا تأثيرات مضادة للكولين أو مضادة للهيستامين المضافة عندما TCA هذا التفاعل، وإن كان نادرًا، في حالات سمية مع عوامل أخرى تشترك في هذه الخصائص مثل البنزوتروپين أو ديفينهيدرامين. وبالمثل، قد تؤدي الأدوية الخافضة TCAs يتم دمج TCAs. للضغط إلى تفاقم انخفاض ضغط الدم الانتصابي الناجم عن

C. HT مُعدّلات مستقبلات 5

وبالتالي يمكنه رفع مستوى الإنزيم وبالتالي تفاقم الآثار الجانبية للعديد من الأدوية، CYP3A4 إن عقار نيفازودون مثبط لإنزيم على سبيل المثال، ترتفع مستويات التريازولام عند تناول عقار نيفازودون في نفس الوقت، لذا يوصى بتقليل A4.المعتمدة على 3 جرعة التريازولام بنسبة 75%. وعلى نحو مماثل، ارتبط تناول عقار نيفازودون مع عقار سيمفاستاتين بزيادة مستويات السيمفاستاتين في البلازما بمقدار 20 ضعفًا

ونتيجة لذلك، فإن الجمع بين عقار ترازودون ومثبطات قوية ل CYP3A4 يعتبر عقار ترازودون ركيزة ولكنه ليس مثبطًا قويًا ل مثل ريتونافير أو كيتوكونازول، قد يؤدي إلى زيادة كبيرة في مستويات عقار ترازودون، CYP3A4

ويوصى بخفض الجرعة إلى النصف عند تناوله مع الفلوكسيتين أو البوبروبيون. تعمل B6 و 2 CYP2D6 يعد الفورتيوكستين ركيزة ل مثل ريفامبين وكاربامازيبين وفينيتوين على خفض مستويات الفورتيوكستين في المصل وقد تتطلب زيادة جرعة CYP محفزات إنزيمات الفورتيوكستين.

D. مضادات الاكتئاب رباعية الحلقات وأحادية الحلقة

وقد يتغير استقلابه بواسطة أدوية مثل سيكلوفوسفاميد، وهو ركيزة ل CYP2B6 يتم استقلاب البوبروبيون في المقام الأول بواسطة وبالتالي يمكن أن يرفع مستويات CYP2D6 المستقلب الرئيسي للبوبروبيون، هيدروكسي بوبروبيون، هو مثبط معتدل ل 2B6. ديسيبرامين. يجب تجنب البوبروبيون في المرضى الذين يتناولون مثبطات أكسيداز أحادي الأمين

وبالتالي، فإن الأدوية التي تثبط هذه الإنزيمات قد A2 و 1 و A4 و 3 D6 بما في ذلك 2 CYP450 ميرتازابين هو ركيزة للعديد من إنزيمات ترفع مستويات ميرتازابين. ومع ذلك، فإن ميرتازابين ليس مثبطًا لهذه الإنزيمات. قد تكون التأثيرات المهدئة لميرتازابين مضافة إلى تلك التي تحدثها مثبطات الجهاز العصبي المركزي مثل الكحول والبنزوديازيبينات

تشترك الأموكسابين والمابروتيلين في معظم التفاعلات الدوائية الشائعة في مجموعة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. وكلاهما عبارة ويجب استخدامها بحذر مع مثبطات مثل الفلوكسيتين. كما أن الأموكسابين والمابروتيلين لهما خصائص مضادة CYP2D6 عن ركائز للكولين ومضادة للهيستامين والتي قد تضاف إلى الأدوية التي تشترك في ملف مماثل

القوية مثل الكيتوكونازول يمكن أن تزيد من تركيز CYP3A4 فإن مثبطات، CYP3A4 نظرًا لأن فيلازودون هو في الأساس ركيزة لـ CYP. قد CYP فيلازودون في المصل بنسبة 50% أو أكثر. من ناحية أخرى، لا يعد فيلازودون مثبطًا قويًا ولا محفزًا قويًا لأي من أنزيمات CYP2C19. يكون محفزًا خفيفًا لـ

E. مثبطات أكسيداز أحادي الأمين

ترتبط مثبطات أكسيداز أحادي الأمين بفئتين من التفاعلات الدوائية الخطيرة. الأولى هي التفاعل الدوائي الديناميكي لمثبطات أكسيداز أحادي الأمين مع العوامل السيروتونينية بما في ذلك مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ومثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين ومعظم مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات إلى جانب بعض العوامل المسكنة مثل الميبيريدين. قد تؤدي هذه التركيبات من مثبط أكسيداز أحادي الأمين مع عامل سيروتونين إلى متلازمة السيروتونين المهددة للحياة (انظر الفصل 16). يُعتقد أن متلازمة في النوى الرمادية المركزية والنخاع. تتراوح الأعراض من خفيفة إلى مميتة HT السيروتونين ناجمة عن الإفراط في تحفيز مستقبلات 5 وتشمل ثلاثية من التأثيرات المعرفية (الهذيان والغيبوبة) واللاإرادية (ارتفاع ضغط الدم وسرعة القلب والتعرق) والجسدية (الرعشة العضلية وفرط المنعكسات والرعشة). يجب التوقف عن معظم مضادات الاكتئاب السيروتونينية لمدة أسبوعين على الأقل قبل البدء في تناول مثبطات أكسيداز أحادي الأمين. نظرًا لطول عمر النصف الخاص بالفلوكستين، يجب التوقف عن تناوله لمدة 4 إلى 5 أسابيع قبل البدء في تناول مثبطات أكسيداز أحادي الأمين. وعلى العكس من ذلك، يجب التوقف عن تناول مثبطات أكسيداز أحادي الأمين لمدة أسبوعين على الأقل قبل البدء في تناول مادة السيروتونين

إن التفاعل الخطير الثاني مع مثبطات أكسيداز أحادي الأمين يحدث عندما يتم دمج مثبط أكسيداز أحادي الأمين مع التيرامين في النظام الغذائي أو مع ركائز مقلدة للودي من مثبط أكسيداز أحادي الأمين. يمنع مثبط أكسيداز أحادي الأمين تحلل التيرامين في الأمعاء وهذا يؤدي إلى ارتفاع مستويات المصل التي تعزز التأثيرات النورادرينالية الطرفية، بما في ذلك رفع ضغط الدم بشكل كبير. قد يعاني المرضى الذين يتناولون مثبط أكسيداز أحادي الأمين والذين يتناولون كميات كبيرة من التيرامين الغذائي من ارتفاع ضغط الدم الخبيث ومن ثم السكتة الدماغية أو احتشاء عضلة القلب. وبالتالي، فإن المرضى الذين يتناولون مثبطات أكسيداز أحادي الأمين يحتاجون إلى نظام غذائي منخفض التيرامين ويجب عليهم تجنب الأطعمة مثل الجبن القديم، وبيرة الصنبور، ومنتجات الصويا، والنقانق المجففة والتي تحتوي على كميات عالية من التيرامين (انظر الفصل 9). قد تسبب مثبطات الودي المماثلة أيضًا ارتفاع ضغط الدم الشديد عند دمجها مع مثبطات أكسيداز أحادي الأمين. وبالتالي، فإن مستحضرات البرد التي لا تستلزم وصفة طبية والتي تحتوي على السودايفيدرين والفينيل بروبانولامين هي موانع للمرضى الذين يتناولون مثبطات أكسيداز أحادي الأمين

F. NMDA مضادات مستقبلات

ولكن هناك عدد من التفاعلات الدوائية الديناميكية المحتملة CYP450 إن الكيتامين والإسكيتامين لهما تفاعلات متواضعة نسبيًا مع. وهو ليس ركيزة للجلكوبروتين CYP3A4 و CYP2B6 والإسكيتامين هو محفز ضعيف لـ

من بين الآثار الضارة للكيثامين والإسكيثامين التخدير وارتفاع ضغط الدم وتسارع القلب. يمكن لمثبطات الجهاز العصبي المركزي مثل الكحول والبنزوديازيبينات والباربيتورات أن تزيد من التخدير المرتبط بالإسكيثامين والكيثامين. يمكن للمنشطات (ميثيلفينيديت ديكستروأمفيتامين، مودافينيل، أرمودافينيل)، مثبطات أكسيداز أحادي الأمين، ومقلدات الجهاز الودي أن تزيد من ضغط الدم ومعدل ضربات القلب عند دمجها مع الكيثامين والإسكيثامين.

كما هو الحال مع المستقلب النشط الرئيسي للبوبروبيون، هيدروكسي، CYP2D6 يتم استقلاب ديكستروميثورفان عن طريق، ستزيد من مستوى كلا العقارين في المصل وقد تزيد من الآثار الجانبية بما في ذلك النوبات CYP2D6 بوبروبيون. وبالتالي، فإن مثبطات ستخفض مستوى حبوب منع الحمل المركبة في المصل وتقلل من فعاليتها. يُمنع تناول حبوب منع CYP2D6 في حين أن مثبطات الحمل المركبة مع مثبطات أكسيداز أحادي الأمين بسبب خطر الإصابة بمتلازمة السيروتونين أو أزمة ارتفاع ضغط الدم.

G. GABAA مُعدّلات مستقبلات

يتم استقلاب البريكسانولون من خلال مسارات بديلة متعددة، وبالتالي فمن غير المرجح أن يكون له تفاعلات دوائية حركية كبيرة. ولا تأثير كبير على مستويات البريكسانولون. ويبدو أن البريكسانولون مثبط ضعيف لـ CYP450 يُتوقع أن يكون لمحفزات أو مثبطات ومن (CYP2C9 ركيزة) في المختبر، ولكن الدراسات السريرية لم تثبت تأثيره على الحركية الدوائية للفينيتوين المصاحب CYP2C9. المتوقع أن يتم وصف البريكسانولون بشكل متكرر مع مضادات الاكتئاب الأخرى؛ ولم يتم ملاحظة أي تفاعلات سريرية مهمة.

5-HT RECEPTOR MODULATORS

<ul style="list-style-type: none"> Nefazodone Trazodone 	Inhibition of 5-HT _{2A} receptor • nefazodone also blocks SERT weakly	Trazodone forms a metabolite (m-cpp) that blocks 5-HT _{2A,2C} receptors	Major depression • sedation and hypnosis (trazodone)	Relatively short half-lives • active metabolites • Toxicity: Modest α- and H ₁ -receptor blockade (trazodone) • Interactions: Nefazodone inhibits CYP3A4
<ul style="list-style-type: none"> Vortioxetine 	Antagonist at 5-HT ₃ , 5-HT ₇ , agonist at 5-HT _{1B} receptor, agonist at 5-HT _{1A} receptor; inhibits SERT	Complex modulation of serotonergic systems	Major depression	Extensively metabolized via CYP2D6 and glucuronic acid conjugation • Toxicity: GI disturbances, sexual dysfunction • Interactions: Additive with serotonergic agents

TETRACYCLICS, UNICYCLIC

<ul style="list-style-type: none"> Bupropion Amoxapine Maprotiline Mirtazapine 	Increased norepinephrine and dopamine activity (bupropion) • NET > SERT inhibition (amoxapine, maprotiline) • increased release of norepinephrine, 5-HT (mirtazapine)	Presynaptic release of catecholamines but no effect on 5-HT (bupropion) • amoxapine and maprotiline resemble TCAs	Major depression • smoking cessation (bupropion) • sedation (mirtazapine) • amoxapine and maprotiline rarely used	Extensive metabolism in liver • Toxicity: Lowers seizure threshold (amoxapine, bupropion); sedation and weight gain (mirtazapine) • Interactions: CYP2D6 inhibitor (bupropion)
--	---	---	---	--

MONOAMINE OXIDASE INHIBITORS (MAOIs)

<ul style="list-style-type: none"> Phenelzine Tranlycypromine Selegiline 	Blockade of MAO-A and MAO-B (phenelzine, nonselective) • MAO-B irreversible selective MAO-B inhibition (low-dose selegiline)	Transdermal formulation of selegiline achieves levels that inhibit MAO-A	Major depression unresponsive to other drugs • Parkinson disease (selegiline)	Very slow elimination • Toxicity: Hypotension, insomnia • Interactions: Hypertensive crisis with tyramine, other indirect sympathomimetics • serotonin syndrome with serotonergic agents, meperidine
---	--	--	---	--

NMDA RECEPTOR ANTAGONISTS

<ul style="list-style-type: none"> Ketamine (off-label) Esketamine <p>Bupropion + dextromethorphan</p>	Noncompetitive antagonism at the NMDA receptor NE agonist, DA reuptake inhibitor, NMDA antagonist, sigma-1 agonist	Anesthesia; possible increase in serotonergic activity, dopaminergic activity Combination tablet for major depression	Ketamine: anesthesia Esketamine: refractory depression (outside USA: anesthesia)	Ketamine: IV Esketamine: nasal inhalation, rapid onset of action • Toxicity: Dissociative symptoms, possible abuse, BP increase
--	---	--	---	--

GABA_A RECEPTOR MODULATORS

<ul style="list-style-type: none"> Brexanolone 	Positive allosteric	Unclear: possibly	Postpartum depression only	IV infusion over 60 hours • Toxicity:
---	---------------------	-------------------	----------------------------	---------------------------------------

modulator of the GABA_A
chloride channel, binding
site distinct from
benzodiazepine site

replaces
endogenous
allopregnanolone,
which decreases
markedly after
delivery

Excessive sedation, possible loss of
consciousness



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	
Citalopram	Generic, Celexa
Escitalopram	Generic, Lexapro
Fluoxetine	Generic, Prozac, Prozac Weekly
Fluvoxamine*	Generic
Paroxetine	Generic, Paxil
Sertraline	Generic, Zoloft
SEROTONIN NOREPINEPHRINE REUPTAKE INHIBITORS	
Desvenlafaxine	Pristiq
Duloxetine	Generic, Cymbalta
Levomilnacipran	Fetzima
Milnacipran†	Savella
Venlafaxine	Generic, Effexor
5-HT RECEPTOR MODULATORS	
Nefazodone	Generic
Trazodone	Generic, Desyrel
Vortioxetine	Trintellix

TRICYCLICS

Amitriptyline	Generic, Elavil
Amoxapine	Generic
Clomipramine*	Generic, Anafranil
Desipramine	Generic, Norpramin
Doxepin	Generic, Sinequan
Imipramine	Generic, Tofranil
Nortriptyline	Generic, Pamelor
Protriptyline	Generic, Vivactil
Trimipramine	Surmontil

TETRACYCLIC AND UNICYCLIC AGENTS

Amoxapine	Generic
Bupropion	Generic, Wellbutrin
Maprotiline	Generic
Mirtazapine	Generic, Remeron
Vilazodone	Viibryd

MONOAMINE OXIDASE INHIBITORS

Isocarboxazid	Marplan
Phenelzine	Generic, Nardil
Selegiline	Generic, Eldepryl
Tranlycypromine	Generic, Parnate

NMDA RECEPTOR MODULATORS

Esketamine	Spravato, Ketanest
Bupropion + dextromethorphan	Auvelity

GABA_A RECEPTOR MODULATORS

Brexanolone‡	Zulresso
--------------	----------

لقد استجابت المريضة سابقًا للفلوكستين، لذا فإن هذا الدواء هو الخيار الواضح. ومع ذلك، فهي تتناول أدوية أخرى والفلوكستين وهو النموذج الأولي لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، له عدد من التفاعلات الدوائية والدوائية. الفلوكستين هو مثبط مثل بروبرانولول وحاصرات بيتا الأخرى؛ مضادات الاكتئاب D6 وبالتالي يمكنه تثبيط عملية التمثيل الغذائي لركائز 2D6 CYP450 ثلاثية الحلقات؛ الترامادول؛ المواد الأفيونية مثل الميثادون والكودايين والأوكسيكودون؛ مضادات الدهون مثل هالوبيريدول وثيوريدازين؛ والعديد من الأدوية الأخرى. يمكن أن يؤدي هذا التثبيط لعملية التمثيل الغذائي إلى ارتفاع كبير في مستويات البلازما للدواء المتزامن، وقد يؤدي هذا إلى زيادة في الآثار الجانبية المرتبطة بهذا الدواء.

باعتباره مثبطًا قويًا لناقل السيروتونين، يرتبط الفلوكستين بعدد من التفاعلات الدوائية الديناميكية التي تنطوي على انتقال عصبي سيروتونيني. وقد ارتبط الجمع بين الترامادول والفلوكستين أحيانًا بمتلازمة السيروتونين، التي تتميز بالتعرق، وعدم الاستقرار اللاإرادي، والتشنجات، والنوبات، والغيبوبة. يُمنع الجمع بين الفلوكستين ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين بسبب خطر الإصابة بمتلازمة السيروتونين المميتة. بالإضافة إلى ذلك، يُمنع على وجه التحديد استخدام الميبيريدين مع مثبطات أكسيداز أحادي الأمين. ومن غير المحتمل حدوث تفاعل مع هيدروكلوروثيازيد.

REFERENCES

Biol Psychiatry 201272:537. [PubMed: 22705040] آن هيت روت وآخرون: الكيتامين لعلاج الاكتئاب: إلى أين نتجه من هنا؟

في اضطراب الاكتئاب الشديد: نتائج دراسة مفتوحة (Lu AA21004) وآخرون: السلامة والتحمل والفعالية لفورتيوكستين MY علم ؛ Int Clin Psychopharmacol 201429:39. الجرعة ومرنة لمدة 52 أسبوعًا

Expert Rev Neurother 2008111:(1)8. [PubMed: 18088204] جين ناقل السيروتونين وفعالية مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية: Alessandro S, Kato M

باب آي، ييرميا آر: الاكتئاب ومثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية وهشاشة العظام. مجلة أوستيوبوروس ريب 20108:185. [PubMed: 20809204]

باربرا أريزونا، توريس إل دي، مونوز آر إف: الوقاية من الاكتئاب: حالة العلم في بداية القرن الحادي والعشرين. مجلة الطب النفسي الدولي

200719:655. [PubMed: 18092243]

بيلينجهام جي ايه، بينج بي دبليو: دولوكستين: مراجعة لعلم الأدوية الخاص به واستخدامه في علاج الألم المزمن. ريج أنيسث باين ميد
201035:294؛. [PubMed:
20921842]

ker R, Agam G: Major depressive disorder. N Engl J Med 2008;358:55. [PubMed: 18172175]

Bockting CL et al: الاستمرار في استخدام مضادات الاكتئاب والحفاظ عليها في علاج الاكتئاب المتكرر. Psychother
Psychosom 200877:17؛. [PubMed:
18087204]

Bonisch H, Bruss M: ناقل النورإبينفرين في الفسيولوجيا والمرض. Handb Exp Pharmacol 2006175:485؛.

Castren E, Voikar V, Rantamaki T: دور العوامل العصبية في الاكتئاب. Curr Opin Pharmacol 20077:18؛. [PubMed:
17049922]

Chaki S et al: أهداف محتملة لمضادات الاكتئاب الجديدة: mGlu2/3 وmGlu5 مستقبلات. Neuropharmacology
201366:40؛. [PubMed: 22640631] Chappell AS et al: دراسة عشوائية مزدوجة التعمية خاضعة للتحكم الوهمي حول
فعالية وأمان دواء دولوكستين لعلاج الألم المزمن الناتج عن هشاشة العظام في الركبة
20602715] [PubMed: 201111:33؛.

Chen G et al: وهو مضاد اكتئاب متعدد الوسائط، (Lu AA21004) التفاعلات الدوائية الحركية التي تتضمن الفورتيوكسيتين. Clin
Drug Investig 201333:727؛.
[ببميد: 23975654]

Cipriani A et al: Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. قاعدة بيانات كوكرين Syst
Rev 20054؛:CD004185.

Cipriani A et al: مراجعة شاملة حول فعالية مضادات الاكتئاب وسلامتها في علاج الاكتئاب على المدى القصير: نهج قائم على
553 :52؛ 2007. الأدلة لإعلام الممارسة السريرية. مجلة الطب النفسي الكندية 2007؛ 52: 553 [PubMed: 17953159]

- Citrome L: Vortioxetine الذي لعلاج اضطراب الاكتئاب الشديد: مراجعة منهجية لملف الفعالية والسلامة لهذا المضاد للاكتئاب الذي
 Int J Clin Pract تمت الموافقة عليه حديثاً - ما هو العدد المطلوب للعلاج، والعدد المطلوب للضرر، واحتمالية المساعدة أو الضرر؟
 Brain Behav 201460:68؛ [PubMed: 24165478] de Beaurepaire R: الأستلة التي تثيرها فرضية السيبتوكين للاكتئاب
 Immun 2002610:16؛ [PubMed: 12401476]
- دهيلون س وآخرون: إسكيتالوبرام: مراجعة لاستخدامه في علاج اضطرابات القلق. مجلة أدوية الجهاز العصبي المركزي 2006؛ 20
 763. [PubMed: 16953656]
- دهيلون س وآخرون: بوبروبيون: مراجعة لاستخدامه في علاج اضطراب الاكتئاب الشديد. الأدوية 2008؛ 68: 653
 18370448] [PubMed:
- Duman RS, Monteggia LM: نموذج التغذية العصبية لاضطرابات المزاج المرتبطة بالتوتر. Biol Psychiatry 200659:1116؛
 [PubMed: 16631126]
- دفير واي، سمولوود بي: متلازمة السيروتونين: حالة معقدة ولكن يمكن تجنبها بسهولة. طب المستشفيات العام 2008؛ 30:284
 [PubMed: 18433663]
- Fontenelle LF et al: رأي الخبراء: تحديث حول العلاج الدوائي لاضطراب الوسواس القهري. Pharmacother 20078:563؛
 [PubMed:
 17376013]
-
- Geisser ME et al: تحليل مجمع لتجربتين عشوائيتين مزدوجتي التعمية وخاضعتين للتحكم الوهمي باستخدام عقار ميلناسيبيران
 Pain Pract 201111:120؛ [PubMed: 20642487]
- Gether U et al.: Neurotransmitter transporters: Molecular function of important drug targets. Trends
 Pharmacol Sci 2006;27:375. [PubMed: 16762425]
- Gillespie CF, Nemeroff CB: فرط كورتيزول الدم والاكتئاب. Psychosom Med 200567:(Suppl 1):S26. [PubMed:
 15953796]

Gillman PK: مراجعة لبيانات سمية السيروتونين: الآثار المترتبة على آليات عمل الأدوية المضادة للاكتئاب. Biol Psychiatry 200659:1046؛
[ببميد: 16460699]

Gillman PK: علم الأدوية المضاد للاكتئاب ثلاثي الحلقات والتفاعلات الدوائية العلاجية المحدثة. Br J Pharmacol 2007151:737؛. [PubMed: 17471183]

جينر وآخرون: مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية وخطر الانتحار لدى المراهقين: تحديث. مجلة صحة المراهقين الدولية 2005211 :17 ؛.
[PubMed: 16231472]

Guay DR: علاج اضطراب الاكتئاب HT1A هيدروكلوريد فيلازودون، وهو عبارة عن مثبط استرداد السيروتونين الانتقائي ومستقبل 5. Consult Pharm 201227:857؛. الشديد
[PubMed: 23229074]

GundazBruce H et al: تجربة Sage217 الطبية. مجلة نيو إنجلاند الطبية. 2019903 :381 ؛. [PubMed: 31483961]

Gutman DA, Owens MJ: ملف تعريف ارتباط ناقل السيروتونين والنورادرينالين بمضادات الاكتئاب SSRIs. Essent Psychopharmacol 20067:35؛. [PubMed: 16989291]

Tabuteau H et al: تجربة عشوائية مزدوجة (dextromethorphanbupropion) AXS05 تأثير. Am J 179:490؛2022. الطب النفسي [PubMed: 35582785]

(MDD) هاريسون جيه وآخرون: تأثيرات الفورتيوكسيتين على الوظيفة الإدراكية لدى المرضى المصابين باضطراب الاكتئاب الشديد: تحليل تلوي لثلاث تجارب عشوائية محكمة. مجلة علم النفس العصبي الدولي 2016 ؛19 pyw055. [PubMed: 27312740]

Hirschfeld RM: مضادات الاكتئاب في العلاج طويل الأمد: مراجعة لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات إعادة امتصاص. Acta Psychiatr Scand Suppl 2000403:35؛. [PubMed: 11019933]

هيرشفيلد، رم: تاريخ وتطور فرضية الأمين الأحادي في الاكتئاب. مجلة الطب النفسي السريري 2000 ؛61(الملحق 6):4
10775017 [PubMed:

Holma KM et al: النتيجة طويلة المدى لاضطراب الاكتئاب الشديد لدى المرضى النفسيين متغيرة: J Clin Psychiatry 200869:196؛. [PubMed: 18251627]

جان إم دبليو، سليد جيه إتش: مضادات الاكتئاب لعلاج الألم المزمن والاكتئاب. العلاج الدوائي 2007؛1571:27. [PubMed: 17963465]

24. [PubMed: 15877309] (1 Suppl 5) كاليا م: الأساس العصبي البيولوجي للاكتئاب: تحديث. الأبيض 2005؛ 54

Kozisek ME et al: عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ ومستقبله المرتبط بالتروبوموسين كيناز ب في آلية عمل العلاجات: Pharmacol Ther 2008117:30؛. [PubMed: 17949819]. المضادة للاكتئاب

كريستال جيه إتش وآخرون: مضادات الاكتئاب سريعة المفعول المحتوية على الغلوتامات: الطريق إلى الكيتامين وما بعده. مجلة الطب النفسي البيولوجي 2013؛1133:73. [PubMed: 23726151]

Laughren TP et al: Vilazodone: الأساس السريري لموافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على مضاد اكتئاب جديد: J Clin Psychiatry 201172:1166؛. [PubMed: 21951984]

Lesch KP, Gutknecht L: علم الصيدلة الجينية لناقل السيروتونين: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 200529:1062؛. [PubMed: 15951088]

مجيد أ وآخرون: فعالية ديكستروميثورفان في علاج الاكتئاب: مراجعة منهجية للتجارب السريرية وما قبل السريرية. آراء الخبراء في حالات الطوارئ الأدوية 2021؛63:26. [PubMed: 33682569]

ماجور وآخرون: سلامة وتحمل عقار ليفوميلناسيبران إي آر في اضطراب الاكتئاب الشديد: نتائج من دراسة مفتوحة مدتها 48 أسبوعًا. Clin Drug Invest 201333:761؛. [PubMed: 23999912]

Maletic V et al: Neurobiology of depression: An integrated view of key results. Int J Clin Pract 200761:2030؛. [PubMed: 17944926]

[PubMed: 11329053]. مانجي إتش كيه وآخرون: علم الأعصاب الخلوي للاكتئاب. نات ميد 2001؛7:541

ماثيوز دي سي، زاراتي سي إيه جونور: الحالة الحالية للكيتامين والمركبات ذات الصلة لعلاج الاكتئاب. مجلة الطب النفسي السريري 201374:516؛. [PubMed: 23759454]

McCleane G: مضادات الاكتئاب كمسكنات للألم. CNS Drugs 200822:139؛. [PubMed: 18193925]

McEwen BS: إعادة تشكيل البنية في الدماغ. Metabolism 20055)54؛
Suppl 1):20. [PubMed:
15877308]

مونتجومري إس إيه وآخرون: فعالية وأمان إطلاق ليفوميلناسيبران المستمر في اضطراب الاكتئاب الشديد إلى المتوسط: دراسة
74:363؛2013. [PubMed:
23656841]

er EJ et al: Neurobiology of depression. Neuron 2002;34:13. [PubMed: 11931738]

Pace TW et al: تأثيرات السيبتوكين على وظيفة مستقبلات الجلوكوكورتيكويد: الصلة بمقاومة الجلوكوكورتيكويد وعلم وظائف
الأعضاء المرضية وعلاج الاكتئاب الشديد Brain Behav Immun 200721:9 ؛. [PubMed: 17070667]

Piic A et al: مضادات الاكتئاب القائمة على الجلوتامات: علم الأدوية النفسية قبل السريرية. Biol Psychiatry 201373:1125؛.
[PubMed: 23453290]

Sakinofsky I: علاج الانتحار في مرض الاكتئاب. الجزء 2: هل العلاج يشفي من الانتحار أم يسببه؟ مجلة الطب النفسي 2007؛6)52:
Suppl 1):85S. [PubMed: 17824355]

شانتزيرج إيه إف وآخرون: دليل علم العقاقير النفسية السريرية، الطبعة السادسة، دار النشر الأمريكية للطب النفسي، 2007

Shapiro JR et al: علاج الشره العصبي: مراجعة منهجية للتجارب العشوائية الخاضعة للرقابة. مجلة اضطرابات الأكل الدولية. 2007321 :40 ؛. [PubMed: 17370288]

Soomro GM et al: مقابل العلاج الوهمي لعلاج اضطراب الوسواس (SSRIs) مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية. Syst Rev 20081؛:CD001765.
(OCD) القهري

MB, Stein DJ: Social anxiety disorder. Lancet 2008;371(9618):1115. [PubMed: 18374843]

ستون إي إيه وآخرون: مسار مشترك نهائي للاكتئاب؟ التقدم نحو إطار مفاهيمي عام. مجلة علم الأعصاب والسلوك الحيوي 2008؛
32: 508.
[ببميد: 18023876]

ثاس مي وآخرون: تحليل تلوي للتجارب العشوائية التي أجريت باستخدام الدواء الوهمي لعلاج الفورتوكسيتين في علاج اضطراب
[PubMed: 27139079]. الاكتئاب الشديد لدى البالغين. مجلة الأدوية النفسية الأوروبية 2016؛ 26: 979

توكوري م وآخرون: استخدام مثبتات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية أثناء الحمل وخطر حدوث التشوهات الكبرى والقلبية
والأوعية الدموية: تحديث
Postgrad Med 2010;122:49. [PubMed: 20675971]

Warden D et al: STAR*D: نتائج مشروع. Curr Psychiatry Rep 2007;9:449. [PubMed:
18221624]

ويلر بي ودبليو وآخرون: تأثير الإجراءات التنظيمية ضد استخدام مثبتات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية على حالات الانتحار
وإيذاء النفس غير المميت لدى الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 18 عامًا في المملكة المتحدة: دراسة بيئية. مجلة الطب البريطانية
؛ 336(7643): 2008542

ارتفاع ضغط الدم الرئوي المستمر لدى حديثي الولادة يرتبط بطريقة الولادة وليس باستخدام الأم لمثبتات إعادة Wilson KL et al:
[PubMed: 20607643]. Am J Perinatol 2011;128:19. امتصاص السيروتونين الانتقائية

يو إس وآخرون: التأثيرات العصبية للجلوكوكورتيكويدات: التركيز على الاكتئاب. مجلة الكيمياء الحيوية والكيمياء الستيرويدية 2008؛
108: 300. [PubMed: 17933520]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 31: منبهات ومضادات الأفيون

مارك أ. شوماخر؛ ألان آي. باسبوم؛ رامانا ك. نايدو

CASE STUDY

دراسة الحالة

رجل يبلغ من العمر 48 عامًا ويبلغ مؤشر كتلة الجسم لديه 33 (السمنة) ولديه تاريخ من انقطاع النفس الانسدادي أثناء النوم، يذهب إلى قسم الطوارئ بسبب آلام شديدة في الظهر بعد سقوطه من سلم. يشكو من آلام شديدة دون فقدان الوعي أو عجز عصبي بؤري. ما هو العلاج الفوري الأكثر ملاءمة لألمه؟ هل هناك أي احتياطات خاصة مطلوبة؟

*لقد تم استخدام المورفين، وهو المنشط الأفيوني النموذجي، على مر التاريخ لتخفيف الآلام الحادة الشديدة بفعالية ملحوظة وخشخاش الأفيون هو مصدر الأفيون الخام الذي عزل منه سيرتورنر في عام 1803 المورفين، وهو قلويد نقي، وأطلق عليه هذا الاسم نسبة إلى مورفيوس، إله الأحلام اليوناني. ويظل المورفين هو المعيار الذي تتم مقارنة جميع الأدوية التي لها تأثير مسكن قوي به وتُعرف هذه الأدوية مجتمعة باسم المواد الأفيونية ولا تشمل فقط مشتقات القلويد الطبيعية وشبه الاصطناعية من الأفيون ولكن أيضًا البدائل الاصطناعية، والأدوية الأخرى الشبيهة بالأفيون والتي يتم منع عملها بواسطة النالوكسون المضاد غير الانتقائي، بالإضافة إلى العديد من الببتيدات الذاتية التي تتفاعل مع الأنواع الفرعية المختلفة من مستقبلات الأفيون

في ذكرى الدكتور والتر (سكيب) واي*

BASIC PHARMACOLOGY OF THE OPIOIDS

مصدر

بعد الشق، تفرز قرون. Papaver somniferum وP album الأفيون، مصدر المورفين، يتم الحصول عليه من نبات الخشخاش بذور الخشخاش مادة بيضاء تتحول إلى صمغ بني اللون وهو عبارة عن أفيون خام. يحتوي الأفيون على العديد من القلويدات، وأهمها المورفين، الذي يوجد بتركيز حوالي 10%. يمكن أيضًا العثور على الكودايين في الأفيون ويتم تصنيعه تجاريًا من المورفين

التصنيف والكيمياء

يصف مصطلح الأفيونيات جميع المركبات التي تعمل على مستقبلات الأفيونيات. يصف مصطلح الأفيونيات على وجه التحديد القلويدات الطبيعية: المورفين والكودايين والثيبائين والبابافيرين. على النقيض من ذلك، كان مصطلح المخدرات يستخدم في الأصل لوصف الأدوية المنومة، ولكن في الولايات المتحدة، تحول استخدامه إلى مصطلح قانوني

تشمل العقاقير الأفيونية ناهضات كاملة وناهضات جزئية ومضادات - مقاييس النشاط الجوهري أو الفعالية. المورفين هو ناهض وهو مستقبل الأفيون المسكن الرئيسي (الجدول 1-31). قد تختلف الأفيونات أيضًا في تقارب، μ (mu) كامل لمستقبل الأفيون مقارنة بالكوداين. تشمل الأنواع μ ارتباط المستقبلات. على سبيل المثال، يُظهر المورفين تقارب ارتباط أكبر بمستقبل الأفيون (كابا) κ (دلتا) و δ (ORL1) الفرعية الأخرى لمستقبلات الأفيون مستقبلات الألم/المستقبلات الشبيهة بالأفيون من النوع الفرعي 1 يؤدي الاستبدال البسيط لمجموعة أليل على النيروجين في المورفين الناهض الكامل بالإضافة إلى إضافة مجموعة هيدروكسيل يتم عرض هياكل بعض هذه المركبات لاحقًا في هذا الفصل. بعض μ واحدة إلى إنتاج النالكسون، وهو ناهض قوي لمستقبلات المواد الأفيونية، مثل نالبوفين، وهو مضاد مختلط، قادرة على إنتاج تأثير محفز (أو محفز جزئي) عند أحد أنواع مستقبلات الأفيون وتأثير مضاد عند نوع آخر. يمكن التلاعب بخصائص تنشيط المستقبلات وتقاربها مع مسكنات الأفيون من خلال الكيمياء الصيدلانية؛ بالإضافة إلى ذلك، يتم تعديل بعض مسكنات الأفيون في الكبد، مما يؤدي إلى مركبات ذات تأثير مسكن أكبر. كيميائيًا، المواد الأفيونية المشتقة من الأفيون هي مشتقات فينانثرين وتشمل أربع حلقات مندمجة أو أكثر، في حين أن معظم المواد الأفيونية المصنعة هي جزيئات أبسط.

الجدول 1-31

أنواع مستقبلات الأفيون الفرعية، ووظائفها، وتقاربها الببتيدي الداخلي

Receptor Subtype	Functions	Endogenous Opioid Peptide Affinity
μ (mu)	Supraspinal and spinal analgesia; sedation; inhibition of respiration; slowed gastrointestinal transit; modulation of hormone and neurotransmitter release	Endorphins > enkephalins > dynorphins
δ (delta)	Supraspinal and spinal analgesia; modulation of hormone and neurotransmitter release	Enkephalins > endorphins and dynorphins
κ (kappa)	Supraspinal and spinal analgesia; psychotomimetic effects; slowed gastrointestinal transit	Dynorphins >> endorphins and enkephalins

ببتيدات أفيونية داخلية

تنتج قلويدات الأفيون (مثل المورفين) مسكنات للألم من خلال عملها على مستقبلات الجهاز العصبي المركزي التي تستجيب أيضًا لبعض الببتيدات الذاتية ذات الخصائص الدوائية الشبيهة بالأفيون. المصطلح العام المستخدم حاليًا لهذه المواد الذاتية هو الببتيدات الأفيونية الذاتية.

تم وصف ثلاث عائلات من الببتيدات الأفيونية الذاتية: الإندورفينات، والإنكيفالينات الخماسية الببتيدات (ميثيونينينكيفالين [ميثينكيفالين] وليوسينينكيفالين [ليونينكيفالين])، والدينورفينات. هذه العائلات الثلاث من الببتيدات الأفيونية الذاتية لها تقارب متداخل لمستقبلات الأفيون (انظر الجدول 1-31)

، وبريرونينكيفالين (برونينكيفالين أ)، (POMC) تُشتق الببتيدات الأفيونية الذاتية من ثلاثة بروتينات أولية: بريرونينوميلانوكورتين، على تسلسل ميثينينكيفالين، وبيتا إندورفين، والعديد من الببتيدات غير الأفيونية POMC وبريرونينورفين (برونينكيفالين ب). يحتوي وبيتا ليبوتروبين، والهرمون المحفز للخلايا الصباغية. يحتوي بريرونينكيفالين على ست، (ACTH) بما في ذلك هرمون قشر الكظر نسخ من ميثينينكيفالين ونسخة واحدة من لوبينينكيفالين. يتمتع ليو وميثينينكيفالين بتقارب أعلى قليلاً لمستقبل دلتا (دلتا) مقارنة الأفيونية (انظر الجدول 1-31). ينتج بريرونينورفين العديد من الببتيدات الأفيونية النشطة التي تحتوي على تسلسل بمستقبلات لوبينينكيفالين. وهذه هي الدينورفين أ، والدينورفين ب، والنيو إندورفين ألفا وبيتا. ويمكن للمنبهات المؤلمة أن تثير إطلاق ببتيدات أفيونية داخلية تحت الضغط المرتبط بالألم أو توقع الألم، كما أنها تقلل من إدراك الألم

وعلى النقيض من الدور المسكن لليو والميثينينكيفالين، فإن التأثير المسكن للدينورفين أ. من خلال ارتباطه بمستقبلات الكابويويد. يظل مثيراً للجدال. ويوجد الدينورفين أ أيضاً في القرن الظهري للحبل الشوكي. وتزداد مستويات الدينورفين في القرن الظهري بعد إصابة الأنسجة والالتهاب. ويُقترح أن يؤدي هذا المستوى المرتفع من الدينورفين إلى زيادة الألم وإحداث حالة من التحسس الطويل الأمد وفرط الحساسية للألم. ويبدو أن التأثير المحفز للألم للدينورفين في الحبل الشوكي مستقل عن نظام مستقبلات الأفيون. وبخلاف دورها في الألم، يمكن لمحفزات مستقبلات الكابويويد أن تعمل أيضاً كعوامل مضادة للحكة

وقد أطلق أحد (ORL1) المستقبل الرئيسي لهذا النظام الجديد هو مستقبلات الأفيون الشبيهة بالنوع الفرعي 1 المرتبطة بالبروتين ج الباحثين على ربيطة هذا النظام الداخلي اسم نوسيسيبتين، بينما أطلق عليه فريق آخر اسم أورفانين إف كيو. ويُعرف نظام مستقبلات الربيطة هذا حالياً باسم نظام إن/أو إف كيو. ويشبه نوسيسيبتين هيكلياً الدينورفين باستثناء غياب التيروزين الطرفي؛ فهو يعمل فقط عند مستقبل أورل1، المعروف الآن باسم إن أو بي. ويتم التعبير عن نظام إن/أو إف كيو على نطاق واسع في الجهاز العصبي المركزي والمحيط، مما يعكس بيولوجيته وعلم الأدوية المتنوعين على حد سواء. ونتيجة للتجارب التي استخدمت ربيطة مستقبلات إن أو بي، عالية الانتقائية، فقد ثبت تورط نظام إن/أو إف كيو في كل من النشاط المؤيد والمضاد للألم وكذلك في تعديل مكافأة الدواء، والتعلم والمزاج، والقلق، وعمليات السعال، ومرض باركنسون. الحركية الدوائية للمواد الأفيونية الخارجية

تم تلخيص خصائص المواد الأفيونية المهمة سريريًا في الجدول 2-31

الجدول 2-31

مسكنات الأفيون الشائعة

Generic Name	Receptor Effects ³⁸			Approximately Equivalent Dose (mg)	Oral: Parenteral Potency Ratio	Duration of Analgesia (hours)	Maximum Efficacy
	μ	δ	κ				
Morphine ³⁹	+++		+	10	Low	4–5	High
Hydromorphone	+++			1.5	Low	4–5	High
Oxymorphone	+++			1.5	Low	3–4	High
Methadone	+++			10 ⁴⁰	High	4–6	High
Meperidine	+++			60–100	Medium	2– ⁴¹	High
Fentanyl	+++			0.1	Low	1–1.5	High
Sufentanil	+++	+	+	0.02	Parenteral only	1–1.5	High
Alfentanil	+++			Titrated	Parenteral only	0.25–0.75	High
Remifentanil	+++			Titrated ⁴	Parenteral only	0.05 ⁵	High
Levorphanol	+++			2–3	High	4–5	High
Codeine	±			30–60	High	3–4	Low
Hydrocodone ⁶	±			5–10	Medium	4–6	Moderate
Oxycodone ^{2,7}	++			4.5	Medium	3–4	Mod–High
Pentazocine	±		+	30–50	Medium	3–4	Moderate
Nalbuphine	–		++	10	Parenteral only	3–6	High
Buprenorphine	±	–	–	0.3	Low	4–8	High

Butorphanol	±		+++	2	Parenteral only	3-4	High
-------------	---	--	-----	---	-----------------	-----	------

تعتمد المدة على فترة استراحة قصيرة تتراوح بين 3 إلى 4 دقائق، وهي فترة تتناسب مع السياق.

متوفر في أقراص تحتوي على الأسيتامينوفين (نوركو، فيكودين، لورتاب، وغيرها)6

متوفر في أقراص تحتوي على أسيتامينوفين (بيركوسيت)؛ وأسبرين (بيركودان)

A. امتصاص

تُمتص أغلب مسكنات الأفيون بشكل جيد عند إعطائها عن طريق الحقن تحت الجلد، والعضل، والفم. ومع ذلك، وبسبب تأثير المرور الأول، قد يلزم أن تكون الجرعة الفموية من الأفيون (مثل المورفين) لإحداث تأثير علاجي أعلى بكثير من الجرعة الوريدية. ونظرًا لوجود تباين كبير بين المرضى في استقلاب الأفيون في المرور الأول، فإن التنبؤ بالجرعة الفموية الفعالة أمر صعب. بعض المسكنات، مثل الكودايين والأوكسيكودون فعالة عن طريق الفم لأنها تقلل من استقلاب المرور الأول. ومن خلال تجنب استقلاب المرور الأول يمكن أن يؤدي نفخ الأنف ببعض الأفيونات إلى مستويات علاجية في الدم بسرعة. تشمل الطرق الأخرى لإعطاء الأفيون الغشاء المخاطي للفم عن طريق أقراص الاستحلاب، والطريق عبر الجلد عن طريق اللصقات. يمكن أن يوفر الأخير توصيل مسكنات قوية على مدار أيام.

B. توزيع

إن امتصاص المواد الأفيونية بواسطة مختلف الأعضاء والأنسجة هو وظيفة لكل من العوامل الفسيولوجية والكيميائية. وعلى الرغم من أن جميع المواد الأفيونية ترتبط بروتينات البلازما بدرجات متفاوتة من الألفة، فإن الأدوية تترك بسرعة حجرة الدم وتتواجد بأعلى تركيزات في الأنسجة عالية التروية مثل المخ والرئتين والكبد والكلى والطحال. قد تكون تركيزات الأدوية في العضلات الهيكلية أقل بكثير، لكن هذا النسب يعمل كخزان رئيسي بسبب حجمه الأكبر. وعلى الرغم من أن تدفق الدم إلى الأنسجة الدهنية أقل بكثير من الأنسجة عالية التروية، إلا أن التراكم يمكن أن يكون مهمًا للغاية، خاصة بعد تناول جرعات عالية متكررة أو التسريب المستمر للمواد الأفيونية شديدة المحبة للدهون والتي يتم استقلابها ببطء، على سبيل المثال، الفنتانيل.

C. الاستقلاب

تتحول المواد الأفيونية إلى حد كبير إلى مستقلبات قطبية (معظمها جلوكورونيدات)، والتي تفرز بعد ذلك بسهولة عن طريق الكلى، (M3G) على سبيل المثال، يرتبط المورفين، الذي يحتوي على مجموعات هيدروكسيل حرة، في المقام الأول بمورفين 3 جلوكورونيد وهي قيد مزيد ٤ تتوسطها مستقبلات M3G وهو مركب له خصائص مثيرة للأعصاب. لا يبدو أن التأثيرات المثيرة للأعصاب لمركب وهو مستقلب نشط بقوة، (M6G) من الدراسة. في المقابل، يتم استقلاب حوالي 10٪ من المورفين إلى مورفين 6 جلوكورونيد مسكنة تبلغ أربعة إلى ستة أضعاف مركبه الأصلي. ومع ذلك، فإن هذه المستقلبات القطبية نسبيًا لها قدرة محدودة على عبور حاجز الدم في الدماغ وربما لا تساهم بشكل كبير في التأثيرات المعتادة للجهاز العصبي المركزي لجرعة واحدة من المورفين. ومن المهم أن

نلاحظ أن تراكم هذه المستقبلات قد يؤدي إلى آثار جانبية غير متوقعة لدى المرضى المصابين بالفشل الكلوي أو عند تناول جرعات كبيرة للغاية من المورفين أو عند تناول جرعات عالية لفترات طويلة. وقد يؤدي هذا إلى إثارة الجهاز العصبي المركزي (نوبات) أو زيادة عن طريق M6G، وإلى حد أقل M3G ويمكن تعزيز امتصاص الجهاز العصبي المركزي لـ M6G وإطالة تأثير الأفيون الناتج عن Pglycoprotein. الإعطاء المتزامن للبروبيبيدات أو الأدوية التي تمنع ناقل الأدوية

في الكبد P450 استقلاب البروتين 1.

إن عملية التمثيل الغذائي التأكسدي الكبدي هي الطريق الأساسي لتحلل مسكنات فينيل بيبيريدين (الفنتانيل، الميبيريدين الألفينتانيل، السوفينتانيل) وفي النهاية لا تترك سوى كميات صغيرة من المركب الأصلي دون تغيير للإفراز. ومع ذلك، قد يحدث تراكم لمستقلب منزوع الميبيريدين، نورميبيريدين، في المرضى الذين يعانون من انخفاض وظائف الكلى وفي أولئك الذين يتلقون جرعات عالية متعددة من الدواء. في التركيزات العالية، قد يسبب نورميبيريدين نوبات. في المقابل، لم يتم الإبلاغ عن أي مستقبلات نشطة أيضًا في الغشاء المخاطي CYP3A4 باستقلاب الفنتانيل عن طريق نزع الألكلة في الكبد. يوجد P450 CYP3A4 للفنتانيل. يقوم إنزيم للأمعاء الدقيقة ويساهم في عملية التمثيل الغذائي الأولى للفنتانيل عندما يتم تناوله عن طريق الفم

مما يؤدي إلى P450 CYP2D6 يخضع الكودايين والأوكسيكودون والهيدروكودون لعملية التمثيل الغذائي في الكبد بواسطة إنزيم إنتاج نواتج أيضية ذات فعالية أكبر. على سبيل المثال، يتم نزع الميثيل من الكودايين إلى المورفين، والذي يتم اقترانه بعد ذلك. يتم استقلاب الهيدروكودون إلى هيدرومورفون، ومثل المورفين، يتم اقتران الهيدرومورفون، مما ينتج عنه هيدرومورفون 3 غلوكورونيد، الذي يتمتع بخصائص مثيرة للجهاز العصبي المركزي. لا يمكن للهيدرومورفون تكوين نواتج أيضية 6 غلوكورونيد. وبالمثل، (H3G) (O3G) يتم استقلاب الأوكسيكودون إلى أوكسيمورفون، والذي يتم اقترانه بعد ذلك إلى أوكسيمورفون 3 غلوكورونيد

وربطه بالاختلاف في الاستجابات المسكنة والسلبية التي شوهدت بين المرضى CYP2D6 وقد تم توثيق تعدد الأشكال الجينية لـ وعلى النقيض من ذلك، قد تكون نواتج أيض الأوكسيكودون والهيدروكودون ذات أهمية طفيفة؛ حيث يُعتقد حاليًا أن المركبات الأم مسؤولة بشكل مباشر عن غالبية تأثيراتها المسكنة. ومع ذلك، يمكن أن تتراكم الأوكسيكودون ونواتج أيضها في ظل ظروف الفشل الكلوي وقد ارتبطت بتأثير مطول وتسكين. وفي حالة الكودايين، قد يكون التحويل إلى المورفين ذا أهمية أكبر لأن الكودايين نفسه يتمتع بتقارب منخفض نسبيًا لمستقبلات الأفيون. ونتيجة لذلك، قد لا يعاني بعض المرضى (الذين يطلق عليهم اسم الأيضيين الفقراء) من أي تأثير مسكن كبير. وعلى النقيض من ذلك، كانت هناك تقارير حالات عن استجابة مبالغ فيها للكودايين بسبب التحويل الأيضي المعزز إلى المورفين (أي الأيضيين فائقي السرعة؛ انظر الفصلين 4 و5) مما يؤدي إلى اكتئاب الجهاز التنفسي والوفاة. ولهذا السبب، يتم الآن القضاء على الاستخدام الروتيني للكودايين، وخاصة في الفئات العمرية للأطفال، في الولايات المتحدة

وهو ما يفسر جزئيًا التوافر البيولوجي المتغير، CYP450 يتم استقلاب الميثادون الأفيوني الاصطناعي من خلال العديد من مسارات CYP2B6. المسار الكبدي الأكثر أهمية للاستقلاب هو

ليست شائعة، فإن هذه الاختبارات متاحة وأصبحت أقل تكلفة. وعلى مدى العقود CYP450 ورغم أن الاختبارات الجينية لمسارات القليلة القادمة، سوف يساعد الطب الشخصي المرضى الذين يحتاجون إلى المواد الأفيونية (والأطباء الذين يصفون لهم هذه المواد) على فهم المواد الأفيونية التي قد لا تكون خيارات جيدة لهم.

2. استقلاب الاستريز البلازمي

يتم تحليل الإسترات (مثل الهيروين والريميفنتانيل) بسرعة بواسطة الإسترات الشائعة في البلازما والأنسجة. يتم تحليل الهيروين (داي أسيتيل مورفين) إلى مونوأسيتيل مورفين وأخيراً إلى مورفين، والذي يتم بعد ذلك ربطه بحمض الجلوكورونيك

د. الإخراج

تفرز المستقبلات القطبية، بما في ذلك مقترنات الجلوكورونيد من مسكنات الأفيون، بشكل رئيسي في البول. وقد توجد أيضاً كميات صغيرة من الدواء غير المتغير في البول. بالإضافة إلى ذلك، توجد مقترنات الجلوكورونيد في الصفراء، لكن الدورة المعوية الكبدية تمثل جزءاً صغيراً فقط من عملية إخراج هذه المستقبلات القطبية. في المرضى الذين يعانون من ضعف الكلى، يجب مراعاة تأثيرات المستقبلات القطبية النشطة قبل إعطاء المواد الأفيونية القوية مثل المورفين أو الهيدرومورفون - خاصة عند إعطائها بجرعات عالية. بسبب خطر التهذئة واكتئاب الجهاز التنفسي -

الديناميكية الدوائية

أ. آلية العمل

تقع في مناطق الدماغ (GPCRs) تنتج ناهضات الأفيون مسكنات للألم عن طريق الارتباط بمستقبلات محددة مقترنة بالبروتين ج والحبل الشوكي التي تشارك في نقل وتعديل الألم (الشكل 1-31). قد يتم التوسط في بعض التأثيرات من خلال مستقبلات الأفيون على النهايات العصبية الحسية الطرفية.

الشكل 1-31

آليات المستقبلات المحتملة للأدوية المسكنة للألم. تنشأ الخلية العصبية الواردة الأولية (جسم الخلية غير موضح) في المحيط وتحمل إشارات الألم إلى القرن الظهري للحبل الشوكي، حيث تتشابك عبر ناقلات الغلوتامات والنيوروببتيد مع الخلية العصبية الثانوية. يمكن تخفيف محفزات الألم في المحيط (في ظل الظروف الالتهابية) عن طريق المواد الأفيونية التي تعمل على مستقبلات أو حجبها في المحور الوارد عن طريق التخدير الموضعي (غير موضح). يمكن تخفيف إمكانات الفعل التي تصل إلى MOR (μopioid)، القرن الظهري عند النهاية قبل المشبكية عن طريق المواد الأفيونية وحاصرات الكالسيوم (زيكونوتيد)، ومن خلال منبهات ألفا 2. وربما عن طريق الأدوية التي تزيد من تركيزات النورإبينفرين المشبكية عن طريق منع إعادة الامتصاص (تابنتادول)

كما تعمل المواد الأفيونية على تثبيط الخلايا العصبية بعد المشبكية، كما تفعل بعض مضادات الببتيد العصبي التي تعمل على وينشط اقتران مستقبلات الأفيون (M) ومستقبلات الببتيد العصبي الأخرى. الشكل المدرج: يرتبط المورفين (NK1) التاكينين وتنشيط قنوات البوتاسيوم. التسكين (على اليسار) والآثار الجانبية بواسطة بيتا Gi/o لتثبيط قنوات الكالسيوم بواسطة (MOR) أريستين: تثبيط الجهاز التنفسي والإمساك والتسامح (على اليمين). يستهدف الربطة المتحيزة (المثلث المغلق) جانبًا هيكليًا من (التسكين) على بيتا أريستين (الآثار الجانبية) Gi/o يسهل اقتران (MOR) مستقبلات الأفيون.

1. أنواع المستقبلات

في مواقع مختلفة من الجهاز العصبي وفي أنسجة (K و δ و μ) وكما ذكرنا سابقًا، تم تحديد ثلاث فئات رئيسية من مستقبلات الأفيون أخرى (انظر الجدول 1-31). وقد تم الآن استنساخ كل من المستقبلات الرئيسية الثلاثة. وكلها أعضاء في عائلة المستقبلات المقترنة بالبروتين ج وتظهر تشابهات كبيرة في تسلسل الأحماض الأمينية. وقد تم اقتراح أنواع فرعية متعددة من المستقبلات بناءً على معايير ومع ذلك، فقد تم عزل وتوصيف الجينات التي تشفر نوعًا فرعيًا واحدًا. K3 و K2 و K1؛ $\delta 2$ و $\delta 1$ ؛ $\mu 2$ و $\mu 1$ دائية، بما في ذلك تنشأ من μ حتى الآن. أحد التفسيرات المعقولة هو أن الأنواع الفرعية لمستقبلات K و δ و μ فقط من كل من عائلات مستقبلات متغيرات الوصل البديلة لجين مشترك. وقد تم دعم هذه الفكرة من خلال تحديد متغيرات وصل مستقبلات الأفيونيات في الفئران مع إحداث الحكة بدلاً من قمع (MOR1D) والبشر، وأشار تقرير حديث إلى الارتباط الانتقائي لمتغير وصل مستقبلات الأفيونيات الألم.

نظرًا لأن المواد الأفيونية قد تعمل بفاعلية مختلفة كعامل ناهض أو ناهض جزئي أو مضاد لأكثر من فئة أو نوع فرعي من المستقبلات، فليس من المستغرب أن تكون هذه العوامل قادرة على إحداث تأثيرات دائية متنوعة

2. الإجراءات الخلوية

ومن خلال هذا التفاعل تؤثر G على المستوى الجزيئي، تشكل مستقبلات الأفيون عائلة من البروتينات التي ترتبط فعليًا ببروتينات داخل الخلايا، وتغير فسفرة البروتين (انظر الفصل 2). تمتلك الأفيونيات Ca^{2+} على بوابات القنوات الأيونية، وتعديل من توزيع ذات البوابات الفولتية على النهايات Ca^{2+} على الخلايا العصبية: (1) تغلق قنوات Gi/o فعلين مباشرين معروفين مرتبطين ببروتين وتستقطب بشكل مفرط وبالتالي تمنع الخلايا العصبية K+ العصبية وبالتالي تقلل من إطلاق الناقل، و(2) تفتح قنوات بعد المشبكية. يوضح الشكل 1-31 هذه التأثيرات تخطيطيًا

تم إثبات التأثير قبل المشبكي - إطلاق الناقل العصبي المنخفض - لعدد كبير من النواقل العصبية، بما في ذلك الغلوتامات، وهو حمض أميني مثير رئيسي يتم إطلاقه من النهايات العصبية المسببة للألم، بالإضافة إلى الأستيل كولين، والنورادرينالين، والسيروتونين P. والمادة

3. علاقة التأثيرات الفسيولوجية بنوع المستقبل

(انظر الجدول 2-31). وتنشأ μ إن أغلب مسكنات الألم الأفيونية المتاحة حالياً تعمل في المقام الأول على مستقبلات الأفيون خصائص المورفين المسكنة للألام والمهدئة للجهاز التنفسي والمسببة للاعتماد الجسدي في المقام الأول من التأثيرات على تم تعريفها في الأصل باستخدام القوى النسبية للتسكين السريري لسلسلة من قلويدات μ والواقع أن مستقبلات μ مستقبلات ويدعم هذا جزئياً دراسة δ و κ الأفيون. ومع ذلك، فإن تأثيرات مسكنات الألم الأفيونية معقدة وتشمل التفاعل مع مستقبلات مفيداً سريرياً إذا كانت ملفات الآثار μ في الفئران. وقد يكون تطوير منبهات انتقائية لمستقبلات κ و δ μ الحذف الجيني لجينات الحالية، مثل μ الجانبية الخاصة بها (الاكتئاب التنفسي، وخطر الاعتماد) أكثر ملاءمة من تلك الموجودة مع منبهات مستقبلات إلا أنه من غير الواضح إلى أي مدى يساهم هذا في تأثيره، δ و κ المورفين. على الرغم من أن المورفين يعمل في مواقع مستقبلات (انظر الجدول 1-31) δ و κ المسكن للألم. تختلف الببتيدات الأفيونية الذاتية عن معظم القلويدات في تقاربها مع مستقبلات

في محاولة لتطوير مسكنات أفيونية ذات معدل أقل من الاكتئاب التنفسي أو الميل إلى الإدمان والاعتماد، تم تطوير مركبات تظهر تفضيلاً لمستقبلات كابا الأفيونية. وقد أظهر بوتورفانول ونالبوفين بعض النجاح السريري كمسكنات، لكنهما يمكن أن يسببا ردود فعل مزعجة وقوتها محدودة. ومن المثير للاهتمام أن بوتورفانول ثبت أيضاً أنه يسبب تسكيناً أكبر بكثير لدى النساء مقارنة بالرجال. في δ و μ الواقع، تم الإبلاغ على نطاق واسع عن الاختلافات القائمة على الجنس في التسكين التي توسطها تنشيط مستقبلات

وهناك نهج آخر لتحسين النافذة العلاجية للأدوية التي تستهدف مستقبلات الأفيون يتمثل في تطوير جزيئات شبيهة بالأفيون تعمل كمسكنات للألم ولكنها تقلل بشكل كبير من الآثار الجانبية الضارة (الاكتئاب التنفسي والإمساك والاعتماد). ويستند هذا الجهد إلى دراسات بنيوية لمستقبلات الأفيون من النوع μ والتي كشفت عن تسلسلات مختلفة من الأحماض الأمينية، والتي من خلالها يؤثر ارتباط الربيطة بمستقبلات البروتين ج على مسارات إشارات متعددة لاحقة. على سبيل المثال، يمارس المورفين تأثيره المسكن للألم ولكن من المقترح أن تحدث الآثار الجانبية الضارة من خلال إشراك مسار بيتا أريستين. ولتجنب المسار الأخير، تم Gi/O عبر إشارات (انظر الشكل 1-31، الملحق) Gi تطوير "منشطات متحيزة" متحيزة نحو إشارات

استهدفت دراسات مماثلة تطوير منشطات متحيزة لمستقبلات الأفيون كابا التي تفتقر إلى التأثيرات المزعجة النموذجية لمنشطات ولكنها تحتفظ بالفعالية المسكنة بالإضافة إلى التأثيرات المضادة للحكة العميقة. ومكمل لهذا النهج هي التركيبات التآزرية من KOR المواد الأفيونية التي تستهدف أيضاً مستقبلات الأفيون الطرفية. وفي ضوء التقارير التي تفيد بأن هذه المنشطات المتحيزة قد تمثل في الواقع منشطات جزئية، مثل البوبرينورفين، ينصح بالحذر في تفسير آلية عمل هذه المواد الأفيونية الجديدة

تعتمد وسيلة أخرى لتقليل الآثار الجانبية للأفيون على تقارير عن ثنائيات غير متجانسة لمستقبلات الأفيون المختلفة، على سبيل في هذه الحالة، احتفظ هجين منشط لمستقبلات الأفيون μ ومضاد (DOR) ودلتا (MOR) المثال، مستقبلات الأفيون μ بتأثير مسكن في اختبار اهتزاز الذيل، لكن التسامح والاعتماد انخفضا مقارنة بالمورفين. أفادت دراسات أخرى عن DOR لمستقبلات F/Q والمستقبلات غير الأفيونية، على سبيل المثال، مستقبل نوسيسيتين/أورفانين MOR ثنائيات غير متجانسة بين مستقبلات أنتج تأثيرات مسكنة NOP و MOR ومن المثير للاهتمام أن هجيناً ثنائياً الوظيفة قائماً على الببتيد يمارس تأثيراً محفزاً في (NOP) من مستقبلات Gal1 والنوع الفرعي MOR كبيرة مع آثار جانبية أقل. وفي الآونة الأخيرة، تم تحديد ثنائيات غير متجانسة بين الجالانين، مما يساهم في توفير مصدر رئيسي للدوبامين للمكافأة التي توسطها النواة المتكئة. وقد ثبت أن مثل هذه المتماثلات غير

متورطة في الخصائص المنخفضة نسبيًا للميثادون مقارنة بالمورفين. وهذا يعني أن تطوير مسكنات MORGal1 المتجانسة من نوع قد توفر مسكنات مع إمكانية إساءة استخدام MORGal1 الأفيون التي تستهدف بشكل تفضيلي المتماثلات غير المتجانسة من نوع منخفضة بشكل كبير.

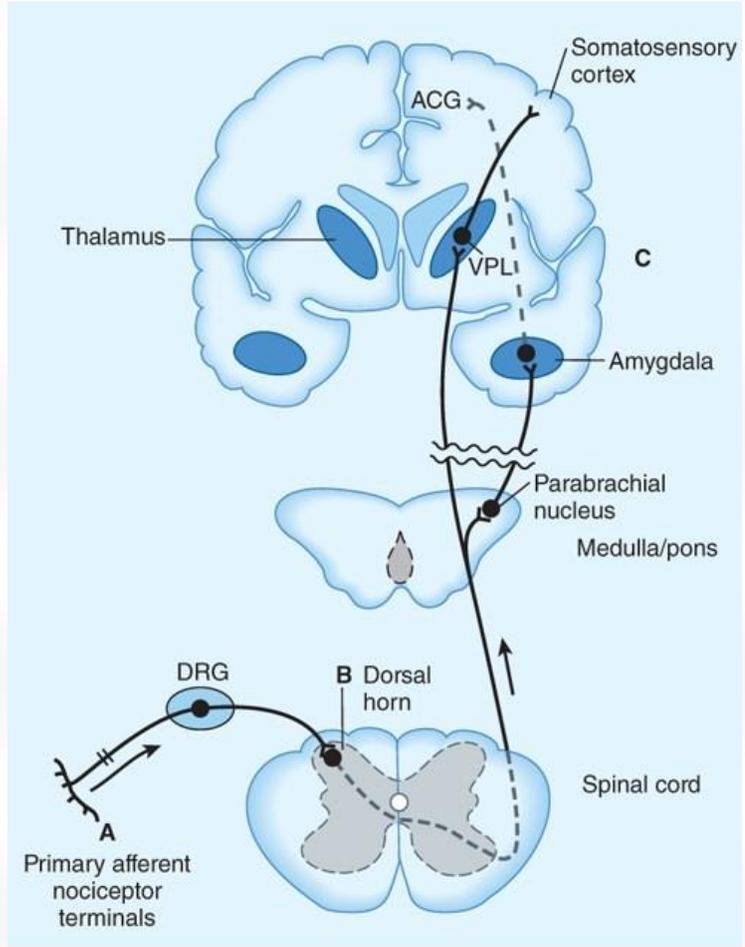
بالطبع، هناك بديل آخر يتمثل في تحديد المواقع الطرفية أو في الجهاز العصبي المركزي حيث يمكن للاستهداف الانتقائي أن يزيد من النافذة العلاجية. ولتحقيق هذه الغاية، أفادت دراسات حديثة أن استهداف مستقبلات الأفيون في العضد الجانبي يمكن أن يمارس تأثيرات مسكنة كبيرة دون مكافأة. وعلاوة على ذلك، لم يحدث تأثير مجزٍ إلا في نموذج الألم، وربما كنتيجة لتسكين الألم الذي قد ينطوي على تنظيم الدوائر الدوبامينية في المنطقة المتوسطة الطرفية.

توزيع المستقبلات والآليات العصبية للتسكين 4.

تم تحديد مواقع ربط مستقبلات الأفيون باستخدام التصوير الشعاعي باستخدام ربيطات مشعة عالية الألفة وأجسام مضادة لتسلسلات ببتيد فريدة في كل نوع فرعي من المستقبلات. توجد المستقبلات الرئيسية الثلاثة في مناطق فرعية من الجهاز العصبي المركزي بما في ذلك القرن الظهري للحبل الشوكي. توجد المستقبلات على كل من الخلايا العصبية الناقلة للألم في الحبل الشوكي وعلى الخلايا العصبية الواردة الأولية التي تنقل رسالة الألم إليها (الشكل 31-2، الموقعان أ و ب). على الرغم من أن منبهات الأفيون تمنع بشكل مباشر الخلايا العصبية الناقلة للألم في القرن الظهري، إلا أنها تمنع أيضًا إطلاق النواقل المثيرة من الخلايا العصبية الواردة (على μ يساهم في فعالية مستقبلات δ والأفيون μ الأولية. على الرغم من وجود تقارير تفيد بأن التغيرات في ثنائيات مستقبلات الأفيون سبيل المثال، تثبيط نشاط قنوات الكالسيوم المبرمجة بالجهد قبل المشبكي)، إلا أن دراسة حديثة أجريت باستخدام فأر متحول δ ومستقبل μ أظهرت تداخلًا ضئيلاً بين مستقبل (eGFP) δ وراثيًا يعبر عن بروتين اندماج البروتين الفلوري الأخضر المعزز بمستقبل ومستقبلات الألم المعبرة عن الببتيد (المادة TRPV1 مرتبط ب μ في الخلايا العصبية العقدية الجذرية الظهرية. ومن المهم أن مستقبل في مجموعة مستقبلات الألم غير الببتيدية، بما في ذلك العديد من الخلايا الواردة الأولية ذات δ في حين يهيمن تعبير مستقبل، (P) داخل القرب الشوكي والتي وجد أنها δ ومستقبل μ المحاور النخاعية. يتوافق هذا الاكتشاف مع عمل الرابطة الانتقائية لمستقبل بالخلايا العصبية μ وليس مستقبل δ تمنع الحرارة مقابل معالجة الألم الميكانيكية، على التوالي. وقد تم وصف ارتباط مستقبل في العقد الجذرية الظهرية δ ومستقبل μ الحسية الميكانيكية كبيرة القطر. ولا يزال يتعين تحديد مدى كون التعبير التفاضلي لمستقبل من السمات المميزة للخلايا العصبية في جميع أنحاء الجهاز العصبي المركزي.

الشكل 31-2

المواقع المفترضة لعمل مسكنات الأفيون. تظهر مواقع العمل على مسار انتقال الألم الوارد من المحيط إلى المراكز العليا. (أ) العمل المباشر للأفيونيات على الأنسجة الطرفية الملتهبة أو التالفة (انظر الشكل 31-1 للتفاصيل). (ب) يحدث التثبيط أيضًا في النخاع، العقدة الجذرية الظهرية، DRG، التلفيف الحزامي الأمامي؛ ACG. الشوكي (انظر الشكل 31-1). (ج) الموقع المحتمل للعمل في اللوزة. النواة الخلفية الجانبية البطنية للمهاد، VPL.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

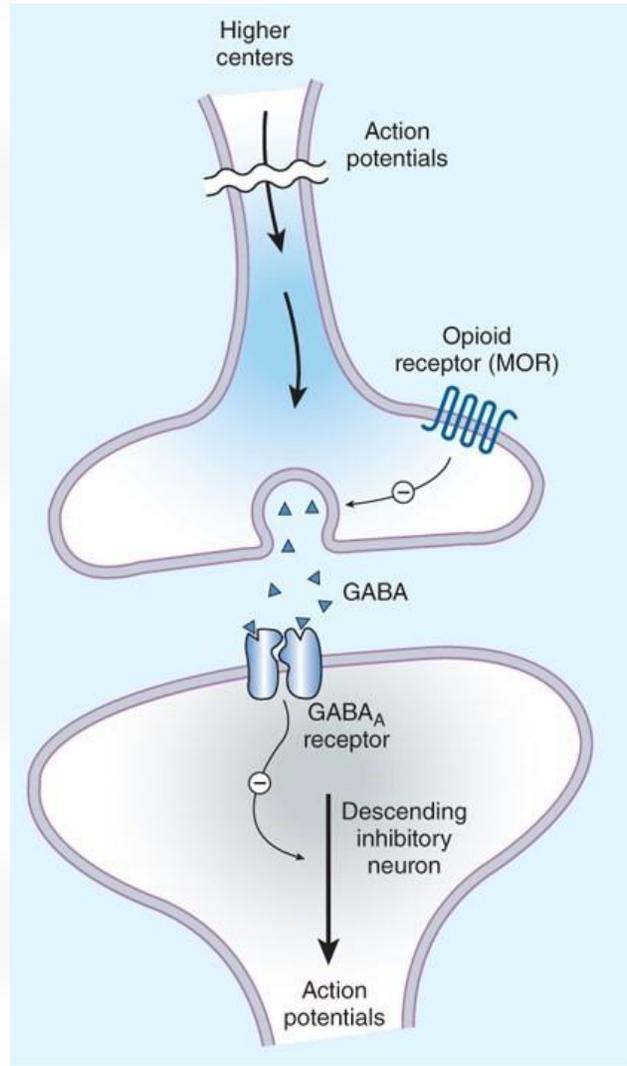
لقد تم استغلال حقيقة أن المواد الأفيونية تمارس تأثيرًا مسكنًا قويًا على النخاع الشوكي مباشرة من خلال التطبيق المباشر لمنشطات الأفيون على النخاع الشوكي. يوفر هذا التأثير الشوكي تأثيرًا مسكنًا إقليميًا مع تقليل الاكتئاب التنفسي غير المرغوب فيه والغثيان والقيء والتهديئة التي قد تحدث من التأثيرات فوق الشوكية للمواد الأفيونية التي يتم تناولها بشكل نظامي.

في أغلب الظروف، يتم إعطاء المواد الأفيونية بشكل منهجي وبالتالي تعمل في وقت واحد في مواقع متعددة. وتشمل هذه ليس فقط المسارات الصاعدة لنقل الألم بدءًا من النهايات الحسية الطرفية المتخصصة التي تنقل المنبهات المؤلمة (انظر الشكل 3-31) ولكن أيضًا المسارات الهابطة (التعديلية) (الشكل 3-31). في هذه المواقع، كما هو الحال في مواقع أخرى، تعمل المواد الأفيونية على تثبيط الخلايا العصبية بشكل مباشر؛ ومع ذلك فإن هذا الإجراء يؤدي إلى تنشيط الخلايا العصبية المثبطة الهابطة التي ترسل العمليات إلى

الحبل الشوكي وتثبط الخلايا العصبية الناقلة للألم. وقد ثبت أن هذا التنشيط ينتج عن تثبيط الخلايا العصبية المثبطة في عدة مواقع (الشكل 4-31). وبالنظر إلى هذه التفاعلات مجتمعة، فإنها تزيد من التأثير المسكن العام لمنشطات المواد الأفيونية

الشكل 3-31

الدوائر المحلية في جذع الدماغ التي تشكل الأساس للتأثير التعديلي لمسكنات الألم التي يتم التحكم فيها بواسطة مستقبلات على المسارات الهابطة. يتم تنشيط الخلية العصبية المثبطة للألم بشكل غير مباشر عن طريق المواد الأفيونية (MOR) الأفيونيات يؤدي هذا إلى (GABAergic) (الخارجية أو الداخلية)، والتي تمنع الخلية العصبية المثبطة تعزيز تثبيط المعالجة المسببة للألم في القرن الظهري للحبل الشوكي (انظر الشكل 4-31)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الشكل 4-31

تأثير مسكن الأفيون على مسار التثبيط الهابط. تعمل مواقع تأثير الأفيون على الخلايا العصبية المنظمة للألم في الدماغ المتوسط والنخاع بما في ذلك المنطقة الرمادية المحيطة بالقناة الدماغية المتوسطة (أ)، والنخاع البطني الأمامي (ب)، والموضع الأزرق بشكل غير مباشر على التحكم في مسارات انتقال الألم من خلال تعزيز التثبيط الهابط إلى القرن الظهري (ج)

وعلاوة على ذلك، عندما يتم إعطاء عقاقير الأفيون المسكنة للألم بشكل منهجي، فمن المفترض أنها تعمل على الدوائر العصبية التي تنظمها عادة المواد الأفيونية الذاتية. ومع ذلك، نظرًا لأن المورفين يمارس تأثيره بشكل أساسي على مستقبلات مو، في حين تعمل الإينكيفالينات على مستقبلات مو ودلتا، فمن المحتمل أن يتم تنشيط دوائر تسكين مختلفة بواسطة المواد الأفيونية الخارجية والداخلية.

تُظهر الدراسات السريرية التي أجريت على الحيوانات والبشر أن كلاً من المواد الأفيونية الداخلية والخارجية يمكنها أيضًا أن تنتج مسكنات للألم في مواقع خارج الجهاز العصبي المركزي. ويبدو أن الألم المرتبط بالالتهاب حساس بشكل خاص لهذه التأثيرات الوظيفية على النهايات الطرفية للخلايا العصبية الحسية هذه الفرضية. وعلاوة على μ الأفيونية الطرفية. ويدعم وجود مستقبلات الطرفية إلى انخفاض في نشاط الخلايا العصبية الحسية وإطلاق الناقل. ويمثل الإطلاق الداخلي μ ذلك، يؤدي تنشيط مستقبلات الطرفية μ لمادة بيتا إندورفين التي تنتجها الخلايا المناعية داخل الأنسجة المصابة أو الملتهبة أحد مصادر تنشيط مستقبلات الفسيولوجية. وقد أظهر إعطاء المواد الأفيونية داخل المفصل، على سبيل المثال، بعد جراحة الركبة بالمنظار، بعض الفوائد السريرية لمدة تصل إلى 24 ساعة. ولهذا السبب، قد تكون المواد الأفيونية الانتقائية لموقع التأثير الطرقي ملاحق مفيدة في علاج الألم الالتهابي (انظر المربع: القنوات الأيونية وأهداف المسكنات الجديدة). وقد يكون لهذه المركبات فائدة إضافية تتمثل في تقليل الآثار غير المرغوب فيها مثل الغثيان. ومن المثير للاهتمام أيضًا تقرير حديث يفيد بأن نظير الفنتانيل الذي يعمل بشكل تفضيلي داخل بيئة حمضية (أي القولون المريض) يمكن أن ينتج مسكنات للألم دون الآثار الجانبية الضارة المعتادة (الإمساك واكتئاب الجهاز التنفسي) ومن المثير للاهتمام أن هذا المركب ينتج مكافأة تبدو ثانوية لخصائصه المسكنة للألم المحيطي

قنوات الأيونات وأهداف مسكنة جديدة

إن الألم الحاد الأكثر شدة (الذي يستمر لساعات أو أيام) يمكن السيطرة عليه عادةً مع آثار جانبية كبيرة ولكن محتملة. باستخدام المسكنات المتاحة حالياً، وخاصة المواد الأفيونية. ومع ذلك، فإن الألم المزمن (الذي يستمر لشهور أو سنوات) وخاصة الألم، الناجم عن أسباب عصبية لا يمكن إدارته بشكل مرضي للغاية باستخدام المواد الأفيونية. ومن المعروف الآن أنه في الألم المزمن تساهم المستقبلات الموجودة على النهايات العصبية الحسية في المحيط في زيادة استثارة هذه النهايات الحسية (التحسس المحيطي). وتقصف الخلايا العصبية الحسية شديدة الاستثارة الحبل الشوكي، مما يؤدي إلى زيادة الاستثارة والتغيرات المشبكية في القرن الظهري (التحسس المركزي). ومن المرجح أن تكون مثل هذه التغييرات مساهمات مهمة في حالات الألم الالتهابي والألم العصبي المزمن

في إطار الجهود الرامية إلى اكتشاف أدوية مسكنة أفضل للألم المزمن، يوجه اهتمام متجدد إلى الأساس الجزيئي للتحويل الحسي المحيطي. وتشمل القنوات الأيونية المهمة المحتملة المرتبطة بالمستقبلات الحسية الأولية الواردة أعضاء من عائلة المستقبلات

الذي يتم تنشيطه بواسطة العديد من المحفزات الضارة مثل الحرارة) TRPV1 المحتملة العابرة، ولا سيما مستقبل الكابيسين مستقبل المسكنات، TRPM8 الذي يتم تنشيطه بواسطة وسطاء الالتهاب، و TRPA1 والبروتونات ومنتجات الالتهاب) و (التي تستجيب لليورينات التي يتم إطلاقها من تلف الأنسجة). وترتبط أنواع فرعية P2X الموضوعية بواسطة المنثول، ومستقبلات بشكل فريد بالخلايا العصبية المسببة للألم في العقد (19، 18، Nav 17) خاصة من قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي الجذرية الظهرية. وقد يعمل الليدوكائين والمكسيليتين، اللذان يفيدان في بعض حالات الألم المزمن، عن طريق حجب هذه الفئة بشكل انتقائي وقد تكون مفيدة أيضًا في علاج الألم Nav 17 من القنوات. يبدو أن بعض سموم الألفيقيات تعمل على تثبيط قنوات إما بالغياب (عدم الحساسية الخلقية للألم) أو الاستعداد للألم (الألم الأحمر أو Nav 17 المزمن. ترتبط تعدد الأشكال الجينية ل والإينكيفالين في العقد Nav 17 اضطراب الألم الشديد الانتياي)، وقد يكون هناك ارتباط مباشر بين المستويات المعبر عنها من كهدف علاجي. نظرًا لأهمية مواقع عملها الطرفية، فقد تم تقديم استراتيجيات علاجية توفر Nav 19 الحسية. كما يتم حاليًا دراسة عوامل تمنع انتقال الألم الطرفي أو نقله في شكل بقع وبلسم عبر الجلد. بالإضافة إلى ذلك، يتم تطوير منتجات تستهدف بشكل ووظيفة قناة الصوديوم الطرفية TRPM8 و TRPA1 و TRPV1 منهجي.

ذات الجهد الكهربائي، داخل النخاع الشوكي لإنتاج N تمت الموافقة على إعطاء زيكونوتيد، وهو مانع لقنوات الكالسيوم من النوع مسكنات للألم لدى المرضى الذين يعانون من آلام مزمنة مقاومة. زيكونوتيد هو ببتيد صناعي مرتبط بسم الحلزون البحري بشكل انتقائي. تعد جابابنتين/بريجابالين، مضادات الاختلاج التي N والذي يحجب قنوات الكالسيوم من النوع، Ω conotoxin لقنوات الكالسيوم ذات الجهد الكهربائي، علاجات فعالة للألم العصبي (إصابة الأعصاب) وتقلل $\alpha 2\delta 1$ تعمل على الوحدة الفرعية تلعب دورًا مهمًا للغاية في التحسس NMDA من متطلبات المواد الأفيونية بعد الجراحة (انظر الفصل 24). يبدو أن مستقبلات أظهرت نشاطًا مضادًا لفرط التألم NMDA المركزي على المستويين الشوكي وفوق الشوكي. على الرغم من أن بعض مضادات ومسكنًا للألم (على سبيل المثال، الكيتامين)، فقد كان من الصعب العثور على عوامل ذات ملف تعريف منخفض مقبول للآثار الضارة أو السمية العصبية. ومع ذلك، فإن الكيتامين المنقوع بجرعات صغيرة جدًا يقلل من فرط الحساسية للألم ويمكن أن يقلل من متطلبات المواد الأفيونية في ظل ظروف تحمل المواد الأفيونية، على سبيل المثال، بعد الجراحة الكبرى في البطن والعمود والأستيل كولين (من خلال مستقبلات النيكوتين) يتحكمان في الإطلاق المشبكي المركزي للعديد من GABA الفقري. يبدو أن يمنع (NGF) الناقلات المشاركة في الإحساس بالألم. وقد ثبت أن استخدام الأجسام المضادة التي ترتبط بعامل نمو الأعصاب الالتهابات وآلام الظهر، ولكن الموافقة على استخدامها السريري قد تكون محدودة بسبب مخاوف تتعلق بالسلامة. أخيرًا، يشير وغيرها من (CBD) وكذلك الكانابيديول $\Delta 9$ tetrahydrocannabinol (THC) العمل على القنب والفانيلويد ومستقبلاتها إلى أن في ظل ظروف معينة، يمكن أن TRPV1 وتتفاعل مع مستقبل الكابيسين CB1 القنب الثانوي، والتي تعمل على مستقبلات القنب لإنتاج مسكنات للألم μ تتأزر مع منبهات مستقبلات

مع تحسن فهمنا لانتقال الألم المحيطي والمركزي، ستصبح الأهداف والاستراتيجيات العلاجية الإضافية متاحة. وبالإشتراك مع معرفتنا الحالية بمسكنات الألم الأفيونية، فإن النهج "المتعدد الوسائط" لعلاج الألم أمر بالغ الأهمية. يتضمن التسكين المتعدد [NSAIDs] أو الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية COX الوسائط إعطاء عوامل متعددة (على سبيل المثال، مشبطات والجابابنتينويدات (في مرضى مختارين)، ومثبطات مستقبلات النورابينيفرين الانتقائية مع آليات عمل تكميلية لتوفير مسكنات

أفضل من تلك التي توفرها مركب فردي. ومن فوائد التسكين المتعدد الوسائط أيضًا تقليل متطلبات المواد الأفيونية مع آثار جانبية أقل خطورة

5. التسامح والاعتماد

مع تكرار جرعات علاجية متكررة من المورفين أو بدائله، يحدث فقدان تدريجي للفعالية؛ ويطلق على هذا الفقدان للفعالية اسم التسامح. وتتطلب محاولات إعادة إنتاج الاستجابة المسكنة الأصلية تناول جرعة أكبر (بنجاح متفاوت). وإلى جانب التسامح، يتطور الاعتماد الجسدي. ويُعرّف الاعتماد الجسدي بأنه متلازمة انسحاب أو امتناع مميزة عند التوقف عن تناول عقار أو تناول مضاد له. (انظر أيضًا الفصل 32)

كما يحدث μ إن آلية تطور تحمل الأفيون والاعتماد الجسدي غير مفهومة بشكل جيد، ولكن يبدو أن التنشيط المستمر لمستقبلات مع علاج الألم المزمن الشديد يلعب دورًا أساسيًا في تحريضه والحفاظ عليه. تحولت المفاهيم الحالية بعيدًا عن التسامح الذي يتم وعلى الرغم من أن هذه العملية مرتبطة (cAMP) دفعه من خلال زيادة بسيطة في نظام أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي بالتسامح، إلا أنها غير كافية لتفسيرها. تستند فرضية ثانية لتطور تحمل الأفيون والاعتماد عليه إلى مفهوم إعادة تدوير المستقبلات بواسطة ربيطات داخلية إلى دخول المستقبلات إلى الخلية، تليها إعادة تحسس المستقبل وإعادة μ عادةً، يؤدي تنشيط مستقبلات تدويره إلى الغشاء البلازمي (انظر الفصل 2). ومع ذلك، باستخدام الفئران المعدلة وراثيًا، تُظهر الأبحاث الآن أن فشل المورفين في تحريض دخول مستقبلات الأفيون إلى الخلية هو عنصر مهم في التسامح والاعتماد. وفي دعم إضافي لهذه الفكرة، يحفز الميثادون يستخدم لعلاج تحمل الأفيون والاعتماد عليه، عملية البلعمة الذاتية وإعادة التدوير μ الحفاظ على الحساسية الطبيعية لمستقبلات. يتطلب إعادة تنشيطها عن طريق البلعمة الذاتية وإعادة التدوير μ الحفاظ على الحساسية الطبيعية لمستقبلات

وقد اكتسب مفهوم فك ارتباط المستقبلات أهمية كبيرة أيضًا. ووفقًا لهذه الفرضية، تنشأ التسامح نتيجة لخلل في التفاعلات البنيوية وأنظمة الرسل الثانية، وقنوات الأيونات المستهدفة. ومن المرجح أن يرتبط فك ارتباط وظيفة مستقبل G، وبروتينات μ بين مستقبل ليس مجرد خطوة في إعادة GPCRS وإعادة ارتباطها بإعادة تدوير المستقبلات. وتُظهر الدراسات الحديثة أن استيعاب مستقبلات μ بعد استيعابها، يمكن أن تظل موجودة وعاملة في G، التدوير إلى الغشاء أو تدهور المستقبلات. بل إن العديد من مستقبلات البروتين ومؤخرًا (PAR2 و P، والمادة CGRP، على سبيل المثال) الحويصلات السيتوبلازمية. وقد ثبت ذلك بالنسبة للربيطات المسببة للألم بالنسبة لمستقبلات الأفيون دلتا، والتي يمكن أن تتفاعل مع الربيطات من القولون الملتهب المشتق من المريض. كما أن مجمع يساهم بشكل كبير في تطوير التسامح والحفاظ عليه. بالتوافق مع هذه الآلية، يمكن لمضادات NMDA قنوات الأيونات لمستقبل مثل الكيتامين أن تمنع تطور التسامح، جزئيًا عن طريق تقليل آليات تيسير الألم النخاعي الهابط. تؤكد هذه NMDA مستقبلات بقنوات الأيونات μ جديدة أو استراتيجيات أخرى لإعادة ربط مستقبلات NMDA الدراسات أن تطوير مضادات مستقبلات المستهدفة الخاصة بها يوفر الأمل في تحقيق وسيلة فعالة سريريًا لمنع أو عكس تحمل مسكنات الأفيون

6. فرط الحساسية للألم الناجم عن المواد الأفيونية (OIH)

بالإضافة إلى تطور التسامح، فإن الإعطاء المستمر لمسكنات الأفيون يمكن أن يزيد من الإحساس بالألم، مما يؤدي إلى حالة من فرط الحساسية للألم. يمكن إنتاج هذه الظاهرة مع العديد من مسكنات الأفيون، بما في ذلك المورفين والفنتانيل والريميفنتانيل. أشارت TL4 بعض الدراسات إلى تورط مستقبلات الأفيون المعبر عنها في الخلايا الدبقية الصغيرة أو مستقبل المورفين الذي يرتبط بمستقبل عن طريق OIH في المقابل، أظهر تقرير سابق أنه يمكن منع كل من تحمل الأفيون و OIH المعبر عنه في الخلايا الدبقية الصغيرة في من الخلايا العصبية الحسية الأولية، وليس من الخلايا الدبقية الصغيرة. كما ظهر الدينورفين الشوكي MOR الحذف الانتقائي لمستقبل كمرشحين مهمين للتوسط في فرط الحساسية للألم الناجم عن الأفيون. وهذا سبب آخر NMDA وتنشيط مستقبلات البراديكينين و لإثارة التساؤلات حول إعطاء الأفيونات بشكل مستمر للألم المزمن غير السرطاني

ب. تأثيرات المورفين وبدائلها على أجهزة الجسم

يمكن ملاحظة التأثيرات الموضحة أدناه للمورفين، وهو منشط الأفيون النموذجي، مع منشطات الأفيون الأخرى، والمنشطات الجزئية، وتلك ذات التأثيرات على المستقبلات المختلطة. تتم مناقشة خصائص أعضاء محددتين من هذه المجموعات أدناه

تأثيرات الجهاز العصبي المركزي 1.

هي على الجهاز العصبي المركزي؛ وتشمل التأثيرات الأكثر أهمية μ إن التأثيرات الرئيسية للمسكنات الأفيونية ذات الألفة لمستقبلات تسكين الألم، والنشوة، والتهديئة، واكتئاب الجهاز التنفسي. ومع الاستخدام المتكرر، تحدث درجة عالية من التسامح مع كل هذه التأثيرات (الجدول 3-31)

الجدول 3-31

درجات التسامح التي قد تتطور تجاه بعض تأثيرات المواد الأفيونية

High	Moderate	Minimal or None
Analgesia	Bradycardia	Miosis
Euphoria, dysphoria		Constipation
Mental clouding		Convulsions
Sedation		
Respiratory depression		
Antidiuresis		
Nausea and vomiting		
Cough suppression		

أ. المسكنات

يتألف الألم من مكونات حسية وعاطفية. وتتميز مسكنات الألم الأفيونية بقدرتها على تقليل كلا الجانبين من تجربة الألم. وعلى النقيض من ذلك، فإن مسكنات الألم المضادة للالتهابات غير الستيرويدية، مثل الإيبوبروفين، ليس لها تأثير كبير على الجوانب العاطفية للألم. ب. النشوة

عادةً ما يشعر المرضى أو متعاطو المخدرات عن طريق الوريد الذين يتلقون المورفين عن طريق الوريد بإحساس لطيف بالطفو مع انخفاض القلق والضحيق. ومع ذلك، قد يحدث أيضًا اضطراب المزاج، وهي حالة غير سارة تتميز بالقلق والضحيق. ج. التخدير

إن النعاس وتشوش الذهن من الآثار الشائعة للمواد الأفيونية. ولا يوجد فقدان للذاكرة أو لا يوجد فقدان للذاكرة. وتتسبب المواد الأفيونية في النوم بشكل أكثر تواترًا لدى كبار السن مقارنة بالأفراد الأصحاء الشباب. وعادة ما يمكن إيقاظ المريض بسهولة من هذا النوم. ومع ذلك، فإن الجمع بين المورفين والأدوية المثبطة المركزية الأخرى مثل المهدئات والمنومات قد يؤدي إلى نوم عميق للغاية. وأنماط النوم غير السريعة (REM) وفي الجرعات المسكنة القياسية، يعطل المورفين (فينانثرين) أنماط حركة العين السريعة الطبيعية وربما يكون هذا التأثير المزعج سمة مميزة لجميع المواد الأفيونية. وعلى النقيض من البشر، قد تظهر عدد من الأنواع الأخرى (القطط والخيول والأبقار والخنازير) الإثارة بدلاً من التهدئة عند إعطائها المواد الأفيونية. وهذه التأثيرات المتناقضة تعتمد جزئيًا على الجرعة على الأقل.

d. الاكتئاب التنفسي

يمكن لجميع مسكنات الأفيون أن تنتج اكتئابًا نفسيًا كبيرًا عن طريق تثبيط آليات التنفس في جذع الدماغ. قد يزيد ضغط ثاني أكسيد الكربون السنخي، لكن المؤشر الأكثر موثوقية لهذا الاكتئاب هو الاستجابة الاكتئابية لتحدي ثاني أكسيد الكربون. يرتبط الاكتئاب التنفسي بالجرعة ويتأثر بشكل كبير بدرجة المدخلات الحسية التي تحدث في ذلك الوقت. على سبيل المثال، من الممكن التغلب جزئيًا على الاكتئاب التنفسي الناجم عن المواد الأفيونية من خلال مجموعة متنوعة من المحفزات. عندما يتم تخفيف المحفزات المؤلمة بشدة والتي منعت التأثير المثبط لجرعة كبيرة من المواد الأفيونية، فقد يصبح الاكتئاب التنفسي ملحوظًا فجأة. قد يكون الانخفاض الطفيف إلى المتوسط في وظيفة الجهاز التنفسي، كما يقاس بارتفاع ضغط ثاني أكسيد الكربون، جيدًا في المريض دون ضعف تنفسي سابق. ومع ذلك، في الأفراد الذين يعانون من زيادة الضغط داخل الجمجمة، أو الربو، أو مرض الانسداد الرئوي المزمن أو القلب الرئوي، قد لا يتم تحمل هذا الانخفاض في وظيفة الجهاز التنفسي. يظل الاكتئاب التنفسي الناجم عن المواد الأفيونية أحد μ، أصعب التحديات السريرية في علاج الألم الشديد. تركز الأبحاث الجارية للتغلب على هذه المشكلة على علم الأدوية لمستقبلات Gi / O. ومسارات إشارات السيروتونين في مراكز التحكم في الجهاز التنفسي في جذع الدماغ، والربيطات المحفزة المتحيزة نحو اقتران

e. قمع السعال

إن قمع منعكس السعال هو أحد التأثيرات المعروفة للمواد الأفيونية. وقد تم استخدام الكودايين بشكل خاص في علاج الأشخاص الذين يعانون من السعال المرضي. ومع ذلك، فإن قمع السعال باستخدام المواد الأفيونية قد يسمح بتراكم الإفرازات وبالتالي يؤدي إلى انسداد مجرى الهواء والانسحاب الرئوي

يُرى انقباض حدقة العين مع جميع مضادات الأفيون تقريبًا. إن انقباض حدقة العين هو فعل دوائي لا يتطور معه سوى القليل من التسامح أو لا يتطور معه أي تسامح على الإطلاق، حتى في المدمنين الذين يتمتعون بتسامح كبير (انظر الجدول 3-31)؛ وبالتالي، فهو ذو قيمة في تشخيص جرعة زائدة من الأفيون. هذا الفعل، الذي يمكن حجبته بواسطة مضادات الأفيون، يتم توسطه بواسطة مسارات نظيرة ودية، والتي يمكن حجبها بدورها بواسطة الأتروبين

يمكن للعديد من المواد الأفيونية أن تزيد من قوة عضلات الجذع الكبيرة. كان من المعتقد في الأصل أن تيبس الجذع ينطوي على تأثير هذه الأدوية على النخاع الشوكي، ولكن التأثير فوق الشوكي محتمل. يقلل تيبس الجذع من مرونة الصدر وبالتالي يتداخل مع التهوية، يكون التأثير أكثر وضوحًا عند إعطاء جرعات عالية من المواد الأفيونية القابلة للدوبان في الدهون (على سبيل المثال، الفنتانيل، والسوفنتانيل، والألفنتانيل، والريميفنتانيل) بسرعة عن طريق الوريد. يمكن التغلب على تيبس الجذع عن طريق إعطاء مضاد للأفيون والذي بالطبع سيعمل أيضًا على معاقبة التأثير المسكن للأفيون. يتطلب منع تيبس الجذع مع الحفاظ على المسكنات الاستخدام المصاحب لعوامل حجب الأعصاب العضلية. ح. الغثيان والقيء

يمكن لمسكنات الأفيون أن تنشط منطقة تحفيز مستقبلات كيميائية في جذع الدماغ لإنتاج الغثيان والقيء. ونظرًا لأن المشي يبدو أنه يزيد من حدوث الغثيان والقيء، فقد يكون هناك أيضًا عنصر دهليزي في هذا التأثير

إن التنظيم المتوازن لدرجة حرارة الجسم يتم جزئيًا من خلال عمل ببتيدات الأفيون الذاتية في المخ. على سبيل المثال، يؤدي إعطاء إلى K مثل المورفين إلى الوطاء الأمامي، إلى ارتفاع درجة حرارة الجسم، في حين يؤدي إعطاء مستقبلات μ مستقبلات الأفيون. انخفاض درجة حرارة الجسم.

ج. هندسة النوم

على الرغم من أن الآلية التي تتفاعل بها المواد الأفيونية مع الإيقاع اليومي غير واضحة، إلا أنها يمكن أن تقلل من نسبة النوم في المرحلتين الثالثة والرابعة، مما قد يؤدي إلى التعب واضطرابات النوم الأخرى، بما في ذلك اضطرابات التنفس أثناء النوم وانقطاع النفس المركزي أثناء النوم.

2. التأثيرات الطرفية.

a. الجهاز القلبي الوعائي

لا توجد تأثيرات مباشرة كبيرة على القلب لدى أغلب المواد الأفيونية، وبخلاف ببطء القلب، لا توجد تأثيرات كبيرة على إيقاع القلب ويشكل الميبيريدين استثناءً لهذه القاعدة لأن تأثيره المضاد للمسكارين قد يؤدي إلى تسرع القلب. وعادة ما يتم الحفاظ على ضغط الدم بشكل جيد لدى الأشخاص الذين يتلقون المواد الأفيونية ما لم يتعرض الجهاز القلبي الوعائي للإجهاد، وفي هذه الحالة قد يحدث انخفاض ضغط الدم. وربما يرجع هذا التأثير الخافض لضغط الدم إلى تمدد الشرايين والأوردة الطرفية، والذي يُعزى إلى عدد من الآليات بما في ذلك الاكتئاب المركزي لآليات تثبيط الحركة الوعائية وإطلاق الهيستامين. ولا يُرى أي تأثير ثابت على الناتج القلبي، ولا يتأثر تخطيط القلب بشكل كبير. ومع ذلك، يجب توخي الحذر عند المرضى الذين يعانون من انخفاض حجم الدم، لأن الآليات المذكورة أعلاه تجعل هؤلاء المرضى عرضة لانخفاض ضغط الدم. تؤثر مسكنات الأفيون على الدورة الدموية الدماغية بشكل طفيف باستثناء عندما يرتفع ثاني أكسيد الكربون نتيجة للاكتئاب التنفسي. يؤدي ارتفاع ضغط ثاني أكسيد الكربون إلى توسع الأوعية الدموية الدماغية المرتبط بانخفاض مقاومة الأوعية الدموية الدماغية، وزيادة تدفق الدم الدماغية، وزيادة الضغط داخل الجمجمة.

b. الجهاز الهضمي

لقد تم التعرف منذ فترة طويلة على الإمساك باعتباره أحد تأثيرات المواد الأفيونية، وهو التأثير الذي لا يتناقض مع الاستمرار في الاستخدام. وهذا يعني أن التسامح لا يتطور مع الإمساك الناجم عن المواد الأفيونية (انظر الجدول 31-3). توجد مستقبلات المواد الأفيونية بكثافة عالية في الجهاز الهضمي، ويتم التوسط في التأثيرات المسببة للإمساك للمواد الأفيونية من خلال العمل على الجهاز العصبي المعوي (انظر الفصل 6) وكذلك الجهاز العصبي المركزي. في المعدة، قد تقل الحركة (الانقباض والاسترخاء الإيقاعي) ولكن قد تزداد التوتر (الانقباض المستمر) - وخاصة في الجزء المركزي؛ ينخفض إفراز حمض الهيدروكلوريك المعدية. تزداد توتر الأمعاء الدقيقة أثناء الراحة، مع تقلصات دورية، ولكن تقل سعة الانقباضات غير الدافعة بشكل ملحوظ. في الأمعاء الغليظة، تقل الموجات التمعجية الدافعة ويزداد التوتر؛ وهذا يؤخر مرور الكتلة البرازية ويسمح بزيادة امتصاص الماء، مما يؤدي إلى الإمساك. تشكل حركات الأمعاء الغليظة الأساس لاستخدام المواد الأفيونية في علاج الإسهال، كما يشكل الإمساك مشكلة رئيسية في استخدام المواد الأفيونية

للسيطرة على آلام السرطان الشديدة. وكما هو موضح لاحقاً، تم تقديم جيل جديد من العوامل المصممة لمنع الإمساك الناجم عن المواد الأفيونية أو عكسه. ج. القناة الصفراوية
تؤدي المواد الأفيونية إلى انقباض العضلات الملساء في القناة الصفراوية، مما قد يؤدي إلى المغص الصفراوي. وقد تقلص العضلة العاصرة لأودي، مما يؤدي إلى ارتداد الإفرازات الصفراوية والبنكرياس وارتفاع مستويات الأميليز والليباز في البلازما. د الكلى

يؤدي تناول المواد الأفيونية إلى تثبيط وظائف الكلى. ويعتقد أن هذا يرجع في الأساس إلى انخفاض تدفق البلازما الكلوية لدى البشر لها تأثير مضاد لإدرار البول لدى البشر. وقد تشمل الآليات كلاً من الجهاز μ بالإضافة إلى ذلك، فإن المواد الأفيونية لمستقبلات العصبي المركزي والمواقع الطرفية. كما تعمل المواد الأفيونية على تعزيز إعادة امتصاص الصوديوم في الأنابيب الكلوية. إن دور التغيرات التي يسببها تناول المواد الأفيونية في إطلاق الهرمون المضاد لإدرار البول مثير للجدل. كما تزداد قوة الحالب والمثانة بجرعات علاجية من المسكنات الأفيونية. وقد يؤدي زيادة قوة العضلة العاصرة إلى تعجيل احتباس البول، وخاصة لدى المرضى بعد الجراحة. وفي بعض الأحيان، يزداد المغص الحالب الناجم عن حصوة الكلى سوءاً بسبب زيادة قوة الحالب الناجمة عن تناول المواد الأفيونية.

يتم التعبير عن μ و κ قد تؤدي مسكنات الأفيون إلى إطالة فترة المخاض. ورغم أن آلية هذا التأثير غير واضحة، فإن مستقبلات الأفيون عنها في عضلات الرحم البشرية. يعمل الفنتانيل والمبييريدين (البثيدين) على تثبيط انقباض الرحم ولكن فقط عند تركيزات فوق السريرية؛ ولم يتم الإبلاغ عن أي تأثيرات للمورفين. وعلى النقيض من ذلك، يعمل منشط الكاما على تثبيط الانقباض في شرائط عضلات الرحم البشرية (DAMEA) [3H]Dala2,Lmet5enkephalinamide

والبرولاكتين والسوماتوتروبين ولكنها تمنع إطلاق الهرمون الملوتن (انظر الجدول 1-31) ADH تحفز المواد الأفيونية إطلاق هرمون تشير هذه التأثيرات إلى أن الببتيدات الأفيونية الذاتية، من خلال التأثيرات في منطقة تحت المهاد، تعمل على تعديل هذه الأنظمة. يمكن أن يعاني المرضى الذين يتلقون علاجاً أفيونياً مزمناً من انخفاض هرمون التستوستيرون مما يؤدي إلى انخفاض الرغبة الجنسية والطاقة والمزاج. يمكن أن تعاني النساء من عسر الطمث أو انقطاع الطمث

تسبب المواد الأفيونية، مثل المورفين والكوداين، احمراراً ودفءاً في الجلد مصحوباً أحياناً بالتهرق والشرى والحكة. وعلى الرغم من أن إطلاق الهيستامين المحيطي هو أحد الأسباب المهمة، إلا أن جميع المواد الأفيونية يمكن أن تسبب الحكة من خلال تأثير مركزي (الحبل الشوكي والنخاع) على الدوائر العصبية المسببة للحكة. وعندما يتم إعطاء المواد الأفيونية إلى المحور العصبي عن طريق النخاع الشوكي أو فوق الجافية، فقد تكون فائدتها محدودة بسبب الحكة الشديدة على الشفتين والجنذع. إن معدل الحكة الناجمة عن المواد الأفيونية عبر الطريق المحوري مرتفع، ويقدر بنحو 70-100%. ومن المثير للاهتمام أن نالوفين، وهو منشط لمستقبلات ألفا/مضاد جزئي لمستقبلات ألفا ونالفورفين، وهو منشط لمستقبلات ألفا الانتقائية، أثبتت فعاليته وتمت الموافقة عليه في بعض أما κ . متحيز للغاية ولا ينتج خلل النطق النموذجي لمنبهات مستقبلات κ البلدان لعلاج الحكة. من المهم أن نالفورفين هو منبه

في هذه K بالنسبة للألم، فقد أشارت دراسة ما قبل السريرية الأخيرة إلى تورط دائرة مثبطة نخاعية تعبر عن مستقبلات الأفيون في الواقع، يُقال إن K الضوابط. من ناحية أخرى، فيما يتعلق بتنظيم الألم، تؤكد دراسات أخرى على المساهمة المعقدة لمستقبل. يمكنها تخفيف الألم في نموذج الصداع النصفي ما قبل السريري K مضادات

ح. مناعة

تعمل المواد الأفيونية على تعديل الجهاز المناعي من خلال التأثيرات على تكاثر الخلايا الليمفاوية، وإنتاج الأجسام المضادة، وتكوين الأوعية الدموية، والكيميائية. بالإضافة إلى ذلك، تهجر الكريات البيضاء إلى موقع إصابة الأنسجة وتطلق ببتيدات أفيونية، والتي بدورها تساعد في مكافحة الألم الالتهابي. ومع ذلك، فإن النشاط التحليلي للخلايا القاتلة الطبيعية واستجابات الخلايا الليمفاوية التكاثرية للعوامل المسببة للورم يتم تثبيطها عادةً بواسطة المواد الأفيونية، والتي قد تلعب دورًا في تطور الورم. على الرغم من أن الآليات المعنية معقدة، إلا أن تنشيط مستقبلات الأفيون المركزية يمكن أن يتوسط مكونًا مهمًا من التغييرات التي لوحظت في وظيفة المناعة الطرفية. يتم التوسط في هذه التأثيرات بواسطة الجهاز العصبي الودي في حالة الإغطاء الحاد وعن طريق نظام تحت المهاد والغدة النخامية والكظرية في حالة الإغطاء المطول للمواد الأفيونية

CLINICAL PHARMACOLOGY OF THE OPIOID ANALGESICS

إن إدارة الألم بنجاح هي مهمة صعبة تبدأ بتقييم مصدر الألم ومحاولة فهمه. إن الألم عبارة عن تجربة حسية وعاطفية غير سارة ذات طبقات عديدة من التعقيد

أو في حالات أقل تكرارًا عن طريق (NRS) غالبًا ما يتم قياس مقدار الألم الذي يعاني منه المريض عن طريق مقياس تقييم الألم الرقمي بالإضافة إلى مقياس التقييم، (والذي يُستخدم بشكل أكثر شيوعًا في الأبحاث، VAS) وضع خط على مقياس تناظري بصري 100 مم مع أوصاف الكلمات التي تتراوح من عدم وجود ألم إلى ألم مبرح. في كل حالة، تشير القيم إلى حجم الألم على أنه خفيف (VRS) اللفظي أو متوسط (4-6) أو شديد (7-10). يمكن استخدام مقياس مماثل مع الأطفال (مقاييس الوجه والساقين والنشاط والبكاء (3-1) WongBaker ومع المرضى الذين لا يستطيعون الكلام؛ يصور مقياس (WongBaker أو مقاييس [FLACC] والقدرة على المواساة خمسة وجوه تتراوح من الابتسام (لا ألم) إلى البكاء (أقصى ألم). يتكون جرد الألم الموجز من سلسلة من الأسئلة المتعلقة بشدة الألم تشمل المقاييس الوظيفية مؤشر إعاقة أوسويستري أو مقياس تقييم الإعاقة لمنظمة الصحة العالمية 20. توجد مقاييس متخصصة للمرضى الذين يعانون من حالات محددة بما في ذلك التهاب المفاصل الروماتويدي والخرف. وتتناول الاستبيانات الأكثر شمولاً مثل استبيان ماكجيل للألم الجوانب المتعددة للألم بما في ذلك التجربة العاطفية والحسية

بالنسبة للمريض الذي يعاني من آلام حادة شديدة، عادة ما يُعتبر إعطاء مسكنات الأفيون جزءًا أساسيًا من خطة العلاج الشاملة يجب تناول تحديد طريق الإغطاء (عن طريق الفم أو الحقن أو المحور العصبي) ومدة عمل الدواء وسقف التأثير (النشاط الجوهري الأقصى) ومدة العلاج واحتمال حدوث آثار جانبية وخبرة المريض السابقة مع المواد الأفيونية، بما في ذلك الجينات والتاريخ الاجتماعي والتاريخ العائلي. أحد المبادئ الرئيسية في هذه العملية هو تحديد أهداف علاج المسكنات قبل بدء العلاج. ومن المهم بنفس القدر مبدأ أنه بعد تقديم الخطة العلاجية، يجب مراقبة فعاليتها وإعادة تقييمها بشكل متكرر وتعديل الخطة حسب الضرورة

يجب مقارنة استخدام العقاقير الأفيونية في الحالات الحادة باستخدامها في إدارة الألم المزمن، حيث يجب مراعاة العديد من العوامل الأخرى، بما في ذلك تطور التسامح والاعتماد والحالات النادرة من التحويل أو سوء الاستخدام. الاستخدام السريري لمسكنات الأفيون أ. المسكنات

يتم عادة تخفيف الألم الحاد الشديد باستخدام مسكنات الأفيون ذات النشاط الداخلي العالي (انظر الجدول 2-31)، في حين لا يبدو أن الألم الحاد المتقطع يمكن السيطرة عليه بشكل فعال

إن الألم المرتبط بالسرطان وغيره من الأمراض المميته ينطوي عادة على مجموعة من الآليات، ويجب علاجه بقوة، وكثيراً ما يتطلب نهجاً متعدد التخصصات لإدارة فعالة. وقد تتطلب مثل هذه الحالات الاستخدام المستمر لمسكنات الأفيون القوية عندما يكون السرطان نشطاً و/أو غازياً وعندما تكون الحالات مرتبطة بخطر التسامح والاعتماد. ومن المهم أن استخدام استراتيجيات مسكنات متعددة الوسائط يمكن أن يقلل من هذه المخاطر. ومع ذلك، لا ينبغي استخدام هذا كحاجز لتزويد المرضى بأفضل رعاية ممكنة في (<http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>) انظر) وجود حياة. تم إنشاء سلم منظمة الصحة العالمية عام 1986 لتعزيز الوعي بالعلاج الأمثل للألم للأفراد المصابين بالسرطان وساعد في تحسين رعاية الألم لمرضى السرطان في جميع أنحاء العالم. كما أظهرت الأبحاث في بيئة الرعاية التلطيفية أن إعطاء دواء الأفيون على فترات ثابتة (أي جرعة منتظمة في وقت محدد) أكثر فعالية في تحقيق تخفيف الألم من الجرعة عند الطلب. إن أشكال الجرعات من المواد الأفيونية التي تسمح بإطلاق الأوكسيكودون (MS Contin) الدواء بشكل أبطأ (مستمر) متاحة الآن، على سبيل المثال، أشكال الإطلاق المستمر من المورفين وتتمثل ميزتها المزعومة في مستوى أطول وأكثر استقراراً من التسكين. ومع ذلك، لا يوجد دليل يذكر على تفوق (OxyContin) الاستخدام طويل الأمد (<3-6 أشهر) للمواد الأفيونية ذات الإطلاق المستمر في علاج آلام أسفل الظهر أو الورك أو الركبة المزمنة غير السرطانية لمدة 12 شهراً مقارنة باستراتيجيات المسكنات غير الأفيونية. ومن ناحية أخرى، قد تؤدي محاولات السيطرة على الألم (OUD) المزمن باستخدام المواد الأفيونية وحدها إلى الإفراط في الاستخدام والاعتماد وخطر اضطراب تعاطي المواد الأفيونية والجرعة الزائدة والوفاة (انظر المربع: تثقيف الأطباء الذين يصفون المواد الأفيونية)

تثقيف الأطباء الذين يصفون المواد الأفيونية - وباء المواد الأفيونية

إن علاج الألم المزمن مشكلة اجتماعية نفسية بيولوجية صعبة، وقد وقع الأطباء الذين يصفون المواد الأفيونية بين عدد من القوى المتنافسة في محاولاتهم لتخفيف الألم والمعاناة. تعد الولايات المتحدة أكبر مستخدم للمواد الأفيونية الموصوفة من أي دولة وتستمر في تجربة وباء الأذى والوفاة المرتبطين بالمواد الأفيونية والذي تقاوم في ظل جائحة سارس وكوفيد. أصبحت جرعة زائدة من المخدرات الآن السبب الرئيسي للوفيات المرتبطة بالإصابات في الولايات المتحدة. في أعقاب موجة مد من وصفات المواد توفي أكثر من 68000 شخص بسبب جرعة زائدة من المواد، (OUD) الأفيونية مدفوعة باضطراب تعاطي المواد الأفيونية اللاحق الأفيونية في عام 2020، وهي قفزة من ما يقرب من 50000 حالة وفاة مرتبطة بالمواد الأفيونية في عام 2019 وأكثر من 16000 بشكل عام، يُعزى أكثر من 100000 حالة وفاة في الفترة. (wondercdcgov) حالة وفاة مرتبطة بالمواد الأفيونية الموصوفة

إلى جرعة زائدة من المخدرات مع المواد الأفيونية كسبب رئيسي. الخط الفاصل بين الوفيات الناجمة عن المواد 2020-2021 الأفيونية غير المشروعة مقابل المواد الأفيونية الموصوفة غير واضح حيث قد يختار بعض المرضى الانتقال من مادة أفيونية إلى أخرى. على النقيض من ذلك، في العديد من البلدان، يُحظر الاستخدام الطبي للمواد الأفيونية أو يُقيد بشدة، مما يؤدي إلى آلام غير مُدارة بعد الجراحة أو الصدمة وقرب نهاية الحياة. تشمل القوى التي أثرت على الإفراط في وصف المواد الأفيونية للألم المزمن غير السرطاني في الولايات المتحدة التسويق العدواني للمواد الأفيونية، والتعليم المضلل الذي تقوده الصناعة حول إمكانية إساءة استخدام المواد الأفيونية وإدمانها، والافتراض غير المبرر بتفوق المواد الأفيونية على العلاجات غير الأفيونية لعلاج الألم المزمن غير السرطاني، وندرة الاستراتيجيات المسكنة الآمنة والفعالة وبأسعار معقولة (المغطاة أو المعوضة من قبل التأمين) والتي لديها إلى إنشاء أول إرشادات (CDC) إمكانية إساءة استخدام منخفضة. دفعت هذه النتائج مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها لوصف المواد الأفيونية لأطباء الرعاية الأولية الذين يعتنون بالمرضى الذين يعانون من آلام مزمنة غير سرطانية في عام 2016 والتي تم مراجعتها في عام 2022

كما أكمل فريق العمل (https://wwwcdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7103a1htm?s_cid=rr7103a1htm_w) "المشترك بين الوكالات التابع لوزارة الصحة والخدمات الإنسانية الأمريكية دليل "أفضل ممارسات إدارة الألم الذي يدمج المدخلات (https://wwwhhs.gov/sites/default/files/overviewpmtffinalreportfactsheet_508pdf) من اتحاد شامل من الجمعيات المهنية الصحية الحكومية وغير الحكومية. كما أنشأت إدارة الغذاء والدواء برامج تدريبية مثل لجميع وصف المواد الأفيونية القوية لمساعدة مقدمي الخدمة على فهم (REMS) برنامج تقييم المخاطر واستراتيجية التخفيف الفوائد المحتملة مقابل مخاطر الوصفات الطبية بشكل أفضل الأفيونيات. تقوم المجالس الطبية الحكومية في الولايات المتحدة ركزت وكالة مكافحة المخدرات الأمريكية (PDMPs) بوضع لوائحها الخاصة بالإضافة إلى إنشاء برامج مراقبة الأدوية الموصوفة جهودها على الممارسات غير المشروعة وأنماط التوزيع مع المخاوف بشأن التحويل. يتم الآن دعم الجهود الرئيسية لتوسيع نطاق تجري (HEAL) البحث في هذا المجال من خلال برنامج المعاهد الوطنية للصحة للمساعدة في إنهاء الإدمان على المدى الطويل حاليًا دعاوى قضائية لصناعة توزيع الأفيونيات والمخدرات للحصول على الموارد لدعم الوقاية والعلاج من اضطراب استخدام المواد الأفيونية في الولايات المتحدة.

يُنصح الأطباء بالتعرف على الإرشادات والقوانين المحلية والولائية والوطنية لوصف ومراقبة المرضى الذين يتناولون المواد الأفيونية. كان أحد المخاوف الرئيسية من بيانات عام 2015 إلى عام 2019 هو عدد الوفيات المرتبطة بالفنتانيل والهيريون لدى الأشخاص الذين يعانون من اضطراب استخدام الأفيون. وقد نتج هذا عن المواد الأفيونية (حبوب الوصفات الطبية المزيفة الهيريون) التي يتم تداولها "في الشارع" والتي تم غشها بالفنتانيل الأكثر قوة لزيادة التأثير. وفي حين تم بذل جهود إنفاذ القانون للحد من العرض، فقد يكون من الأكثر فعالية الحد من الطلب. وسيكون من الأهمية بمكان في هذا التخفيض استخدام استراتيجيات غير أفيونية متعددة الوسائط في إدارة الألم المزمن غير السرطاني، والتقليل التدريجي من المواد الأفيونية، والوصول إلى برامج صيانة المواد الأفيونية، والاستثمار في طب الإدمان، وتطوير المسكنات دون مسؤولية إساءة الاستخدام

إذا كانت اضطرابات وظيفة الجهاز الهضمي تمنع استخدام المورفين الفموي طويل المفعول، فيمكن استخدام نظام الفنتانيل عبر الجلد (رقعة الفنتانيل) لفترات طويلة. وعلاوة على ذلك، يمكن استخدام الفنتانيل عبر الغشاء المخاطي في الفم لعلاج نوبات الألم، القصيرة الناتجة عن السرطان (انظر طرق الإدارة البديلة). كما أن إعطاء المواد الأفيونية القوية عن طريق النفخ في الأنف فعال أيضًا وتتوفر الآن مستحضرات الأنف في بعض البلدان. غالبًا ما تستخدم مسكنات الأفيون أثناء المخاض التوليدي. نظرًا لأن المواد الأفيونية تعبر حاجز المشيمة وتصل إلى الجنين، فيجب توخي الحذر لتقليل الاكتئاب عند حديثي الولادة. إذا حدث ذلك، فإن الحقن الفوري للمضاد النالكسون سيعكس الاكتئاب. يبدو أن أدوية الفينيل بيبيريدين (على سبيل المثال، ميبيريدين) تسبب اكتئابًا أقل. وخاصة اكتئاب الجهاز التنفسي، عند الأطفال حديثي الولادة مقارنة بالمورفين؛ وهذا قد يبرر استخدامها في ممارسة التوليد غالبًا ما يتطلب الألم الحاد الشديد الناتج عن المغص الكروي والصفراوي تناول مسكنات أفيونية قوية لتخفيف الألم بشكل كافٍ. ومع ذلك، فإن الزيادة التي يسببها العقار في قوة العضلات الملساء قد تسبب زيادة متناقضة في الألم الثانوي لزيادة التشنج

B. الوذمة الرئوية الحادة

إن الراحة التي تنتج عن المورفين الوريدي لدى المرضى الذين يعانون من ضيق التنفس بسبب الوذمة الرئوية المرتبطة بقرص البطين الأيسر للقلب ملحوظة. وتشمل الآليات المقترحة انخفاض القلق (إدراك ضيق التنفس) وانخفاض الحمل المسبق للقلب (انخفاض التوتر الوريدي) والحمل اللاحق (انخفاض المقاومة الطرفية). ومع ذلك، إذا كان الاكتئاب التنفسي مشكلة، فقد يكون من المفضل استخدام مدر للبول (فوروسيميد) لعلاج الوذمة الرئوية. من ناحية أخرى، يمكن أن يكون المورفين مفيدًا بشكل خاص عند علاج نقص تروية عضلة القلب المؤلم مع الوذمة الرئوية

C. سعال

يمكن الحصول على قمع السعال بجرعات أقل من تلك المطلوبة لتسكين الآلام. ومع ذلك، في السنوات الأخيرة، تضاعف استخدام مسكنات الأفيون لتخفيف السعال إلى حد كبير بسبب توافر عدد من المركبات الاصطناعية الفعالة التي لا تعمل كمسكنات للألم ولا تسبب الإدمان. وسناقش هذه العوامل أدناه

D. إسهال

يمكن السيطرة على الإسهال الناجم عن أي سبب تقريبًا باستخدام مسكنات الأفيون، ولكن إذا كان الإسهال مرتبطًا بالعدوى، فلا ينبغي أن يكون هذا الاستخدام بديلاً للعلاج المناسب. كانت مستحضرات الأفيون الخام (مثل الباريجوريك) تُستخدم في الماضي للسيطرة على الإسهال، ولكن الآن يتم استخدام بدائل اصطناعية ذات تأثيرات معوية أكثر انتقائية وتأثيرات قليلة أو معدومة على الجهاز العصبي المركزي، مثل الديفينوكسييلات أو اللويراميد. تتوفر العديد من المستحضرات خصيصًا لهذا الغرض (انظر الفصل 62)

E. ارتعاش

على الرغم من أن جميع ناهضات الأفيون لديها بعض الميل إلى تقليل الرعشة، إلا أن الميبيريدين له خصائص مضادة للرعشة الأكثر $\alpha 2$ وضوحًا. يبدو أن الميبيريدين يمنع الرعشة بشكل أساسي من خلال التأثير على الأنواع الفرعية من مستقبلات الأدرينالية

F. التطبيقات في التخدير

تُستخدم المواد الأفيونية بشكل متكرر كأدوية ما قبل التخدير والجراحة بسبب خصائصها المهدئة ومضادة للقلق والمسكنة للألم. كما تُستخدم أثناء الجراحة كجزء من التحريض والصيانة والتخدير لتسكين الآلام بعد الجراحة. تُستخدم المواد الأفيونية بشكل شائع في جراحة القلب والأوعية الدموية وأنواع أخرى من الجراحات عالية الخطورة حيث يكون الهدف الأساسي هو تقليل الاكتئاب القلبي الوعائي. في مثل هذه المواقف، يجب توفير المساعدة التنفسية الميكانيكية

بسبب تأثيرها المباشر على الخلايا العصبية في القرن الظهري السطحي للحبل الشوكي، يمكن أيضًا استخدام المواد الأفيونية كمسكنات إقليمية، عن طريق الحقن في الفراغ فوق الجافية أو تحت العنكبوتية في العمود الفقري. وقد أظهر عدد من الدراسات أنه يمكن تحقيق تسكين طويل الأمد مع آثار جانبية ضئيلة عن طريق إعطاء 3-5 ملغ من المورفين فوق الجافية، يليه تسريب بطيء من خلال قسطرة توضع في الفراغ فوق الجافية. كان من المفترض في البداية أن تطبيق المواد الأفيونية فوق الجافية قد ينتج تسكينًا انتقائيًا للألم دون إعاقة الوظائف الحركية أو اللاإرادية أو الحسية بخلاف الألم. ومع ذلك، يمكن أن يحدث تثبيط الجهاز التنفسي بعد حقن الدواء في الفراغ فوق الجافية وقد يتطلب عكس ذلك باستخدام النالوكسون. تعد التأثيرات مثل الحكمة والغثيان والقيء شائعة بعد إعطاء المواد الأفيونية فوق الجافية وتحت العنكبوتية ويمكن أيضًا عكسها باستخدام النالوكسون. إن استخدام المواد الأفيونية فوق الجافية مع المحاليل المخففة من المخدرات الموضعية هو ممارسة شائعة لتسكين الآلام بعد العمليات الجراحية في الصدر والبطن ويمكن أن يقلل من كمية المواد الأفيونية الجهازية، وبالتالي يقلل من الآثار الجانبية الأخرى المرتبطة بالمواد الأفيونية مثل التخدير أو الإمساك. في حالات نادرة، قد يختار أخصائيو إدارة الألم المزمّن زرع مضخة تسريب قابلة للبرمجة متصلة بقسطرة العمود الفقري للتسريب المستمر للمواد الأفيونية و/أو المركبات المسكنة الأخرى في إدارة الألم المزمّن أو السرطان.

G. طرق بديلة للإدارة

تُستخدم المسكنات التي يتحكم بها المريض على نطاق واسع لإدارة الألم المفاجئ. باستخدام المسكنات التي يتحكم بها المريض يتحكم المريض في جهاز التسريب الوريدي (عادةً عن طريق الوريد) بالضغط على زر لتوصيل جرعة مبرمجة مسبقًا من مسكن الأفيون المطلوب، والتي تسمى الجرعة المطلوبة. تمنع فترة القفل القابلة للبرمجة إعطاء جرعة أخرى لفترة زمنية محددة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن برمجة المضخات بالتسريب المستمر أو الأساسي (والذي يجب تجنبه عمومًا بسبب مخاوف تتعلق بالسلامة ما لم يتم توجيهه من قبل مقدم خدمة متمرس) وجرعة القفل لمدة ساعة واحدة (أقصى كمية من الدواء يمكن توصيلها في ساعة واحدة) تدعم التجارب السريرية المصممة جيدًا ادعاءات رضا المريض بشكل أفضل، مما يجعل هذا النهج مفيدًا جدًا في التحكم في الألم بعد الجراحة. ومع ذلك، يجب أن يكون العاملون في مجال الرعاية الصحية على دراية تامة باستخدام المسكنات التي يتحكم بها المريض لتجنب الجرعة الزائدة الثانوية لسوء الاستخدام أو البرمجة غير السليمة. هناك خطر مؤكد للإصابة باكتئاب الجهاز التنفسي ونقص

وهو ما يتطلب مراقبة دقيقة للعلامات الحيوية ومستوى التخدير، وتوفير الأكسجين الإضافي. يوصى PCA الأكسجين المرتبط بـ ؛ هذه ليست طريقة آمنة PCA بقياس الأكسجين النبضي المستمر للمرضى الذين يتلقون المواد الأفيونية التي يتم إعطاؤها بواسطة للكشف المبكر عن نقص التهوية أو انقطاع النفس ولكنها بمثابة شبكة أمان لحدوث ضار غير معترف به. مراقبة التهوية مثالية ولكنها غالبًا ما تكون غير كافية. يزداد خطر التخدير إذا تم وصف أدوية ذات خصائص مهدئة، مثل البنزوديازيبينات وأنواع معينة من مضادات القيء، في نفس الوقت.

تم استخدام التحاميل الشرجية من المورفين والهيدرومورفون عندما تكون الطرق الفموية والحقنية غير مرغوبة. تعتبر رقعة الفنتانيل الجلدية أكثر مضادات الأفيون شيوعًا في التطبيق عبر الجلد وهي مخصصة في المقام الأول لإدارة آلام السرطان المستمرة والمتواصلة يمكن أن توفر مستويات دم أكثر اتساقًا من الدواء وربما تحكّمًا أفضل في الألم مع تجنب الحاجة إلى الحقن الوريدي المتكرر أو المستمر (الوريدي). قد يكون هذا مهمًا بشكل خاص في المرضى غير القادرين على تلقي المواد الأفيونية عبر الطريق المعوي بسبب وظيفة الجهاز الهضمي المحدودة. نظرًا لمضاعفات الاكتئاب التنفسي الناجم عن الفنتانيل، توصي إدارة الغذاء والدواء الأمريكية بحجز إدخال رقعة الفنتانيل الجلدية (25 ميكروجرام / ساعة) للمرضى الذين لديهم متطلبات مورفين فموية ثابتة لا تقل عن 60 مجم / يوم لمدة أسبوع واحد أو أكثر. يجب توخي الحذر الشديد مع أي مريض يبدأ العلاج أو يخضع لزيادة الجرعة لأن التأثيرات القصوى قد لا تتحقق حتى 24-48 ساعة بعد تطبيق الرقعة. هناك بديل آخر للإعطاء عن طريق الحقن وهو الطريق عبر الغشاء المخاطي للفم، والذي يستخدم أقراص استحلاب سيترات الفنتانيل أو "المصاصة" المثبتة على عصا لألم السرطان الاخترافي. يرتبط استخدام رقعة الفنتانيل عبر الجلد لعلاج الألم المزمن غير السرطاني بزيادة خطر الاكتئاب التنفسي والتحمل والاعتماد واضطراب استخدام المواد الأفيونية. لا يوجد دليل على تفوقها على استراتيجيات المسكنات غير الأفيونية في علاج الألم المزمن غير السرطاني. وغالبًا ما يتم الاحتفاظ بها للمرضى غير القادرين على تناول أو امتصاص مسكنات الأفيون المعوية.

تعد رقعة البوبرينورفين (بوترانس) مثالاً على توصيل عقار مضاد مختلط عبر الجلد لعلاج الألم المزمن بالإضافة إلى الحفاظ على الأفيون أو إزالة السموم منه. يتجنب الطريق الأنفي الحقن الوريدي المتكرر للأدوية واستقلاب الأدوية التي يتم تناولها عن طريق الفم. بوتورفانول هو الأفيوني الوحيد المتاح حاليًا في الولايات المتحدة في تركيبة أنفية، ولكن من المتوقع أن يتوفر المزيد.

السمية والآثار غير المرغوب فيها

تشمل التأثيرات السامة المباشرة لمسكنات الأفيون والتي تعد امتدادًا لتأثيراتها الدوائية الحادة تثبيط الجهاز التنفسي والغثيان والقيء والإمساك (الجدول 4-31). يجب مراعاة التحمل والاعتماد وتشخيص وعلاج الجرعة الزائدة وموانع الاستعمال.

الجدول 4-31

التأثيرات السلبية لمسكنات الأفيون

Adverse Effects with Acute Use	Adverse Effects with Chronic Use
Respiratory depression	Hypogonadism
Nausea/vomiting	Immunosuppression
Pruritus	Increased feeding
Urticaria	Increased growth hormone secretion
Constipation	Withdrawal effects
Urinary retention	Tolerance, dependence
Delirium	Abuse, addiction
Sedation	Hyperalgesia
Myoclonus	Impairment while driving
Seizures	

أ. التسامح والاعتماد

يتسم الاعتماد على المخدرات من النوع الأفيوني بمتلازمة انسحاب أو امتناع محددة نسبيًا. وكما توجد اختلافات دوائية بين مختلف المواد الأفيونية، فهناك اختلافات مُبلغ عنها في الاعتماد النفسي وشدة آثار الانسحاب. يتبع إعطاء مضاد أفيوني لشخص معتمد على المواد الأفيونية أعراض انسحاب قصيرة ولكنها شديدة (انظر الانسحاب المتسارع للمضاد، أدناه). يبدو أن احتمالية الاعتماد البدني والنفسي على المواد الأفيونية المضادة الجزئية أقل من احتمالية الاعتماد على العقاقير المنشطة القوية.

1. تحمل الأفيون

إن تحمل الأفيون هو الظاهرة التي تؤدي فيها الجرعات المتكررة من الأفيونات إلى تقليل التأثير المسكن للألم. ومن الناحية السريرية تم وصف ذلك بأنه زيادة في متطلبات جرعة الأفيون لتحقيق التسكين الملحوظ عند بدء تناول الأفيون. وعلى الرغم من أن تطور التسامح يبدأ بالجرعة الأولى من الأفيون، إلا أن التسامح قد لا يصبح واضحًا سريريًا إلا بعد 2-3 أسابيع من التعرض المتكرر للجرعات العلاجية العادية. ومع ذلك، فقد ثبت أن استخدام مسكنات الأفيون القوية للغاية مثل الريميفنتانيل أثناء العمليات الجراحية والرعاية

،الحرجة يحفز تحمل الأفيون في غضون ساعات. ويتطور التسامح بشكل أسرع عندما يتم إعطاء الأفيونات القوية على فترات قصيرة، ويتم تقليله عن طريق إعطاء كميات صغيرة من الدواء مع فترات أطول بين الجرعات

على الرغم من أن درجة عالية من التسامح قد تتطور للتأثيرات المسكنة والمهدئة ومثبطة التنفس لمنشطات الأفيون (انظر الجدول إلا أنه لا يزال من الممكن أن يحدث توقف تنفسي لدى شخص متسامح (أو غير متسامح) مع جرعات مستخدمة سريريًا من، (3-31 مسكنات الأفيون - خاصة إذا تم إعطاؤها في نفس الوقت مع أدوية مهدئة مثل البنزوديازيبينات. يتطور التسامح أيضًا للتأثيرات المضادة لإدرار البول والقيء وخافضات ضغط الدم ولكن ليس للتأثيرات المقبضة للتقلصات والتشنجات والإمساك. بعد التوقف عن تناول المواد الأفيونية، يكون فقدان التسامح للتأثيرات المهدئة والتنفسية للمواد الأفيونية متغيرًا ويصعب التنبؤ به. ومع ذلك، قد يستمر التسامح للتأثيرات القلبية لعدة أشهر بعد سحب الدواء. لذلك، يختلف تحمل المواد الأفيونية باختلاف التأثير والدواء والوقت.والفرد (عوامل وراثية)

كما يتطور التسامح مع المسكنات ذات التأثيرات المختلطة للمستقبلات ولكن بدرجة أقل من التسامح مع المنشطات. تقل التأثيرات الضارة مثل الهلوسة والتهدئة وانخفاض حرارة الجسم واكتئاب الجهاز التنفسي بعد الإعطاء المتكرر للأدوية ذات المستقبلات المختلطة. ومع ذلك، فإن التسامح مع العوامل الأخيرة لا يشمل عمومًا التسامح المتبادل مع المواد الأفيونية المنشطات. ومن المهم أيضًا ملاحظة أن التسامح لا يتطور مع التأثيرات المضادة للعوامل المختلطة أو تلك الخاصة بالمضادات النقية

إن التسامح المتبادل هو سمة بالغة الأهمية للمواد الأفيونية، أي أن المرضى الذين يتحملون المورفين غالبًا ما يظهرون انخفاضًا في يُظهر. μ. الاستجابة المسكنة للمواد الأفيونية الأخرى. وينطبق هذا بشكل خاص على تلك العوامل ذات النشاط المنشط لمستقبلات المورفين ومثيلاته التسامح المتبادل ليس فقط فيما يتعلق بتأثيراتها المسكنة ولكن أيضًا فيما يتعلق بتأثيراتها المبهجة والمهدئة يمكن أن يكون جزئيًا أو غير كامل في كثير من μ والتنفسية. ومع ذلك، فإن التسامح المتبادل الموجود بين ناهضات مستقبلات الأفيون. وقد أدت هذه الملاحظة السريرية إلى مفهوم "تناوب المواد الأفيونية"، والذي تم استخدامه لسنوات عديدة في علاج آلام السرطان. يتم "تناوب" المريض الذي يعاني من انخفاض فعالية نظام مسكن أفيوني واحد إلى مسكن أفيوني مختلف (على سبيل المثال، المورفين إلى الهيدرومورفون؛ الهيدرومورفون إلى الميثادون) وعادةً ما يشهد تحسنًا كبيرًا في التسكين عند جرعة مكافئة إجمالية مخفضة. هناك نهج آخر يتمثل في استعادة وظيفة مستقبلات الأفيون كما هو موضح سابقًا من خلال استخدام عوامل غير (مثل الكيتامين) نتائج واعدة في منع أو عكس فرط الحساسية والتسامح NMDA أفيونية مساعدة. وقد أظهرت مضادات مستقبلات الناجم عن الأفيون في الحيوانات والبشر. ويتزايد استخدام الكيتامين لأن الدراسات التي تم التحكم فيها جيدًا أظهرت فعاليتها السريرية في تقليل الألم بعد الجراحة ومتطلبات الأفيون في المرضى الذين يتحملون الأفيون. قد تكون العوامل التي تعزز بشكل مستقل إعادة. واعدة أيضًا لتحسين التسكين في المريض الذي يتحمل الأفيون μ تدوير مستقبلات

2. الاعتماد

ويؤدي الفشل في الاستمرار في μ . إن تطور الاعتماد الجسدي هو مصاحب ثابت للتسامح مع الإعطاء المتكرر لمادة أفيونية من النوع إعطاء الدواء إلى متلازمة انسحاب أو امتناع مميزة تعكس ارتداداً مبالغاً فيه للتأثيرات الدوائية الحادة للمادة الأفيونية

، تشمل علامات وأعراض الانسحاب سيلان الأنف، والدموع، والتثاؤب، والقشعريرة، وانتصاب الشعر، وفرط التنفس، وفرط الحرارة، وتوسع حدقة العين، وآلام العضلات، والقيء، والإسهال، والقلق، والعداء. ويعتمد عدد وشدة العلامات والأعراض إلى حد كبير على درجة الاعتماد الجسدي الذي تطور. يؤدي تناول مادة أفيونية في هذا الوقت إلى قمع علامات وأعراض الامتناع على الفور تقريباً

يعتمد وقت ظهور وشدة ومدة متلازمة الامتناع على العقار المستخدم سابقاً وقد يكون مرتبطاً بنصف عمره البيولوجي. مع الفنتانيل أو الهيروين أو المورفين، قد تبدأ أعراض الانسحاب في غضون 6-10 ساعات بعد آخر جرعة. تظهر التأثيرات القصوى في 36-48 ساعة، وبعدها تهدأ معظم العلامات والأعراض تدريجياً. بحلول 5 أيام، تختفي معظم التأثيرات، لكن بعضها قد يستمر لأشهر. في حالة الميبيريدين، تهدأ متلازمة الانسحاب إلى حد كبير في غضون 24 ساعة، بينما مع الميثادون، يلزم عدة أيام للوصول إلى ذروة متلازمة الامتناع، وقد تستمر لمدة تصل إلى أسبوعين. يرتبط التراجع البطيء لتأثيرات الميثادون بمتلازمة فورية أقل شدة، وهذا هو الأساس لاستخدامه في إزالة السموم من مدمني الهيروين. ومع ذلك، على الرغم من فقدان الاعتماد الجسدي على المواد الأفيونية، فقد تستمر الرغبة الشديدة فيها. بالإضافة إلى الميثادون، فإن البوبرينورفين ومضاد مستقبلات ألفا 2 كلونيدين هي علاجات معتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواء لإزالة السموم من مسكنات الأفيون (انظر الفصل 32)

يمكن إحداث متلازمة الامتناع المتفجرة العابرة - الانسحاب المتسارع المضاد - في شخص معتمد جسدياً على المواد الأفيونية عن مثل البوبرينورفين. في غضون ثوانٍ إلى دقائق بعد حقن μ طريق إعطاء النالكسون أو مضاد آخر أو حتى منبه جزئي لمستقبلات النالكسون المضاد، تظهر علامات وأعراض مماثلة لتلك التي تظهر بعد التوقف المفاجئ، وتبلغ ذروتها في غضون 10-20 دقيقة. وتهدأ إلى حد كبير بعد ساعة واحدة. حتى في حالة الميثادون، قد تكون متلازمة الامتناع المتسارع المضاد شديدة للغاية

في حالة العوامل ذات التأثيرات المختلطة، يمكن أن تحدث علامات وأعراض الانسحاب بعد تكرار الإعطاء متبوعاً بالتوقف المفاجئ عن تناول البنزازوسين أو السيكلازوسين أو النالورفين، ولكن يبدو أن المتلازمة مختلفة إلى حد ما عن تلك التي تنتج عن المورفين وغيره من المنشطات. وقد لوحظ القلق وفقدان الشهية ووزن الجسم وتسارع القلب والقشعريرة وزيادة درجة حرارة الجسم وتقلصات البطن.

3. الإدمان

كما حددته الجمعية الأمريكية لطب الإدمان، فإن الإدمان هو مرض أولي مزمن يصيب دوائر الدماغ المرتبطة بالمكافأة والدافع والذاكرة. ويؤدي الخلل في هذه الدوائر إلى مظاهر بيولوجية ونفسية واجتماعية مميزة. وينعكس هذا في سعي الفرد المرضي إلى المكافأة والراحة من خلال تعاطي المواد والسلوكيات الأخرى. ويتميز الإدمان بعدم القدرة على الامتناع، وضعف التحكم في السلوك الذي يظهره الإجماع على التعاطي، والرغبة الشديدة، وقلة إدراك المشاكل المهمة في سلوك الفرد وعلاقاته الشخصية، والتعاطي على الرغم من العواقب، والاستجابة العاطفية المختلة (انظر الفصل 32)

من الواضح أن خطر التسبب في الاعتماد، وربما الإدمان، يشكل اعتبارًا مهمًا في الاستخدام العلاجي للأدوية الأفيونية. وعلى الرغم من أن المواد الأفيونية التي يتم إعطاؤها لعلاج الحالات المؤلمة الحادة مثل الصدمات أو التدخل الجراحي مقبولة على نطاق واسع باعتبارها فعالة، إلا أن التقارير الأخيرة تشير إلى أن التعرض القصير أثناء العملية الجراحية يمكن أن يزيد من خطر الاستخدام على المدى الطويل. لذلك، يجب على الطبيب مراعاة مبادئ معينة لتقليل الضرر المحتمل الناجم عن الاكتئاب التنفسي الناجم عن المواد الأفيونية أو الاعتماد عليها أو إساءة استخدامها أو تعاطيها

فكر في استخدام مسكنات الألم غير الأفيونية كلما أمكن ذلك. وخاصة في إدارة الأمراض المزمنة، فكر في استخدام أنواع أخرى من المسكنات أو المركبات التي تظهر أعراض انسحاب أقل وضوحًا عند التوقف عن تناولها

تقييم العلاج المسكن المستمر وحاجة المريض للمواد الأفيونية بشكل متكرر

تحديد الأهداف العلاجية قبل البدء في العلاج بالمواد الأفيونية. وهذا من شأنه أن يحد من احتمالية الاعتماد الجسدي. وينبغي إشراك المريض وأسرته في هذه العملية

بمجرد تحديد الجرعة الفعالة، حاول الحد من الجرعة إلى هذا المستوى. يتم تسهيل هذا الهدف من خلال استخدام عقد علاج مكتوب يحظر على وجه التحديد إعادة التعبئة المبكرة ووجود أطباء متعددين لوصف الدواء

مناقشة حقوق ومسؤوليات وأدوار المرضى ومقدمي الخدمات فيما يتعلق بالمواد الخاضعة للرقابة. التثقيف بشأن التخزين الآمن للمواد الأفيونية والتخلص منها. قد تكون هناك حاجة إلى اتخاذ قرارات صعبة بشأن توافر واستخدام أدوية عكس تأثير المواد الأفيونية (النالكسون) في حالة الجرعة الزائدة، والمدة المقترحة لعلاج المواد الأفيونية، والحاجة إلى تقليل أو إيقاف علاج المواد الأفيونية

B. تشخيص وعلاج جرعة زائدة من المواد الأفيونية

إن الحقن الوريدي للنالكسون يعكس بشكل كبير الغيبوبة الناتجة عن جرعة زائدة من المواد الأفيونية ولكن ليس تلك الناتجة عن مثبطات الجهاز العصبي المركزي الأخرى. لا ينبغي لاستخدام المضاد، بالطبع، أن يؤخر اتخاذ تدابير علاجية أخرى، وخاصة دعم الجهاز التنفسي. (انظر أيضًا مضادات الأفيون، أدناه، والفصل 58) كان الوباء الأولي للإفراط في استخدام المواد الأفيونية الموصوفة مصحوبًا بزيادة في الوفيات المرتبطة بالهيروين والآن موجة أكبر من الوفيات بسبب الجرعات الزائدة في الولايات المتحدة مدفوعة بالمواد التركيبية مثل الفنتانيل. لهذا السبب، يتم توجيه الاهتمام لجعل النالكسون عبر الطرق الأنفية والعضلية متاحًا على نطاق واسع، بما في ذلك في شكل تركيبات بدون وصفة طبية. مع ارتفاع معدلات المواد الأفيونية الاصطناعية شديدة الفعالية مثل المنتجات المخلوطة بالفنتانيل والتي يتم توزيعها بشكل غير قانوني في الولايات المتحدة، قد تكون هناك حاجة لجرعات متكررة من النالكسون، بجرعات أعلى بعشرة أضعاف، لعكس الاكتئاب التنفسي

C. موانع ومحاذير العلاج

1. استخدام المنشطات النقية مع المنشطات الجزئية الضعيفة

عندما يتم إعطاء ناهض جزئي ضعيف مثل بنتازوسين لمريض يتلقى أيضًا ناهضًا كاملاً (مثل المورفين)، يكون هناك خطر تقليل التسكين أو حتى إحداث حالة من الانسحاب؛ وبالتالي يجب تجنب الجمع بين ناهض كامل مع مسكنات الألم ذات الناهض الجزئي.

2. الاستخدام في المرضى الذين يعانون من إصابات في الرأس

يؤدي احتباس ثاني أكسيد الكربون الناتج عن تثبيط الجهاز التنفسي إلى توسع الأوعية الدموية في المخ. وفي المرضى الذين يعانون من ارتفاع الضغط داخل الجمجمة، قد يؤدي هذا إلى تغييرات قاتلة في وظائف المخ.

3. الاستخدام أثناء الحمل

في النساء الحوامل اللاتي يستخدمن المواد الأفيونية بشكل مزمن، قد يصبح الجنين معتمدًا جسديًا في الرحم ويظهر أعراض الانسحاب في فترة ما بعد الولادة المبكرة. يمكن أن تؤدي الجرعات اليومية من الهيروين والفتنانيل و/أو التعرض لعدد من المواد التي تتناولها الأم إلى متلازمة الانسحاب لدى الرضيع، بما في ذلك التهيج والبكاء الحاد والإسهال أو حتى النوبات. نتيجة لوباء المواد الأفيونية في الولايات المتحدة ودول أخرى، زاد حدوث هذه الأحداث بشكل كبير. يتم التعرف على الحالة المعروفة باسم متلازمة من خلال التاريخ الدقيق والفحص البدني واستخدام أدوات معتمدة ومقاييس الشدة (NAS) الامتناع عن تناول المواد الأفيونية تطورت بروتوكولات العلاج وتشمل إرشادات علاجية قائمة على الأعراض تتراوح من زيادة الأساليب غير الدوائية إلى العلاج ببدائل المواد الأفيونية بالمورفين أو ربما الميثادون أو البوبرينورفين. كما تم استخدام المكملات غير الأفيونية مثل الكلونيدين بتأثير إيجابي أيضًا إلى التعديل نظرًا لاحتمال تعرض الأطفال حديثي الولادة لأدوية غير أفيونية متعددة من الأم NAS وقد تحتاج خطط رعاية

4. الاستخدام في المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الرئة

في المرضى الذين يعانون من احتياطي تنفسي حدودي، قد تؤدي الخصائص المثبطة للمسكنات الأفيونية إلى فشل تنفسي حاد.

5. الاستخدام في المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكبد أو الكلى

نظرًا لأن المورفين ومشتقاته يتم استقلابها في المقام الأول في الكبد، فقد يكون استخدامها في المرضى الذين يعانون من غيبوبة ما قبل الكبد موضع تساؤل. يطول عمر النصف لدى المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى، وقد يتراكم المورفين ومستقلبه النشط الجلوكوكورونيد؛ وغالبًا ما يمكن تقليل الجرعة لدى هؤلاء المرضى.

6. الاستخدام في المرضى الذين يعانون من أمراض الغدد الصماء

قد يعاني المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الكظرية (مرض أديسون) وأولئك الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية (الوذمة المخاطية) من استجابات مطولة ومبالغ فيها للمواد الأفيونية

تفاعلات الأدوية

نظرًا لأن المرضى المصابين بأمراض خطيرة أو الذين يخضعون للعلاج في المستشفيات قد يحتاجون إلى عدد كبير من الأدوية، فهناك دائمًا احتمال حدوث تفاعلات دوائية عند تناول مسكنات الألم الأفيونية. يسرد الجدول 5-31 بعض هذه التفاعلات الدوائية وأسباب عدم الجمع بين الأدوية المذكورة والمواد الأفيونية

الجدول 5-31

تفاعلات الأدوية الأفيونية

Drug Group	Interaction with Opioids
Sedative-hypnotics	Increased central nervous system depression, particularly respiratory depression.
Antipsychotic agents	Increased sedation. Variable effects on respiratory depression. Accentuation of cardiovascular effects (antimuscarinic and blocking actions).
Monoamine oxidase inhibitors	Relative contraindication to all opioid analgesics and antitussives because of the high incidence of hyperpyrexia; hypertension also has been reported.

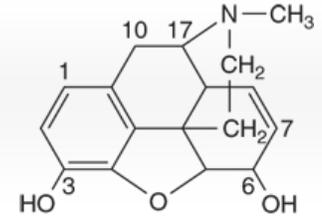
SPECIFIC AGENTS

يصف القسم التالي أهم المسكنات الأفيونية وأكثرها استخدامًا، إلى جانب السمات المميزة لكل دواء على حدة. يتم تقديم البيانات حول الجرعات التي تعادل تقريبًا 10 ملغ من المورفين العضلي، والفعالية عن طريق الفم مقابل الحقن، ومدة التسكين، والنشاط الداخلي (أقصى فعالية) في الجدول 2-31.

STRONG AGONISTS

فينانثرينات

المورفين والهيدرومورفون والأوكسيمورفون هي عقاقير قوية مفيدة في علاج الألم الشديد. وقد تم وصف هذه العوامل النموذجية بالتفصيل أعلاه.



Morphine

الهيروين (ديامورفين، داياسيتيل مورفين) قوي وسريع المفعول، لكن استخدامه محظور في الولايات المتحدة وكندا. ولم تدعم الدراسات المزدوجة التعمية الادعاء بأن الهيروين أكثر فعالية من المورفين في تخفيف الألم الشديد، على الأقل عند إعطائه عن طريق الحقن العضلي.

فينيل هبتيلامينات

لقد شهد الميثادون انتعاشًا كبيرًا باعتباره مسكنًا قويًا ومفيدًا سريريًا. يمكن تناوله عن طريق الفم أو الوريد أو تحت الجلد أو المستقيم. يتم امتصاصه جيدًا من الجهاز الهضمي، وتوافره البيولوجي، على الرغم من تباينه، يتجاوز بكثير توافر المورفين عن طريق الفم.

ميثادون أيضًا حجب مستقبلات L و D فحسب، بل يمكن لمزيجه الراسيمي من متزامرات μ لا يعد الميثادون منشطًا قويًا لمستقبلات وناقلات إعادة امتصاص أحادي الأمين. قد تساعد خصائص مستقبلات غير الأفيون هذه في تفسير قدرته على تخفيف الألم NMDA الصعب العلاج (الألم العصبي وآلام السرطان)، وخاصة عندما تفشل تجربة سابقة للمورفين. في هذا الصدد، عندما تتطور تحمل، المسكنات أو الآثار الجانبية التي لا نطاق مع استخدام جرعات متزايدة من المورفين أو الهيدرومورفون في آلام السرطان التدريجية فإن "تناوب الأفيون" مع الميثادون يوفر تسكينًا أفضل بنسبة 10-20٪ من الجرعة اليومية المكافئة للمورفين. وعلى النقيض من استخدامه في قمع أعراض الانسحاب من الأفيون، فإن استخدام الميثادون كمسكن للألم يتطلب عادةً تناوله على فترات أكثر تكرارًا (على سبيل المثال، 8 ساعات). ومع ذلك، نظرًا للتغير الشديد في الحركية الدوائية للميثادون وطول عمر النصف (حوالي 25-52 ساعة)، يجب مراقبة فترة الإعطاء الأولية (مرحلة التحميل) عن كثب لتجنب الآثار الضارة المحتملة، وخاصة اكتئاب الجهاز التنفسي في الكبد، فقد ارتبط تثبيط مساره الأيضي أو خلل وظائف CYP2B6 و CYP3A4 نظرًا لأن الميثادون يتم استقلابه بواسطة أشكال QT. الكبد أيضًا بتأثيرات الجرعة الزائدة، بما في ذلك اكتئاب الجهاز التنفسي أو عدم انتظام ضربات القلب المستند إلى فترة

لقد تم استخدام الميثادون على نطاق واسع في علاج اضطرابات تعاطي المواد الأفيونية. تتطور القدرة على التحمل والاعتماد الجسدي بشكل أبطل مع الميثادون مقارنة بالمورفين. غالبًا ما تكون علامات وأعراض الانسحاب التي تحدث بعد التوقف المفاجئ عن تناول الميثادون أخف، وإن كانت أطول، من تلك التي تحدث مع المورفين. في كثير من الحالات، تجعل هذه الخصائص الميثادون دواءً مفيدًا لإزالة السموم والحفاظ على اضطراب تعاطي المواد الأفيونية المتكرر المزمن.

لإزالة السموم من شخص لا يعتمد على الهيرو، يتم إعطاء جرعات منخفضة من الميثادون (5-10 ملغ عن طريق الفم) مرتين أو ثلاث مرات يوميًا لمدة 2 أو 3 أيام لتقليل متلازمة الانسحاب اللاحقة.

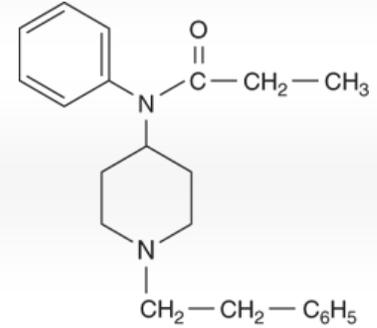
في العلاج الصيانة لمدمني الأفيون المتكرر، قد يتم إنتاج تحمل متعمد لجرعة 50-100 ملغ/يوم من الميثادون عن طريق الفم؛ في هذه الحالة، يتم تقليل الرغبة الشديدة في الأفيون ويكون هناك تحمل متبادل للهيروين للحد من التأثيرات المعززة للإدمان للهيروين. أحد الأسباب المنطقية لبرامج الصيانة هو أن منع التعزيز الذي يتم الحصول عليه من المواد الأفيونية غير المشروعة يزيل الدافع للحصول عليها، وبالتالي الحد من النشاط الإجرامي وجعل المستخدم أكثر قابلية للعلاج النفسي والتأهيلي. الأساس الدوائي لاستخدام الميثادون في برامج الصيانة سليم، والأساس الاجتماعي عقلائي.

وقد تم التشكيك في إعطاء الميثادون في نفس الوقت لمدمني الهيروين المعروفين بأنهم من المعتدين بسبب زيادة خطر الوفاة بسبب الجرعة الزائدة نتيجة توقف التنفس. ومع زيادة عدد المرضى الذين وصف لهم الميثادون لعلاج الألم المستمر، زادت أيضًا حالات الجرعة الزائدة العرضية والمضاعفات المرتبطة باكتئاب الجهاز التنفسي. تلعب التغيرات في استقلاب الميثادون، وارتباط البروتين μ والتوزيع، وتحويل جرعة الأفيون غير الخطي دورًا في الأحداث السلبية. وقد وجد أن البوبرينورفين، وهو ناهض جزئي لمستقبلات ذات خصائص طويلة الأمد، فعال في برامج إزالة السموم من الأفيون والصيانة ويرتبط بانخفاض خطر الوفيات بسبب الجرعة الزائدة لزيادة إمكانية وصول الأشخاص المصابين باضطراب استخدام الأفيون، في الولايات المتحدة، يمكن للمزود الحاصل على ترخيص إدارة مكافحة المخدرات للمواد الخاضعة للرقابة أن يصف البوبرينورفين لعلاج اضطراب استخدام الأفيون.

مع زيادة إمكانية الوصول إلى منتجات القنب وتقنياتها في العديد من الولايات في الولايات المتحدة، اقترح بعض المسؤولين استخدام القنب كعلاج لاضطراب استخدام المواد الأفيونية أو لتسهيل تقليل تناول المواد الأفيونية. ومع ذلك، لا يوجد دليل قوي يدعم هذه المقترحات.

فينيل بيبيديينات

الفنتانيل هو أحد أكثر المواد الأفيونية الاصطناعية استخدامًا. وتضم المجموعة الفرعية للفنتانيل الآن السوفنتانيل والألفنتانيل والريميفنتانيل بالإضافة إلى المركب الأصلي الفنتانيل. ويستخدم نظير قوي للغاية، وهو الكارفنتانيل، في الطب البيطري لتخدير الثدييات الكبيرة، مثل الأفيال. وكان غش الهيروين المباع في الشوارع وحبوب مسكنات الألم المقلدة بالفنتانيل أو الكارفنتانيل أو المواد الاصطناعية ذات الصلة مسؤولاً عن زيادة كبيرة في حالات الجرعات الزائدة غير المقصودة والوفيات.



Fentanyl

تختلف هذه المواد الأفيونية بين مركبات الفينيل بييريدين بشكل رئيسي في قوتها وتوزيعها البيولوجي. فالسوفنتانيل أقوى من الفنتانيل بخمس إلى سبع مرات. والكارفنتانيل أقوى من الفنتانيل بحوالي مائة مرة. والألفنتانيل أقل قوة بشكل كبير من الفنتانيل ولكنه يعمل بسرعة أكبر وله مدة عمل أقصر بشكل ملحوظ. ويتم استقلاب الريميفنتانيل بسرعة كبيرة عن طريق الدم وإسترازات الأنسجة غير المحددة، مما يجعل نصف عمره الحركي الدوائي والديناميكي الدوائي قصيرًا للغاية. وهذه الخصائص مفيدة عندما تستخدم هذه المركبات في ممارسة التخدير. وعلى الرغم من أن الفنتانيل هو الآن المسكن السائد في فئة الفينيل بييريدين، إلا أن الميبيريدين لا يزال يستخدم. وهذا الأفيون الأقدم له تأثيرات مضادة للمسكارين بشكل كبير، والتي قد تكون موانعًا إذا كان تسرع القلب يمثل مشكلة. كما ورد أن الميبيريدين له تأثير سلبي على التقلص العضلي للقلب. بالإضافة إلى ذلك، فإن هذا الدواء لديه القدرة على التسبب في نوبات. صرع ثانوية نتيجة لتراكم نواتج أيضه، نورميبيريدين، في المرضى الذين يتلقون جرعات عالية أو يعانون من الفشل الكلوي المتزامن. ونظرًا لهذا الملف غير المرغوب فيه، فإن استخدام الميبيريدين كمسكن أولي أصبح نادرًا بشكل متزايد.

مورفينان

وتثبيط إعادة امتصاص، وκ وδ وμ ليفورفانول هو مسكن أفيوني صناعي يشبه المورفين بشكل وثيق وله تأثيرات منبهة للأفيونيات وNMDA السيروتونين والنورأدرينالين، وخصائص مضادة لمستقبلات

MILD TO MODERATE AGONISTS

فينانثرينات

مقارنة بالمورفين وغالبًا ما يكون لهم آثار μopioid الكودايين والديهيدروكودين والهيدروكودون لديهم قدرة ارتباط أقل بمستقبلات. سلبيهة تحد من الجرعة القصوى التي يمكن تحملها عندما يحاول المرء تحقيق مسكنات للألم مماثلة لتلك التي يوفرها المورفين.

إن الأوكسيكودون أكثر فعالية، ويُوصف بمفرده بجرعات أعلى في أشكال ذات إطلاق فوري أو ذات إطلاق متحكم لعلاج الآلام المتوسطة إلى الشديدة. وتُعد تركيبات الهيدروكودون أو الأوكسيكودون مع الأستامينوفين التركيبات السائدة للمسكنات التي تُؤخذ عن طريق الفم في الولايات المتحدة لعلاج الآلام الخفيفة إلى المتوسطة. ولأن كل قرص ذي إطلاق متحكم من الأوكسيكودون يحتوي على كمية كبيرة من الأوكسيكودون للسماح بتأثير مطول، فقد قام أولئك الذين يعتزمون إساءة استخدام التركيبة القديمة، باستخراج أقراص مسحوقة وحقن جرعات عالية، مما أدى إلى إساءة الاستخدام وإمكانية حدوث جرعة زائدة مميتة. وفي عام 2010 وافقت إدارة الغذاء والدواء على تركيبة جديدة من الشكل ذي الإطلاق المتحكم من الأوكسيكودون والتي يُقال إنها تمنع الأقراص من التقطيع أو الكسر أو المضغ أو السحق أو إذابتها لإطلاق المزيد من الأوكسيكودون. ومن المأمول أن تؤدي هذه التركيبة الجديدة إلى تقليل إساءة الاستخدام عن طريق الاستنشاق أو الحقن. تطلب إدارة الغذاء والدواء الآن استراتيجية لتقييم المخاطر والتخفيف منها والتي ستشمل إصدار دليل دوائي للمرضى ومتطلبًا لتثقيف الطبيب بشأن الاستخدام المناسب لمسكنات الأفيون في علاج (REMS)

:الألم. (انظر المربع

تثقيف الأطباء الذين يصفون المواد الأفيونية

فينيل هبتيلامينات

إن البروبوكسيفين يشبه كيميائياً الميثادون ولكنه يتمتع بنشاط مسكن منخفض للغاية. وفعالته المنخفضة تجعله غير مناسب، حتى عند استخدامه مع الأسبرين، لعلاج الآلام الشديدة. وقد أدى ارتفاع معدل الوفيات المرتبطة باستخدامه وإساءة استخدامه إلى سحبه من الأسواق في الولايات المتحدة

فينيل بيبيريدينات

لا يستخدم الديفينوكسيلات ومستقلبه، الديفينوكسين، لتسكين الآلام بل لعلاج الإسهال. وقد تم تحديد الحد الأدنى للسيطرة عليهما الديفينوكسين مدرج في الجدول الرابع أو الخامس، حسب التركيبة؛ الديفينوكسيلات مدرج في الجدول الخامس؛ انظر الغلاف الأمامي (الداخلي) لأن احتمال إساءة استخدامهما بعيد. وتحد قابلية المركبات الضعيفة للذوبان من استخدامها للحقن الوريدي. وباعتبارها أدوية مضادة للإسهال، يتم استخدامها مع الأتروبيين. ويضاف الأتروبيين بتركيز منخفض للغاية بحيث لا يكون له تأثير مضاد للإسهال بشكل كبير ولكن من المفترض أن يقلل ذلك من احتمال إساءة الاستخدام

اللوبراميد هو مشتق من الفينيل بيبيريدين يستخدم للسيطرة على الإسهال. ونظرًا لتأثيره على مستقبلات الأفيونيات الطرفية وعدم تأثيره على مستقبلات الجهاز العصبي المركزي، فإن التحقيقات جارية لمعرفة ما إذا كان يمكن أن يكون مسكنًا فعالاً. ويُعتبر احتمال إساءة استخدامه منخفضًا للغاية بسبب وصوله المحدود إلى الدماغ. وبالتالي فهو متاح بدون وصفة طبية

الجرعة المعتادة مع كل هذه الأدوية المضادة للإسهال هي قرصين في البداية ثم قرص واحد بعد كل براز إسهالي

OPIOIDS WITH MIXED RECEPTOR ACTIONS

يمكن استخدام المنشطات الجزئية في الحالات التي قد يستفيد فيها المرضى من ملف الدواء مقارنة بالمنشطات الكاملة. على سبيل المثال، المرضى الذين يجدون أن المنشطات الكاملة "قوية" للغاية وبالتالي يفضلون المنشطات الجزئية. يجب توخي الحذر عند إعطاء أي منشط جزئي أو دواء له تأثيرات مستقبلات أفيونية مختلطة للمرضى الذين يتلقون منشطات أفيونية نقية بسبب عدم القدرة على التنبؤ بتأثيرات كلا العقارين؛ قد يؤدي ذلك إلى انخفاض في التسكين أو حدوث متلازمة الامتناع المتفجرة.

فينانثرينات

نشاط جوهرى) μ كما ذكرنا أعلاه، فإن البوبرينورفين هو مشتق قوي وطويل المفعول من الفينانثرين وهو منشط جزئي لمستقبلات وبالتالي يشار إليه باسم مضاد مختلط. وعلى الرغم من استخدام البوبرينورفين كمسكن للألم، إلا δ و κ (منخفض) ومضاد لمستقبلات مستقبل اليتيم. وما إذا كانت هذه $ORL1$ الأكثر قوة مثل المورفين. يرتبط البوبرينورفين أيضًا بـ μ أنه يمكن أن يعاكس عمل منشطات المعارضة قيد الدراسة. ويفضل الإعطاء عن طريق الطريق تحت اللسان لتجنب تأثير μ الخاصة تشارك أيضًا في وظيفة مستقبل وهذه الخاصية تجعل تأثيراته مقاومة μ . المرور الأول الكبير. ويرجع طول مدة عمل البوبرينورفين إلى انفصاله البطيء عن مستقبلات لعكس تأثير النالوكسون. تمت الموافقة على البوبرينورفين من قبل إدارة الغذاء والدواء في عام 2002 لإدارة الاعتماد على المواد الأفيونية، وتشير الدراسات إلى أنه فعال مثل الميثادون لإدارة انسحاب المواد الأفيونية وإزالة السموم في البرامج التي تشمل الاستشارة، والدعم النفسي الاجتماعي والتوجيه من قبل الأطباء المؤهلين بموجب قانون علاج إدمان المخدرات. في الولايات المتحدة الأمريكية والتدريب لوصف البوبرينورفين قانونيًا للإدمان. على النقيض (DEA) كانت هناك حاجة إلى إعفاء خاص من إدارة مكافحة المخدرات μ opioid من الميثادون، يؤدي تناول جرعات عالية من البوبرينورفين إلى

إن عقار البوبرينورفين له تأثير مضاد، مما يحد من خصائصه المسكنة وكبت الجهاز التنفسي. ومع ذلك، فإن تركيبات البوبرينورفين لا تزال قادرة على التسبب في كبت تنفسي خطير والوفاة، وخاصة عند استخلاصها بحقنها عن طريق الوريد مع البنزوديازيبينات أو استخدامها مع مثبطات الجهاز العصبي المركزي الأخرى (أي المهدئات أو مضادات الدهون أو الكحول). كما يتوفر البوبرينورفين ممزوجًا بالنالوكسون، وهو مضاد نقي للمستقبلات الأفيونية (مثل سبونكسون)، للمساعدة في منع تحويله إلى الاستخدام الوريدي غير المشروع. كما يتوفر مستحضر رقعة جلدية بطيئة الإطلاق تطلق الدواء على مدى فترة أسبوع واحد (بوترانس). كما وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على قضيب البوبرينورفين المزروع (بريوفين) والذي يستمر لمدة 6 أشهر ويهدف إلى ردع الاستخدام الخاطيء. وقد تم الإبلاغ عن تأثيرات نفسية مقلدة، مع الهلوسة والكوابيس والقلق، بعد استخدام العقاقير ذات التأثيرات المضادة المختلطة

قد يكون التعامل مع الألم الحاد بعد الجراحة أمرًا صعبًا بالنسبة للمريض الذي يتناول عقار البوبرينورفين بشكل مزمن، حيث أن تقاربه العالي لمستقبلات الأفيونيات قد يجعل منبهات الأفيونيات المستخدمة بشكل شائع غير فعالة في إدارة الألم. التوصية الحالية لهؤلاء المرضى هي الاستمرار في تناول عقار البوبرينورفين واستخدام الوسائل غير الأفيونية إلى أقصى حد مع تثقيف المرضى بشأن التوقعات. في حالات معينة حيث من المتوقع أن يؤدي التدخل الجراحي إلى آلام شديدة بعد الجراحة لا يمكن إدارتها باستخدام عقار البوبرينورفين المستمر، قد يكون من المستحسن تقليل الجرعة تحت الإشراف قبل الجراحة ولكن نادرًا ما يجب إيقافها. قد تكون

هناك حاجة إلى جرعات أعلى من المواد الأفيونية في المواقف التي يكون فيها الألم شديدًا ولا تتوفر تقنيات التخدير الإقليمي المتزامنة (حصار الأعصاب). يحتاج المرضى إلى مراقبة لخطر الانتكاس ومن الأفضل متابعتهم عن كثب من قبل أخصائي أو مستشار في طب الإدمان.

لقد ظهر الكراتوم، وهو مستخلص من أوراق نبات ميتراجينا سبسيوزا، للعامّة مع العديد من الادعاءات بفعاليتها في تقليل جرعات الأفيون أو العلاج ببدائل الأفيون. وعلى الرغم من أن الأبحاث السريرية المحدودة للغاية حول قلويدات مكوناته، ميتراجينين فقد ارتبطت العديد من التأثيرات والأضرار، μ و7هيدروكسي ميتراجينين، تشير إلى أنها يمكن أن تعمل كمنشطات جزئية لمستقبلات الأخرى بالكراتوم (التسمم البكتيري بالسالمونيليا، والهلوسة، والنوبات، والغيبوبة، والوفاة). ونظرًا لعدم وجود فائدة مثبتة وتقارير متزايدة عن الضرر، لا يُعتبر الكراتوم آمنًا أو فعالًا. ومع ذلك، قد تكشف الدراسات الإضافية حول الكراتوم عن رؤى آلية مهمة مفيدة لتطوير علاجات مستقبلية.

البنزازوسين (بنزومورفان) والنالوفين من الأمثلة الأخرى على المسكنات الأفيونية ذات خصائص مضادة مختلطة. النالوفين هو منشط قوي لمستقبلات الكاتا ومضاد جزئي لمستقبلات الماكرو؛ يتم إعطاؤه عن طريق الحقن. عند الجرعات العالية يبدو أن هناك سقمًا محدودًا - لم يُلاحظ مع المورفين - للتأثير المثبط للجهاز التنفسي. لسوء الحظ، عندما يحدث تثبيط الجهاز التنفسي، فقد يكون مقاومًا نسبيًا لعكس تأثير النالوكسون بسبب تقاربه الأكبر مع المستقبلات مقارنة بالنالوكسون. النالوفين متساوي في القوة مع المورفين في تسكين الآلام، ويمكن أن يكون فعالًا في بعض الأحيان في علاج الحكمة الناجمة عن المواد الأفيونية وغير الأفيونية عند تناول جرعات أقل.

مورفينان

ينتج بوتورفانول مسكنات للألم تعادل النالوفين، ولكن يبدو أنه ينتج المزيد من التخدير عند جرعات مسكنة متساوية. ويعتبر μ بشكل أساسي. ومع ذلك، قد يعمل أيضًا كمنشط جزئي أو مضاد لمستقبلات K بوتورفانول منشطًا لمستقبلات

البنزومورفانات

أو منبه جزئي. وهو أقدم عامل مختلط متاح. ويمكن μ مع خصائص ضعيفة مضادة لمستقبلات K البنزازوسين هو منبه لمستقبلات. استخدامه عن طريق الفم أو عن طريق الحقن. ومع ذلك، نظرًا لخصائصه المهيجة، لا ينصح بحقن البنزازوسين تحت الجلد.

MISCELLANEOUS

الترامادول هو مسكن للألم يعمل مركزيًا، وتعتمد آلية عمله أيضًا على قدرة الدواء الأصلي ومستقبلاته على منع إعادة امتصاص السيروتونين والنورادرينالين. ولأن تأثيره المسكن لا يقاومه إلا النالوكسون بشكل ضعيف، فمن المعتقد أنه يعتمد بدرجة أقل على لتحقيق النشاط العلاجي. الجرعة الموصى بها هي 50-100 مجم عن طريق الفم أربع مرات μ ارتباطه المنخفض الألفة بمستقبلات

تشمل السمية CYP2D6 يومياً؛ ومع ذلك، فإن تركيزه الجهازي وتأثيره المسكن يعتمدان على أيضا المتغير حسب تعدد أشكال الارتباط بالنوبات؛ يُمنع استخدام الدواء نسبياً في المرضى الذين لديهم تاريخ من الصرع وللاستخدام مع أدوية أخرى تخفض من عتبة النوبات. وهناك خطر خطير آخر وهو تطور متلازمة السيروتونين، وخاصة إذا تم إعطاء مضادات الاكتئاب من نوع مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية (انظر الفصل 16). تشمل الآثار الجانبية الأخرى الغثيان والدوار، ولكن هذه الأعراض تخف عادة بعد عدة أيام من العلاج. ولم يتم الإبلاغ حتى الآن عن أي آثار سريرية مهمة على الجهاز التنفسي أو الجهاز القلبي الوعائي عند فقد تم اعتبار، استخدامه كعلاج وحيد. ونظراً لحقيقة أن التأثير المسكن للترامادول مستقل إلى حد كبير عن تأثير مستقبلات الترامادول كمكلاً في علاج الألم العصبي؛ ومع ذلك، فإن هذا يعتمد على دراسات منخفضة الجودة وقصيرة المدة

تابنتادول هو مسكن للألم ذو تقارب متواضع لمستقبلات الأفيونات وتأثير مثبط كبير لإعادة امتصاص النورإبينفرين. في النماذج الحيوانية، تم تقليل تأثيراته المسكنة بشكل معتدل فقط بواسطة النالوكسون ولكن تم تقليلها بشدة بواسطة مضاد مستقبلات ألفا 2 أقوى من ارتباطه بالترامادول، في حين كان ارتباطه (انظر الفصل 6، NET) الأدرينالية. علاوة على ذلك، كان ارتباطه بناقل النورإبينفرين أقل من ارتباطه بالترامادول. تمت الموافقة على تابنتادول في عام 2008 وقد ثبت أنه فعال مثل (SERT) بناقل السيروتونين الأوكسيكودون في علاج الألم المتوسط إلى الشديد ولكن مع انخفاض ملف الشكاوى الهضمية مثل الغثيان. الدراسات السريرية جارية لتحديد ما إذا كان نقص المستقبلات النشطة وانخفاض خطر الإصابة بمتلازمة السيروتونين مع تابنتادول سيؤدي إلى تحسن في تسكين الآلام مع تقليل الآثار الجانبية

ANTITUSSIVES

إن المسكنات الأفيونية من بين أكثر الأدوية فعالية المتاحة لقمع السعال. وكثيراً ما يتحقق هذا التأثير بجرعات أقل من تلك اللازمة لإنتاج المسكنات. ويبدو أن المستقبلات المشاركة في التأثير المضاد للسعال تختلف عن تلك المرتبطة بالأفعال الأخرى للمواد الأفيونية. على سبيل المثال، يتم إنتاج التأثير المضاد للسعال أيضاً بواسطة متماكبات فراغية لجزيئات الأفيون التي تخلو من التأثيرات المسكنة وقابلية الإدمان (انظر أدناه)

إن الآلية الفسيولوجية للسعال معقدة، ولا يُعرف إلا القليل عن الآلية المحددة لعمل الأدوية الأفيونية المضادة للسعال. ويبدو من المرجح أن التأثيرات المركزية والظرفية تلعب دوراً

مشتقات الأفيون الأكثر استخداماً كمضادات للسعال هي ديكستروميثورفان، وكوداين، وليفوبروبوكسيفين، ونوسابين (لا يتوفر الليفوبروبوكسيفين والنوسكابين في الولايات المتحدة). ويجب استخدامهما بحذر مع المرضى الذين يتناولون مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين (انظر الجدول 31-5). وعادة ما تحتوي المستحضرات المضادة للسعال على مقشعات لتخفيف وتسهيل الإفرازات التنفسية. ومن المهم أن ننوه هنا إلى أن إدارة الغذاء والدواء حظرت استخدام الديكستروميثورفان في الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 6 سنوات بسبب التقارير المتزايدة عن حالات الوفاة بين الأطفال الصغار الذين يتناولون الديكستروميثورفان في تركيبات

من أدوية "البرد/السعال" المتاحة دون وصفة طبية. وعلاوة على ذلك، ونظراً للاختلافات في عملية التمثيل الغذائي للكوداين، فإن استخدامه لأي غرض من الأغراض لدى الأطفال الصغار يخضع لإعادة النظر.

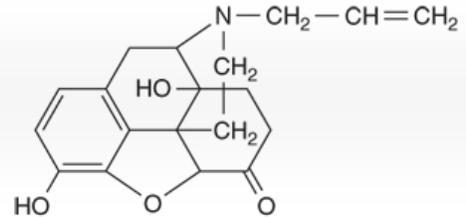
ديكستروميثورفان هو ممتاكب استريوي تمايل الدوران لمشتق ميثيلي من الليفورفانول. يُقال إنه خالٍ من الخصائص المسببة للإدمان ويسبب إمساكاً أقل من الكوداين. الجرعة المعتادة المضادة للسعال هي 15-30 مجم ثلاث أو أربع مرات يوميًا. وهو متوفر في العديد من المنتجات التي لا تحتاج إلى وصفة طبية. كما وجد أن ديكستروميثورفان يعزز التأثير المسكن للمورفين وربما ناهضات الأخرى. ومع ذلك، فقد تم الإبلاغ عن إساءة استخدام شكله النقي (المسحوق) مما يؤدي إلى آثار جانبية خطيرة بما في ذلك مستقبلات ذلك الوفاة.

كما ذكرنا، فإن الكوديين له تأثير مضاد للسعال عند تناول جرعات أقل من الجرعات المطلوبة لتسكين الآلام. وبالتالي، فإن 15 مجم عادة ما تكون كافية لتخفيف السعال.

ليفوبروكسيفين هو ممتاكب استريو لمنشط الأفيون الضعيف ديكستروبروبوكسيفين. وهو خالٍ من التأثيرات الأفيونية، على الرغم من وصف التخدير كأثر جانبي. الجرعة المعتادة المضادة للسعال هي 50-100 مجم كل 4 ساعات.

THE OPIOID ANTAGONISTS

N17 الأذوية المضادة للأفيون النقية نالوكسون، نالتريكسون، ونالميفين هي مشتقات المورفين مع بدائل أكبر في موضع تتمتع هذه العوامل بتقارب مرتفع نسبيًا لمواقع ربط الأفيونيات. ولديها تقارب أقل للمستقبلات الأخرى ولكنها يمكن أن تعكس أيضًا δ و κ مستقبلات



Naloxone

حركية الدواء

يُعطى عقار النالوكسون عادةً عن طريق الحقن وله مدة تأثير قصيرة (1-2 ساعة) عند إعطائه بهذه الطريقة. يتم التصرف الأيضي بشكل أساسي عن طريق اقتران الجلوكورونيد مثل الأفيونيات المحفزة ذات المجموعات الهيدروكسيلية الحرة. يمتص عقار النالتريكسون جيدًا بعد تناوله عن طريق الفم ولكنه قد يخضع لاستقلاب أولي سريع. يبلغ عمر النصف له 10 ساعات، وتمنع جرعة

فموية واحدة تبلغ 100 مجم تأثيرات الهيروين المحقون لمدة تصل إلى 48 ساعة. نالميفين، أحدث هذه العوامل، مشتق من النالتريكسون ولكنه متاح للإعطاء عن طريق الوريد فقط. مثل النالوكسون، يستخدم نالميفين لعلاج جرعة زائدة من الأفيونيات ولكن عمره النصفي أطول (8-10 ساعات)

الديناميكية الدوائية

عند إعطائها في غياب عقار منشط، تكون هذه المضادات الحيوية خاملة تقريبًا عند الجرعات التي تنتج عداءً واضحًا لتأثيرات الأفيون المنشط.

عند إعطائه عن طريق الوريد لمريض عولج بالمورفين، يعمل المضاد على عكس التأثيرات الأفيونية بشكل كامل ودراماتيكي في غضون دقائق. في الأفراد الذين يعانون من اكتئاب حاد بسبب جرعة زائدة من الأفيون، يعمل المضاد بشكل فعال على تطبيع التنفس 1-3 ومستوى الوعي وحجم حدقة العين ونشاط الأمعاء والوعي بالألم. في الأشخاص المعتمدين الذين يبذلون طبيعيين أثناء تناول الأفيونات، يتسبب النالوكسون أو النالتريكسون بشكل فوري تقريبًا في حدوث متلازمة الامتناع. لا يوجد تسامح مع التأثير المضاد لهذه العوامل، كما أن الانسحاب بعد الإعطاء المزمن لا يؤدي إلى حدوث متلازمة الامتناع.

الاستخدام السريري

النالوكسون هو مضاد نقي ويفضل على عوامل المضاد الضعيفة القديمة التي كانت تستخدم في المقام الأول كمضادات، على سبيل المثال، النالورفين والليفالورفان.

الاستخدام الرئيسي للنالوكسون هو في علاج جرعة زائدة حادة من المواد الأفيونية (انظر أيضًا الفصل 58). من المهم جدًا أن نضع في الاعتبار المدة القصيرة نسبيًا لتأثير النالوكسون، لأن المريض المصاب بالاكتئاب الشديد قد يتعافى بعد جرعة واحدة من النالوكسون ويبدو طبيعيًا، ثم ينتكس ويدخل في غيبوبة بعد 1-2 ساعة.

الجرعة الأولية المعتادة من عقار النالوكسون هي 01-04 مجم عن طريق الوريد لعلاج الاكتئاب التنفسي والجهاز العصبي المركزي المهدد للحياة. ويتم العلاج بالجرعة المستمرة من نفس العقار، 04-08 مجم عن طريق الوريد، وتكرارها حسب الحاجة - أو يتم تقديمها كحقن متواصل في ظل ظروف مراقبة. وقد تطلب الأمر جرعات متعددة من عقار النالوكسون تزيد عن 08 مجم لكل جرعة لعكس الاكتئاب التنفسي الناجم عن جرعة زائدة من الفنتانيل غير المشروع ونظائره. عند استخدام عقار النالوكسون في حديثي الولادة المصابين باكتئاب شديد بسبب المواد الأفيونية، من المهم البدء بجرعات تتراوح من 5 إلى 10 ميكروجرام/كجم والنظر في جرعة ثانية تصل إلى 25 ميكروجرام/كجم في حالة عدم ملاحظة أي استجابة.

إن جرعة النالوكسون المنخفضة (004 ملغ) تلعب دورًا متزايدًا في علاج الآثار الجانبية المرتبطة عادةً بالمواد الأفيونية الوريدية أو فوق الجافية. غالبًا ما يمكن للمعايرة الدقيقة لجرعة النالوكسون أن تقضي على الحكمة والغثيان والقيء مع الحفاظ على المسكنات لهذا الغرض، وافقت إدارة الغذاء والدواء على النالوكسون عن طريق الفم، ونظائر معدلة من النالوكسون والنالتريكسون. تشمل

النظائر بروميد ميثيل نالتريكسون ونالديميدين لعلاج الإمساك لدى المرضى الذين يعانون من الإمساك الناجم عن المواد الأفيونية مع آلام مزمنة غير سرطانية وأمراض متقدمة في أحدث مرحلة - ونالوكسيغول ونالديميدين وألفيموبان لعلاج الانسداد المعوي (OIC) بعد جراحة استئصال الأمعاء. يحتوي ميثيل نالتريكسون على أمين رباعي يمنعه من عبور حاجز الدم في الدماغ. نالوكسيغول هو نالوكسون مركب من البولي إيثيلين جلايكول، والذي يحد من اختراقه للجهاز العصبي المركزي ويخفف من الإمساك من خلال تثبيط مستقبلات الماكرو الطرفية. يعتبر نالديميدين وألفيموبان من مضادات مستقبلات الماكرو الطرفية. الآلية الرئيسية للتأثير العلاجي الانتقائي لهذه العوامل هي تثبيط مستقبلات الماكرو الطرفية المعوية مع الحد الأدنى من اختراق الجهاز العصبي المركزي.

ونظراً لطول مدة تأثيره، فقد تم اقتراح عقار النالتريكسون كعقار صيانة للمدمنين في برامج العلاج. حيث تعمل جرعة واحدة تُعطى في أيام متبادلة على منع كل تأثيرات جرعة الهيروين تقريباً. وفي الآونة الأخيرة، تم تطوير تركيبة مؤقتة من عقار النالتريكسون توفر إطلاقاً ممتداً على مدى أسابيع إلى أشهر. وهناك أدلة على أن عقار النالتريكسون يقلل من الرغبة الشديدة في تناول الكحول لدى مدمني الكحول المزمنين من خلال زيادة إطلاق بيتا إندورفين الأساسي، وقد وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء لهذا الغرض (انظر الفصل 23) كما يسهل عقار النالتريكسون الامتناع عن النيكوتين (تدخين السجائر) مع تقليل اكتساب الوزن. والواقع أن الجمع بين عقار النالتريكسون وعقار بوبروبيون (الفصل 16) قد يوفر أيضاً استراتيجية فعالة ومتآزرة لفقدان الوزن.

يمكن تحقيق التحصين السلبي باستخدام الأجسام المضادة إما باستخدام الغلوبولينات المناعية الحيوانية أو البشرية بدرجات متفاوتة من النقاء. وقد تحتوي هذه الأجسام على مستويات عالية نسبياً من الأجسام المضادة الموجهة ضد مستضد معين أو، كما هو الحال بالنسبة للغلوبولينات المناعية المجمعة، قد تحتوي ببساطة على أجسام مضادة موجودة في معظم السكان. التحصين السلبي مفيد لـ الأفراد غير القادرين على تكوين أجسام مضادة (على سبيل المثال، نقص غاماغلوبولين الدم الخلقي)؛ (2) الوقاية من المرض عندما (1) لا يسمح الوقت بالتحصين النشط (على سبيل المثال، بعد التعرض)؛ (3) لعلاج بعض الأمراض التي يتم الوقاية منها عادةً عن طريق التحصين (على سبيل المثال، الكزاز)؛ و(4) لعلاج الحالات التي لا يتوفر فيها التحصين النشط أو يكون غير عملي (على سبيل المثال (لدغة الثعبان).

وو دي وآخرون: فعالية مستحضرات مختلفة من الجلوكوزامين لعلاج هشاشة العظام: تحليل تلوي للتجارب العشوائية مزدوجة التعمية الخاضعة للتحكم الوهمي. مجلة الممارسة السريرية الدولية 2013؛ 67:585 [PubMed: 23679910]

	receptors	gastrointestinal transit	in rehabilitation programs (methadone only)	constipation • addiction liability • convulsions
<ul style="list-style-type: none"> Hydromorphone, oxymorphone: Like morphine in efficacy, but higher potency 				
<ul style="list-style-type: none"> Meperidine: Strong agonist with anticholinergic effects 				
<ul style="list-style-type: none"> Oxycodone: Dose-dependent analgesia 				
<ul style="list-style-type: none"> Sufentanil, alfentanil, remifentanil: Like fentanyl but shorter durations of action 				
<ul style="list-style-type: none"> Carfentanil: Like fentanyl but much more potent 				
<ul style="list-style-type: none"> Codeine Hydrocodone 	Less efficacious than morphine • can antagonize strong agonists	Like strong agonists • weaker effects	Mild-moderate pain • cough (codeine)	Like strong agonists, toxicity dependent on genetic variation of metabolism
MIXED OPIOID AGONIST-ANTAGONISTS				
<ul style="list-style-type: none"> Buprenorphine 	Partial μ agonist • κ antagonist	Like strong agonists but can antagonize their effects • also reduces craving for alcohol	Moderate pain • some maintenance rehabilitation programs	Long duration of action 4–8 h • may precipitate abstinence syndrome
<ul style="list-style-type: none"> Nalbuphine 	κ Agonist • μ antagonist	Similar to buprenorphine	Moderate pain	Like buprenorphine
ANTITUSSIVES				
<ul style="list-style-type: none"> Dextromethorphan 	Poorly understood but strong and partial μ agonists are also effective antitussives	Reduces cough reflex • dextromethorphan, levopropoxyphene not analgesic	Acute debilitating cough	Duration 30–60 min • Toxicity: Minimal when taken as directed

<ul style="list-style-type: none"> • Codeine, levopropoxyphene: Similar to dextromethorphan in antitussive effect 				
OPIOID ANTAGONISTS				
<ul style="list-style-type: none"> • Naloxone 	Antagonist at μ , δ , and κ receptors	Rapidly antagonizes all opioid effects	Opioid overdose	Duration 1–2 h (may have to be repeated when treating overdose) <ul style="list-style-type: none"> • Toxicity: Precipitates abstinence syndrome in dependent users
<ul style="list-style-type: none"> • Naltrexone, nalmefene: Like naloxone but longer durations of action (10 h); naltrexone is used in maintenance programs and can block heroin effects for up to 48 h; naltrexone is also used for alcohol and nicotine dependence; when combined with bupropion, may be effective in weight-loss programs 				
<ul style="list-style-type: none"> • Alvimopan, methylnaltrexone bromide, naldemedine: Potent μ antagonists with poor entry into the central nervous system; can be used to treat 				

severe opioid-induced constipation without precipitating an abstinence syndrome				
OTHER ANALGESICS USED IN MODERATE PAIN				
• Tapentadol	Moderate μ agonist, strong NET inhibitor	Analgesia	Moderate pain	Duration 4–6 h • Toxicity: Headache; nausea and vomiting; possible dependence
• Tramadol	Mixed effects: weak μ agonist, moderate SERT inhibitor, weak NET inhibitor	Analgesia	Moderate pain • adjunct to opioids in chronic pain syndromes	Duration 4–6 h • Toxicity: Seizures • risk of serotonin syndrome
NET, norepinephrine reuptake transporter; SERT, serotonin reuptake transporter.				

تتكون المناعة السلبية من نقل المناعة إلى المضيف باستخدام منتجات مناعية جاهزة. ومن الناحية العملية، تم استخدام الغلوبولينات المناعية فقط في المناعة السلبية، لأن الإدارة السلبية للمكونات الخلوية للجهاز المناعي كانت صعبة من الناحية الفنية وترتبط بتفاعلات الطعم ضد المضيف. كما تم استخدام منتجات الجهاز المناعي الخلوي (على سبيل المثال، الإنترفيرونات) في علاج مجموعة واسعة من الأمراض الدموية والأمراض المعدية (انظر الفصل 55)



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
ANALGESIC OPIOIDS	
Alfentanil	Generic, Alfenta
Buprenorphine	Buprenex, others, Butrans (transdermal)
Butorphanol	Generic, Stadol, Stadol NS (nasal)
Codeine (sulfate or phosphate)	Generic
Fentanyl	Generic, Duragesic (transdermal); Fentanyl Buccal , Fentanyl Actiq (lozenge)
Hydromorphone	Generic, Dilaudid, others
Levomethadyl acetate	Orlaam
Morphine sulfate	
Oral, rectal, parenteral	Generic
Oral sustained-release capsules	Avinza, Kadian
Oral extended-release capsules (morphine sulfate/ naltrexone HCl)	Embeda

PASSIVE IMMUNIZATION

Wlosinska M et al: تأثير مستخلص الثوم القديم على عملية تصلب الشرايين - تجربة عشوائية مزدوجة التعمية خاضعة للتحكم للوهمي. BMC Complement Med Ther 2020;132:132. [PubMed: 32349742]

Nalbuphine	Generic, Nubain
Oxycodone	Generic, OxyContin (sustained release)
Oxymorphone	Generic, Numorphan, others
Pentazocine	Talwin
Remifentanil	Generic, Ultiva
Sufentanil	Generic, Sufenta
OTHER ANALGESICS	
Tapentadol	Nucynta
Tramadol	Generic, Ultram, others
Ziconotide	Prialt
ANALGESIC COMBINATIONS [‡]	
Codeine/acetaminophen	Generic, Tylenol with Codeine, others
Codeine/aspirin	Generic, Empirin Compound, others
Hydrocodone/acetaminophen	Generic, Norco, Vicodin, Lortab, others
Hydrocodone/ibuprofen	Vicoprofen
Oxycodone/acetaminophen	Generic, Percocet, Tylox, others
Oxycodone/aspirin	Generic, Percodan

		OPIOID ANTAGONISTS			
		Alvimopan	Entereg		
		Methylnaltrexone	Relistor		
		Naldemedine	Symproic		
		Nalmefene	Revex		
		Naloxone	Generic, Narcan		
		Naltrexone	Generic, ReVia, Depade, Vivitrol		
		ANTITUSSIVES			
		Codeine	Generic		

في حالة الألم الشديد الذي يعقب السقوط المؤلم، قد يتطلب العلاج إعطاء مسكنات أفيونية قوية عن طريق الوريد مثل المورفين أو الهيدرومورفون أو الفنتانيل؛ ومع ذلك، فإن الاستخدام المتزامن للمسكنات غير الأفيونية (مثل الكيتامين) وغيرها من استراتيجيات المسكنات غير الأفيونية المتعددة الوسائط (مضادات الالتهاب غير الستيرويدية) غالبًا ما يقلل أو يزيل متطلبات الأفيون وخطر الفشل التنفسي. ونظرًا لتاريخ انقطاع النفس الانسدادي أثناء النوم، فمن المتوقع أن يحتاج المريض إلى إعادة تقييم متكررة لكل من شدة الألم ووجود آثار جانبية محتملة قبل إعطاء جرعة إضافية من مسكن الأفيون. يمكن أن تساعد إعادة تقييم مستوى وعيه ومعدل تنفسه وتشبع الأكسجين الجزئي وغير ذلك من المعالم الحيوية في تحقيق هدف تخفيف الألم وتقليل الاكتئاب التنفسي. ينبغي تجنب الاستخدام المتزامن للعوامل المهدئة مثل البنزوديازيبينات قدر الإمكان لأنها تزيد بشكل كبير من خطر الاكتئاب التنفسي والانسداد والفشل.

REFERENCES

[PubMed: 18703474]. أنطون آر إف: عقار نالتريكسون لعلاج إدمان الكحول. مجلة الطب الإنجليزية 2008؛ 715:359

Bailly J et al: استهداف الخلايا العصبية المستجيبة للمورفين: توليد سلالة من الفئران التي تعبر عن كريكومبيناز من موضع جين: eNeuro 20207::ENEURO0433. مستقبلات الميووبيويد

Ballantyne JC et al: الاعتماد المقاوم على مسكنات الألم الأفيونية: Pain 2019160:2655. [PubMed: 31408053]

Ballantyne JC, Koob GF: نظرية التوازن الداخلي في تحمل المواد الأفيونية: Pain

2021162:2315. [PubMed: 33769368] Basbaum AI: Pain. في: Kandel ER et

al (المحررون): Principles of Neural Science، الطبعة السادسة، McGraw Hill،

2021.

Basbaum AI et al: الآليات الخلوية والجزئية للألم: Cell 2009139:267. [PubMed: 19837031]

بينيديتي سي، بريمودا إل: تاريخ الأفيون ومشتقاته. في: بينيديتي سي وآخرون (المحررون): التقدم في أبحاث وعلاج الألم، المجلد 14 دار نشر رافين، 1990

Boulos LJ: العانة الوسطى تساهم في نفور النالكسون Mu مستقبلات الأفيون: Neuropsychopharmacology 202045:247. [PubMed: 31005059]

Brummett CM et al: استخدام مستمر جديد للمواد الأفيونية بعد العمليات الجراحية البسيطة والكبرى لدى البالغين في الولايات المتحدة. JAMA Surg 2017152 :: e170504. [PubMed: 28403427]

Brust TF et al: تعمل المحفزات المتحيزة لمستقبلات الأفيون كإبازة على تثبيط الألم والحكة دون التسبب في التخدير أو اضطراب المزاج. Sci Signal 20169:ra117. [PubMed: 27899527]

كولفين إله، بول إف، هيلز تي جي. مسكنات الألم الأفيونية أثناء الجراحة - متى يكون الإفراط في تناولها كافياً؟ مراجعة للتسامح الناجم عن الأفيون وفرط الحساسية للألم. مجلة لانسييت 2019393:1558. [PubMed: 30983591]

في مستقبلات الألم، ولكن ليس في الخلايا الدبقية الصغيرة، يلقي تحمل μ كوردر جي وآخرون: فقدان إشارات مستقبلات الأفيون المورفين دون تعطيل التسكين. نات ميد 2017؛ 23: 164 [PubMed: 28092666]

دارك إي، كيفر بي إله: مستقبلات الأفيون: هل هي عوامل مسببة للإدمان؟ مجلة نات ريف نيوروسي 2018؛ 19: 499 [PubMed: 29934561]

كمسكن أفيوني آمن بدون إمكانية إساءة استخدامه في الرئيسيات، BU08028، دينج ه وآخرون: نظير أورفينول جديد Proc Natl Acad Sci USA 2016113: E5511. [PubMed: 27573832]

الاختلافات بين الجنسين في مسكنات الألم الأفيونية: النتائج السريرية والتجريبية: Fillimgim RB, Gear RW. Eur J Pain 20048:413. [PubMed: 15324773]

Gillis A et al: Critical evaluation of G protein-biased agonism at the ϵ opioid receptor. Trends Pharmacol Sci 202041:947. [PubMed: 33097283]

Gomtsian L et al: تأثيرات المورفين داخل القشرة الحزامية الأمامية للقوارض والنخاع الشوكي البطني الأوسطي تكشف عن تعديل
منفصل للصفات العاطفية والحسية للألم الحاد أو المزمن. Pain 2018;159:2512-4. [PubMed: 30086115]

Green JM, Sundman MH, Chou YH: تفاعل الخلايا الدبقية الصغيرة المستحثة بالمواد الأفيونية ينظم مكافأة المواد الأفيونية:
وتسكين الآلام والسلوك. Neurosci Biobehav Rev 2022;135:104544-4. [PubMed: 35090951]

Grim TW et al: نحو توجيه إشارات مستقبلات الأفيون لتحسين العلاجات الأفيونية. Biol Psychiatry 2020;87:15-4.
[PubMed: 31806082]

Guichard L et al: فرط الحساسية للألم الناجم عن المواد الأفيونية لدى المرضى الذين يعانون من الألم المزمن: مراجعة منهجية
للحالات المنشورة. Clin J Pain 2022;38:49-4.

Hall ES et al: مقارنة بين العلاج بالبوبرينورفين والعلاج بالميثادون لمتلازمة الامتناع عند حديثي الولادة. مجلة طب الأطفال
2016;39:170-4. [PubMed: 26703873]

Inan S, Cowan A: التأثيرات المضادة للحكة لمستقبلات الأفيون كآباء: أدلة من القوارض إلى البشر. Exp Pharmacol
2022;271:275-4.

Inui S: Nalfurafine hydrochloride لعلاج الحكة. Expert Opin Pharmacother 2012;13:1507-4. [PubMed:
22663138]

JimenezVargas NN et al: إن الإشارات الداخلية لمستقبلات الأفيون دلّتها هي آلية داخلية وهدف علاجي لتخفيف الألم الالتهابي:
Proc Natl Acad Sci USA 2020;117:15281-4. [PubMed: 32546520]

JiménezVargas NN et al: ناهض ينشط مستقبلات الأفيون في البيئات الدقيقة الحمضية يثبط آلام التهاب القولون دون آثار
جانبيهة. الأمعاء. 2022;71:695-4. [PubMed: 33785555]

جولي في وآخرون: فرط الحساسية بعد الجراحة الناجم عن الريميفنتانيل والوقاية منه باستخدام جرعة صغيرة من الكيتامين. التخدير
2005;147:103-4. [PubMed:
15983467]

Pain 2002؛ كالسو وآخرون: لا ألم، لا مكسب: التميز السريري والدقة العلمية - الدروس المستفادة من المورفين المحفز بالأدوية
98: 269. [PubMed: 12127028]

Kharasch ED et al: يحدد تركيزات البلازما، والتصفية، والتمثيل الغذائي CYP2B6 علم الأدوية الجينية للميثادون: تعدد أشكال
123:1142؛2015. التخدير. [PubMed: 26389554]

كيم جيه إيه وآخرون: إن عملية البلعمة الذاتية للمستقبلات المستحثة بالمورفين في فأر نوكن جديد تقلل من التسامح والاعتماد
Curr Biol 200818:129؛. [PubMed:
18207746]

Krebs EE et al: تأثير الأدوية الأفيونية وغير الأفيونية على الوظيفة المرتبطة بالألم لدى المرضى الذين يعانون من آلام الظهر
تأثير الأدوية الأفيونية وغير الأفيونية على الوظيفة المرتبطة بالألم لدى المرضى الذين يعانون من آلام الظهر
JAMA 2018872 :319 ؛. [PubMed:
29509867]

Kreutzwiser D, Tawfic QA: في علاج الألم NMDA توسيع دور مضادات مستقبلات: CNS Drugs 201933:347؛.
[PubMed: 30826987]

هدف ذو إمكانات علاجية واسعة: FQ لامبرت دي جي: مستقبلات نوسيسيببتين/أورفانين
Nat Rev Drug Discov 20087:694؛.
[PubMed: 18670432]

لينارد إن آر وآخرون: غياب تفضيل المكان المشروط أو إعادة التعيين باستخدام ربيطات ثنائية التكافؤ تحتوي على ناهضات
مستقبلات الأفيون الميو ومضادات مستقبلات الأفيون الدلتا. مجلة الأدوية الأوروبية 2007؛ 566: 75
[PubMed: 17383633]

المشبيين في الجهاز العصبي المركزي وضعف تحمل المورفين والاعتماد البدني NR2A و NR2B التعبير المميز عن: Liaw WI et al:
Mol Pain 20084:45؛. في الفئران التي تعاني من نقص بروتين الكثافة ما بعد المشبكية 93
[PubMed: 18851757]

إن تناول الكيتامين مع المورفين يضعف من تحمل المورفين ويؤدي إلى زيادة تركيزات كلا العقارين في المخ لدى: Lilius TO et al:
Br J Pharmacol 2015172:2799؛. الفئران
[PubMed: 25297798]

يفصل بين الحكمة وتسكين الآلام الناجم عن المواد MOR1D بواسطة GRPR التنشيط المتبادل أحادي الاتجاه ل: Liu XY et al:
Cell 2011147:447؛. الأفيونية
22000021]

مانجليك وآخرون: اكتشاف مسكنات الأفيون ذات الآثار الجانبية المنخفضة على أساس البنية. نيتشر 2016؛ 537: 185
[PubMed: 27533032]

في العضد الجانبي Mu تأثيرات مستقبلات الأفيون: Margolis EB, Fields HL: PLoS One 201611؛:e0159097.
[PubMed: 27427945]

اكتشاف التأثيرات المسكنة لمستقبلات الأفيونيات المعتمدة على درجة الحموضة باستخدام نموذج للألم: Massaly N et al:
المستمر غير المستحث. الألم
2020161:2798؛. [PubMed: 32639370]

الاستخدام الآمن والمناسب للميثادون في الرعاية التلطيفية والرعاية التلطيفية: ورقة بيضاء بإجماع الخبراء: McPherson ML et al:
J Pain Symptom Manage

201957:635. [PubMed: 30578934]

McGaraughty S, Heinricher MM: الحقن المجهرى للمورفين في نوى اللوزة المختلفة يؤثر بشكل مختلف على الاستجابة للألم: Pain 200296:153. [PubMed: 11932071]

Mercadante S, Arcuri E: المواد الأفيونية ووظائف الكلى. J Pain 20045:2. [PubMed: 14975374]

Meunier J et al: مستقبلات النوسيسيبين (ORL1) والبنية الوظيفية: Peptides 200021:893. [PubMed: 10998522]

مورينو إي وآخرون: مستقبلات الميووبيويدجالانين الوظيفية غير المتجانسة في المنطقة التغميطية البطنية. مجلة علوم الأعصاب 201737:1176. [PubMed: 28007761]

نافراتيلوفا وآخرون: تخفيف الألم ينتج تعزيزًا سلبيًا من خلال تنشيط دائرة المكافأة في الدماغ المتوسط الحوفي Proc Natl Acad Sci USA 2012109:20709. [PubMed: 23184995]

Nguyen E et al: الخلايا العصبية لمستقبلات الكاباوبيويد النخاعية تمنع الألم والحكة من خلال دائرة تنازلية: Brain 2022: 145: 2586. [PubMed: 35598161]

Reiss D et al: في الخلايا الدبقية الصغيرة تساهم في تحمل المورفين المسكن للألم، وفرط الحساسية Mu مستقبلات الأفيون: J Neurosci Res 2022100:203. [PubMed: 32253777]

Roeckel LA et al: فرط الحساسية للألم الناجم عن المواد الأفيونية: الآليات الخلوية والجزيئية. علوم الأعصاب 2016؛ 338: 160. [PubMed: 27346146]

شيرر جيه وآخرون: تفكك آليات مستقبلات الأفيون التي تتحكم في الألم الميكانيكي والحراري Cell 20091148:137. [PubMed: 19524516]

سميث إم تي: التأثيرات العصبية المثيرة للمورفين والهيدرومورفون: أدلة تشير إلى وجود نواتج أيضية من مجموعة الجلوكورونيد 3 Clin Exp Pharmacol Physiol 200027:524. [PubMed: 10874511]

- Spahn V et al: المرضية المستقبلات المبرضية. Science 2017966 :355 ؛ .
- [PubMed: 28254944] Stein C: مستقبلات الأفيون. Annu Rev Med 2016433 :67 ؛ . [PubMed: 26332001]
- فالتينو آر جيه، فولكوف إن دي: فك تشابك تعقيد وظيفة مستقبلات الأفيون. علم الأدوية النفسية العصبية 2018؛ 43: 2514 [PubMed: 30250308]
- Viisanen H et al: خصائص الاستجابة العصبية الفسيولوجية لخلايا التحكم في الألم النخاعي بعد العلاج المزمن بالمورفين أو: J Neurophys 2020124:790؛ . الأوكسيكودون: التعديل بواسطة الكيتامين الحاد
- فولكوند، ماكليان أت: إساءة استخدام المواد الأفيونية في علاج الألم المزمن: المفاهيم الخاطئة واستراتيجيات التخفيف. مجلة الطب الإنجليزي الجديد 2016؛ 1253:374 [PubMed: 27028915]
- Waldhoer M et al: A heterodimerselective agonist shows in vivo relevance of G protein-coupled receptor dimers. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:9050. [PubMed: 15932946]
- وانج زد وآخرون: التأثيرات المحفزة للألم للدينورفين تحافظ على الألم العصبي المزمن. مجلة علوم الأعصاب 2001؛ 1779:21 [PubMed: 11222667]
- Waung MW et al: دائرة دماغية بينية في الفئران لتسكين الألم الأفيونية ولكن ليس التعزيز الإيجابي: Nat Commun 2022؛ 13: 764. [PubMed: 35140231]
- Wild JE et al: السلامة طويلة الأمد وتحمل تابنتادول ممتد المفعول لعلاج آلام أسفل الظهر المزمنة أو آلام هشاشة العظام: Pain Pract 201010:416؛ . [PubMed: 20602712]
- Xie JY et al: مضادات مستقبلات الأفيون كإبأ: فئة جديدة محتملة من العلاجات للوقاية من الصداع النصفي Cephalalgia 201737:780؛ . [PubMed: 28376659]

CASE STUDY

دراسة الحالة

تم نقل طالب في المدرسة الثانوية يبلغ من العمر 15 عامًا إلى قسم الطوارئ بعد أن وجده والداه في غرفته يحدق في السقف ويبدو عليه الخوف. في وقت سابق من ذلك المساء، حضر حفلة ولكنه كان مكتئبًا لأن صديقته انفصلت عنه للتو. يشعر والداه أيضًا بالقلق بشأن التغيير في سلوكه على مدار الأشهر القليلة الماضية. إنه يفشل هذا العام في المدرسة وتوقف عن لعب كرة القدم. لقد فقد الاهتمام بالمدرسة، ويبدو مكتئبًا في بعض الأحيان، ويقول لوالديه إن مصروفه الشخصي لا يكفي.

وعندما سأله المتدرب، أفاد بأنه تم تقديم بسكويت الفضاء في الحفلة. كما قال إن تدخين الماريجوانا أصبح عادة (ثلاثة إلى أربعة سيجارة أسبوعياً) لكنه ينفي استهلاك الكحول والمخدرات الأخرى.

كيف تفسر الحالة التي وجد عليها؟ ما الفرق بين الحشيش والماريجوانا؟ ما الرابط المحتمل بينه وبين أدائه الدراسي الضعيف؟ هل يستخدم جميع متعاطي المخدرات بالضرورة عدة أنواع من المخدرات؟

إن تعاطي المخدرات بشكل غير قانوني يؤدي إلى الشعور بالنشوة الشديدة. ولكن التعرض المتكرر للمخدرات يؤدي إلى تغييرات تكيفية واسعة النطاق في الدماغ. ونتيجة لهذا فإن تعاطي المخدرات قد يصبح قهريًا. وهو السمة المميزة للإدمان.

BASIC NEUROBIOLOGY OF DRUG ABUSE

DEPENDENCE VERSUS ADDICTION

هناك فصل مفهومي وآلي بين "الاعتماد" و"الإدمان". فالمصطلح القديم "الاعتماد الجسدي" يُشار إليه الآن بالاعتماد، في حين يُطلق على "الاعتماد النفسي" ببساطة اسم الإدمان.

إن كل عقار يسبب الإدمان يسبب طيفاً خاصاً به من التأثيرات الحادة، ولكنها جميعاً تسبب مشاعر قوية من النشوة والمكافأة. ومع التعرض المتكرر، تسبب العقاقير المسببة للإدمان تغيرات تكيفية مثل التسامح (أي زيادة الجرعة للحفاظ على التأثير). وبمجرد أن يصبح العقار الذي أسيء استخدامه غير متاح، تصبح علامات الانسحاب واضحة. ويحدد مزيج من هذه العلامات، المشار إليه بمتلازمة الانسحاب، الاعتماد. والاعتماد ليس دائماً مرتبطاً بإساءة استخدام المخدرات. فقد يحدث أيضاً مع العديد من فئات العقاقير غير المؤثرة على العقل، مثل قابضات الأوعية الدموية وموسعات الشعب الهوائية المقلدة للود، وموسعات الأوعية الدموية النتراتية العضوية. ومن ناحية أخرى، يتألف الإدمان من الاستخدام القهري المتكرر للمخدرات على الرغم من العواقب السلبية، والتي قد تنجم في بعض الأحيان عن الرغبة الشديدة التي تحدث استجابة لإشارات سياقية (انظر المربع: نماذج حيوانية في الإدمان) ، ورغم أن الاعتماد يحدث عادة مع التعرض المزمن، فإن نسبة ضئيلة فقط من الأشخاص يصابون بالإدمان، ويفقدون السيطرة ويصبحون مدمنين. على سبيل المثال، هناك عدد قليل جداً من المرضى الذين يتلقون المواد الأفيونية كمسكنات يرغبون في تناول المخدر بعد الانسحاب. ويصبح شخص واحد فقط من كل ستة مدمنين في غضون 10 سنوات من الاستخدام الأول للكوكايين. وعلى العكس من ذلك، فإن الانتكاس شائع جداً بين المدمنين بعد الانسحاب الناجح عندما، بحكم التعريف، لم يعودوا معتمدين.

نماذج حيوانية في أبحاث الإدمان

لقد أصبح من الممكن تحقيق العديد من التطورات الحديثة في مجال أبحاث الإدمان من خلال استخدام نماذج الحيوانات. وبما أن العقاقير التي يتم تعاطيها لا تكافئ فقط بل إنها تعزز السلوك أيضاً، فإن الحيوان يتعلم سلوكاً معيناً (مثل الضغط على رافعة) عندما يقترن ذلك بإعطائه الدواء. وفي مثل هذا النموذج من الإعطاء الذاتي، فإن عدد المرات التي يكون فيها الحيوان على استعداد للضغط على الرافعة من أجل الحصول على جرعة واحدة يعكس قوة التعزيز وبالتالي فهو مقياس لدوافع الحيوان. إن ملاحظة علامات الانسحاب الخاصة بالقوارض (مثل القفزات الهاربة أو اهتزازات "الكلب المبتل" بعد الإنهاء المفاجئ لإعطاء المورفين المزمن) يسمح بقياس الاعتماد. وعندما يتم تجنب هذه الحالة المنفرة، فقد ينتج عن ذلك تعزيز سلبي (أي أن الفرد يتناول الدواء لتجنب الانسحاب). ومن المؤكد أن الاختبارات السلوكية للإدمان لدى القوارض لا تلتقط تعقيد المرض. ومع ذلك، فمن الممكن نمذجة المكونات الأساسية للإدمان، على سبيل المثال، من خلال مراقبة التحسس السلوكي وتفضيل المكان المشروط. في الاختبار الأول لوحظت زيادة في النشاط الحركي مع التعرض المتقطع للمخدرات وقد تعكس زيادة في أهمية الحافز. أما الاختبار الأخير فيختبر تفضيل بيئة معينة مرتبطة بالتعرض للمخدرات من خلال قياس الوقت الذي يقضيه الحيوان في الحجرة التي تلقى فيها المخدر مقارنة بالحجرة التي تم فيها حقن محلول ملحي فقط (تفضيل المكان المشروط). ويشترك كلا الاختبارين في أنهما حساسان للتأثيرات المشروطة للمخدرات المسببة للإدمان. وتؤدي التعرضات اللاحقة للبيئة الخالية من المخدر إلى انقراض تفضيل المكان، والذي يمكن استعادته بجرعة منخفضة من المخدر أو تقديم حافز مشروط. وتعمل هذه التغييرات المستمرة كنموذج للانتكاس وقد ارتبطت بالدونة المشبكية لانتقال الإثارة في المنطقة التغميطية البطنية، والنواة المتكئة، والقشرة الجبهية (انظر أيضاً المربع: فرضية الدوبامين للإدمان). تعتمد الاختبارات الأكثر تعقيداً على إعطاء الحيوان نفسه العقار، حيث يتعين على الجرذ أو الفأر الضغط على رافعة من أجل الحصول على حقنة من الكوكايين على سبيل المثال. وبمجرد أن يتعلم الحيوان الارتباط بمحفز مشروط (مثل الضوء أو الصوت القصير)، فإن تقديم الإشارة البسيطة يثير البحث عن العقار. وباستخدام جهاز به رافعتان، يمكن للمرء أن يثبت

وجود دافع قوي للبحث عن العقار. وفي هذا الاختبار يتعين على الحيوان الضغط على الرافعة لمدة عشوائية، وبعد ذلك فقط يتم تقديم الرافعة الثانية التي تسمح له بإعطاء العقار لنفسه. إن إعطاء العقاقير المسببة للإدمان لنفسه لفترة طويلة على مدى أسابيع وخاصة عند استخدام جداول الوصول المتقطعة، يثير سلوكيات في بعض القوارض تشبه إلى حد كبير الإدمان البشري. مثل هذه القوارض "المدمنة" لديها دافع قوي للغاية للبحث عن الكوكايين، والاستمرار في البحث عن العقار حتى عندما لا يكون متاحاً وإعطاء الكوكايين لنفسه على الرغم من العواقب السلبية، مثل العقاب في شكل صدمة كهربائية بالقدم. إن هذا الأخير هو انعكاس للإكراه، الذي يحدث فقط في جزء صغير من الحيوانات، وهو ما يذكرنا بالملاحظة التي مفادها أن بعض متعاطي المخدرات فقط سوف يصبحون مدمنين، في حين أن العديد منهم يستطيعون الاستمرار في الاستهلاك الترفيهي. وفي حين لا يوجد سوى القليل من الأدلة على إدمان الحيوانات في البرية، فإن هذه النتائج تشير إلى أن الإدمان مرض لا يحترم حدود الأنواع بمجرد توفر المخدرات.

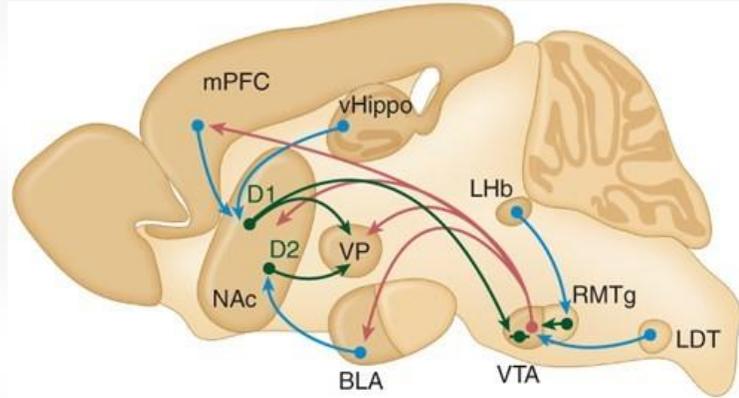
ADDICTIVE DRUGS INCREASE THE LEVEL OF DOPAMINE (DA): REINFORCEMENT

ولكي نفهم التغيرات الطويلة الأمد التي تسببها المخدرات، فلا بد من تحديد الأهداف الجزيئية والخلوية الأولية لهذه المخدرات. وقد كشفت مجموعة من الأساليب المستخدمة في الحيوانات والبشر، بما في ذلك التصوير الوظيفي، عن أن نظام الدوبامين في المنطقة الوسطى الطرفية هو الهدف الرئيسي للمخدرات المسببة للإدمان. وينشأ هذا النظام في المنطقة التغميطية البطنية، وهي بنية صغيرة تقع عند طرف جذع الدماغ، وتمتد إلى النواة المتكئة، واللوزة الدماغية، والحُصين، والقشرة الأمامية الجبهية (الشكل 32-1). ومعظم الخلايا العصبية الإسقاطية في المنطقة التغميطية البطنية هي خلايا عصبية منتجة للدوبامين. وعندما تبدأ الخلايا العصبية الدوبامينية في المنطقة التغميطية البطنية في إطلاق إشارات على شكل دفعات، يتم إطلاق كميات كبيرة من الدوبامين في النواة المتكئة والقشرة الأمامية الجبهية. وقد أثبتت الدراسات المبكرة التي أجريت على الحيوانات والتي جمعت بين التحفيز الكهربائي للمنطقة التغميطية البطنية والاستجابات الإجرائية (على سبيل المثال، الضغط على الرافعة) التي تؤدي إلى تعزيز قوي للدور المركزي لنظام الدوبامين في المنطقة الوسطى الطرفية في معالجة المكافأة. إن التطبيق المباشر للعقاقير في المنطقة البطنية يعمل أيضاً كمعزز قوي، كما أن الإعطاء الجهازي للعقاقير التي تسبب الإدمان يؤدي إلى إطلاق الدوبامين. وحتى التنشيط المباشر لخلايا الدوبامين يكفي لدفع التعزيز وإثارة التغيرات السلوكية التكيفية التي تُلاحظ عادةً مع العقاقير المسببة للإدمان. وتستخدم هذه التدخلات الانتقائية للغاية أساليب بصرية وراثية. حيث يتم توصيل الضوء الأزرق إلى فأر يتحرك بحرية من خلال أدلة ضوئية لتنشيط قناة رودوسين، وهي قناة كاتيونية ضوئية يتم التعبير عنها بشكل مصطنع في خلايا الدوبامين. ونتيجة لذلك، فإن الفئران "تدير الضوء ذاتياً" لتنشيط خلايا الدوبامين في المنطقة البطنية. وبعد عدة اقترانات مع بيئة معينة، يتم تأسيس تفضيل مكاني طويل الأمد. وبمجرد أن يصبح الضوء غير متاح، يتم ملاحظة سلوك البحث (ولكن لا توجد متلازمة انسحاب فعلية). وأخيراً، فإن بعض الفئران تحفز نفسها حتى لو كان عليها تحمل العقاب (على سبيل المثال صدمة كهربائية خفيفة). وعلى العكس من ذلك، فإن تثبيط خلايا الدوبامين في المنطقة البطنية أو تنشيط الخلايا المثبطة في المنع يسبب النفور. إن تصنيف الخلايا العصبية الدوبامينية في المنطقة البطنية على أساس نشاطها استجابة لمحفز مجزٍ أو منفر يشير إلى مجموعات مميزة. فالخلايا العصبية الدوبامينية الموجودة في الجزء الجانبي من

المنطقة البطنية الممتدة إلى الغلاف الجانبي للقناة العصبية القحفية تستجيب بقوة لمكافأة غير متوقعة وهي الهدف الرئيسي للمخدرات المسببة للإدمان، والتي تستهدف أيضًا المنطقة البطنية الوسطى.

الشكل 1-32

الاتصالات الرئيسية لنظام الدوبامين في المنطقة الوسطى الطرفية في الدماغ. رسم تخطيطي للدماغ يوضح أن نتوءات الدوبامين (mPFC) والقشرة الجبهية الأمامية (NAC) وتستهدف النواة المتكئة (VTA) (باللون الأحمر) تنشأ في المنطقة التغميطية البطنية تنقسم الخلايا العصبية في المنطقة التغميطية البطنية إلى فئتين، إحداهما (VP) والشاحبة البطنية (BLA) واللوزة القاعدية الجانبية تحتوي كلتا الفئتين على خلايا عصبية (D2s) والأخرى تعبر عن مستقبلات النوع 2 (D1s) تعبر عن مستقبلات الدوبامين من النوع 1 حيث تستهدف في المقام VTA و VP محاورها إلى كل من D1R (باللون الأخضر)؛ ترسل الخلايا العصبية GABAergic إسقاطية كما أن القشرة المخية VP محاورها بشكل انتقائي إلى D2R بينما ترسل الخلايا العصبية (GABA الأول الخلايا العصبية المتوسطة (vHippo) الأمامية المدارية هي أيضًا موقع تقارب للإسقاطات المثيرة من القشرة الأمامية الجبهية المتوسطة، والحُصين البطني والقشرة المخية الأمامية. تتلقى الخلايا العصبية الدوبامينية في الدماغ المتوسط مدخلات مثيرة مباشرة (باللون الأزرق) من السقيفة في ذيل السقيفة البطنية بواسطة (RMTg) بينما يتم إثارة الخلايا العصبية من السقيفة الأمامية الوسطى (LDT) الظهرية الجانبية (OFC) عادةً عندما يحدث حافز منفرد. وقد ثبت أن الإسقاط من القشرة الجبهية المدارية (LHb) الخلايا العصبية من العجان الجانبي متورط في البحث القهري عن المخدرات وتناولها. ترتبط الأجزاء البطنية والظهرية من المخطط باتصالات (DS) إلى المخطط الظهري متبادلة حلزونية.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

وكقاعدة عامة، تثير جميع العقاقير المسببة للإدمان ظواهر عابرة من الدوبامين في الجهاز الحوفي الأوسط. كما يبلغ الدوبامين ذروته استجابة للمكافآت الطبيعية غير المتوقعة، وبالتالي قد يكون مسؤولاً عن الفارق بين المكافآت المتوقعة والمكافآت الفعلية. وهناك فرضية جذابة للغاية تفترض أن الدوبامين يشكل إشارة تعلم، وأن العقاقير المسببة للإدمان، بسبب قوتها الدوائية البحثية، تشكل إشارة

،تعلم مفردة (انظر المربع: فرضية الدوبامين للإدمان)، وهو ما يؤدي في نهاية المطاف إلى تحيز القرارات لصالح استهلاك المخدرات حتى عندما ترتبط بعواقب سلبية كبرى.

فرضية الدوبامين في الإدمان

في النسخة الأولى من الفرضية الموصوفة في هذا الفصل، كان يُعتقد أن الدوبامين الموجود في المنطقة الوسطى الطرفية هو الرابط الكيميائي العصبي بين المتعة والمكافأة. ومع ذلك، خلال العقود الماضية، أدت الأدلة التجريبية إلى عدة مراجعات. قد يكون إطلاق الدوبامين الطوري في الواقع بمثابة رمز لخطأ التنبؤ بالمكافأة بدلاً من المكافأة نفسها. يستند هذا التمييز إلى ملاحظات رائدة في يتم تنشيطها بكفاءة أكبر من خلال المكافأة (VTA) القروود مفادها أن الخلايا العصبية للدوبامين في المنطقة التغميطية البطنية (على سبيل المثال، بضع قطرات من عصير الفاكهة) التي لا يتوقعها الحيوان. عندما يتعلم الحيوان التنبؤ بحدوث المكافأة (على سبيل المثال، عن طريق إقرانها بمحفز مثل الصوت)، تتوقف الخلايا العصبية للدوبامين عن الاستجابة للمكافأة نفسها (العصير) ولكنها تزيد من معدل إطلاقها عندما يحدث المحفز الشرطي (الصوت). أخيراً، إذا تم التنبؤ بالمكافأة ولكن لم يتم توصيلها (الصوت) ولكن بدون عصير)، تصبح الخلايا العصبية للدوبامين صامتة. بعبارة أخرى، يقوم النظام المتوسط الطرفي بمسح موقف المكافأة باستمرار. يزيد نشاطه عندما تكون المكافأة أكبر من المتوقع ويتوقف عن العمل عندما يتم حذف المكافأة الموعودة، وبالتالي يتم ترميز خطأ التنبؤ بالمكافأة. قد يعكس الإطلاق المنشط للدوبامين بدوره الدافع

في ظل الظروف الفسيولوجية، قد تمثل إشارة الدوبامين الطورية إشارة تعلم مسؤولة عن تعزيز التكيف السلوكي البناء (على سبيل المثال، تعلم الضغط على رافعة للحصول على الطعام). والواقع أن الحيوانات التي لا تستطيع تخليق الدوبامين لأن الإنزيمات الرئيسية قد تم استئصالها وراثياً تظهر ردود أفعال غير مشروطة ويمكنها تنفيذ السلوك الذي تعلمته سابقاً، ولكنها بالكاد تكتسب استجابات جديدة. ومن شأن العقاقير المسببة للإدمان، من خلال زيادة الدوبامين بشكل مباشر، أن تولد إشارة تعلم قوية ولكنها غير مناسبة، وبالتالي اختطاف نظام المكافأة وتؤدي إلى التعزيز المرضي. ونتيجة لهذا، فمع مرور الوقت، ومن خلال عدة خطوات وسيطة، قد يصبح السلوك قهرياً لدى بعض الأفراد؛ أي أن القرارات تكون منحازة بقوة لصالح أفعال البحث عن المخدرات وتعاطيتها. وهذه هي السمة المميزة للإدمان

ولكن هذه الفرضية الجذابة تعرضت للتحدي من خلال الملاحظة المثيرة للاهتمام التي تفيد بأن الفئران التي تم تعديلها وراثياً لا تزال تتناول المخدر بنفسها. ولا يفقد الكوكايين، DAT، بحيث تفتقر إلى الهدف الجزيئي الأساسي للكوكايين، وهو ناقل الدوبامين حيث تكون -/، DAT خصائصه المجزية تماماً إلا عندما يتم أيضاً تعطيل ناقلات الأمينات الحيوية الأخرى. ولكن في الفئران مستويات الدوبامين المشبكية الأساسية مرتفعة، لا يزال الكوكايين يؤدي إلى زيادة إفراز الدوبامين، وربما يرجع ذلك إلى أن ناقلات، قادرة على التخلص من بعض الدوبامين. وعندما يتم إعطاء الكوكايين (NET، SERT) الأمين الأحادي الأخرى الحساسة للكوكايين يتم تثبيط هذه الناقلات أيضاً ويرتفع الدوبامين مرة أخرى. ونتيجة لهذا الاستبدال بين ناقلات الأمين الأحادي، يصبح الفلوكسيتين ويتم دعم هذا المفهوم من -/، DAT (مثبط انتقائي لإعادة امتصاص السيروتونين، انظر الفصل 30) مسبباً للإدمان في الفئران

يترك مستويات الدوبامين الأساسية دون تغيير ولكنه يلغي التأثير DAT خلال الأدلة التي تظهر أن حذف موقع ربط الكوكايين على المجزي للكوكايين.

كما تم تحدي فرضية الدوبامين المتعلقة بالإدمان من خلال ملاحظة أن المحفزات البارزة التي لا تكون مجزية (قد تكون في الواقع منفرة وبالتالي معززات سلبية) تنشط أيضًا مجموعة فرعية من الخلايا العصبية الدوبامينية في المنطقة البطنية. الخلايا العصبية التي يتم تنشيطها بواسطة المحفزات المنفرة تتجه بشكل تفضيلي إلى القشرة الجبهية الأمامية وذيل المخطط، في حين أن الخلايا العصبية الدوبامينية المثبطة بواسطة المحفزات المنفرة هي تلك التي تستهدف في الغالب النواة المتكئة. تشير هذه النتائج الأخيرة إلى أنه بالتوازي مع نظام المكافأة، ينشأ نظام للتعلم النفوري في المنطقة البطنية

وبغض النظر عن الأدوار العديدة التي يلعبها الدوبامين في ظل الظروف الفسيولوجية، فإن جميع العقاقير المسببة للإدمان تزيد بشكل كبير من تركيزه في الهياكل المستهدفة في النتوءات الطرفية المتوسطة، وخاصة في الغلاف الظهري الأوسط من القشرة المخية العصبية. ويشير هذا إلى أن المستويات المرتفعة من الدوبامين قد تكون في الواقع هي أصل التغيرات التكيفية التي تكمن وراء الاعتماد والإدمان، وهو المفهوم الذي تدعمه الآن تقنيات جديدة تسمح بالتحكم في نشاط الخلايا العصبية للدوبامين في الجسم الحي. والواقع أن التلاعبات التي تدفع النشاط المستمر للخلايا العصبية للدوبامين في المنطقة البطنية تسبب نفس التكيفات الخلوية والتغيرات السلوكية التي تُلاحظ عادة مع التعرض للعقاقير المسببة للإدمان، بما في ذلك أعراض الشيكوخة مثل استمرار التحفيز الذاتي أثناء العقاب

إن كل عقار مسبب للإدمان ينشط الجهاز الحوفي المتوسطي من خلال هدف جزئي محدد، فيستعين بآليات خلوية متميزة لزيادة مستويات الدوبامين. والفئة الأولى من العقاقير تحفز الخلايا العصبية الدوبامينية بشكل مباشر. وهذه هي الحال بالنسبة للنيكوتين الذي يرتبط بمستقبلات النيكوتين المثيرة المعبر عنها على جسم الخلية للخلايا العصبية الدوبامينية. والفئة الثانية تتداخل مع إعادة امتصاص الدوبامين (مثل الكوكايين) أو تعزز الإطلاق غير الحويصلي (مثل الأمفيتامينات). ويحدث هذا في النهايات العصبية المحيطة والمنطقة البطنية نفسها لأن الخلايا العصبية الدوبامينية تعبر أيضًا عن ناقلات جسدية شجيرية، والتي تعمل عادة على تخليص الدوبامين الذي تفرزه الشجيرات. ورغم أن العقاقير من هذه الفئة تؤثر أيضًا على ناقلات أحاديات الأمين الأخرى (النورأدرينالين والسيروتونين)، فإن التأثير على ناقل الدوبامين يظل محوريًا للإدمان. وهذا يتفق مع الملاحظات التي تفيد بأن مضادات الاكتئاب التي تمنع امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين، ولكن ليس امتصاص الدوبامين، لا تسبب الإدمان حتى بعد الاستخدام التي (GABA) لفترات طويلة. والآلية الثالثة غير مباشرة، حيث تعمل العقاقير على تثبيط الخلايا العصبية لحمض جاما أمينوبوتيريك تعمل كخلايا عصبية داخلية مثبطة محليًا (على سبيل المثال، المواد الأفيونية والقنب). وتختلف المجموعات الثلاث أيضًا من حيث وعادةً $G_{i/o}$ الأهداف الجزيئية التي يرتبط بها الدواء. على سبيل المثال، ترتبط أعضاء المجموعة الأخيرة بمستقبلات مقترنة بالبروتين والتي تمنع الخلايا العصبية من خلال فرط الاستقطاب بعد المشبكي وانخفاض احتمالية إطلاق الناقل قبل $G_{i/o}$ ما تكون من عائلة المشبكي. وعلى النقيض من ذلك، يستخدم التنشيط المباشر لمستقبلات أيونوتروبية أو قنوات أيونية، وتتداخل جميع حاصرات إعادة الامتصاص مع ناقل الدوبامين (الجدول 1-32 والشكل 2-32)

Name	Main Molecular Target	Pharmacology	Effect on Dopamine (DA) Neurons	R ²
Drugs That Activate G Protein–Coupled Receptors				
Opioids	μ-OR (G _{io})	Agonist	Disinhibition	4
Cannabinoids	CB1R (G _{io})	Agonist	Disinhibition	2
γ-Hydroxybutyric acid (GHB)	GABA _B R (G _{io})	Weak agonist	Disinhibition	?
LSD, mescaline, psilocybin	5-HT _{2A} R (G _q)	Partial agonist	—	1
Drugs That Bind to Ionotropic Receptors and Ion Channels				
Nicotine	nAChR (α4β2)	Agonist	Excitation	4
Alcohol	GABA _A R, 5-HT ₃ R, nAChR, NMDAR, Kir3 channels		Excitation, disinhibition (?)	3
Benzodiazepines	GABA _A R	Positive modulator	Disinhibition	3
Phencyclidine, ketamine	NMDAR	Antagonist	—	1
Drugs That Bind to Transporters of Biogenic Amines				
Cocaine	DAT, SERT, NET	Inhibitor	Blocks DA uptake	5
Amphetamine	DAT, NET, SERT, VMAT	Reverses transport	Blocks DA uptake, synaptic depletion	5
Ecstasy	SERT > DAT, NET	Reverses transport	Blocks DA uptake, synaptic depletion	?

حمض غاما أمينوبوتيريك؛ قنوات GABA ناقل الدوبامين؛ DAT مستقبل الكانابينويد 1؛ CB1R مستقبل السيروتونين؛ 5HT_{2A}R

مستقبل μOR ثنائي إيثيل أميد حمض الليسرجيك؛ LSD قنوات البوتاسيوم المقترنة بالبروتين ج والمصححة للداخل؛ Kir3؛

مستقبل NMDAR ناقل النورإيبينفرين؛ NET مستقبل الأستيل كولين النيكوتيني؛ nAChR؛ μopioid؛

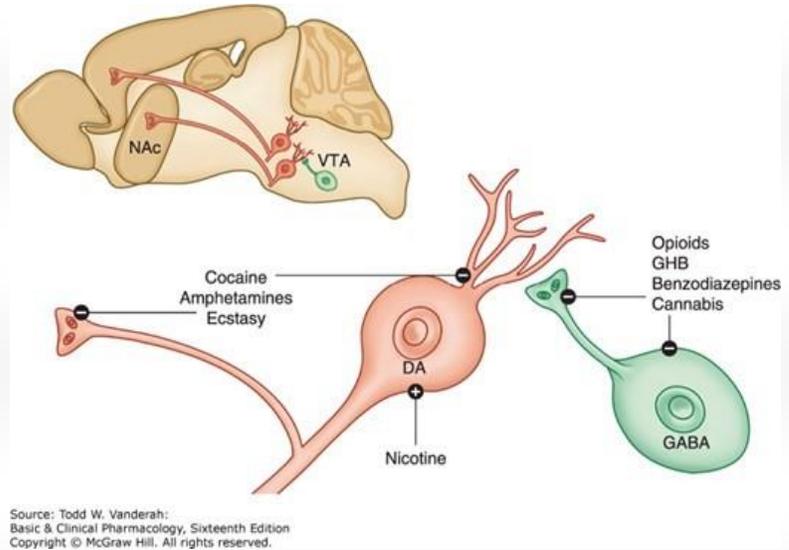
ناقل أحادي الأمين الحويصلي؛ ؟ يشير إلى عدم توفر VMAT، ناقل السيروتونين؛ SERT مستقبل؛ R، NmethylDaspartate؛
البيانات

تنقسم الأدوية إلى ثلاث فئات، حيث تستهدف إما مستقبلات مقترنة بالبروتين ج، أو مستقبلات أو قنوات أيونية، أو ناقلات 1
الأمين الحيوية

الخطر النسبي للإدمان؛ 1 = غير إدماني؛ 5 = إدمان شديد، 2RR

الشكل 2-32

DA؛ التصنيف العصبي الدوائي للعقاقير المسببة للإدمان حسب الآلية الخلوية المشاركة (انظر النص والجدول 1-32). الدوبامين
؛ مستقبلات البروتين ج المقترنة؛ رباعي هيدروكانابينول GHB،؛ حمض جاما هيدروكسي بوتريك GABA، حمض جاما أمينوبوتريك
A9.



DEPENDENCE: TOLERANCE & WITHDRAWAL

مع التعرض المزمن للمخدرات المسببة للإدمان، يظهر الدماغ علامات التكيف. على سبيل المثال، إذا تم استخدام المورفين على
فترات قصيرة، فيجب زيادة الجرعة تدريجيًا على مدار عدة أيام للحفاظ على التأثيرات المجزية أو المسكنة. تسمى هذه الظاهرة

بالتسامح. قد تصبح مشكلة خطيرة بسبب الآثار الجانبية المتزايدة - مثل الاكتئاب التنفسي - التي لا تظهر نفس القدر من التسامح وقد تؤدي إلى الوفيات المرتبطة بالجرعات الزائدة.

قد يكون التسامح مع المواد الأفيونية ناتجًا عن انخفاض تركيز الدواء أو مدة أقصر لعمله في نظام مستهدف (التسامح الدوائي الحركي) أو قد ينطوي على تغييرات في وظيفة مستقبلات الأفيونات (التسامح الدوائي الديناميكي). تعمل العديد من منبهات مستقبلات G مما يتسبب في فصل البروتينات، β arrestin الأفيونات على تعزيز الفسفرة القوية للمستقبلات التي تحفز تجنيد بروتين المحول عن المستقبل واستيعابها في غضون دقائق (انظر الفصل 2). نظرًا لأن هذا يقلل من الإشارات، فمن المغري تفسير التسامح بمثل هذه ويفشل في تعزيز استيعاب المستقبلات (انظر β arrestins الآلية. ومع ذلك، فإن المورفين، الذي يحفز التسامح بقوة، لا يجند (الفصل 31).

وعلى العكس من ذلك، فإن المحفزات الأخرى التي تعمل على تحفيز استيعاب المستقبلات بكفاءة عالية لا تحفز سوى قدر متواضع من التسامح. وبناءً على هذه الملاحظات، فقد افترض البعض أن إزالة التحسس واستيعاب المستقبلات يحميان الخلية من الإفراط في التحفيز. وفي هذا النموذج، يعمل المورفين، من خلال فشله في تحفيز عملية البلعمة الذاتية للمستقبلات، على تحفيز العمليات التكيفية بشكل غير متناسب، مما يؤدي في النهاية إلى التسامح. ورغم أن الهوية الجزيئية لهذه العمليات لا تزال قيد التحقيق، فقد تكون مماثلة لتلك التي تشارك في الانسحاب (انظر أدناه).

إن التغييرات التكيفية تصبح واضحة بشكل كامل بمجرد انتهاء التعرض للمخدرات. وتسمى هذه الحالة الانسحاب، ويتم ملاحظتها بدرجات متفاوتة بعد التعرض المزمّن لمعظم المخدرات التي يتم إساءة استخدامها. إن الانسحاب من المواد الأفيونية لدى البشر قوي بشكل خاص (كما هو موضح أدناه). وقد أضافت الدراسات التي أجريت على القوارض بشكل كبير إلى فهمنا للآليات العصبية والجزيئية التي تكمن وراء الاعتماد. على سبيل المثال، يتم إلغاء علامات الاعتماد، وكذلك التسكين والمكافأة (التعزيز الإيجابي)، في الفئران التي تم إخراج جيناتها من الجينوم بالكامل والتي تفتقر إلى مستقبلات الأفيون (الفصل 31)، ولكن ليس في الفئران التي تفتقر في منطقة البطن GABA إذا تم حذف مستقبلات الأفيون بشكل انتقائي على الخلايا العصبية. (δ ، κ) إلى مستقبلات الأفيون الأخرى البطنية، يتم فقدان التعزيز الإيجابي، ولكن ليس الاعتماد. ستظل مثل هذه الفئران تظهر الانسحاب عند الإنهاء المفاجئ للتعرض للمواد الأفيونية، مما يشير إلى أن دوائر الاعتماد مميزة. وقد ثبت أن هناك علاقة بين المدخلات من المهاد المحيط بالبطين والنواة المتكئة، والتي تنقل حالة منفرّة أثناء الانسحاب. وعلى المستوى الجزيئي، قد ينطوي الاعتماد على تكيف إشارات المستقبلات. حيث في البداية على تثبيط أدينيلات سيكليز؛ ويصبح هذا التثبيط أضعف بعد عدة أيام من التعرض المتكرر μ opioid تعمل مستقبلات CAMP ويرجع انخفاض تثبيط أدينيلات سيكليز إلى التكيف المضاد لنظام الإنزيم أثناء التعرض للدواء، مما يؤدي إلى الإفراط في إنتاج أثناء الانسحاب اللاحق. وتوجد عدة آليات لهذه الاستجابة التعويضية لأدينيلات سيكليز، بما في ذلك زيادة تنظيم نسخ الإنزيم بقوة، مما يؤدي إلى (CREB) الحلقي لعامل النسخ AMP المتزايدة على تنشيط بروتين ربط عنصر استجابة CAMP وتعمل تركيزات تنظيم الجينات اللاحقة.

ADDICTION: A DISEASE OF MALADAPTIVE LEARNING

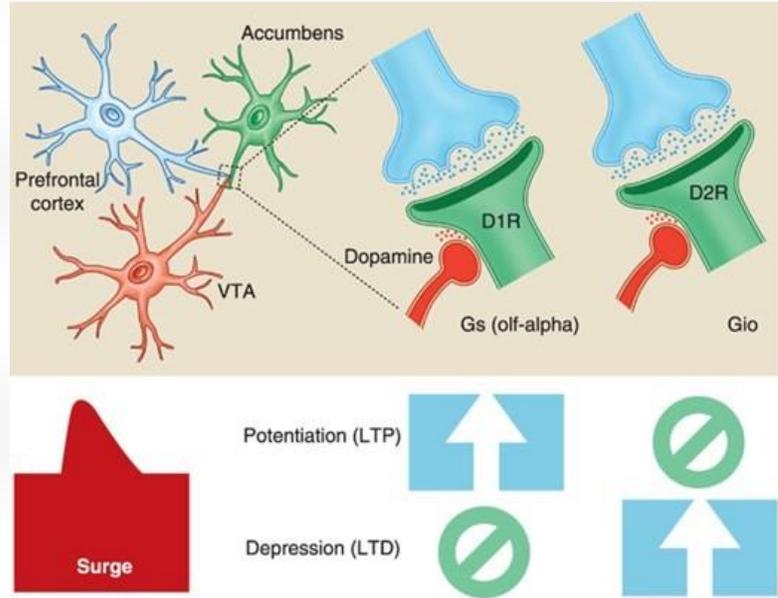
يتسم الإدمان بدافع قوي للحصول على المخدرات واستخدامها على الرغم من العواقب السلبية. ومع مرور الوقت، يصبح استخدام المخدرات قهرياً ("الرغبة دون الإعجاب"). الإدمان مرض عنيد ومزمن ومتكرر يصعب علاجه للغاية.

إن المشكلة الأساسية هنا هي أن الأفراد المدمنين يظلون معرضين لخطر الانتكاس حتى بعد الانسحاب الناجح وفترة طويلة من التوقف عن تعاطي المخدرات. وعادة ما تنجم الانتكاسات عن ثلاثة ظروف: التعرض مرة أخرى للمخدرات المسببة للإدمان، أو الإجهاد، أو سياق يعيد إلى الأذهان تعاطي المخدرات في السابق. ويبدو أن المنبه المحايد قد يتحول إلى سلوك مرتبط بالإدمان عندما يقترن بتعاطي المخدرات. وقد تنطوي هذه الظاهرة على مرونة مشبكية في النوى المستهدفة للإسقاطات الطرفية الوسطى (على سبيل المثال، الإسقاطات من القشرة الجبهية الأمامية الوسطى والخُصين البطني إلى الخلايا العصبية في النواة المتكئة التي تعبر عن وتشير العديد من الدراسات الحديثة إلى أن تجنيد الدوائر في المخطط الظهري هو المسؤول عن الإكراه. وقد يعتمد (D1 مستقبلات هذا التحول على اللدونة المشبكية في النواة المتكئة للمخطط البطني (الشكل 3-32)، حيث تتقارب الخلايا الواردة للدوبامين في المنطقة المتوسطة الطرفية مع الخلايا الواردة للغلوتامات لتعديل وظيفتها. وإذا كان إطلاق الدوبامين يرمز إلى خطأ التنبؤ بالمكافأة (انظر المربع: فرضية الدوبامين للإدمان)، فإن التحفيز الدوائي لنظام الدوبامين في المنطقة المتوسطة الطرفية من شأنه أن يولد إشارة تعلم قوية بشكل غير عادي. وعلى النقيض من المكافآت الطبيعية، تستمر العقاقير المسببة للإدمان في زيادة الدوبامين حتى عندما تكون المكافأة متوقعة. وقد يكون هذا التجاوز لإشارة خطأ التنبؤ مسؤولاً في نهاية المطاف عن اغتصاب عمليات الذاكرة بواسطة العقاقير المسببة للإدمان.

الشكل 3-32

قواعد اللدونة المشبكية في المخطط. يمكن أن تخضع المشبك الثلاثي بين الخلايا الواردة المحتوية على الغلوتامات، والخلايا العصبية الشوكية المتوسطة الحاملة للجابا، والمحاور الصاعدة لخلايا الدوبامين في المنطقة البطنية البطنية لعدة أشكال من اللدونة بينما يتم، (LTP) المقترن بالجلوتامات، يفضل الدوبامين ظهور التعزيز طويل الأمد D1 المشبكية. في الخلايا التي تعبر عن مستقبل يتسبب الدوبامين عند إطلاقه في D2، وعلى العكس من ذلك، في الخلايا التي تعبر عن مستقبل (LTD) تثبيط الاكتئاب طويل الأمد نفس وقت إطلاق الغلوتامات في حدوث التعزيز طويل الأمد ويعارض التعزيز طويل الأمد. تنطبق هذه القواعد عندما يتم إطلاق Shen W، الدوبامين في نفس وقت إطلاق الغلوتامات الواردة وقد تفسر التأثير السائد للعقاقير المسببة للإدمان. (بيانات من Flajolet M، وGreengard P، وSurmeier DJ،

التحكم الدوباميني الثنائي في اللدونة المشبكية المخططة، ساينس 2008 أغسطس 8:321(5890):848851



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

وتشير الدراسات السريرية أيضاً إلى تورط أنظمة التعلم والذاكرة في الإدمان. على سبيل المثال، يدعم دور السياق في الانتكاس حقيقة مفادها أن الجنود الذين أصبحوا مدمنين على الهيروين أثناء حرب فيتنام كانت نتائجهم أفضل بشكل ملحوظ عند علاجهم بعد عودتهم إلى ديارهم، مقارنة بالمدمنين الذين ظلوا في البيئة التي تناولوا فيها المخدر. بعبارة أخرى، قد تتكرر الرغبة الشديدة في تعاطي المخدرات عند تقديم إشارات سياقية (مثل الأشخاص أو الأماكن أو أدوات تعاطي المخدرات). لذلك تركز الأبحاث الحالية على والتي تشكل أساس التعلم والذاكرة (انظر، (LTP) تأثيرات المخدرات على الأشكال الترابطية للدونة المشبكية، مثل التعزيز طويل الأمد (المربع: اللدونة المشبكية، ووظيفة الدائرة المتغيرة، والإدمان).

اللدونة المشبكية، ووظيفة الدائرة المتغيرة، والإدمان

إن التعزيز طويل الأمد والاكتماب طويل الأمد هما شكلان من أشكال اللدونة المشبكية المعتمدة على الخبرة والتي يتم تحفيزها عن يتم حجبها بواسطة المغنيسيوم عند إمكانات NMDA ولأن مستقبلات NMDA طريق تنشيط مستقبلات الغلوتامات من نوع سلبية، فإن تنشيطها يتطلب الإطلاق المصاحب للغلوتامات (نشاط ما قبل المشبكي) على عصبون مستقبل يتم استقطابه (نشاط ما بعد المشبكي). إن النشاط ما قبل المشبكي وما بعد المشبكي المرتبط يعزز بشكل دائم من فعالية المشبك ويحفز تكوين اتصالات جديدة. وعلى النقيض من ذلك، فإن النشاط الضعيف المرتبط (على سبيل المثال، إطلاق الخلايا العصبية ما بعد المشبكية قبل آليات مرشحة رائدة تكمن LTD و LTP ولأن الارتباطية هي مكون أساسي، فقد أصبحت LTD الخلية ما قبل المشبكية) يؤدي إلى وراء التعلم والذاكرة. ويمكن استنباطها عند المشابك الغلوتاماتية لنظام المكافأة في الجهاز العصبي المركزي ويتم تعديلها بواسطة

تعمل زيادة الدوبامين، D1Reexpressing الدوبامين. تحدد مستقبلات الدوبامين قواعد اللدونة المشبكية. في الخلايا التي تعبر عن وعلى العكس من ذلك في الخلايا العصبية التي تعبر عن LTD. للخلايا الواردة المثيرة ولكنها تمنع LTP على تفضيل وبالتالي تتداخل العقاقير LTP. يؤدي إطلاق الدوبامين المصاحب لانتقال الغلوتامات إلى تثبيط الأخير ويثبط، D2Reexpressing، في مواقع التقارب بين إسقاطات الدوبامين والغلوتامات، مما يؤدي إلى اللدونة المشبكية المستحثة LTD و LTP المخدرة مع بالمخدرات. وبالتالي فإن التعرض لمخدر يسبب الإدمان يؤدي عادة إلى تعزيز الخلايا الواردة المثيرة على الخلايا العصبية التي تعبر GABA كما يعمل الدوبامين على تعزيز تثبيط مستقبلات D1Reexpressing. عن وكلاهما هدفان أساسيان للخلايا العصبية الشوكية المتوسطة في (VP) في المنطقة البطنية الشاحبة GABA إن الخلايا العصبية النواة المتكئة. ونتيجة لذلك، تزداد قابلية إثارة الخلايا العصبية الدوبامينية، وتتغير مصادر الكالسيوم المشبكية، وتنعكس قواعد اللاحقة. في النواة المتكئة، تظهر اللدونة المشبكية المستحثة بالعقاقير مع بعض التأخير في الخلايا العصبية المعبرة عن LTP وكذلك إلى المنطقة GABA وهي الخلايا التي تعود إلى المنطقة البطنية الشاحبة للتحكم في نشاط الخلايا العصبية، D1 مستقبلات كما أن التلاعبات في الفئران التي تمنع أو تعكس اللدونة المستحثة بالعقاقير في الجسم الحي لها أيضًا تأثيرات (VP) البطنية الشاحبة على التغيرات المستمرة في التحسس السلوكي المرتبط بالعقاقير أو البحث عن العقاقير المستحثة بالإشارات، مما يوفر دليلاً أكثر مباشرة على الدور السببي لللدونة المشبكية في السلوك التكيفي للعقاقير. إن تقوية النتوءات من القشرة الجبهية المدارية إلى المخطط الظهري قد تكون مرتبطة عصبياً بالإكراه في تلك الحيوانات التي تحفز ذاتياً الخلايا العصبية للدوبامين في المنطقة البطنية أو تتناول عقاراً حتى عندما يتم معاقبتها. وبشكل عام، فإن نموذجاً للدوائر التي تحفزها المخدرات على مراحل يظهر الآن، حيث تتسبب التغيرات في النتوءات المحددة في ظهور أعراض مختلفة، والتي تتحد في النهاية لتتحول إلى إدمان

إن الاضطرابات غير المرتبطة بالمواد، مثل المقامرة المرضية والتسوق القهري، تشترك في العديد من السمات السريرية للإدمان. وتشير العديد من خطوط الحجج إلى أنها تشترك أيضاً في الآليات العصبية الحيوية الأساسية. ويدعم هذا الاستنتاج الملاحظة السريرية التي تفيد بأنه نتيجة للتأثير الضار لأدوية منشطات الدوبامين، قد يصبح مرضى باركنسون مقامرين مرضيين. وقد يصاب مرضى آخرون باضطرابات سلوكية أخرى

إن الإدمان على الأنشطة الترفيهية، مثل التسوق، أو الإفراط في تناول الطعام، أو فرط النشاط الجنسي، ليس من بين الأسباب الرئيسية للإدمان. ورغم عدم توافر دراسات واسعة النطاق حتى الآن، فإن التقديرات تشير إلى أن واحداً من كل سبعة مرضى بالشلل الرعاش يصابون بسلوك يشبه الإدمان عند تلقيهم عقاقير منشطة للدوبامين (انظر الفصل 28)

وتوجد فروق فردية كبيرة أيضاً في مدى التعرض للإدمان المرتبط بالمواد. فبينما قد يصبح شخص ما "مدمناً" بعد جرعات قليلة، قد يتمكن آخرون من استخدام عقار من حين لآخر طوال حياتهم دون أن يواجهوا صعوبة في التوقف عنه. وحتى في حالة العقاقير التي تسبب الاعتماد لدى جميع الأشخاص، فإن نسبة ضئيلة فقط من المستخدمين تتطور إلى الإدمان. على سبيل المثال، يظهر تحليل بآثر رجعي أنه بعد عدة عقود من تعاطي الكوكايين، يصبح 20% فقط مدمنين. وفي حالة القنب، لا تتجاوز النسبة 10%، في حين يؤدي الهيروين إلى إدمان نحو 30% من المستخدمين. كما لوحظت نسبة مماثلة للكوكايين في الفئران والجرذان التي طال أمد وصولها

إلى العقار. وفي حالة تحفيز الخلايا العصبية للدوبامين ذاتياً، تبلغ نسبة الفئران التي تقاوم العقاب نحو 50%. وتشير الدراسات الحديثة التي أجريت على الفئران إلى أن الاندفاع أو القلق المفرط قد يكونان من السمات الحاسمة التي تمثل خطراً على الإدمان. ويتحدد الانتقال إلى الإدمان من خلال مجموعة من العوامل البيئية والوراثية. إن الوراثة المرتبطة بالإدمان، كما تم تحديدها من خلال مقارنة التوائم أحادية الزيجوت مع التوائم ثنائية الزيجوت، متواضعة نسبياً بالنسبة للقنب ولكنها أعلى بالنسبة للكوكايين ومن المثير للاهتمام أن الخطر النسبي للإدمان (قابلية الإدمان) على عقار ما (انظر الجدول 1-32) يرتبط بالوراثة، مما يشير إلى أن الأساس العصبي البيولوجي للإدمان المشترك بين جميع العقاقير هو ما يتم توريثه. وتشير التحليلات الجينومية الإضافية إلى أن العديد من الأليلات، وربما حتى المئات منها، تحتاج إلى العمل معاً لإنتاج النمط الظاهري. ومع ذلك، لا يزال تحديد الجينات المعنية بعيد المنال. وعلى الرغم من تحديد بعض الجينات المرشحة الخاصة بمادة معينة (على سبيل المثال، نازعة هيدروجين الكحول، ووحدات مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية)، فإن الأبحاث الحالية تركز على الجينات المتورطة في الآليات العصبية البيولوجية المشتركة بين جميع العقاقير المسببة للإدمان. وتتمثل إحدى الأفكار الجذابة في مساهمة علم الوراثة فوق الجينية كمحدد لضعف الإدمان. ويدعم هذا السيناريو الملاحظة التي تفيد بأن نسبة التحول إلى القهر في الفئران المتجانسة وراثياً تشبه تلك التي لوحظت لدى البشر ينظم الكوكايين التعديلات التي تطرأ على الهستونات بعد الترجمة، وميثلة الحمض النووي، والإشارات عبر الحمض النووي الريبوزي. غير المشفر، وهو ما قد يؤثر في نهاية المطاف على السلوك. والآلية الخلوية المعنية والعلاقة بالدونة المشبكية قيد التحقيق حالياً.

NONADDICTIVE DRUGS OF ABUSE

إن بعض العقاقير المخدرة لا تؤدي إلى الإدمان. وهذا هو الحال بالنسبة للمواد التي تغير الإدراك دون التسبب في الشعور بالمكافأة والنشوة، مثل العقاقير المخدرة والمخدرات الانفصالية (انظر الجدول 1-32). وعلى النقيض من العقاقير المسببة للإدمان، والتي تستهدف في المقام الأول نظام الدوبامين في المنطقة الوسطى الطرفية، فإن هذه العوامل تستهدف في المقام الأول الدوائر القشرية في القشرة HT2A على تنشيط مستقبل السيروتونين 5 (LSD) والمهادية. على سبيل المثال، يعمل ثنائي إيثيل أميد حمض الليسرجيك الجبهية الأمامية، مما يعزز بشكل حاد انتقال الغلوتامات إلى الخلايا العصبية الهرمية طوال مدة وجود العقار. وتأتي هذه المستقبلات المثيرة بشكل رئيسي من المهاد وتحمل معلومات حسية من أشكال مختلفة، والتي قد تشكل رابطاً لتعزيز الإدراك. ينتج فينيسيكليدين، والكيثامين شعوراً بالانفصال بين العقل والجسد (ولهذا السبب يطلق عليهما اسم المخدرات الانفصالية)، وعند جرعات أعلى (PCP) المعتمد على الاستخدام NMDA يؤدي ذلك إلى الذهول والغيوبة. الآلية الرئيسية للعمل هي تثبيط مستقبلات الغلوتامات من نوع يمكن أن تؤدي الجرعات العالية من ديكستروميثورفان، وهو مثبط للسعال متاح بدون وصفة طبية، إلى حالة من الانفصال. يتم، التوسط في هذا التأثير من خلال عمل غير انتقائي إلى حد ما على إعادة امتصاص السيروتونين، والأفيونيات، والأستيل كولين، وNMDA ومستقبلات.

باعتبارها عقاقير غير مسببة للإدمان كان مبنياً على تقييمات مبكرة، والتي تم التشكيك فيها NMDA إن تصنيف مضادات مستقبلات يمكن أن يزيد من تركيزات الدوبامين في PCP حيث تظهر الأبحاث التي أجريت على الحيوانات أن عقار PCP مؤخراً في حالة عقار المنطقة الوسطى الطرفية وله بعض الخصائص المعززة في القوارض. كما يزيد عقار الكيثامين من الدوبامين ويؤدي إلى ضعف التعزيز

يمنع تحريض اللدونة المشبكية التي يسببها العقار. وبالتالي NMDA ولكن ليس إلى التكيف طويل الأمد، لأن انسداد مستقبلات يُعتقد أن قابلية الإدمان منخفضة، ولكنها ليست معدومة. كما توجد تأثيرات مترابطة على كل من الجهازين القشري المهادي والجهاز المتوسط الطرفي للعقاقير المسببة للإدمان الأخرى. ويمكن ملاحظة أعراض تشبه الذهان مع القنب والأمفيتامينات والكوكايين، والتي قد تعكس تأثيراتها على هياكل المهاد القشري. على سبيل المثال، تعمل القنب، بالإضافة إلى تأثيراتها الموثقة على نظام الدوبامين في المنطقة الوسطى الطرفية، على تعزيز الإثارة في الدوائر القشرية من خلال تثبيط إطلاق حمض جاما أمينوبوتيريك قبل المشبك.

حتى لو لم تسبب الاعتماد أو الإدمان، قد يكون لها آثار طويلة الأمد. فقد تظهر NMDA إن المهلوسات ومضادات مستقبلات ذكريات الماضي التي تشير إلى تغير الإدراك بعد سنوات من استخدام عقار إل إس دي. وعلاوة على ذلك، قد يؤدي الاستخدام المزمن لعقار فينسيكليدين إلى ذهان لا رجعة فيه يشبه الفصام.

BASIC PHARMACOLOGY OF DRUGS OF ABUSE

وبما أن جميع العقاقير المسببة للإدمان تزيد من تركيزات الدوبامين في البنى المستهدفة من النتوءات الطرفية المتوسطة، فإننا نصلها على أساس الآلية الخلوية الأساسية (انظر الجدول 1-32 والشكل 2-32). وتشمل المجموعة الأولى النيكوتين، الذي يحفز الخلايا العصبية الدوبامينية من خلال مستقبلاته الأيونوتروبية. وتضم المجموعة الثانية الكوكايين والأمفيتامينات والإكستاسي، والتي ترتبط جميعها بنواقل أحادية الأمين وتؤدي إلى زيادة مستويات الدوبامين بغض النظر عن تأثيرها على إطلاق الخلايا العصبية. وتحتوي البنزوديازيبينات، التي تمارس تأثيرها من (GHB) المجموعة الثالثة على المواد الأفيونية والقنب وحمض غاما هيدروكسي بوتيريك خلال مستقبلات بروتين الجيو والمستقبلات الأيونوتروبية وتسبب إزالة تثبيط الخلايا العصبية الدوبامين. والكحول، الذي له عدة أهداف جزيئية، يزيد من الدوبامين من خلال آلية غير معروفة حتى الآن. لا تؤدي المخدرات مثل المواد المخدرة إلى زيادة مستوى الدوبامين، ولا تسبب الإدمان، ويتم تصنيفها على أساس هدفها الجزيئي.

DRUGS THAT EXCITE DOPAMINE NEURONS

النيكوتين

من حيث أعداد المتأثرين، فإن إدمان النيكوتين يفوق كل أشكال الإدمان الأخرى، حيث يصيب أكثر من 50% من جميع البالغين في بعض البلدان. ويحدث التعرض للنيكوتين في المقام الأول من خلال تدخين التبغ، والذي يسبب أمراضًا مصاحبة مسؤولة عن العديد من الوفيات التي يمكن الوقاية منها. كما أن الاستخدام المزمن لمضغ التبغ وتبغ السعوط يسبب الإدمان.

والذي يتم تنشيطه عادة بواسطة الأستيل كولين (انظر (nAChR) إن النيكوتين هو منشط انتقائي لمستقبل الأستيل كولين النيكوتيني (الفصلين 6 و 7). بناءً على تعزيز النيكوتين للأداء الإدراكي وارتباط الخرف الزهايمر بفقدان مستقبل الأستيل كولين. يُعتقد أن مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية تلعب دورًا مهمًا في العديد من العمليات الإدراكية. يتطلب التأثير المجزي للنيكوتين مشاركة

المنطقة البطنية، حيث يتم التعبير عن مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية على خلايا الدوبامين. عندما يثير النيكوتين الخلايا العصبية الإسقاطية، يتم إطلاق الدوبامين في النواة المتكئة والقشرة الجبهية الأمامية، وبالتالي تلبية متطلبات الدوبامين للعقاقير في المنطقة البطنية هي مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية التي تتوسط $\alpha4\beta2$ المسببة للإدمان. القنوات التي تحتوي على $\beta2$ التأثيرات المجزية للنيكوتين. يستند هذا البيان إلى ملاحظة مفادها أن الفئران التي فقدت جيناتها بسبب نقص الوحدة الفرعية في الخلايا $\beta2$ تفقد الاهتمام بتناول النيكوتين، وأن هذا السلوك يمكن استعادته لدى هذه الفئران من خلال نقل الوحدات الفرعية العصبية في المنطقة البطنية البطنية داخل الجسم. وتشير الأدلة الكهربائية الفسيولوجية إلى أن مستقبلات الأستيل كولين المتجانسة تساهم أيضًا في التأثيرات المعززة للنيكوتين. يتم التعبير عن هذه المستقبلات بشكل $\alpha7$ المكونة حصريًا من الوحدات الفرعية أساسية على النهايات المشبكية للخلايا الواردة المثيرة التي تبرز على الخلايا العصبية الدوبامينية. كما تساهم في إطلاق الدوبامين الناتج عن النيكوتين والتغيرات طويلة الأمد التي يسببها العقاقير المرتبطة بالإدمان (على سبيل المثال، التعزيز المشبكي طويل الأمد). (للمدخلات المثيرة).

، إن أعراض الانسحاب من النيكوتين خفيفة مقارنة بأعراض الانسحاب من المواد الأفيونية وتتضمن التهيج ومشاكل النوم. ومع ذلك فإن النيكوتين من بين أكثر العقاقير المسببة للإدمان (الخطر النسبي 4)، كما أن الانتكاس بعد محاولة الإقلاع عن التدخين أمر شائع جدًا.

علاج

تتضمن علاجات إدمان النيكوتين النيكوتين نفسه في أشكال يتم امتصاصها ببطء والعديد من العقاقير الأخرى. يمكن استبدال النيكوتين الموجود في السجائر بالنيكوتين الذي يتم مضغه أو استنشاقه أو توصيله عبر الجلد، مما يؤدي إلى إبطاء الحركية الدوائية والقضاء على العديد من المضاعفات المرتبطة بالمواد السامة الموجودة في دخان التبغ. في الآونة الأخيرة، تم وصف اثنين من مستخلص نبات السيتيسين ومشتقه الاصطناعي فارينيكين: $\alpha4\beta2$ المنشطات الجزئية لمستقبلات الأستيل كولين المحتوية على يعمل كلاهما عن طريق احتلال مستقبلات الأستيل كولين على الخلايا العصبية الدوبامينية في المنطقة البطنية، وبالتالي منع النيكوتين من ممارسة تأثيره. قد يضعف فارينيكين القدرة على القيادة وقد ارتبط بأفكار انتحارية. تمت الموافقة على مضاد الاكتئاب بوبروبيون لعلاج الإقلاع عن النيكوتين. إنه أكثر فعالية عند دمجه مع العلاجات السلوكية.

لقد حظرت العديد من الدول التدخين في الأماكن العامة بهدف خلق بيئة خالية من التدخين. وهذه الخطوة المهمة لا تقلل من التدخين السلبي ومخاطر التدخين السلبي فحسب، بل تقلل أيضًا من خطر تعرض المدخنين السابقين للدخان، والذي قد يؤدي كإشارة سياقية إلى الانتكاس.

DRUGS THAT INTERFERE WITH DOPAMINE REUPTAKE

الكوكايين

يظل انتشار تعاطي الكوكايين مشكلة صحية عامة كبرى على مستوى العالم. فالكوكايين مادة تسبب الإدمان بدرجة كبيرة (الخطر النسبي = 5)، ويرتبط تعاطيه بعدد من المضاعفات

وهي شجيرة تنمو في جبال الأنديز. لأكثر من 100 عام، تم *Erythroxylum coca* الكوكايين عبارة عن قلويد يوجد في أوراق شجيرة استخراجها واستخدامه في الطب السريري، وخاصة كمخدر موضعي ولتوسيع حدقة العين في طب العيون. اقترح سيجموند فرويد استخدامه لعلاج الاكتئاب وإدمان الكحول، لكن الإدمان سرعان ما وضع حدًا لهذه الأفكار

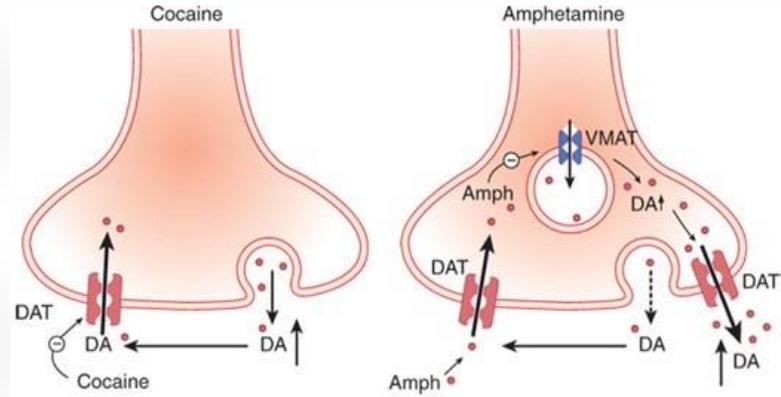
إن هيدروكلوريد الكوكايين عبارة عن ملح قابل للذوبان في الماء ويمكن حقنه أو امتصاصه من خلال أي غشاء مخاطي (مثل الاستنشاق عن طريق الأنف). وعند تسخينه في محلول قلوي، يتحول إلى قاعدة حرة، "الكوكايين الكراكي"، والذي يمكن تدخينه بعد ذلك. يتم امتصاص الكوكايين الكراكي المستنشق بسرعة في الرئتين ويخترق بسرعة إلى المخ، مما ينتج عنه "اندفاع" فوري تقريبًا

في الجهاز العصبي المحيطي، يثبط الكوكايين قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربي، وبالتالي يمنع بدء وتوصيل إمكانات الفعل (انظر الفصل 26). ويبدو أن هذه الآلية، التي تكمن وراء تأثيره كمخدر موضعي، ليست مسؤولة عن التأثيرات الحادة المجزية أو الإدمانية. وفي الجهاز العصبي المركزي، يمنع الكوكايين امتصاص الدوبامين والنورادرينالين والسيروتونين من خلال ناقلاتهم الخاصة. وقد ثبت أن الذي يزيد من تركيزات الدوبامين في النواة المتكئة، متورط في التأثيرات المجزية للكوكايين (الشكل 32-4)، (DAT) حجب ناقل الدوبامين والواقع أن التأثيرات المجزية للكوكايين تتلاشى في الفئران الطافرة التي لا تتأثر بالكوكايين بسبب ناقل الدوبامين. وينشأ تنشيط (4) ويؤدي إلى زيادة حادة في ضغط الدم الشرياني، وتسارع (NET) الجهاز العصبي الودي بشكل أساسي من حجب ناقل النورإبينفرين القلب، وفي كثير من الأحيان، عدم انتظام ضربات القلب البطيني. إن مستخدمي الكوكايين عادة ما يفقدون شهيتهم، ويكونون مفرطي النشاط، وينامون قليلاً. ويزيد التعرض للكوكايين من خطر النزيف داخل الجمجمة، والسكتة الدماغية الإقفارية، واحتشاء عضلة القلب، والنوبات. وقد تؤدي جرعة زائدة من الكوكايين إلى ارتفاع درجة حرارة الجسم، والغيبوبة، والوفاة. وفي سبعينيات القرن العشرين، عندما ظهر الكراكوكايين في الولايات المتحدة، اقترح البعض أن هذا المخدر ضار بشكل خاص بالجنين لدى النساء الحوامل المدمنات. واستُخدم مصطلح "طفل الكراك" لوصف متلازمة محددة تصيب حديثي الولادة، وواجهت الأمهات عواقب قانونية قاسية. ولا تؤكد متابعة الأطفال، الذين أصبحوا بالغين الآن، وجود إعاقاة محددة للمخدرات في الأداء الإدراكي. وعلاوة على ذلك، فإن نسبة مستخدمي المخدرات في هذه الفئة السكانية قابلة للمقارنة مع الضوابط المطابقة للبيئة الاجتماعية والاقتصادية

الشكل 32-4

آلية عمل الكوكايين والأمفيتامين على النهاية المشبكية لخلايا عصبية الدوبامين. على اليسار: يثبط الكوكايين ناقل الدوبامين، مما يقلل من تصفية الدوبامين من الشق المشبكي ويسبب زيادة تركيز الدوبامين خارج الخلية. على اليمين: نظرًا لأن الأمفيتامين هو ركيزة لناقل الدوبامين، فإنه يثبط نقل الدوبامين بشكل تنافسي. بالإضافة إلى ذلك، بمجرد دخول الأمفيتامين إلى الخلية، فإنه يتداخل مع ناقل ويعيق ملء الحويصلات المشبكية. ونتيجة لذلك، يتم استنفاد الحويصلات ويزداد الدوبامين (VMAT) أحادي الأمين الحويصلي

السيوتوبلازمي. يؤدي هذا إلى عكس اتجاه ناقل الدوبامين، مما يزيد بشدة من إطلاق الدوبامين غير الحويصلي، ويزيد من تركيزات الدوبامين خارج الخلية.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

قد يصبح الأفراد المعرضون للإدمان معتمدين ومدمنين بعد التعرض لمقدار قليل من الكوكايين. وعلى الرغم من الإبلاغ عن متلازمة الانسحاب، إلا أنها ليست قوية مثل تلك التي لوحظت مع المواد الأفيونية. وقد يتطور التسامح، ولكن في بعض المستخدمين، يُلاحظ التسامح العكسي؛ أي أنهم يصبحون حساسين لجرعات صغيرة من الكوكايين. ويعتمد هذا التحسس السلوكي جزئيًا على السياق فالرغبة الشديدة قوية جدًا وتكمن وراء قابلية الإدمان العالية جدًا للكوكايين. حتى الآن، لا يتوفر أي مضاد محدد، ولا يزال علاج التسهم داعمًا. يعد تطوير علاج دوائي لإدمان الكوكايين أولوية قصوى

الأمفيتامينات

الأمفيتامينات هي مجموعة من العقاقير الاصطناعية التي تعمل بطريقة غير مباشرة على محاكاة الجهاز العصبي الودي، والتي تسبب إطلاق الأمينات الحيوية الذاتية، مثل الدوبامين والنورادرينالين (انظر الفصولين 6 و9). تمارس الأمفيتامينات والميثامفيتامين ومشتقاتهما العديدة تأثيراتها عن طريق عكس عمل ناقلات الأمين الحيوية على الغشاء البلازمي. الأمفيتامينات هي ركائز لهذه الناقلات ويتم امتصاصها في الخلية (انظر الشكل 4-32). بمجرد دخولها إلى الخلية، تتداخل الأمفيتامينات مع ناقل أحادي الأمين الحويصلي مما يؤدي إلى استنزاف الحويصلات المشبكية من محتواها من النواقل العصبية. ونتيجة لذلك، تزداد (؛ انظر الشكل VMAT4-6) مستويات الدوبامين (أو أمين ناقل آخر) في السيوتوبلازم وتصبح بسرعة كافية للتسبب في إطلاقها في المشبك عن طريق عكس ناقل أحادي الأمين على الغشاء البلازمي. وبالتالي، ينخفض الإطلاق الحويصلي الطبيعي للدوبامين (لأن الحويصلات المشبكية تحتوي على عدد أقل من الناقلات)، في حين يزداد الإطلاق غير الحويصلي. وتنطبق آليات مماثلة على الأمينات الحيوية الأخرى (السيروتونين والنورادرينالين).

إن الأمفيتامينات، إلى جانب عقار غاما هيدروكسي بيوتريك والإكستاسي، كثيراً ما يشار إليها باسم "مخدرات النوادي" لأنها تحظى بشعبية متزايدة في مشهد النوادي. وكثيراً ما يتم إنتاجها في مختبرات سرية صغيرة، الأمر الذي يجعل التعرف الدقيق على مكوناتها الكيميائية أمراً صعباً. وهي تختلف عن الإكستاسي بشكل رئيسي في سياق الاستخدام: فالإعطاء عن طريق الوريد والإدمان الشديد أكثر شيوعاً مع الأمفيتامينات، وخاصة الميثامفيتامين. وبشكل عام، تؤدي الأمفيتامينات إلى ارتفاع مستويات الكاتيكولامينات التي تزيد من الإثارة وتقلل من النوم، في حين أن التأثيرات على نظام الدوبامين تتوسط النشوة ولكنها قد تسبب أيضاً حركات غير طبيعية وتعجل بنوبات ذهانية. وقد تلعب التأثيرات على انتقال السيروتونين دوراً في الوظائف المهلوسة وفقدان الشهية وكذلك في ارتفاع الحرارة. الناجم غالباً عن الأمفيتامينات

على عكس العديد من العقاقير الأخرى التي يتم إساءة استخدامها، فإن الأمفيتامينات سامة للأعصاب. والآلية الدقيقة لذلك غير وتؤثر بشكل رئيسي على الخلايا العصبية السيروتونين والدوبامين NMDA معروفة، لكن السمية العصبية تعتمد على مستقبلات عادة ما يتم تناول الأمفيتامينات في البداية على شكل حبوب من قبل المدمنين، ولكن يمكن أيضاً تدخينها أو حقنها. غالباً ما يتطور المدمنون المفرطون بسرعة إلى الإعطاء عن طريق الوريد. في غضون ساعات بعد الابتلاع عن طريق الفم، تزيد الأمفيتامينات من اليقظة وتسبب النشوة والانفعال والارتباك. قد يحدث صرير الأسنان واحمرار الجلد. قد تكون التأثيرات على معدل ضربات القلب ضئيلة مع بعض المركبات (على سبيل المثال، الميثامفيتامين)، ولكن مع زيادة الجرعة غالباً ما تؤدي هذه العوامل إلى تسرع القلب واضطراب النظم. قد تؤدي أزمة ارتفاع ضغط الدم وانقباض الأوعية الدموية إلى السكتة الدماغية. ترتبط انتشار فيروس نقص المناعة البشرية والتهاب الكبد في المناطق الداخلية من المدن ارتباطاً وثيقاً بمشاركة الإبر من قبل مستخدمي الميثامفيتامين عن طريق الحقن الوريدي.

مع الاستخدام المزمن، قد يتطور تحمل الأمفيتامين، مما يؤدي إلى زيادة الجرعة. تتكون أعراض الانسحاب من اضطراب المزاج والنعاس (في بعض الحالات، الأرق)، والتهيج العام

الإكستاسي (MDMA)

إن الإكستاسي هو اسم فئة من العقاقير التي تشمل مجموعة كبيرة ومتنوعة من مشتقات المركب الميثيلينديوكسي ميثامفيتامين المرتبط بالأمفيتامين. وقد استخدم هذا المركب في الأصل في بعض أشكال العلاج النفسي، ولكن لم يتم توثيق أي تأثيرات (MDMA) مفيدة طبياً. ولعل هذا ليس مفاجئاً، لأن التأثير الرئيسي للإكستاسي يبدو أنه يعزز مشاعر الألفة والتعاطف دون الإضرار بالقدرات الفكرية. واليوم، غالباً ما يتم إنتاج الإكستاسي ومشتقاته العديدة بكميات صغيرة في مختبرات مخصصة وتوزيعها في الحفلات أو الحفلات الصاخبة"، حيث يتم تناولها عن طريق الفم. وبالتالي فإن الإكستاسي هو العقار المصمم النموذجي، وبالتالي فهو يحظى بشعبية متزايدة

وعلى غرار الأمفيتامينات، يتسبب عقار إكستاسي في إطلاق الأمينات الحيوية من خلال عكس عمل ناقلاتها الخاصة. ويتمتع العقار وبالتالي يزيد بشكل كبير من تركيز السيروتونين خارج الخلايا. ويكون هذا الإطلاق، (SERT) بتقارب تفضيلي مع ناقل السيروتونين عميقاً لدرجة أن هناك استنزافاً ملحوظاً داخل الخلايا لمدة 24 ساعة بعد جرعة واحدة. ومع الإعطاء المتكرر، قد يصبح استنزاف

السيروتونين دائماً، مما أثار جدلاً حول سميته العصبية. وعلى الرغم من أن الدليل المباشر من النماذج الحيوانية للسمية العصبية لا يزال ضعيفاً، إلا أن العديد من الدراسات تشير إلى ضعف الإدراك طويل الأمد لدى مستخدمي إكستاسي بكثافة

وعلى النقيض من ذلك، هناك إجماع واسع النطاق على أن عقار إكستاسي له العديد من الآثار الجانبية الحادة، وخاصة ارتفاع درجة حرارة الجسم، والذي قد يكون مميتاً إلى جانب الجفاف (على سبيل المثال، بسبب حفلة رقص طوال الليل). وتشمل المضاعفات الأخرى متلازمة السيروتونين (تغير الحالة العقلية، وفرط النشاط اللاإرادي، والتشوهات العصبية العضلية؛ انظر الفصل 16) والنوبات. وبعد التحذيرات من مخاطر عقار إكستاسي، حاول بعض المستخدمين التعويض عن ارتفاع درجة حرارة الجسم بشرب كميات مفرطة من الماء، مما تسبب في تسمم بالماء يشمل نقصاً شديداً في صوديوم الدم، ونوبات، وحتى الموت

تتميز عملية الانسحاب بتغيرات مزاجية تتسم بالاكتئاب الذي يستمر لعدة أسابيع. كما وردت تقارير عن زيادة العدوانية خلال فترات الامتناع عن تعاطي المخدر بين مستخدمي المخدر المزمينين

وإذا أخذنا هذه الأدلة مجتمعة على الضرر الذي لا يمكن إصلاحه في الدماغ، على الرغم من أنها ليست مقنعة تماماً، فإنها تعني أن لا يمكن اعتباره آمناً MDMA الاستخدام الترفيهي العرضي لمادة

DRUGS THAT DISINHIBIT DOPAMINE NEURONS

OPIOIDS

ربما كانت المواد الأفيونية أول مادة مخدرة تم إساءة استخدامها في تاريخ البشرية ولا تزال من بين المواد الأكثر استخداماً لأغراض غير طبية.

علم الأدوية والجوانب السريرية

كما هو موضح في الفصل 31، فإن المواد الأفيونية تشكل عائلة كبيرة من المحفزات الداخلية والخارجية في ثلاثة مستقبلات مقترنة وعلى الرغم من أن المستقبلات الثلاثة ترتبط ببروتينات ج المثبطة (أي أنها جميعها تثبط μ و κ و δ بالبروتين ج: مستقبلات الأفيون أدينيلات سيكليز وتنشط قنوات البوتاسيوم)، إلا أنها لها تأثيرات مميزة، وأحياناً متعارضة، ويرجع ذلك أساساً إلى التعبير الخاص بنوع بشكل انتقائي μ الخلية في جميع أنحاء الدماغ. على سبيل المثال، في المنطقة البطنية السقيفية، يتم التعبير عن مستقبلات الأفيون على خلايا الدوبامين وتثبطها. وقد يفسر هذا سبب κ (التي تثبطها)، في حين يتم التعبير عن مستقبلات الأفيون GABA على خلايا في اضطراب النشوة κ في النشوة، في حين تسبب محفزات μ تسبب محفزات الأفيون

ولكنها تستمر عندما يتم μ وفقًا للملاحظات الأخيرة، فإن التأثيرات المجزية للمورفين غائبة في الفئران التي تفتقر إلى مستقبلات تثبيطًا للخلايا العصبية المثبطة μ استئصال أي من مستقبلات الأفيون الأخرى. في المنطقة البطنية البطنية، تسبب الأفيونيات مما يؤدي إلى إزالة تثبيط الخلايا العصبية الدوبامينية، وخاصة تلك التي تمتد إلى الغلاف الأوسط للنواة المتكئة، GABAergic.

الأكثر إساءة استخدامها المورفين والهيريون (ثنائي أسيتيل مورفين، الذي يتحول بسرعة إلى مورفين) μ وتشمل المواد الأفيونية والكودايين والأوكسيكودون. وأصبح الفنتانيل الأفيوني الاصطناعي القوي للغاية (الذي يشبع مستقبلات الأفيون في غضون دقائق بجرعة أقل من المورفين بمقدار 100 مرة) عقارًا يُساء استخدامه على نطاق واسع بسبب ظهوره السريع وسهولة توزيعه. وبسبب خصائصه الدوائية الحركية، فهو من بين أخطر العقاقير ويتسبب في العديد من الوفيات بسبب الجرعة الزائدة. ويُساء استخدام الميبيريدين (المعروف أيضًا باسم البيثيدين) بشكل شائع بين العاملين في مجال الرعاية الصحية. وتحفز كل هذه العقاقير التسامح والاعتماد القويين، مما يزيد من خطر التحول إلى الإدمان عن طريق التعزيز السلبي. وتعتمد التأثيرات الإيجابية والسلبية المعززة للمواد وفي الفئران المعدلة وراثيًا التي تفتقر إلى هذا المستقبل، لا يُلاحظ أي انسحاب بمجرد انتهاء التعرض μ . الأفيونية على مستقبلات المزمين للمواد الأفيونية. في البشر، قد تكون متلازمة الانسحاب شديدة للغاية (باستثناء الكودايين) وتشمل خللاً شديدًا في المزاج، وغثيانًا أو قيئًا، وآلامًا في العضلات، ودموعًا، وسيلان الأنف، وتوسع حدقة العين، وانتصاب الشعر، والتعرق، والإسهال، والتثاؤب والحمى. وبخلاف متلازمة الانسحاب، التي لا تستمر عادةً لأكثر من بضعة أيام، فإن بعض الأفراد الذين تلقوا المواد الأفيونية كمسكنات لعلاج الألم الحاد يصابون بالإدمان. وعلى الرغم من هذه الحقيقة، أصبح إدمان المواد الأفيونية مشكلة صحية عامة رئيسية في بعض البلدان، وخاصة الولايات المتحدة وكندا. وقد تم تحديد سبب هذا الوباء على أنه وصف مزمن واسع النطاق لمسكنات الألم مثل الأوكسيكودون للمرضى، الذين تحولوا في النهاية إلى الهيريون أو غيره من المواد الأفيونية غير المشروعة. ويبلغ الخطر النسبي للإدمان 4 من 5 على مقياس من 1 (غير مسبب للإدمان) إلى 5 (مسبب للإدمان بدرجة عالية).

علاج

إن عقار النالوكسون المضاد للأفيون يعكس آثار جرعة من المورفين أو الهيريون في غضون دقائق. وقد يكون هذا منقذًا للحياة في حالة الجرعة الزائدة، ويتم إعطاؤه عادةً عن طريق الوريد أو العضل، ولكن أيضًا كزاد أنفي يمكن استخدامه من قبل أفراد غير طبيين (انظر الفصلين 31 و58). كما يؤدي تناول عقار النالوكسون إلى حدوث متلازمة الانسحاب الحاد (الامتناع المتسرع) لدى الشخص المعتمد مما يحد من الامتثال. إن عمر النصف للنالوكسون أقصر من عمر المورفين (ساعة واحدة و2-4 ساعات على التوالي)، ولهذا السبب قد تكون الإدارات المتكررة ضرورية.

في علاج إدمان المواد الأفيونية، غالبًا ما يتم استبدال المواد الأفيونية الأقصر تأثيرًا والأكثر مكافأة (مثل الهيريون) بمسكن أفيوني أطول مفعولًا (مثل الميثادون أو البوبرينورفين أو كبريتات المورفين ممتدة المفعول). بالنسبة للعلاج البديل، يتم إعطاء الميثادون عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا، مما يسهل تناوله تحت الإشراف. قد يكون لاستخدام منشط جزئي (البوبرينورفين) ونصف العمر الأطول بكثير (الميثادون أو كبريتات المورفين ممتدة المفعول أو البوبرينورفين) أيضًا بعض التأثيرات المفيدة (مثل ضعف حساسية الدواء، والذي يتطلب عادةً التعرض المتقطع)، ولكن من الضروري إدراك أن الإنهاء المفاجئ لتناول الميثادون يؤدي أيضًا إلى تسريع متلازمة

الانسحاب؛ أي أن الشخص الخاضع للعلاج البديل يظل معتمدًا. إن عقار ليفوميثادون، وهو مستحضر يحتوي فقط على المتماثل QT الفعّال، له حركية وتأثيرات مماثلة للميثادون، ولكن آثاره الجانبية أقل، وخاصة عندما يتم اضطراب إعادة استقطاب القلب (فترة طويلة في مخطط كهربية القلب). وقد يكون استخدام البوبرينورفين محدودًا بسبب متلازمة الانسحاب التي لوحظت في بداية العلاج تسمح بعض البلدان (على سبيل المثال، كندا، والدنمرك، وهولندا، والمملكة المتحدة، وسويسرا) باستبدال الهيروين الطبي بالهيروين المباع في الشوارع. تشير متابعة مجموعة من المدمنين الذين تلقوا حقن الهيروين في بيئة خاضعة للرقابة وكان لديهم إمكانية الوصول إلى المشورة إلى أن المدمنين الذين تلقوا بدائل الهيروين يتمتعون بحالة صحية أفضل وهم أكثر اندماجًا في المجتمع. أصبحت أزمة المواد الأفيونية الحالية في الولايات المتحدة سببًا رئيسيًا للوفاة بين الشباب وأكثر من 2 مليون فرد مدمنون.

CANNABINOIDS

وكلاهما يرتبط بمستقبلات، anandamide وarachidonyl glycerol (2AG) تشمل القنب الداخلي الذي يعمل كناقلات عصبية 2 CB1

(انظر أيضًا الفصل 63). يتم إطلاق هذه المركبات شديدة الذوبان في الدهون عند الغشاء الجسدي الشجري بعد المشبكي، وتنتشر وبسبب هذه الإشارة. GABA قبل المشبكية، حيث تمنع إطلاق إما الغلوتامات أو CB1 عبر الحيز خارج الخلية لترتبط بمستقبلات من الخلايا العصبية endocannabinoids بالرسول الرجعية. في الحُصين، يؤثر إطلاق endocannabinoids العكسية، تسمى الهرمية بشكل انتقائي على النقل المثبط وقد يساهم في تحريض اللدونة المشبكية أثناء التعلم وتكوين الذاكرة.

تمارس القنبيات الخارجية، مثل الماريجوانا، والتي تحتوي عند تخزينها على آلاف المركبات الكيميائية العضوية وغير العضوية، وهي مادة نفسية قوية. ومثل المواد الأفيونية، (THC) تأثيراتها الدوائية من خلال المواد الفعالة، بما في ذلك رباعي هيدروكانابينول يتسبب رباعي هيدروكانابينول في إزالة تثبيط الخلايا العصبية الدوبامينية، وذلك بشكل أساسي عن طريق التثبيط قبل المشبكي في المنطقة البطنية. ويبلغ عمر النصف لرباعي هيدروكانابينول حوالي 4 ساعات. تبدأ تأثيرات رباعي هيدرو GABA للخلايا العصبية كانابينول بعد تخزين الماريجوانا في غضون دقائق وتصل إلى ذروتها بعد ساعة إلى ساعتين. وأبرز التأثيرات هي النشوة والاسترخاء. كما يبلغ المستخدمون عن مشاعر الرفاهية والعظمة وتغير إدراك مرور الوقت. وقد تحدث تغيرات إدراكية مرتبطة بالجرعة (مثل التشوّهات البصرية)، والنعاس، وانخفاض التنسيق، وضعف الذاكرة. كما يمكن أن تسبب القنب حالة من الاكتئاب، وفي حالات نادرة بعد استخدام جرعات عالية جدًا، مثل الحشيش، تؤدي إلى الهلوسة البصرية، وإزالة الشخصية، ونوبات الذهان الصريحة. وقد أدت مثل زيادة الشهية، وتخفيف الغثيان، وانخفاض ضغط العين، وتخفيف الألم المزمن، إلى استخدام القنب، THC التأثيرات الإضافية لالعلاجات الطبية. وقد تم فحص مبرر الاستخدام الطبي للماريجوانا بشكل شامل منذ أكثر من 20 عامًا. واليوم، تم تقنين الاستخدام الطبي للماريجوانا النباتية في 25 ولاية ومنطقة كولومبيا. ومع ذلك، لا تزال هذه قضية مثيرة للجدل، ويرجع ذلك أساسًا إلى الخوف من أن تعمل القنب كبوابة لاستهلاك المخدرات "الصلبة" أو تسبب الفصام لدى الأفراد الذين لديهم استعداد

يؤدي التعرض المزمن للماريجوانا إلى الاعتماد عليها، وهو ما يتبين من أعراض الانسحاب المميزة، ولكنها خفيفة وقصيرة الأمد، والتي تشمل التملل والتهيج والانفعال الخفيف والأرق والغثيان والتشنج. ويبلغ الخطر النسبي للإدمان 2

ويتم تسويقه حاليًا في (FDA) هو منشط للقنب معتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية dronabinol الاصطناعي $\Delta 9\text{THC}$ إن نظير مؤخرًا في الولايات، $\Delta 9\text{THC}$ وهو نظير تجاري قديم لـ Nabilone الولايات المتحدة وبعض الدول الأوروبية. تم إعادة تقديم أحد المكونات النشطة في الماريجوانا، مع قابلية منخفضة (CBD) المتحدة لعلاج القيء الناجم عن العلاج الكيميائي. يعد الكانابينديول للإدمان، وهو قانوني في جميع الولايات ومعظم الدول الغربية. قد يفيد بعض أشكال الصرع والقلق والأرق والألم المزمن. تشمل الآثار منشطًا منخفض CBD الجانبية الرئيسية الغثيان والتعب وزيادة ترقق الدم (خاصة في المرضى الذين يتلقون مضادات التخثر). يعد الأخرى (البيثيمة) ويمكن أن يؤثر على إشارات السيروتونين GPCR ولكنه يرتبط أيضًا بمستقبلات $\text{CB1} / \text{CB2}$ الألفة لمستقبلات هو دواء نباتي يتم الحصول عليه عن طريق الاستخلاص القياسي. إن المواد (Sativex الاسم التجاري) والأفيونيات. نابيكسيمولز وقد تم تسويقه في البداية في المملكة المتحدة فقط، ولكنه الآن متاح على نطاق واسع. CBD و $\Delta 9\text{THC}$ الفعالة في هذا الدواء هي لعلاج أعراض التصلب المتعدد. وفي الولايات المتحدة، يخضع عقار نابيكسيمولز لاختبارات المرحلة الثالثة لعلاج آلام السرطان. ومن المرجح أن يبرز نظام القنب كهدف أساسي للأدوية في المستقبل بسبب مشاركته الواضحة في العديد من التأثيرات المرغوبة علاجيًا.

GAMMA-HYDROXYBUTYRIC ACID

لكن وظيفة هذا GABA أثناء استقلاب (أو أوكسيبات الصوديوم لشكله الملحي، GHB) يتم إنتاج حمض جاماهيدروكسي بوتيريك معقد لأنه يوجد موقعان مختلفان للارتباط. تم استنساخ GHB العامل الداخلي غير معروفة في الوقت الحاضر. علم الأدوية الخاص بـ عند التركيزات GHB لكن مشاركته في التأثيرات الخلوية لـ GHB، البروتين الذي يحتوي على موقع ارتباط عالي الألفة (1 ميكرومول) لـ في الفئران التي تفتقر إلى GABAB. الدوائية لا تزال غير واضحة. تم تحديد موقع الارتباط منخفض الألفة (1 مليمول) كمستقبل هي الوسطاء GABAB ليس لها تأثير؛ وهذا يشير إلى أن مستقبلات GHB حتى الجرعات العالية جدًا من GABAB مستقبلات GHB الوحيدون للتأثير الدوائي لـ

تم تصنيع مادة جي إتش بي لأول مرة في عام 1960 في فرنسا وتم تقديمها كمخدر عام. وبسبب هامش الأمان الضيق لها وإمكانية الإدمان عليها، فهي غير متاحة في الولايات المتحدة لهذا الغرض. ومع ذلك، يمكن وصف أوكسيبات الصوديوم (ملح جي إتش بي الصوديوم) لعلاج الخدار وتقليل النعاس أثناء النهار ونوبات الخدار من خلال آلية لا علاقة لها بنظام المكافأة. قبل التسبب في التخدير والغيبوبة، يسبب جي إتش بي النشوة، وتعزيز الإدراك الحسي، والشعور بالقرب الاجتماعي، وفقدان الذاكرة. جعلت هذه الخصائص منه "مخدرًا شعبيًا" يُعرف بأسماء الشوارع الملونة مثل "النشوة السائلة" أو "الأذى الجسدي الخطير" أو "مخدر الاغتصاب في المواعدة". وكما يوحي الاسم الأخير، تم استخدام جي إتش بي في اغتصاب المواعدة لأنه عديم الرائحة ويمكن إذابته بسهولة في المشروبات. يتم امتصاصه بسرعة بعد تناوله ويصل إلى تركيزه الأقصى في البلازما بعد 20-30 دقيقة من تناول جرعة 10-10 مجم/كجم. يبلغ عمر النصف للإزالة حوالي 30 دقيقة ويترك المتلقي فاقداً للذاكرة للأحداث التي حدثت أثناء مدة عمل الدواء 20

GABA يتم التعبير عنها على جميع الخلايا العصبية في المنطقة البطنية، فإن الخلايا العصبية GABAB وعلى الرغم من أن مستقبلات التي تختلف بنحو EC_{50} من الخلايا العصبية للدوبامين (الشكل 32-5). وينعكس هذا في مستقبلات GHB أكثر حساسية لمادة وقنوات البوتاسيوم المسؤولة عن فرط GABAB مرتبة واحدة من حيث الحجم، نتيجة للاختلاف في كفاءة اقتران مستقبل فقط هي التي يتم تثبيطها عند التركيزات التي يتم GABA عبارة عن ناهض ضعيف، فإن الخلايا العصبية GHB الاستقطاب. ولأن وأساس الإدمان على GHB الحصول عليها عادة مع الاستخدام الترفيهي. وقد تكمن هذه السمة وراء التأثيرات المعززة لمادة يزيد أيضًا من استقطاب الخلايا العصبية للدوبامين، مما يثبط في النهاية GHB المخدرات. ومع ذلك، عند تناول جرعات أعلى، فإن إطلاق الدوبامين تمامًا. وقد يؤدي هذا التثبيط لمنطقة البطنية بدوره إلى منع تنشيطها بواسطة العقاقير المسببة للإدمان الأخرى وقد بعض الفائدة كمركب "مضاد للشغف"، وخاصة في علاج إدمان الكحول GHB يفسر لماذا قد يكون لمادة

الشكل 32-5

من خلال الأدوية التي تعمل عبر مستقبلات (VTA) في المنطقة التغميطية البطنية (DA) إزالة تثبيط الخلايا العصبية للدوبامين (VTA) الموجودة في المنطقة التغميطية البطنية (MORs) μ opioid أعلى: تستهدف المواد الأفيونية مستقبلات Giocoupled. على النهاية قبل المشبكية لهذه MORs يتم التعبير عن مستقبلات (GABA) حصريًا على الخلايا العصبية لحمض جاما أمينوبوتيريك الخلايا والحجرة الجسدية الشجرية للخلايا ما بعد المشبكية. كل حجرة لها مؤثرات مميزة (ملحقات). تثبيط قنوات الكالسيوم ذات بوساطة البروتين ج بيتا هو الآلية الرئيسية في النهاية قبل المشبكية. وعلى العكس من ذلك، في الشجيرات (VGCC) الجهد الكهربائي قنوات البوتاسيوم. تعمل الآليات ما قبل المشبكية وما بعد المشبكية معًا على تقليل إطلاق MORs العصبية تنشيط مستقبلات الناقل وقمع النشاط، مما يؤدي في النهاية إلى إزالة التثبيط بواسطة الخلايا العصبية لحمض جاما أمينوبوتيريك. الوسط والقنب الأخرى تعمل بشكل أساسي من خلال التثبيط قبل المشبكي. الأسفل: حمض $\Delta 9$ tetrahydrocannabinol (THC) والتي تقع على كلا النوعين من الخلايا. ومع ذلك، فإن الخلايا، GABAB، تستهدف مستقبلات (GHB) جاماهيدروكسي بوتيريك مما يؤدي إلى إزالة التثبيط عند التركيزات التي يتم الحصول عليها، DA من الخلايا العصبية GHB أكثر حساسية لـ GABA العصبية مستقبلات القنب، CB1R. عادةً مع الاستخدام الترفيهي

BENZODIAZEPINES

تُوصف البنزوديازيبينات عادةً كمضادات للقلق وأدوية للنوم. وهي تمثل خطرًا واضحًا للإساءة، ويجب موازنتها مقابل آثارها المفيدة. يسبب بعض الأشخاص استخدام البنزوديازيبينات بسبب آثارها المبهجة، ولكن في أغلب الأحيان، يحدث الإساءة بالتزامن مع أدوية أخرى، على سبيل المثال، للتخفيف من القلق أثناء الانسحاب من المواد الأفيونية

يعد الاعتماد على البنزوديازيبين أمرًا شائعًا للغاية، وغالبًا ما يتم تجاهل تشخيص الإدمان. يحدث الانسحاب من البنزوديازيبين في غضون أيام من التوقف عن تناول الدواء ويختلف وفقًا لنصف عمر الإخراج. تشمل الأعراض التهيج والأرق ورهاب الصوت ورهاب الضوء والاكئاب وتشنجات العضلات وحتى النوبات. عادة ما تتلاشى هذه الأعراض في غضون أسبوع إلى أسبوعين

حيث تزيد من كل من التوصيل أحادي القناة واحتمالية القناة، GABAA تعد البنزوديازيبينات منظمات إيجابية لمستقبلات GABA (انظر الفصل 22). تفتقر مستقبلات γ و β و α هي هياكل خماسية تتكون من وحدات فرعية GABAA المفتوحة. مستقبلات GABA وهو شكل فرعي موجود في الخلايا العصبية، $\alpha 1$ الموجودة على الخلايا العصبية الدوبامينية في منطقة البطن البطني إلى القريبة (أي الخلايا العصبية المتوسطة). وبسبب هذا الاختلاف، تكون التيارات المشبكية الموحدة في الخلايا العصبية المتوسطة أكبر من تلك الموجودة في الخلايا العصبية الدوبامينية، وعندما يتم تضخيم هذا الاختلاف بواسطة البنزوديازيبينات، تصبح الخلايا وتفقد البنزوديازيبينات تأثيرها على الخلايا العصبية الدوبامينية، مما يؤدي في GABAA العصبية المتوسطة صامتة. لم يعد يتم إطلاق النهاية إلى إزالة تثبيط الخلايا العصبية الدوبامينية. إن التأثيرات المجزية للبنزوديازيبينات تتوسطها مستقبلات جابا التي تحتوي على ألفا 1 والتي يتم التعبير عنها على الخلايا العصبية البطنية. ويبدو أن المستقبلات التي تحتوي على وحدات ألفا 5 مطلوبة لتحمل التأثيرات المهدئة للبنزوديازيبينات، وتربط الدراسات التي أجريت على البشر بين المستقبلات التي تحتوي على ألفا 2 بيتا 3 والاعتماد على الكحول (مستقبل جابا هو أيضا هدف للكحول؛ انظر النص التالي). وبالنظر إلى كل ذلك، فقد ظهرت صورة تربط بين مستقبلات جابا التي تحتوي على الشكل المتماثل للوحدة الفرعية ألفا 1 وقابليتها للإدمان. وعلى هذا فإن المركبات التي تحافظ على ألفا 1، والتي لا تزال في الوقت الحاضر تجريبية ولم تتم الموافقة عليها للاستخدام البشري، قد تكون مفضلة في نهاية المطاف لعلاج اضطرابات القلق بسبب انخفاض خطر الإدمان المستحث.

إن الباربيتورات، التي سبقت البنزوديازيبينات باعتبارها المهدئات المنومة الأكثر إساءة (بعد الإيثانول)، نادراً ما يتم وصفها للمرضى الخارجيين وبالتالي تشكل مشكلة أقل شيوفاً فيما يتعلق بالأدوية الموصوفة مقارنة بالماضي. ومع ذلك، لا تزال مبيعات الباربيتورات في الشوارع مستمرة. إن إدارة أعراض الانسحاب والإدمان على الباربيتورات تشبه إدارة البنزوديازيبينات.

DRUGS WITH MULTIPLE MECHANISMS OF ACTION

الكحول

إن الكحول (الإيثانول، انظر الفصل 23) يستخدمه أغلب السكان في العديد من الدول الغربية بانتظام. ورغم أن أقلية قليلة فقط من السكان تصبح مدمنة، فإن الإدمان يشكل مشكلة صحية عامة خطيرة بسبب التكاليف الاجتماعية والأمراض العديدة المرتبطة بإدمان الكحول.

علم الأدوية

إن علم الأدوية الخاص بالكحول معقد، ولا يوجد مستقبل واحد يتوسط جميع تأثيراته. بل على العكس من ذلك، فإن الكحول يغير وإعادة امتصاص، Kir3/GIRK، وقنوات GABAA، وظيفة العديد من المستقبلات والوظائف الخلوية، بما في ذلك مستقبلات، وكلها، HT3، ومستقبل 5، NMDA، ومستقبل الجلوسين، ومستقبل، (ENT1)، من خلال ناقل النوكليوسيد المتوازن) الأدينوزين، إما مستقبلات أيونوتروبية أو قنوات أيونية. وليس من الواضح أي من هذه الأهداف مسؤول عن زيادة إطلاق، ENT1 باستثناء ENT1 مسؤولاً عن التأثيرات المجزية (ففران ENT1 الدوبامين من نظام المكافأة في المنطقة المتوسطة الطرفية. وربما لا يكون تثبيط

الخاضعة للضربة القاضية تشرب أكثر من الضوابط) ولكن يبدو أنه يشارك في الاعتماد على الكحول من خلال تراكم الأدينوزين، وتحفيز CREB. وبالتالي تعزيز إشارات، A2 مستقبلات الأدينوزين

، يصبح الاعتماد واضحًا بعد 6-12 ساعة من التوقف عن الشرب المفرط كمتلازمة انسحاب قد تشمل الارتعاش (خاصة في اليدين) والغثيان والقيء، والتعرق المفرط، والانفعال، والقلق. وفي بعض الأفراد، يتبع ذلك هلوسات بصرية ولمسية وسمعية بعد 12-24 ساعة من التوقف. وقد تظهر النوبات المعممة بعد 24-48 ساعة. وأخيرًا، بعد 48-72 ساعة من التوقف، قد يصبح هذيان الانسحاب من الكحول (الهذيان الارتعاشي) واضحًا حيث يهلوس الشخص، ويفقد اتجاهه، ويظهر دليلًا على عدم استقرار الجهاز العصبي اللاإرادي. ويرتبط الهذيان الارتعاشي بنسبة وفيات تتراوح بين 5-15%

علاج

يعتمد علاج الانسحاب من الإيثانول على العلاج الداعم، ويعتمد على البنزوديازيبينات، مع الحرص على استخدام مركبات مثل أوكسازيبام ولورازيبام، والتي لا تعتمد على التمثيل الغذائي المؤكسد للكبد مثل معظم البنزوديازيبينات الأخرى. وفي المرضى الذين لا يمكن الاعتماد على المراقبة لديهم وتكون وظائف الكبد لديهم كافية، يفضل استخدام البنزوديازيبين الأطول تأثيرًا مثل الكلورديازيبوكسيد.

كما هو الحال في علاج جميع مشاكل تعاطي المخدرات المزمنة، يتم الاعتماد بشكل كبير على الأساليب النفسية الاجتماعية في التعامل مع إدمان الكحول. وربما يكون هذا الأمر أكثر أهمية بالنسبة لمرضى الكحول بسبب الوجود الواسع النطاق للكحول في العديد من السياقات الاجتماعية.

إن العلاج الدوائي لإدمان الكحول محدود، على الرغم من استخدام العديد من المركبات ذات الأهداف المختلفة. تتم مناقشة العلاج في الفصل 23

المواد المستنشقة

يُعرّف تعاطي المواد المستنشقة بأنه التعرض الترفيهي للأبخرة الكيميائية، مثل النترت والكيتونات والهيدروكربونات الأليفاتية والعطرية. توجد هذه المواد في مجموعة متنوعة من المنتجات المنزلية والصناعية التي يتم استنشاقها عن طريق "الاستنشاق" أو الاستنشاق بالنفخ" أو "التعبئة". يشير الاستنشاق إلى الاستنشاق من حاوية مفتوحة، والاستنشاق إلى نقع قطعة قماش في المادة المتطايرة قبل الاستنشاق، والتعبئة إلى التنفس داخل وخارج كيس ورقي أو بلاستيكي مملوء بالأبخرة. من الشائع أن يبدأ المبتدئون بالاستنشاق ثم يتقدمون إلى الاستنشاق والتعبئة مع تطور الإدمان. تعاطي المواد المستنشقة منتشر بشكل خاص بين الأطفال والشباب.

إن الآلية الدقيقة لعمل أغلب المواد المتطايرة لا تزال غير معروفة. وقد تم إثبات حدوث تغيرات في وظيفة المستقبلات الأيونية والقنوات الأيونية في مختلف أنحاء الجهاز العصبي المركزي في عدد قليل من الحالات. على سبيل المثال، يرتبط أكسيد النيتروز

وتنتج معظم المواد المستنشقة شعوراً. GABAA وتعمل إضافات الوقود على تعزيز وظيفة مستقبلات NMDA بمستقبلات بالنشوة؛ وقد تم توثيق زيادة استثارة المنطقة البطنية البطنية في حالة التولوين وقد يكون ذلك سبباً في خطر الإدمان. كما تعمل مواد أخرى، مثل نترت الأميل ("البوبرز")، في المقام الأول على استرخاء العضلات الملساء وتعزيز الانتصاب ولكنها ليست مسببة للإدمان ومع التعرض المزمّن للهيدروكربونات العطرية (مثل البنزين والتولوين)، يمكن ملاحظة التأثيرات السامة في العديد من الأعضاء، بما في ذلك آفات المادة البيضاء في الجهاز العصبي المركزي. ولا تزال إدارة الجرعة الزائدة داعمة

NON-ADDICTIVE DRUGS OF ABUSE

إل إس دي، ميسكالين، وسيلوسيبين

يُطلق على عقار إل إس دي، والميسكالين، والسيلوسيبين اسم العقاقير المخدرة بسبب قدرتها على تغيير الوعي، بحيث يشعر الشخص بمنبهات غير موجودة. وهي تسبب، غالبًا بطريقة غير متوقعة، أعراضًا إدراكية، بما في ذلك تشوه الشكل واللون. وقد دفعت المظاهر الشبيهة بالذهان (إزالة الشخصية، والهلوسة، وتشوه إدراك الوقت) البعض إلى تصنيف هذه العقاقير على أنها عقاقير مقلدة للذهن كما أنها تنتج أعراضًا جسدية (الدوخة، والغثيان، والتمميل، وعدم وضوح الرؤية). وقد أبلغ بعض المستخدمين عن إعادة تجربة التأثيرات الإدراكية (الذكريات الارتجاعية) بشكل مكثف لمدة تصل إلى عدة سنوات بعد آخر تعرض للمخدر.

تختلف المواد المخدرة عن أغلب العقاقير الأخرى الموصوفة في هذا الفصل في أنها لا تسبب الاعتماد أو الإدمان. ومع ذلك، فإن التعرض المتكرر يؤدي مع ذلك إلى تحمل سريع (يُطلق عليه أيضًا تسارع الاستجابة). لا تعطي الحيوانات نفسها المواد المهلوسة، مما يشير إلى أنها لا تكافئها. تُظهر دراسات إضافية أن هذه العقاقير تفشل أيضًا في تحفيز إطلاق الدوبامين، مما يدعم فكرة أن العقاقير التي تنشط نظام الدوبامين في الجزء الأوسط من الدماغ هي وحدها المسببة للإدمان. بدلاً من ذلك، تزيد المواد المهلوسة من إطلاق الغلوتامات في القشرة، ويفترض ذلك من خلال تعزيز المدخلات الواردة المثيرة عبر مستقبلات السيروتونين قبل المشبكية (على سبيل عن وضع ارتباط غير عادي، مما LSD المرتبط بـ HT2B من المهاد. يكشف حل البنية ثلاثية الأبعاد لمستقبل 5-HT2A، B) المثال، 5 يفسر الحركية البطيئة للجزيء.

تظهر LSD، هو قلويد من فطر الإرغوت. بعد تصنيعه، يتم رش ورق نشاف أو مكعبات سكر بالسائل وتركها لتجف. عند ابتلاع LSD التأثيرات النفسية عادة بعد 30 دقيقة وتستمر لمدة 6-12 ساعة. خلال هذه الفترة، تضعف قدرة الأشخاص على إصدار أحكام عقلانية وفهم المخاطر الشائعة، مما يعرضهم لخطر الحوادث والإصابات الشخصية

بالنسبة للبالغين، الجرعة النموذجية هي 20-30 ميكروجرام. لا يعتبر عقار إل إس دي سامًا للأعصاب، ولكن مثل معظم قلويدات الإرغوت، قد يؤدي إلى تقلصات قوية في الرحم يمكن أن تؤدي إلى الإجهاض (انظر الفصل 16)

ويولد Gq من نوع G يرتبط هذا المستقبل بروتينات HT2A وغيره من المواد المهلوسة هو مستقبل LSD 5 الهدف الجزيئي الرئيسي ل LSD على LSD مما يؤدي إلى إطلاق الكالسيوم داخل الخلايا. وعلى الرغم من اقتراح المواد المهلوسة، و (IP3) ثلاثي فوسفات الإينوزيتول

وجه الخصوص، لعدة مؤشرات علاجية، إلا أن الفعالية لا تزال بعيدة المنال في انتظار نتائج الدراسات السريرية الجارية (لأسباب تاريخية غالبًا ما تُجرى في سويسرا) لعلاج الصداع العنقودي والاكنتاب واضطراب تعاطي الكحول.

PCP) كيتامين وفينيسيكليدين

كمخدرات عامة (انظر الفصل 25)، ولكن الكيتامين فقط لا يزال يستخدم لهذا التطبيق، ومؤخرًا كمضاد PCP تم تطوير الكيتامين و للاكتئاب (انظر الفصل 30). يتم تصنيف كلا العقارين، إلى جانب غيرهما، الآن على أنهما "مخدرات النوادي" ويتم بيعهما تحت أسماء مثل "غبار الملائكة" و"الخنزير" و"سبيشال كيه". وتعود تأثيراتهما إلى عدوانيتهما غير التنافسية المعتمدة على الاستخدام أصبحت تأثيرات هذه المواد واضحة عندما أبلغ المرضى الذين خضعوا للجراحة عن أحلام حية غير سارة. NMDA لمستقبلات عبارة عن مساحيق بلورية بيضاء في أشكالها النقية، ولكن في الشارع يتم بيعها أيضًا على شكل PCP وهلوسات بعد التخدير. الكيتامين و سوائل أو كبسولات أو حبوب يمكن استنشاقها أو تناولها أو حقنها أو تدخينها. تستمر التأثيرات المخدرة لمدة ساعة تقريبًا وتشمل أيضًا ارتفاع ضغط الدم وضعف وظيفة الذاكرة والتغيرات البصرية. تم الإبلاغ عن تجارب غير سارة خارج الجسم وقرب الموت عند تناول جرعات عالية. ورغم أن الكيتامين والفينيسيكليدين لا يسببان الاعتماد والإدمان (الخطر النسبي = 1)، فإن التعرض المزمن وخاصة للفينيسيكليدين، قد يؤدي إلى ذهان طويل الأمد يشبه الفصام إلى حد كبير، وقد يستمر بعد التعرض للمخدرات. ومن المدهش أن الإعطاء الوريدي للكيتامين يمكن أن يقضي على نوبات الاكتئاب في غضون ساعات (انظر الفصل 30)، على النقيض الشديد من مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية ومضادات الاكتئاب الأخرى، والتي تستغرق عادة أسابيع حتى تعمل.

وقد يتضمن تفسير بديل NMDA ويعتقد أن آلية عمل الكيتامين المضادة للاكتئاب تتضمن عدائية مستقبلات لممارسة التأثير المضاد للاكتئاب. وتشير AMPA هيدروكسينوروكيتامين، وهو أحد نواتج أيض الكيتامين، والذي يستهدف مستقبلات، في الخلايا العصبية في العانة الجانبية NMDA النتائج الأخيرة إلى أن الكيتامين يخفف من النشاط الانفجاري المعتمد على مستقبلات مما يؤدي إلى ضعف تثبيط المنطقة التغميطية البطنية. وتشير دراسات أخرى إلى وجود دائرة تثبيط في القشرة الحزامية الأمامية. وفي حين حصل أحد مستحضرات الكيتامين (على سبيل المثال، الإسكيتامين، أو سينانتيمومر، الذي تم تقديمه في ألمانيا في عام 1997 كمخدر) على موافقة إدارة الغذاء والدواء لعلاج الاكتئاب لدى البالغين، فقد يكون أحد القيود هو الطبيعة المؤقتة للتأثير، الذي يتلاشى في غضون أيام حتى مع الإعطاء المتكرر.

CLINICAL PHARMACOLOGY OF DEPENDENCE & ADDICTION

لا يوجد علاج دوائي واحد (حتى مع التدخلات السلوكية) يقضي على الإدمان بشكل فعال. وهذا لا يعني أن الإدمان لا رجعة فيه. في الواقع، قد تكون التدخلات الدوائية مفيدة في جميع مراحل المرض. وهذا صحيح بشكل خاص في حالة الجرعة الزائدة الهائلة، حيث قد يكون عكس تأثير الدواء إجراءً منقذًا للحياة. ومع ذلك، فإن مضادات الأفيون المعتمدة من إدارة الغذاء والدواء متاحة فقط للمواد الأفيونية والبزوديازيبينات.

وقد تخفف التدخلات الدوائية أيضًا من أعراض الانسحاب، وخاصة بعد التعرض للمواد الأفيونية. وعلى افتراض أن الانسحاب يعكس على الأقل جزئيًا - فرط نشاط الأنظمة الأدرينالية المركزية، فقد تم استخدام ناهض مستقبلات ألفا 2 الأدرينالية كلونيدين (يستخدم - أيضًا كدواء مركزي فعال لخفض ضغط الدم؛ انظر الفصل 11) بنجاح إلى حد ما للتخفيف من أعراض الانسحاب. واليوم، يفضل معظم الأطباء إدارة أعراض الانسحاب من المواد الأفيونية عن طريق تقليل تناول المواد الأفيونية طويلة المفعول ببطء شديد.

وهناك علاج آخر مقبول على نطاق واسع وهو استبدال مادة ناهضة متاحة قانوناً تعمل على نفس المستقبل الذي يعمل عليه العقار المسيء. وقد تمت الموافقة على هذا النهج لعلاج المواد الأفيونية والنيكوتين. على سبيل المثال، قد يتلقى مدمنو الهيروين الميثادون. ليحل محل الهيروين؛ وقد يتلقى مدمنو التدخين النيكوتين بشكل مستمر من خلال نظام لاصقات جلدية ليحل محل التدخين وبشكل عام، يتم استبدال مادة سريعة المفعول بمادة تعمل أو تمتص ببطء أكبر. وتستخدم بعض علاجات الاستبدال مادة ناهضة جزئية (مثل البوبرينورفين)، والتي قد تؤدي، مع ذلك، إلى الانسحاب. وتبرر علاجات الاستبدال إلى حد كبير الفوائد المترتبة على الحد من المخاطر الصحية المرتبطة بالإدمان، والحد من الجرائم المرتبطة بالمخدرات، وتحسين التكامل الاجتماعي. وعلى الرغم من استمرار الاعتماد، فإن الهدف هو، بدعم من التدخلات السلوكية، تحفيز مستخدمي المخدرات على تقليل الجرعة تدريجياً والامتناع عن التعاطي.

إن التحدي الأكبر هو علاج الإدمان نفسه. وقد تم اقتراح عدة طرق، ولكن جميعها لا تزال تجريبية. أحد هذه الطرق هو تقليل الرغبة الشديدة في تناول المخدرات بالعقاقير. وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على عقار نالتريكسون، وهو مضاد لمستقبلات الأفيون ومنشط جزئي، لعلاج إدمان الأفيون والكحول. وتأثيره متواضع وقد ينطوي على تعديل أنظمة الأفيون الذاتية.

عالي الألفة، وقد GABAB تُجرى حاليًا تجارب سريرية على عدد من الأدوية، بما في ذلك عقار باكوفين، وهو عقار منشط لمستقبلات أظهرت النتائج الأولية انخفاضًا كبيرًا في الرغبة الشديدة في تناول الطعام. وقد يحدث هذا التأثير عن طريق تثبيط الخلايا العصبية الدوبامينية في المنطقة البطنية، وهو أمر ممكن عند تركيزات باكوفين التي يتم الحصول عليها عن طريق الإعطاء عن طريق الفم. GABAB بسبب ألفة العقار العالية جدًا لمستقبلات.

ريمونابانت هو ناهض عكسي لمستقبلات سي بي 1 يتصرف مثل مضاد للقنب. تم تطويره للإقلاع عن التدخين وتسهيل فقدان الوزن بسبب الآثار الجانبية المتكررة - وأبرزها الاكتئاب الشديد الذي يحمل خطرًا كبيرًا للانتحار - لم يعد هذا الدواء يستخدم سريريًا. تم استخدامه في البداية بالتزامن مع النظام الغذائي وممارسة الرياضة للمرضى الذين يعانون من السمنة (مؤشر كتلة الجسم أعلى من 30 كجم / م²). في حين أن الآلية الخلوية لريمونابانت لا تزال بحاجة إلى توضيح، فإن البيانات في القوارض تثبت بشكل مقنع أن هذا المركب يمكن أن يقلل من تناول الدواء ذاتيًا في الحيوانات الساذجة وكذلك الحيوانات التي لديها خبرة في تعاطي المخدرات.

ورغم أن نموذج الدائرة العصبية للإدمان لا يزال في مرحلة التجريب، فقد أثار الاهتمام بالتدخلات العصبية التعديلية، مثل التحفيز العميق للدماغ أو التحفيز المغناطيسي عبر الجمجمة. واستلهمًا من "العلاجات" البصرية الجينية في نماذج القوارض للإدمان، تم اقتراح بروتوكولات جديدة للتحفيز العميق للدماغ في النواة المتكئة أو التحفيز المغناطيسي عبر الجمجمة في القشرة الجبهية. ويبدو أن دراسات الحالة تؤكد إمكانات مثل هذه الأساليب، ولكن الدراسات السريرية الخاضعة للرقابة غير موجودة.

• Methadone	Slow-acting agonist of μ -opioid receptor	Acute effects similar to morphine (see text)	Substitution therapy for opioid addicts	High oral bioavailability • half-life highly variable among individuals (range 4–130 h) • <i>Toxicity</i> : Respiratory depression, constipation, miosis, tolerance, dependence, arrhythmia, and withdrawal symptoms
• Levomethadone	“Enantiopure” methadone containing only the left-enantiomer of the molecule	Similar to morphine and methadone , but at half the dose of the latter	Substitution therapy	Less toxic compared to racemic methadone , particularly related to cardiac adverse effects (long QT interval)
• Morphine sulphate	A salt containing morphine sulfate pentahydrate	Slow-release version with a longer action than morphine	Substitution therapy	

PARTIAL μ -OPIOID RECEPTOR AGONIST

• Buprenorphine	Partial agonist at μ -opioid receptors	Attenuates acute effects of morphine	Oral substitution therapy for opioid addicts	Long half-life (40 h) • formulated together with naloxone to avoid illicit IV injections
------------------------	--	---	--	---

NICOTINIC RECEPTOR PARTIAL AGONIST

• Varenicline	Partial agonist of nicotinic acetylcholine receptor of the $\alpha 4\beta 2$ -type	Occludes “rewarding” effects of smoking • heightened awareness of colors	Smoking cessation	<i>Toxicity</i> : Nausea and vomiting, seizures, psychiatric changes
----------------------	---	--	-------------------	--

• *Cytisine*: Natural analog (extracted from *laburnum* flowers) of **varenicline**

BENZODIAZEPINES

• Oxazepam , others	Positive modulators of the $GABA_A$ receptors, increase frequency of channel opening	Enhances GABAergic synaptic transmission; attenuates withdrawal symptoms (tremor, hallucinations, anxiety) in alcoholics • prevents withdrawal seizures	Delirium tremens	Half-life 4–15 h • pharmacokinetics not affected by decreased liver function
----------------------------	--	---	------------------	--

• **Lorazepam**: Alternate to **oxazepam** with similar properties

N-METHYL-D-ASPARTATE (NMDA) ANTAGONIST

إجابة دراسة الحالة

وعندما عثر عليه والداه، كان المريض يعاني من هلاوس بصرية لحشرات ملونة. وغالباً ما تحدث الهلاوس نتيجة لجرعة زائدة من القنب، وخاصة عند تناول الحشيش. ومن الصعب السيطرة على الحركة البطيئة للقنب عن طريق الفم مقارنة بتدخين الماريجوانا وقد يكون ضعف الأداء التعليمي راجعاً إلى تداخل القنب الخارجي مع القنب الداخلي الذي يضبط انتقال النبضات العصبية والمرونة. ورغم أن المريض ربما لا يستوفي معايير الإدمان في الوقت الحاضر، فإنه معرض للخطر حيث تظهر الدراسات الوبائية أن تعاطي المخدرات يبدأ عادة في أواخر مرحلة المراهقة. وحقيقة أنه لم يستخدم أي مخدرات أخرى بعد تشكل علامة إيجابية

REFERENCES

General

بيانات من كيم دي كيه، هانتر بي. اللجنة الاستشارية لممارسات التحصين جدول التحصين الموصى به للبالغين الذين تبلغ أعمارهم 8؛ 68 (5): 115-118 MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019، أعمارهم 19 عامًا أو أكثر - الولايات المتحدة، 2019
118.

• Acamprosate	Antagonist of NMDA glutamate receptors	May interfere with forms of synaptic plasticity that depend on NMDA receptors	Treatment of alcoholism • effective only in combination with counseling	Toxicity: Allergic reactions, arrhythmia, and low or high blood pressure, headaches, insomnia, and impotence • hallucinations, particularly in elderly patients
CANNABINOID RECEPTOR INVERSE AGONIST				
• Rimonabant	CB1 receptor inverse agonist	Decreases neurotransmitter release at GABAergic and glutamatergic synapses	Approved in Europe from 2006 to 2008 to treat obesity, then withdrawn because of major side effects • smoking cessation has never been approved, but remains an off-label indication	Toxicity: Major depression, including increased risk of suicide

هانكوك دي بي وآخرون: علم الوراثة البشرية للإدمان: رؤى جديدة واتجاهات مستقبلية. Current Psychiatry Rep 2018;20(4):1807-1812. doi:10.1007/s11920-018-0873-3.

Lüscher C, Janak PH: تعزيز نموذج الدائرة للإدمان. Annu Rev Neurosci 2021;44:173-200. [PubMed: 33667115]

Lüscher C, Robbins TW, Everitt BJ: الانتقال إلى الإكراه في الإدمان. Nat Rev Neurosci 2020;21:247-264. [PubMed: 32231315]

Nestler EJ, Lüscher C: الأساس الجزيئي للإدمان المخدرات: ربط الآليات فوق الجينية بالآليات المشبكية والدوائر العصبية. Neuron 2019;102:48-64. [PubMed: 30946825]

Pascoli V et al: المرونة المشبكية العشوائية الكامنة وراء الإكراه في نموذج الإدمان. Nature 2018;366:564-571. [PubMed: 30568192]

ريديش إيه دي، جينسن إس، جونسون إيه: إطار موحد للإدمان: نقاط الضعف في عملية اتخاذ القرار. Behav Brain Sci 2008;31:461-462.

Pharmacology of Drugs of Abuse

362:2295؛2010. مجلة الطب الإنجليزي. إدمان النيكوتين. [PubMed: 20554984]

Corre J et al: الخلايا العصبية الدوبامينية التي تبرز إلى الغلاف الأوسط للنواة المتكئة تدفع إلى تعزيز الهيروين: eLife 20187؛:e39945. [PubMed: 30373717]

608:368؛2022. نيتشر 608:368؛2022. نيتشر للإدمان. احتمالية الإدمان. [PubMed: 35896744]

ماسكوس يو وآخرون: تعزيز النيكوتين واستعادة الإدراك من خلال التعبير المستهدف عن مستقبلات النيكوتين. نيتشر 2005436:103؛. [PubMed: 16001069]

Curr Opin Pharmacol 20055:79؛. مورتون جيه: النشوة: علم الأدوية والسمية العصبية [PubMed: 15661630]

[PubMed: 14761703]. نيكولز دي إي: المواد المهلوسة. فارماكول ثير 101:131؛2004

[PubMed: 18687967]. شين دلبيو وآخرون: التحكم الدوباميني الثنائي في الدونة المشبكية المخططة. ساينس 321:848؛2008

[PubMed: 15987921]. حمض جاماهيدروكسي بيوتيريك. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 352:2721؛2005. Snead OC, Gibson KM:

[PubMed: 15955613]. Prog Neurobiol 200575:406؛. سولزر دي وآخرون: آليات إطلاق الناقل العصبي بواسطة الأمفيتامينات: مراجعة

[PubMed: 20148031]. تان كيه آر وآخرون: الأساس العصبي للخصائص الإدمانية للبنزوديازيبينات. نيتشر 463:769؛2010

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 33: العوامل المستخدمة في حالات نقص الكريات الدموية؛ عوامل النمو المكونة للدم

جيمس ل. زيندر؛ لاكريشا ج. جو

CASE STUDY

دراسة الحالة

تعاني امرأة تبلغ من العمر 25 عامًا، تتبع نظامًا غذائيًا نباتيًا صارمًا منذ العامين الماضيين، من خدر وتنميل متزايد في أطرافها وضعف عام ولسان مؤلم وانزعاج في الجهاز الهضمي. يكشف الفحص البدني عن امرأة شاحبة مع انخفاض الإحساس بالاهتزاز وتراجع ردود الفعل الشوكية وردود الفعل الباسطه للقدم (علامة بابنسكي). يكشف فحص تجويف الفم لديها عن التهاب اللسان الضموري، حيث يبدو اللسان أحمر غامق اللون وناعمًا ولامعًا بشكل غير طبيعي بسبب ضمور الحليمات اللسانية. تكشف الاختبارات المعملية، عن فقر دم كبير الخلايا بناءً على نسبة الهيماتوكريت 30% (الطبيعي للنساء، 37-48%)، وتركيز الهيموجلوبين 94 جم/ديسيلتر فلترا (الطبيعي، 99-84 فلترا)، وتركيز الهيموجلوبين المتوسط لخلايا الدم الحمراء (MCV) 123 ومتوسط حجم خلايا الدم الحمراء (الطبيعي، 31-36%)، وعدد منخفض من الشبكيات. تكشف الاختبارات المعملية الإضافية عن تركيز طبيعي 34% (MCHC) لحمض الفوليك في المصل وتركيز فيتامين ب12 (كوبالامين) في المصل 98 بيكو جرام/مل (الطبيعي، 250-1100 بيكو جرام/مل) بمجرد تحديد فقر الدم الضخم الأرومات، لماذا كان من المهم قياس تركيزات حمض الفوليك والكوبالامين في المصل؟ هل يجب علاج هذا المريض بفيتامين ب12 عن طريق الفم أو الحقن؟

إن عملية تكوين الدم، أي إنتاج كريات الدم الحمراء والصفائح الدموية وكريات الدم البيضاء من الخلايا الجذعية غير المتميزة، هي عملية رائعة تنتج أكثر من 200 مليار خلية دم جديدة يوميًا لدى الشخص العادي وأعدادًا أكبر من الخلايا لدى الأشخاص المصابين بأمراض تسبب فقدان أو تدمير خلايا الدم* وفي البالغين، توجد آلية تكوين الدم بشكل أساسي في نخاع العظام وتتطلب إمدادًا ثابتًا بثلاثة مغذيات أساسية - الحديد وفيتامين ب 12 وحمض الفوليك - بالإضافة إلى وجود عوامل نمو مكونة للدم، وهي بروتينات تنظم تكاثر وتمايز الخلايا المكونة للدم. يؤدي نقص الإمدادات من المغذيات الأساسية أو عوامل النمو إلى نقص خلايا الدم الوظيفية. فقر الدم، وهو نقص في كريات الدم الحمراء التي تحمل الأكسجين، هو أكثر أنواع النقص شيوعًا ويمكن علاج العديد من أشكاله بسهولة فقر الدم المنجلي، وهو حالة ناجمة عن تغيير وراثي في جزيء الهيموجلوبين، شائع ولكن ليس من السهل علاجه. تتم مناقشته في المربع: مرض فقر الدم المنجلي وهيدروكسي يوريا. إن نقص الصفيحات وقلة العدلات ليست نادرة، وبعض أشكالها قابلة للعلاج بالأدوية. في هذا الفصل، ننظر أولاً في علاج فقر الدم الناجم عن نقص الحديد أو فيتامين ب 12 أو حمض الفوليك؛ ثم ننتقل إلى الاستخدام الطبي لعوامل نمو الدم لمكافحة فقر الدم وقلة الصفيحات وقلة العدلات، ودعم زراعة الخلايا الجذعية

مرض فقر الدم المنجلي وهيدروكسي يوريا

مرض الخلايا المنجلية هو سبب وراثي لفقر الدم الانحلالي، وهو شكل من أشكال فقر الدم بسبب زيادة تدمير خلايا الدم الحمراء بدلاً من انخفاض إنتاج خلايا الدم الحمراء الناضجة التي تظهر مع نقص الحديد وحمض الفوليك وفيتامين ب 12. يكون مرضى

استبدال حمض الفالين بحمض الجلوتاميك عند (HbS) الخلايا المنجلية متماثلين في الجينات الشاذة في بيتا هيموجلوبين وجين متحور ثانٍ في بيتا هيموجلوبين مثل S الحمض الأميني 6 من بيتا هيموجلوبين) أو متغايرين في جين بيتا هيموجلوبين أو بيتا ثلاثي. ينتشر مرض الخلايا المنجلية بشكل متزايد بين الأفراد من أصل أفريقي لأن السمة المتغايرة (HbC) الهيموجلوبين تمنح مقاومة للملاريا.

في أغلب المرضى المصابين بمرض فقر الدم المنجلي، لا يشكل فقر الدم المشكلة الأساسية التي تظهر عليهم؛ حيث يتم تعويض فقر الدم بشكل جيد عمومًا على الرغم من أن هؤلاء الأفراد يعانون من انخفاض مزمن في الهيماتوكريت (20-30%)، ومستوى منخفض من الهيموجلوبين في المصل (7-10 جم/ديسيلتر)، وارتفاع عدد الشبكيات. بدلاً من ذلك، تكمن المشكلة الأساسية في أن سلاسل الهيموجلوبين غير المؤكسدة تشكل هياكل بوليمرية تغير بشكل كبير شكل كريات الدم الحمراء، وتقلل من قابلية التشوه، وتثير تغيرات في نفاذية الغشاء تعمل على تعزيز بلمرة الهيموجلوبين. تتجمع كريات الدم الحمراء غير الطبيعية في الأوعية الدموية الدقيقة - حيث يكون توتر الأكسجين منخفضًا والهيموجلوبين غير مؤكسج - وتسبب تلفًا وريديًا. في الجهاز العضلي الهيكلي، يؤدي هذا إلى آلام شديدة للغاية في العظام والمفاصل. في الجهاز الوعائي الدماغية، يسبب السكتة الدماغية الإقفارية. إن تلف الطحال، وفي الجهاز الرئوي *Streptococcus pneumoniae*. يزيد من خطر الإصابة بالعدوى، وخاصة عن طريق البكتيريا المغلفة مثل هناك خطر متزايد للإصابة بالعدوى، وفي البالغين، زيادة الانسداد وارتفاع ضغط الدم الرئوي. ويشمل العلاج الداعم المسكنات والمضادات الحيوية والتطعيم ضد المكورات الرئوية ونقل الدم. بالإضافة إلى ذلك، يقلل عقار هيدروكسي يوريا (هيدروكسي كاربايميد) الكيميائي لعلاج السرطان من حالات الانسداد الوريدي. وقد تمت الموافقة عليه في الولايات المتحدة لعلاج البالغين الذين يعانون من نوبات فقر الدم المنجلي المتكررة وتمت الموافقة عليه في أوروبا للبالغين والأطفال الذين يعانون من حالات الانسداد الوعائي المتكررة. وبعثه عقارًا مضادًا للسرطان يستخدم في علاج سرطان الدم النقوي المزمن والحاد، فإن هيدروكسي يوريا يثبط من دورة الخلية (انظر S إنزيم اختزال الريبونيوكلويد وبالتالي يستنفذ ثلاثي فوسفات الديوكسينوكليوسيد ويوقف الخلايا في طور الفصل 54). في علاج مرض فقر الدم المنجلي، يعمل هيدروكسي يوريا من خلال مسارات غير محددة بشكل جيد لزيادة إنتاج وقد أظهرت التجارب السريرية أن هيدروكسي يوريا يقلل من نوبات HbS والذي يتداخل مع بلمرة، (HbF) γ الهيموجلوبين الجنيني الألم لدى البالغين والأطفال المصابين بمرض فقر الدم المنجلي الشديد. وتشمل آثاره الضارة تثبيط تكوين الدم، والتأثيرات S الهضمية، والتشوهات الخلقية لدى النساء الحوامل. وفي الآونة الأخيرة، حصل فوكسيلوتور، وهو دواء فموي يرتبط بهيموجلوبين. ويقلل من حدوث فقر الدم المنجلي عن طريق زيادة تقاربه مع الأكسجين، على موافقة سريعة من إدارة الغذاء والدواء.

يعرب المؤلفون عن تقديرهم لمساهمات المؤلفات السابقة لهذا الفصل، الدكتورة سوزان ب. ماسترز*

AGENTS USED IN ANEMIAS

IRON

علم الأدوية الأساسي

يعد نقص الحديد السبب الأكثر شيوعًا لفقر الدم المزمن. ومثله كمثله أشكال فقر الدم المزمن الأخرى، يؤدي فقر الدم الناجم عن نقص الحديد إلى شحوب، وإرهاق، ودوار، وضيق في التنفس عند بذل مجهود، وأعراض أخرى عامة لنقص الأكسجين في الأنسجة ويمكن أن تؤدي التغيرات القلبية الوعائية مع فقر الدم المزمن - عدم انتظام ضربات القلب، وزيادة النتاج القلبي، وتوسع الأوعية الدموية - إلى تفاقم حالة المرضى الذين يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية الكامنة

يشكل الحديد نواة حلقة الهيم من البورفيرين الحديدي، والتي تشكل مع سلاسل الغلوبين الهيموجلوبين. يرتبط الهيموجلوبين بالأكسجين بشكل عكسي ويوفر الآلية الحاسمة لتوصيل الأكسجين من الرئتين إلى الأنسجة الأخرى. في غياب الحديد الكافي، تتشكل كريات الدم الحمراء الصغيرة التي لا تحتوي على كمية كافية من الهيموجلوبين، مما يؤدي إلى فقر الدم الصغير الحجم. يعد الهيم المحتوي على الحديد أيضًا مكونًا أساسيًا للميوجلوبين والسيتوكرومات والبروتينات الأخرى ذات الوظائف البيولوجية المتنوعة

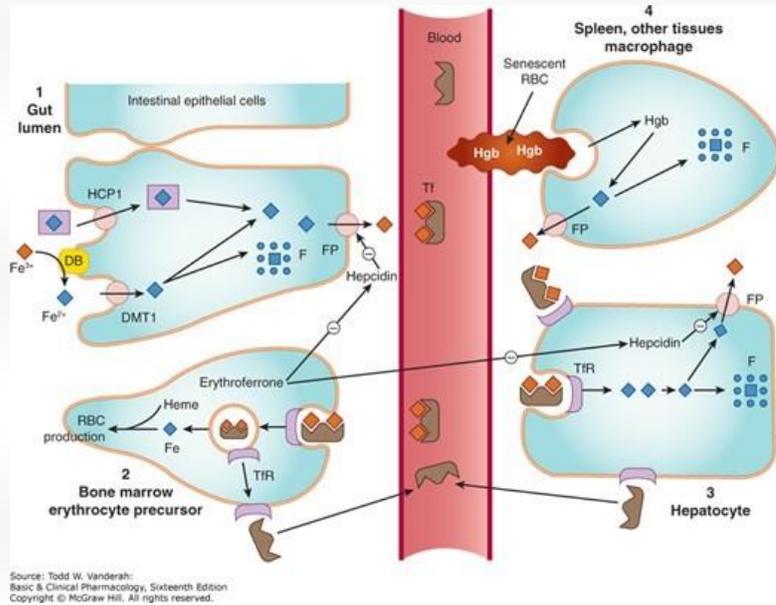
حركية الدواء

إن الحديد غير العضوي الحر سام للغاية، ولكن الحديد مطلوب للبروتينات الأساسية مثل الهيموجلوبين؛ وبالتالي، فقد وفر التطور نظامًا متقنًا لتنظيم امتصاص الحديد ونقله وتخزينه (الشكل 1-33). يستخدم النظام بروتينات متخصصة للنقل والتخزين والفيرريدوكتاز والفيروكسيداز والتي يتم التحكم في تركيزاتها من خلال طلب الجسم على تخليق الهيموجلوبين وتخزين الحديد الكافي (الجدول 1-33). يعمل البيبتيد المسمى هيبسيدين، والذي ينتجه في المقام الأول خلايا الكبد، كمنظم مركزي رئيسي للنظام. يتم استعادة كل الحديد المستخدم لدعم تكوين الدم تقريبًا من تحفيز الهيموجلوبين في كريات الدم الحمراء المسنة أو التالفة. عادة، لا يفقد الجسم سوى كمية صغيرة من الحديد كل يوم، وبالتالي فإن المتطلبات الغذائية صغيرة ويمكن تلبيتها بسهولة من خلال الحديد المتوفر في مجموعة واسعة من الأطعمة. ومع ذلك، في مجموعات سكانية خاصة تعاني من زيادة متطلبات الحديد (مثل الأطفال في مرحلة النمو، والنساء الحوامل) أو زيادة خسائر الحديد (مثل النساء أثناء الدورة الشهرية)، يمكن أن تتجاوز متطلبات الحديد الإمدادات الغذائية الطبيعية، وقد يتطور نقص الحديد

الشكل 1-33

امتصاص الحديد ونقله وتخزينه. تمتص الخلايا الظهارية المعوية الحديد غير العضوي بشكل نشط عبر ناقل المعدن ثنائي التكافؤ 1 يتم نقل الحديد الممتص أو المنطلق من الحديد الهيمي الممتص في (HCP1) والحديد الهيمي عبر بروتين حامل الهيم 1 (DMT1) في الدم، يتم نقل الحديد بواسطة (F). وتخزينه على شكل فيريتين (FP) الأمعاء (1) بشكل نشط إلى الدم بواسطة فيروبروتين

؛ أو إلى (2) (RBC) في خلايا الدم الحمراء (Hgb) إلى سلائف الكريات الحمر في نخاع العظم لتخليق الهيموجلوبين (Tf) الترانسفيرين في سلائف الكريات (TfR) الخلايا الكبدية لتخزينه على شكل فيريتين (3). يرتبط معقد الترانسفيرينون بمستقبلات الترانسفيرين تستعيد Tf إلى الغشاء البلازمي ويتم إطلاق TfRfTf الحمر وخلايا الكبد ويتم استيعابه. بعد إطلاق الحديد، يتم إعادة تدوير معقد الخلايا البلعمية التي تلتهم كريات الدم الحمراء المسنة الحديد من هيموجلوبين كريات الدم الحمراء وتصدره أو تخزنه على هيئة فيريتين (4). تستخدم الخلايا الكبدية عدة آليات لامتصاص الحديد وتخزينه على هيئة فيريتين. تزيد مخازن الحديد العالية في الكبد من تخليق الهيبسيدين، ويثبط الهيبسيدين الفيروبتين؛ ويؤدي انخفاض الحديد في الخلايا الكبدية وزيادة الإريثروفيرون إلى تثبيط (Fe^{3+}) الماس الأزرق، المربعات؛ الحديد الثلاثي، (Fe^{2+}) الهيبسيدين وتعزيز امتصاص الحديد عبر الفيروبتين. الحديد الحديدي الفيريتين. (معدل من تريغور أ: فحص ومراجعة مجلس الصيدلة، الطبعة التاسعة، F الاثني عشري؛ B السيتوكروم، DB الأحمر؛ نيويورك، نيويورك: ماكجرو هيل؛ 2010



الجدول 1-33

توزيع الحديد عند البالغين الطبيعيين 1

	Iron Content (mg)	
	Men	Women
Hemoglobin	3050	1700
Myoglobin	430	300
Enzymes	10	8
Transport (transferrin)	8	6
Storage (ferritin and other forms)	750	300
Total	4248	2314

تستند القيم على بيانات من مصادر مختلفة وتفترض أن وزن الرجال الطبيعيين 80 كجم ومستوى الهيموجلوبين لديهم 116 جرام / ديسيلتر وأن وزن النساء الطبيعيات 55 كجم ومستوى الهيموجلوبين لديهم 14 جرام / ديسيلتر.

، الطبعة الثامنة عشر. فيلادلفيا، Wyngaarden JB، Smith LH: Cecil Textbook of Medicine، أعيد إنتاجه بإذن من Saunders/Elsevier1988؛ بنسلفانيا.

A. امتصاص

يحتوي النظام الغذائي الأمريكي المتوسط على 10-15 مليجرام من الحديد يوميًا. يمتص الفرد العادي 5-10% من هذا الحديد، أو حوالي 1-05 مليجرام يوميًا. يتم امتصاص الحديد في الاثني عشر والجزء القريب من الأمعاء الدقيقة، على الرغم من أن الأمعاء الدقيقة البعيدة يمكنها امتصاص الحديد إذا لزم الأمر. يزداد امتصاص الحديد استجابة لانخفاض مخزون الحديد أو زيادة متطلبات الحديد. يزداد امتصاص الحديد الكلي إلى 1-2 مليجرام/يوم لدى النساء في فترة الحيض وقد يصل إلى 3-4 مليجرام/يوم لدى النساء الحوامل. يتوفر الحديد في مجموعة متنوعة من الأطعمة ولكنه متوفر بكثرة بشكل خاص في اللحوم. يمكن امتصاص الحديد الموجود في بروتين اللحوم بكفاءة، لأن الحديد الهيمي الموجود في الهيموجلوبين والميوجلوبين في اللحوم يمكن امتصاصه سليماً دون الحاجة إلى تفككه، أولاً إلى حديد عنصري (انظر الشكل 1-33). غالباً ما يرتبط الحديد الموجود في الأطعمة الأخرى، وخاصة الخضروات والحبوب ارتباطاً وثيقاً بالمركبات العضوية ويكون أقل قابلية للامتصاص. يجب اختزال الحديد غير الهيمي الموجود في الأطعمة والحديد

قبل أن تتمكن الخلايا المخاطية (Fe^{2+}) الموجود في أملاح الحديد غير العضوية والمجمعات بواسطة فيريروكتاز إلى حديد ثنائي المعوية من امتصاصه.

يعبر الحديد الغشاء اللامي للخلية المخاطية المعوية بآليتين: النقل النشط للحديد الحديدي بواسطة ناقل المعدن ثنائي التكافؤ وامتصاص الحديد المعقد مع الهيم (انظر الشكل 1-33). جنبًا إلى جنب مع الحديد المنفصل عن الهيم الممتص، يمكن $DMT1$ نقل الحديد الممتص حديثًا بنشاط إلى الدم عبر الغشاء القاعدي الجانبي بواسطة ناقل يُعرف باسم فيروپورتين وأكسدته إلى حديد بواسطة فيروكسديز هيفاستين. يثبط الهيبسيدين المشتق من الكبد إطلاق الحديد من الخلايا المعوية عن (Fe^{3+}) ثلاثي التكافؤ طريق الارتباط بالفيروبورتين وتحفيز دخوله إلى الداخل وتدميره. يتم تخزين الحديد الزائد في الخلايا الظهارية المعوية على شكل فيريتين، وهو مركب قابل للذوبان في الماء يتكون من لب من هيدروكسيد الحديديك مغطى بغلاف من بروتين تخزين متخصص يسمى أبوفيريتين.

B. ينقل

يتم نقل الحديد في البلازما المرتبطة بالترانسفيرين، وهو بيتا غلوبولين يمكنه ربط جزيئين من الحديد الثلاثي (انظر الشكل 1-33) - يدخل مركب الترانسفيرينون الخلايا الكريات الحمر الناضجة من خلال آلية مستقبلات محددة. ترتبط مستقبلات الترانسفيرين جليكوبروتينات غشائية متكاملة موجودة بأعداد كبيرة على الخلايا الكريات الحمر المتكاثرة - وتستوعب مركب الترانسفيرينون من خلال عملية البلعمة الخلوية بواسطة المستقبلات. في الحويصلات، يتم إطلاق الحديد الثلاثي، واختزاله إلى حديد ثلاثي، ونقله إلى السيتوبلازم، حيث يتم توجيهه إلى تخليق الهيموجلوبين أو تخزينه على شكل فيريتين. يتم إعادة تدوير مركب $DMT1$ بواسطة مستقبل الترانسفيرين إلى غشاء الخلية، حيث يتفكك الترانسفيرين ويعود إلى البلازما. توفر هذه العملية آلية فعالة لتوفير الحديد المطلوب لخلايا الدم الحمراء النامية.

يرتبط زيادة تكوين كريات الدم الحمراء بزيادة عدد مستقبلات الترانسفيرين على الخلايا الكريات الحمر النامية وانخفاض إفراز الهيبسيدين في الكبد. يرتبط استنزاف مخزون الحديد وفقر الدم الناجم عن نقص الحديد بزيادة تركيز الترانسفيرين في المصل.

C. تخزين

بالإضافة إلى تخزين الحديد في الخلايا المخاطية المعوية، يتم تخزين الحديد أيضًا، في المقام الأول على شكل فيريتين، في الخلايا البلعمية في الكبد والطحال والعظام، وفي خلايا الكبد البرنشيمية (انظر الشكل 1-33). يتم التحكم في تعبئة الحديد من الخلايا البلعمية وخلايا الكبد في المقام الأول من خلال تنظيم الهيبسيدين لنشاط الفيروبورتين. تؤدي تركيزات الهيبسيدين المنخفضة إلى إطلاق الحديد من مواقع التخزين هذه؛ وتمنع تركيزات الهيبسيدين العالية إطلاق الحديد. يمكن اكتشاف الفيريتين في المصل. نظرًا لأن الفيريتين الموجود في المصل في حالة توازن مع الفيريتين المخزن في الأنسجة الشبكية البطانية، يمكن استخدام مستوى الفيريتين في المصل لتقدير مخزون الحديد الكلي في الجسم.

D. الإزالة

لا توجد آلية لإخراج الحديد، حيث يتم فقدان كميات صغيرة منه في البراز عن طريق تقشير خلايا الغشاء المخاطي المعوي، ويتم إفراز كميات ضئيلة منه في الصفراء والبول والعرق. ولا تمثل هذه الخسائر أكثر من 1 ملغ من الحديد يوميًا. ولأن قدرة الجسم على إخراج الحديد محدودة للغاية، فيجب تحقيق تنظيم توازن الحديد عن طريق تغيير امتصاص الأمعاء وتخزين الحديد استجابة لاحتياجات الجسم. وكما هو موضح أدناه، فإن ضعف تنظيم امتصاص الحديد يؤدي إلى أمراض خطيرة

علم الأدوية السريرية

أ. دواعي استعمال الحديد

إن المؤشر السريري الوحيد لاستخدام مستحضرات الحديد هو علاج أو الوقاية من فقر الدم الناجم عن نقص الحديد. ويتجلى هذا في ومتوسط (MCV) فقر الدم الناجم عن نقص الصبغ وصغر حجم خلايا الدم الحمراء حيث يكون متوسط حجم خلايا الدم الحمراء تركيز الهيموجلوبين في الخلايا منخفضين (الجدول 2-33). ويُرى نقص الحديد بشكل شائع في المجتمعات التي تتطلب كميات متزايدة من الحديد. ويشمل ذلك الرضع، وخاصة الأطفال الخدج؛ والأطفال خلال فترات النمو السريع؛ والنساء الحوامل والمرضعات؛ والمرضى الذين يعانون من أمراض الكلى المزمنة الذين يفقدون خلايا الدم الحمراء بمعدل مرتفع نسبيًا أثناء غسيل الكلى ويتكونون أيضًا بمعدل مرتفع نتيجة للعلاج بعامل نمو خلايا الدم الحمراء إريثروبويتين (انظر أدناه). كما يمكن أن يؤدي الامتصاص غير الكافي للحديد إلى نقص الحديد. ويُرى هذا بعد استئصال المعدة وفي المرضى الذين يعانون من مرض الأمعاء الدقيقة الشديد الذي يؤدي إلى سوء الامتصاص المعمم.

الجدول 2-33

السمات المميزة لفقر الدم التغذوي

Nutritional Deficiency	Type of Anemia	Laboratory Abnormalities
Iron	Microcytic, hypochromic with MCV <80 fL and MCHC <30%	Low SI <30 mcg/dL with increased TIBC, resulting in a % transferrin saturation (SI/TIBC) of <10%; low serum ferritin level (<20 mcg/L)
Folic acid	Macrocytic, normochromic with MCV >100 fL and normal or elevated MCHC	Low serum folic acid (<4 ng/mL)

Vitamin B12	Same as folic acid deficiency	Low serum cobalamin (<100 pmol/L) accompanied by increased serum homocysteine (>13 μmol/L), and increased serum (>0.4 μmol/L) and urine (>3.6 μmol/mol creatinine) methylmalonic acid
-------------	-------------------------------	---

قدرة الترانسفيرين، TIBC الحديد في المصل؛ SI متوسط تركيز الهيموجلوبين في الخلية؛ MCHC متوسط حجم الخلية؛ MCV، على ربط الحديد

السبب الأكثر شيوعًا لنقص الحديد لدى البالغين هو فقدان الدم. تفقد النساء أثناء فترة الحيض حوالي 30 ملجم من الحديد مع كل دورة شهرية؛ وقد تفقد النساء اللاتي يعانين من نزيف حيضي غزير كمية أكبر بكثير. وبالتالي، تعاني العديد من النساء قبل انقطاع الطمث من انخفاض مخزون الحديد أو حتى نقص الحديد. في الرجال والنساء بعد انقطاع الطمث، يكون المكان الأكثر شيوعًا لفقدان الدم هو الجهاز الهضمي. يجب تقييم المرضى الذين يعانون من فقر الدم الناجم عن نقص الحديد غير المبرر بحثًا عن نزيف معوي خفي.

ب. العلاج

يتم علاج فقر الدم الناجم عن نقص الحديد بمستحضرات الحديد الفموية أو الوريدية. يعمل الحديد الفموي على تصحيح فقر الدم بنفس السرعة والكمال مثل الحديد الوريدي في معظم الحالات إذا كان امتصاص الحديد من الجهاز الهضمي طبيعيًا. الاستثناء هو الحاجة العالية للحديد لدى المرضى الذين يعانون من مرض الكلى المزمن المتقدم والذين يخضعون لغسيل الكلى والعلاج بالإريثروبويتين؛ بالنسبة لهؤلاء المرضى، يفضل إعطاء الحديد الوريدي

العلاج بالحديد عن طريق الفم. 1.

تتوفر مجموعة متنوعة من مستحضرات الحديد الفموية. ولأن الحديد الثنائي يتم امتصاصه بكفاءة عالية، فيجب استخدام أملاح الحديد الثنائي. كبريتات الحديد الثنائي، وجلوكونات الحديد الثنائي، وفومارات الحديد الثنائي فعالة وغير مكلفة، ويوصى بها لعلاج معظم المرضى.

توفر أملاح الحديد المختلفة كميات مختلفة من الحديد العنصري، كما هو موضح في الجدول 3-33. في الفرد المصاب بنقص الحديد، يمكن دمج حوالي 50-100 ملغ من الحديد في الهيموجلوبين يوميًا، ويمكن امتصاص حوالي 25% من الحديد الفموي المعطى على شكل ملح حديدوز. لذلك، يجب إعطاء 200-400 ملغ من الحديد العنصري يوميًا لتصحيح نقص الحديد بسرعة أكبر. يمكن إعطاء المرضى غير القادرين على تحمل مثل هذه الجرعات الكبيرة من الحديد جرعات يومية أقل من الحديد، مما يؤدي إلى تصحيح أبطأ ولكن لا يزال كاملاً لنقص الحديد. يجب الاستمرار في العلاج بالحديد الفموي لمدة 3-6 أشهر بعد تصحيح سبب فقدان الحديد. هذا يصبح فقر الدم ويجدد مخزون الحديد.

الجدول 3-33

بعض مستحضرات الحديد الفموية المستخدمة عادة

Preparation	Tablet Size	Elemental Iron per Tablet	Usual Adult Dosage for Treatment of Iron Deficiency (Tablets per Day)
Ferrous sulfate, hydrated	325 mg	65 mg	2-4
Ferrous sulfate, desiccated	200 mg	65 mg	2-4
Ferrous gluconate	325 mg	36 mg	3-4
Ferrous fumarate	325 mg	106 mg	2-3

تشمل الآثار الجانبية الشائعة للعلاج بالحديد عن طريق الفم الغثيان، وعدم الراحة في منطقة أعلى المعدة، وتقلصات البطن، والإمساك والإسهال. وعادة ما تكون هذه الآثار الجانبية مرتبطة بالجرعة ويمكن التغلب عليها غالبًا عن طريق خفض الجرعة اليومية من الحديد أو تناول الأقرص مباشرة بعد أو مع الوجبات، دون تناول منتجات الألبان. يعاني بعض المرضى من آثار جانبية أقل حدة في الجهاز الهضمي مع ملح حديد واحد من غيره ويستفيدون من تغيير المستحضرات. غالبًا ما يصاب المرضى الذين يتناولون الحديد عن طريق الفم ببراز أسود؛ وهذا ليس له أهمية سريرية في حد ذاته ولكنه قد يحجب تشخيص فقدان الدم المستمر في الجهاز الهضمي.

العلاج بالحديد عن طريق الحقن 2.

يجب أن يقتصر العلاج بالحقن على المرضى الذين يعانون من نقص الحديد الموثق والذين لا يستطيعون تحمل أو امتصاص الحديد عن طريق الفم والمرضى الذين يعانون من فقر الدم المزمن الشديد والذين لا يمكن الحفاظ عليهم بالحديد عن طريق الفم وحده، أو يحتاجون إلى تعويض سريع. ويشمل ذلك المرضى الذين يعانون من مرض الكلى المزمن المتقدم والذين يحتاجون إلى غسيل الكلى والعلاج بالإريثروبويتين، وحالات ما بعد استئصال المعدة المختلفة واستئصال الأمعاء الدقيقة سابقًا، ومرض الأمعاء الالتهابي الذي يصيب الأمعاء الدقيقة القريبة، ومتلازمات سوء الامتصاص

إن التحدي الذي يواجهه العلاج بالحديد عن طريق الحقن هو أن إعطاء الحديد الخالي من الحديد عن طريق الحقن يسبب سمية خطيرة تعتمد على الجرعة، مما يحد بشدة من الجرعة التي يمكن إعطاؤها. ومع ذلك، عندما يتم صياغة الحديد على شكل غرواني يحتوي على جزيئات ذات قلب من أكسيد الحديد محاط بقلب من الكربوهيدرات، يتم إطلاق الحديد النشط بيولوجيًا ببطء من جزيئات الغرواني المستقرة. في الولايات المتحدة، الأشكال الثلاثة التقليدية للحديد عن طريق الحقن هي دكستين الحديد، ومجمع جلوكونات الحديد الصوديوم، وسكروز الحديد. كما يتوفر مستحضران أحدث (انظر أدناه)

إن دكستين الحديد هو مركب ثابت من بوليمرات أكسيد الحديد و دكستين يحتوي على 50 ملغ من الحديد العنصري لكل مليلتر من المحلول. ويمكن إعطاؤه عن طريق الحقن العضلي العميق أو عن طريق التسريب الوريدي، على الرغم من أن الطريقة الوريدية هي الأكثر استخدامًا. يعمل الإعطاء الوريدي على التخلص من الألم الموضعي وبقع الأنسجة التي تحدث غالبًا مع الطريقة العضلية ويسمح بتوصيل الجرعة الكاملة من الحديد اللازمة لتصحيح نقص الحديد في وقت واحد. تشمل الآثار الضارة لعلاج دكستين الحديد الوريدي الصداع والدوار والحمى وآلام المفاصل والغثيان والقيء وآلام الظهر والاحمرار والشرى وتشنج القصبات الهوائية ونادرًا ما تحدث الحساسية المفرطة والوفاة. ونظرًا لخطر حدوث تفاعل فرط الحساسية، يجب دائمًا إعطاء جرعة اختبار صغيرة من دكستين الحديد قبل إعطاء جرعات كاملة في العضلات أو الوريد. المرضى الذين لديهم تاريخ حساسية قوي والمرضى الذين أصيبوا بتفاعل سابق مع الحديد الوريدي هم أكثر عرضة للإصابة بتفاعلات فرط الحساسية للعلاج بالدكستين الحديد الوريدي. يمكن تمييز تركيبات الدكستين الحديد المستخدمة سريريًا إلى أشكال ذات وزن جزيئي مرتفع ووزن جزيئي منخفض. في الولايات المتحدة، يعد شكلاً عالي الوزن الجزيئي. تشير البيانات السريرية - في المقام Dextran منخفض الوزن الجزيئي بينما يعد INFed مستحضر الأول من الدراسات الرصدية - إلى أن خطر الحساسية المفرطة يرتبط إلى حد كبير بالتركيبات ذات الوزن الجزيئي المرتفع

مركب جلوكونات الحديد الصوديوم ومركب السكروز الحديد هما من مستحضرات الحديد البديلة التي يتم إعطاؤها عن طريق الحقن. كاربوكسي مالتوز الحديد عبارة عن مستحضر حديد غرواني مدمج داخل بوليمر كربوهيدراتي. فيروموكسيتول عبارة عن جسيم نانوي من أكسيد الحديد فائق المغناطيسية مغطى بالكربوهيدرات. تتم إزالة غلاف الكربوهيدرات في النظام الشبكي البطاني مما يسمح بتخزين الحديد على شكل فيريتين، أو إطلاقه إلى الترانسفيرين. قد يتداخل فيروموكسيتول مع دراسات التصوير بالرنين وبالتالي، إذا لزم الأمر إجراء التصوير، فيجب إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي قبل العلاج بفروموكسيتول أو (MRI) المغناطيسي

تحذيرًا أسودًا (FDA) استخدام طريقة التصوير البديلة إذا لزم الأمر بعد الجرعة بفترة وجيزة. أصدرت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية حول خطر حدوث تفاعلات حساسية قاتلة محتملة مرتبطة باستخدام فيروموكسيتول

بالنسبة للمرضى الذين يعالجون بشكل مزمن بالحديد عن طريق الحقن، من المهم مراقبة مستويات تخزين الحديد لتجنب السمية الخطيرة المرتبطة بفرط الحديد. وعلى عكس العلاج بالحديد عن طريق الفم، والذي يخضع لآلية تنظيمية يوفرها نظام الامتصاص المعوي، فإن الإغطاء عن طريق الحقن - والذي يتجاوز هذا النظام التنظيمي - يمكن أن يوفر كمية من الحديد أكبر مما يمكن تخزينه بأمان. يمكن تقدير مخزون الحديد على أساس تركيزات الفيريتين في المصل وتشبع الترانسفيرين، وهو نسبة تركيز الحديد الإجمالي في (TIBC) المصل إلى إجمالي سعة ربط الحديد

السمية السريرية

A. سمية الحديد الحادة

إن التسمم الحاد بالحديد يظهر بشكل شبه حصري لدى الأطفال الصغار الذين يتناولون أقراص الحديد عن طريق الخطأ. ويمكن أن يؤدي تناول 10 أقراص فقط من أي من مستحضرات الحديد الفموية المتوفرة بشكل شائع إلى الوفاة لدى الأطفال الصغار. ويجب توجيه المرضى البالغين الذين يتناولون مستحضرات الحديد الفموية إلى تخزين الأقراص في حاويات آمنة للأطفال بعيدًا عن متناول الأطفال. ويعاني الأطفال الذين يتسممون بالحديد الفموي من التهاب المعدة والأمعاء الناخر مع القيء وآلام البطن والإسهال الدموي. يليه الصدمة والخمول وضيق التنفس. وبعد ذلك، غالبًا ما يُلاحظ التحسن، ولكن قد يتبعه حموضة أيضية شديدة وغيبوبة ووفاة، ولا بد من العلاج العاجل. ويجب غسل الأمعاء بالكامل (انظر الفصل 58) لإخراج الأقراص غير الممتصة. ويمكن إعطاء ديفيروكسامين وهو مركب قوي لإزالة الحديد، عن طريق الوريد لربط الحديد الذي تم امتصاصه بالفعل وتعزيز إفرازه في البول والبراز. أما الفحم المنشط، وهو مادة ماصة فعالة للغاية لمعظم السموم، فلا يرتبط بالحديد وبالتالي فهو غير فعال. ويجب أيضًا توفير العلاج الداعم المناسب للزيف المعوي، والحماض الأيضي، والصدمة

B. سمية الحديد المزمنة

تحدث التسممات المزمنة بالحديد (زيادة الحديد)، والمعروفة أيضًا باسم داء ترسب الأصبغة الدموية، عندما يتراكم الحديد الزائد في القلب والكبد والبنكرياس وأعضاء أخرى. ويمكن أن يؤدي ذلك إلى فشل الأعضاء والوفاة. ويحدث ذلك غالبًا لدى المرضى المصابين بداء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي، وهو اضطراب يتميز بامتصاص الحديد المفرط، ولدى المرضى الذين يتلقون العديد من عمليات نقل خلايا الدم الحمراء على مدى فترة طويلة من الزمن (على سبيل المثال، الأفراد المصابون بمرض بيتا ثلاسيميا)

إن علاج زيادة الحديد المزمنة في غياب فقر الدم يكون أكثر فعالية من خلال فصد الدم المتقطع. حيث يمكن إزالة وحدة دم واحدة تقريبًا كل أسبوع حتى يتم إزالة كل الحديد الزائد. إن العلاج بالاستخلاف بالحديد باستخدام ديفيروكسامين عن طريق الحقن أو مركبات استخلاف الحديد عن طريق الفم ديفيراسيروكس أو ديفيريرون (انظر الفصل 57) أقل كفاءة وأكثر تعقيدًا وتكلفة وخطورة ولكنه في بعض الأحيان يكون الخيار الوحيد للمرضى الذين يعانون من زيادة الحديد التي لا يمكن علاجها عن طريق فصد الدم. وغالبًا

ما تكون هذه هي الحال بالنسبة للعديد من الأفراد الذين يعانون من أسباب وراثية ومكتسبة لفقر الدم المقاوم مثل الثلاسيميا الكبرى وفقر الدم المنجلي وفقر الدم اللاتنسجي وما إلى ذلك. ونادرًا ما يرتبط ديفيريرون بنقص الكريات المحببة؛ وبالتالي فإن مراقبة تعداد الدم الكامل أسبوعيًا مطلوبة.

VITAMIN B12

يعمل فيتامين ب12 (الكوبالامين) كعامل مساعد للعديد من التفاعلات الكيميائية الحيوية الأساسية لدى البشر. يؤدي نقص فيتامين ب12 إلى فقر الدم الضخم الأرومات (انظر الجدول 2-33)، وأعراض الجهاز الهضمي، والتشوهات العصبية. على الرغم من أن نقص - فيتامين ب12 بسبب عدم كفاية الإمداد في النظام الغذائي أمر غير معتاد، فإن نقص فيتامين ب12 لدى البالغين - وخاصة كبار السن - بسبب عدم كفاية امتصاص فيتامين ب12 الغذائي هو اضطراب شائع نسبيًا وسهل العلاج.

كيمياء

يتكون فيتامين ب12 من حلقة تشبه البورفيرين مع ذرة كوبالت مركزية متصلة بنوكليوتيد. يمكن أن ترتبط مجموعات عضوية مختلفة تساهميًا بذرة الكوبالت، لتكوين أنواع مختلفة من الكوبالامينات. ديوكسي أدينوسيل كوبالامين وميثيل كوبالامين هما الشكلان النشطان من الفيتامين لدى البشر.

يتم تحويل السيانونوكوبالامين والهيدروكسوكوبالامين (كلاهما متاح للاستخدام العلاجي) والكوبالامينات الأخرى الموجودة في مصادر الغذاء إلى الأشكال النشطة. المصدر النهائي لفيتامين ب12 هو التخليق الميكروبي؛ لا يتم تصنيع الفيتامين بواسطة الحيوانات أو النباتات. المصدر الغذائي الرئيسي لفيتامين ب12 هو فيتامين ب12 المشتق من الميكروبات في اللحوم (خاصة الكبد) والبيض ومنتجات الألبان. يُطلق على فيتامين ب12 أحيانًا اسم العامل الخارجي لتمييزه عن العامل الداخلي، وهو بروتين تفرزه المعدة وهو مطلوب لامتناس الجهاز الهضمي لفيتامين ب12 الغذائي.

حركية الدواء

يحتوي النظام الغذائي الأمريكي المتوسط على 5-30 ميكروجرام من فيتامين ب12 يوميًا، ويتم امتصاص 1-5 ميكروجرام منها عادةً. يتم تخزين الفيتامين بشغف، في المقام الأول في الكبد، حيث يبلغ إجمالي مخزون فيتامين ب12 لدى الشخص البالغ المتوسط ميكروجرام. عادة ما يتم فقدان كميات ضئيلة فقط من فيتامين ب12 في البول والبراز. نظرًا لأن المتطلبات اليومية 3000-5000 الطبيعية من فيتامين ب12 تبلغ حوالي 2 ميكروجرام فقط، فسيستغرق الأمر حوالي 5 سنوات حتى يتم استنفاد كل فيتامين ب12

المخزن وتطور فقر الدم الضخم الأرومات إذا توقف امتصاص فيتامين ب12. يتم امتصاص فيتامين ب12 بعد أن يتفاعل مع العامل الجوهري، وهو جليكوبروتين تفرزه الخلايا الجدارية للغشاء المخاطي للمعدة. يتحد العامل الداخلي مع فيتامين ب12 الذي يتم إطلاقه من المصادر الغذائية في المعدة والاثنى عشر، ويتم امتصاص مركب العامل الداخلي لفيتامين ب12 لاحقاً في الجزء البعيد من اللغائفي بواسطة نظام نقل انتقائي للغاية بواسطة المستقبلات. غالباً ما ينتج نقص فيتامين ب12 لدى البشر عن سوء امتصاص فيتامين ب12 إما بسبب نقص العامل الداخلي أو بسبب فقدان أو خلل في آلية الامتصاص في الجزء البعيد من اللغائفي. يعد نقص التغذية نادراً ولكن قد يُرى لدى النباتيين الصارمين بعد سنوات عديدة من عدم تناول اللحوم أو البيض أو منتجات الألبان، بمجرد امتصاصه، يتم نقل فيتامين ب12 إلى خلايا الجسم المختلفة المرتبطة بعائلة من الجليكوبروتينات المتخصصة، ترانسكوبالامين الأول والثاني والثالث.

يتم تخزين فيتامين ب12 الزائد في الكبد.

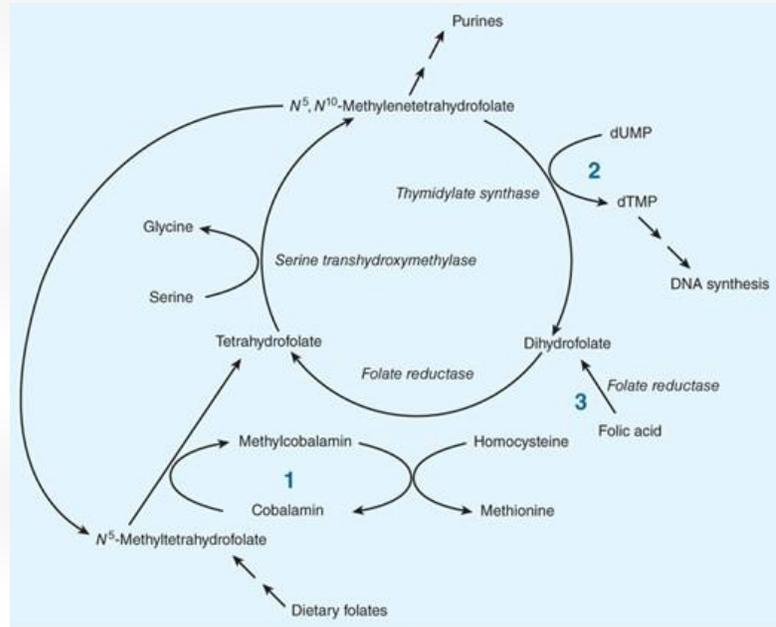
الديناميكية الدوائية

يتطلب تفاعل إنزيمان أساسيان في البشر فيتامين ب12 (الشكل 2-33). في أحد التفاعلين، يعمل ميثيل كوبالامين كوسيط في نقل ميثيل تتراهيدروفولات إلى الهوموسيستين، مكوناً الميثيونين (انظر الشكل 2-33؛ الشكل 3-33، القسم 1) N5 مجموعة ميثيل من ميثيل تتراهيدروفولات - إلى تتراهيدروفولات N5 - بدون فيتامين ب12، لا يمكن تحويل حمض الفوليك الغذائي والتخزيني الرئيسي وهو مقدمة لعوامل الفولات المساعدة. ونتيجة لذلك، يؤدي نقص فيتامين ب12 إلى نقص عوامل الفولات المساعدة اللازمة للعديد من التفاعلات الكيميائية الحيوية التي تنطوي على نقل مجموعات الكربون الواحدة. وعلى وجه الخصوص، يمنع استنفاد رباعي البيورينات اللازمة لتخليق الحمض النووي في الخلايا سريعة (dTMP) هيدروفولات تخليق الإمدادات الكافية من ديوكسينثيميدلات ميثيل تتراهيدروفولات N5 الانقسام، كما هو موضح في الشكل 3-33، القسم 2. وقد أُشير إلى تراكم حمض الفوليك في صورة والاستنفاد المصاحب لعوامل تتراهيدروفولات المساعدة في نقص فيتامين ب12 باسم "فخ ميثيل الفولات". وهذه هي الخطوة الكيميائية الحيوية التي يرتبط بها استقلال فيتامين ب12 وحمض الفوليك، وهي تفسر لماذا يمكن تصحيح فقر الدم الضخم الأرومات الناجم عن نقص فيتامين ب12 جزئياً عن طريق تناول كميات كبيرة من حمض الفوليك. ويمكن اختزال حمض الفوليك إلى ثنائي هيدروفولات بواسطة إنزيم اختزال ثنائي هيدروفولات (انظر الشكل 3-33، القسم 3) وبالتالي يعمل كمصدر لرباعي هيدروفولات المطلوب لتخليق الحمض النووي dTMP المطلوب لتخليق البيورينات و

التفاعلات الأنزيمية التي تستخدم فيتامين ب12. انظر النص

الشكل 3-33

التفاعلات الأنزيمية التي تستخدم حمض الفوليك. يوضح القسم 1 التفاعل المعتمد على فيتامين ب12 والذي يسمح لمعظم حمض الفوليك الغذائي بالدخول إلى مجموعة العوامل المساعدة رباعي هيدروفولات ويصبح "فخ الفولات" في نقص فيتامين ب12. يوضح يوضح القسم 3 المسار الذي يدخل به حمض الفوليك إلى مجموعة (dTMP) القسم 2 دورة أحادي فوسفات الديوكسي ثيميدين أحادي فوسفات، dUMP. العوامل المساعدة رباعي هيدروفولات. تشير الأسهم المزدوجة إلى مسارات بها أكثر من خطوة وسيطة الديوكسي يوريدين.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

يؤدي نقص فيتامين ب12 إلى تراكم الهوموسيستين بسبب انخفاض تكوين ميثيل كوبالامين، وهو مطلوب لتحويل الهوموسيستين إلى ميثيونين (انظر الشكل 3-33، القسم 1). يمكن استخدام زيادة الهوموسيستين في المصل للمساعدة في تحديد تشخيص نقص فيتامين ب12 (انظر الجدول 2-33). هناك أدلة من الدراسات الرصدية على أن ارتفاع الهوموسيستين في المصل يزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية التصلبية. ومع ذلك، لم تظهر التجارب السريرية العشوائية انخفاضاً قاطعاً في الأحداث القلبية الوعائية (احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية) لدى المرضى الذين يتلقون مكملات الفيتامينات التي تخفض الهوموسيستين في المصل.

CoA بواسطة إنزيم ميثيل مالونيل CoA إلى سكسينيل CoA إن التفاعل الآخر الذي يتطلب فيتامين ب12 هو تحول ميثيل مالونيل CoA، موتاز (انظر الشكل 2-33ب). وفي حالة نقص فيتامين ب12، لا يمكن أن يحدث هذا التحويل، وتتراكم الركيزة، ميثيل مالونيل وكذلك حمض الميثيل مالونيك. ويمكن استخدام الزيادة في تركيزات حمض الميثيل مالونيك في المصل والبول لدعم تشخيص نقص يسبب المظاهر العصبية CoA فيتامين ب12 (انظر الجدول 2-33). في الماضي، كان يُعتقد أن التراكم غير الطبيعي لميثيل مالونيل لنقص فيتامين ب12. ومع ذلك، تشير الأدلة الأحدث إلى أن تعطيل مسار تخليق الميثيونين هو سبب المشاكل العصبية. ومهما كان التفسير الكيميائي الحيوي للضرر العصبي، فإن النقطة المهمة هي أن إعطاء حمض الفوليك في حالة نقص فيتامين ب12 لن يمنع المظاهر العصبية على الرغم من أنه سيصحح إلى حد كبير فقر الدم الناجم عن نقص فيتامين ب12.

علم الأدوية السريرية

يستخدم فيتامين ب12 لعلاج أو منع نقصه. إن أكثر المظاهر السريرية المميزة لنقص فيتامين ب12 هي فقر الدم الضخم الأرومات، (انظر الجدول 2-33)، والذي غالبًا ما يصاحبه نقص خفيف أو متوسط في عدد الكريات البيض أو نقص الصفيحات (أو كليهما) ونخاع عظمي مفرط الخلايا مع تراكم الكريات الحمر الضخمة الأرومات وخلايا السلائف الأخرى. تبدأ المتلازمة العصبية المرتبطة بنقص فيتامين ب12 عادةً بتنميل في الأعصاب الطرفية وضعف يتطور إلى تشنج وترنج واختلالات أخرى في الجهاز العصبي المركزي. يعمل تصحيح نقص فيتامين ب12 على إيقاف تقدم المرض العصبي، ولكنه قد لا يعكس تمامًا الأعراض العصبية التي كانت موجودة لعدة أشهر. على الرغم من أن معظم المرضى الذين يعانون من تشوهات عصبية ناجمة عن نقص فيتامين ب12 يعانون من فقر الدم الضخم الأرومات عند تقييمهم لأول مرة، إلا أن المرضى العرضيين يعانون من القليل من التشوهات الدموية إن وجدت بمجرد تشخيص فقر الدم الضخم الأرومات، يجب تحديد ما إذا كان نقص فيتامين ب12 أو حمض الفوليك هو السبب. تعد أسباب فقر الدم الضخم الأرومات الأخرى نادرة. يمكن تحقيق ذلك عادةً عن طريق قياس مستويات الفيتامينات في المصل. يمكن استخدام اختبار شيلينج، الذي يقيس امتصاص وإخراج فيتامين ب12 المشع في البول، لتحديد آلية سوء امتصاص فيتامين ب12 بشكل أكبر عندما يكون هذا هو سبب فقر الدم الضخم الأرومات.

الأسباب الأكثر شيوعًا لنقص فيتامين ب12 هي فقر الدم الخبيث، واستئصال المعدة جزئيًا أو كليًا، والحالات التي تؤثر على الجزء البعيد من الأمعاء الدقيقة، مثل متلازمات سوء الامتصاص، أو مرض الأمعاء الالتهابي، أو استئصال الأمعاء الدقيقة. قد يصاب النباتيون الصارمون الذين يتناولون نظامًا غذائيًا خاليًا من اللحوم ومنتجات الألبان بنقص فيتامين ب12.

فقر الدم الخبيث ينتج عن خلل في إفراز العامل الداخلي بواسطة الخلايا المخاطية في المعدة. يعاني مرضى فقر الدم الخبيث من ضمور المعدة ويفشلون في إفراز العامل الداخلي (وكذلك حمض الهيدروكلوريك). غالبًا ما يكون لدى هؤلاء المرضى أجسام مضادة ذاتية للعامل الداخلي. تاريخيًا، أظهر اختبار شيلينج انخفاض امتصاص فيتامين ب12 المشع، والذي يتم تصحيحه عند إعطاء العامل الداخلي مع فيتامين ب12 المشع، حيث يمكن امتصاص الفيتامين بشكل طبيعي. نادرًا ما يتم إجراء هذا الاختبار الآن بسبب استخدام النشاط الإشعاعي في الاختبار.

يحدث نقص فيتامين ب12 أيضًا عندما تتضرر منطقة اللغائفي البعيدة التي تمتص مركب العامل الداخلي لفيتامين ب12، كما هو الحال عندما يكون اللغائفي مصابًا بمرض التهاب الأمعاء أو عندما يتم استئصال اللغائفي جراحيًا. في هذه الحالات، لا يتم امتصاص فيتامين ب12 المشع في اختبار شيلينج، حتى عند إضافة العامل الداخلي. تم العثور على حالات نادرة من نقص فيتامين ب12 عند الأطفال ثانوية لنقص خلقي للعامل الداخلي أو لعيوب في مواقع مستقبلات مركب العامل الداخلي لفيتامين ب12 الموجود في اللغائفي البعيد.

تتضمن البدائل لاختبار شيلينج اختبار الأجسام المضادة للعامل الجوهري واختبار مستويات الهوموسيستين المرتفعة وحمض الميثيل مالونيك (انظر الشكل 33-2) لتشخيص فقر الدم الخبيث بحساسية وخصوصية عالية.

تنجم جميع حالات نقص فيتامين ب12 تقريبًا عن سوء امتصاص الفيتامين؛ لذا فإن الحقن الوريدي لفيتامين ب12 مطلوب للعلاج بالنسبة للمرضى الذين يعانون من أمراض قابلة للعكس، يجب علاج المرض الأساسي بعد العلاج الأولي بفيتامين ب12 الوريدي.

ومع ذلك، فإن معظم المرضى لا يعانون من متلازمات نقص قابلة للشفاء ويحتاجون إلى العلاج مدى الحياة بفيتامين ب12. يتوفر فيتامين ب12 للحقن الوريدي على هيئة سيانوكوبالامين أو هيدروكسوكوبالامين. ويفضل استخدام هيدروكسوكوبالامين لأنه يرتبط بالبروتين بشكل أكبر وبالتالي يظل في الدورة الدموية لفترة أطول. ويجب أن يتكون العلاج الأولي من 100-1000 ميكروجرام من فيتامين ب12 عن طريق الحقن العضلي يوميًا أو كل يومين لمدة أسبوع إلى أسبوعين لتجديد مخزون الجسم. ويتكون العلاج الصيانة من 100-1000 ميكروجرام عن طريق الحقن العضلي مرة واحدة شهريًا مدى الحياة. وفي حالة وجود تشوهات عصبية، فيجب إعطاء حقن العلاج الصيانة كل أسبوع إلى أسبوعين لمدة 6 أشهر قبل التحول إلى الحقن الشهرية. ولا ينبغي استخدام مخاليط فيتامين ب12 والعامل الجوهري عن طريق الفم ومستخلصات الكبد لعلاج نقص فيتامين ب12؛ ومع ذلك، فإن الجرعات الفموية التي تبلغ 1000 ميكروجرام من فيتامين ب12 يوميًا تكون كافية عادةً لعلاج المرضى المصابين بفقر الدم الخبيث الذين يرفضون الحقن أو لا يستطيعون تحملها. بعد تحسن فقر الدم الخبيث بعد العلاج بفيتامين ب12 عن طريق الحقن، يمكن إعطاء الفيتامين عن طريق الأنف على شكل رذاذ أو جل.

FOLIC ACID

إن الأشكال المخفضة من حمض الفوليك مطلوبة للتفاعلات الكيميائية الحيوية الأساسية التي توفر المواد الأولية لتخليق الأحماض الأمينية والبيورينات والحمض النووي. إن نقص حمض الفوليك شائع نسبياً، على الرغم من أن النقص يمكن تصحيحه بسهولة عن طريق تناول حمض الفوليك. إن عواقب نقص حمض الفوليك تتجاوز مشكلة فقر الدم لأن نقص حمض الفوليك متورط كسبب للتشوهات الخلقية لدى الأطفال حديثي الولادة وقد يلعب دوراً في أمراض الأوعية الدموية (انظر المربع: مكملات حمض الفوليك (معضلة الصحة العامة).

مكملات حمض الفوليك: معضلة الصحة العامة

ابتداءً من يناير 1998، أصبح لزاماً على جميع المنتجات المصنوعة من الحبوب المدعمة في الولايات المتحدة وكندا أن تضاف إليها مكملات حمض الفوليك. وقد صدرت هذه الأحكام بهدف الحد من حدوث عيوب الأنبوب العصبي الخلقية. وتُظهر الدراسات الوبائية وجود ارتباط قوي بين نقص حمض الفوليك لدى الأم ومعدلات حدوث عيوب الأنبوب العصبي الخلقية مثل السنسنة المشقوقة وانعدام الدماغ. ويشكل متطلب تناول مكملات حمض الفوليك إجراءً صحياً عاماً يستهدف العدد الكبير من النساء اللاتي لا يتلقين رعاية ما قبل الولادة ولا يدركن أهمية تناول حمض الفوليك بكميات كافية لمنع العيوب الخلقية لدى أطفالهن. وقد وجدت الدراسات الرصدية من البلدان التي تكمل الحبوب بحمض الفوليك أن المكملات ترتبط بانخفاض كبير (20-25%) في معدلات عيوب الأنبوب العصبي الخلقية. وتشير الدراسات الرصدية أيضاً إلى أن معدلات الأنواع الأخرى من التشوهات الخلقية (القلب والوجه والفم) قد انخفضت منذ بدء تناول المكملات.

مطلوب لتحويل الهوموسيسيتين إلى ميثيونين (الشكل N5Methyltetrahydrofolate قد تكون هناك فائدة إضافية للبالغين. إن إلى ارتفاع تركيزات الهوموسيسيتين في N5methyltetrahydrofolate ؛ الشكل 3-33، القسم 1). يؤدي ضعف تخليق 2-33 المصل. تشير البيانات من عدة مصادر إلى وجود علاقة إيجابية بين ارتفاع الهوموسيسيتين في المصل وأمراض الأوعية الدموية الانسدادية مثل مرض القلب الإقفاري والسكتة الدماغية. تشير البيانات السريرية إلى أن برنامج مكملات الفولات قد حسن حالة الفولات وقلل من انتشار فرط الهوموسيسيتين في الدم في مجموعة من البالغين في منتصف العمر وكبار السن الذين لم يستخدموا مكملات الفيتامينات. هناك أيضاً أدلة على أن حمض الفوليك الكافي يحمي من العديد من أنواع السرطان، بما في ذلك سرطان القولون والمستقيم وسرطان الثدي وعنق الرحم.

على الرغم من الفوائد المحتملة لحمض الفوليك التكميلي أثناء الحمل مقنعة، إلا أن قرار طلب حمض الفوليك في الحبوب كان مثيراً للجدل. وكما هو موضح في النص، فإن تناول حمض الفوليك يمكن أن يصحح جزئياً أو كلياً فقر الدم الناجم عن نقص فيتامين ب ومع ذلك، فإن مكملات حمض الفوليك لا تمنع الضرر العصبي الذي لا رجعة فيه والذي قد يسببه نقص فيتامين ب 12. عادةً 12. ما يتم التعرف على الأشخاص المصابين بفقر الدم الخبيث وأشكال أخرى من نقص فيتامين ب 12 من خلال علامات وأعراض فقر

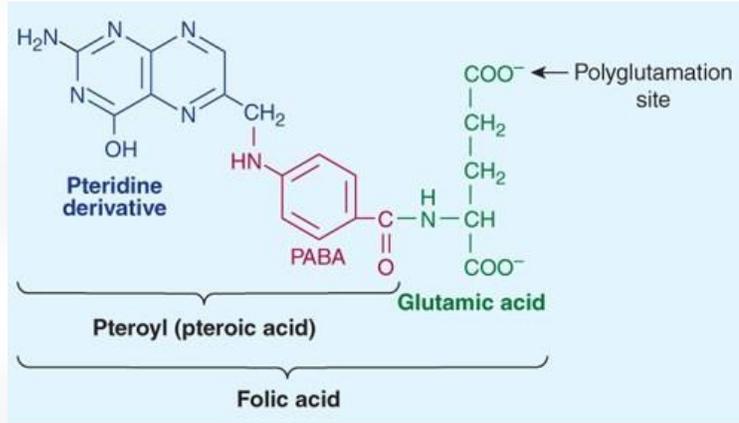
الدم، والتي تحدث عادةً قبل الأعراض العصبية. كان بعض معارضي مكملات حمض الفوليك قلقين من أن زيادة تناول حمض الفوليك في عموم السكان من شأنه أن يخفي نقص فيتامين ب 12 ويزيد من انتشار الأمراض العصبية بين كبار السن. لوضع هذا في المنظور الصحيح، تتأثر حوالي 4000 حالة حمل، بما في ذلك 2500 ولادة حية، في الولايات المتحدة كل عام بأمراض المناطق المدارية المهملة. وعلى النقيض من ذلك، تشير التقديرات إلى أن أكثر من 10% من كبار السن في الولايات المتحدة، أو عدة ملايين من البشر، معرضون لخطر المضاعفات العصبية والنفسية الناجمة عن نقص فيتامين ب12. وفي اعتراف منها بهذا الجدل، أبقت إدارة الغذاء والدواء متطلباتها فيما يتصل بمكملات حمض الفوليك عند مستوى منخفض إلى حد ما. وهناك أيضاً مخاوف تستند إلى التجارب السريرية القائمة على الملاحظة والاستشراف من أن مستويات حمض الفوليك المرتفعة قد تزيد من خطر الإصابة ببعض الأمراض، مثل سرطان القولون والمستقيم، حيث قد يظهر حمض الفوليك منحني على شكل جرس. وهناك حاجة إلى مزيد من البحث لتحديد المستوى الأمثل لتدعيم الأطعمة بحمض الفوليك بشكل أكثر دقة، وتوصيات بشأن مكملات حمض الفوليك في مختلف الفئات العمرية.

كيمياء

يتكون حمض الفوليك (حمض البتيرويل غلوتاميك) من حلقة غير متجانسة (بتيريدين) وحمض البامينوبنزويك وحمض الجلوتاميك (الشكل 33-4). ترتبط أعداد مختلفة من جزيئات حمض الجلوتاميك بجزء البتيرويل من الجزيء، مما ينتج عنه أحاديات الغلوتامات أو ثلاثيات الغلوتامات أو متعددات الغلوتامات. يخضع حمض الفوليك للاختزال، بتحفيز من إنزيم اختزال ثنائي هيدروفولات ("اختزال الفولات")، لإعطاء حمض ثنائي هيدروفوليك (انظر الشكل 33-3، القسم 3). يتحول رباعي هيدروفولات بعد ذلك إلى عوامل مساعدة لفولات تمتلك وحدات كربون واحدة مرتبطة بـ 5 نيتروجين، أو 10 نيتروجين، أو بكلا الموضعين (انظر الشكل 33-3). عوامل مساعدة لفولات قابلة للتحويل المتبادل من خلال تفاعلات إنزيمية مختلفة وتؤدي وظيفة كيميائية حيوية مهمة تتمثل في التبرع بوحدات كربون واحدة عند مستويات مختلفة من الأكسدة. في معظم هذه الحالات، يتم تجديد رباعي هيدروفولات ويصبح متاحاً لإعادة الاستخدام.

الشكل 33-4

Harper's: وآخرون PA Mayes وDK Granner وRK Murray بنية حمض الفوليك. (تمت إعادة إنتاجها بإذن من Biochemistry، الطبعة 24، McGraw Hill، 1996)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

حركية الدواء

يحتوي النظام الغذائي الأمريكي المتوسط على 500-700 ميكروجرام من حمض الفوليك يوميًا، ويتم امتصاص 50-200 ميكروجرام منها عادةً، اعتمادًا على المتطلبات الأيضية. وقد تمتص النساء الحوامل ما يصل إلى 300-400 ميكروجرام من حمض الفوليك يوميًا. توجد أشكال مختلفة من حمض الفوليك في مجموعة واسعة من أنسجة النباتات والحيوانات؛ وأغنى المصادر هي الخميرة والكبد والكلى والخضراوات الخضراء. عادةً، يتم تخزين 5-20 مجم من حمض الفوليك في الكبد والأنسجة الأخرى. تفرز حمض الفوليك في البول والبراز وتدمر أيضًا عن طريق الهدم، لذلك تنخفض مستويات المصل في غضون بضعة أيام عند تقليل تناوله. نظرًا لأن مخزون الجسم من حمض الفوليك منخفض نسبيًا والمتطلبات اليومية عالية، فقد يتطور نقص حمض الفوليك وفقر الدم الضخم الأرومات في غضون 1-6 أشهر بعد توقف تناول حمض الفوليك، اعتمادًا على الحالة الغذائية للمريض ومعدل استخدام حمض الفوليك.

يتم امتصاص حمض الفوليك غير المتغير بسهولة وبشكل كامل في الجزء القريب من الأمعاء الدقيقة. ومع ذلك، تتكون الفولات قبل الامتصاص، يجب تحليل جميع N5methyltetrahydrofolate الغذائية في المقام الأول من أشكال متعددة الجلوتامات من داخل الحافة ("conjugase") α1glutamyl transferase بقايا الجلوتاميك من متعدد الجلوتامات باستثناء واحد بواسطة إنزيم بعد ذلك إلى مجرى الدم عن طريق N5methyltetrahydrofolate الفرشاة للغشاء المخاطي المعوي. يتم نقل أحادي الجلوتاميك النقل النشط والسليبي ثم يتم توزيعه على نطاق واسع في جميع أنحاء الجسم. داخل الخلايا، يتم تحويل

إلى رباعي هيدروفولات عن طريق تفاعل إزالة الميثيل الذي يتطلب فيتامين ب 12 (انظر الشكل N5methyltetrahydrofolate). (القسم 1، 3-33).

الديناميكية الدوائية

تشارك عوامل التتراهيدروفولات المساعدة في تفاعلات نقل الكربون الواحد. وكما هو موضح سابقاً في مناقشة فيتامين ب12، فإن اللازم لتخليق الحمض النووي. في هذا التفاعل، يحفز إنزيم ثيميديلات سينثيز نقل وحدة dTMP أحد هذه التفاعلات الأساسية ينتج انظر) dTMP لتكوين (dUMP) ميثيلين تتراهيدروفولات إلى أحادي فوسفات ديوكسي يوريدين N10، N5 الكربون الواحدة من الشكل 3-33، القسم 2). وعلى عكس جميع التفاعلات الأنزيمية الأخرى التي تستخدم عوامل التتراهيدروفولات المساعدة، في هذا يتم إنتاجه، يتم استهلاك مول واحد من رباعي dTMP التفاعل يتأكسد العامل المساعد إلى ثنائي هيدروفولات، ولكل مول من هيدروفولات. في الأنسجة سريعة التكاثر، يتم استهلاك كميات كبيرة من رباعي هيدروفولات في هذا التفاعل، ويتطلب استمرار تخليق الحمض النووي التجديد المستمر لرباعي هيدروفولات عن طريق اختزال ثنائي هيدروفولات، بتحفيز من إنزيم اختزال ثنائي N5، هيدروفولات. يمكن أن يقوم رباعي هيدروفولات الناتج بهذه الطريقة بإعادة تشكيل العامل المساعد dTMP بواسطة عمل سيرين ترانسهيدروكسي ميثيلاز وبالتالي يسمح باستمرار تخليق N10methylenetetrahydrofolate dihydrofolate reductase و serine transhydroxymethylase و dTMP synthase إلى الأنشطة التحفيزية المجمعة ل هي أهداف لعقارين مضادين للسرطان: ميثوتريكسات يثبط اختزال ثنائي dTMP الإنزيمات في دورة dTMP بدورة تخليق. يثبط ثيميديلات سينثاز (انظر الفصل 54) fluorouracil هيدروفولات، ومستقلب 5

N5 تشارك العوامل المساعدة للتتراهيدروفولات في العديد من التفاعلات الأساسية الأخرى. يلزم وجود ميثيلين تتراهيدروفولات للتفاعل المعتمد على فيتامين ب12 والذي يولد الميثيونين من الهوموسيستين (انظر الشكل 3-33؛ الشكل 3-33، القسم 1) بالإضافة إلى ذلك، تتبرع العوامل المساعدة للتتراهيدروفولات بوحدة كربون واحدة أثناء التخليق الجديد للبيورينات الأساسية. في هذه التفاعلات، يتجدد التتراهيدروفولات ويمكنه العودة إلى مجموعة العوامل المساعدة للتتراهيدروفولات

علم الأدوية السريرية

يؤدي نقص حمض الفوليك إلى فقر دم ضخم الأرومات لا يمكن تمييزه مجهرياً عن فقر الدم الناجم عن نقص فيتامين ب 12 (انظر أعلاه). ومع ذلك، لا يسبب نقص حمض الفوليك المتلازمة العصبية المميزة التي تظهر في نقص فيتامين ب 12. في المرضى الذين يعانون من فقر الدم الضخم الأرومات، يتم تقييم حالة حمض الفوليك من خلال اختبارات حمض الفوليك في المصل أو حمض الفوليك في خلايا الدم الحمراء. غالباً ما تكون مستويات حمض الفوليك في خلايا الدم الحمراء ذات قيمة تشخيصية أكبر من مستويات المصل، لأن مستويات حمض الفوليك في المصل تميل إلى أن تكون غير مستقرة ولا تعكس بالضرورة مستويات الأنسجة

غالباً ما يحدث نقص حمض الفوليك نتيجة لعدم تناول كمية كافية من حمض الفوليك في النظام الغذائي. يمكن أن يصاب المرضى الذين يعانون من إدمان الكحول والمرضى الذين يعانون من أمراض الكبد بنقص حمض الفوليك بسبب سوء التغذية وانخفاض تخزين حمض الفوليك في الكبد. تحتاج النساء الحوامل والمرضى الذين يعانون من فقر الدم الانحلالي إلى حمض الفوليك بشكل متزايد وقد

يصابون بنقص حمض الفوليك، خاصة إذا كانت وجباتهم الغذائية هاشية. تشير الأدلة إلى أن نقص حمض الفوليك لدى الأم يؤدي إلى حدوث عيوب الأنبوب العصبي للجنين. (انظر المربع: مكملات حمض الفوليك: معضلة الصحة العامة) غالبًا ما يصاب المرضى الذين يعانون من متلازمات سوء الامتصاص بنقص حمض الفوليك. المرضى الذين يحتاجون إلى غسيل الكلى معرضون لخطر نقص حمض الفوليك لأن حمض الفوليك يُزال من البلازما أثناء إجراء غسيل الكلى.

يمكن أن يحدث نقص حمض الفوليك بسبب تناول بعض الأدوية. فالميثوتريكسات، وبدرجة أقل التريميثوبريم والبيريميثامين، يثبطان إنزيم اختزال ثنائي هيدروفولات وقد يؤديان إلى نقص عوامل مساعدة حمض الفوليك وفي النهاية إلى فقر الدم الضخم الأرومات. كما يمكن أن يؤدي العلاج طويل الأمد بالفينيتوين إلى نقص حمض الفوليك، ولكنه نادرًا ما يسبب فقر الدم الضخم الأرومات.

نادرًا ما يكون إعطاء حمض الفوليك عن طريق الحقن ضروريًا، نظرًا لأن حمض الفوليك عن طريق الفم يمتص جيدًا حتى في المرضى الذين يعانون من متلازمات سوء الامتصاص. جرعة 1 ملغ من حمض الفوليك عن طريق الفم يوميًا كافية لعكس فقر الدم الضخم الأرومات، واستعادة مستويات حمض الفوليك الطبيعية في المصل، وتجديد مخزون الجسم من حمض الفوليك في جميع المرضى تقريبًا. يجب الاستمرار في العلاج حتى يتم إزالة السبب الكامن وراء النقص أو تصحيحه. قد يكون العلاج مطلوبًا إلى أجل غير مسمى للمرضى الذين يعانون من سوء الامتصاص أو عدم كفاية النظام الغذائي. يجب النظر في مكملات حمض الفوليك للوقاية من نقص حمض الفوليك في المرضى المعرضين للخطر، بما في ذلك النساء الحوامل، والمرضى الذين يعانون من إدمان الكحول، وفقر الدم الانحلالي، وأمراض الكبد، أو بعض أمراض الجلد، والمرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى.

HEMATOPOIETIC GROWTH FACTORS

عوامل النمو المكونة للدم هي هرمونات بروتينية سكرية تنظم تكاثر وتمايز الخلايا السلفية المكونة للدم في نخاع العظم. تم تسمية أول عوامل النمو التي تم تحديدها بعوامل تحفيز المستعمرات لأنها يمكن أن تحفز نمو مستعمرات من الخلايا السلفية المختلفة لنخاع العظم في المختبر. تم تنقية العديد من عوامل النمو هذه واستنساخها، وتمت دراسة تأثيراتها على تكون الدم على نطاق واسع. يتم إنتاج كميات كافية من عوامل النمو هذه للاستخدام السريري بواسطة تقنية الحمض النووي المؤتلف.

من عوامل نمو الدم المعروفة، يستخدم حاليًا في الاستخدام السريري إريثروبويتين (إيبويتين ألفا وإيبويتين بيتا)، وعامل تحفيز (IL11) والإنترلوكين 11 (GM-CSF)، وعامل تحفيز مستعمرات الخلايا المحببة والبلعمية (G-CSF) مستعمرات الخلايا المحببة ومستقبلات الثرومبوبويتين (رومبيلوستيم والترومبوج).

إن عوامل نمو الدم والأدوية التي تحاكي عملها لها تأثيرات معقدة على وظائف مجموعة واسعة من أنواع الخلايا، بما في ذلك الخلايا غير الدموية. ويجري حاليًا التحقيق في مدى فائدتها في مجالات أخرى من الطب، وخاصة كأدوية محتملة مضادة للسرطان ومضادة للالتهابات.

ERYTHROPOIETIN

الكيمياء والحركية الدوائية

كان إريثروبويتين، وهو جليكوبروتين يتراوح وزنه من 34 إلى 39 كيلو دالتون، أول عامل نمو مكون للدم يتم عزله لدى البشر. وقد تم كان إريثروبويتين (rHuEPO، epoetin) تنقيته في الأصل من بول المرضى الذين يعانون من فقر الدم الشديد. يتم إنتاج إريثروبويتين بشري معاد التركيب في نظام تعبير الخلايا الثديية. بعد الإعطاء الوريدي، يبلغ عمر النصف لإريثروبويتين في المصل 4-13 ساعة لدى المرضى الذين (alfa) داريبويتين ألفا هو شكل (IU). يعانون من الفشل الكلوي المزمن. لا يتم تصفيته عن طريق غسيل الكلى. يتم قياسه بوحدات دولية معدّل من إريثروبويتين يتم جليكوزيلته بشكل أكبر نتيجة للتغيرات في الأحماض الأمينية. يبلغ عمر النصف لداريبويتين ألفا ضعفين إلى ثلاثة أضعاف عمر النصف لإيبويتين ألفا. ميثوكسي بولي إيثيلين جلايكول إيبويتين بيتا هو شكل متماثل من الإريثروبويتين مرتبط تساهميًا ببوليمر بولي إيثيلين جلايكول طويل. يتم إعطاء هذا المنتج طويل الأمد المعاد تركيبه كجرعة واحدة عن طريق الوريد أو تحت الجلد على فترات أسبوعين أو شهريًا، بينما يتم إعطاء إيبويتين ألفا بشكل عام ثلاث مرات في الأسبوع ويتم إعطاء داريبويتين أسبوعيًا.

الديناميكية الدوائية

يحفز الإريثروبويتين تكاثر الخلايا الحمراء وتمايزها من خلال التفاعل مع مستقبلات الإريثروبويتين على أسلاف خلايا الدم الحمراء من مستقبلات السيتوكين التي تستخدم فسفرة البروتين وتنشيط عامل النسخ JAK/STAT مستقبل الإريثروبويتين هو عضو في عائلة لتنظيم الوظيفة الخلوية (انظر الفصل 2). يحفز الإريثروبويتين أيضًا إطلاق الخلايا الشبكية من نخاع العظم. يتم إنتاج الإريثروبويتين الداخلي في المقام الأول في الكلى. استجابة لنقص الأكسجين في الأنسجة، يتم إنتاج المزيد من الإريثروبويتين من خلال زيادة معدل نسخ جين الإريثروبويتين. يؤدي هذا إلى تصحيح فقر الدم، بشرط ألا تتأثر استجابة نخاع العظم بنقص التغذية في خلايا الدم الحمراء (خاصة نقص الحديد)، أو اضطرابات نخاع العظم الأولية (انظر أدناه)، أو تثبيط نخاع العظم بسبب الأدوية أو الأمراض المزمنة.

عادة، توجد علاقة عكسية بين مستوى الهيماتوكريت أو الهيموجلوبين ومستوى إريثروبويتين المصل. يكون لدى الأفراد غير المصابين بفقر الدم مستويات إريثروبويتين المصل أقل من 20 وحدة دولية/لتر. ومع انخفاض مستويات الهيماتوكريت والهيموجلوبين وتفاقم فقر الدم، يرتفع مستوى إريثروبويتين المصل بشكل كبير. عادةً ما يكون لدى المرضى المصابين بفقر دم شديد إلى حد ما مستويات إريثروبويتين في نطاق 100-500 وحدة دولية/لتر، وقد يكون لدى المرضى المصابين بفقر دم شديد مستويات تصل إلى آلاف الوحدات الدولية/لتر. الاستثناء الأكثر أهمية لهذه العلاقة العكسية هو فقر الدم الناجم عن الفشل الكلوي المزمن. في المرضى المصابين بأمراض الكلى، تكون مستويات إريثروبويتين منخفضة عادةً لأن الكلى لا تستطيع إنتاج عامل النمو. هؤلاء هم المرضى الأكثر احتمالاً للاستجابة للعلاج بإريثروبويتين خارجي. في أغلب اضطرابات نخاع العظم الأولية (فقر الدم اللاتنسجي، وسرطانات الدم، واضطرابات التكاثر النقوي وخلل النسيج النقوي، وما إلى ذلك) ومعظم حالات فقر الدم التغذوي والثانوي، تكون مستويات إريثروبويتين الذاتية مرتفعة، وبالتالي تقل احتمالية الاستجابة لإريثروبويتين خارجي (ولكن انظر أدناه). علم الأدوية السريرية

كان لتوافر عوامل تحفيز تكون كرات الدم الحمراء تأثير إيجابي كبير على المرضى الذين يعانون من عدة أنواع من فقر الدم (الجدول 33-4). تعمل عوامل تحفيز تكون كرات الدم الحمراء باستمرار على تحسين مستوى الهيماتوكريت والهيموجلوبين، وغالبًا ما تلغي الحاجة (4) إلى عمليات نقل الدم، وتحسن مؤشرات جودة الحياة بشكل موثوق. تُستخدم عوامل تحفيز تكون كرات الدم الحمراء بشكل روتيني في المرضى الذين يعانون من فقر الدم الثانوي للأمراض الكلى المزمنة. في المرضى الذين عولجوا بعوامل تحفيز تكون كرات الدم الحمراء، يُلاحظ عادةً زيادة في عدد الشبكية في حوالي 10 أيام وزيادة في مستويات الهيماتوكريت والهيموجلوبين في غضون 2-6 أسابيع. يتم تعديل جرعات عوامل تحفيز تكون كرات الدم الحمراء للحفاظ على مستوى الهيموجلوبين المستهدف حتى 10-12 جم / ديسيلتر ولكن لا يتجاوز ذلك. لدعم زيادة تكون كرات الدم الحمراء، يحتاج جميع المرضى المصابين بأمراض الكلى المزمنة تقريبًا إلى مكملات الحديد عن طريق الفم أو الحقن. قد تكون مكملات حمض الفوليك ضرورية أيضًا لبعض المرضى.

الجدول 33-4

الاستخدامات السريرية لعوامل نمو الدم والعوامل التي تحاكي آثارها

Hematopoietic Growth Factor	Clinical Condition Being Treated or Prevented	Recipients
Erythropoietin, darbepoetin alfa	Anemia	Patients with chronic renal failure HIV-infected patients treated with zidovudine Cancer patients treated with myelosuppressive cancer chemotherapy Patients scheduled to undergo elective, noncardiac, nonvascular surgery
Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF; filgrastim) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF; sargramostim)	Neutropenia	Cancer patients treated with myelosuppressive cancer chemotherapy Patients with severe chronic neutropenia Patients recovering from bone marrow transplantation
	Stem cell or bone marrow transplantation	Patients with nonmyeloid malignancies or other conditions being treated with stem cell or bone marrow transplantation
	Mobilization of peripheral blood progenitor cells (PBPCs)	Donors of stem cells for allogeneic or autologous transplantation
Interleukin-11 (IL-11, oprelvekin)	Thrombocytopenia	Patients with nonmyeloid malignancies who receive myelosuppressive cancer chemotherapy
Romiplostim , eltrombopag	Thrombocytopenia	Patients with idiopathic thrombocytopenic purpura

قد يصبح النهج البديل لعلاج فقر الدم الناجم عن أمراض الكلى المزمنة متاحًا في المستقبل نتيجة للأبحاث التي أدت إلى جائزة نوبل في الفسيولوجيا أو الطب في عام 2019. أسفرت دراسات الاستجابة لنقص الأكسجين عن تحديد عامل تنظيم الحمض النووي الذي يتم تعطيله عند مستويات الأكسجين الطبيعية بواسطة HIF وقد وجد أن (HIF) أطلق عليه اسم عامل نقص الأكسجين المحرض

وعندما لا يتم تعطيله (في ظروف نقص الأكسجين)، يزيد من تكون (PHDs) مجموعة من الإنزيمات تسمى بروليل هيدروكسيلاز الجزيئية الصغيرة التي تزيد من الهيموجلوبين؛ وقد حظرت السلطات الرياضية PHD كريات الدم الحمراء. تم اكتشاف مثبطات المهنية بالفعل أحد هذه المثبطات، وهو روكسادوستات. هذا الدواء في التجارب السريرية لعلاج فقر الدم الناجم عن أمراض الكلى

في بعض المرضى، يستخدم إريثروبويتين أيضًا لتقليل الحاجة إلى نقل خلايا الدم الحمراء في المرضى الذين يخضعون للعلاج الكيميائي للسرطان المثبط للنقي والذين لديهم مستوى هيموجلوبين أقل من 10 جم / ديسيلتر، وللمرضى المختارين الذين يعانون من متلازمات خلل التنسج النقوي منخفضة الخطورة وفقر الدم الذي يتطلب نقل خلايا الدم الحمراء. المرضى الذين لديهم مستويات إريثروبويتين في المصل منخفضة بشكل غير متناسب لدرجة فقر الدم لديهم هم الأكثر عرضة للاستجابة للعلاج. المرضى الذين لديهم مستويات إريثروبويتين داخلية أقل من 100 وحدة دولية / لتر لديهم أفضل فرصة للاستجابة، على الرغم من أن المرضى الذين لديهم مستويات إريثروبويتين بين 100 و 500 وحدة دولية / لتر يستجيبون أحيانًا. لا ينبغي استخدام ميتوكسي بولي إيثيلين جلايكول إيبوتين بيتا لعلاج فقر الدم الناجم عن العلاج الكيميائي للسرطان لأن التجربة السريرية وجدت المزيد من الوفيات بشكل ملحوظ بين المرضى الذين يتلقون هذا الشكل من إريثروبويتين

يعد الإريثروبويتين أحد العقاقير التي يستخدمها الرياضيون بشكل غير قانوني لتحسين الأداء. كما تم استخدام طرق أخرى مثل نقل خلايا الدم الحمراء من الجسم أو استخدام الأندروجينات لزيادة الهيموجلوبين. يشكل "المنشطات الدموية" خطرًا صحيًا خطيرًا على الرياضيين، ويُعتبر شكلاً من أشكال الغش، وهو محظور عالميًا ويتم اختباره بشكل روتيني في الأحداث الرياضية سمية

إن الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للإريثروبويتين هي ارتفاع ضغط الدم والمضاعفات الخثارية. وتزيد مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين من خطر الإصابة بأحداث قلبية وعائية خطيرة، وأحداث خثارية، وسكتة دماغية، ووفاة في الدراسات السريرية عندما تُعطى لدعم مستويات الهيموجلوبين التي تزيد عن 11 جرام/ديسيلتر. بالإضافة إلى ذلك، أشارت دراسة تحليلية لـ 51 تجربة خاضعة لسيطرة الدواء الوهمي لمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين لدى مرضى السرطان إلى زيادة معدل الوفيات لأي سبب والتخثر الوريدي لدى أولئك الذين يتلقون مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. واستناداً إلى الأدلة المتراكمة، يوصى بألا يتجاوز مستوى الهيموجلوبين 11 جرام/ديسيلتر لدى المرضى المصابين بأمراض الكلى المزمنة الذين يتلقون مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وأن تُستخدم مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين بشكل متحفظ لدى مرضى السرطان (على سبيل المثال، عندما تكون مستويات الهيموجلوبين أقل من 10 جرام/ديسيلتر) وبأقل جرعة مطلوبة لتجنب نقل الدم. كما يوصى بعدم استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين عند إعطاء علاج للسرطان بقصد الشفاء

(PRCA) نادرة. كان هناك عدد قليل من حالات خلل تنسج خلايا الدم الحمراء النقي ESAs كانت ردود الفعل التحسسية تجاه بشكل شائع لدى مرضى (PRCA) المصحوب بأجسام مضادة محايدة لإريثروبويتين. شوهد خلل تنسج خلايا الدم الحمراء النقي مع مثبت بوليسوربات 80 بدلاً من Eprex (Epoetin alfa) غسيل الكلى الذين عولجوا تحت الجلد لفترة طويلة بشكل معين من عن طريق الوريد بدلاً من Eprex ألبومين المصل البشري) غير المتوفر في الولايات المتحدة. بعد أن اشترطت الهيئات التنظيمية إعطاء

ومع ذلك، لا تزال هناك حالات نادرة تُرى مع إعطاء ESA. تحت الجلد، انخفض معدل خلل تنسج خلايا الدم الحمراء النقي المرتبط بـ تحت الجلد لفترات طويلة لمرضى يعانون من أمراض الكلى المزمنة ESAs جميع

MYELOID GROWTH FACTORS

الكيمياء والحركية الدوائية

إن عامل نمو النخاع العظمي وعامل نمو الخلايا النخاعية النخاعية المتاحة حاليًا للاستخدام السريري، تم تنقيتهما في الأصل من rHuGCSF؛ سلالات الخلايا البشرية المزروعة (انظر الجدول 33-4). يتم إنتاج عامل نمو النخاع العظمي البشري المعاد تركيبه في نظام تعبير بكتيري. وهو عبارة عن ببتيد غير مجلوكوزيلي يتكون من 175 حمضًا أمينيًا، بوزن جزيئي يبلغ 18 كيلو (filgrastim) عامل نمو الخلايا النخاعية النخاعية، مع اختلافات بنيوية طفيفة ونشاط مكافئ. يتم إنتاج عامل نمو Tbofilgrastim دالتون. يشبه في نظام تعبير الخميرة. وهو عبارة عن ببتيد مجلوكوزيلي (rHuGMCSF؛ sargramostim) الخلايا النخاعية البشري المعاد تركيبه جزئيًا يتكون من 127 حمضًا أمينيًا، يتألف من ثلاثة أنواع جزيئية بأوزان جزيئية تبلغ 15500 و15800 و19500. تتمتع هذه، المستحضرات بنصف عمر يصل يتراوح من 2 إلى 7 ساعات بعد الإعطاء عن طريق الوريد أو تحت الجلد. إن مادة بيجفيلجراستيم وهي عبارة عن منتج اقتران تساهمي من مادة فيلجراستيم مع شكل من أشكال البولي إيثيلين جليكول، تتمتع بنصف عمر أطول بكثير في المصل من عامل تحفيز مستعمرات الكرياتينين المعاد تركيبه، ويمكن حقنها مرة واحدة في كل دورة علاج كيميائي مثبط لنخاع العظم بدلاً من حقنها يوميًا لعدة أيام. أما مادة لينوجراستيم، التي تستخدم على نطاق واسع في أوروبا، فهي شكل من أشكال عامل تحفيز مستعمرات الكرياتينين المعاد تركيبه

الديناميكية الدوائية

تعمل عوامل نمو النخاع العظمي على تحفيز عملية الانتشار والتمايز من خلال التفاعل مع مستقبلات محددة موجودة على الخلايا (انظر الفصل 2). ويعمل JAK/STAT السلفية النخاعية. ومثلها كمثل مستقبلات إريثروبويتين، فإن هذه المستقبلات تنتمي إلى عائلة عامل نمو مستعمرات الخلايا على تحفيز عملية الانتشار والتمايز للخلايا السلفية التي انضمت بالفعل إلى سلالة العدلات. كما يعمل على تنشيط النشاط البلعمي للعدلات الناضجة ويطيل من عمرها في الدورة الدموية. كما يتمتع عامل نمو مستعمرات الخلايا بقدر ملحوظة على تحريك الخلايا الجذعية المكونة للدم وزيادة تركيزها في الدم المحيطي. ويشكل هذا التأثير البيولوجي الأساس لتقدم كبير في مجال زراعة الأعضاء. استخدام الخلايا الجذعية المكونة للدم المحيطي بدلاً من الخلايا الجذعية المكونة للدم في زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم الذاتية والتماتلة (انظر أدناه)

فهو عامل نمو مكون للدم متعدد الإمكانات يحفز تكاثر وتمايز الخلايا السلفية. GCSF بتأثيرات بيولوجية أوسع من GMCSF يتمتع أيضًا وظيفية GMCSF يحفز، GCSF الحبيبية المبكرة والمتأخرة وكذلك الخلايا السلفية الكريات الحمر والخلايا الصفيحية. ومثل مع الإنترلوكين 2 لتحفيز تكاثر الخلايا التائية ويبدو أنه عامل نشط محليًا في موقع الالتهاب. يحرك GMCSF العدلات الناضجة. ويعمل في هذا الصدد. علم الأدوية السريرية GCSF الخلايا الجذعية للدم المحيطية، ولكنه أقل فعالية بشكل ملحوظ وأكثر سمية من GMCSF

أ. نقص العدلات الناجم عن العلاج الكيميائي للسرطان

إن نقص العدلات هو أحد الآثار الجانبية الشائعة للأدوية السامة للخلايا المستخدمة في علاج السرطان، ويزيد من خطر الإصابة بعدوى خطيرة لدى المرضى الذين يتلقون العلاج الكيميائي. وعلى عكس علاج فقر الدم وقلة الصفائح الدموية، نادرًا ما يتم نقل الدم للمرضى المصابين بنقص العدلات باستخدام الخلايا الحبيبية التي يتم جمعها من المتبرعين بنجاح محدود. وقد مثل إدخال عامل نمو مستعمرات الخلايا المتعادلة في عام 1991 علامة فارقة في علاج نقص العدلات الناجم عن العلاج الكيميائي. يعمل عامل النمو هذا على تسريع معدل تعافي العدلات بشكل كبير بعد العلاج الكيميائي المثبط لنخاع العظم بجرعات عالية. كما يقلل من مدة نقص العدلات ويرفع عادةً عدد العدلات الأدنى، وهو أقل عدد للعدلات يُرى بعد دورة من العلاج الكيميائي.

على زيادة أعداد العدلات بعد العلاج الكيميائي المثبط لنخاع العظم تكاد تكون عالمية، ولكن تأثيرها على النتائج GCSF إن قدرة يقلل من نوبات قلة GCSF السريرية أكثر تنوعًا. فقد أظهرت العديد من التجارب السريرية والتحليلات التلوية، ولكن ليس كلها، أن العدلات الحموية، ومتطلبات المضادات الحيوية واسعة الطيف، والعدوى، وأيام الاستشفاء. ولم تظهر التجارب السريرية تحسنًا في بعد العلاج GCSF وتوصي الإرشادات السريرية لاستخدام GCSF معدلات البقاء على قيد الحياة لدى مرضى السرطان الذين عولجوا بـ للمرضى المعرضين لخطر كبير للإصابة بقلة العدلات الحموية بناءً على العمر والتاريخ الطبي وخصائص GCSF الكيميائي السام بحجز المرض؛ والمرضى الذين يتلقون أنظمة علاج كيميائي مكثفة الجرعات تحمل خطرًا أكبر من 20% للتسبب في قلة العدلات الحموية؛ والمرضى الذين يعانون من نوبة سابقة من قلة العدلات الحموية بعد العلاج الكيميائي السام؛ والمرضى المعرضين لخطر كبير للإصابة GCSF بديلاً لـ Pegfilgrastim بقلة العدلات الحموية؛ والمرضى الذين من غير المرجح أن ينجوا من نوبة قلة العدلات الحموية. يعد مرة واحدة لكل دورة علاج Pegfilgrastim للوقاية من نقص العدلات المصاحب للحمى الناتج عن العلاج الكيميائي. يمكن إعطاء GCSF كيميائي، وقد يؤدي إلى تقصير فترة نقص العدلات الشديد أكثر قليلاً من

أيضًا من مدة نقص العدلات بعد العلاج الكيميائي السام للخلايا. كان من GMCSF يقلل، وpegfilgrastim و GCSF كما هو الحال مع نفسه يمكن أن يسبب الحمى. في علاج GMCSF يقلل من حدوث نقص العدلات المحموم، ربما لأن GMCSF الصعب إثبات أن ميكروجرام / م 250 GMCSF بجرعة 5 ميكروجرام / كجم يوميًا أو GCSF نقص العدلات الناجم عن العلاج الكيميائي، عادة ما يبدأ / يوميًا في غضون 24-72 ساعة بعد الانتهاء من العلاج الكيميائي ويستمر حتى يصبح عدد العدلات المطلق أكبر من 10000 خلية 2 بجرعة واحدة 6 مجم Pegfilgrastim ميكرو لتر. يتم إعطاء

كانت فائدة وسلامة عوامل النمو النخاعي في الرعاية الداعمة بعد العلاج الكيميائي لمرضى سرطان الدم النخاعي الحاد موضوعًا لعدد من التجارب السريرية. نظرًا لأن الخلايا المصابة بسرطان الدم تنشأ من أسلاف يتم تنظيم تكاثرها وتمايزها عادةً بواسطة عوامل النمو فقد كان هناك قلق من أن عوامل النمو النخاعي يمكن أن تحفز نمو الخلايا المصابة، و GCSF و GMCSF المكونة للدم، بما في ذلك آمنان بعد العلاج GMCSF و GCSF بسرطان الدم وتزيد من معدل الانتكاس. تشير نتائج التجارب السريرية العشوائية إلى أن كل من التحريضي والتثبيتي لسرطان الدم النخاعي والليمفاوي. لم يكن هناك أي دليل على أن عوامل النمو هذه تقلل من معدل الهدوء أو تزيد من معدل الانتكاس. على العكس من ذلك، تعمل عوامل النمو على تسريع تعافي العدلات وتقليل معدلات الإصابة وأيام الاستشفاء على موافقة إدارة الغذاء والدواء لعلاج مرضى سرطان الدم النخاعي الحاد GMCSF و GCSF حصل كل من

ب. تطبيقات أخرى

فعالان في علاج نقص العدلات المرتبط بنقص العدلات الخلقي، ونقص العدلات الدوري، وخلل تنسج GMCSF و GCSF كما ثبت أن النخاع، وفقر الدم اللاتنسجي. يستجيب العديد من المرضى الذين يعانون من هذه الاضطرابات بزيادة سريعة ودراماتيكية في العدلات لا يحفز تكوين كريات الدم GMCSF و GCSF في بعض الحالات، يؤدي هذا إلى انخفاض في وتيرة الإصابة بالعدوى. نظرًا لأن كلاً من الحمراء والصفائح الدموية، يتم دمجها أحياناً مع عوامل نمو أخرى لعلاج قلة الكريات الدموية

تلعب عوامل نمو النخاع العظمي دورًا مهمًا في زراعة الخلايا الجذعية الذاتية للمرضى الذين يخضعون للعلاج الكيميائي بجرعات عالية. يتم استخدام العلاج الكيميائي بجرعات عالية مع دعم الخلايا الجذعية الذاتية بشكل متزايد لعلاج المرضى الذين يعانون من أورام مقاومة للجرعات القياسية من الأدوية العلاجية الكيميائية. تنتج أنظمة الجرعات العالية تثبيطًا شديدًا لنخاع العظم؛ ثم يتم مواجهة تثبيط نخاع العظم عن طريق إعادة ضخ الخلايا الجذعية المكونة للدم الخاصة بالمرضى (والتي يتم جمعها قبل العلاج في وقت مبكر بعد زراعة الخلايا الجذعية الذاتية إلى تقليل الوقت اللازم للزرع والتعافي GMCSF أو GCSF الكيميائي). يؤدي إعطاء من نقص العدلات في المرضى الذين يتلقون الخلايا الجذعية المأخوذة إما من نخاع العظم أو من الدم المحيطي. تُرى هذه التأثيرات أيضًا لدعم المرضى الذين تلقوا عملية GMCSF و GCSF لدى المرضى الذين يتلقون العلاج من الليمفوما أو الأورام الصلبة. تُستخدم زرع نخاع العظم الخيفي لعلاج الأورام الخبيثة في الدم أو حالات فشل نخاع العظم. في هذا الإطار، تعمل عوامل النمو على تسريع التعافي من نقص العدلات دون زيادة حدوث مرض الطعم مقابل المضيف الحاد

ولعل أهم دور لعوامل نمو النخاع في عملية الزرع هو تحريك الخلايا الجذعية في الدم المحيطي. وقد حلت الخلايا الجذعية التي يتم جمعها من الدم المحيطي محل نخاع العظم تقريبًا كمستحضر مكون للدم يستخدم في عمليات الزرع الذاتية والزرع الخيفي. ويمكن جمع الخلايا في العيادات الخارجية من خلال إجراء يتجنب الكثير من المخاطر والإزعاج المصاحب لجمع نخاع العظم، بما في ذلك الحاجة إلى التخدير العام. بالإضافة إلى ذلك، هناك أدلة على أن عملية زرع الخلايا الجذعية المحيطية تؤدي إلى تطعيم أسرع لجميع سلالات الخلايا المكونة للدم وانخفاض معدلات فشل الطعم أو تأخر تعافي الصفائح الدموية

إن عامل تحفيز مستعمرات الخلايا الجذعية هو السيتوكين الأكثر استخدامًا لتعبئة الخلايا الجذعية المحيطية بسبب فعاليته المتزايدة وسميته المنخفضة مقارنةً بعامل تحفيز مستعمرات الخلايا الجذعية المحيطية. لتعبئة الخلايا الجذعية للزرع الذاتي، يتم إعطاء المتبرعين 5-10 ميكروجرام/كجم يوميًا تحت الجلد لمدة 4 أيام. في اليوم الخامس، يخضعون لعملية فصل الكريات البيضاء. يعتمد وهو مستضد موجود في CD34 نجاح عملية زرع الخلايا الجذعية المحيطية على نقل أعداد كافية من الخلايا الجذعية. يتم استخدام \times الخلايا السلفية المبكرة وغائب عن الخلايا اللاحقة الملتزمة، كعلامة للخلايا الجذعية المطلوبة. الهدف هو ضخ ما لا يقل عن 5 عادةً إلى زراعة سريعة ودائمة لجميع سلالات الخلايا. قد يستغرق الأمر CD34 كجم؛ يؤدي هذا العدد من خلايا/CD34 خلية 106 وخاصة من المرضى الأكبر سنًا والمرضى الذين تعرضوا لـ CD34 عدة عمليات فصل منفصلة للخلايا الجذعية لجمع ما يكفي من خلايا للعلاج الإشعاعي أو العلاج الكيميائي

،وحده GCSF بالنسبة للمرضى المصابين بالورم النقوي المتعدد أو اللفوما غير الهودجكينية الذين يستجيبون بشكل غير مثالي لـ هو جزيء بيسيكلام تم تطويره في GCSF. Plerixafor وهو مُحرك الخلايا الجذعية المكونة للدم، إلى Plerixafor يمكن إضافة

وهو مستقبل، CXCR4 (CXC 4) الأصل كدواء مضاد لفيروس نقص المناعة البشرية بسبب قدرته على تثبيط مستقبل كيموكين (انظر الفصل 49). كشفت التجارب السريرية CD4+ مساعد لدخول فيروس نقص المناعة البشرية إلى الخلايا الليمفاوية التائية عن طريق منع CD34 خلايا Plerixafor في الدم المحيطي. يحرك CD34 عن قدرة ملحوظة على زيادة خلايا Plerixafor المبكرة لـ إلى "موطنها" في نخاع CD34 وتوجيه خلايا CXCR4 من الارتباط بـ CXCL12) عامل مشتق من الخلايا السدى الكيموكينية 1 و11 ساعة قبل فصل الكريات البيض؛ GCSF عن طريق الحقن تحت الجلد بعد 4 أيام من علاج Plerixafor العظم. يتم إعطاء في المقام الأول عن طريق الكلى ويجب Plerixafor لمدة تصل إلى 4 أيام متواصلة. يتم التخلص من GCSF يمكن استخدامه مع تعديل الجرعة للمرضى الذين يعانون من ضعف الكلى. الدواء جيد التحمل؛ الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا المرتبطة باستخدامه هي تفاعلات موقع الحقن واضطرابات الجهاز الهضمي والدوخة والتعب والصداع

سمية

يستخدمان بشكل أكثر GCSF وpegfilgrastim على الرغم من أن عوامل النمو الثلاثة لها تأثيرات مماثلة على عدد العدلات، فإن آلامًا في العظام، والتي تختفي عند التوقف عن GCSF وpegfilgrastim لأنها أفضل تحملاً. يمكن أن يسبب GMCSF تكرارًا من آثارًا جانبية أكثر شدة، خاصة عند الجرعات العالية. وتشمل هذه الحمى، والضعف، وآلام GMCSF تناول الأدوية. يمكن أن يسبب المفاصل، وآلام العضلات، ومتلازمة تسرب الشعيرات الدموية التي تتميز بالوذمة الطرفية والانصباب الجنبي أو التاموري. قد تحدث لتعبئة الخلايا الجذعية GCSF تفاعلات حساسية ولكنها نادرة. تمزق الطحال هو أحد المضاعفات النادرة ولكنها خطيرة لاستخدام المحيطية.

MEGAKARYOCYTE GROWTH FACTORS

إن المرضى الذين يعانون من نقص الصفائح الدموية معرضون لخطر كبير من النزيف. وعلى الرغم من أن نقل الصفائح الدموية، يستخدم عادة لعلاج نقص الصفائح الدموية، فإن هذا الإجراء يمكن أن يسبب ردود فعل سلبية لدى المتلقي؛ وعلاوة على ذلك IL11 أو TPO) فإن عددًا كبيرًا من المرضى يفشلون في إظهار الزيادة المتوقعة في عدد الصفائح الدموية. ويبدو أن الثرومبوبويتين هو أول عامل يحصل على IL11 كلاهما من المنظمين الداخليين الرئيسيين لإنتاج الصفائح الدموية. وكان الشكل المعاد تركيبه من موافقة إدارة الغذاء والدواء لعلاج نقص الصفائح الدموية. خضع الثرومبوبويتين البشري المعاد تركيبه والشكل المغطى بالبولى إيثيلين جلايكول لبحوث سريرية مكثفة في التسعينيات. ومع ذلك، تم التخلي عن المزيد من التطوير بعد أن تكونت أجسام مضادة ذاتية للثرومبوبويتين الأصلي في أجسام بشرية سليمة وتسببت في نقص الصفائح الدموية. تحولت الجهود إلى التحقيق في ناهضات، تمت الموافقة على ثلاثة ناهضات للثرومبوبويتين (رومبيلوستيم) MPL. جديدة غير مناعية لمستقبل الثرومبوبويتين، والمعروفة باسم إلترومبوباج، وأفأترومبوباج) لعلاج نقص الصفائح. فوستاماتينيب هو دواء أولي مثبط لتيروزين كيناز. المستقبل النشط يستهدف في الجهاز الشبكي البطاني Fc في مسار الإشارة المنبع من مستقبل الخلية البائية ومستقبل SYK كيناز

الكيمياء، الحركية الدوائية، والديناميكا الدوائية

الإنترلوكين 11 هو بروتين يتراوح وزنه بين 65 و85 كيلو دالتون، وتنتجه الخلايا الليفية والخلايا السدوية في نخاع العظم. ويتم إنتاج أوبرلفكين، وهو الشكل المعاد تركيبه من الإنترلوكين 11 والمعتمد للاستخدام السريري (انظر الجدول 33-4)، عن طريق التعبير عنه في الإشريكية القولونية. ويبلغ عمر النصف للإنترلوكين 11 7-8 ساعات عندما يتم حقن الدواء تحت الجلد. ويعمل الإنترلوكين 11 من خلال مستقبلات السيٹوكين على سطح الخلية لتحفيز نمو العديد من الخلايا الليمفاوية والنخاعية. كما يعمل بشكل تآزري مع عوامل نمو أخرى لتحفيز نمو الخلايا السلفية الأولية للخلايا للمفاوية، والأهم من ذلك أنه يزيد من عدد الصفائح الدموية الطرفية والعدلات.

روميبلوستيم هو ببتيد منشط للثرومبوبويتين مرتبط تساهميًا بشظايا الأجسام المضادة التي تعمل على إطالة عمر النصف للببتيد. لا وثرومبوبويتين البشري، ولا يوجد دليل في الدراسات التي أجريت على الحيوانات أو البشر على أن MPL يوجد تشابه تسلسلي بين ببتيد أو روميبلوستيم يحفز الأجسام المضادة للثرومبوبويتين. بعد الإعطاء تحت الجلد، يتم التخلص من روميبلوستيم عن MPL ببتيدي طريق

يتميز روميبلوستيم بنصف عمر متوسط يبلغ 3-4 أيام. ويتناسب نصف عمره عكسيًا مع عدد الصفائح الدموية في المصل؛ حيث يكون نصف عمره أطول لدى المرضى الذين يعانون من نقص الصفائح ونصف عمره أقصر لدى المرضى الذين تعافى عدد الصفائح الدموية لديهم إلى مستويات طبيعية. تمت الموافقة على روميبلوستيم لعلاج المرضى الذين يعانون من نقص الصفائح المناعي البشري ويؤدي إلى زيادة MPL المزمن والذين لم يستجيبوا بشكل كافٍ للعلاجات الأخرى. يتمتع روميبلوستيم بتقارب كبير لمستقبل في عدد الصفائح الدموية تعتمد على الجرعة. يتم إعطاء روميبلوستيم مرة واحدة أسبوعيًا عن طريق الحقن تحت الجلد

إلثرومبوباج هو جزيء صغير غير ببتيدي نشط فمويًا منشط للثرومبوبويتين معتمد لعلاج المرضى الذين يعانون من نقص الصفائح المناعي المزمن والذين لم يستجيبوا بشكل كافٍ للعلاجات الأخرى، وعلاج نقص الصفائح في المرضى المصابين بالتهاب الكبد الوبائي سي للسماح ببدء العلاج بالإنترفيرون. بعد تناوله عن طريق الفم، يتم ملاحظة مستويات إلثرومبوباج القصى في غضون 2-6 ساعات ونصف العمر هو 26-35 ساعة. يتم إفراز إلثرومبوباج في المقام الأول في البراز. يتفاعل إلثرومبوباج مع المجال عبر الغشاء وعلى غرار روميبلوستيم، يؤدي إلى زيادة تعتمد على الجرعة في عدد الصفائح الدموية، MPL لمستقبل

أفاترومبوباج هو ناهض للثرومبوبويتين عن طريق الفم معتمد لعلاج نقص الصفائح الدموية لدى المرضى البالغين المصابين بأمراض الكبد المزمنة لزيادة عدد الصفائح الدموية إلى أكثر من 50000 قبل الإجراءات، وعلاج المرضى المصابين بنقص الصفائح الدموية المناعي المزمن الذين لم يستجيبوا بشكل كافٍ للعلاجات الأخرى. الجرعة في أمراض الكبد هي 60 مجم عن طريق الفم / يوم لمدة 5 أيام للمرضى الذين لديهم عدد صفائح دموية أقل من 40 ألف، و 50 مجم / يوم لمدة 5 أيام للمرضى الذين لديهم عدد صفائح دموية يتراوح من 40 إلى أقل من 50 ألف، 10-13 يومًا قبل الإجراء. في الدراسات السريرية، زاد عدد الصفائح الدموية بدءًا من اليوم الرابع بعد الجرعة، وبلغ ذروته في اليوم 10-13، وعاد إلى القيم الأساسية بعد 4-5 أسابيع. بالنسبة للمرضى المصابين بنقص الصفائح الدموية المناعي مع استجابة غير كافية للعلاج السابق، فإن الجرعة الأولية هي 20 مجم / يوم

فوستاماتينيب هو دواء نشط يؤخذ عن طريق الفم وتمت الموافقة على استخدامه في المرضى الذين يعانون من نقص الصفائح والذي SYK هو مثبط لتيروسين كيناز، R406، المناعي المزمن والذين لم يستجيبوا بشكل كافٍ للعلاجات الأخرى. المستقلب النشط يمنع مسارات إشارات تنشيط الخلايا البائية، مما يقلل من إزالة الصفائح الدموية بواسطة الأجسام المضادة من الدورة الدموية. يتم

القوية مثل الكيتوكونازول تزيد من تأثير الدواء. الجرعة الأولية هي 100 CYP3A4 ومثبطات، CYP3A4 بواسطة R406 استقلاب مجسم مرتين يوميًا.

علم الأدوية السريرية

تمت الموافقة على استخدام الإنترلوكين 11 للوقاية الثانوية من نقص الصفائح الدموية لدى المرضى الذين يتلقون العلاج الكيميائي السام لعلاج السرطانات غير النخاعية. وتُظهر التجارب السريرية أنه يقلل من عدد عمليات نقل الصفائح الدموية المطلوبة للمرضى الذين يعانون من نقص الصفائح الدموية الشديد بعد دورة سابقة من العلاج الكيميائي. وعلى الرغم من أن الإنترلوكين 11 له تأثيرات تحفيزية واسعة النطاق على سلالات الخلايا المكونة للدم في المختبر، إلا أنه لا يبدو أن له تأثيرات كبيرة على نقص الكريات البيض الناجم عن العلاج الكيميائي المثبط للنقي. يتم إعطاء الإنترلوكين 11 عن طريق الحقن تحت الجلد بجرعة 50 ميكروجرام/كجم يوميًا ويبدأ تناوله بعد 6-24 ساعة من الانتهاء من العلاج الكيميائي ويستمر لمدة 14-21 يومًا أو حتى يتجاوز عدد الصفائح الدموية أدنى مستوياته ويرتفع إلى أكثر من 50000/ميكروتر.

في المرضى الذين يعانون من نقص الصفائح المناعي المزمن والذين فشلوا في الاستجابة بشكل كافٍ للعلاج السابق بالستيرويدات أو الغلوبولينات المناعية أو استئصال الطحال، يمكن استخدام روميبلوستيم أو إلترومبوج أو أفاترومبوج أو فوستاماتينيب لزيادة عدد الصفائح الدموية بشكل كبير في معظم المرضى. تُستخدم جميع الأدوية بالجرعة الدنيا المطلوبة للحفاظ على عدد الصفائح الدموية أعلى من 50000/ميكروتر.

سمية

هي التعب والصداع والدوار والتأثيرات القلبية الوعائية. تشمل التأثيرات القلبية الوعائية فقر الدم IL11 الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا ل (بسبب تخفيف الدم) وضيق التنفس (بسبب تراكم السوائل في الرئتين) واضطرابات نظم القلب الأذينية المؤقتة. كما لوحظ نقص بوتاسيوم الدم لدى بعض المرضى. ويبدو أن كل هذه الآثار الجانبية قابلة للعكس.

يُعد عقار إلترومبوج سامًا محتملاً للكبد ويجب مراقبة وظائف الكبد، وخاصةً عند استخدامه في المرضى المصابين بالتهاب الكبد الوبائي سي. كما تم الإبلاغ عن حدوث تجلطات في الوريد الباطني مع عقار إلترومبوج وروميبلوستيم وأفاترومبوج في حالة الإصابة بأمراض الكبد المزمنة. وفي المرضى المصابين بمتلازمات خلل التنسج النقوي، يزيد عقار روميبلوستيم من عدد الخلايا للمفاوية وخطر التقدم إلى سرطان الدم النقوي الحاد. وقد لوحظ تليف النخاع مع ناهضات الثرومبوبويتين ولكنه قابل للعكس عمومًا عند وتشمل السميات المبلغ عنها مع عقار TPO إيقاف الدواء. وقد لوحظت حالات قلة الصفائح المترتبة بعد إيقاف ناهضات فوستاماتينيب الإسهال وارتفاع ضغط الدم والسمية الكبدية وقلعة العذلات

اللقاح التسعة التكافؤ (2)، (HPV4) تتوفر ثلاثة لقاحات ضد فيروس الورم الحليمي البشري للاستخدام: (1) اللقاح الرباعي 3 للوقاية من سرطان عنق الرحم والمهبل والفرج (عند الإناث) والثأليل التناسلية (عند الذكور والإناث)، و(3) اللقاح (HPV9) للوقاية من سرطان عنق الرحم عند الإناث (HPV2) الثنائي التكافؤ

SUMMARY Agents Used in Anemias and Hematopoietic Growth Factors

SUMMARY Agents Used in Anemias and Hematopoietic Growth Factors					
Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions	
IRON					
• Ferrous sulfate	Required for biosynthesis of heme and hemecontaining	Adequate supplies required for normal heme synthesis • deficiency results in	Iron deficiency, which manifests as microcytic anemia • oral preparation	Complicated endogenous system for absorbing, storing, and transporting iron • Toxicity: Acute overdose results in necrotizing gastroenteritis, abdominal	

والذي (Rotarix) RV1 يتوفر لقاحان ضد الفيروس الروتا للاستخدام: (1) لقاح الفيروس الروتا البشري المضعف أحادي التكافؤ 2 والذي (RotaTeq) RV5 تمت الموافقة عليه لسلسلة من جرعتين، و (2) لقاح الفيروس الروتا البشري البقري الخماسي التكافؤ تمت الموافقة عليه لسلسلة من ثلاث جرعات

وي إتش وآخرون: تأثيرات مكملات الإنزيم المساعد كيو 10 على الاعتلال العضلي الناجم عن الستاتين: تحليل تلوي للتجارب العشوائية الخاضعة للرقابة. مجلة العلوم الطبية الدولية

proteins, including hemoglobin and myoglobin

inadequate heme production

pain, bloody diarrhea, shock, lethargy, and dyspnea • chronic iron overload results in hemochromatosis, with damage to the heart, liver, pancreas, and other organs • organ failure and death can ensue

- Ferrous gluconate and ferrous fumarate: Oral iron preparations

- Iron dextran, iron sucrose complex, sodium ferric gluconate complex, ferric carboxymaltose, and ferumoxytol: Parenteral preparations can cause pain, hypersensitivity reactions

IRON CHELATORS

- Deferoxamine (see also Chapters 57 and 58)

Chelates excess iron

Reduces toxicity associated with acute or chronic iron overload

Acute iron poisoning; inherited or acquired hemochromatosis

Preferred route of administration is IM or SC • Toxicity: Rapid IV administration may cause hypotension • neurotoxicity and increased susceptibility to certain infections have occurred with long-term use

- Deferasirox: Orally administered iron chelator for treatment of hemochromatosis

VITAMIN B₁₂

<p>Cyanocobalamin •</p> <p>Hydroxocobalamin •</p>	<p>Cofactor required for essential enzymatic reactions that form tetrahydrofolate, convert homocysteine to methionine, and metabolize Lmethylmalonyl-CoA</p>	<p>Adequate supplies required for amino acid and fatty acid metabolism, and DNA synthesis</p>	<p>Vitamin B12 deficiency, which manifests as megaloblastic anemia and is the basis of pernicious anemia; hydroxocobalamin is also used as a cyanide antidote (see Chapter 58)</p>	<p>Parenteral vitamin B12 is required for pernicious anemia and other malabsorption syndromes • Toxicity: No toxicity associated with excess vitamin B12</p>
<p>FOLIC ACID</p>				
<p>• Folacin (pteroylglutamic acid)</p>	<p>Precursor of an essential donor of methyl groups used for synthesis of amino acids,</p>	<p>Adequate supplies required for essential biochemical reactions involving amino acid</p>	<p>Folic acid deficiency, which manifests as megaloblastic anemia, and prevention of congenital neural tube defects</p>	<p>Oral; well-absorbed; need for parenteral administration is rare • Toxicity: Folic acid is not toxic in overdose, but large amounts can partially compensate for vitamin B12 deficiency and put people with unrecognized B12 deficiency at risk of</p>

	purines, and deoxynucleotide	metabolism, and purine and DNA synthesis		neurologic consequences of vitamin B ₁₂ deficiency, which are not compensated by folic acid
--	------------------------------	--	--	--

ERYTHROCYTE-STIMULATING AGENTS

• Epoetin alfa	Agonist of erythropoietin receptors expressed by red cell progenitors	Stimulates erythroid proliferation and differentiation, and induces the release of reticulocytes from the bone marrow	Anemia, especially anemia associated with chronic renal failure, HIV infection, cancer, and prematurity • prevention of the need for transfusion in patients undergoing certain types of elective surgery	IV or SC administration 1–3 times per week • Toxicity: Hypertension, thrombotic complications, and, very rarely, pure red cell aplasia • to reduce the risk of serious cerebrovascular events, hemoglobin levels should be maintained <12 g/dL
• Darbepoetin alfa	long acting epoetin	alfa form	administered weekly	
• Methoxy polyethylene glycol epoetin beta	long acting epoetin	beta long acting form	administered	1-2 times per month

MYELOID GROWTH FACTORS

• Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF; filgrastim)	Stimulates G-CSF receptors expressed on mature neutrophils and their progenitors	Stimulates neutrophil progenitor proliferation and differentiation • activates phagocytic activity of mature neutrophils and extends their survival • mobilizes hematopoietic stem cells	Neutropenia associated with congenital neutropenia, cyclic neutropenia, myelodysplasia, and aplastic anemia • secondary prevention of neutropenia in patients undergoing cytotoxic chemotherapy • mobilization of peripheral blood cells in preparation for autologous and allogeneic stem cell transplantation	Daily SC administration • Toxicity: Bone pain • rarely, splenic rupture
• Pegfilgrastim	long acting form of filgrastim	that is covered by a polyethylene glycol		
• Tolgrastim	interleukin-3	filgrastim		
• GM-CSF (sargramostim): Myeloid growth and lineage specific G-CSF to cause fever	Myeloid growth factor that acts through receptors expressed on progenitor cells and mature myeloid cells	Stimulates proliferation and differentiation of myeloid and megakaryocyte progenitors	Stimulates proliferation and differentiation of myeloid and megakaryocyte progenitors	Used to stimulate production and differentiation of early progenitor cells in patients with aplastic anemia and those of G-CSF, but it is more likely than G-CSF to cause fever
• Plerixafor : Antagonist of CXCR4 used in patients with multiple myeloma or non-Hodgkin lymphoma	Antagonist of CXCR4 used in patients with multiple myeloma or non-Hodgkin lymphoma	Used in combination with G-CSF in patients with non-Hodgkin lymphoma	Used for mobilization of peripheral blood cells	Used for mobilization of peripheral blood cells in patients undergoing autologous stem cell transplantation

MEGAKARYOCYTE GROWTH FACTORS

• Oprelvekin (interleukin-11; IL-11)	Recombinant form of an endogenous	Stimulates growth of multiple lymphoid and	Secondary prevention of thrombocytopenia in patients undergoing cytotoxic chemotherapy	Daily SC injection • Toxicity: Fatigue, headache, dizziness, anemia, fluid accumulation in the lungs, and transient
--------------------------------------	-----------------------------------	--	--	--

	cytokine • activates IL-11 receptors	myeloid cells, including megakaryocyte progenitors • increases the number of circulating platelets and neutrophils	for nonmyeloid cancers	atrial arrhythmias
	<ul style="list-style-type: none"> • Romiplostim: Subcutaneously administered thrombopoietin agonist approved for treatment of chronic immune thrombocytopenia with insufficient response to corticosteroids, intravenous immunoglobulin, or splenectomy 			
	<ul style="list-style-type: none"> • Eltrombopag: Orally active thrombopoietin agonist approved for treatment of chronic immune thrombocytopenia with insufficient response to corticosteroids, intravenous immunoglobulin, or splenectomy; and for treatment of thrombocytopenia in hepatitis C to allow the use of interferonbased therapies 			
	<ul style="list-style-type: none"> • Avatrombopag: Orally active thrombopoietin agonist approved for treatment of chronic immune thrombocytopenia with insufficient response to corticosteroids, intravenous immunoglobulin, or splenectomy; and for treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease to increase platelet count prior to procedures 			
	KINASE INHIBITOR			
	<ul style="list-style-type: none"> • Fostamatinib: Orally active tyrosine kinase inhibitor, decreases signaling through Fc and B cell receptors; results in decreased antibody-mediated platelet destruction 			

تتوفر ثلاثة لقاحات مترافقة مع المستدمية النزلية من النوع ب للاستخدام: (1) لقاح المستدمية النزلية من النوع ب المترافق 1 و(3) لقاح مترافق، (PRPT) لقاح مترافق مع بولي ريبوزيل فوسفات ريبيتول توكسويد الكزاز (2)، (HbOC) مع قليل السكريد لا يحتاج الأطفال الذين تم تحصينهم بلقاح (PRPOMP) مع المستدمية النزلية من النوع ب (مترافق مع بروتين السحايا) فقط للجرعة المعززة للأطفال PRPT في عمر شهرين و4 أشهر إلى جرعة في عمر 6 أشهر. يجب استخدام لقاح PRPOMP الذين تتراوح أعمارهم بين 12 و15 شهرًا



ARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Avatrombopag	Doptelet
Darbepoetin alfa	Aranesp
Deferasirox	Exjade
Deferoxamine	Generic, Desferal
Eltrombopag	Promacta
Epoetin alfa	Erythropoietin (EPO), Epogen, Procrit
Epoetin beta (Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta)	Mircera
Filgrastim (G-CSF)	Neupogen, Granix
Folic acid (folacin, pteroylglutamic acid)	Generic
Iron	
Oral: See Table 33–3.	
Iron dextran (parenteral)	INFeD, Dexferrum
Sodium ferric gluconate complex (parenteral)	Ferrlecit
Iron sucrose (parenteral)	Venofer
Ferric carboxymaltose (parenteral)	Injectafer
Ferumoxytol (parenteral)	Feraheme
Oprelvekin (IL-11)	Neumega
Pegfilgrastim	Neulasta
Plerixafor	Mozobil
Romiplostim	Nplate
Sargramostim (GM-CSF)	Leukine
Vitamin B ₁₂	
Oral, parenteral	Generic cyanocobalamin or hydroxocobalamin
Nasal	Nascobal, CaloMist

إجابة دراسة الحالة

يبدو أن فقر الدم الضخم الأرومات لدى هذه المريضة ناتج عن نقص فيتامين ب12 (الكوبالامين) الثانوي لعدم كفاية فيتامين ب12 الغذائي. من المهم قياس تركيزات حمض الفوليك والكوبالامين في المصل لأن فقر الدم الضخم الأرومات يمكن أن ينتج عن نقص أي من المغذيات. من المهم بشكل خاص تشخيص نقص فيتامين ب12 لأن هذا النقص، إذا لم يعالج، يمكن أن يؤدي إلى تلف عصبي لا رجعة فيه. لا تمنع مكملات الفولات، التي يمكن أن تعوض عن فقر الدم الناجم عن فيتامين ب12، الضرر العصبي الناجم عن نقص فيتامين ب12. لتصحيح نقص فيتامين ب12 لدى هذه المريضة، ربما يتم علاجها عن طريق الحقن بالكوبالامين بسبب أعراضها العصبية، تليها مكملات عن طريق الفم للحفاظ على مخزون جسمها من فيتامين ب12.

REFERENCES

تحديث 2010 لإرشادات Apro MS et al، European Organisation for Research and Treatment of Cancer: لاستخدام عامل تحفيز مستعمرات الخلايا المحببة لتقليل حدوث نقص العدلات المصحوب بالحمى الناتج عن العلاج EORTC 8؛:201147: Eur J Cancer. الكيميائي لدى المرضى البالغين المصابين باضطرابات تكاثر الخلايا الليمفاوية والأورام الصلبة [PubMed: 21095116]

البارامي وآخرون: العلاج بالحديد عن طريق الحقن مقابل العلاج عن طريق الفم للبالغين والأطفال المصابين بأمراض الكلى المزمنة Syst Rev 2012؛:CD007857. [PubMed: 22258974]

إن دكستين الحديد منخفض الوزن الجزيئي وسكر الحديد لهما ملفات تعريف أمان مماثلة في مرض الكلى المزمن. [PubMed: 18274543] Kidney Int 2008؛73:528.

بارزي، سيكيرس م أ: متلازمات خلل التنسج النقوي: نهج عملي للتشخيص والعلاج. مجلة كليف كلين الطبية 2010؛77:37. [PubMed: 20048028]

العلاج بالحديد لعلاج زيادة الحديد الناتج عن نقل الدم. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 2011؛364:146. Brittenham GM: [PubMed: 21226580]

Clark SF: فقر الدم الناجم عن نقص الحديد: التشخيص والعلاج. Curr Opin Gastroenterol 2009;122:25. [PubMed: 19262200]

Expert Rev Mol Med دارشان د، فراير دي إم، أندرسون جي جي: الأساس الجزيئي لاضطرابات تحميل الحديد. مجلة
2010;12:e36. [PubMed: 21054916]

Gertz MA: الحالة الحالية لتعبئة الخلايا الجذعية. Br J Haematol 2010;150:647. [PubMed: 20636438]

Kessans MR, Gatesman ML, Kockler DR: Plerixafor: الدم المحيطي في جهاز تحريك الخلايا الجذعية في
Pharmacotherapy 2010;30:485. [PubMed: 2041-1999]

McKoy JM et al: Epoetin-associated pure red cell aplasia: Past, present, and future Considerations.
Transfusion 2008;48:1754. [PubMed: 18482185]

Rees DC, Williams TN, Gladwin MT: مرض فقر الدم المنجلي. Lancet 2010;376:2018. [PubMed: 21131035]

Rizzo JD et al: تحديث إرشادات الممارسة السريرية للجمعية الأمريكية لعلم الأورام السريري/الجمعية الأمريكية لأمراض الدم حول:
J Clin Oncol 2010;28:4996. [PubMed: 20975064]

ساور جيه، ماسون جيه بي، تشوي إس دبليو: الإفراط في تناول حمض الفوليك: هل يشكل عامل خطر للإصابة بالسرطان وأمراض
Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009;12:30. [PubMed: 19057184]

Blood Rev سليمان إل آر: اضطرابات استقلاب الكوبالامين (فيتامين ب12): المفاهيم الناشئة في علم الأمراض والتشخيص والعلاج
2007;21:113. [PubMed: 16814909]

Stasi R et al: Thrombopoietic agents. Blood Rev 2010;24:179. [PubMed: 20493600]
Wolff T et al: مكملات حمض الفوليك للوقاية من عيوب الأنبوب العصبي: تحديث للأدلة المقدمة لفريق عمل الخدمات الوقائية:
Ann Intern Med 2009;150:150. [PubMed: 19414843]

Vichinsky E et al: تجربة عشوائية من المرحلة 3 لعقار فوكسيلوتور في مرض فقر الدم المنجلي. مجلة نيو إنجلاند الطبية. 2019;381:509. [PubMed: 31199090]

Zhang DL et al: يقلل الفيروبروتين الكرياتيني الدم من تراكم الحديد داخل الخلايا وانحلال الدم وخطر الإصابة بالمalaria. Science 2018;359:1520. [PubMed: 29599243]

CASE STUDY

دراسة الحالة

حضرت امرأة تبلغ من العمر 25 عامًا إلى قسم الطوارئ تشكو من ضيق حاد في التنفس وألم في الجنبه. كانت في حالتها الصحية المعتادة حتى قبل يومين عندما لاحظت أن ساقها اليسرى كانت متورمة وحمراء. كان الدواء الوحيد الذي كانت تتناوله هو وسائل منع الحمل عن طريق الفم. كان التاريخ العائلي مهمًا لتاريخ "جلطات الدم" لدى العديد من أفراد عائلتها من جهة الأم. يُظهر الفحص البدني امرأة قلقة مع علامات حيوية مستقرة. يظهر الطرف السفلي الأيسر احمرارًا ووذمة وحساسية عند اللمس. تشيع الأكسجين بواسطة مقياس التأكسج النبضي بأطراف الأصابع أثناء تنفس هواء الغرفة هو 87% (طبيعي < 90%). يكشف الموجات فوق الصوتية عن وجود جلطة وريدية عميقة في الطرف السفلي الأيسر؛ يؤكد فحص التصوير المقطعي المحوسب للصدر وجود الانسداد الرئوي. تشير فحوصات الدم المعملية إلى ارتفاع مستويات دي ديمر. ما هو العلاج المناسب في الحالات الحادة؟ ما هي خيارات العلاج طويلة الأمد؟ كم من الوقت يجب أن تُعالج؟ هل يجب على هذا الفرد استخدام وسائل منع الحمل الفموية؟

يشير مصطلح وقف النزيف إلى العملية الديناميكية المنظمة بدقة للحفاظ على سيولة الدم وإصلاح الإصابات الوعائية والحد من فقدان الدم مع تجنب انسداد الأوعية (الخثرة) وعدم كفاية تدفق الدم إلى الأعضاء الحيوية. يمثل أي من هذين الأمرين المتطرفين النزيف المفرط أو الخثرة - انهيارًا لآلية وقف النزيف. تشمل الأسباب الشائعة لخلل وقف النزيف العيوب الوراثية أو المكتسبة في آلية التخثر والآثار الثانوية للعدوى أو السرطان. يرتبط الرجفان الأذيني بركود الدم في الأذنين وتكوين الجلطات وزيادة خطر الإصابة بالسكتة الدماغية الانسدادية. نظرًا لانتشار الرجفان الأذيني المزمن على نطاق واسع، وخاصة بين كبار السن، فإن استخدام مضادات January C انظر مرجع، CHA2D S2VASC التخثر أمر شائع. تستند الإرشادات الخاصة باستخدام مضادات التخثر الفموية (درجة إلى عوامل خطر مختلفة (et al)

، قصور القلب الاحتقاني، ارتفاع ضغط الدم، العمر، مرض السكري، تاريخ الإصابة بالسكتة الدماغية، أمراض الأوعية الدموية (والجنس). الأدوية المستخدمة لتثبيط الجلطات والحد من النزيف غير الطبيعي هي مواضيع هذا الفصل

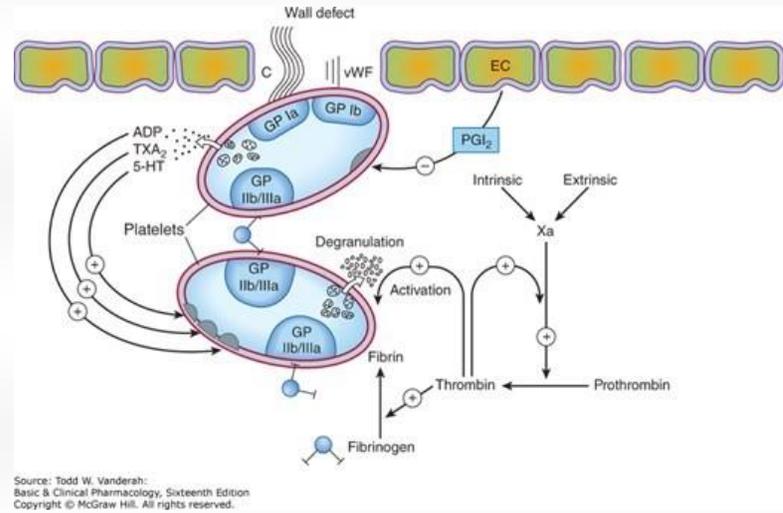
MECHANISMS OF BLOOD COAGULATION

تتميز طبقة الخلايا البطانية الوعائية التي تبطن الأوعية الدموية بنمط ظاهري مضاد للتخثر، ولا تلتصق بها الصفائح الدموية وعوامل التخثر بشكل ملحوظ عادةً. وفي حالة الإصابة الوعائية، تخضع طبقة الخلايا البطانية بسرعة لسلسلة من التغييرات مما يؤدي إلى نمط ظاهري أكثر تحفيزًا للتخثر. وتكشف الإصابة عن بروتينات المصفوفة تحت البطانة التفاعلية مثل الكولاجين وعامل فون ويلبراند، مما يؤدي إلى التصاق الصفائح الدموية وتنشيطها، وإفراز وتخليق المواد المضيق للأوعية الدموية وجزيئات تجنيد الصفائح من حمض الأراكيدونيك داخل الصفائح الدموية وهو منشط A2 (TXA2) الدموية وتنشيطها. وبالتالي، يتم تصنيع الثرومبوكسان للصفائح الدموية ومضيق للأوعية الدموية قوي. تشمل المنتجات التي تفرزها حبيبات الصفائح الدموية ثنائي فوسفات الأدينوزين الذي يحفز التجمع وانقباض الأوعية الدموية. يؤدي (5HT) وهو محفز قوي لتجمع الصفائح الدموية، والسيروتونين (ADP) مما يمكنه من الارتباط بالفيرينوجين، الذي (IIb/IIIa) $\alpha\text{IIb}\beta\text{III}$ integrin تنشيط الصفائح الدموية إلى تغيير تكويني في مستقبل يربط الصفائح الدموية المجاورة، مما يؤدي إلى التجمع وتكوين سدادة الصفائح الدموية (الشكل 1-34)

في نفس الوقت، يتم تنشيط نظام التخثر، مما يؤدي إلى تكوين الثرومبين وجلطة الفيبرين، والتي تعمل على تثبيت سدادة الصفائح الدموية (انظر أدناه). إن معرفة آلية وقف النزيف مهمة لتشخيص اضطرابات النزيف. عادةً ما ينزف المرضى الذين يعانون من عيوب في تكوين سدادة الصفائح الدموية الأولية (عيوب في وقف النزيف الأولي، على سبيل المثال، عيوب وظيفة الصفائح الدموية، مرض فون ويلبراند) من مواقع سطحية (اللثة، والجلد، والحوض الغزير) مع الإصابة. على النقيض من ذلك، يميل المرضى الذين يعانون من عيوب في آلية التخثر (وقف النزيف الثانوي، على سبيل المثال، الهيموفيليا أ) إلى النزيف في الأنسجة العميقة (المفاصل، والعضلات، خلف الصفاق)، وغالبًا ما يكون ذلك بدون حدث محرض واضح، وقد يتكرر النزيف بشكل غير متوقع

الشكل 1-34

تكوين الخثرة في موقع جدار الأوعية الدموية التالف (الخلايا البطانة) ودور الصفائح الدموية وعوامل التخثر. تشمل مستقبلات غشاء الذي يرتبط بعامل Ib ؛ ومستقبل الجليكوبروتين (C) الذي يرتبط بالكولاجين، GP Ia الصفائح الدموية مستقبل الجليكوبروتين الذي يرتبط بالفيرينوجين والجزيئات الكبيرة الأخرى. يتم إطلاق IIb/IIIa ؛ ومستقبل الجليكوبروتين (vWF) فون ويلبراند من البطانة. تشمل المواد المجمع التي يتم إطلاقها من الصفائح الدموية المحببة ثنائي (PGI2) البروستاسيكلين المضاد للصفائح بواسطة المسارات Xa تم تفصيل إنتاج العامل (5HT) والسيروتونين، A2 (TXA2) والثرومبوكسان (ADP) فوسفات الأدينوزين الداخلية والخارجية في الشكل 2-34



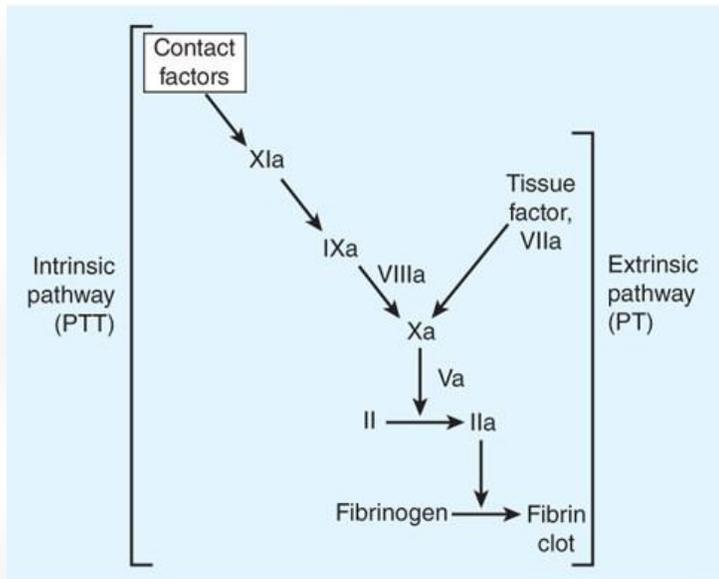
تعتبر الصفائح الدموية عنصراً أساسياً في عملية وقف النزيف الطبيعي ومرض الانصمام الخثاري، وهي هدف العديد من العلاجات التي تمت مناقشتها في هذا الفصل. تتكون الجلطات الدموية الغنية بالصفائح الدموية (الجلطات البيضاء) في بيئة معدل التدفق العالي وقوة القص العالية للشرايين. تسبب الجلطات الشريانية الانسدادية مرضاً خطيراً من خلال إنتاج نقص تروية في مجرى الأطراف أو الأعضاء الحيوية، ويمكن أن تؤدي إلى بتر الأطراف أو فشل الأعضاء. تميل الجلطات الوريدية إلى أن تكون أكثر ثراءً بالفيرين، وتحتوي على أعداد كبيرة من خلايا الدم الحمراء المحاصرة، ويتم التعرف عليها مرضياً على أنها جلطات حمراء. يمكن أن تسبب الجلطات يحدث هذا (PE) تورماً شديداً وألمًا في الطرف المصاب، ولكن النتيجة الأكثر حوقاً هي الانسداد الرئوي (DVT) الوريدية العميقة عندما ينفصل جزء أو كل الجلطة من مكانها في الجهاز الوريدي العميق وينتقل على شكل انصمام عبر الجانب الأيمن من القلب إلى الدورة الدموية الشريانية الرئوية. إن انسداد شريان رئوي كبير بجلطة دموية قد يؤدي إلى حدوث فشل حاد في الجانب الأيمن من القلب والموت المفاجئ. بالإضافة إلى ذلك، قد يحدث نقص تروية أو احتشاء في الرئة في الجزء البعيد من الشريان الرئوي المسدود وعادة ما تنشأ مثل هذه الانسدادات من الجهاز الوريدي العميق في الأطراف السفلية القريبة أو الحوض. وعلى الرغم من أن جميع الجلطات مختلطة، إلا أن عرين الصفائح الدموية يهيمن على الجلطة الشريانية ويهيمن ذيل الفيرين على الجلطة الوريدية.

BLOOD COAGULATION CASCADE

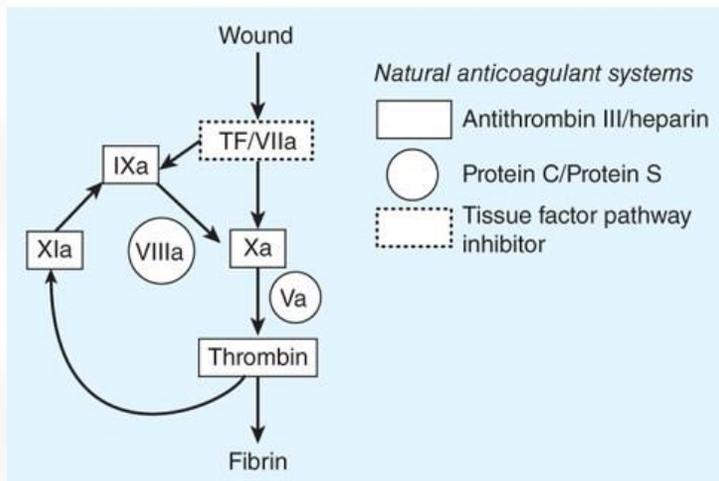
يتجلط الدم نتيجة لتحويل الفيبرينوجين القابل للذوبان إلى فيبرين غير قابل للذوبان بواسطة إنزيم الثرومبين. تتفاعل العديد من البروتينات المتداولة في سلسلة متتالية من التفاعلات البروتينية المحدودة (الشكل 34-2). في كل خطوة، يخضع زيموجين عامل التخثر لتحلل بروتيني محدود ويصبح بروتياز نشط (على سبيل المثال، يتحول العامل السابع إلى العامل السابع أ). ينشط كل عامل بروتياز عامل التخثر التالي في التسلسل، مما يؤدي إلى تكوين الثرومبين (العامل الثاني أ). العديد من هذه العوامل هي أهداف للعلاج الدوائي (الجدول 1-34).

يحفز تنشيط العامل التاسع إلى العامل (VIIaTF) يشكل العامل السابع معقدًا نشطًا، (TF) نموذج لتخثر الدم. مع عامل الأنسجة VIIaTF التاسع أ. يحفز العامل الحادي عشر المنشط أيضًا هذا التفاعل. يثبط مثبت مسار عامل الأنسجة العمل التحفيزي لمعقد. يستمر الشلال كما هو موضح، مما يؤدي في النهاية إلى تحويل الفيبرينوجين إلى الفيبرين، وهو مكون أساسي للجلطة الوظيفية العقاران الرئيسيان المضادان للتخثر، الهيبارين والوارفارين، لهما تأثيرات مختلفة جدًا. الهيبارين، الذي يعمل في الدم، ينشط بشكل مباشر عوامل مضادة للتخثر، وخاصة مضاد الثرومبين، الذي يعطل العوامل المحاطة بالمستطيلات. الوارفارين، الذي يعمل في الكبد، Va تأثيرات مضادة للتخثر عن طريق تعطيل العوامل المنشطة S و C يثبط تخليق العوامل المحاطة بالدوائر. تمارس البروتينات VIIIa و VIIIa.

Clotting in the Lab



Clotting in Vivo



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الجدول 1-34

عوامل تخثر الدم والأدوية المؤثرة عليها 1

Component or Factor	Common Synonym	Target for the Action of:
I	Fibrinogen	
II	Prothrombin	Heparin, dabigatran (IIa); warfarin (synthesis)
III	Tissue thromboplastin	
IV	Calcium	
V	Proaccelerin	
VII	Proconvertin	Warfarin (synthesis)
VIII	Antihemophilic factor (AHF)	
IX	Christmas factor, plasma thromboplastin component (PTC)	Warfarin (synthesis)
X	Stuart-Prower factor	Heparin, rivaroxaban, apixaban, edoxaban (Xa); warfarin (synthesis)
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)	
XII	Hageman factor	

XIII	Fibrin-stabilizing factor	
Proteins C and S		Warfarin (synthesis)
Plasminogen		Thrombolytic enzymes, aminocaproic acid

انظر الشكل 2-34 والنص للحصول على تفاصيل إضافية 1

يلعب الثرومبين دوراً مركزياً في وقف النزيف وله العديد من الوظائف. ففي عملية التخثر، ينشط الثرومبين بروتينياً الببتيدات الصغيرة من الفيبرينوجين، مما يسمح للفيبرينوجين بالبلمرة وتكوين جلطة فيبرينية. كما ينشط الثرومبين العديد من عوامل التخثر السابقة، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج الثرومبين، وينشط العامل الثالث عشر، وهو ناقل أمين يربط بوليمر الفيبرين ويثبت الجلطة. والثرومبين منشط

قوي للصفائح الدموية ومولد للصفائح الدموية. كما يمارس الثرومبين تأثيرات مضادة للتخثر من خلال تنشيط مسار البروتين سي، الذي يضعف استجابة التخثر (انظر الشكل 2-34). لذلك، يجب أن يكون واضحاً أن الاستجابة للإصابة الوعائية هي عملية معقدة ومعدلة بدقة تضمن أنه في ظل الظروف العادية، يحدث إصلاح الإصابة الوعائية دون تجلط أو نقص تروية لاحقة - أي أن الاستجابة متناسبة وقابلة للعكس. في نهاية المطاف، يحدث إعادة تشكيل الأوعية الدموية وإصلاحها مع العودة إلى النمط الظاهري للخلايا البطانية المضادة للتخثر الساكنة.

Initiation of Clotting: The Tissue Factor-VIIa Complex

(انظر الشكل 2-34). وعامل الأنسجة هو بروتين VIIa (TF) إن المحفز الرئيسي لتخثر الدم في الجسم الحي هو مسار عامل الأنسجة عبر الغشاء يتم التعبير عنه في كل مكان خارج الأوعية الدموية ولكن لا يتم التعبير عنه عادة في شكل نشط داخل الأوعية. ويؤدي وينشط هذا VIIa. تعرض عامل الأنسجة للبطانة التالفة أو للدم الذي تسرب إلى الأنسجة إلى ربط عامل الأنسجة بعامل الأنسجة مركب البروثرومبيناز على أسطح الخلايا النشطة، والذي يحفز Va مع العامل Xa ويشكل العامل IX و X المركب بدوره العاملين VIII و V وينشط الثرومبين بدوره عوامل التخثر السابقة، وخاصة العوامل (IIa العامل) إلى الثرومبين (II العامل) تحويل البروثرومبين بواسطة مثبط مسار VII المحفز بواسطة عامل الأنسجة Xa مما يؤدي إلى تضخيم تكوين الثرومبين. ويتم تنظيم تنشيط العامل XI، يحدث المزيد من انتشار الجلطة عن TFVIIa بواسطة عامل Xa إلى X وهكذا، بعد التنشيط الأولي لعامل (TFPI) عامل الأنسجة وهذا يوفر تفسيراً لسبب إصابة المرضى الذين يعانون من IX و VIII طريق تضخيم الثرومبين من خلال عوامل المسار الجوهري (على التوالي - باضطراب نزيف حاد B والهيموفيليا A والهيموفيليا - IX أو VIII نقص العامل).

من المهم أيضاً ملاحظة أن آلية التخثر في الجسم الحي لا تحدث في المحلول، ولكنها موضعية على أسطح الخلايا النشطة التي تعبر بين الفسفوليبيدات الأنيونية وبقايا Ca^{2+} عن الفسفوليبيدات الأنيونية مثل فوسفاتيديل سيرين، ويتم التوسط فيها عن طريق جسر حمض جاما كاربوكسي غلوتاميك لعوامل التخثر. هذا هو الأساس لاستخدام عوامل تخلب الكالسيوم مثل حمض إيثيلين ديامين رباعي أو السترات لمنع تخثر الدم في أنبوب اختبار (EDTA) الأستيتيك.

IIa هو مضاد تخثر داخلي وعضو في عائلة مثبطات البروتياز السيرينية (سيرين)؛ فهو يعطل البروتياز السيرينية (AT) إن مضاد الثرومبين المضادان للتخثر الداخلي على إضعاف شلال تخثر الدم عن طريق تحلل S وبروتين C يعمل بروتين. VIIa و VIIIa و Xa و IXa ولهما بنية مجالية متطابقة بشكل عام VIII و V ومن منظور تطوري، من المثير للاهتمام أن العاملين VIIIa و Va البروتينين المساعدين وتشابه كبير، بما يتفق مع جين سلف مشترك؛ وبالمثل فإن البروتياز السيرينية هي من نسل سلف مشترك يشبه التربسين. وبالتالي، فإن البروتياز السيرينية والعوامل المساعدة لكل منها آلية إضعاف خاصة بها (انظر الشكل 2-34). تؤدي العيوب TFVIIa المركب المبدئي في مضادات التخثر الطبيعية إلى زيادة خطر الإصابة بالجلطات الوريدية. العيب الأكثر شيوعاً في نظام مضاد التخثر الطبيعي هو طفرة S. البروتين C/ في العامل الخامس (العامل الخامس لايدن)، مما يؤدي إلى مقاومة التعطيل بواسطة آلية البروتين

Fibrinolysis

يشير مصطلح انحلال الفيبرين إلى عملية هضم الفيبرين بواسطة البروتياز الخاص بالفيبرين، البلازمين. يشبه نظام انحلال الفيبرين نظام التخثر من حيث أن الشكل السابق للبلازمين البروتيني السيريني يدور في صورة غير نشطة كبلازميينوجين. استجابة للإصابة، تقوم والذي يحول البلازميينوجين إلى بلازمين (الشكل 3-34). يعيد، (tPA) الخلايا البطانية بتخليق وإطلاق منشط البلازميينوجين النسيجي البلازمين تشكيل الجلطة ويحد من امتدادها عن طريق الهضم البروتيني للفيبرين.

الشكل 3-34

تمثيل تخطيطي لنظام تحلل الفيبرين. البلازمين هو الإنزيم النشط لتحلل الفيبرين. تظهر العديد من المنشطات المفيدة سريريًا على اليسار بالخط العريض. أنيستيبيلاس هو مزيج من سترتوتوكيناز والبلازميينوجين المنشط. حمض أمينوكابرويك (على اليمين) يثبط tPA. تنشيط البلازميينوجين إلى بلازمين وهو مفيد في بعض اضطرابات النزيف. منشط البلازميينوجين النسيجي

يحتوي كل من البلازميينوجين والبلازمين على مجالات بروتينية متخصصة (كرينجلز) ترتبط بالليسينات المكشوفة على جلطة الفيبرين وتضفي خصوصية الجلطة على عملية تحلل الفيبرين. تجدر الإشارة إلى أن خصوصية الجلطة هذه لا تُلاحظ إلا على المستويات المستخدم في العلاج التحليلي للخرثر، تُفقد خصوصية الجلطة وتنشأ حالة tPA على المستويات الدوائية لـ tPA الفسيولوجية لـ تحلل جهازية، مع زيادة مصاحبة في خطر النزيف. كما هو الحال في سلسلة التخثر، هناك منظمات سلبية لتحلل الفيبرين: تقوم الخلايا في الدم α_2 ؛ بالإضافة إلى ذلك، يدور مضاد البلازمين tPA والذي يثبط، (PAI) البطانية بتخليق وإطلاق مثبط منشط البلازميينوجين بتركيزات عالية وفي ظل الظروف الفسيولوجية سيعمل بسرعة على تعطيل أي بلازمين غير مرتبط بالجلطة. ومع ذلك، فإن هذا النظام التنظيمي غارق في الجرعات العلاجية من منشطات البلازميينوجين

إذا تم تنشيط أنظمة التخثر وتحلل الفيبرين بشكل مرضي، فقد يخرج نظام وقف النزيف عن السيطرة، مما يؤدي إلى تخثر الدم داخل وقد تتبع إصابة الأنسجة الضخمة، أو (DIC) الأوعية الدموية ونزيف معمم. تسمى هذه العملية بالتخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية السرطانات المتقدمة، أو حالات الطوارئ التوليدية مثل انفصال المشيمة أو احتباس منتجات الحمل، أو الإلتان البكتيري. علاج التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية هو السيطرة على عملية المرض الأساسية؛ إذا لم يكن ذلك ممكنًا، فإن التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية غالبًا ما يكون مميتًا.

إن تنظيم نظام تحلل الفيبرين مفيد في العلاج. إن زيادة تحلل الفيبرين هو علاج فعال لمرض الخثار. إن منشط البلازميينوجين النسيجي، اليوروكيناز، والستربتوتوكيناز جميعها تعمل على تنشيط نظام تحلل الفيبرين (انظر الشكل 3-34). وعلى العكس من ذلك، فإن انخفاض تحلل الفيبرين يحمي الجلطات من التحلل ويقلل من النزيف الناتج عن فشل وقف النزيف. إن حمض الأمينوكابرويك هو مثبط مفيد سريريًا لتحلل الفيبرين. لا يؤثر الهيبارين والأدوية المضادة للتخثر عن طريق الفم على آلية تحلل الفيبرين.

BASIC PHARMACOLOGY OF THE ANTICOAGULANT DRUGS

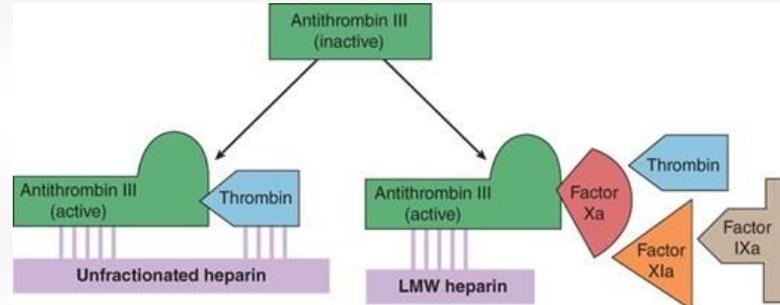
إن الدواء المضاد للتخثر المثالي من شأنه أن يمنع الخثار المرضي ويحد من إصابة إعادة التروية مع السماح باستجابة طبيعية للإصابة الوعائية والحد من النزيف. ومن الناحية النظرية، يمكن تحقيق ذلك من خلال الحفاظ على مرحلة بدء عامل التخثر السابع من آلية التخثر مع إضعاف مرحلة انتشار المسار الجوهري الثانوي لتطور الجلطة. في الوقت الحالي لا يوجد مثل هذا الدواء؛ حيث أن جميع مضادات التخثر والأدوية المحللة للفيبرين لها خطر نزيف متزايد كسمية أساسية.

INDIRECT THROMBIN INHIBITORS

تُسمى مثبطات الثرومبين غير المباشرة بهذا الاسم لأن تأثيرها المضاد للتخثر يُمارس من خلال تفاعلها مع بروتين منفصل، وهو والهيبارين، والمعروف أيضًا باسم الهيبارين عالي الوزن الجزيئي (UFH)، مضاد الثرومبين. يرتبط الهيبارين غير المجزأ والخماسي السكريد الصناعي فوندابارينوكس بمضاد الثرومبين ويعزز قدرته على إبطال نشاط (LMW) منخفض الوزن الجزيئي (الشكل 4-34). كما يعزز الهيبارين غير المجزأ وبدرجة أقل الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي من قدرة مضاد (Xa) العامل العاشر الثرومبين على إبطال نشاط الثرومبين.

الشكل 4-34

والهيبارين عالي الوزن الجزيئي (الهيبارين غير المجزأ). فوندابارينوكس هو جزء (LMW) الفرق بين الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي والعديد من العوامل X بتحليل الثرومبين والعامل (AT III) III صغير من الهيبارين الخماسي السكريد. يقوم مضاد الثرومبين المنشط AT III بمقدار 1000 ضعف. يؤدي الجمع بين AT III إلى زيادة التأثير التحفيزي لـ AT III الأخرى. يمكن أن يؤدي ارتباط هذه الأدوية بـ الثرومبين. يؤدي الجمع مع فوندابارينوكس أو الهيبارين منخفض الوزن Xa والهيبارين غير المجزأ إلى زيادة تحلل كل من العامل بشكل أكثر انتقائية Xa الجزيئي إلى زيادة تحلل.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الهيبارين

الكيمياء وآلية العمل

الهيبارين عبارة عن خليط غير متجانس من عديدات السكاريد المخاطية الكبريتية. وهو يرتبط بأسطح الخلايا البطانية ومجموعة متنوعة من بروتينات البلازما. ويعتمد نشاطه البيولوجي على مضاد التخثر الداخلي المضاد للثرومبين. يثبط مضاد الثرومبين إنزيمات من خلال تكوين معقدات مستقرة متساوية المولات معها. وفي غياب Xa و IIa البروتياز لعوامل التخثر، وخاصة الثرومبين الهيبارين، تكون هذه التفاعلات بطيئة؛ وفي وجود الهيبارين، تتسارع بمقدار 1000 ضعف. حوالي ثلث الجزيئات فقط في مستحضرات الهيبارين التجارية لها تأثير مسرع لأن الباقي يفتقر إلى تسلسل الخماسي السكاريد الفريد اللازم للارتباط عالي الألفة بمضاد الثرومبين. ترتبط جزيئات الهيبارين النشطة بإحكام بمضاد الثرومبين وتسبب تغييراً في تكوين هذا المثبط. يؤدي التغيير التكويني للمضاد الثرومبين إلى تعريض موقعه النشط للتفاعل السريع مع البروتياز (عوامل التخثر المنشطة). يعمل الهيبارين كعامل مساعد لتفاعل مضاد الثرومبين والبروتياز دون استهلاكه. بمجرد تكوين مركب مضاد الثرومبين والبروتياز، يتم إطلاق الهيبارين سليماً للارتباط. المتجدد بمزيد من مضاد الثرومبين.

تتكون منطقة ربط مضاد الثرومبين في الهيبارين غير المجزأ التجاري من وحدات ثنائية السكاريد الكبريتية المتكررة المكونة من حمض الجلوكوزامين والليدورونيك وحمض الجلوكوزامين والجلوكورونيك. تعمل الكسور عالية الوزن الجزيئي من الهيبارين ذات الألفة العالية يتراوح Xa لمضاد الثرومبين على تثبيط تخثر الدم بشكل ملحوظ عن طريق تثبيط جميع العوامل الثلاثة، وخاصة الثرومبين والعامل الوزن الجزيئي للهيبارين غير المجزأ بين 5000 و30000 دالتون. وعلى النقيض من ذلك، تعمل الكسور ذات السلسلة الأقصر والوزن المنشط ولكن لها تأثير أقل على الثرومبين من الأنواع عالية الوزن الجزيئي. ومع X الجزيئي المنخفض من الهيبارين على تثبيط العامل ذلك، فقد أظهرت العديد من الدراسات أن الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي مثل الإينوكسابارين والدالتيبارين والتينزابارين فعالة في العديد من حالات الانصمام الخثاري. في الواقع، تتمتع هذه الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض - بالمقارنة مع الهيبارينات غير المفرغة - بنفس الفعالية، وزيادة التوافر البيولوجي من موقع الحقن تحت الجلد، ومتطلبات جرعات أقل تكراراً (مرة أو مرتين يوميًا كافية).

يتم الحصول على إينوكسابارين من نفس المصادر. (IS) مع الجرعة المعيارية الدولية لمنظمة الصحة العالمية USP يتوافق الهيبارين مثل الهيبارين غير المفرغ العادي، ولكن يتم تحديد الجرعات بالملليجرام. يتم تحديد فوندابارينوكس أيضاً بالملليجرام. من ناحية أخرى، يتم تحديد دالتيبارين وتينزابارين ودانابارويد (هيبارينويد منخفض الوزن الجزيئي يحتوي على كبريتات الهيباران وكبريتات Xa الديرماتان وكبريتات الكوندرويتين) بوحدات مضاد العامل

علم الأدوية السريرية

يُستَخدم الهيبارين للوقاية من وعلاج مرض الانسداد الوريدي الخثاري، والتخثر الشرياني، والوقاية من الخثار في جراحة الشرايين أو القلب يمكن إعطاء الهيبارين عن طريق الحقن (الوريدي أو تحت الجلد، ولكن ليس الحقن العضلي). يرتبط الدواء بشكل مكثف ببروتينات البلازما. إن التخلص من الهيبارين معقد، حيث تتبع مرحلة ربط البروتين المشبع التخلص المعتمد على الجرعة بنصف عمر يتراوح من دقيقة إلى ساعتين 30.

مراقبة تأثير الهيبارين

ضرورية في المرضى الذين يتلقون الهيبارين الجزئي (PTT أو aPTT) إن المراقبة الدقيقة لزمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط / المنشط. يمكن أيضًا تحديد مستويات الهيبارين الجزئي المنشط عن طريق معايرة البروتامين (المستويات العلاجية 02-04 وحدة على أساس الوزن إلى LMW) (المستويات العلاجية 03-07 وحدة / مل). يؤدي تحديد جرعات الهيبارين antiXa (مل) أو وحدات حركية دوائية ومستويات بلازما يمكن التنبؤ بها في المرضى الذين يتمتعون بوظائف كلوية طبيعية. لذلك، لا يتم قياس مستويات عن طريق وحدات LMW بشكل عام إلا في حالة قصور الكلى والسمنة والحمل. يمكن تحديد مستويات الهيبارين LMW الهيبارين بالنسبة لإينوكسابارين، يجب أن تكون المستويات العلاجية القصوى 05-1 وحدة / مل للجرعتين يوميًا، يتم تحديدها بعد antiXa. ساعات من الإعطاء، وحوالي 15 وحدة / مل للجرعة مرة واحدة يوميًا 4

سمية

A. النزيف والآثار المتنوعة

إن التأثير السلبي الرئيسي للهيبارين هو النزيف. ويمكن تقليل هذا الخطر من خلال اختيار المريض بعناية، والتحكم الدقيق في الجرعة والمراقبة الدقيقة. والنساء المسنات والمرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي هم أكثر عرضة للنزيف. والهيبارين من أصل حيواني. ويجب استخدامه بحذر مع المرضى الذين يعانون من الحساسية. وقد تم الإبلاغ عن زيادة تساقط الشعر والتعبلة القابلة للعكس ويرتبط العلاج بالهيبارين على المدى الطويل بهشاشة العظام والكسور العفوية. ويسرع الهيبارين من التخلص من شحوم الدم بعد الأكل عن طريق التسبب في إطلاق ليباز البروتين الدهني من الأنسجة، ويرتبط الاستخدام الطويل الأمد بنقص القشرانيات المعدنية

B. قلة الصفائح الناجمة عن الهيبارين

قلة الصفائح الناجمة عن الهيبارين هي حالة فرط تخثر الدم الجهازية تحدث في 1-4% من الأفراد الذين عولجوا بالهيبارين غير المخفف. ويتعرض المرضى الجراحيون لأكثر قدر من الخطر. ومعدل الإصابة بقلة الصفائح الناجمة عن الهيبارين أقل في الفئات السكانية للأطفال خارج بيئة الرعاية الحرجة؛ وهو نادر نسبيًا في النساء الحوامل. وقد يكون خطر الإصابة بقلة الصفائح الناجمة عن الهيبارين أعلى في الأفراد الذين عولجوا بالهيبارين غير المخفف من أصل بقري مقارنة بالهيبارين الخنازير ويكون أقل في أولئك الذين عولجوا حصريًا بالهيبارين منخفض الوزن الجزيئي

بالأحداث الخثرية. تحدث الخثار الوريدي بشكل أكثر شيوعًا، ولكن انسداد الشرايين HIT ترتبط معدلات الإصابة والوفيات في الطرفية أو المركزية ليس نادرًا. إذا كان هناك قسرة ثابتة، فإن خطر الإصابة بالخثار يزداد في هذا الطرف. تم وصف نخر الجلد المضاد C وخاصة في الأفراد الذين عولجوا بالوارفارين في غياب مثبط الثرومبين المباشر، وربما يرجع ذلك إلى الاستنزاف الحاد لبروتين لتتخثر المعتمد على فيتامين ك والذي يحدث في وجود مستويات عالية من بروتينات التخثر وحالة فرط التخثر النشطة

يجب مراعاة النقاط التالية لدى جميع المرضى الذين يتلقون الهيبارين: يجب إجراء تعداد الصفائح الدموية بشكل متكرر؛ يجب اعتبار ؛ ويجب أن تثير أي جلطة جديدة HIT قلة الصفائح التي تظهر في إطار زمني يتوافق مع الاستجابة المناعية للهيبارين مشبوهة ل بالتوقف عن الهيبارين وإعطاء مثبط HIT يتم علاج المرضى الذين يصابون ب HIT. تحدث لدى مريض يتلقى علاج الهيبارين الشك في الثرومبين المباشر أرجاتروبان.

موانع الاستعمال

أو فرط الحساسية للدواء، أو النزيف النشط، أو الهيموفيليا، أو قلة الصفائح، HIT يُمنع استخدام الهيبارين في المرضى المصابين ب الدموية، أو البقع الحمراء، أو ارتفاع ضغط الدم الشديد، أو النزيف داخل الجمجمة، أو التهاب الشغاف المعدي، أو السل النشط، أو الآفات القرحة في الجهاز الهضمي، أو الإجهاد المهدد، أو سرطان الأحشاء، أو أمراض الكبد أو الكلى المتقدمة. يجب تجنب الهيبارين في المرضى الذين خضعوا مؤخرًا لجراحة في المخ أو النخاع الشوكي أو العين؛ وفي المرضى الذين يخضعون لزلزلة قلبية أو تخدير إقليمي. وعلى الرغم من الافتقار الواضح لنقل المشيمة، يجب استخدام الهيبارين في النساء الحوامل فقط عند الإشارة بوضوح.

الإدارة والجرعات

تم وصف مؤشرات استخدام الهيبارين في القسم الخاص بالصيدلة السريعة. يعتبر تركيز الهيبارين في البلازما من 02 إلى 04 وحدة/مل النطاق العلاجي لعلاج مرض الانسداد الوريدي الخثاري. يتوافق هذا (antiXa وحدات) (بمعايرة البروتامين) أو 03 إلى 07 وحدة/مل لمراقبة الهيبارين يمثل مشكلة. لا يوجد PTT من 15 إلى 25 مرة من خط الأساس. ومع ذلك، فإن استخدام PTT التركيز عمومًا مع في مراقبة الوارفارين. يختلف (INR) ونسبته الدولية الطبيعية (PT) كما هو الحال بالنسبة لوقت البروثرومبين PTT مخطط توحيد ل للمراقبة، فيجب على PTT بالتوازي لتركيز معين من الهيبارين بين أنظمة الكواشف/الأجهزة المختلفة. وبالتالي، إذا تم استخدام PTT كما هو مذكور أعلاه، antiXa المختبر تحديد وقت التخثر الذي يتوافق مع النطاق العلاجي عن طريق معايرة البروتامين أو نشاط

بالإضافة إلى ذلك، يعاني بعض المرضى من إطالة زمن انتقال البروثرومبين الأساسي بسبب نقص العوامل أو مثبطاتها (والتي قد تزيد من خطر النزيف) أو مضادات التخثر الذئبية (والتي لا ترتبط عمومًا بخطر النزيف ولكنها قد ترتبط بخطر تجلط الدم). إن استخدام لتقييم تركيز antiXa زمن انتقال البروثرومبين لتقييم تأثير الهيبارين في مثل هؤلاء المرضى يمثل مشكلة. والبديل هو استخدام نشاط الهيبارين، وهو اختبار متاح الآن على نطاق واسع على أجهزة التخثر الآلية. يقيس هذا النهج تركيز الهيبارين؛ ومع ذلك، فإنه لا يوفر التقييم الشامل لسلامة المسار الجوهري لزمن انتقال البروثرومبين.

يوصى بالاستراتيجية التالية: قبل البدء في العلاج بمضادات التخثر من أي نوع، يجب تقييم سلامة نظام وقف النزيف لدى المريض من خلال التاريخ الدقيق لأحداث النزيف السابقة، بالإضافة إلى زمن البروثرومبين وزمن البروثرومبين الأساسيين. إذا كان هناك زمن تخثر مطول، فيجب تحديد سبب ذلك (نقص أو مثبط) قبل البدء في العلاج، وتقسيم أهداف العلاج إلى تقييم المخاطر والفوائد. في مفيدًا. عند استخدام إعطاء الثيبارين antiXa المرضى المعرضين لمخاطر عالية، قد يكون قياس كل من زمن البروثرومبين ونشاط بعد 6 ساعات من الجرعة المُعطاة للحفاظ على إطالة زمن البروثرومبين إلى antiXa-2 أو aPTT بشكل متقطع، يجب قياس نشاط

مرة من قيمة التحكم. ومع ذلك، فإن علاج الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي هو الخيار المفضل في هذه الحالة، حيث لا يلزم 25 إجراء أي مراقبة في معظم المرضى.

يتم إعطاء الوريدي المستمر للهيبارين عن طريق مضخة التسريب. بعد الحقنة الأولية بجرعة 80-100 وحدة/كجم، يلزم التسريب في نطاق 03-07 وحدة/مل. يتم تحقيق الوقاية بجرعة antiXa المستمر لحوالي 15-22 وحدة/كجم في الساعة للحفاظ على نشاط، منخفضة عن طريق الإعطاء تحت الجلد للهيبارين، 5000 وحدة كل 8-12 ساعة. نظرًا لخطر تكوين ورم دموي في موقع الحقن، يجب عدم إعطاء الهيبارين عن طريق العضل أبدًا.

يتم إعطاء إينوكسابارين وقائيًا تحت الجلد بجرعة 30 مجم مرتين يوميًا أو 40 مجم مرة واحدة يوميًا. يكون العلاج الكامل العلاجي 05-1 وحدة / مل Xa بإينوكسابارين بجرعة 1 مجم / كجم تحت الجلد كل 12 ساعة. يتوافق هذا مع مستوى مضاد العامل / المستهدف 15 وحدة Xa يمكن علاج المرضى المختارين بإينوكسابارين 15 مجم / كجم مرة واحدة يوميًا، مع مستوى مضاد العامل مل. الجرعة الوقائية من دالتيبارين هي 5000 وحدة تحت الجلد مرة واحدة يوميًا؛ الجرعة العلاجية هي 200 وحدة / كجم مرة واحدة بحذر في LMW يوميًا لمرض الأوردة أو 120 وحدة / كجم كل 12 ساعة لمتلازمة الشريان التاجي الحادة. يجب استخدام الهيبارين مفيد لتوجيه الجرعة في Xa المرضى الذين يعانون من قصور كلوي أو وزن الجسم أكبر من 150 كجم. قياس مستوى مضاد العامل هؤلاء الأفراد.

يرتبط جزئيًا الخماسي السكري الاصطناعي فوندابارينوكس بمضاد الثرومبين بنشاط خاص عالي، مما يؤدي إلى إبطال فعال لعامل التخثر العاشر. يتمتع فوندابارينوكس بنصف عمر طويل يبلغ 15 ساعة، مما يسمح بإعطائه مرة واحدة يوميًا عن طريق الحقن تحت HIT الجلد. يعد فوندابارينوكس فعالاً في الوقاية من الانسداد الوريدي الخثاري وعلاجه ولا يبدو أنه يتفاعل مع الأجسام المضادة ل المرضية في معظم الأفراد.

عكس تأثير الهيبارين

يتم علاج التأثير المضاد للتخثر المفرط للهيبارين بإيقاف الدواء. في حالة حدوث نزيف، يوصى بإعطاء مضاد محدد مثل كبريتات البروتامين. البروتامين هو ببتيد قاعدي للغاية مشحون إيجابيًا يتحد مع الهيبارين المشحون سلبًا كزوج أيوني لتكوين مركب مستقر خالٍ من النشاط المضاد للتخثر. لكل 100 وحدة من الهيبارين المتبقية في المريض، يتم إعطاء 1 ملغ من كبريتات البروتامين عن طريق الوريد؛ يجب ألا يتجاوز معدل التسريب 50 ملغ في أي فترة 10 دقائق. يجب تجنب البروتامين الزائد؛ له أيضًا تأثير مضاد للتخثر. إن تحييد الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي بواسطة البروتامين غير كامل. تشير الخبرة المحدودة إلى أنه يمكن استخدام 1 ملغ من كبريتات البروتامين لتحييد 1 ملغ من إينوكسابارين جزئيًا. لن يعكس البروتامين نشاط فوندابارينوكس. يمكن إزالة الدانابارويد الزائد عن طريق البلازمافيريس.

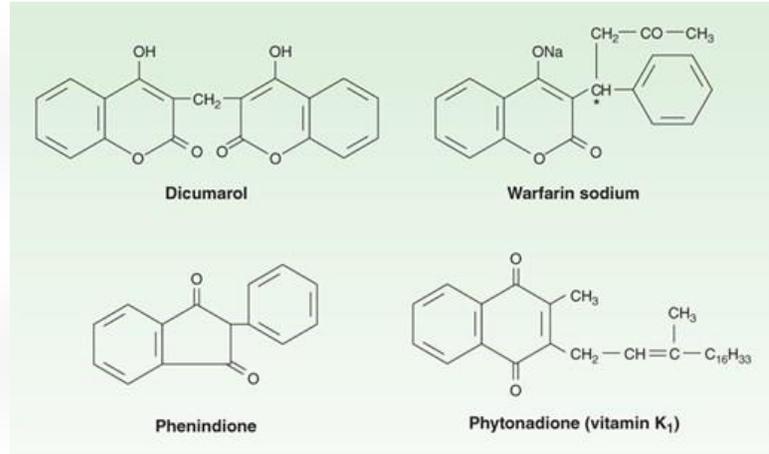
WARFARIN & OTHER COUMARIN ANTICOAGULANTS

الكيمياء والحركية الدوائية

بدأ الاستخدام السريري لمضادات التخثر التي تحتوي على الكومارين باكتشاف مادة مضادة للتخثر تتكون في سيلاج البرسيم الحلو الفاسد، والتي تسبب مرض النزيف في الماشية. بناءً على طلب المزارعين المحليين، حدد كيميائي في جامعة ويسكونسن المادة السامة على أنها بيهيدروكسي كومارين. تم استخدام ديكومارول، وهو مشتق مُصنَّع، ومسابهاته، وأبرزها الوارفارين (مؤسسة أبحاث خريجي ويسكونسن، مع إضافة "أرين" من الكومارين؛ الشكل 5-34)، في البداية كمبيدات للقوارض. في الخمسينيات من القرن العشرين، تم تقديم الوارفارين (تحت الاسم التجاري كومادين) كعامل مضاد للتخثر لدى البشر. الوارفارين هو أحد أكثر الأدوية الموصوفة شيوعًا.

الشكل 5-34

الصيغ البنوية للعديد من الأدوية المضادة للتخثر الفموية وفيتامين ك. ذرة الكربون في الوارفارين الموضحة عند علامة النجمة هي مركز غير متماثل.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

يُعطى الوارفارين عمومًا على هيئة ملح صوديوم، ويتوافر حيوياً عن طريق الفم بنسبة 100%. يرتبط أكثر من 99% من الوارفارين، الراسيمي بألبومين البلازما، مما قد يساهم في صغر حجم توزيعه (مساحة الألبومين)، وطول عمره النصف في البلازما (36 ساعة) وعدم إفراز الدواء غير المتغير في البول. الوارفارين المستخدم سريريًا هو مزيج راسيم يتكون من كميات متساوية من اثنين من الأشكال المتماثلة. الوارفارين اليساري الدوراني أقوى بأربع مرات من الوارفارين اليميني الدوران. هذه الملاحظة مفيدة في فهم الطبيعة الانتقائية الفراغية للعديد من التفاعلات الدوائية التي تتضمن الوارفارين.

آلية العمل

وكذلك X و IX و VII للعديد من بقايا الغلوتامات في البروثروميين والعوامل γ تمنع مضادات التخثر الكومارين عملية كربوكسيل (انظر الشكل 2-34 والجدول 1-34). ويؤدي هذا الحصار إلى جزيئات غير مكتملة لعوامل S و C بروتينات مضادات التخثر الذاتية. التخثر غير نشطة بيولوجيًا. يقترن تفاعل كربوكسيل البروتين بأكسدة فيتامين ك. يجب بعد ذلك اختزال الفيتامين لإعادة تنشيطه. يمنع الوارفارين عملية التمثيل الغذائي للاختزالي لإيبوكسيد فيتامين ك غير النشط وإعادته إلى شكله النشط من الهيدروكينون (الشكل إلى ظهور، (VKORC1) يمكن أن يؤدي التغيير الطفري في الجين المسؤول عن الإنزيم، وهو إيبوكسيد فيتامين ك ريدوكتاز. (6-34 مقاومة وراثية للوارفارين في البشر والقوارض

الشكل 6-34

دورة فيتامين ك - التحولات الأيضية لفيتامين ك المرتبطة بتخليق عوامل التخثر المعتمدة على فيتامين ك. يتم تنشيط فيتامين ك¹ أو بكربوكسيلاز (KO) يقترن الأكسدة التدريجية إلى إيبوكسيد فيتامين ك. (KH₂) ك² عن طريق الاختزال إلى شكل الهيدروكينون R البروثروميين بواسطة إنزيم الكربوكسيلاز. إعادة تنشيط إيبوكسيد فيتامين ك هي الخطوة الحساسة للوارفارين (الوارفارين). يمثل على جزئي فيتامين ك سلسلة جانبية من 20 ذرة كربون في فيتامين ك¹ وسلسلة جانبية من البولي برينيل من 30 إلى 65 ذرة كربون في فيتامين ك².

إن تأثير الوارفارين يتأخر من 8 إلى 12 ساعة. وينتج تأثيره المضاد للتخثر عن التوازن بين التخليق المثبط جزئيًا والتحلل غير المتغير لعوامل التخثر الأربعة المعتمدة على فيتامين ك. ويعتمد تثبيط التخثر الناتج على أعمار نصف تحللها في الدورة الدموية. وتبلغ أعمار له عمر نصف قصير مماثل C على التوالي. ومن المهم أن البروتين II و X و IX و VII النصف هذه 6 و 24 و 40 و 60 ساعة للعوامل والذي يمكن أن يخلق C، وبروتين مضاد التخثر VII وبالتالي فإن التأثير الفوري للوارفارين هو استنزاف عامل التخثر VIIa. للعامل C بشكل متناقض حالة فرط تخثر مؤقتة بسبب النشاط المتبقي لعوامل التخثر ذات عمر النصف الأطول في مواجهة استنزاف بروتين الحاد، يتم استخدام PE أو DVT (انظر أدناه). لهذا السبب، في المرضى الذين يعانون من حالات فرط تخثر الدم النشطة، مثل الهيبارين غير المقيد أو الهيبارين منخفض الوزن دائمًا لتحقيق تأثير مضاد للتخثر الفوري حتى يتم تحقيق استنزاف كافٍ لعوامل التخثر. المسببة للتخثر بسبب الوارفارين. مدة هذا العلاج المتداخل هي عمومًا من 5 إلى 7 أيام

سمية

يعبر الوارفارين المشيمة بسهولة ويمكن أن يسبب اضطرابًا نرفيًا في الجنين. علاوة على ذلك، قد تتأثر البروتينات الجنينية التي تحتوي الموجودة في العظام والدم بالوارفارين؛ يمكن أن يسبب الدواء عيبًا خلقيًا خطيرًا يتميز بتكوين γ carboxylglutamate على بقايا العظام غير الطبيعي. وبالتالي، لا ينبغي أبدًا إعطاء الوارفارين أثناء الحمل. يحدث نخر الجلد مع انخفاض نشاط بروتين سي في بعض الأحيان خلال الأسابيع الأولى من العلاج لدى المرضى الذين ورثوا نقص بروتين سي. نادرًا ما تسبب نفس العملية احتشاء صريح في

الثدي والأنسجة الدهنية والأمعاء والأطراف. الآفة المرضية المرتبطة بالاحتشاء النزفية هي الخثار الوريدي، وهو متوافق مع حالة فرط التخثر بسبب استنزاف بروتين سي الناجم عن الوارفارين.

الإدارة والجرعات

يجب أن يبدأ العلاج بالوارفارين بجرعات قياسية تتراوح بين 5 و10 ملجم. يستغرق التعديل الأولي لزمن البروثرومبين حوالي أسبوع واحد، مما يؤدي عادةً إلى جرعة صيانة تتراوح بين 5 و7 ملجم/يوم. يجب زيادة زمن البروثرومبين إلى مستوى يمثل انخفاضًا في نشاط البروثرومبين إلى 25% من المعدل الطبيعي والحفاظ عليه عند هذا المستوى للعلاج طويل الأمد. عندما يكون النشاط أقل من 20%، بشكل VKORC1 وCYP2C9 يجب تقليل جرعة الوارفارين أو حذفها حتى يرتفع النشاط فوق 20%. تؤثر تعدد الأشكال الموروثة في 2 كبير على جرعات الوارفارين؛ ومع ذلك، لم تكن الخوارزميات التي تتضمن المعلومات الجينية للتنبؤ بجرعات الوارفارين الأولية أفضل من الخوارزميات السريرية القياسية في اثنتين من ثلاث تجارب عشوائية كبيرة تبحث في هذه القضية (انظر الفصل 5)

هو زمن البروثرومبين (INR). يتم تحديد النطاق العلاجي لعلاج مضادات التخثر الفموية من حيث النسبة الدولية الطبيعية

إلى مؤشر الحساسية الدولي ISI حيث يشير أس، ISIنسبة (زمن البروثرومبين للمريض/متوسط زمن البروثرومبين الطبيعي للمختبر) على ربط أوقات البروثرومبين المقاسة بمعيار مرجعي ISI ويعتمد على الكواشف والأجهزة المحددة المستخدمة للتحديد. يعمل لمنظمة الصحة العالمية للثرومبولاستين؛ وبالتالي فإن أوقات البروثرومبين التي يتم إجراؤها على أدوات مختلفة معايرة بشكل صحيح لعينة معينة. بالنسبة لمعظم مجموعات INR مع مجموعة متنوعة من كواشف الثرومبولاستين يجب أن تعطي نفس نتائج تقريبًا نسبة زمن البروثرومبين للمريض إلى متوسط زمن INR قريبًا من 1، مما يجعل ISI الكواشف والأجهزة المستخدمة حاليًا، يكون الموصى به للوقاية من وعلاج مرض الخثار هو 2-3. المرضى الذين يعانون من بعض أنواع صمامات القلب INR. البروثرومبين الطبيعي الاصطناعية (مثل القرص المائل) أو الحالات الطبية الأخرى التي تزيد من خطر الإصابة بالخثار لديهم نطاق موصى به يتراوح بين 25، المطول على نطاق واسع كمؤشر على سلامة نظام التخثر في أمراض الكبد وغيرها من الاضطرابات INR و35. في حين يتم استخدام. فقد تم التحقق من صحته فقط في المرضى في حالة مستقرة على العلاج بالوارفارين المزمين

في بعض الأحيان، يُظهر المرضى مقاومة الوارفارين، والتي تُعرّف بأنها تطور أو تكرار حدوث حدث تخثر أثناء النطاق العلاجي. وقد لدى هؤلاء الأفراد (وهو ما يصاحبه زيادة في خطر النزيف) أو قد يتم تغييرهم إلى شكل بديل من مضادات التخثر INR يرتفع هدف (على سبيل المثال، الحقن اليومية من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي أو أحد مضادات التخثر الفموية الأحدث). تُرى مقاومة الوارفارين بشكل أكثر شيوعًا لدى المرضى المصابين بسرطانات متقدمة، وعادةً ما تكون ذات أصل معوي (متلازمة تروسو). يتفوق الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي على الوارفارين في منع الانسداد الوريدي المتكرر لدى مرضى السرطان

تفاعلات الأدوية

تتفاعل مضادات التخثر الكومارينية غالبًا مع أدوية أخرى ومع حالات مرضية. ويمكن تقسيم هذه التفاعلات على نطاق واسع إلى تأثيرات حركية دوائية وتأثيرات ديناميكية دوائية (الجدول 2-34). تتضمن الآليات الحركية الدوائية لتفاعل الدواء مع الوارفارين بشكل وتثبيط الإنزيم، وتقليل ارتباط بروتين البلازما. الآليات الديناميكية الدوائية، CYP2C9 أساسي تحريض إنزيم السيتوكروم بي 450 للتفاعلات مع الوارفارين هي التآزر (ضعف الإرقاء، وانخفاض تخليق عوامل التخثر، كما هو الحال في أمراض الكبد)، والعداء التنافسي (فيتامين ك)، وحلقة التحكم الفسيولوجية المتغيرة لفيتامين ك (المقاومة الوراثية لمضادات التخثر الفموية)

الجدول 2-34

التفاعلات الدوائية والديناميكية الدوائية للأدوية والجسم مع مضادات التخثر الفموية

Increased Prothrombin Time	Decreased Prothrombin Time
Pharmacokinetic	Pharmacokinetic
Amiodarone	Barbiturates
Cimetidine	Cholestyramine
Disulfiram	Rifampin

Fluconazole ⁴²	
Metronidazole ¹	
Phenylbutazone ¹	
Sulfinpyrazone ¹	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	
Pharmacodynamic	Pharmacodynamic
Drugs	Drugs
Aspirin (high doses)	Diuretics
Cephalosporins, third-generation	Vitamin K
Heparin, argatroban, dabigatran, rivaroxaban, apixaban	
Body factors	Body factors
Hepatic disease	Hereditary resistance
Hyperthyroidism	Hypothyroidism

معدل دوران عوامل التخثر. تعمل السيفالوسبورينات الجيل الثالث على القضاء على البكتيريا الموجودة في القناة المعوية التي تنتج فيتامين ك، ومثل الوارفارين، تعمل أيضًا على تثبيط إنزيم اختزال فيتامين ك بشكل مباشر.

تسبب الباربيتورات والريفامبيسين انخفاضًا ملحوظًا في التأثير المضاد للتخثر عن طريق تحفيز الإنزيمات الكبدية التي تحول الوارفارين الراسيمي. يرتبط الكوليسترامين بالوارفارين في الأمعاء ويقلل من امتصاصه وتوافره البيولوجي.

تحدث الانخفاضات الديناميكية الدوائية لتأثير مضادات التخثر مع زيادة تناول فيتامين ك (زيادة تخليق عوامل التخثر)، ومدرات البول كورثاليدون وسبيرولاكتون (تركيز عوامل التخثر)، والمقاومة الوراثية (طفرة في جزيئات دورة إعادة تنشيط فيتامين ك)، وقصور الغدة الدرقية (انخفاض معدل دوران عوامل التخثر).

تشمّل الأدوية التي ليس لها تأثير كبير على العلاج المضاد للتخثر الإيثانول، والفينوثيرابين، والبنزوديازيبينات، والأسيتامينوفين، والأفيونيات، والإندوميثاسين، ومعظم المضادات الحيوية.

عكس تأثير الوارفارين

يمكن عكس التأثير المضاد للتخثر المفرط والنزيف الناتج عن الوارفارين عن طريق إيقاف الدواء وإعطاء فيتامين ك¹ عن طريق الفم أو الحقن

يتوفر مركز ربياعي العوامل. VIIa (rFVIIa) (فيتوناديون)، بلازما طازجة مجمدة، مركّزات مجمع البروثرومبين، وعامل إعادة التركيب لا يرتبط اختفاء التأثير المفرط. (4F PCC) (Kcentra) مركز مجمع البروثرومبين، [بشري]؛ X و IX و VII و II يحتوي على العوامل بتركيزات الوارفارين في البلازما بل بإعادة النشاط الطبيعي لعوامل التخثر. قد لا يتطلب الفاض المتواضع من تأثير مضاد التخثر بدون مقترنًا rFVIIa نزيف أكثر من وقف الدواء. يمكن عكس تأثير الوارفارين بسرعة في حالة النزيف الشديد بإعطاء مركب البروثرومبين أو

⁴² Stereoselectively inhibits the oxidative metabolism of the S-warfarin enantiomorph of racemic warfarin.

The most serious interactions with warfarin are those that increase the anticoagulant effect and the risk of bleeding. The most dangerous of these interactions are the pharmacokinetic interactions with the mostly obsolete pyrazolones phenylbutazone and sulfipyrazone. These drugs not only augment the hypoprothrombinemia but also inhibit platelet function and may induce peptic ulcer disease (see Chapter 36). The mechanisms for their hypoprothrombinemic interaction are a stereoselective inhibition of oxidative metabolic transformation of S-warfarin (the more potent isomer) and displacement of albumin-bound warfarin, increasing the free fraction. For this and other reasons, neither phenylbutazone nor sulfipyrazone is in common use in the United States. Metronidazole, fluconazole, and trimethoprim-sulfamethoxazole also stereoselectively inhibit the metabolic transformation of S-warfarin, whereas amiodarone, disulfiram, and cimetidine inhibit metabolism of both enantiomorphs of warfarin (see Chapter 4). Aspirin, hepatic disease, and hyperthyroidism augment warfarin's effects— aspirin by its effect on platelet function and the latter two by increasing the

أو K عن طريق الوريد. من المهم ملاحظة أنه نظرًا لنصف العمر الطويل للوارفارين، فقد لا تكون جرعة واحدة من فيتامين K بفيتامين rFVIIa كافية.

ORAL DIRECT FACTOR Xa INHIBITORS

الفموية، بما في ذلك ريفاروكسابان وأبيكسابان وإيدوكسابان وبييتريكسابان، فئة جديدة من أدوية مضادات التخثر Xa تمثل مثبطات الفموية التي لا تتطلب أي مراقبة. إلى جانب مثبطات الثرومبين المباشرة الفموية (التي نناقشها أدناه)، تُستخدم هذه الفئة من أدوية مضادات التخثر الفموية المباشرة بشكل متزايد في العلاج الدوائي المضاد للتخثر

علم الأدوية

تعمل ريفاروكسابان وأبيكسابان وإيدوكسابان وبييتريكسابان على تثبيط العامل العاشر في المسار المشترك النهائي للتخثر (انظر الشكل تُعطى هذه الأدوية بجرعات ثابتة ولا تتطلب مراقبة. لها بداية عمل سريعة ونصف عمر أقصر من الوارفارين. (2-34)

يتمتع ريفاروكسابان بتوافر حيوي عالي عن طريق الفم عند تناوله مع الطعام. بعد تناول جرعة عن طريق الفم، يصل مستوى البلازما الأقصى خلال 2-4 ساعات؛ يرتبط الدواء بشكل مكثف بالبروتين. وهو ركيعة لنظام السيستوكروم بي 450 وناقل البروتين السكري. تؤدي البروتين السكري (مثل الكيتوكونازول) إلى زيادة تأثير ريفاروكسابان. يفرز ثلث الدواء دون تغيير في CYP3A4 الأدوية المثبطة لكل من البول ويتم استقلاب الباقي وإخراجه في البول والبراز. يبلغ عمر النصف للدواء 5-9 ساعات في المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 20- عامًا ويزداد لدى كبار السن وأولئك الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى أو الكبد 45

تبلغ نسبة التوافر الحيوي لدواء أبيكسابان عن طريق الفم 50%، كما أن امتصاصه يطول، مما يؤدي إلى عمر نصف يبلغ 12 ساعة مع الجرعات المزمدة. والدواء عبارة عن ركيعة لنظام السيستوكروم بي 450 والبروتين السكري، ويفرز في البول والبراز. وكما هو الحال مع البروتين السكري، فضلاً عن ضعف وظائف الكلى أو الكبد، تؤدي إلى زيادة CYP3A4 ريفاروكسابان، فإن الأدوية التي تثبط كل من تأثير الدواء

مرة واحدة يوميًا، ويصل التوافر الحيوي عن طريق الفم إلى 62%. وتصل تركيزات العقار Xa يعد عقار إدوكسابان مثبطًا لمستقبلات القصى إلى الحد الأقصى بعد تناول الجرعة بساعة إلى ساعتين ولا تتأثر بالطعام. ويبلغ عمر النصف للعقار 10 إلى 14 ساعة. ولا في نفس الوقت. ويفرز Pglycoprotein ولا يلزم خفض الجرعة عند استخدام مثبطات CYP450 يحفز عقار إدوكسابان إنزيمات عقار إدوكسابان في المقام الأول دون تغيير في البول

يؤخذ مرة واحدة يوميًا، ويصل التوافر الحيوي عن طريق الفم إلى 34% ويصل عمر النصف Xa كما أن بييتريكسابان مثبط لمستقبلات إلى 19-27 ساعة؛ ويصل إلى مستويات الذروة خلال 3-4 ساعات، وينخفض بنسبة تصل إلى 70% إذا تم تناوله مع الطعام. يلزم تقليل الجرعة إذا تم استخدامه مع مثبطات البروتين السكري وفي الفشل الكلوي. يتم إفراز الدواء في المقام الأول عن طريق الكبد ويجب استخدامه بحذر في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد

دواعي الإستعمال والجرعات

تمت الموافقة على ريفاروكسابان للوقاية من السكتة الدماغية الانسدادية في المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني دون أمراض صمامات القلب؛ والوقاية من الانسداد الوريدي الخثاري بعد جراحة الورك أو الركبة أو المرضى المصابين بأمراض حادة ومعرضين؛ والحد من مخاطر الأحداث القلبية (VTE) لخطر الإصابة بالجلطات الدموية الوريدية؛ وعلاج مرض الانسداد الوريدي الخثاري الوعائية (احتشاء عضلة القلب، والسكتة الدماغية، والوفاة القلبية الوعائية) في المرضى الذين يعانون من مرض الشريان التاجي الجرعة الوقائية هي 10. (PAD)؛ والحد من مخاطر الأحداث الخثارية في المرضى الذين يعانون من مرض الشرايين الطرفية (CAD) تكون الجرعة 15 ملغ مرتين DVT / PE ملغ عن طريق الفم يوميًا لمدة 35 يومًا لاستبدال الورك أو 12 يومًا لاستبدال الركبة. لعلاج يوميًا لمدة 3 أسابيع تليها 20 ملغ / يوم. الجرعة للحد من مخاطر الأحداث القلبية الوعائية في مرض الشريان التاجي ومرض الشرايين الطرفية هي 25 ملغ مرتين يوميًا، جنبًا إلى جنب مع الأسبرين، 70-100 ملغ يوميًا. اعتمادًا على العرض السريري وعوامل الخطر، يتم علاج المرضى المصابين بالجلطات الدموية الوريدية لمدة تتراوح بين 3 إلى 6 أشهر؛ كما تمت الموافقة على عقار ريفاروكسابان للعلاج الممتد (10 مجم مرة واحدة يوميًا) في مرضى مختارين لتقليل خطر تكرار الإصابة بالجرعة العلاجية. تعتمد جرعات الأطفال على الوزن. يوصى بتقليل الجرعة في حالة تصفية الكرياتين بمقدار 15-50 مل/دقيقة في الرجفان الأذيني، وتجنب الاستخدام في المرضى إلى CYP3A الذين يعانون من تصفية الكرياتينين >15 مل/دقيقة. يؤدي الاستخدام المشترك لمثبطات البروتين السكري ومثبطات من تأثير الدواء. تمت الموافقة على عقار أبوكسابان CYP3A زيادة التعرض للدواء؛ يقلل الاستخدام المشترك للبروتين السكري و للوقاية من السكتة الدماغية في الرجفان الأذيني غير الصمامي، وللوقاية من الجلطات الدموية الوريدية بعد جراحة الورك أو الركبة وللعلاج والوقاية طويلة الأمد من الجلطات الدموية الوريدية. الجرعة للرجفان الأذيني هي 5 مجم مرتين يوميًا؛ الجرعة للجلطات الدموية الوريدية هي 10 مجم مرتين يوميًا في الأسبوع الأول، تليها 5 مجم مرتين يوميًا. الجرعة الوقائية للوقاية من الجلطات الدموية الوريدية بعد جراحة الورك أو الركبة أو الوقاية طويلة الأمد من الجلطات الدموية الوريدية بعد العلاج الأولي هي 25 مجم مرتين في اليوم. المدة الموصى بها للعلاج في استبدال الورك والركبة هي نفسها المستخدمة في عقار ريفاروكسابان. يؤدي الاستخدام المشترك إلى زيادة التعرض للدواء؛ يقلل الاستخدام المشترك لمثبطات البروتين السكري ومثبطات من تأثير الدواء. تمت الموافقة على عقار إيدوكسابان للوقاية من السكتة الدماغية في الرجفان الأذيني غير الصمامي، وعلاج CYP3A والجلطات الدموية الوريدية بعد العلاج بالهيبارين أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي لمدة 5-10 أيام. الجرعة لعلاج الرجفان الأذيني والجلطات الدموية الوريدية هي 60 مجم مرة واحدة يوميًا. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من تصفية الكرياتينين من 15 إلى 50 مل/دقيقة، تكون الجرعة 30 مجم مرة واحدة يوميًا. يُمنع استخدام عقار إيدوكسابان في المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني وتصفية الكرياتينين <95 مل/دقيقة، وذلك بسبب ارتفاع معدل الإصابة بالسكتة الدماغية الإقفارية في هذه المجموعة مقارنة بالمرضى الذين يتناولون الوارفارين. تمت الموافقة على عقار بيتريكسابان للوقاية من الجلطات الدموية الوريدية. الجرعة الموصى بها هي جرعة واحدة أولية مقدارها 160 مجم، تليها جرعة 80 مجم مرة واحدة يوميًا، تؤخذ في نفس الوقت كل يوم مع الطعام (مع تخفيض الجرعة في حالة ضعف وظائف الكلى الشديد أو استخدام مثبطات البروتين السكري المصاحبة). مدة العلاج الموصى بها هي من 35 إلى 42 يومًا.

AntiXa تقييم وعكس تأثير دواء

المعايرة للعقار المعني antiXa في معظم الحالات ولكن يمكن إنجازه من خلال اختبارات antiXa لا يلزم قياس تأثير عقار في التجارب السريرية. antiXa بدون نشاط مُحفز للتخثر يتنافس على الارتباط بأدوية Xa هو جزيء "طعم" لعامل Andexanet alfa. antiXa التي تنطوي على أبيكسابان وريفاروكسابان، يؤدي إعطاء أنديكسانيت عن طريق التسريب الوريدي إلى انخفاض سريع في تأثير antiXa. أبيكسابان أو ريفاروكسابان. تأخذ استراتيجية الجرعات في الاعتبار جرعة أبيكسابان أو ريفاروكسابان المستخدمة والوقت منذ آخر جرعة. الجرعة المنخفضة هي 400 مجم وريدًا بمعدل 30 مجم / دقيقة، تليها 4 مجم / دقيقة لمدة تصل إلى 120 دقيقة؛ الجرعة العالية هي 800 ملغ تعطى بجرعة 30 ملغ/دقيقة تليها 8 ملغ/دقيقة لمدة تصل إلى 120 دقيقة. تم الإبلاغ عن مضاعفات تخثرية بالإضافة إلى السكتة القلبية والموت المفاجئ. يمكن اعتبار مركز فورفاكتور نهجًا بديلًا للتزيف الذي يهدد الحياة عند تناول أدوية antiXa.

DIRECT THROMBIN INHIBITORS

تمارس مثبطات الثرومبين المباشرة تأثيرها المضاد للتخثر من خلال الارتباط المباشر بالموقع النشط للثرومبين، وبالتالي تثبيط التأثيرات اللاحقة للثرومبين. وهذا على النقيض من مثبطات الثرومبين غير المباشرة مثل الهيبارين والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (انظر أعلاه)، والتي تعمل من خلال مضاد الثرومبين الهيرودين والبيفاليرودين عبارة عن مثبطات إنزيمية ثنائية التكافؤ كبيرة الحجم ترتبط بالموقع المحفز أو النشط للثرومبين بالإضافة إلى موقع التعرف على الركيزة الأرجاتروبان والميلاجاتران عبارة عن جزيئات صغيرة ترتبط فقط بموقع الثرومبين النشط. يتوفر مثبط ثرومبين فموي واحد (دابيجاتران).

مثبطات الثرومبين المباشرة عن طريق الوريد

(Hirudo) لقد تم استخدام العلق في عملية الفصد منذ عصر أبقراط. وفي الآونة الأخيرة، استخدم الجراحون العلق الطبي لمنع تجلط الدم في الأوعية الدقيقة للأصابع التي تم إعادة ربطها. والهيرودين هو مثبط ثرومبين محدد لا رجعة فيه (medicinalis) من لعاب العلق، وكان متاحًا لفترة من الوقت في صورة معاد تركيبها مثل الليبيرودين. وعمله مستقل عن مضاد الثرومبين، مما يعني أنه يمكنه الوصول إلى الثرومبين المرتبط بالفيرين في الجلطات وإبطاله. والليبيرودين له تأثير ضئيل على الصفائح الدموية أو زمن التزيف ومثله كمثل الهيبارين، يجب إعطاؤه عن طريق الحقن ويتم مراقبته بواسطة اختبار زمن البروثرومبين النشط. وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على الليبيرودين للاستخدام في المرضى الذين يعانون من تجلط الدم المرتبط بقلة الصفائح الناجمة عن الهيبارين يتم إفراز الليبيرودين عن طريق الكلى ويجب استخدامه بحذر شديد في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي حيث لا يوجد ترياق. ما يصل إلى 40% من المرضى الذين يتلقون حقن طويلة الأمد يصابون بأجسام مضادة موجهة ضد مجمع الثرومبين/ليبيرودين. لا يتم تصفية مجمعات الأجسام المضادة هذه عن طريق الكلى وقد تؤدي إلى زيادة تأثير مضاد للتخثر. أصيب بعض المرضى الذين تعرضوا للدواء مرة أخرى بتفاعلات تأقية تهدد الحياة. أوقفت الشركة المصنعة إنتاج الليبيرودين في عام 2012.

يتم إعطاء بيفالبرودين، وهو مثبط ثنائي التكافؤ آخر للثرومبين، عن طريق الوريد، مع بداية سريعة وزوال مفعوله. يتمتع الدواء بنصف عمر قصير مع تصفية 20% من الكلى والباقي من الأيض. تمت الموافقة على بيفالبرودين من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (HIT) للاستخدام في قسطرة الشرايين التاجية عن طريق الجلد وفي المرضى الذين يعانون من نقص الصفائح الناجم عن الهيبارين والذين يحتاجون إلى تدخلات في الشرايين التاجية.

أرجاتروبان هو مثبط جزيئي صغير للثرومبين تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية للاستخدام في المرضى الذين، وهو أيضًا له عمر نصف قصير HIT مع أو بدون تجلط الدم وتوسيع الأوعية التاجية في المرضى الذين يعانون من HIT يعانون من ويتم إعطاؤه عن طريق التسريب الوريدي المستمر، ويتم مراقبته بواسطة زمن انتقال البروثرومبين النشط. لا يتأثر تطهيره بأمراض الكلى ولكنه يعتمد على وظائف الكبد؛ يلزم تقليل الجرعة في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد. سيظهر المرضى الذين يتناولون سيعكس مساهمات كل من الوارفارين INR مما يجعل الانتقال إلى الوارفارين أمرًا صعبًا (أي أن INRs، أرجاتروبان ارتفاعًا في (والأرجاتروبان).

يتم توفير مخطط بياني من قبل الشركة المصنعة للمساعدة في هذا (بالتفصيل في القسم الخاص بإعطاء الوارفارين INR يتم مناقشة) التحول.

مثبط الثرومبين المباشر عن طريق الفم

تتضمن مزايا تثبيط الثرومبين المباشر عن طريق الفم الحركية الدوائية والتوافر البيولوجي المتوقعين، مما يسمح بتحديد الجرعة الثابتة الفموية المباشرة antiXa والاستجابة المتوقعة لمضادات التخثر ويجعل مراقبة التخثر الروتينيه غير ضرورية. وعلى غرار أدوية الموصوفة أعلاه، فإن البداية السريعة وتوقف عمل هذه العوامل يسمح بمضادات التخثر الفورية.

دابيغاتران إتيكسيلات ميسيلات هو مثبط الثرومبين المباشر الوحيد المعتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية. دابيغاتران معتمد بعد 5-7 أيام من العلاج VTE لتقليل خطر الإصابة بالسكتة الدماغية والانسداد الجهازى مع الرجفان الأذيني غير الصمامي، وعلاج بعد جراحة استبدال الورك أو الركبة VTE والوقاية من، VTE الأولي بالهيبارين أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي، وتقليل خطر تكرار

علم الأدوية

دابيغاتران ومستقلباته عبارة عن مثبطات مباشرة للثرومبين. بعد تناوله عن طريق الفم، يتحول دابيغاتران إتيكسيلات ميسيلات، وهو دواء أولي، إلى دابيغاتران. التوافر البيولوجي عن طريق الفم هو 3-7% في المتطوعين العاديين. الدواء هو ركيزة لمضخة تدفق البروتين السكري؛ يجب تجنب مثبطات البروتين السكري مثل الكيتوكونازول في المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى. يبلغ عمر النصف للدواء في المتطوعين العاديين 12-17 ساعة. يؤدي ضعف الكلى إلى إطالة تصفية الدواء

الإدارة والجرعات

للقاية من السكتة الدماغية والانسداد الجهازي في الرجفان الأذيني غير الصمامي، تكون الجرعة 150 مجم مرتين يوميًا للمرضى الذين يعانون من تصفية الكرياتينين أعلى من 30 مل/دقيقة. وفي حالة انخفاض تصفية الكرياتينين بمقدار 15-30 مل/دقيقة، تكون الجرعة 75 مجم مرتين يوميًا. ولا يلزم إجراء أي مراقبة 75

تقييم وعكس تأثير دواء مضاد الثرومبين

كما هو الحال مع أي دواء مضاد للتخثر، فإن السمية الأساسية لدواء دابغاتران هي النزيف. سوف يعمل دواء دابغاتران على إطالة زمن التجلط الجزئي، وزمن الثرومبين، وزمن تخثر الإيكارين، والتي يمكن استخدامها لتقدير تأثير الدواء إذا لزم الأمر. (زمن تخثر الإيكارين هو اختبار تخثر آخر يعتمد على استخدام بروتين معزول من سم الأفعى). إيداروسيزوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة يرتبط بدابغاتران ويعكس تأثيره المضاد للتخثر. تمت الموافقة على استخدام هذا الدواء العكسي في Fab مبرمج بشريًا من نوع، الحالات التي تتطلب جراحة طارئة أو نزيف يهدد الحياة. الجرعة الموصى بها هي 5 جرام تعطى عن طريق الوريد. إذا تكرر النزيف يمكن إعطاء جرعة ثانية. يتم إفراز الدواء بشكل أساسي عن طريق الكلى. يبلغ عمر النصف لدى المرضى الذين يتمتعون بوظائف كلوية يعرض المرضى للمرض dabigatran فإن عكس العلاج بـ antiXa طبيعية حوالي ساعة واحدة. كما تمت مناقشته أعلاه لعكس علاج الخثاري الأساسي الذي يتلقون العلاج منه، ويجب أن يقتصر الاستخدام على أولئك الذين يعانون من نزيف يهدد حياتهم أو إجراء عملية جراحية.

ملخص الأدوية المضادة للتخثر الفموية المباشرة

لقد أظهرت مضادات التخثر الفموية المباشرة باستمرار فعالية مضادة للتخثر مماثلة ومعدلات نزيف أقل عند مقارنتها بعلاج الوارفارين التقليدي. بالإضافة إلى ذلك، توفر هذه الأدوية مزايا التأثير العلاجي السريع، وعدم وجود متطلبات مراقبة، وتفاعلات دوائية أقل مقارنة بالوارفارين، الذي له نافذة علاجية ضيقة، ويتأثر بالنظام الغذائي والعديد من الأدوية، ويتطلب المراقبة لتحسين الجرعة. ومع ذلك، فإن عمر النصف القصير لمضادات التخثر الأحدث له نتيجة مهمة تتمثل في أن عدم امتثال المريض سيؤدي بسرعة إلى فقدان تأثير مضاد التخثر وخطر الانسداد الخثاري. ونظرًا لسهولة تناول الجرعة عن طريق الفم مرة أو مرتين يوميًا، وعدم وجود متطلبات مراقبة، وتفاعلات دوائية وغذائية أقل موثقة حتى الآن، فإن مضادات التخثر الفموية المباشرة الجديدة تمثل تقدمًا كبيرًا في الوقاية من مرض الخثار وعلاجه.

BASIC PHARMACOLOGY OF THE FIBRINOLYTIC DRUGS

تعمل الأدوية المحللة للفيبرين على تحلل الجلطات بسرعة عن طريق تحفيز تكوين بلازمين البروتيناز السيريني من زيموجين السابق البلازمينوجين (انظر الشكل 3-34). تخلق هذه الأدوية حالة تحلل عامة عند إعطائها عن طريق الوريد. وبالتالي، يتم تكسير كل من الجلطات الدموية الوقائية والانسدادات الخثارية المستهدفة. يصف المربع: الأدوية المحللة للخيثرات في حالات احتشاء عضلة القلب الحاد استخدام هذه الأدوية في تطبيق رئيسي واحد

الأدوية المحللة للجلطات لعلاج احتشاء عضلة القلب الحاد

لقد أدى التحول في النموذج في عام 1980 فيما يتصل بعلاقة احتشاء عضلة القلب الحاد بانسداد الشريان التاجي الحاد بسبب الجلطة إلى خلق الأساس المنطقي للعلاج بتحليل الخثرات لهذا المرض القاتل الشائع. وفي ذلك الوقت - وللمرة الأولى - تبين أن العلاج بتحليل الخثرات عن طريق الوريد لعلاج احتشاء عضلة القلب الحاد في تجربة مجموعة الدراسة التعاونية الأوروبية يعمل على خفض الوفيات. وقد قدمت الدراسات اللاحقة، التي شملت آلاف المرضى في كل تجربة، قوة إحصائية كافية لاعتبار الانخفاض في الوفيات بنسبة 20% ذا دلالة إحصائية. ورغم أن معيار الرعاية في المناطق التي تتمتع بالمرافق الكافية والخبرة في التدخل التاجي يفضل الآن القسطرة ووضع الدعامة، فإن العلاج بتحليل الخثرات لا يزال بالغ الأهمية حيث لا يتوفر (PCI) عن طريق الجلد. التدخل التاجي عن طريق الجلد بسهولة

إن الاختيار الصحيح للمرضى الذين سيخضعون للعلاج بمضادات التخثر أمر بالغ الأهمية. يتم تشخيص احتشاء عضلة القلب الحاد وحصر فرع الحزمة على ST سريريًا ويتم تأكيده عن طريق تخطيط كهربية القلب. يتمتع المرضى الذين يعانون من ارتفاع القطعة، تخطيط كهربية القلب بأفضل النتائج. تظهر جميع التجارب حتى الآن أكبر فائدة للعلاج بمضادات التخثر عندما يتم إعطاؤه مبكرًا. في غضون 6 ساعات من ظهور أعراض احتشاء عضلة القلب الحاد

تقلل الأدوية المحللة للجلطات من معدل الوفيات بسبب احتشاء عضلة القلب الحاد. ومن المحتمل أن يكون الاستخدام المبكر. والمناسب لأي دواء محلل للجلطات أكبر من المزايا المحتملة لدواء معين

علم الأدوية

إن الستربتوكيناز هو بروتين (ولكنه ليس إنزيمًا بحد ذاته) يتم تصنيعه بواسطة العقديات التي تتحد مع البلازمينوجين المنشط. يحفز هذا المركب الأنزيمي تحويل البلازمينوجين غير النشط إلى بلازمين نشط. اليوروكيناز هو إنزيم بشري يتم تصنيعه بواسطة الكلى والذي يحول البلازمينوجين مباشرة إلى بلازمين نشط. لا يمكن استخدام البلازمين نفسه لأن المثبطات الطبيعية (مضادات البلازمين) في البلازما تمنع تأثيراته. ومع ذلك، فإن غياب مثبطات اليوروكيناز ومجمع الستربتوكيناز المنشط يسمح باستخدامهما سريريًا. البلازمين المتكون داخل الجلطة بواسطة هذه المنشطات محمي من مضادات البلازمين في البلازما؛ وهذا يسمح له بتحليل الجلطة من الداخل.

تعمل هذه المنشطات بشكل تفضيلي (tPAs) يمكن أيضًا تنشيط البلازمينوجين داخليًا بواسطة منشطات البلازمينوجين النسيجية. على تنشيط البلازمينوجين المرتبط بالفيرين، والذي (نظريًا) يحصر انحلال الفيبرين في الخثرة المتكونة ويتجنب التنشيط الجهازى البشري المؤتلف على شكل ألتيبلاز. يعد الريتينيبلاز منشط بلازمينوجين بشري مؤتلف آخر تم حذف العديد من tPA يتم تصنيعه يتميز بتقارب متزايد لربط الفيبرين tPA تسلسلات الأحماض الأمينية منه، وله عمر نصف أطول. تينيكيتيبلاز هو شكل معدّل وراثيًا من وعمر نصف أطول، ويمكن إعطاؤه كحقنة وريدية واحدة. الريتينيبلاز والتينيكيتيبلاز فعالان مثل الألتيبلاز ولديهما مخططات جرعات أبسط بسبب عمر النصف الأطول.

دواعي الإستعمال والجرعات

يُنصح بإعطاء الأدوية المحللة للفيبرين عن طريق الوريد في حالات الانسداد الرئوي مع عدم استقرار الدورة الدموية، والخثار الوريدي العميق الشديد مثل متلازمة الوريد الأجوف العلوي، والتهاب الوريد الخثاري الصاعد في الوريد الحرقفي الفخذي مع الوذمة الشديدة في الأطراف السفلية. تُعطى هذه الأدوية أيضًا داخل الشرايين، وخاصةً في حالة أمراض الأوعية الدموية الطرفية.

تتطلب المعالجة الانحلالية للخرثرات في علاج احتشاء عضلة القلب الحاد اختيار المريض بعناية، واستخدام عامل انحلال خثرات محدد، والاستفادة من العلاج المساعد. يتم إعطاء ستربتوكيناز عن طريق التسريب الوريدي لجرعة تحميل تبلغ 250000 وحدة، تليها وحدة / ساعة لمدة 24-72 ساعة. يمكن أن يصاب المرضى الذين لديهم أجسام مضادة للمكورات العنقودية بالحمى وردود 100000 الفعل التحسسية ومقاومة العلاج. يتطلب البيروكيناز جرعة تحميل تبلغ 300000 وحدة تُعطى على مدى 10 دقائق وجرعة صيانة كجرعة 15 مجم تليها 075 مجم / كجم (حتى 50 مجم) (tPA) تبلغ 300000 وحدة / ساعة لمدة 12 ساعة. يتم إعطاء ألتيبلاز، على مدى 30 دقيقة ثم 05 مجم / كجم (حتى 35 مجم) على مدى 60 دقيقة. يتم إعطاء ريتيبلاز على شكل حقنتين من 10 وحدات يتم إعطاء الحقنة الثانية بعد 30 دقيقة من الحقنة الأولى. يتم إعطاء تينيكتيبلاز على شكل حقنة وريدية واحدة تتراوح من 30 إلى 50 مجم حسب وزن الجسم. تمت الموافقة أيضًا على استخدام ألتيبلاز في السكتة الدماغية الإقفارية الحادة في غضون 3 ساعات من ظهور الأعراض. في المرضى الذين لا يعانون من احتشاء نرزي أو موانع أخرى، ثبت أن هذا العلاج يوفر نتائج أفضل في العديد من التجارب السريرية العشوائية. الجرعة الموصى بها هي 09 مجم / كجم، لا تتجاوز 90 مجم، مع إعطاء 10% كحقنة والباقي أثناء التسريب لمدة ساعة واحدة. ارتبط ستربتوكيناز بزيادة خطر النزيف في السكتة الدماغية الإقفارية الحادة عند إعطائه بجرعة 15 مليون وحدة، ولا ينصح باستخدامه في هذا الوضع.

BASIC PHARMACOLOGY OF ANTIPLATELET AGENTS

يتم تنظيم وظيفة الصفائح الدموية من خلال ثلاث فئات من المواد. تتكون المجموعة الأولى من العوامل التي يتم توليدها خارج الصفائح الدموية والتي تتفاعل مع مستقبلات غشاء الصفائح الدموية، مثل الكاتيكلامينات والكولاجين والثرومبين والبروستاسيكلين ADP تحتوي الفئة الثانية على العوامل التي يتم توليدها داخل الصفائح الدموية والتي تتفاعل مع مستقبلات الغشاء، مثل والسيروتونين. تتكون المجموعة الثالثة من العوامل التي يتم توليدها داخل الصفائح E2 والبروستاجلاندين D2 والبروستاجلاندين والنوكليوتيدات الحلقية A2 الدموية والتي تعمل داخل الصفائح الدموية، مثل إيندوبيروكسيد البروستاجلاندين والثرومبوكسان وأيون الكالسيوم. من هذه القائمة من العوامل، تم تحديد العديد من الأهداف للأدوية المثبطة للصفائح الدموية cAMP و cGMP، كلوبيدوجريل (ADP (انظر الشكل 1-34): تثبيط تخليق البروستاجلاندين (الأسبرين)، وتثبيط تراكم الصفائح الدموية الناجم عن، على الصفائح الدموية (أبسيكسيماب، تيروفبان (GP IIb/IIIa) (GP IIb/IIIa) براسوغريل، تيكلوبيدين)، وحصار مستقبلات جليكوبروتين وإينتيغراتين). ديبيري دامول وسيلوستازول من الأدوية المضادة للصفائح الإضافية

هو منتج أراكيدونات يتسبب في تغيير شكل الصفائح الدموية، وإطلاق حبيباتها، وتجمعها (انظر A2 البروستاجلاندين ثرومبوكسان الفصل 18). الأدوية التي تعاكس هذا المسار تتداخل مع تراكم الصفائح الدموية في المختبر وتطيل زمن النزيف في الجسم الحي. الأسبرين هو النموذج الأولي لهذه الفئة من الأدوية.

عن طريق الأسيتلة غير العكسية لإنزيم السيكلوأوكسجيناز. كما A2 كما هو موضح في الفصل 18، يثبط الأسبرين تخليق الثرومبوكسان تعمل الساليسيلات الأخرى والأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية على تثبيط السيكلوأوكسجيناز، لكن مدة تأثيرها المثبط أقصر لأنها لا تستطيع أسيتلة السيكلوأوكسجيناز؛ أي أن تأثيرها عكسي.

في عام 2014، وبعد مراجعة البيانات المتاحة، عكست إدارة الغذاء والدواء مسارها وخلصت إلى أن الأسبرين للوقاية الأولية (المرضى الذين ليس لديهم تاريخ من احتشاء عضلة القلب أو السكتة الدماغية) لم يكن مدعومًا بالبيانات المتاحة ولكنه يحمل خطر نزيف كبير. أوصت توصية عام 2019 من الكلية الأمريكية لأمراض القلب وجمعية القلب الأمريكية بأخذ جرعة منخفضة من الأسبرين (75-مجم / يوم) في الاعتبار للوقاية الأولية لدى البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 40 و 70 عامًا والذين يعانون من خطر مرتفع 100 للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية التصلبية وعدم زيادة خطر النزيف. في المقابل، أظهر التحليل التلوي للعديد من التجارب المنشورة للأسبرين وعوامل مضادة للصفائح الأخرى فائدة الأسبرين في الوقاية الثانوية من الأحداث الوعائية بين المرضى الذين لديهم تاريخ من الأحداث الوعائية.

ثينوبيريدينات: تيكلوبيدين، كلوبيدوغريل، وبراسوغريل

تقلل تيكلوبيدين وكلوبيدوجريل وبراسوغريل من تراكم الصفائح الدموية عن طريق تثبيط مسار الأدينوزين ثنائي الفوسفات في الصفائح. على الصفائح الدموية بشكل لا رجعة فيه P2Y12 الدموية. تعمل هذه الأدوية على حجب مستقبلات الأدينوزين ثنائي الفوسفات وعلى عكس الأسبرين، لا تؤثر هذه الأدوية على استقلاب البروستاجلاندين. يُعتبر استخدام تيكلوبيدين أو كلوبيدوغريل أو براسوغريل لمنع تجلط الدم الآن ممارسة قياسية لدى المرضى الذين يخضعون لتركيب دعامة تاجية. نظرًا لاختلاف المؤثرات والآثار الجانبية لهذه الأدوية، فسيتم النظر فيها بشكل فردي.

تمت الموافقة على استخدام تيكلوبيدين للوقاية من السكتة الدماغية لدى المرضى الذين لديهم تاريخ من الإصابة بنوبة إقفارية عابرة أو سكتة دماغية خثارية، وبالإشتراك مع الأسبرين للوقاية من تخرن الدعامة التاجية. تشمل الآثار الضارة للتيكلوبيدين الغثيان وعسر الهضم والإسهال في ما يصل إلى 20٪ من المرضى، والنزيف في 5٪، والأخطر من ذلك، قلة الكريات البيض في 1٪. يتم اكتشاف قلة الكريات البيض من خلال المراقبة المنتظمة لعدد خلايا الدم البيضاء خلال الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج. كما ارتبط تطور فرقية نقص الصفائح الخثارية بتناول تيكلوبيدين. جرعة تيكلوبيدين هي 250 مجم مرتين يوميًا عن طريق الفم. نظرًا لملف الآثار الجانبية الكبير، يجب أن يقتصر استخدام تيكلوبيدين للوقاية من السكتة الدماغية على أولئك الذين لا يتحملون الأسبرين أو فشلوا في علاجه. قد تكون جرعات تيكلوبيدين أقل من 500 ملغ/يوم فعالة مع آثار جانبية أقل.

تمت الموافقة على كلوبيدوجريل للمرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية غير المستقرة أو احتشاء عضلة القلب الحاد غير المرتبط بالاشتراك مع الأسبرين؛ (NSTEMI) بالارتفاع

؛ أو احتشاء عضلة القلب الأخير، أو السكتة الدماغية، أو مرض الأوعية (STEMI) المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب تكون الجرعة عبارة عن جرعة تحميل 300 مجم عن طريق الفم تليها 75 مجم يوميًا من NSTEMI الدموية الطرفية. بالنسبة لـ كلوبيدوجريل، مع جرعة يومية من الأسبرين تتراوح من 75 إلى 325 مجم. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب تكون الجرعة 75 مجم يوميًا من كلوبيدوجريل عن طريق الفم، بالاشتراك مع الأسبرين كما هو مذكور أعلاه؛ وبالنسبة لاحتشاء عضلة القلب الأخير، أو السكتة الدماغية، أو مرض الأوعية الدموية الطرفية، تكون الجرعة 75 مجم/يوم

إن الكلوبيدوجريل له آثار جانبية أقل من التيكلوبيدين ونادراً ما يرتبط بقلة العدلات. وقد تم الإبلاغ عن حدوث فرقرية نقص الصفائح الخثرية. وبسبب ملف الآثار الجانبية المتفوق ومتطلبات الجرعات، غالبًا ما يُفضل الكلوبيدوجريل على التيكلوبيدين تعتمد التأثيرات المضادة للتخثر للكلوبيدوجريل على الجرعة؛ فبعد 5 ساعات من تناول جرعة تحميل فموية تبلغ 300 مجم، يتم تثبيط 80% من نشاط الصفائح الدموية

الجرعة الصيانة من كلوبيدوجريل هي 75 ملغ/يوم، مما يحقق أقصى قدر من تثبيط الصفائح الدموية. مدة التأثير المضاد للصفائح هي 7-10 أيام

اعتمادًا على تعدد أشكال النوكليوتيد CYP2C19 كلوبيدوجريل هو دواء أولي يتطلب التنشيط عبر إنزيم السيتوكروم بي 450 المتماثل المفرد

قد يكون الأفراد من أصحاب الأيض الضعيف للكلوبيدوجريل، وقد يكون هؤلاء المرضى معرضين، CYP2C19 نمط الوراثة في (SNP) لخطر متزايد

لتحديد CYP2C19 الأحداث القلبية الوعائية الناجمة عن تأثير الدواء غير الكافي. أوصت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية بإجراء فحص جين هؤلاء المرضى ونصحت الأطباء بالتفكير في علاجات بديلة في المرضى الذين يعانون من ضعف التمثيل الغذائي (انظر الفصل 5). يجب مثل أوميرازول، بحذر، CYP2C19 استخدام الأدوية التي تضعف وظيفة

تمت الموافقة على استخدام براسوغريل، وهو مشابه لكلوبيدوجريل، لعلاج المرضى الذين يعانون من متلازمات الشريان التاجي الحادة. يتم إعطاء الدواء عن طريق الفم بجرعة تحميل 60 مجم ثم 10 مجم/يوم بالاشتراك مع الأسبرين كما هو موضح لكلوبيدوجريل. قارنت تجربة تقييم التحسن في النتائج العلاجية من خلال تحسين تثبيط الصفائح الدموية باستخدام براسوغريل براسوغريل مع كلوبيدوجريل في تجربة عشوائية مزدوجة التعمية مع الأسبرين والعلاجات القياسية الأخرى التي (TRITONTIMI38) يتم إدارتها بالتدخلات التاجية الجلدية. أظهرت هذه التجربة انخفاضًا في نقطة النهاية القلبية الوعائية المركبة الأولية (الوفاة القلبية الوعائية، والسكتة الدماغية غير المميته، أو احتشاء عضلة القلب غير المميته) لبراسوغريل بالمقارنة مع كلوبيدوجريل. ومع ذلك، زاد أو السكتة TIA خطر النزيف الرئيسي والثانوي مع براسوغريل. يُمنع استخدام براسوغريل في المرضى الذين لديهم تاريخ من الإصابة بـ الدماغية بسبب زيادة خطر النزيف. على النقيض من كلوبيدوجريل، فإن حالة النمط الجيني لسيتوكروم بي 450 ليست عاملاً مهمًا في علم الأدوية الخاص ببراسوجريل

تيكاجريلور هو نوع جديد من مثبطات الأدينوزين ثنائي الفوسفات (سيكلوبنتيل تريازولوبيريميدين) وهو معتمد أيضًا للاستخدام عن طريق الحقن P2Y12 طريق الفم مع الأسبرين في المرضى الذين يعانون من متلازمات الشريان التاجي الحادة. كانجريلور هو مثبط ADP P2Y12 معتمد للاستخدام الوريدي في التدخلات التاجية للمرضى الذين لم يتلقوا علاجًا سابقًا بمثبطات

يستخدم لتقليل الأحداث المتكررة لدى المرضى الذين لديهم تاريخ (PAR1) فوراباكسار هو مضاد لمستقبلات البروتياز الصفيفية 1 من احتشاء عضلة القلب أو مرض الشرايين الطرفية. يتمتع فوراباكسار بنصف عمر طويل مع تثبيط بنسبة 50% لتجمع الصفائح الدموية لمدة شهر واحد بعد توقف العلاج. الجرعة هي 208 مجم عن طريق الفم يوميًا. تحدث التركيزات القصوى بعد 2-1 ساعة من تناول جرعة 208 مجم

مقاومة الأسبرين والكلوبيدوجريل

وتفاوتت معدلات مقاومة هذه الأدوية بشكل كبير، من أقل من 5% إلى 75%. ويعكس هذا التباين جزئيًا تعريف المقاومة (الخثار المتكرر أثناء العلاج بمضادات الصفائح الدموية مقابل الاختبار في المختبر)، والطرق التي يتم بها قياس استجابة الدواء، ومدى التزام المريض. وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية الآن على عدة طرق لاختبار مقاومة الأسبرين والكلوبيدوجريل في المختبر. ومع ذلك، فإن مقاييس مقاومة الأدوية تختلف بشكل كبير حسب طريقة الاختبار. وقد تكون هذه الاختبارات مفيدة في مرضى مختارين لتقييم الالتزام أو تحديد المرضى المعرضين لخطر متزايد من الأحداث الخثارية المتكررة. ومع ذلك، فإن فائدتها في اتخاذ القرارات السريرية الروتينية خارج التجارب السريرية تظل مثيرة للجدال. ولم تجد تجربة عشوائية مستقبلية أي فائدة مقارنة بالعلاج القياسي عندما تم استخدام المعلومات المستمدة من مراقبة تأثير الأدوية المضادة للصفائح لتغيير العلاج

BLOCKADE OF PLATELET GLYCOPROTEIN IIB/IIIa RECEPTORS

كمستقبل بشكل أساسي للفيبرينوجين والفيبرونكتين ولكن GP IIB/IIIa (integrin α IIb β III) يعمل مستقبل الصفائح الدموية أيضًا للفيبرونكتين والفون

GP IIB/IIIa عامل ويلبراند. إن تنشيط هذا المركب المستقبل هو المسار المشترك النهائي لتجمع الصفائح الدموية. تحتوي ريبطات هدفًا علاجيًا. يوجد ما يقرب من 50000 نسخة من RGD المهم لربط الريبط، وبالتالي يشكل ArgGlyAsp (RGD) على نمط تسلسل هذا المركب على سطح كل صفيحة دموية. يعاني الأشخاص الذين يفتقرون إلى هذا المستقبل من اضطراب النزيف، وهو ضعف الصفائح جلاانزمان

في المرضى المصابين بمتلازمات الشريان التاجي الحادة. تستهدف هذه الأدوية معقد GP IIB/IIIa تُستخدم مضادات مستقبلات وهو جسم مضاد وحيد النسيلة، Abciximab في الصفائح الدموية الموضح في الشكل 34-1. كان عقار GP IIB/IIIa مستقبلات أول عقار معتمد في RGD، ويمنعها بطريقة غير معتمدة على (integrin α v β III) وفيبرونكتين IIB/IIIa هجين يرتبط بمستقبلات Eptifibatide. هذه الفئة من الأدوية. تمت الموافقة على استخدامه في التدخلات التاجية الجلدية بالاشتراك مع الأسبرين والهيبارين

وتمت الموافقة على استخدامه في متلازمات RGD (KGD) هو ببتيد حلقي مشتق من سم الأفعى الجرسية يحتوي على تنوع في نموذج RGD الشريان التاجي الحادة والتدخلات الجلدية بالاشتراك مع الأسبرين والهيبارين. يُعد تيروفيبان مثبّطًا مقلدًا للبتيد له تسلسل معتمد للاستخدام في متلازمات الشريان التاجي الحادة غير المرتبطة بارتفاع ضغط الدم. يعمل كل من إيبتيغباتيد وتيروفيبان على من خلال احتلالهما للمستقبل ولكنهما لا يحجبان مستقبل فيترونيكتين. ونظرًا لقصر عمر IIb/IIIa تثبيط ارتباط الربيطة بمستقبل النصف لهما، يجب إعطاؤهما بالتسريب المستمر

ADDITIONAL ANTIPLATELET-DIRECTED DRUGS

ديبيريدامول هو موسع للأوعية الدموية يثبط أيضًا وظيفة الصفائح الدموية عن طريق تثبيط امتصاص الأدينوزين ونشاط ديبيريدامول بمفرده له تأثير مفيد ضئيل أو لا يوجد له تأثير مفيد على الإطلاق. لذلك، فإن الاستخدام CGMP فوسفوديستيراز العلاجي لهذا العامل يكون في المقام الأول بالاشتراك مع الأسبرين لمنع نقص تروية الأوعية الدموية الدماغية. يمكن استخدامه أيضًا بالاشتراك مع الوارفارين للوقاية الأولية من الانسدادات الخثرية لدى المرضى الذين لديهم صمامات قلب اصطناعية. يتوفر الآن مزيج من ديبيريدامول مع 25 مجم من الأسبرين للوقاية الثانوية من أمراض الأوعية الدموية الدماغية

سيلوستازول هو مثبط للفوسفوديستيراز يعمل على تعزيز توسع الأوعية الدموية وتثبيط تراكم الصفائح الدموية. يستخدم سيلوستازول في المقام الأول لعلاج العرج المتقطع

CLINICAL PHARMACOLOGY OF DRUGS USED TO PREVENT CLOTTING

VENOUS THROMBOSIS

عوامل الخطر

A. الاضطرابات الوراثية

تنبع الاضطرابات الوراثية التي تتميز بالميل إلى تكوين الجلطات (الخوف من تكوين الجلطات) من خلل كمي أو نوعي في نظام مضادات التخثر الطبيعية. وتمثل أوجه القصور (طفرات فقدان الوظيفة) في مضادات التخثر الطبيعية مضاد الثرومبين والبروتين سي والبروتين إس ما يقرب من 15% من المرضى المختارين الذين يعانون من الجلطات الدموية الشبابية أو المتكررة و5-10% من الحالات غير المختارة من الجلطات الوريدية الحادة. وتشمل الأسباب الإضافية للخوف من تكوين الجلطات طفرات اكتساب الوظيفة مثل طفرة العامل الخامس لايدن وطفرة البروثرومبين 20210، وارتفاع مستويات عامل التخثر والعامل المساعد، وفرط الهوموسيستين في الدم والتي تشكل معًا العدد الأكبر من المرضى المعرضين لفرط التخثر. وعلى الرغم من أن طفرات فقدان الوظيفة أقل شيوعًا، إلا أنها مرتبطة بأكبر خطر للإصابة بالجلطات الدموية. يعاني بعض المرضى من عوامل خطر وراثية متعددة أو مجموعات من عوامل الخطر

الموروثة والمكتسبة كما هو موضح أدناه. هؤلاء الأفراد معرضون لخطر أكبر للإصابة بالأحداث الخثارية المتكررة وغالباً ما يعتبرون مرشحين للعلاج مدى الحياة.

B. مرض مكتسب

لقد تم منذ فترة طويلة التعرف على زيادة خطر الإصابة بالجلطات الدموية المرتبطة بالرجفان الأذيني وتركيب صمامات القلب الميكانيكية. وعلى نحو مماثل، فإن الراحة في الفراش لفترات طويلة، والإجراءات الجراحية عالية الخطورة، ووجود السرطان، ترتبط بشكل واضح بزيادة حدوث الجلطات الوريدية العميقة والانسداد. ومتلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد هي عامل خطر مكتسب مهم آخر. وقد تعمل الأدوية كعوامل خطر تآزرية بالتنسيق مع عوامل الخطر الموروثة. على سبيل المثال، النساء اللاتي لديهن طفرة العامل الخامس لايدن ويتناولن موانع الحمل الفموية لديهن زيادة تآزرية في المخاطر.

إدارة مضادات التخثر

A. وقاية

إن الوقاية الأولية من الخثار الوريدي تقلل من حدوث الانسداد الرئوي ومعدل الوفيات الناجمة عنه. ويمكن استخدام الهيبارين والوارفارين للوقاية من الخثار الوريدي. كما أن إعطاء جرعة منخفضة من الهيبارين غير المجزأ أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي أو الفوندابارينوكس تحت الجلد يوفر وقاية فعالة. كما أن الوارفارين فعال ولكنه يتطلب مراقبة معملية لزمّن البروثرومبين.

B. علاج الأمراض المؤكدة

يمكن البدء في علاج الخثار الوريدي المزمن بمضادات التخثر الفموية المباشرة وحدها. أو يمكن علاج المرضى بالهيبارين غير المجزأ أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي لمدة 5-7 أيام الأولى، مع التداخل مع الوارفارين. وبمجرد إثبات التأثيرات العلاجية للوارفارين، يستمر العلاج بالوارفارين لمدة 6 أسابيع إلى 6 أشهر أو أكثر، اعتماداً على العرض السريري للمريض. بشكل عام، يتم علاج المرضى الذين على الطرف الأقصر من (في مرحلة ما بعد الجراحة دون عوامل خطر أخرى VTE، على سبيل المثال) يعانون من حدث مستفز المتكرر أو عوامل الخطر المتعددة إلى أجل غير مسمى. تستجيب الجلطات VTE الطيف، في حين يمكن علاج الفرد المصاب بـ السطحية المحصورة في أوردة الساق بشكل جيد لدورات قصيرة من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي.

يعبر الوارفارين المشيمة بسهولة. ويمكن أن يسبب نزيفاً في أي وقت أثناء الحمل، فضلاً عن عيوب في نمو الجنين عند تناوله خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. لذلك، يتم علاج مرض الانسداد الوريدي الخثاري لدى النساء الحوامل عمومًا باستخدام الهيبارين والذي يُعطى بشكل أفضل عن طريق الحقن تحت الجلد.

ARTERIAL THROMBOSIS

يعتبر تنشيط الصفائح الدموية عملية أساسية لتجلط الشرايين. وبالتالي، فإن العلاج بالأدوية المثبطة للصفائح الدموية مثل الأسبرين والكلوبيدوجريل أو التيكلوبيدين هو العلاج المناسب للمرضى الذين يعانون من النوبات الإقفارية العابرة والسكتات الدماغية أو الذبحة الصدرية غير المستقرة واحتشاء عضلة القلب الحاد. وكما ناقشنا أعلاه، فإن عقاري براسوغريل وتيكاجريلور من البدائل لكلوبيدوجريل للمرضى الذين يعانون من متلازمات الشريان التاجي الحادة التي يتم علاجها بالتدخلات التاجية الجلدية. وفي حالات الذبحة الصدرية والاحتشاء، غالبًا ما تُستخدم هذه الأدوية جنبًا إلى جنب مع حاصرات بيتا وحاصرات قنوات الكالسيوم والأدوية المحللة للألياف.

DRUGS USED IN BLEEDING DISORDERS

VITAMIN K

يتمتع فيتامين ك نشاطًا بيولوجيًا للبروثروميين والعوامل السابع والتاسع والعاشر من خلال المشاركة في تعديلها بعد الريبوسوم. فيتامين ك هو مادة قابلة للذوبان في الدهون توجد بشكل أساسي في الخضروات الورقية الخضراء. المتطلب الغذائي منخفض لأن الفيتامين يتم تصنيعه أيضًا بواسطة البكتيريا التي تستعمر الأمعاء البشرية. يوجد شكلان طبيعيان: فيتامين ك1 وفيتامين ك2. يوجد فيتامين ك1 (فيتوناديون؛ انظر الشكل 34-5) في الطعام. يوجد فيتامين ك2 (ميناكينون) في الأنسجة البشرية ويتم تصنيعه بواسطة البكتيريا المعوية.

سريريًا في أشكال فموية وحقنية. يتأخر K1 أملاح الصفراء لامتناسها من القناة المعوية. يتوفر فيتامين K1 و K2 تتطلب الفيتامينات ظهور التأثير لمدة 6 ساعات ولكن التأثير يكتمل بعد 24 ساعة عند علاج تثبيط نشاط البروثروميين الناجم عن زيادة الوارفارين أو بطيئًا، حيث يمكن أن يؤدي التسريب السريع إلى ضيق التنفس وآلام K1 يجب أن يكون الإعطاء الوريدي لفيتامين K. نقص فيتامين بشكل أفضل بالإعطاء الوريدي أو الفموي لأن توافره البيولوجي بعد الإعطاء K الصدر والظهر وحتى الموت. يتم تحقيق ملء فيتامين حاليًا لجميع الأطفال حديثي الولادة للوقاية من مرض النزيف الناتج عن نقص فيتامين K1 تحت الجلد غير منتظم. يتم إعطاء فيتامين وهو شائع بشكل خاص عند الأطفال الخدج، K.

لا ينبغي أبدًا استخدام ملح فيتامين ك3 القابل للذوبان في الماء (الميناديون) في العلاج. فهو غير فعال بشكل خاص في علاج جرعة زائدة من الوارفارين. يحدث نقص فيتامين ك بشكل متكرر لدى المرضى المقيمين في وحدات العناية المركزة بسبب سوء التغذية والتغذية الوريدية والجراحة الحديثة والعلاج بالمضادات الحيوية المتعددة واليوريميا. يؤدي الفشل الكبدي الشديد إلى انخفاض تخليق البروتين وهشاشة الدم التي لا تستجيب لفيتامين ك.

PLASMA FRACTIONS

المصادر والتحضيرات

إن نقص عوامل تخثر البلازما قد يسبب النزيف (الجدول 3-34). ويحدث النزيف العفوي عندما يكون نشاط العامل أقل من 5-10%، من المعدل الطبيعي. ويشكل نقص العامل الثامن (الهيموفيليا الكلاسيكية، أو الهيموفيليا أ) ونقص العامل التاسع (مرض الكريسماس أو الهيموفيليا ب) السبب وراء معظم عيوب التخثر الوراثية. وتتوفر كسور البلازما المركزة ومستحضرات البروتين المعاد تركيبه لعلاج هذه العيوب. ويعتبر إعطاء تركيزات العوامل المشتقة من البلازما أو المعالجة بالحرارة أو المنظفات وتركيزات العوامل المعاد تركيبها العلاجات القياسية للوقاية من النزيف المرتبط بالهيموفيليا وعلاجه. ويتم تحضير تركيزات العامل الثامن المجففة بالتجميد من أحواض كبيرة من البلازما. ويتم تقليل أو القضاء على انتقال الأمراض الفيروسية مثل التهاب الكبد ب وج وفيروس نقص المناعة البشرية عن طريق البسترة واستخراج البلازما بالمذيبات والمنظفات. ومع ذلك، فإن هذا العلاج لا يزيل الأسباب المحتملة الأخرى للأمراض المعدية مثل البريونات. لهذا السبب، يوصى بمستحضرات عوامل التخثر المعاد تركيبها كلما أمكن ذلك لاستبدال العامل يتطلب أفضل استخدام لهذه المواد العلاجية تحديداً تشخيصياً للعامل الناقص وتقديرًا لنشاطه في البلازما. في الآونة الأخيرة، تم هو مركب مرتبط بمجال عامل التخثر Eloctate. تطوير العديد من مستحضرات عامل التخثر الثامن والتاسع ذات المفعول الأطول هو Idelvion. والذي يطيل عمر النصف لعامل التخثر الثامن ويسمح بالجرعة مرتين أسبوعياً في العديد من الحالات IIIIFc الثامن مركب ألبومين عامل التخثر التاسع بعمر نصف يبلغ 100 ساعة (ببلاغ عمر النصف لعامل التخثر التاسع الأصلي 16 ساعة) ووافقت عليه إدارة الغذاء والدواء للوقاية من النزيف أو علاجه لدى مرضى الهيموفيليا ب، مما يوفر إمكانية الجرعة مرة واحدة أسبوعياً في حالة تحتوي مركبات عامل التخثر الثامن متوسطة النقاء (على عكس المركبات المعاد تركيبها أو عالية النقاء) على كميات كبيرة. Idelvion. معتمد من قبل إدارة الغذاء والدواء لعلاج النزيف المرتبط بمرض فون ويلبراند VIII هو مركب عامل HumateP. من عامل فون ويلبراند هو منتج عامل فون ويلبراند مُعاد التركيب معتمد لعلاج والسيطرة على النزيف لدى البالغين المصابين بمرض فون Vonicog alfa ويلبراند. تُستخدم البلازما الطازجة المجمدة لعلاج نقص العوامل التي لا يتوفر لها شكل مُعاد التركيب من البروتين. يتوفر مستحضر لعكس تأثير الوارفارين (K (4F PCC, Kcentra) المعتمدة على فيتامين X وX وVII وII بديل للبلازما رباعي العوامل يحتوي على عوامل بسرعة لدى المرضى الذين يعانون من النزيف

الجدول 3-34

المنتجات العلاجية لعلاج اضطرابات التخثر 1

دارجينين فاسوبريسين8، 1deamino DDAVP، بلازما طازجة مجمدة؛ FFP.

Factor	Deficiency State	Hemostatic Levels	Half-Life of Infused Factor	Replacement Source
I	Hypofibrinogenemia	1 g/dL	4 days	Cryoprecipitate, FFP
II	Prothrombin deficiency	30–40%	3 days	Prothrombin complex concentrates (intermediate purity factor IX concentrates)
V	Factor V deficiency	20%	1 day	FFP
VII	Factor VII deficiency	30%	4–6 hours	FFP Prothrombin complex concentrates (intermediate purity factor IX concentrates), Recombinant factor VIIa
VIII	Hemophilia A	30–50% 100% for major bleeding or trauma	12 hours	Recombinant factor VIII products Plasma-derived high purity concentrates Cryoprecipitate ² Some patients with mild deficiency will respond to DDAVP
IX	Hemophilia B Christmas disease	30–50% 100% for major bleeding or trauma	24 hours	Recombinant factor IX products Plasma-derived high purity concentrates
X	Stuart-Prower defect	25%	36 hours	FFP Prothrombin complex concentrates
XI	Hemophilia C	30–50%	3 days	FFP
XII	Hageman defect	Not required		Treatment not necessary

von Willebrand	von Willebrand disease	30%	Approximately 10 hours	Intermediate purity factor VIII concentrates that contain von Willebrand factor Type I patients respond to DDAVP Cryoprecipitate ²
XIII	Factor XIII deficiency	5%	6 days	FFP Cryoprecipitate

(X، IX، VII، II) في حالة تناول جرعة زائدة من الوارفارين أو التسمم بمبيد القوارض الكومارين، يتوفر مركز ربايي العوامل1 وتتوفر مركّزات مضاد الثرومبين للمرضى المصابين بالجلطات في حالة نقص مضاد الثرومبين. تمت الموافقة على مركّزات البروتين لعلاج الإنتان ولكن تم سحبها من السوق في عام 2011 بعد نشر دراسة أظهرت عدم وجود فائدة في الإنتان وزيادة C المنشط خطر النزيف.

يجب استخدام الكريوبريسبيتات لعلاج النزيف في حالة نقص العامل الثامن ومرض فون ويلبراند فقط في حالات الطوارئ التي لا تتوفر فيها المنتجات غير النشطة للمرض.

الاستخدامات السريرية

بدائل العامل الثامن والتاسع على التوالي، كوقاية لمنع النزيف، وجرعات أعلى لعلاج حالات B و A يتم إعطاء مرضى الهيموفيليا النزيف أو التحضير للجراحة.

يزيد أسيتات الديدوموبريسين من نشاط العامل الثامن لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا الخفيفة من النوع أ أو مرض فون ويلبراند ويمكن استخدامه في التحضير للجراحات البسيطة مثل خلع الأسنان دون الحاجة إلى حقن عوامل التخثر إذا كان لدى المريض استجابة كافية موثقة. يتوفر الديدوموبريسين بجرعات عالية عن طريق الأنف (انظر الفصل 37) وقد ثبتت فعاليته وتحمله من قبل المرضى.

تتوفر تجاريًا مركّزات بلازما مجففة مجمدة تحتوي على البروثرومبين وعوامل التخثر التاسع والعاشر وكميات متفاوتة من العامل السابع (بروبليكس، إلخ) لعلاج نقص هذه العوامل (انظر الجدول 34-3). كل وحدة من العامل التاسع لكل كيلوغرام من وزن الجسم تزيد من نشاطها في البلازما بنسبة 15%. غالبًا ما يُضاف الهيبارين لتثبيط عوامل التخثر التي يتم تنشيطها بواسطة عملية التصنيع. ومع ذلك، فإن إضافة الهيبارين لا تقضي على جميع مخاطر الانسداد الخثاري.

تحتوي بعض مستحضرات تركيز العامل التاسع على عوامل تخثر منشطة، مما أدى إلى استخدامها في علاج المرضى الذين يعانون من مع نشاط تصحيحي) Autoplex: مثبطات أو أجسام مضادة للعامل الثامن أو العامل التاسع. يتوفر منتجًا خصيصًا لهذا الغرض (نشاط تجاوز مثبط العامل الثامن). لا تنجح هذه المنتجات بشكل موحد في إيقاف النزيف، وغالبًا ما ترتفع FEIBA للعامل الثامن) و مستويات مثبط العامل التاسع بعد العلاج بها. يمكن أيضًا علاج مثبطات عوامل التخثر المكتسبة باستخدام العامل الثامن الخنزيري (لمثبطات العامل الثامن) والعامل السابع المنشط المعاد التركيب. يتم استخدام العامل السابع المنشط المعاد التركيب بشكل متزايد لعلاج اعتلال التخثر المرتبط بأمراض الكبد وفقدان الدم الشديد في الصدمات والجراحة. هذه التركيزات (NovoSeven) من العوامل المعاد تركيبها والمشتقة من البلازما باهظة الثمن، ومؤشراتها دقيقة للغاية. لذلك، فإن التشاور الوثيق مع طبيب أمراض الدم المطلع على هذا المجال أمر ضروري.

الكريوبرسيبتيت هو جزء من بروتين البلازما يمكن الحصول عليه من الدم الكامل. ويستخدم لعلاج نقص أو تشوهات نوعية الفيبرينوجين، مثل تلك التي تحدث مع التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية وأمراض الكبد. تحتوي وحدة واحدة من الكريوبرسيبتيت على 300 مجم من الفيبرينوجين.

يمكن أيضًا استخدام الكريوبرسيبتيت للمرضى الذين يعانون من نقص العامل الثامن ومرض فون ويلبراند إذا لم يكن هناك حاجة إلى استخدام الديدوموريسين ولم يتوفر منتج غير نشط أو معاد التركيب أو مشتق من البلازما. لا يكون تركيز العامل الثامن وعامل فون ويلبراند في الكريوبرسيبتيت كبيرًا مثل الموجود في كسور البلازما المركزة. علاوة على ذلك، لا يتم معالجة الكريوبرسيبتيت بأي طريقة لتقليل خطر التعرض للفيروسات. للتسريب، يتم إذابة وحدة الكريوبرسيبتيت المجمدة وإذابتها في حجم صغير من محلول السترات واللواتي لديهم القدرة على الإنجاب تلقي Rh الملحي المعقم ودمجها مع وحدات أخرى. يجب على النساء السلبيات لعامل Rh فقط بسبب التلوث المحتمل للمنتج بخلايا الدم الموجبة لعامل Rh الكريوبرسيبتيت السلي لعامل

RECOMBINANT FACTOR VIIa

الوراثية أو المكتسبة باستخدام مثبطات، وعلاج B أو A المعاد تركيبه لعلاج الهيموفيليا VIIa تمت الموافقة على استخدام العامل وفي الاتحاد الأوروبي، تمت الموافقة VII. النزيف المرتبط بالإجراءات الجراحية في الهيموفيليا الخلقية أو المكتسبة، أو نقص العامل على الدواء أيضًا لعلاج ضعف الصفائح جلازيمان

يبدأ العامل السابع أ في تنشيط مسار التخثر عن طريق تنشيط العامل التاسع والعامل العاشر بالاشتراك مع عامل الأنسجة (انظر الشكل 2-34). يتم إعطاء الدواء عن طريق الحقن السريع. بالنسبة للهيموفيليا أ أو ب مع مثبطات النزيف، تكون الجرعة 90 مجم كجم كل ساعتين حتى يتم تحقيق وقف النزيف، ثم تستمر على فترات من 3 إلى 6 ساعات حتى تستقر الحالة. بالنسبة لنقص العامل السابع الخلقية، تكون الجرعة الموصى بها 15-30 مجم / كجم كل 4-6 ساعات حتى يتم تحقيق وقف النزيف

وقد استخدم عامل التخثر السابع على نطاق واسع لعلاج حالات غير معتمدة، بما في ذلك النزيف الناتج عن الصدمات والجراحة والنزيف داخل المخ وتسمم الوارفارين. وكان أحد المخاوف الرئيسية المتعلقة باستخدام عامل التخثر السابع هو احتمال زيادة الأحداث الخثارية. وقد فحصت دراسة حديثة معدلات الأحداث الخثارية الانسدادية في 35 تجربة خاضعة لسيطرة الدواء الوهمي حيث تم إعطاء عامل التخثر السابع لعلاج حالات غير معتمدة. وقد وجدت هذه الدراسة زيادة في الأحداث الخثارية الشريانية، ولكن ليس الوريدية، وخاصة بين كبار السن

ORPHAN DRUGS FOR TREATMENT OF RARE HEREDITARY COAGULATION DISORDERS

حالة الدواء اليتيم هي تسمية تمنحها إدارة الغذاء والدواء لتشجيع تطوير العلاجات للاضطرابات النادرة (انظر الفصل 1)

العامل الثالث عشر هو عبارة عن ناقل أميني يربط بين الفيبرين داخل الجلطة، وبالتالي يعمل على تثبيتها. نقص العامل الثالث عشر الخلقى هو اضطراب نزيف نادر.

المعاد تركيبه للوقاية من النزيف لدى المرضى XIII تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على الوحدة الفرعية لعامل XIII. الذين يعانون من نقص عامل

معتمد من قبل إدارة الغذاء والدواء للسيطرة على النزيف عند المرضى الذين X هو مستحضر مشتق من البلازما لعامل X تركيز عامل أثناء العمليات الجراحية X ولإدارة المرضى الذين يعانون من نقص خفيف في عامل X يعانون من نقص عامل

تركيز بروتين سي هو مستحضر مشتق من بروتين سي من البلازما معتمد لعلاج الخثار المهدد للحياة أو اللون الأرجواني الخاطف، وهو اضطراب يهدد الحياة يتضمن تجلط الدم في الجلد والدورة الدموية الجهازية

تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على استخدام مضاد الثرومبين المؤتلف للوقاية من الأحداث الخثرية الانسدادية أثناء الجراحة وأثناء الولادة لدى المرضى الذين يعانون من نقص مضاد الثرومبين الوراثي

وقد VIII. والذي يحل محل وظيفة عامل X وعامل IXa إيميسيزوماب هو جسم مضاد أحادي النسيلة ثنائي التخصص جديد لعامل تمت الموافقة VIII. أظهرت الدراسات السريرية انخفاضًا كبيرًا في حالات النزيف لدى مرضى الهيموفيليا مع أو بدون مثبطات عامل مع أو (الخلقي VIII نقص عامل) A على الدواء من قبل إدارة الغذاء والدواء لمنع أو تقليل تكرار حالات النزيف لدى مرضى الهيموفيليا الجرعة هي 3 مجم / كجم تحت الجلد يوميًا لمدة أسبوع واحد (جرعة التحميل)، تليها 15 مجم / كجم كل VIII. بدون مثبطات عامل أسبوع، 3 مجم / كجم كل أسبوعين أو 6 مجم / كجم شهريًا. التوافر البيولوجي هو 80-90٪ بعد الحقن تحت الجلد، ونصف العمر حوالي 27 يومًا. تم الإبلاغ عن حدوث تجلط في المرضى الذين يتلقون أيضًا تركيبات معقدة البروثرومبين. سوف يتداخل إيميسيزوماب القائمة على العوامل. تتوفر اختبارات العامل الكروموجيني الثامن باستخدام مكونات PTT القياسية واختبارات PTT مع اختبارات بقرية لتقييم مستويات العامل الثامن الداخلي في المرضى الذين عولجوا باستخدام إيميسيزوماب

FIBRINOLYTIC INHIBITORS: AMINOCAPROIC ACID

الذي يشبه كيميائيًا حمض الليسين الأميني، هو مثبط اصطناعي لتحلل الفيبرين. وهو يثبط بشكل (EACA) حمض أمينوكابرويك تنافسي تنشيط البلازمينوجين (انظر الشكل 34-3). يتم امتصاصه بسرعة عن طريق الفم ويتم تطهيره من الجسم عن طريق الكلى الجرعة الفموية المعتادة من حمض أمينوكابرويك هي 6 جرام أربع مرات في اليوم. عند إعطاء الدواء عن طريق الوريد، يجب ضخ جرعة تحميل 5 جرام على مدى 30 دقيقة لتجنب انخفاض ضغط الدم حمض الترانيكساميك هو نظير لحمض الأمينوكابرويك وله نفس الخصائص. يتم تناوله عن طريق الفم بجرعة تحميل 15 مجم/كجم تليها 30 مجم/كجم كل 6 ساعات

هي كعلاج مساعد في الهيموفيليا، كعلاج للنزيف الناتج عن العلاج بالتحلل الفبريني، وكوقاية من EACA الاستخدامات السريرية ل
النزيف المتكرر الناتج عن تمدد الأوعية الدموية داخل الجمجمة. كما تم الإبلاغ عن نجاح العلاج في المرضى الذين يعانون من نزيف
الجهاز الهضمي بعد الجراحة ونزيف ما بعد استئصال البروستاتا ونزيف المثانة الثانوي للإشعاع والتهاب المثانة الناجم عن العقاقير
تشمل الآثار الجانبية للدواء تخثر الدم داخل الأوعية الدموية بسبب تثبيط منشط البلازمينوجين، وانخفاض ضغط الدم، واعتلال
العضلات، وعدم الراحة في البطن، والإسهال، واحتقان الأنف. لا ينبغي استخدام الدواء في المرضى الذين يعانون من تخثر الدم المنتشر
داخل الأوعية الدموية أو نزيف الجهاز البولي التناسلي في الجزء العلوي، مثل الكلى والحالب، بسبب احتمالية حدوث تخثر مفرط

DRUGS REMOVED FROM MARKET FOR LACK OF EFFICACY OR SAFETY: APROTININ & ACTIVATED PROTEIN C

إن أبروتينين هو مثبط للبروتيناز السيريني (سيريين) يثبط انحلال الفيبرين بواسطة البلازمين الحر وقد يكون له تأثيرات أخرى مضادة
للنزيف. كما أنه يثبط مركب البلازمينستریتوكيناز في المرضى الذين تلقوا هذا العامل المحلل للجلطات. وقد ثبت أن أبروتينين يقلل
النزيف - بنسبة تصل إلى 50٪ - من العديد من أنواع الجراحة، وخاصة تلك التي تنطوي على الدورة الدموية خارج الجسم لإجراءات
القلب المفتوح وزرع الكبد. ومع ذلك، أشارت التجارب السريرية والبيانات الداخلية من الشركة المصنعة إلى أن استخدام الدواء كان
مرتبطًا بزيادة خطر الفشل الكلوي والنوبات القلبية والسكتة الدماغية. وقد بدأت تجربة مستقبلية في كندا ولكنها توقفت مبكرًا بسبب
المخاوف من أن استخدام الدواء كان مرتبطًا بزيادة الوفيات. وتم سحب الدواء من السوق في عام 2007

دروتريكوجين ألفا هو شكل معاد التركيب من البروتين المنشط سي والذي وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء في البداية في عام 2001
لتقليل الوفيات لدى البالغين المصابين بتسمم الدم المرتبط بخلل حاد في الأعضاء وارتفاع معدل الوفيات. تم سحب الدواء طواعية
من السوق في عام 2011 بعد أن أظهرت دراسة متابعة عدم وجود فائدة للبقاء على قيد الحياة في تسمم الدم



ARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Abciximab	ReoPro
Alteplase recombinant [t-PA]	Activase
Aminocaproic acid	Generic, Amicar
Anisindione	Miradon (outside the USA)
Antihemophilic factor [factor VIII, AHF]	Alphanate, Bioclote, Helixate, Hemofil M, Koate-HP, Kogenate, Monoclate, Recombinate, others
Anti-inhibitor coagulant complex	Autoplex T, Feiba VH Immuno
Antithrombin III	ATryn, Thrombate III
Apixaban	Eliquis
Argatroban	Generic
Betrixaban	Bevyxxa
Bivalirudin	Generic, Angiomax
Cilostazol	Generic, Pletal
Clopidogrel	Generic, Plavix
Coagulation factor VIIa recombinant	NovoSeven
Dabigatran	Pradaxa
Dalteparin	Fragmin
Danaparoid	Orgaran
Desirudin	Iprivask
Dipyridamole	Generic, Persantine
Edoxaban	Sayvasa
Emicizumab	Hemlibra
Enoxaparin (low-molecular-weight heparin)	Generic, Lovenox
Eptifibatide	Integrilin
Factor VIIa: see Coagulation factor VIIa recombinant	
Factor VIII: see Antihemophilic factor	

إجابة دراسة الحالة

جدول التطعيمات الروتينية الموصى به للأطفال
[PubMed: 31428334]

Factor IX complex, human	AlphaNine SD, Bebulin VH, BeneFix, Konyne 80, Mononine, Profilnine SD, Proplex T, Proplex SX-T
Factor X complex, human Four-factor prothrombin complex concentrate (II, VII, IX, X)	Coagadex Kcentra
Fondaparinux	Generic, Arixtra
Heparin sodium	Generic, Liquaemin
Prasugrel	Effient
Protamine	Generic
Reteplase	Retavase
Rivaroxaban	Xarelto
Streptokinase	Streptase
Tenecteplase	TNKase
Ticlopidine	Generic, Ticlid
Tinzaparin	Innohep
Tirofiban	Aggrastat
Tranexamic acid	Generic, Cyklokapron, Lysteda
Urokinase	Abbokinase, Kinlytic

	Vitamin K	Generic, various
	Vorapaxar	Zontivity
	Warfarin	Generic, Coumadin

تعاني هذه المريضة من الانسداد الرئوي الثانوي الناتج عن الخثار الوريدي العميق. تشمل خيارات علاج هذه المريضة الهيبارين غير متبوعة بإيدوكسابان أو دابيجاتران؛ أو ريفاروكسابان أو أبيكسابان أو إيدوكسابان بمفردها دون مراقبة. ونظرًا لأن هذا الموقف يمكن اعتباره حدثًا مستفرفًا نظرًا لتاريخ استخدام وسائل منع الحمل الفموية، فإن مدة العلاج الموصى بها ستكون 3-6 أشهر اعتمادًا على عوامل الخطر الفردية والتفضيلات. يجب نصح المريضة باستخدام شكل بديل من وسائل منع الحمل.

REFERENCES

Direct Oral Anticoagulants

Li A, Lopes RD, Garcia DA: استخدام مضادات التخثر الفموية المباشرة في فئات سكانية خاصة. Hematol Oncol Clin North Am 201630:1053. [PubMed: 27637307]

Samuelson BT, Cuker A: قياس وعكس تأثير مضادات التخثر الفموية المباشرة. Blood Rev 201631:77. [PubMed: 27625113]

Yasuda S et al: 381؛ 2019: مجلة نيو إنجلاند الطبية. العلاج المضاد للتخثر للرجفان الأذيني مع مرض الشريان التاجي المستقر. 1103. [PubMed: 31475793]

Blood Coagulation & Bleeding Disorders

Callaghan MU, Sidonio R, Pipe SW: علاجات جديدة للهييموفيليا واضطرابات النزيف الأخرى. Blood 2018132:23. [PubMed: 29769259]

Drugs Used in Thrombotic Disorder

أرنيت دي كيه وآخرون: إرشادات الكلية الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية لعام 2019 بشأن الوقاية الأولية من أمراض القلب والأوعية الدموية: تقرير الكلية الأمريكية لأمراض القلب
e596: فريق عمل أمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية المعني بالمبادئ التوجيهية للممارسة السريرية. التوزيع 2019؛ 140
[PubMed: 30879355]

[PubMed: دليل الصدر وتقرير لجنة الخبراء. الصدر 2016؛ 149: 315 VTE: العلاج المضاد للتخثر لمرض Kearon C et al: 26867832]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 35: العوامل المستخدمة في اضطراب شحميات الدم

ماري جيه مالوي؛ جون بي كين

CASE STUDY

دراسة الحالة

أُخبرَت امرأة تبلغ من العمر 52 عامًا في سن 19 عامًا أن "الكوليسترول" لديها مرتفع. نُصحت باتباع نظام غذائي وممارسة الرياضة لكنها اكتسبت وزنًا، ولم تمارس الرياضة بانتظام، وكان نظامها الغذائي غنيًا بالدهون والكربوهيدرات البسيطة. في زيارتها الأولى، كان A1c مرتفعًا. مؤشر كتلة الجسم 30، و Lp (a) لم يكن 40. HDL المباشر لديها 155 مجم / ديسيلتر، والدهون الثلاثية 458، و LDL ضعف المعدل الطبيعي تقريبًا. لم تظهر عليها أعراض مرض الشريان التاجي أو الأوعية الدموية ALT الحر طبيعي، و T4 و 64 الطرفية، لكن درجة الكالسيوم التاجية كانت أعلى من الصفر. كان الفحص البدني طبيعيًا بصرف النظر عن السمنة التي كانت في الغالب في البطن. تم تقديم نصائح محددة بشأن النظام الغذائي وممارسة الرياضة. والدتها تعاني من مرض السكري من النوع 2 وهي تعاني من زيادة الوزن. نجا والدها من احتشاء عضلة القلب في سن 47 عامًا. لم يكن لديه عوامل خطر واضحة بخلاف "ارتفاع نسبة الكوليسترول". يتناول كلا الوالدين ستاتين. في نهاية الزيارة، تم وصف 20 مجم من روزوفاستاتين وأحماض أوميغا 3 الدهنية البحرية. عادت المريضة بعد 3 أشهر. فقدت 6 أرطال، وكانت ملتزمة تمامًا بالنظام الغذائي، وكانت تزيد تدريجيًا من التمارين

دون تغيير. كيف يمكنك التعامل مع ALT و 58 A1c و 45 HDL لديها 97، والدهون الثلاثية 340، و LDL الرياضية. كان مستوى هذه المريضة؟

تنتقل الدهون في البلازما في مجمعات تسمى البروتينات الدهنية. وتسمى الاضطرابات الأيضية التي تنطوي على ارتفاعات في أي نوع من أنواع البروتينات الدهنية بفرط شحميات الدم أو فرط شحميات الدم. ويشير فرط شحميات الدم إلى زيادة مستويات الدهون الثلاثية.

المضاعفات السريرية الرئيسية لفرط شحميات الدم هي التهاب البنكرياس الحاد وتصلب الشرايين. يحدث الأول في المرضى الذين يعانون من فرط شحميات الدم بشكل ملحوظ. يمكن أن يمنع التحكم في الدهون الثلاثية النوبات المتكررة لهذا المرض الذي يهدد الحياة.

تصلب الشرايين هو السبب الرئيسي للوفاة لكلا الجنسين في الولايات المتحدة الأمريكية وغيرها من الدول الغربية. البروتينات الدهنية (LDL) تنقل الدهون إلى جدار الشريان. هذه هي البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (apo B100) التي تحتوي على البروتين الدهني يمكن للبروتينات الدهنية (a) (Lp[a]) والبروتين الدهني (VLDL) والبروتين الدهني منخفض الكثافة جدًا (IDL) ومتوسطة الكثافة أن تدخل أيضًا إلى جدار الشريان، مما (apo B48) B48 المتبقية المتكونة أثناء استقلاب الكيلوميكرونات التي تحتوي على بروتين يساهم في تصلب الشرايين.

تتضمن المكونات الخلوية في اللويحات التصليبية (الورم التصليبي) خلايا رغوية، وهي عبارة عن بلعميات متحولة، وخلايا عضلية ملساء مليئة بإسترات الكوليسترول. تنشأ هذه التغيرات الخلوية نتيجة لعملية البلعمة الذاتية للبروتينات الدهنية المعدلة عبر أربعة أنواع على الأقل من مستقبلات الزبالين. تؤدي التعديلات الكيميائية للبروتينات الدهنية بواسطة الجذور الحرة إلى إنشاء ريبطات لهذه المستقبلات. ينمو الورم التصليبي مع تراكم الخلايا الرغوية والكولاجين والفيبرين والكالسيوم. وبينما يمكن لمثل هذه الآفات أن تسد الأوعية التاجية ببطء، فإن الأعراض السريرية تتسارع بشكل أكثر تكرارًا بسبب تمزق اللويحات التصليبية غير المستقرة، مما يؤدي إلى تنشيط الصفائح الدموية وتكوين الجلطات المسدودة.

على الرغم من أن علاج ارتفاع نسبة الدهون في الدم يمكن أن يسبب تراجعًا جسديًا بطيئًا للبقع، فإن الانخفاض الموثق جيدًا في الأحداث التاجية الحادة الذي يتبع العلاج القوي لخفض الدهون يعزى بشكل أساسي إلى تخفيف النشاط الالتهابي للخلايا البلعمية. ويتضح في غضون 2-3 أشهر بعد بدء العلاج.

العديد من التأثيرات المضادة لتصلب الشرايين. فهي تشارك في استعادة الكوليسترول (HDL) تمارس البروتينات الدهنية عالية الكثافة من جدار الشرايين وتمنع أكسدة البروتينات الدهنية المسببة لتصلب الشرايين. وترتبط المستويات المنخفضة من البروتين الدهني عالي الكثافة (نقص ألفا ليبوبروتين الدم) بمرض تصلب الشرايين وبالتالي فهي هدف محتمل للتدخل.

التدخين هو أحد عوامل الخطر الرئيسية للإصابة بأمراض القلب التاجية. وهو يرتبط بانخفاض مستويات البروتين الدهني عالي الكثافة، وضعف استرجاع الكوليسترول، والتأثيرات السامة على بطانة الأوعية الدموية، وزيادة أكسدة البروتينات الدهنية، وتحفيز تكون الجلطات. كما أن مرض السكري، وهو عامل خطر رئيسي أيضًا، هو مصدر آخر للإجهاد التأكسدي. كما يساهم ارتفاع ضغط الدم بشكل كبير في الإصابة بأمراض الأوعية الدموية التصلبية.

يمكن أن تتمدد الشرايين التاجية الطبيعية استجابة لنقص التروية، مما يزيد من توصيل الأكسجين إلى عضلة القلب. تتم هذه العملية بواسطة أكسيد النيتريك، الذي يعمل على خلايا العضلات الملساء في وسط الشرايين. يضعف إطلاق أكسيد النيتريك من بطانة الأوعية الدموية بواسطة البروتينات الدهنية المسببة لتصلب الشرايين، مما يؤدي إلى تفاقم نقص التروية. يؤدي خفض مستويات البروتينات الدهنية المسببة لتصلب الشرايين وتثبيط أكسدها إلى استعادة وظيفة بطانة الأوعية الدموية.

نظرًا لأن تصلب الشرايين عملية ديناميكية متعددة العوامل، فيجب توجيه العلاج نحو جميع عوامل الخطر القابلة للتعديل. وقد أظهرت التجارب التصويرية الوعائية الكمية تراجعًا صافياً للبلاد أثناء العلاج المكثف بخفض الدهون. كما أظهرت التجارب الوقائية الأولية والثانوية انخفاضًا كبيرًا في الوفيات الناجمة عن الأحداث التاجية الجديدة وفي الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب.

PATHOPHYSIOLOGY OF HYPERLIPOPROTEINEMIA

NORMAL LIPOPROTEIN METABOLISM

بناء

تحتوي البروتينات الدهنية على مناطق أساسية كارهة للماء تحتوي على إسترات الكوليسترول والدهون الثلاثية محاطة بالكوليسترول ذات وزن جزيئي مرتفع للغاية توجد B غير المؤسّر والفوسفوليبيدات والأبوبروتينات. تحتوي بعض البروتينات الدهنية على بروتينات VLDL وبقايا VLDL يتم تصنيعها في الكبد وتوجد في B100 تتكون في الأمعاء وتوجد في الكيلوميكرونات وبقاياها؛ و B48: في شكلين من 20 نوعًا جزيئيًا منفصلاً على الأقل تحتوي على HDL يتكون Lp (a) والبروتينات الدهنية (VLDL المتكون من LDL و IDL) حيث تُظهر أنشطة HDL، ومن المعروف أن حوالي 100 بروتين آخر موزعة بشكل مختلف بين أنواع Apo A1 أبوليوبروتين تم التعرف على اثني عشر microRNAs مضادة للأكسدة ومضادة للميكروبات ومضادة للالتهابات وإشارات جزيئية. كما أنها تنقل في المبيض وستة في السائل النخاعي HDL نوعًا من

الاختصارات

A p o	Apolipoprotein
CETP	Cholesteryl ester transfer protein
CK	Creatine kinase
HDL	High-density lipoproteins
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A
IDL	Intermediate-density lipoproteins
LCAT	Lecithin:cholesterol acyltransferase
LDL	Low-density lipoproteins
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LPL	Lipoprotein lipase
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
VLDL	Very-low-density lipoproteins

التخليق والهدم

A. الكيلوميكرونات

تتكون الكيلوميكرونات في الأمعاء وتحمل الدهون الثلاثية من أصل غذائي، والكوليسترول غير المؤسّر، وإسترات الكوليسترول. وتنتقل عبر القناة الصدرية إلى مجرى الدم.

يتم إزالة الدهون الثلاثية من الكيلوميكرونات في الأنسجة خارج الكبد من خلال مسار مشترك مع البروتين الدهني منخفض الكثافة. يحدث انخفاض في قطر الجسيمات مع استنفاد الدهون الثلاثية. (LPL) يتضمن التحلل المائي بواسطة نظام ليباز البروتين الدهني.

يتم نقل الدهون السطحية والبروتينات الدهنية الصغيرة إلى البروتين الدهني عالي الكثافة. يتم امتصاص بقايا الكيلوميكرونات الناتجة عن طريق البلعمة الذاتية بواسطة المستقبلات في الخلايا الكبدية.

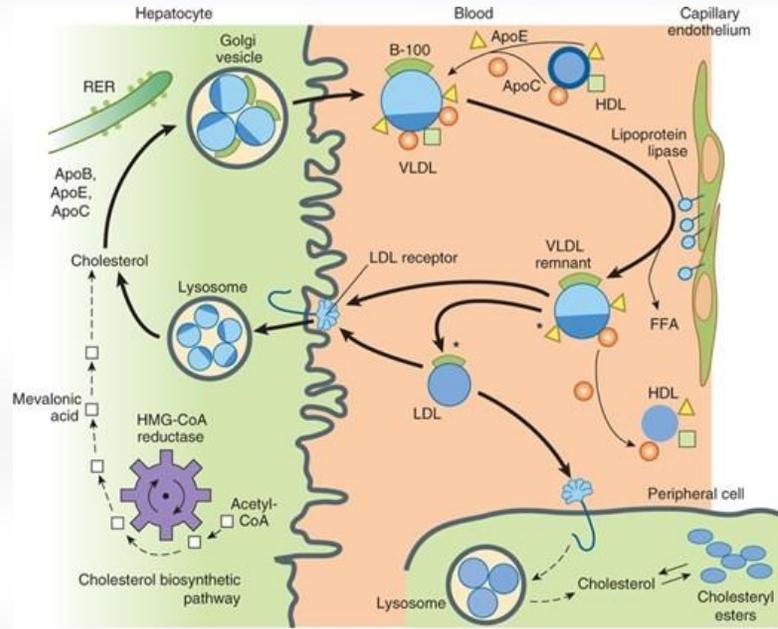
B. البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جدًا

تفرز الكبد الدهون الثلاثية منخفضة الكثافة وتصدرها إلى الأنسجة الطرفية (الشكل 1-35). يتم تحليل الدهون الثلاثية منخفضة الكثافة بواسطة الليباز، مما ينتج عنه أحماض دهنية حرة للتخزين في الأنسجة الدهنية وللأكسدة في الأنسجة مثل العضلات القلبية بعضها يخضع للبلعمة الذاتية مباشرة في الخلايا الكبدية. يتم تحويل (IDL) والهيكلية. يؤدي استنفاد الدهون الثلاثية إلى إنتاج بقايا عن طريق إزالة المزيد من الدهون الثلاثية بواسطة الليباز الكبدية. تفسر هذه العملية ظاهرة "تحويل بيتا"، وهي زيادة LDL الباقي إلى المرتفعة أيضًا عن زيادة LDL (بيتا ليبوبروتين) في المصل مع انخفاض فرط ثلاثي الجليسريد في الدم. يمكن أن تنتج مستويات LDL ومن انخفاض استقلاب VLDL إفراز

الشكل 1-35

الناشئ عبر جهاز جولجي VLDL استقلاب البروتينات الدهنية ذات الأصل الكبدية. تُظهر الأسهم الثقيلة المسارات الأولية. يتم إفراز (VLDL) يتم تحويل البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جدًا HDL من apo E و apo C ويكتسب بروتينات دهنية إضافية من نوع عن طريق التحلل الدهني عن طريق ليباز البروتين الدهني في أوعية الأنسجة الطرفية. في هذه العملية، يتم إرجاع (IDL) VLDL إلى بقايا عن طريق LDL إلى VLDL يتم تحويل بعض بقايا (HDL) إلى البروتينات الدهنية عالية الكثافة apo E وجزء من C البروتينات الدهنية بواسطة LDL عملية البلعمة الذاتية ل LDL يتضمن أحد المسارات الرئيسية لتحلل apo E. المزيد من فقدان الدهون الثلاثية وفقدان هو الرابطة. يشير اللون الداكن إلى إسترات الكوليسترول؛ يشير apo B100 في الكبد والأنسجة الطرفية، حيث يكون LDL مستقبلات ؛ وتمثل apo E ؛ وتشير المثلاث إلى LDL اللون الفاتح إلى الدهون الثلاثية؛ تشير العلامة النجمية إلى رابطة وظيفية لمستقبلات الشبكة الإندوبلازمية الخشنة. (مقتبس باذن من RER، الأحماض الدهنية الحرة؛ FFA، C. الدوائر والمربعات البروتينات الدهنية Rosenberg RN،

Prusiner S, DiMauro S, et al: The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease, 2nd ed. Philadelphia, PA: ButterworthHeinemann; 1997.)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

c. البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة

بشكل رئيسي في الخلايا الكبدية والخلايا الأخرى بعد البلعمة الخلوية بواسطة المستقبلات. يتم تحليل إسترات LDL يتم استقلاب مما ينتج عنه كولسترول حر لتخليق أغشية الخلايا. تحصل الخلايا أيضًا على الكوليسترول عن طريق التخليق، LDL الكوليسترول من نسخيًا من LDL يتم تنظيم إنتاج هذا الإنزيم ومستقبلات HMGCoA عبر مسار يتضمن تكوين حمض الميفالونيك بواسطة اختزال من البلازما بواسطة الخلايا الكبدية. يتم توصيل LDL خلال محتوى الكوليسترول في الخلية. في العادة، يتم إزالة حوالي 70٪ من والكيلومكرونات. على عكس الخلايا الأخرى، يمكن للخلايا الكبدية التخلص من IDL المزيد من الكوليسترول إلى الكبد عبر الكوليسترول عن طريق إفرازه في الصفراء وعن طريق التحويل إلى أحماض صفراوية

d. Lp(a) البروتين الدهني

متماثل إلى حد كبير مع (a) ويرتبطان بجسر ثنائي الكبريتيد. البروتين، (a) والبروتين (LDL) يتكون البروتين الدهني منخفض الكثافة البلازمينوجين ولكنه لا ينشط بواسطة منشط البلازمينوجين النسيجي. ويوجد في عدد من الأشكال المتماثلة ذات الأوزان الجزيئية من الصفر إلى أكثر من 2000 نانومول/لتر ويتم تحديدها (Lp(a)) المختلفة. وتتراوح مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة في اللويحات التصليبية ويساهم أيضًا في (Lp(a)) بشكل أساسي من خلال العوامل الوراثية. ويوجد البروتين الدهني منخفض الكثافة مرض الشريان التاجي عن طريق تثبيط انحلال الخثرة. ويرتبط بضيق الأبهر. وترتفع مستوياته في بعض الحالات الالتهابية. ويرتبط

ويتم تخفيفه جزئيًا باستخدام (Lp(a)) خطر الإصابة بأمراض الشريان التاجي ارتباطًا وثيقًا بمستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة في منطقة الترميز بمستويات مرتفعة (14399M) الأسبرين. ويرتبط أحد المتغيرات الشائعة

E. البروتينات الدهنية عالية الكثافة

يتم إفراز البروتينات الدهنية عالية الكثافة بشكل كبير بواسطة الكبد والأمعاء. يأتي معظم الدهون من الطبقات الأحادية السطحية من الكيلوميكرونات والبروتين الدهني منخفض الكثافة أثناء تحلل الدهون. يكتسب البروتين الدهني عالي الكثافة أيضًا الكوليسترول من الأنسجة الطرفية، مما يحمي توازن الكوليسترول في الخلايا. يتم تصدير الكوليسترول الحر بشكل أساسي من غشاء الخلية بواسطة ثم يتم استراته بواسطة الليسيثين: أسيل ترانسفيراز، HDL prebeta1 يتم اكتسابه بواسطة جسيم صغير يسمى ABCA1، ناقل مما يؤدي إلى تكوين أنواع أكبر من البروتين الدهني عالي الكثافة. يتم تصدير الكوليسترول أيضًا بواسطة ناقل، (LCAT) الكوليسترول وبقايا LDL وIDL وVLDL الكبيرة. يتم نقل إسترات الكوليسترول إلى HDL إلى جزيئات، SRBI، ومستقبل الزبال ABCG1 يتم نقل الكثير من إسترات الكوليسترول المنقولة بهذه الطريقة في (CETP) الكيلوميكرونات بمساعدة بروتين نقل إسترات الكوليسترول النهائية إلى الكبد عن طريق البلعمة الذاتية للبروتينات الدهنية المستقبلية. يمكن أن ينقل البروتين الدهني عالي الكثافة أيضًا إسترات الذي لا ينطوي على البلعمة الذاتية للبروتينات الدهنية. على مستوى السكان، ترتبط SRBI الكوليسترول مباشرة إلى الكبد عبر عكسيًا بخطر تصلب الشرايين. بين الأفراد، يمكن أن تتفاوت القدرة (HDL) مستويات الكوليسترول في البروتين الدهني عالي الكثافة تظهر قدرة الأنسجة الطرفية على تصدير HDL. على قبول الكوليسترول المصدر على نطاق واسع عند مستويات متطابقة من على القبول كمحددات رئيسية لتصلب الشرايين التاجية HDL الكوليسترول عبر آلية النقل وقدرة

LIPOPROTEIN DISORDERS

يتم الكشف عن اضطرابات البروتين الدهني عن طريق قياس الدهون في المصل بعد صيام لمدة 10 ساعات. يزداد خطر الإصابة ويتغير بعوامل HDL، بأمراض القلب مع تركيزات البروتينات الدهنية المسببة لتصلب الشرايين، ويتناسب عكسيًا مع مستويات / البالغ حوالي 50 مجم (LDL) الخطر الأخرى. تشير الأدلة المستمدة من التجارب السريرية إلى أن مستوى الكوليسترول ديسيلتر هو الأمثل للمرضى الذين يعانون من أمراض الشرايين التاجية أو الطرفية. من الناحية المثالية، يجب أن تكون الدهون الثلاثية مهم أيضًا IDL وVLDL لا يزال الهدف الأساسي للعلاج، فإن خفض مستويات LDL أقل من 120 مجم / ديسيلتر. على الرغم من أن تظهر البروتينات الدهنية المشاركة في كل اضطراب في الجدول 1-35. يتطلب تشخيص الاضطراب الأولي عادةً مزيدًا من البيانات السريرية والوراثية بالإضافة إلى استبعاد فرط شحميات الدم الثانوي (الجدول 2-35). نظرًا لأن قياس الدهون الثلاثية في البلازما يركز عادةً على الجلسرين المكون، فقد يتم تحديد المرضى الذين يعانون من حالة نادرة، نقص كيناز الجلسرين، بشكل خاطئ على أنهم يعانون من فرط ثلاثي جليسريد الدم. ويمكن استبعاد ذلك عن طريق الطرد المركزي الفائق

الجدول 1-35

ارتفاع البروتين الدهني الأولي وعلاجه

Disorder	Manifestations	Diet + Single Drug	Drug Combination
Primary chylomicronemia (familial lipoprotein lipase, cofactor deficiency; others)	Chylomicrons, VLDL increased	Dietary management; omega-3 fatty acids, fibrate, or niacin (Apo C-III antisense)	Fibrate plus niacin
Familial hypertriglyceridemia	VLDL increased; chylomicrons may be increased	Dietary management; omega-3 fatty acids, fibrate, niacin , statin	Two or three of the individual drugs
Familial combined hyperlipoproteinemia	VLDL predominantly increased	Omega-3 fatty acids, statin, fibrate	Statin plus omega-3 fatty acids or Fibrate
	LDL predominantly increased	Statin or ezetimibe	Statin plus ezetimibe
	VLDL, LDL increased	Statin, omega-3 fatty acids, fibrate	Statin plus omega-3 fatty acids or Fibrate
Familial dysbetalipoproteinemia	VLDL remnants, chylomicron remnants increased	Statin, fibrate	Statin plus fibrate ⁴³
Familial hypercholesterolemia			
Heterozygous	LDL increased	Statin, ezetimibe , resin, or PCSK9 MAB	Two or three of the individual drugs

⁴³ Select pharmacologically compatible statin or bempedoic acid (see text).

Homozygous	LDL increased	Statin, ezetimibe, lomitapide, PCSK9 MAB, evinacumab	Combinations of several single agents
Familial ligand-defective apo B-100	LDL increased	Statin, PCSK9 MAB, ezetimibe	Two or three of the single agents
Lp(a) hyperlipoproteinemia	Lp(a) increased	Niacin, PCSK9 MAB	

الجدول 2-35

الأسباب الثانوية لفرط شحميات الدم

Hypertriglyceridemia	Hypercholesterolemia
Diabetes mellitus	Hypothyroidism
Alcohol ingestion	Early nephrosis
Severe nephrosis	Resolving lipemia
Estrogens	Immunoglobulin-lipoprotein complex disorders
Uremia	Anorexia nervosa
HIV infection	Cholestasis
Myxedema	Hypopituitarism
Glycogen storage disease	Corticosteroid excess
Hypopituitarism	Androgen overdose
Acromegaly	
Immunoglobulin-lipoprotein complex disorders	
Lipodystrophy	
Protease inhibitors, tacrolimus, sirolimus, other drugs	

يتم وصف الأنماط الظاهرية لتوزيع البروتين الدهني غير الطبيعي في هذا القسم. يتم وصف الأدوية المذكورة للاستخدام في هذه الحالات في القسم التالي حول علم الأدوية الأساسي والسرييري

THE PRIMARY HYPERTRIGLYCERIDEMIAS

يرتبط ارتفاع مستوى الدهون الثلاثية في الدم بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب التاجية. توجد الكيلوميكرونات والكوليسترول منخفض الكثافة والكوليسترول منخفض الكثافة في لويحات تصلب الشرايين. يميل هؤلاء المرضى إلى أن يكون لديهم كوليسترول منخفض الكثافة غني بالكوليسترول وقطر جزيئاته صغير وكوليسترول منخفض الكثافة صغير وكثيف. يجب علاج مرضى ارتفاع مستوى

الدهون الثلاثية المصابين بأمراض القلب التاجية أو ما يعادلها من مخاطر بشكل مكثف. يجب علاج المرضى الذين لديهم مستويات تكون مشبعة عند هذا المستوى LPL دهون ثلاثية أعلى من 700 مجم/ديسيلتر للوقاية من التهاب البنكرياس الحاد لأن آلية تصفية تقريبًا.

ارتفاع مستوى الدهون الثلاثية في الدم هو أحد المكونات المهمة لمتلازمة التمثيل الغذائي، والتي تشمل أيضًا مقاومة الأنسولين بسبب انتقال إسترات الكوليسترول إلى HDLC وارتفاع ضغط الدم والسمنة البطنية. وعادة ما يتم ملاحظة انخفاض مستويات البروتينات الدهنية الغنية بالدهون الثلاثية. وغالبًا ما يكون ارتفاع مستوى حمض البوليك موجودًا. وتحديث مقاومة الأنسولين لدى معظم المرضى. وغالبًا ما يتطلب العلاج استخدام الميتفورمين أو عامل مضاد لمرض السكري آخر أو كليهما (انظر الفصل 41). تزداد شدة ارتفاع مستوى الدهون الثلاثية لأي سبب في وجود متلازمة التمثيل الغذائي أو مرض السكري من النوع 2 أو تناول الكحول

متلازمة الكيلوميكرونيميا الأولية (متلازمة الكيلوميكرونيميا العائلية)

المضعف LPL لا توجد الكيلوميكرونات في مصلى الأفراد الطبيعيين الذين صاموا لمدة 10 ساعات. عادة ما ترتبط السمات المتنحية لارتفاع نسبة الدهون في الدم الشديد (1000 مجم GPIHBP1 أو CREB3L3 أو LMF1 وبروتينات Apo CII، وراثيًا، وعامل مساعده إلى Apo AV ديسيلتر من الدهون الثلاثية أو أعلى عندما يتناول المريض نظامًا غذائيًا أمريكيًا نموذجيًا). يمكن أن تؤدي الطفرات في / إضعاف تحلل الدهون في كل من الحالات المتماثلة الزيغوتية وغير المتماثلة الزيغوتية. قد لا يتم تشخيص الكيلوميكرونات العائلية، حتى تحدث نوبة من التهاب البنكرياس الحاد أو تصبح المرأة حاملًا. قد يعاني المرضى من طفح جلدي، وتضخم الكبد والطحال وفرط نشاط الطحال، وتضخم الدهون في الشبكية، وخلايا رغوية محملة بالدهون في نخاع العظام والكبد والطحال. تزداد نسبة على الرغم من أن هؤلاء المرضى يعانون من ارتفاع نسبة VLDL. الدهون في الدم بسبب هرمون الاستروجين لأنه يحفز إنتاج الكيلوميكرونات في الدم، فقد يعانون أيضًا من ارتفاع مستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة، والذي يظهر بنمط يسمى فرط شحميات الدم المختلط. يمكن تشخيص نقص النشاط التحليلي للدهون بعد الحقن الوريدي للهببارين. يتم إجراء التشخيص المفترض من خلال إظهار انخفاض واضح في الدهون الثلاثية بعد 72 ساعة من التخلص من الدهون الغذائية. يعد تقييد الدهون الغذائية بشكل ملحوظ، والتحكم في الوزن، وممارسة الرياضة، والامتناع عن الكحول أساس العلاج الفعال طويل الأمد لفرط شحميات الدم وجميع حالات فرط شحميات الدم. قد يكون تناول الفايبريت أو النياسين أو الأحماض الدهنية البحرية أوميغا 3 مفيدًا، volanesorsen المتوفر في أوروبا باسم Apo CIII، إلى حد ما إذا ارتفعت مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة. يعد مضاد مكملًا محتملًا للعلاج. قد يساهم فصل البلازما في تقليل الدهون الثلاثية بسرعة في حالة التهاب البنكرياس الحاد

ارتفاع مستوى الدهون الثلاثية في الدم العائلي

ربما تعكس فرط ثلاثي جليسيريد الدم الأولي مجموعة متنوعة من العوامل الوراثية. وقد تم تحديد المتغيرات في عدد كبير من الجينات كمسببات في المرضى الذين يعانون من فرط ثلاثي جليسيريد الدم، حيث تم تطوير درجة مخاطر متعددة الجينات. يعاني العديد من المرضى من السمنة المركزية مع مقاومة الأنسولين. يمكن أن يؤدي ضعف إزالة البروتينات الدهنية الغنية بالدهون الثلاثية مع الإفراط، إلى فرط شحوم الدم المختلط. توجد الأورام الصفراء الطفحية، وشحوم الدم الشبكية، وألم في منطقة فوق المعدة VLDL في إنتاج

والتهاب البنكرياس بشكل متغير اعتمادًا على شدة شحوم الدم. يعتمد العلاج في المقام الأول على النظام الغذائي. قد تكون أحماض أوميغا 3 الدهنية البحرية، وخاصة حمض إيكوسابنتينويك فقط، مفيدة للمرضى الذين يعانون من مرض الشريان التاجي أو المعرضين مرتفعًا، وقد تكون هناك حاجة إلى الفايبريت إذا كانت الدهون LDL لخطر كبير. يحتاج بعض المرضى إلى العلاج بالستاتين إذا كان الثلاثية أعلى باستمرار من 500 مجم / ديسيلتر. إذا لم تكن مقاومة الأنسولين موجودة، فقد يكون النياسين مفيدًا. يعد الميتفورمين مفيدًا للمرضى الذين يعانون من مقاومة الأنسولين.

(FCH) فرط البروتين الدهني العائلي المشترك

غير محدد ولكنه ربما يتضمن مواقع متعددة. في هذا الاضطراب الشائع جدًا، والذي يرتبط بزيادة حدوث FCH إن الأساس الجيني ل أو كليهما، وقد يتغير النمط مع الوقت. إن ارتفاع LDL أو VLDL أمراض القلب التاجية، قد يكون لدى الأفراد مستويات مرتفعة من ويبدو أنه ينتقل كسمة مهيمنة. يمكن زيادة VLDL مضاعفة تقريبية في إفراز FCH هو سمة ثابتة. يتضمن Apo B100 مستوى الدهون الثلاثية من خلال العوامل المذكورة أعلاه. ارتفاع الكوليسترول والدهون الثلاثية معتدل بشكل عام. النظام الغذائي وحده لا يعمل على تطبيع مستويات الدهون. غالبًا ما يكون الستاتين وحده، أو بالاشتراك مع النياسين أو الفينوفايبرات، مطلوبًا لعلاج هؤلاء المرضى. عند الجمع بين الفينوفايبرات والستاتين، يوصى إما بالبرافاستاتين أو الروزوفاستاتين لأن أيًا منهما لا يتم استقلابه عبر CYP3A4. قد تكون أحماض أوميغا 3 الدهنية البحرية مفيدة.

خلل بيتا البروتين الدهني العائلي

في هذا الاضطراب، تتراكم بقايا الكيلوميكرونات والبروتين الدهني منخفض الكثافة وتنخفض مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة. ولأن البقايا غنية بإسترات الكوليسترول، فقد يكون مستوى الكوليسترول الكلي مرتفعًا مثل مستوى الدهون الثلاثية. ويتأكد apo E كما يمكن أن ترتبط أشكال نادرة أخرى من $E2/E2$ النمط الجيني، apo E، من $E3$ و $E4$ التشخيص من خلال غياب الأليلات تفتقر إلى خصائص ريبط المستقبلات بهذا الاضطراب. غالبًا ما يصاب المرضى بأورام دهنية أو درنية أو ثورية، أو أورام دهنية، مستوية مميزة في طيات راحتي اليد. ويميلون إلى السمنة، ويعاني بعضهم من ضعف تحمل الجلوكوز. يمكن أن تؤدي هذه العوامل بالإضافة إلى قصور الغدة الدرقية، إلى زيادة شحوم الدم. يحدث تصلب الشرايين التاجية والطفولية بشكل متكرر. قد يكون فقدان الوزن، جنبًا إلى جنب مع انخفاض استهلاك الدهون والكوليسترول والكحول، كافيًا. غالبًا ما تكون الستاتينات فعالة لأنها تزيد من الكبدية التي تشارك في إزالة البقايا. أحيانًا تكون هناك حاجة إلى الفايبريت للسيطرة على الحالة LDL مستقبلات

THE PRIMARY HYPERCHOLESTEROLEMIAS

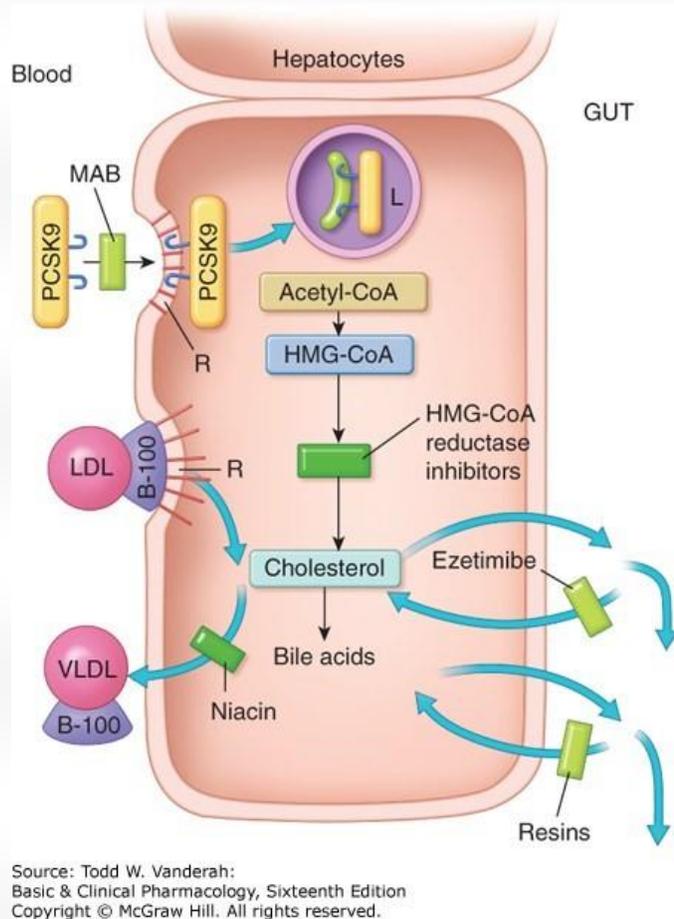
(FH) فرط كوليسترول الدم العائلي الناجم عن نقص مستقبلات البروتين الدهني منخفض الكثافة

تميل إلى الارتفاع طوال مرحلة الطفولة، إلا أنه يمكن إجراء LDL هذه سمة جسدية سائدة شائعة. على الرغم من أن مستويات التشخيص غالبًا على أساس ارتفاع نسبة الكوليسترول في دم الحبل السري. في معظم الأشخاص غير المتجانسين، تتراوح مستويات

الكوليسترول من 260 إلى 400 مجم / ديسيلتر. عادة ما تكون الدهون الثلاثية طبيعية. غالبًا ما توجد أورام صفراء في الأوتار. قد توجد أيضًا قوس القرنية والزائيلاسما. يميل مرض الشريان التاجي إلى الحدوث قبل الأوان. في فرط كوليسترول الدم العائلي المتماثل، والذي يمكن أن يؤدي إلى مرض الشريان التاجي في مرحلة الطفولة، يمكن أن تتراوح مستويات الكوليسترول من 500 إلى أكثر من 1000 مجم ديسيلتر. تحدث أورام صفراء درنية وأوتارية ومستوية مبكرة، كما أن تضيق الأبهر أمر شائع / غير وظيفية ومتضررة حركيًا. في المرضى المتغايرين، يمكن LDL لدى بعض الأفراد تباين وراثي مشترك للأليلات التي تنتج مستقبلات باستخدام مثبطات الاختزال أو أنظمة الأدوية المركبة (الشكل 2-35). قد يستجيب المتماثلون الزيوجوت وأولئك الذين LDL تطبيع لديهم تباين وراثي مشترك والذين تحتفظ مستقبلاتهم حتى بأدنى وظيفة لهم جزئيًا لمجموعات من النياسين والإيزيتيميب ومثبطات والأجسام المضادة وحيدة، (MTP) الاختزال. كما أن لوميثايد، وهو مثبط جزئي صغير لبروتين نقل الدهون الثلاثية الميكروسومي فعال للغاية لأن، ANGPTL3 لها بعض الفعالية أيضًا. إيفيناكوماب، وهو جسم مضاد وحيد النسيلة ضد PCSK9 النسيلة الموجهة إلى علاجًا نهائيًا للمرضى المقاومين للأدوية LDL يعتبر فصل LDL آلية عمله لا تعتمد على وظيفة مستقبل

الشكل 2-35

والنياسين، والإيزيتيميب، والراتنجات المستخدمة في، PCSK9 ومضادات أحادية النسيلة، HMGC0A مواقع عمل مثبطات اختزال عن طريق العلاج بالراتنجات ومثبطات اختزال (LDL) علاج فرط شحميات الدم. تزداد مستقبلات البروتين الدهني منخفض الكثافة البروتينات الدهنية، VLDL بواسطة PCSK9 بواسطة LDL من تدمير مستقبلات PCSK9 تقلل مضادات أحادية النسيلة. HMGC0A. الليوزوم، L؛ LDL؛ مستقبل R، منخفضة الكثافة للغاية؛



المعيب B100 بروتين أليبوبروتين

إلى الخلايا، مما يؤدي إلى LDL إلى إضعاف عملية دخول LDL الذي يرتبط بمستقبل B100 تؤدي العيوب في مجال البروتين الدهني ارتفاع الكوليسترول في الدم بدرجة متوسطة. قد تحدث أورام صفراء في الأوتار. الاستجابة لمثبطات الاختزال متفاوتة. لا يؤدي زيادة المعيبة. قد يكون للفايبرات أو النياسين تأثيرات مفيدة عن طريق LDL في الكبد إلى زيادة امتصاص جزيئات LDL تنظيم مستقبلات VLDL. تقليل إنتاج

اكتساب الوظيفة PCSK9

عادةً بتوصيل المستقبل إلى الليزوزوم للتحلل (انظر الشكل 352). ترتبط طفرات اكتساب الوظيفة في PCSK9 يقوم مرافق المستقبل PCSK9 ويتم إدارتها باستخدام جسم مضاد LDLC بمستويات مرتفعة من PCSK9.

فرط كوليسترول الدم المتنحي الجسدي (LDLRAP1 متغيرات)

من LDL المرتبط به في الخلايا الكبدية، مما يعزز إزالة LDL وجسيم LDL على تسهيل امتصاص مستقبل RAP1 يعمل منتج جين متماثل الزيغوت. قد تكون الستاتينات وعوامل ربط FH مما يشبه سيربياً، LDL البلازما. تؤدي المتغيرات المعيبة النادرة إلى زيادة Apolipoprotein E (Leu 167 del) الأحماض الصفراوية فعالة. تم وصف آلية مماثلة لمتغير

CYP7a نقص

CYP7a يؤدي انخفاض استقلاب الكوليسترول إلى الأحماض الصفراوية وتراكم الكوليسترول في الخلايا الكبدية إلى حدوث طفرات في بشكل معتدل في LDL ويرتفع مستوى LDL في البلازما مع انخفاض تنظيم مستقبلات LDL تؤدي إلى فقدان الوظيفة. ويزداد مستوى أعلى، وأحياناً ارتفاع مستوى الدهون الثلاثية، وأمراض القلب LDL المرضى غير المتجانسين. ويعاني المرضى المتماثلون من مستويات المبكرة، وزيادة خطر الإصابة بحصوات المرارة، ومقاومة الستاتينات. ويؤدي إضافة النياسين إلى الستاتينات إلى انخفاض كبير في مستويات الدهون.

(FCH) فرط البروتين الدهني العائلي المشترك

فقط مما يستلزم العلاج بالستاتين LDL من ارتفاع في FCH كما هو موضح أعلاه، يعاني بعض الأشخاص المصابين بـ

Lp(a) فرط البروتين الدهني

إن هذا الاضطراب الوراثي، والذي يرتبط بزيادة تصلب الشرايين وتكوين الجلطات الدموية، يتحدد بشكل أساسي من خلال الأليلات بشكل ثانوي في المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية Lp(a) التي تملئ زيادة إنتاج مجموعة البروتين (أ). يمكن أن ترتفع مستويات (a) في العديد من المرضى، وسوف يتوفر مضاد للحس Lp(a) الشديد وبعض الحالات الالتهابية الأخرى. يقلل النياسين من مستويات وقد يقلل Lp(a)، إلى أقل من 100 مجم/ديسيلتر إلى تقليل خطر تصلب الشرايين المنسوب إلى LDLC قريباً. يؤدي خفض مستويات بنحو Lp(a) على خفض مستويات PCSK9 MABs تناول الأسبرين بجرعات منخفضة من خطر تكون الجلطات. كما تعمل أجسام 25%.

مرض تخزين استر الكوليسترول

يتراكم لديهم إسترات الكوليسترول في الكبد والبلعيمات مما يؤدي (LAL) الأفراد الذين يفتقرون إلى نشاط الليباز الحمضي الليزوزومي وفرط HDLC ومستويات منخفضة من LDLC إلى تضخم الكبد مع التليف اللاحق وتصلب الشرايين. لديهم مستويات مرتفعة من

ثلاثي جليسيريد الدم المتواضع في كثير من الأحيان. نادرًا ما يحدث شكل قاتل من مرض وولمان في مرحلة الطفولة. يعمل العلاج بالإنزيم البديل المؤتلف، سيبيليياز ألفا الذي يُعطى عن طريق الوريد أسبوعيًا أو كل أسبوعين، على استعادة تحلل إسترات الكوليسترول في الكبد بشكل فعال، مما يؤدي إلى تطبيع مستويات البروتين الدهني في البلازما

فيتوستيرول الدم

معًا في الخلايا المعوية وخلايا الكبد لتصدير الفيتوستيرولات إلى تجويف الأمعاء والصفراء ABCG8 و ABCG5 تعمل نصف ناقلات المخصب LDL على التوالي. تؤدي الطفرات الاستثنائية المتجانسة أو غير المتجانسة في أي من الناقلين إلى ارتفاع مستويات الفيتوستيرولات، وظهور أورام صفراء في الأوتار والدرنات، وتسارع تصلب الشرايين. تتضمن العديد من تقنيات تحديد كمية الكوليسترول الفيتوستيرولات ويمكن أن تؤدي إلى تشخيص خاطئ لهذا الاضطراب. يعد عقار إيزيتيميب هو العلاج المحدد

نقص البروتين الدهني مرتفع الكثافة

(الليسيثين: كولسترول أسيل ترانسفيراز)، بمستويات LCAT ترتبط الاضطرابات الوراثية النادرة، بما في ذلك مرض تانجير ونقص منخفضة للغاية من البروتين الدهني عالي الكثافة. يعد نقص ألفا ليبوبروتين الدم العائلي اضطرابًا أكثر شيوعًا حيث تكون مستويات البروتين الدهني عالي الكثافة أقل من 35 مجم / ديسيلتر عند الرجال و 45 مجم / ديسيلتر عند النساء، وهو ما يُعزى غالبًا إلى يميل هؤلاء المرضى إلى الإصابة بتصلب الشرايين المبكر، وقد يكون انخفاض البروتين الدهني عالي الكثافة ABCA1 الطفرات في جين هو عامل الخطر الوحيد الذي تم تحديده. ومن المفارقات أن مستويات البروتين الدهني عالي الكثافة التي تزيد عن 90 مجم / ديسيلتر ترتبط بزيادة أمراض الأوعية الدموية التصلبية في الدراسات السكانية. ترتبط علاقة الخطر هذه في بعض الحالات بمتغيرات في جين SCARB1.

تتضمن إدارة نقص البروتين الدهني عالي الكثافة الاهتمام بشكل خاص بتجنب أو علاج عوامل الخطر الأخرى. يزيد النياسين من مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة لدى العديد من هؤلاء المرضى، ولكن التأثير على النتائج السريرية غير معروف. تمارس مثبطات الاختزال ومشتقات حمض الفيريك تأثيرات أقل. يُشار إلى خفض مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة والبروتين الدهني منخفض الكثافة بشكل كبير

في حالة ارتفاع مستوى الدهون الثلاثية في الدم، يكون مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة منخفضًا بسبب تبادل إسترات الكوليسترول من البروتين الدهني عالي الكثافة إلى البروتينات الدهنية الغنية بالدهون الثلاثية. يؤدي علاج ارتفاع مستوى الدهون الثلاثية في الدم إلى زيادة مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة

SECONDARY HYPERLIPOPROTEINEMIA

قبل تشخيص الاضطرابات الأولية، يجب النظر في الأسباب الثانوية للنمط الظاهري للدهون. تم تلخيص الحالات الأكثر شيوعًا في الجدول 2-35. عادةً ما يتم حل خلل البروتين الدهني إذا تم علاج الاضطراب الأساسي بنجاح. يمكن لهذه الكيانات الثانوية أيضًا تشخيص اضطراب وراثي أولي.

DIETARY MANAGEMENT OF HYPERLIPOPROTEINEMIA

يتم البدء بالتدابير الغذائية أولاً، ما لم يكن المريض يعاني من مرض واضح في الشرايين التاجية أو الأوعية الدموية الطرفية، وقد يؤدي ذلك إلى تجنب الحاجة إلى تناول الأدوية. يحتاج المرضى المصابون بفرط كوليسترول الدم الوراثي دائمًا إلى العلاج بالأدوية بالإضافة إلى النظام الغذائي. الكوليسترول والدهون المشبعة والدهون المتحولة هي العوامل الرئيسية التي تزيد من نسبة الكوليسترول السيئ.

كما أن الكحول قد يسبب ارتفاعًا كبيرًا في مستوى VLDL إن الدهون الكلية والسكرز والفركتوز بشكل خاص تزيد من مستويات وأثناء فقدان VLDL كما أن السعرات الحرارية الزائدة تزيد من تخليق وإفراز VLDL والدهون الثلاثية عن طريق زيادة إفراز الكبد ل أقل بكثير مما يمكن الحفاظ عليه أثناء التوازن المحايد للسعرات الحرارية. ولا يمكن التوصل لLDL وVLDL الوزن، قد تكون مستويات إلى استنتاج مفاده أن النظام الغذائي كافٍ للتحكم في الوزن إلا بعد استقرار الوزن لمدة شهر واحد على الأقل.

تتضمن التوصيات العامة الحد من إجمالي السعرات الحرارية من الدهون إلى 20-25% من المدخول اليومي، والدهون المشبعة إلى أقل من 7%، والكوليسترول إلى أقل من 200 ملغ/يوم. تتراوح التخفيضات في الكوليسترول في المصل من 10% إلى 20% في هذا النظام الغذائي. يوصى بالكربوهيدرات المعقدة والألياف، ويجب أن تسود الدهون غير المشبعة. إن إنقاص الوزن، والحد من السعرات الحرارية، وتجنب الكحوليات مهمة بشكل خاص للمرضى الذين يعانون من ارتفاع الدهون الثلاثية.

يعتمد تأثير الدهون الغذائية على ارتفاع مستوى الدهون الثلاثية في الدم على توزيع الروابط المزدوجة في الأحماض الدهنية. تعمل (PPARα) أحماض أوميغا 3 الدهنية الموجودة في زيوت الأسماك على تنشيط مستقبلات ألفا المنشطة لمثاقير البيروكسيسوم ويمكن أن تسبب انخفاضًا كبيرًا في مستوى الدهون الثلاثية لدى بعض المرضى. كما أن لها أنشطة مضادة للالتهابات ومضادة وحمض (DHA) للتخثر. تتوفر أحماض أوميغا 3 الدهنية كدواء بوصفة طبية يحتوي على حمض الدوكوساهيكلسانونيك يتوفر أيضًا مستحضر بوصفة طبية يحتوي على حمض الإيكوسابنتانويك (Lovaza) من مصادر بحرية (EPA) الإيكوسابنتانويك وقد ثبت أنه يقلل من ارتفاع مستوى الدهون الثلاثية والبروتينات الدهنية المتبقية والأحداث (Vascepa، إيثيل إيكوسابنتانويك) وهو مثبط للبياز البروتيني الدهني، CIII، القلبية الوعائية. كما يقلل من مستويات البروتين الدهني.

يجب على المرضى الذين يعانون من زيادة الكيلوميكرونيم في الدم الأولي وبعض المرضى المصابين بفرط شحيمات الدم المختلطة أن يتناولوا نظامًا غذائيًا مقيدًا بشدة في إجمالي الدهون (10-20 جرامًا / يوم، ويجب أن تكون 5 جرام منها زيوت نباتية غنية بالأحماض الدهنية الأساسية)، ويجب إعطاؤهم الفيتامينات التي تذوب في الدهون.

يمكن تقليل مستوى الهوموسيستين، الذي يبدأ التغيرات المسببة لتصلب الشرايين في بطانة الأوعية الدموية، لدى العديد من المرضى عن طريق تقييد تناول البروتين الكلي إلى الكمية المطلوبة لاستبدال الأحماض الأمينية. يُنصح بتناول مكملات حمض الفوليك بالإضافة إلى فيتامينات ب الأخرى، وتناول البيتاين، وهو مانح للميثيل، في حالات الهوموسيستين الشديدة. يعد تقليل المستويات العالية من ApoB100، من (a) فهو يحرق البروتين. Lp(a) الهوموسيستين مهمًا بشكل خاص لدى الأفراد الذين يعانون من مستويات مرتفعة من مما يزيد من تجلط الدم. يجب تقليل استهلاك اللحوم الحمراء لتقليل إنتاج أكسيد ثلاثي ميثيل الأمين بواسطة الأمعاء، وهو مركب ضار بالشرايين.

BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY OF DRUGS USED IN HYPERLIPIDEMIA

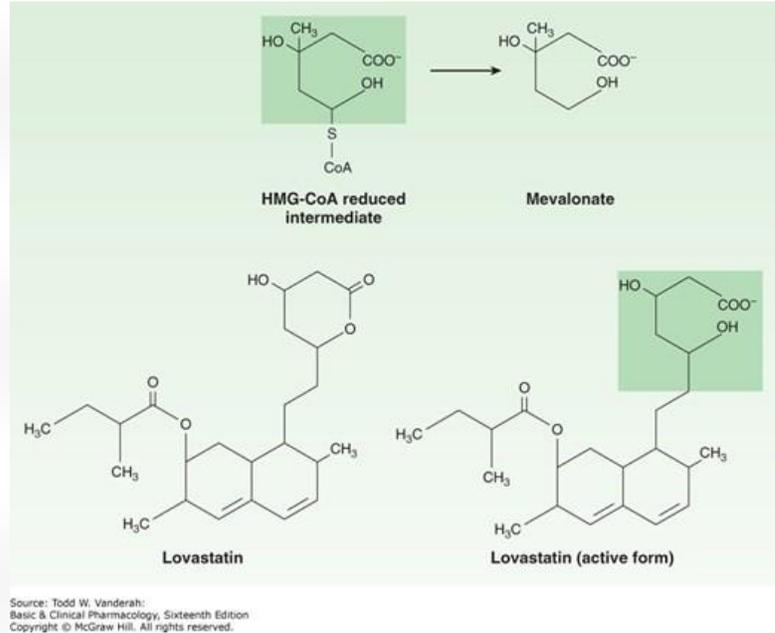
إن قرار استخدام العلاج الدوائي لفرط شحميات الدم يعتمد على الخلل الأيضي المحدد وإمكانية تسببه في تصلب الشرايين أو التهاب البنكرياس. وترد الأنظمة المقترحة للاضطرابات الرئيسية للبروتين الدهني في الجدول 35-1. وتشير الخبرة حتى الآن إلى أنه يمكن استخدام الأدوية الخافضة للدهون المتاحة في تركيبات مختلفة مع مراقبة السلامة المناسبة. وينبغي الاستمرار في اتباع نظام غذائي لتحقيق الإمكانيات الكاملة لنظام العلاج الدوائي. وينبغي عمومًا تجنب هذه الأدوية لدى النساء الحوامل والمرضعات والنساء اللاتي من المرجح أن يحملن. وجميع الأدوية التي تغير تركيزات البروتين الدهني في البلازما قد تتطلب تعديل جرعات مضادات التخثر. ويمكن علاج الأطفال المصابين بفرط شحميات الدم العائلي المتغاير الزيغوت باستخدام مثبطات الراتنج أو الاختزال، وعادة ما يتم ذلك بعد حوالي 8 سنوات من العمر عندما يكتمل تكوين الميالين في الجهاز العصبي المركزي بشكل أساسي. وينبغي أن يستند قرار علاج الطفل إلى مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة والبروتينات الدهنية الأخرى المسببة لتصلب الشرايين، وعوامل الخطر الأخرى بما في ذلك التاريخ العائلي، وعمر الطفل. يجب علاج الأطفال المصابين بمتلازمة فرط كوليسترول الدم العائلي المتمثل أو متلازمة الكيلوميكرونيميا في وقت التشخيص.

REDUCTASE INHIBITORS: "STATINS"

لوفاستاتين. (الشكل 35-3، HMGCoA (3hydroxy3methylglutarylcoenzyme A، هذه المركبات هي نظائر بنويوية ل، أتورفاستاتين، تنتمي الفلوفاستاتين، والبرافاستاتين، والسيمفاستاتين، والروزوفاستاتين، والبيتافاستاتين إلى هذه الفئة. ويتمثل تأثيرها الرئيسي في خفض مستوى الكوليسترول السيئ. وتشمل التأثيرات الأخرى انخفاض الإجهاد التأكسدي والالتهاب الوعائي مع زيادة استقرار الآفات، والتصلبية. وتشمل التأثيرات الناشئة تثبيط بعض الفيروسات، وتخفيف مرض الكبد الدهني غير الكحولي ومرض القولون العصبي وإبطاء تكاثر الخلايا السرطانية في سرطان الخلايا الكبدية. وقد أصبح من الممارسات القياسية البدء في علاج جرعات عالية من الستاتين فورًا بعد الإصابة بمتلازمة الشريان التاجي الحادة، بغض النظر عن مستويات الدهون

الشكل 35-3

الذي يعد السلف المباشر للميفالونات، وهو مركب أساسي في تخليق HMGCoA أعلى: وسيط. HMGCoA تثبيط اختزال الطبيعي (المناطق المظللة) HMGCoA الكوليسترول. أسفل: بنية لوفاستاتين وشكلها النشط، مما يوضح التشابه مع وسيط



الكيمياء والحركية الدوائية

إن لوفاستاتين وسيمفاستاتين عبارة عن أدوية أولية غير نشطة تتحلل في الجهاز الهضمي إلى مشتقات بيتا هيدروكسيل النشطة، في حين أن برفاستاتين يحتوي على حلقة لاكتون نشطة ومفتوحة. أما أتورفاستاتين وفلوفاستاتين وروزوفاستاتين فهي متجانسات %تحتوي على الفلورين وهي نشطة كما هو مذكور. ويتراوح امتصاص الجرعات المتناولة من مثبطات الاختزال من 40% إلى 75 باستثناء فلوفاستاتين، الذي يمتص بالكامل تقريبًا. وجميعها تتمتع باستخراج أولي مرتفع من الكبد. ويتم إفراز معظم الجرعة الممتصة في الصفراء؛ ويتم إفراز 5-20% في البول. وتتراوح أعمار النصف في البلازما لهذه الأدوية من 1 إلى 3 ساعات باستثناء أتورفاستاتين (14 ساعة) وبيتافاستاتين (12 ساعة) وروزوفاستاتين (19 ساعة).

آلية العمل

الخطوة الأولى الملزمة في تخليق الستيروول. والأشكال النشطة من مثبطات الاختزال هي نظائر بنيوية HMGCoA يتوسط إنزيم اختزال في تخليق الميفالونات. تتسبب هذه النظائر HMGCoA (انظر الشكل 3-35) الذي يتكون بواسطة إنزيم اختزال HMGCoA للوسيط في تثبيط جزئي للإنزيم وبالتالي قد تضعف تخليق الإيزوبرينويدات مثل اليوبيكوينون والدوليكلول، وبرينيولات البروتينات. ومن غير عالية الألفة. ويزيد هذا LDL المعروف ما إذا كان هذا له أهمية بيولوجية. ومع ذلك، فإن الستاتينات تحفز بوضوح زيادة مستقبلات

انظر الشكل 35-) LDL من الدم، وبالتالي تقليل (VLDL بقايا) LDL واستخلاص الكبد لسلائف LDL التأثير من معدل الهدم الجزئي لوبسبب الاستخلاص الكبدي الأولي الملحوظ، فإن التأثير الرئيسي يقع على الكبد. يبدو أن النشاط التفضيلي لبعض المركبات (2) المشابهة في الكبد يعزى إلى اختلافات خاصة بالأنسجة في الامتصاص. كما تحدث أيضًا انخفاضات متواضعة في الدهون الثلاثية في البلازما وزيادات صغيرة في البروتين الدهني عالي الكثافة.

وقد أظهرت التجارب السريرية التي شملت العديد من الستاتينات انخفاضًا كبيرًا في الأحداث التاجية الجديدة والسكتة الدماغية الخثارية. ويبدو أن هناك آليات أخرى غير خفض مستويات البروتين الدهني متورطة أيضًا. حيث يتم تقليل توفر مجموعات Rho للبرولينات للبروتينات بواسطة الستاتينات، مما يؤدي إلى انخفاض البرولينات لبروتينات HMGCoA الأيزوبرينيل من مسار الذي يتوسط عددًا من الآليات في علم الأحياء الوعائي. إن ملاحظة أن الانخفاض في الأحداث، Rho المبرلين كيناز Rho ينشط Rab. التاجية الجديدة يحدث بسرعة أكبر من التغيرات في مورفولوجيا

إلى Rab تشير دراسة اللويحات الشريانية إلى أن هذه التأثيرات المتعددة قد تكون مهمة. وعلى نحو مماثل، يؤدي انخفاض برينيلات في الخلايا العصبية، مما قد يخفف من مظاهر مرض الزهايمر Aβ تقليل تراكم بروتين

الاستخدامات العلاجية والجرعات

أو الراتنجات، أو النياسين، أو PCSK9 تعتبر الستاتينات مفيدة بمفردها أو بالاشتراك مع إيزيتيميب، أو أجسام مضادة وحيدة النسيلة مرتفعة أيضًا، فقد يكون الفايبريت مفيدًا VLDL إذا كانت مستويات LDL حمض البيمبيدويك في خفض مستويات

نظرًا لأن تخليق الكوليسترول يحدث في الغالب في الليل، فيجب إعطاء مثبطات الريداكتاز - باستثناء أتورفاستاتين وروزوفاستاتين وبيتافاستاتين - في المساء. يتم تعزيز الامتصاص بشكل عام (باستثناء برفاستاتين وبيتافاستاتين) عن طريق الطعام. تتراوح الجرعات اليومية من لوفاستاتين من 10 إلى 80 مجم. برفاستاتين قوي تقريبًا على أساس الكتلة مثل لوفاستاتين مع أقصى جرعة يومية موصى بها تبلغ 80 مجم. سيمفاستاتين أقوى مرتين ويتم إعطاؤه بجرعات تتراوح من 5 إلى 80 مجم يوميًا. نظرًا لزيادة خطر الإصابة ملصقًا للجرعات المتدرجة من (FDA) بالاعتلال العضلي مع جرعة 80 مجم / يوم، أصدرت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية سيمفاستاتين وإيزيتيميب / سيمفاستاتين مجتمعين. يتم إعطاء بيتافاستاتين بجرعات تتراوح من 1 إلى 4 مجم يوميًا. يبدو أن الفلوفاستاتين أقل فعالية بنحو النصف من اللوفاستاتين على أساس الكتلة، ويُعطى بجرعات تتراوح بين 10 و80 مجم يوميًا. ويُعطى الأتورفاستاتين بجرعات تتراوح بين 10 و80 مجم/يوم، والروزوفاستاتين بجرعات تتراوح بين 5 و40 مجم/يوم. تميل منحنيات الاستجابة للجرعة للبرافاستاتين وخاصة الفلوفاستاتين إلى الاستقرار في الجزء العلوي من نطاق الجرعة لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع متوسط إلى شديد في مستوى الكوليسترول في الدم. وتكون منحنيات الاستجابة للجرعة لدى الستاتينات الأخرى أكثر خطية إلى حد ما. ويجب أن تكون الجرعات الأولية أقل لدى المرضى من أصول شمال آسيوية

سمية

(حتى ثلاثة أضعاف المعدل الطبيعي) لدى بعض المرضى. وغالبًا (AST/ALT) قد تحدث زيادة في نشاط إنزيم أمينوترانسفيراز المصل ما يكون هذا الارتفاع متقطعًا ولا يرتبط عادةً بأي دليل آخر على السمية الكبدية. وقد يستمر العلاج لدى هؤلاء المرضى في غياب واستقرارهما. وفي بعض المرضى، الذين قد يعانون من (AST/ALT) الأعراض إذا تمت مراقبة نشاط إنزيمي أمينوترانسفيراز المصل أمراض الكبد الكامنة أو تاريخ من تعاطي الكحول، قد تتجاوز المستويات ثلاثة أضعاف المعدل الطبيعي. وينذر هذا الاكتشاف بتسمم ويجب إيقاف الدواء على LDL كبدي أكثر شدة. وقد يعاني هؤلاء المرضى من الشعور بالضيق وفقدان الشهية وانخفاض حاد في الارتفاع إلى أكثر (AST/ALT) الفور، وكذلك في المرضى الذين لا تظهر عليهم أعراض ويستمر نشاط إنزيمي أمينوترانسفيراز المصل من ثلاثة أضعاف المعدل الطبيعي. ويجب استخدام هذه العوامل بحذر وبجرعات مخفضة لدى المرضى الذين يعانون من أمراض (AST/ALT) أنسجة الكبد. وقد يمنع مرض الكبد الشديد استخدامها. وبشكل عام، يجب قياس نشاط إنزيمي أمينوترانسفيراز المصل عند البداية، وبعد 1-2 شهر، ثم كل 12 شهرًا (إذا كان مستقرًا). يجب مراقبة إنزيمات الكبد بشكل أكثر تكرارًا إذا كان المريض يتناول أدوية أخرى لها تفاعلات محتملة مع الستاتينات. يميل الإفراط في تناول الكحول إلى زيادة التأثيرات السامة للكبد للستاتينات

تميل مستويات الجلوكوز في البلازما الصائمة إلى الارتفاع بشكل طفيف مع علاج الستاتينات لدى بعض المرضى. يصاب عدد قليل نسبيًا بمقاومة الأنسولين بدرجات متفاوتة تستجيب للعلاج التقليدي. أظهرت الدراسات طويلة الأمد زيادة صغيرة ولكنها مهمة في حدوث مرض السكري من النوع 2 لدى المرضى الذين عولجوا بالستاتينات، والذين كان لدى العديد منهم نتائج ما قبل السكري قبل العلاج.

في البلازما لدى بعض المرضى الذين يتناولون الستاتينات، والتي ترتبط غالبًا (CK) لوحظت زيادة طفيفة في نشاط كيناز الكرياتين بالنشاط البدني الشديد. ونادرًا ما قد يعاني المرضى من ارتفاع ملحوظ في نشاط كيناز الكرياتين، وغالبًا ما يصاحب ذلك انزعاج عام أو ضعف في العضلات الهيكلية. وإذا لم يتم إيقاف الدواء، فقد يحدث انحلال الربيدات مع بيلة الميوغلوبين، مما يؤدي إلى إصابة الكلى. وقد يحدث اعتلال عضلي مع العلاج الأحادي، ولكن هناك زيادة في حدوثه لدى المرضى الذين يتناولون أيضًا بعض الأدوية الأخرى. بالاعتلال العضلي الشديد وانحلال الربيدات الناجم عن الستاتينات (OATP1B1 بروتين) يرتبط التباين الجيني في ناقل الأيون الذي يشفر هذا البروتين، والذي يشارك في استقلاب الستاتينات، لتحديد بعض الأفراد (SLCO1B1) ويمكن تقييم المتغيرات في الجين الذين لا يتحملون الدواء (انظر الفصل 5)

في حين تتم عملية استقلاب CYP3A4 تتم عملية استقلاب لوفاستاتين وسيمفاستاتين وأتورفاستاتين بشكل رئيسي من خلال يتم استقلاب برفاستاتين من خلال مسارات أخرى، بما CYP2C9 فلوفاستاتين وروزوفاستاتين، وبدرجة أقل بيتافاستاتين، من خلال A4. إلى التراكم في البلازما في وجود أدوية تمنع أو تنافس السيتوكروم 3 A4 في ذلك السلفات. تميل مثبطات الاختزال المعتمدة على 3 وتشمل هذه المضادات الحيوية من مجموعة الماكروليد، والسايكلوسبورين، والكيوتوكونازول ومثيلاته، وبعض مثبطات بروتياز فيروس نقص المناعة البشرية، والتاكروليموس، والنيفازودون، والغايرات، والباروكستين، والفينلافكسين، وغيرها (انظر الفصلين 4 و67). كما أن الاستخدام المتزامن لمثبطات الاختزال مع الأميودارون أو فبراباميل يزيد أيضًا من خطر الإصابة بالاعتلال العضلي

ويمكن أن تقلل CYP3A4 تزيد الأدوية مثل الفينيتوين، والجريزوفولفين، والباربيتورات، والريفامبين، والثيازوليدنديون من التعبير عن، مثل الكيتوكونازول ونظائره، والميترونيدازول CYP2C9 قد تزيد مثبطات A4 من تركيزات البلازما لمثبطات الاختزال المعتمدة على 3

والسلفينيرازون، والأميودارون، والسيميتيدين من مستويات البلازما من الفلوفاستاتين والروزوفاستاتين. يبدو أن البرافاستاتين، والروزوفاستاتين هما الستاتينات المفضلة للاستخدام مع فيراباميل ومجموعة الكيتوكونازول من العوامل المضادة للفطريات والماكروليدات، والسيكلوسبورين. يجب إبقاء الجرعات منخفضة ومراقبة المريض بشكل متكرر. قد ترتفع مستويات البلازما من لوفاستاتين، وسيمفاستاتين، وأتورفاستاتين لدى المرضى الذين يتناولون كميات كبيرة من عصير الجريب فروت يوميًا

تخضع جميع الستاتينات لعملية الجلليكويزيل، مما يؤدي إلى تفاعل محتمل مع الجيمفيبروزيل. يُفضل استخدام الفينوفايبرات مع الستاتينات.

، يجب قياس نشاط كيناز الكرياتين لدى المرضى الذين يتلقون تركيبات دوائية متفاعلة محتملة. إذا ظهر ألم أو ضعف في العضلات، فيجب قياس كيناز الكرياتين على الفور وإيقاف الدواء إذا ارتفع النشاط بشكل كبير عن المستوى الأساسي. عادة ما ينعكس الاعتلال العضلي فورًا عند إيقاف العلاج. إذا كان الارتباط غير واضح، يمكن إعادة اختبار المريض تحت المراقبة الدقيقة. يمكن أن يحدث اعتلال عضلي في غياب ارتفاع كيناز الكرياتين. نادرًا ما تم الإبلاغ عن متلازمات فرط الحساسية التي تشمل اضطرابًا يشبه الذئبة والتهاب الجلد والعضلات، والاعتلال العصبي المحيطي، والاعتلال العضلي المناعي الذاتي. يظهر الأخير على شكل ألم شديد وضعف ويتطلب علاجًا مثبتًا HMGCoA reductase في العضلات القريبة لا يهدأ عند إيقاف الستاتين. وهو إيجابي لأجسام مضادة لـ للمناعة.

قد يتم إيقاف تناول الستاتينات مؤقتًا في حالة الإصابة بمرض خطير أو صدمة أو إجراء عملية جراحية كبرى لتقليل احتمالية حدوث سمية الكبد والعضلات.

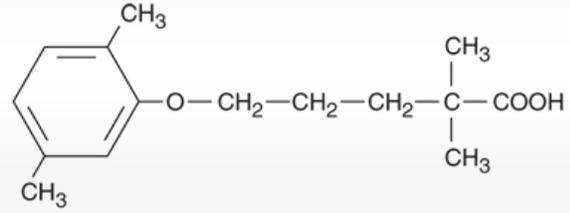
لا ينصح باستخدام أرز الخميرة الحمراء، وهو منتج تخمير يحتوي على نشاط الستاتين، لأن محتوى الستاتين متغير وبعض المستحضرات تحتوي على سم كلوي، سترينين

FIBRIC ACID DERIVATIVES (FIBRATES)

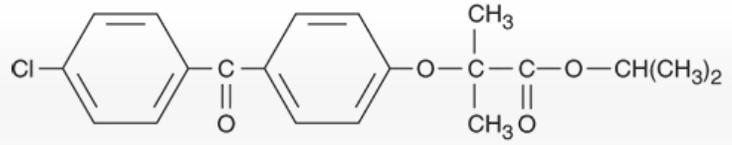
يعمل كل من جمفيبروزيل وفينوفايبرات على خفض مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة، وفي بعض المرضى، مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة أيضًا. لا يتوفر نوع آخر من الفايبرات، وهو بيزافايبرات، في الولايات المتحدة

الكيمياء والحركية الدوائية

يتم امتصاص الجيمفيبروزيل كمياً من الأمعاء ويرتبط ارتباطًا وثيقًا بروتينات البلازما. يمر بالدورة المعوية الكبدية ويمر بسهولة عبر المشيمة. يبلغ عمر النصف للبلازما 15 ساعة. يتم التخلص من سبعين بالمائة من خلال الكلى، معظمها غير معدلة. يقوم الكبد بتعديل بعض الدواء إلى مشتقات هيدروكسي ميثيل أو كربوكسيلي أو كينول. فينوفايبرات هو إستر إيزوبروبيل يتحلل تمامًا في الأمعاء. يبلغ عمر النصف للبلازما 20 ساعة. يتم إفراز ستين بالمائة في البول على شكل جلوكورونيد، وحوالي 25٪ في البراز



Gemfibrozil



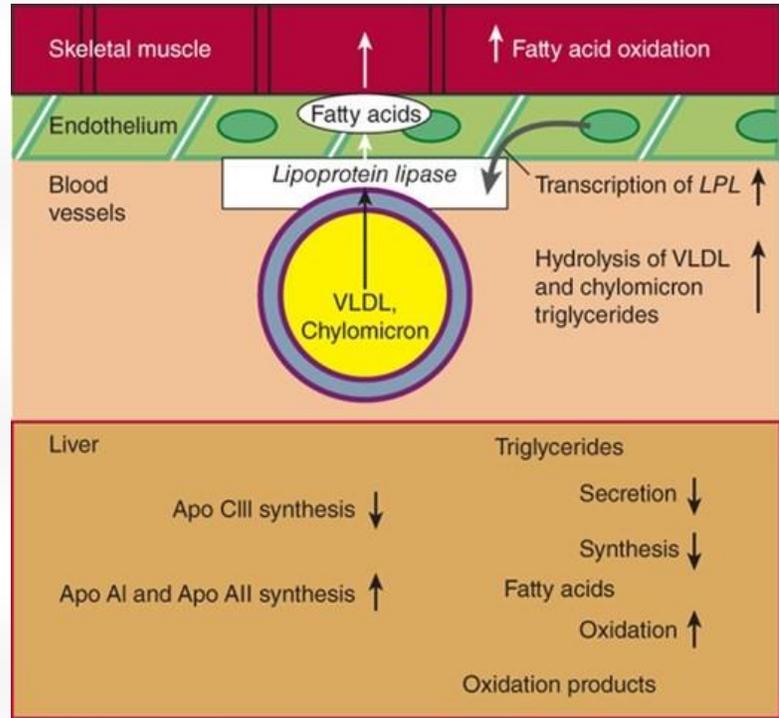
Fenofibrate

آلية العمل

، apo AI و apo AII و LPL وهي تعمل على زيادة تنظيم α -PPAR تعمل الفايبرينات في المقام الأول كربيطة لمستقبل النسخ النووي وهو مثبط لتحلل الدهني. ومن التأثيرات الرئيسية زيادة أكسدة الأحماض الدهنية في الكبد، apo CIII كما تعمل على خفض تنظيم كما تنخفض عملية التحلل LPL والعضلات المخططة (الشكل 4-35). وهي تزيد من تحلل الدهون الثلاثية للبروتين الدهني عبر جزئياً نتيجة لانخفاض إفراز الكبد. ولا تحدث سوى VLDL الدهني داخل الخلايا في الأنسجة الدهنية. وتنخفض مستويات، في معظم المرضى. وفي حالات أخرى، وخاصة أولئك الذين يعانون من فرط شحميات الدم المشترك LDL انخفاضات متواضعة في بشكل معتدل. وجزء من هذه الزيادة الظاهرة هو نتيجة HDL مع انخفاض الدهون الثلاثية. ويزيد كوليسترول LDL غالباً ما يزيد بدلاً من إسترات الكوليسترول HDL لانخفاض الدهون الثلاثية في البلازما، مما يؤدي إلى انخفاض تبادل الدهون الثلاثية إلى

الشكل 4-35

، α ، التأثيرات الكبدية والمحيطية للفايبرات. يتم التوسط في هذه التأثيرات عن طريق تنشيط مستقبلات تكاثر البيروكسيكوم المنشطة البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة VLDL ليباز البروتين الدهني؛ LPL، ويزيد من استقلابه المحيطي VLDL مما يقلل من إفراز للغاية.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الاستخدامات العلاجية والجرعات

تعتبر الفايبرات مفيدة للوقاية من التهاب البنكرياس في حالات ارتفاع مستوى الدهون الثلاثية الشديدة التي تسود فيها نسبة الدهون منخفضة الكثافة جدًا، وفي حالات خلل بيتا دهنيات الدم. كما قد تكون مفيدة في علاج ارتفاع مستوى الدهون الثلاثية الناتج عن العلاج بمشبطات البروتياز المضادة للفيروسات. الجرعة المعتادة من الجيميفيروزيل هي 600 مجم عن طريق الفم مرة أو مرتين يوميًا. جرعة الفينوفايبرات مثل تريكور هي من قرص إلى ثلاثة أقراص 48 مجم (أو قرص واحد 145 مجم) يوميًا. تختلف جرعات المستحضرات الأخرى. يتحسن امتصاص الجيميفيروزيل عند تناول الدواء مع الطعام. على الرغم من فائدته في تقليل الدهون الثلاثية إلا أن البيانات حول قدرته على التخفيف من أمراض القلب والأوعية الدموية متنوعة، ولكنها إيجابية بشكل متزايد في وجود مرض السكري من النوع الثاني ومتلازمة التمثيل الغذائي. يمكن استخدام الفايبرات مع عوامل أخرى لخفض الدهون. الفينوفايبرات هو الفايبرات المفضل للاستخدام مع الستاتين.

سمية

تشمل الآثار الجانبية النادرة للفايبرات الطفح الجلدي، وأعراض الجهاز الهضمي، واعتلال العضلات، وعدم انتظام ضربات القلب ونقص بوتاسيوم الدم، وارتفاع مستويات الأمينوترانسفيراز أو الفوسفاتيز القلوية في الدم. يظهر عدد قليل من المرضى انخفاضًا في تعداد الدم الأبيض أو الهيماتوكريت. قد يعزز كلا الفايبراتين من تأثير مضادات التخثر، ويجب تعديل جرعاتهما. نادرًا ما يحدث انحلال الرييدات. يجب تجنب الفايبرات في المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكبد أو الكلى. ومع ذلك، قد تكون لها قيمة علاجية في المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الدهني غير الكحولي. يبدو أن هناك زيادة متواضعة في خطر حصوات المرارة الكوليسترولية، مما يعكس زيادة في محتوى الكوليسترول في الصفراء. لذلك، يجب استخدام الفايبرات بحذر في المرضى الذين يعانون من أمراض القناة الصفراوية أو في الأشخاص الأكثر عرضة للخطر مثل النساء والمصابين بالسمنة والأمريكيين الأصليين.

NIACIN (NICOTINIC ACID)

تاريخيًا، ارتبط العلاج المركب الذي يشمل النياسين بتراجع الآفات التاجية التصلبية في ثلاث تجارب تصوير الأوعية الدموية وإطالة العمر في تجربة كبيرة واحدة تلقى فيها المرضى النياسين وحده. الاستجابة للنياسين فردية ومتغيرة للغاية.

الكيمياء والحركية الدوائية

في دوره كفيتامين، يتحول النياسين (فيتامين ب3) في الجسم إلى أميد، والذي يتم دمجه في النياسيناميد أدينين ثنائي النوكليوتيد والذي بدوره له دور حاسم في عملية التمثيل الغذائي للطاقة. في الجرعات الدوائية، يكون له تأثيرات مهمة على عملية (NAD)، التمثيل الغذائي للدهون، بما في ذلك نشاط الميتوكوندريا. يتم إفرازه في البول دون تعديل وعلى شكل العديد من المستقلبات. أحدها يخلق مسودة على مجموعات الميثيل التي يمكن أن تؤدي أحيانًا إلى تضخم كريات الدم الحمراء، على N-methyl nicotinamide، غرار نقص حمض الفوليك أو فيتامين ب12.

آلية العمل

يثبط النياسين إفراز البروتين الدهني منخفض الكثافة، مما يقلل بدوره من إنتاج البروتين الدهني منخفض الكثافة (انظر الشكل 2-35) ويزداد إفراز الستيرولات المحايدة بشكل حاد مع تحريك LPL. كما يزيد من تصفية البروتين الدهني منخفض الكثافة عبر مسار الكوليسترول من أحواض الأنسجة. وينخفض معدل الهدم للبروتين الدهني عالي الكثافة. وتنخفض مستويات الفيبرينوجين، ويبدو أن مستويات منشط البلازمينوجين في الأنسجة تزداد. يثبط النياسين الليباز داخل الخلايا في الأنسجة الدهنية عبر الإشارات التي يتوسطها المستقبل، مما قد يقلل من إنتاج البروتين الدهني منخفض الكثافة عن طريق تقليل تدفق الأحماض الدهنية الحرة إلى الكبد.

الاستخدامات العلاجية والجرعات

عند الجمع مع مثبطات الراتينج و/أو الاختزال، يمكن أن يساهم النياسين في خفض نسبة الكوليسترول الضار في الدم بشكل أكبر. كما يُشار إلى هذه التركيبات في بعض حالات النخر الكلوي. في حالة فرط شحميات الدم المختلط الشديد، غالبًا ما ينتج النياسين انخفاضًا

ملحوظًا في الدهون الثلاثية، وهو التأثير الذي تعززه أحماض أوميغا 3 الدهنية البحرية. وهو مفيد في بعض المرضى الذين يعانون من فرط شحميات الدم المختلط وأولئك الذين يعانون من خلل بيتا ليبوبروتين الدم. من الواضح أن النياسين هو العامل الأكثر فعالية في العديد من المرضى Lp(a) لزيادة نسبة الكوليسترول الجيد ويقلل من نسبة

لعلاج فرط كوليسترول الدم العائلي المتغاير الزيغوت، عادة ما تكون هناك حاجة إلى 2-4 جرام من النياسين يوميًا؛ ولا ينبغي إعطاء أكثر من ذلك. أما بالنسبة للأنواع الأخرى من فرط كوليسترول الدم وفرط ثلاثي الجليسيريد في الدم، فغالبًا ما تكون الجرعة 15-35 جرام يوميًا كافية. يجب إعطاء النياسين البلوري بجرعات مقسمة مع الوجبات، بدءًا بـ 100 مجم مرتين أو ثلاث مرات يوميًا وزيادة الجرعة تدريجيًا. تتوفر العديد من مستحضرات النياسين ذات الإطلاق الممتد

سمية

يعاني معظم الأشخاص من توسع الأوعية الدموية الجلدية غير الضار والشعور بالدفء بعد كل جرعة عند بدء تناول النياسين أو زيادة الجرعة. إن تناول 81-325 مجم من الأسبرين قبل 30 دقيقة يخفف من هذا التأثير الذي يسببه البروستاجلاندين. عادة ما يحدث التسرع في الاستجابة للاحمرار في غضون بضعة أيام بجرعات تتراوح من 15 إلى 3 جرام يوميًا. يجب تحذير المرضى من توقع الاحمرار. وفهم أنه من الآثار الجانبية غير الضارة. تم الإبلاغ عن حكة وطفح جلدي وجفاف الجلد أو الأغشية المخاطية وداء السماك الأسود. يتطلب الأخير التوقف عن تناول النياسين بسبب ارتباطه بمقاومة الأنسولين. يعاني بعض المرضى من الغثيان وعدم الراحة في البطن يمكن للعديد منهم الاستمرار في تناول الدواء بجرعة مخفضة، مع مضادات الحموضة التي لا تحتوي على الألومنيوم. يجب تجنب النياسين في المرضى الذين يعانون من أمراض هضمية خطيرة

قد تحدث ارتفاعات عكسية في إنزيمات نقل الأمين تصل إلى ضعف المعدل الطبيعي، وعادة لا ترتبط بتسمم الكبد. ومع ذلك، يجب مراقبة وظائف الكبد عند بداية العلاج وعلى فترات زمنية مناسبة. نادرًا ما تحدث تسمم كبدي حقيقي، ويجب إيقاف الدواء. تم الإبلاغ عن ارتباط الخلل الشديد في وظائف الكبد، بما في ذلك النخر الحاد، باستخدام مستحضرات النياسين التي لا تحتاج إلى وصفة طبية والتي يتم إطلاقها بشكل مستمر. قد يضعف تحمل الكربوهيدرات بشكل معتدل، وخاصة في المرضى المصابين بالسمنة، وقد تزيد مقاومة الأنسولين. يحدث فرط حمض البوليك في بعض المرضى ويؤدي أحيانًا إلى النقرس. يمكن أن يحدث تضخم خلايا الدم الحمراء وعادة لا يكون مؤثرًا لوقف العلاج. يحدث نقص كبير في الصفائح الدموية نادرًا ويمكن عكسه. نادرًا ما يرتبط النياسين باضطرابات نظم القلب، وخاصة الأذيني، والوذمة البقعية، وكلاهما يتطلب وقف العلاج. يجب توجيه المرضى للإبلاغ عن عدم وضوح الرؤية عن بعد. قد يعمل النياسين على تعزيز تأثير الأدوية الخافضة لضغط الدم، مما يتطلب تعديل جرعاتها. وقد تم الإبلاغ عن عيوب خلقية في ذرية الحيوانات التي أعطيت جرعات عالية جدًا

BILE ACID-BINDING RESINS

المعزولة. وفي المرضى الذين يعانون أيضًا من ارتفاع LDL لا تفيد الكولستيبول والكولسترامين والكوليسيفلام إلا في حالات زيادة بشكل أكبر أثناء العلاج بالراتنجات VLDL مستوى الدهون الثلاثية، قد ترتفع مستويات

الكيمياء والحركية الدوائية

عوامل ربط الأحماض الصفراوية عبارة عن راتنجات تبادل كاتيونية بوليمرية كبيرة الحجم لا تذوب في الماء. وهي ترتبط بالأحماض الصفراوية في تجويف الأمعاء وتمنع إعادة امتصاصها. لا يتم امتصاص الراتنج نفسه آلية العمل

إن الأحماض الصفراوية، وهي نواتج أيض الكوليسترول، يتم إعادة امتصاصها بشكل طبيعي بكفاءة في الصائم واللفائفي (انظر الشكل ويزداد الإخراج حتى عشرة أضعاف عند إعطاء الراتنجات، مما يؤدي إلى زيادة تحويل الكوليسترول إلى أحماض صفراوية في (2-35) والذي يتم التحكم فيه عادةً عن طريق التغذية الراجعة السلبية بواسطة الأحماض الصفراوية. قد يؤدي α الكبد عبر هيدروكسيل 7 بواسطة الأحماض الصفراوية إلى زيادة متواضعة في الدهون الثلاثية في البلازما ولكنه قد يحسن أيضًا FXR انخفاض تنشيط مستقبل من عملية التمثيل الغذائي للجلوكوز لدى مرضى السكري. يرجع التأثير الأخير إلى زيادة إفراز ببتيد الجلوكاجون المشابه للإنكريتين 1 من. وخاصة في الكبد، LDL من البلازما عن زيادة تنظيم مستقبلات LDL أو LDL الأعماء، وبالتالي زيادة إفراز الأنسولين. ينتج زيادة امتصاص لذلك، فإن الراتنجات ليس لها تأثير في المرضى الذين يعانون من فرط كوليسترول الدم العائلي المتماثل الذين ليس لديهم مستقبلات عاملة ولكن قد تكون مفيدة في أولئك الذين لديهم بعض وظيفة المستقبل المتبقية وفي المرضى الذين يعانون من حالات متغايرة الزيوجت مجتمعة معيبة المستقبلات

الاستخدامات العلاجية والجرعات

تُستخدم الراتنجات في علاج المرضى الذين يعانون من ارتفاع الكوليسترول الأولي، حيث تنتج انخفاضًا بنسبة 20% تقريبًا في كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة عند الجرعة القصوى. إذا تم استخدام الراتنجات لعلاج ارتفاع الكوليسترول الضار في الأشخاص الذين يعانون من ارتفاع شحميات الدم المشترك، فقد تتسبب في زيادة الكوليسترول منخفض الكثافة جدًا، مما يتطلب إضافة عامل ثانٍ مثل الفايبريت أو النياسين. تُستخدم الراتنجات أيضًا بالاشتراك مع أدوية أخرى لتحقيق تأثير إضافي لخفض الكوليسترول في الدم (انظر أدناه). قد تكون مفيدة في تخفيف الحكة لدى المرضى الذين يعانون من ركود صفراوي وتراكم أملاح الصفراء. نظرًا لأن الراتنجات ترتبط بجليكوسيدات الديجيتاليس، فقد تكون مفيدة في سمية الديجيتاليس

يتوفر كولستيبول وكوليسترامين على شكل مستحضرات حبيبية. ويوصى بزيادة الجرعة تدريجيًا من 4 أو 5 جرامات يوميًا إلى 20 جرامًا يوميًا. وقد تكون هناك حاجة إلى جرعات إجمالية تتراوح من 30 إلى 32 جرامًا يوميًا للحصول على أقصى تأثير. والجرعة المعتادة للطفل هي 10 إلى 20 جرامًا يوميًا. وتُمزج الراتنجات الحبيبية مع العصير أو الماء وتترك لتتشرب لمدة دقيقة واحدة. يتوفر كولستيبول أيضًا في أقراص بوزن 1 جرام يجب بلعها كاملة، وبحد أقصى للجرعة 16 جرامًا يوميًا. يتوفر كوليسيفيلام في أقراص بوزن 625 ملجم وكتعليق (عبوات 1875 ملجم أو 3750 ملجم). والجرعة القصوى هي ستة أقراص أو 3750 ملجم كتعليق يوميًا. ويجب تناول الراتنجات على جرعتين أو ثلاث جرعات مع الوجبات

سمية

الشكاوى الشائعة هي الإمساك والانتفاخ، وعادة ما يتم تخفيفها عن طريق زيادة الألياف الغذائية. يجب تجنب الراتنجات في المرضى الذين يعانون من التهاب الرتج. يتم الإبلاغ أحياناً عن عدم الراحة في المعدة والإسهال. في المرضى الذين يعانون من أمراض الأمعاء أو ركود صفراوي، قد يحدث إسهال دهني. نادراً ما يحدث سوء امتصاص فيتامين ك، مما يؤدي إلى نقص بروثرومبين الدم. يجب قياس وقت البروثرومبين بشكل متكرر في المرضى الذين يتناولون الراتنجات ومضادات التخثر. تم الإبلاغ عن سوء امتصاص حمض الفوليك نادراً. كان زيادة تكوين حصوات المرارة، وخاصة في الأشخاص المصابين بالسمنة، من الآثار الجانبية المتوقعة ولكن نادراً ما يحدث في الممارسة.

قد يتأثر امتصاص بعض الأدوية، بما في ذلك تلك التي تحتوي على شحنة محايدة أو كاتيونية وكذلك الأنيونات، بسبب الراتنجات، وتشمل هذه الأدوية جليكوسيدات الديجيتاليس، والثيازيدات، والوارفارين، والتتراسيكلين، والثيروكسين، وأملاح الحديد والبرافاستاتين، والفلوفاستاتين، والإيزيتيميب، وحمض الفوليك، والفينيل بيوتازون، والأسبرين، وحمض الأسكوربيك، وغيرها. وبشكل عام، يجب إعطاء أدوية إضافية (باستثناء النياسين) قبل ساعة واحدة أو بعد ساعتين على الأقل من الراتنج لضمان الامتصاص الكافي. لا يرتبط كوليسيفيلام بالديجوكسين أو الوارفارين أو مثبطات الاختزال.

INHIBITORS OF INTESTINAL STEROL ABSORPTION

يعمل عقار إيزيتيميب على تثبيط امتصاص الفيتوستيرول والكوليسترول في الأمعاء. وعند إضافته إلى علاج الستاتينات، فإنه يوفر تأثيراً ويقلل بشكل أكبر من أبعاد اللويحات التصليبية LDL إضافياً، حيث يقلل مستويات

الكيمياء والحركية الدوائية

يتم امتصاص عقار إيزيتيميب بسهولة ويتحد في الأمعاء مع غلوكورونيد نشط، ويصل إلى مستويات الذروة في الدم في غضون 12-14 ساعة. ويمر بالدم عبر الكبد، ويبلغ نصف عمره 22 ساعة. ويخرج حوالي 80% من العقار في البراز. وتزداد تركيزاته في البلازما بشكل كبير عند تناوله مع الفايبرينات وتنخفض عند تناوله مع كولسترامين. وقد تقلل الراتنجات الأخرى أيضاً من امتصاصه. ولا توجد تفاعلات كبيرة مع الوارفارين أو الديجوكسين.

آلية العمل

يعمل عقار إيزيتيميب على تثبيط امتصاص الكوليسترول والفيتوستيرولات في الأمعاء بشكل انتقائي. ويستهدف هذا العقار بروتين وهو فعال في غياب الكوليسترول الغذائي لأنه يمنع أيضاً إعادة امتصاص الكوليسترول المفرز في الصفراء NPC1L1 النقل

الاستخدامات العلاجية والجرعات

يتم استخدام جرعة يومية مقدارها 10 ملغ. يبلغ متوسط الانخفاض في كولسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة باستخدام إيزيتيميب وحده في المرضى الذين يعانون من ارتفاع كولسترول الدم الأولي حوالي 18%، مع زيادة طفيفة في كولسترول البروتين

الدهني عالي الكثافة. إنه الدواء المفضل للمرضى الذين يعانون من فيتوستيرول الدم. يعمل إيزيتيميب بشكل تآزري مع مثبطات الريدوكتاز، مما ينتج عنه انخفاضات تصل إلى 25% في كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة بما يتجاوز ما تم تحقيقه باستخدام مثبط الريدوكتاز وحده.

سمية

لا يبدو أن عقار إيزيتيميب يشكل ركيزة لإنزيمات السيستوكروم بي 450. وتكشف التجربة حتى الآن عن انخفاض معدل حدوث اختلال وظائف الكبد القابل للعكس مع زيادة طفيفة في معدل حدوثه عند إعطائه مع مثبط الاختزال. كما تم الإبلاغ عن التهاب العضلات بشكل نادر.

INHIBITION OF MICROSOMAL TRIGLYCERIDE TRANSFER PROTEIN

الناشئ في الكبد، وإلى VLDL دورًا أساسيًا في إضافة الدهون الثلاثية إلى (MTP) يلعب بروتين نقل الدهون الثلاثية الميكروسومي لوميتابيد، ولكنه، MTP في البلازما. يتوفر مثبط LDL وبالتالي تراكم VLDL الكيلوميكرونات في الأمعاء. يؤدي تثبيطه إلى تقليل إفراز متمائل الزيجوت. يتسبب في تراكم الدهون الثلاثية في الكبد لدى بعض الأفراد. يمكن أن FH يقتصر على المرضى الذين يعانون من تحدث ارتفاعات في الترانساميناسات. يجب على المرضى الحفاظ على نظام غذائي منخفض الدهون لتجنب الإسهال الدهني ويجب عليهم اتخاذ خطوات لتقليل نقص العناصر الغذائية الأساسية القابلة للدوبان في الدهون. يتم إعطاء لوميتابيد عن طريق الفم بجرعات متزايدة تدريجيًا من 5 إلى 60 مجم مرة واحدة يوميًا بعد ساعتين من وجبة العشاء. لا ينبغي إعطاء أكثر من 30 مجم مع (REMS) يتوفر فقط من خلال برنامج تقييم المخاطر المعقدة واستراتيجية التخفيف. A4 مثبط 3

PCSK9 INHIBITION

بعد ملاحظة أن الطفرات التي تؤدي إلى (PCSK9) وقد جاء تطوير مثبطات بروتين كونفيرتاز سوبتيليزين/كيكسين من النوع 9 فقدان الوظيفة تؤدي إلى مستويات منخفضة للغاية من البروتين الدهني منخفض الكثافة وعدم وجود أي أمراض واضحة

الحركية الدوائية وطريقة العمل

على سطح الخلية الكبدية، ويوصله إلى التدمير في الليزوزوم (انظر الشكل 35-2). يعتمد LDL بمستقبل PCSK9 يرتبط بروتين بواسطة ناظر PCSK9 الارتباط على بروتيوجليكان كبريتات الهيباران، مما يوفر مكانًا محتملاً لتثبيط الجزينات الصغيرة لنشاط مما يسمح، LDL التفاعل مع مستقبل (alirocumab و evolocumab) PCSK9 الهيباران. تمنع الأجسام المضادة البشرية ل تصل إلى 70% بأعلى الجرعات باستخدام هذه العوامل. يتم تقليل LDL للمستقبل بالعودة إلى سطح الخلية. تم تحقيق انخفاضات % بنحو 25 (a) Lp وتنخفض مستويات، apo B100 الدهون الثلاثية و

الاستخدامات العلاجية والجرعات

يقتصر استخدام هذه العوامل على المرضى الذين يعانون من ارتفاع الكوليسترول العائلي أو أمراض القلب والأوعية الدموية التصلبية السريرية والذين يحتاجون إلى خفض إضافي لمستويات الكوليسترول الضار. وقد وثقت بيانات النتائج انخفاضًا كبيرًا في مستويات الكوليسترول الضار، وأمراض الشرايين التاجية والأوعية الدموية الدماغية. يتم إعطاؤها بمفردها، أو مع الستاتين، وحمض بيمبيدويك و/أو إيزيتيميب إذا لزم الأمر للوصول إلى هدف الكوليسترول الضار لدى المريض.

يتم إعطاء كلا العقارين عن طريق الحقن تحت الجلد. يتم إعطاء عقار إيفولوكوماب بجرعة 140 مجم كل 14 يومًا أو 420 مجم شهريًا. يتم إعطاء عقار أليروكوماب بجرعة 75 أو 150 مجم كل 14 يومًا أو 300 مجم شهريًا.

سمية

نادرًا ما حدثت تفاعلات فرط الحساسية. كما لوحظت تفاعلات موضعية في موقع الحقن، بالإضافة إلى أعراض الجهاز التنفسي العلوي وأعراض تشبه أعراض الأنفلونزا.

PCSK9 RNAi مثبط

صغير الحجم تمت الموافقة عليه الآن، يقلل من مستويات الكوليسترول منخفض الكثافة RNA إن عقار إنكليسيران، وهو عبارة عن في البلازما. يتم إعطاؤه مرتين سنويًا PCSK9 بنحو 50% ويقلل مستويات

ATP CITRATE LYASE INHIBITION

حمض بيمبيدويك، وهو مثبط فموي لإنزيم سيترات الأدينوزين ثلاثي الفوسفات، يثبط تخليق الكوليسترول في الكبد في مسار اختزال بشكل إضافي عند إعطائه مع LDL في موقع قريب من موقع الستاتينات. وهو يعمل بمفرده، ويساهم في تقليل تخليق HMGCoA الستاتينات. ولأن نشاطه يقتصر على الكبد، فمن غير المتوقع أن يسبب اعتلال عضلي. وتشمل الآثار الجانبية المحتملة ارتفاع حمض البوليك وتمزق الأوتار.

ANGIPOIETIN-LIKE-3 INHIBITOR

يرتبط الجسم المضاد الأحادي النسيلة، إيفيناكوماب، بإنزيم أنجيوبويتين لايك 3، وهو مثبط لليبوبروتين ليباز والليبياز البطني ويقتصر استخدامه على المرضى المصابين بفرط كوليسترول الدم العائلي المتماثل، حيث يقلل من مستويات الكوليسترول الضار بنسبة 49% إضافية في المتوسط عند إضافته إلى علاجات أخرى لهذا المرض.

AGENTS UNDER DEVELOPMENT

Lp(a) مثبطات الأوليجونوكليوتيدات المضادة للجين

وعبء الدهون المؤكسدة الذي يحمله باستخدام أوليجونوكليوتيد مضاد Lp(a) يتم تحقيق انخفاض كبير في جرعة البروتين الدهني إلى تقليل التنشيط الالتهابي للخلايا الوحيدة المنتشرة. لم يتم ملاحظة سوى عدد قليل جدًا لـ Lp(a) للحس (بيلاكارسين). يؤدي تقليل Lp(a) يستهدف siRNA من الآثار الجانبية حتى الآن. التجارب السريرية مستمرة. كما يتم تطوير مضاد للحس آخر و

Apo CIII مثبط أوليجونوكليوتيد مضاد للجين

في الاتحاد الأوروبي ولكن ليس في الولايات المتحدة الأمريكية. وهو يعمل على (volanesorsen) تمت الموافقة على هذا العقار خفض مستويات الدهون الثلاثية المرتفعة للغاية لدى المرضى المصابين بمتلازمة الكيلوميكرونيميا العائلية بشكل ملحوظ. كما لوحظ نقص الصفائح الدموية لدى بعض المرضى.

CETP مثبط

الكبيرة HDL الناضجة وتقليل نقل إسترات الكوليسترول إلى الكبد. لا يؤدي تراكم جزيئات HDL إلى تراكم جزيئات CETP يؤدي تثبيط إلى التأثير الوقائي للقلب المتوقع. حتى الآن لم تتم الموافقة على أي دواء من هذه الفئة

TREATMENT WITH DRUG COMBINATIONS

مرتفعة، وعندما لا تكون مستويات أي منهما عند المستوى VLDL و LDL يُعد العلاج الدوائي المركب مفيدًا عندما تكون مستويات المستهدف باستخدام عامل واحد. يجب استخدام أقل الجرعات الفعالة في العلاج المركب ومراقبة المريض عن كثب بحثًا عن أدلة على السمية. في التركيبات التي تحتوي على الراتنجات، يجب فصل العامل الآخر (باستثناء النياسين) مؤقتًا لضمان الامتصاص

MARY Drugs Used in Dyslipidemia

Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
STATINS				
<ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin 	Inhibit HMG-CoA reductase	Reduce cholesterol synthesis and up-regulate low-density lipoprotein (LDL) receptors on hepatocytes • modest reduction in triglycerides	Elevated LDL • atherosclerotic vascular disease (primary and secondary prevention) • acute coronary syndromes	Oral • duration 12–24 h • <i>Toxicity</i> : Myopathy, hepatic dysfunction • <i>Interactions</i> : CYP-dependent metabolism (3A4, 2C9) interacts with CYP inhibitors/competitors
<ul style="list-style-type: none"> • Fluvastatin, pravastatin, lovastatin: <i>Similar but somewhat less efficacious</i> 				
FIBRATES				
<ul style="list-style-type: none"> • Fenofibrate, gemfibrozil 	Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR- α) agonists	Decrease secretion of very-low-density lipoproteins (VLDL) • increase lipoprotein lipase activity • increase high-density lipoproteins (HDL)	Hypertriglyceridemia	Oral • duration 3–24 h • <i>Toxicity</i> : Low incidence of myopathy, hepatic dysfunction
BILE ACID SEQUESTRANTS				
<ul style="list-style-type: none"> • Colestipol 	Binds bile acids in gut • prevents reabsorption • increases cholesterol catabolism • up-regulates LDL receptors	Decreases LDL	Elevated LDL, digitalis toxicity, pruritus	Oral • taken with meals • not absorbed • <i>Toxicity</i> : Constipation, bloating • interferes with absorption of some drugs and vitamins
<ul style="list-style-type: none"> • Cholestyramine, colesevelam: <i>Similar to colestipol</i> 				
STEROL ABSORPTION INHIBITOR				
<ul style="list-style-type: none"> • Ezetimibe 	Blocks sterol transporter NPC1L1 in intestine brush border	Inhibits reabsorption of cholesterol excreted in bile • decreases LDL and phytosterols	Elevated LDL, phytosterolemia	Oral • duration 24 h • <i>Toxicity</i> : Low incidence of hepatic dysfunction, myositis
NIACIN				
	Decreases catabolism of apo AI • reduces VLDL secretion from liver	Increases HDL • decreases lipoprotein(a) [Lp(a)], LDL	Elevated VLDL, Lp(a)	Oral • large doses • <i>Toxicity</i> : Gastric irritation, flushing, low incidence of hepatic toxicity • may reduce glucose tolerance, may induce elevated uric acid, thrombocytopenia Rarely macular edema
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Extended-release niacin: Similar to regular niacin</i> 				
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Sustained-release niacin (not the same as extended-release product): hepatic toxicity more likely</i> 				

PCSK9 HUMANIZED MONOCLONAL ANTIBODIES				
• Evolocumab	Complexes PCSK9	Inhibits catabolism of LDL receptor	Familial hypercholesterolemia • incomplete response to other drug therapy	Parenteral • Toxicity: injection site reactions, Uncommon nasopharyngitis, flu-like symptoms, rarely myalgia
• Alirocumab: Similar to evolocumab				
• Bempedoic Acid	Inhibits cholesterol biosynthesis in liver	Reduces cholesterol synthesis, upregulates LDL receptors	Elevated LDL	Oral • duration 20 h; Toxicity: hyperuricemia, tendon rupture

الجدول أ-2

وان كيو وآخرون: استهلاك الخضروات من نبات الثوم والصحة: مراجعة شاملة للتحليل التلوي للنتائج الصحية المتعددة. مجلة علوم الغذاء والتغذية 2019؛ 7:2451



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	TRADE NAMES
Alirocumab	Praluent
Atorvastatin	Generic, Lipitor
Bempedoic acid	Nexletol
Cholestyramine	Generic, Prevalite, Questran
Colesevelam	Welchol
Colestipol	Generic, Colestid
Evolocumab	Repatha
Evinacumab	Evkeeza
Ezetimibe	Generic, Zetia
Fenofibrate	Generic, Antara, Lofibra, Tricor
Fluvastatin	Generic, Lescol, Lescol XL
Gemfibrozil	Generic, Lopid
Inclisiran	Leqvio
Lomitapide	Juxtapid

إجابة دراسة الحالة

كل منهما يساهم في خطر VLDL و LDL مع ارتفاع (FCH) من المرجح أن يكون تشخيصها هو فرط شحميات الدم العائلي المشترك الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، وكذلك السمنة ومرض السكري. ومن المرجح أنها تعاني أيضًا من تدهن الكبد بناءً على خصائص متلازمة التمثيل الغذائي. ونظرًا للأدلة على مرض الشريان التاجي البنيوي المبكر (ارتفاع درجة الكالسيوم) ALT ارتفاع المستهدف لديها هو في نطاق 50 مجم LDL ومرض الشريان التاجي المبكر لدى والدها، فإن HDL لديها، وانخفاض FCH وتشخيص لديها 58، وكانت الدهون الثلاثية LDL 305 ديسيلتر. اختارت إضافة إيزيتيميب بدلاً من زيادة جرعة الستاتين. بعد شهرين، كان / مجم / ديسيلتر. بعد 49 HDL و 53 LDL مجم / ديسيلتر. تمت إضافة فينوفايبرات، مما أدى بعد 3 أشهر إلى دهون ثلاثية 95، و مجم / ديسيلتر. لقد أدى استمرارها في اتباع نظام غذائي وممارسة الرياضة LDL 54 أربعة أشهر، أصبحت الدهون الثلاثية لديها 92 و خفض الوزن إلى خفض مستوى الهيموجلوبين السكري لديها إلى 56 وأصبح مستوى إنزيم ألانين أمينو ترانسفيراز طبيعيًا. وإذا ارتفع مستوى الهيموجلوبين السكري لديها، فيجب التفكير في تناول الميتفورمين. وسوف تتوقف عن تناول الفايبريت وتراقب مستوى الدهون الثلاثية لديها.

. وترد التوصيات الحالية بشأن التحصين الروتيني النشط للأطفال في الجدول أ-2.

Lovastatin	Generic, Altoprev, Mevacor
Niacin, nicotinic acid, vitamin B3	Generic only
Omega-3 fatty acids–marine	Lovaza, Vascepa
Pitavastatin	Livalo
Pravastatin	Generic, Pravachol
Rosuvastatin	Generic, Crestor
Simvastatin	Generic, Zocor
COMBINATION TABLETS	
Ezetimibe/simvastatin	Vytorin
Bempedoic acid/ezetimibe	Nexlizet
Rosuvastatin/ezetimibe	Roszet

REFERENCES

ARISE. بيرتون بي كيه وآخرون: سيبيليياز ألفا في الأطفال والبالغين المصابين بنقص الليباز الحمضي الليوزومي. النتائج النهائية لدراسة مجلة طب الكبد 2022؛76:587.

كاي تي وآخرون: الارتباطات بين الستاتينات والأحداث السلبية في الوقاية الأولية من أمراض القلب والأوعية الدموية: مراجعة منهجية مع التحليل التلوي الثنائي والشبكي والجرعة والاستجابة لها. مؤثر كتلة الجسم 2021؛14: 374

بيان علمي من الجمعية الوطنية للأطباء حول عدم تحمل الستاتينات: تعريف جديد واعتبارات رئيسية للحد: Cheeley MK et al: J Clin Lipidol 2020؛16:361. لدى المرضى الذين لا يتحملون الستاتينات ASVD من مخاطر الإصابة بـ

فوائد إيثيل إيكوسابنت في تعزيز الحد من مخاطر القلب والأوعية الدموية المتبقية: مراجعة للنتائج الرئيسية من: Gaba P et al: REDUCEIT. J Clin Lipidol 2022؛16:389. [PubMed: 35773147]

جينسري وآخرون: فعالية إيفولوكوماب على النتائج القلبية الوعائية لدى المرضى الذين يعانون من احتشاءات عضلة القلب الأخيرة
[PubMed: 32432684]. JAMA Cardiol 20205:952. تحليل ثانوي محدد مسبقاً من تجربة فورييه

جينسبيرج إتش وآخرون: البروتينات الدهنية الغنية بالدهون الثلاثية وبقاياها: رؤى استقلابية ودورها في أمراض القلب والأوعية
الدموية التصلبية والاستراتيجيات العلاجية الناشئة - بيان إجماع للجمعية الأوروبية لتصلب الشرايين. مجلة القلب الأوروبية 2021؛
42: 4791. [PubMed: 34472586]

جراهام دي إف، رال إف: إدارة ارتفاع الكوليسترول العائلي أثناء الحمل
Curr Opin Lipidol 202132:370. [PubMed: 34619689]

جوبر كيه وآخرون: الستاتينات وارتفاع خطر الإصابة بمرض السكري: معدل الإصابة والآليات المقترحة والتأثير السريري. مجلة
[PubMed: 32947479]. كارديول ريف 2021؛ 29: 314

هاردي جيه وآخرون: مراجعة نقدية لفعالية وسلامة عقار إنكليسيران. المجلة الأمريكية لأدوية القلب والأوعية الدموية 2021؛ 21
629. [PubMed: 33954930]

ترتبط المستويات المنخفضة من كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة بانخفاض انتشار الورم الليفي: Hashimoto T et al:
العضلي الرقيق في المرضى الذين عولجوا بالستاتين والذين يعانون من مرض الشريان التاجي
[PubMed: 34924352]. J Clin Lipidol 2022104 :16

الارتباط بين استخدام الستاتينات في السابق ونتائج المرض الشديد في مرض كوفيد-19: دراسة بأثر رجعي مع مطابقة: Lohia P et al:
J Clin Lipidol 2021451 :15. [PubMed: 33726984]. درجة الميل

ماهر إل وآخرون: المائدة المستديرة: مجموعة بحثية عالمية حول البروتين الدهني (أ). مجلة الليبيدول السريرية 2021؛ 15: 387
[PubMed: 34144765]

الستاتينات لعلاج أمراض الكبد المزمنة: Marrache MK, Rockkey DC:
Curr Opin Gastroenterol 202137:200. [PubMed: 33654016]

Arterioscler. نيومان سي بي وآخرون: سلامة الستاتين والأحداث الضارة المرتبطة به: بيان علمي من جمعية القلب الأمريكية
Thromb Vasc Biol 201939؛:e38. [PubMed: 30580575]

باستوري دي وآخرون: سلامة الستاتين في الكبد في مرض الكبد الدهني غير الكحولي، مراجعة منهجية وتحليل تلوي. مجلة الصيدلة
البريطانية 2022؛441:88.

سانزكوستا بي إي، سافير جيه إل: العلاج الخافض للدهون والسكتة الدماغية النزفية: تحليل تلوي مقارنة للستاتينات ومثبطات
السكتة الدماغية PCSK9. [PubMed: 34154390] 202152:3142؛.

شوارتز جي جي وآخرون: الكفاءة السريرية وسلامة عقار أليروكوماب بعد الإصابة بمتلازمة الشريان التاجي الحادة وفقاً لمستوى
ODYSSEY OUTCOMES. Circulation الكوليسترول البروتيني الدهني منخفض الكثافة المحقق: تحليل مقارنة لنتائج دراسة
20211109 :143 ؛. [PubMed: 33438437]

Susekov AV et al: حمض بيمبيدويك في علاج المرضى الذين يعانون من خلل شحميات الدم وعدم تحمل الستاتينات
Cardiovasc Drugs Ther 202135:841؛. [PubMed:
33502687]

Curr Opin Lipidol. تومسون جي آر: استخدام فصل الدم في عصر العلاجات الجديدة لفرط كوليسترول الدم العائلي
202132:363؛. [PubMed: 34561311]

Warden BA, Duell PB: Inclisiran: عامل جديد لخفض البروتينات الدهنية المحتوية على البروتين الدهني B: J Cardiovasc
Pharmacol 202178:157؛.

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 36: الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية، الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض

الأدوية والمسكنات غير الأفيونية والأدوية المستخدمة في النقرس

ت. كيفن كافاجا؛ سناء أنور؛ دانيال إي فورست

CASE STUDY

دراسة الحالة

رجل يبلغ من العمر 48 عامًا يشكو من تصلب معصميه وركبتيه في الصباح وألم في هذه المفاصل عند ممارسة الرياضة. عند الفحص البدني، كانت المفاصل منتفخة قليلاً. بقية الفحص غير ملحوظة. كانت نتائج المختبر سلبية أيضًا باستثناء فقر الدم الطفيف ومعدل ترسيب كريات الدم الحمراء المرتفع وعامل الروماتويد الإيجابي. مع تشخيص التهاب المفاصل الروماتويدي، بدأ في نظام نابروكسين مجم مرتين يوميًا (مرتين). بعد أسبوع واحد، تتم زيادة الجرعة إلى 440 مجم مرتين يوميًا. تقل أعراضه بهذه الجرعة، لكنه 220 يشكو من حرقة معدة شديدة لا يمكن السيطرة عليها بمضادات الحموضة. ثم يتم تحويله إلى سيليكوكسيب، 200 مجم مرتين يوميًا، وبهذه الجرعة تزول أعراض المفاصل وحرقة المعدة. بعد عامين، يعود بأعراض متزايدة في المفاصل. أصبحت يده ومعصماه ومرفقاه وقدماه وركبته الآن مصابة وتبدو منتفخة ودافئة وحساسة. يتم إعطاؤه الميثوتركسيت عن طريق الفم أسبوعيًا ويقل مرضه بنحو 20%، لكنه لا يزال يعاني من آلام وتورم المفاصل المتعددة وتيبس الصباح الذي يستمر لمدة ساعتين. ما الخيارات العلاجية التي يجب أخذها في الاعتبار في هذا الوقت؟ ما هي المضاعفات المحتملة؟

الاختصارات

THE IMMUNE RESPONSE

AS	Ankylosing spondylitis
CAPS	Cryopyrin-associated periodic syndrome
COX	Cyclooxygenase
DMS/PMS	Dermatomyositis/polymyositis
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
GPA	Granulomatous polyangiitis
I L	Interleukin
JAK	Janus kinase
J I A	Juvenile idiopathic arthritis
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
O A	Osteoarthritis
PsA	Psoriatic arthritis
PJIA	Polyarticular juvenile idiopathic arthritis
R A	Rheumatoid arthritis
SJIA	Systemic juvenile idiopathic arthritis
SLE	Systemic lupus erythematosus
SSC	Systemic sclerosis
TNF	Tumor necrosis factor

تحدث الاستجابة المناعية عندما يتم تنشيط الخلايا ذات الكفاءة المناعية استجابة للكائنات الغريبة أو المواد المستضدية التي يتم إطلاقها أثناء الاستجابة الالتهابية الحادة أو المزمنة. يتضمن الالتهاب المزمن إطلاق الإيكوسانويدات، والليبيوكسينات والليكوترينات، والعديد من السيتوكينات والكيموكينات، وتفاعل معقد للغاية بين الخلايا النشطة مناعياً بما في ذلك الخلايا الحمضية، والعدلات، والخلايا الشجرية، والخلايا الليمفاوية ومجموعاتها الفرعية، والبلعميات. يتم توضيح هذه بمزيد من التفصيل في الفصلين 18 و55.

تنشأ مجموعة كاملة من أمراض المناعة الذاتية (على سبيل المثال، التهاب المفاصل الروماتويدي، والتهاب الأوعية الدموية، والذئبة الحمامية الجهازية) والحالات الالتهابية (على سبيل المثال، النقرس) من التشوهات في هذه السلسلة

إن الضرر الخلوي المرتبط بالتهاب يؤثر على أغشية الخلايا لإطلاق إنزيمات الليزوزوم في الكريات البيضاء؛ ثم يتحرر حمض الأراكيدونيك من المركبات الأولية، ويتم تصنيع العديد من الإيكوسانويدات (انظر الفصل 18). ينتج مسار ليپوكسجيناز في استقلاب الأراكيدونات اللوكوترينات، التي لها تأثير كيميائي قوي على الخلايا الحمضية والعدلات والبلعميات وتعزز انقباض القصبات الهوائية والتغيرات في نفاذية الأوعية الدموية. أثناء الالتهاب، يؤدي تحفيز أغشية العدلات إلى إنتاج الجذور الحرة المشتقة من الأكسجين وجزيئات تفاعلية أخرى مثل بيروكسيد الهيدروجين والجذور الهيدروكسيلية. يؤدي تفاعل هذه المواد مع حمض الأراكيدونيك إلى توليد مواد كيميائية، وبالتالي إدامة العملية الالتهابية

THERAPEUTIC STRATEGIES

يتضمن علاج المرضى المصابين بالتهاب هدفين رئيسيين: الأول هو تخفيف الأعراض والحفاظ على الوظيفة، والتي عادة ما تكون الشكاوى الرئيسية المستمرة للمريض. لتحقيق هذا الهدف الأول، هناك حاجة إلى كل من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية والأدوية، لتحقيق الهدف الثاني، من المرغوب فيه إبطاء أو إيقاف عمليات تلف الأنسجة. لتحقيق الهدف الثاني. (DMARDs) المعدلة للمرض تعد الأدوية المعدلة للمرض ضرورية للغاية

لمراقبة تأثيرات هذه الأدوية في التهاب المفاصل الروماتويدي، الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب الأوعية الدموية، التهاب المفاصل الروماتويدي عند الأطفال، متلازمة ما قبل الحيض/متلازمة التعب المزمن، التهاب المفاصل الروماتويدي، مستضد البروستات النووي، النقرس، إلخ، تم تطوير مؤشرات مجمعة متعددة ومثبتة ويتم استخدامها لتحديد الاستجابة. تشمل الأمثلة درجة نشاط K (SLEDAI2K) في التهاب المفاصل الروماتويدي، ومؤشر نشاط مرض الذئبة الحمامية الجهازية 2 (DAS28) المرض في 28 مفصلاً في التهاب الفقار اللاصق، إلخ. غالبًا ما تجمع هذه (ASDAS) في الذئبة الحمامية الجهازية، درجة نشاط مرض التهاب الفقار اللاصق المؤشرات بين مقاييس ألم المفاصل والعضلات وتورمها واستجابة المريض وبيانات المختبر

NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDs)

تتمتع الساليسيلات والعوامل المماثلة الأخرى المستخدمة في علاج الأمراض الروماتيزمية بالقدرة على قمع علامات وأعراض الالتهاب بما في ذلك الألم. كما تمارس هذه الأدوية تأثيرات خافضة للحرارة

نظرًا لأن الأسبرين، وهو الدواء الأصلي المضاد للالتهابات غير الستيرويدية، له عدد من الآثار السلبية، فقد تم تطوير العديد من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى لتحسين فعالية الأسبرين وتقليل سميته

الكيمياء والحركية الدوائية

تُصنَّف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في عدة فئات كيميائية، كما هو موضح في الشكل 1-36. ويؤدي هذا التنوع الكيميائي إلى مجموعة واسعة من الخصائص الحركية الدوائية (الجدول 1-36). وعلى الرغم من وجود العديد من الاختلافات في حركية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، إلا أنها تشترك في بعض الخصائص العامة. فجميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، باستثناء واحد عبارة عن أحماض عضوية ضعيفة كما هو موضح؛ والاستثناء، وهو النابوميون، هو دواء أولي كيتوني يتم استقلابه إلى الدواء النشط الحمضي.

الجدول 1-36

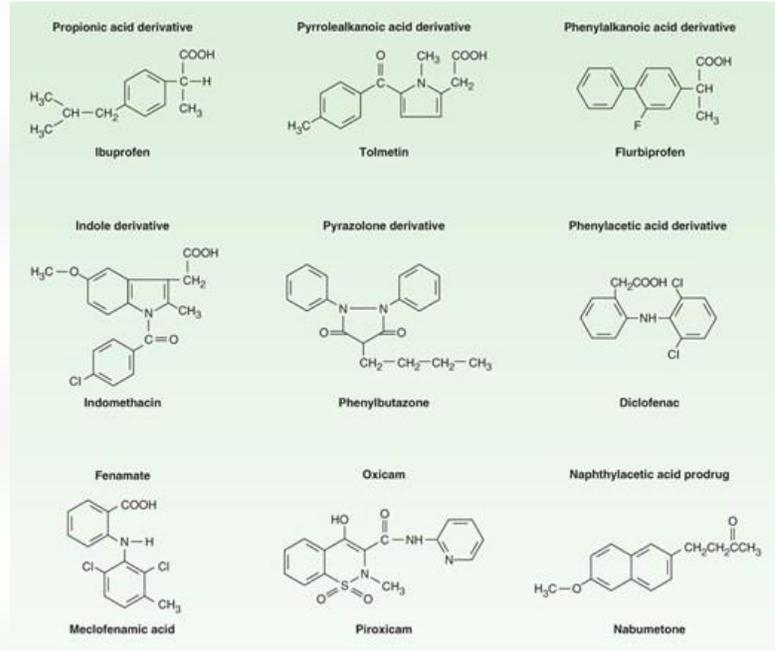
الخصائص الدوائية لبعض الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية

Drug	Half-Life (hours)	CYP Metabolism	Recommended Anti-inflammatory Dosage
Aspirin ⁴⁴	0.25	Yes ^a	1200–1500 mg tid
Salicylic Acid ⁴⁵	1.9–12	Yes ^{b,c,d,e,f,g}	See footnote ²
Celecoxib	11.2	Yes ^{c,b}	100–200 mg bid
Diclofenac	1.9–2.3	Yes ^{b,c,g}	50–75 mg bid
Diflunisal	8–12	No	250–500 mg bid
Etodolac	6.4	No	300–500 mg bid
Flurbiprofen	3.8	Yes ^c	300 mg tid
Ibuprofen	2	Yes ^c	600 mg qid
Indomethacin	4–5	Yes ⁱ	25–50 mg tid
Ketoprofen	2.1 ± 1.2	No	75 mg tid
Meloxicam	20	Yes ^{c,g}	7.5–15 mg qd
Nabumetone ⁴⁶	22.5–29.8	Yes ^j	1000–2000 mg qd
Naproxen	12–17	Yes ^{c,j}	375–750 mg bid
Oxaprozin	54.9	No	1200–1800 mg qd
Piroxicam	50	Yes ^c	20 mg qd
Sulindac ⁴⁷	16.4	Yes	150–200 mg bid
Tolmetin	1–2	No	200–600 mg tid

الدفع مرتين يوميًا؛ والثلاثة ثلاث مرات يوميًا؛ والربع يوم مرة واحدة يوميًا؛ والربع يوم أربع مرات يوميًا

الشكل 1-36

البنية الكيميائية لبعض مضادات الالتهاب غير الستيرويدية



Source: Todd W. Vanderah;
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

إن معظم هذه الأدوية يتم امتصاصها بشكل جيد، ولا يغير الطعام من توافرها الحيوي بشكل كبير. إن معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية يتم استقلابها بشكل كبير، بعضها من خلال آليات المرحلة الأولى تليها آليات المرحلة الثانية وبعضها الآخر من خلال الجلوكورونيد المباشر (المرحلة الثانية) وحدها. يتم استقلاب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، إلى حد كبير، عن طريق عائلات CYP3A أو CYP2C في الكبد (انظر الفصل 4). في حين أن الإخراج الكلوي هو الطريق الأكثر أهمية للإزالة النهائية P450 من إنزيمات CYP2C أو CYP3A

⁴⁴ **Aspirin** is rapidly hydrolyzed to salicylic acid and is undetectable 1–2 hours after dosing.

⁴⁵ Major anti-inflammatory metabolite of **aspirin**; $t_{1/2}$ is dose-dependent.

⁴⁶ **Nabumetone** is a prodrug; half-life, protein binding, T_{max} , clearance, and urinary excretion are for its active metabolite, 6MNA.

⁴⁷ **Sulindac** is a prodrug; half-life, protein binding, T_{max} , and urinary excretion are for its active sulfide metabolite.

^aCYP2C19 inducer; ^bCYP2C8 substrate; ^cCYP2C9 substrate; ^dCYP2C19 substrate; ^eCYP2D6 substrate; ^fCYP2E1 substrate; ^gCYP3A4 substrate;

^hCYP2D6 inhibitor; ⁱCYP2C19 inhibitor; ^jCYP1A2 substrate; ^kCYP1A1 inducer.

، فإن جميعها تقريبًا تخضع لدرجات متفاوتة من الإخراج الصفراوي وإعادة الامتصاص (الدورة الدموية المعوية الكبدية). في الواقع ترتبط درجة تهيج الجهاز الهضمي السفلي بكمية الدورة الدموية المعوية الكبدية. معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية مرتبطة بالبروتين بدرجة عالية (حوالي 98٪)، وعادة ما تكون مرتبطة بالألبومين. معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (على سبيل المثال، ايبوبروفين، كيتوبروفين) هي عبارة عن مخاليط راسيمي، في حين يتم توفير واحد، نابروكسين، على شكل إنانتيومير واحد وعدد قليل منها ليس لديه مركز كيرالي (على سبيل المثال، ديكلوفيناك)

يمكن العثور على جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في السائل الزليلي بعد تناول جرعات متكررة. تبقى الأدوية ذات نصف العمر القصير في المفاصل لفترة أطول مما يمكن توقعه من نصف عمرها في المصل، في حين تختفي الأدوية ذات نصف العمر الأطول من السائل الزليلي بمعدل متناسب مع نصف عمرها في المصل.

الديناميكية الدوائية

إن النشاط المضاد للالتهابات الناتج عن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية يتم بشكل رئيسي من خلال تثبيط تخليق البروستاجلاندين (الشكل 2-36). كما أن العديد من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لها آليات عمل إضافية محتملة، بما في ذلك وانخفاض إنتاج الجذور الحرة والأكسيد الفائق، والتدخل في الأحداث داخل الخلايا التي، IL1 تثبيط التاكسي الكيميائي، وخفض إنتاج في الصفائح الدموية بشكل لا رجعة فيه، في حين أن مضادات COX يتوسطها الكالسيوم. إن الأسبرين يعمل على أسيتلة وحجب هي. مثبطات قابلة للعكس COX الالتهاب غير الستيرويدية غير الانتقائية ل

الشكل 2-36

الوسائط البروستانويدية المشتقة من حمض الأراكيدونيك ومواقع عمل الدواء. حمض أسيتيل الساليسيليك (الأسبرين)؛ الليكوترين؛ الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية.

متغيرة وغير كاملة بالنسبة لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية القديمة، ولكن تم تصنيع أدوية COX2 مقابل COX1 إن الانتقائية ل الانتقائية على وظيفة الصفائح الدموية عند جرعاتها المعتادة. إن فعالية COX2 الانتقائية في المختبر. لا تؤثر مثبطات COX2 مثبطة ل في الجسم الحي تساوي فعالية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية القديمة، في حين قد تتحسن سلامة COX2 الأدوية الانتقائية ل. الانتقائية من حدوث الوذمة وارتفاع ضغط الدم وربما احتشاء عضلة القلب COX2 الجهاز الهضمي. من ناحية أخرى، تزيد مثبطات

إن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية تقلل من حساسية الأوعية الدموية للبراديكينين والهيستامين، وتؤثر على إنتاج الليمفوكين من الخلايا الليمفاوية التائية، وتعكس توسع الأوعية الدموية الناجم عن الالتهاب. وبدرجات متفاوتة، فإن جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الحديثة مسكنة للألم ومضادة للالتهابات وخافضة للحرارة، وجميعها (باستثناء العوامل الانتقائية ل والساليسيلات غير الأسيتيل) تمنع تراكم الصفائح الدموية. إن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية كلها مهيجات للمعدة ويمكن أن ترتبط بقرحة الجهاز الهضمي والتزيف أيضًا، على الرغم من أن العوامل الحديثة تميل كمجموعة إلى التسبب في تهيج الجهاز الهضمي أقل من الأسبرين. إن السمية الكلوية، التي تم الإبلاغ عنها لجميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، ترجع جزئيًا إلى التدخل في

التنظيم الذاتي لتدفق الدم الكلوي، والذي يتم تعديله بواسطة البروستاجلاندين. يمكن أن تحدث السمية الكبدية أيضًا مع أي مضاد للالتهابات غير الستيرويدية.

ورغم أن هذه الأدوية تعمل على تثبيط الالتهابات بفعالية، إلا أنه لا يوجد دليل على أنها. على النقيض من الأدوية مثل الميثوتركسيت والأدوية البيولوجية وغيرها من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة لمرض الروماتيزم. تغير مسار أي اضطراب يصيب المفاصل. كما تعمل العديد من الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (بما في ذلك الأسبرين) على الحد من الإصابة بسرطان القولون عند تناولها بشكل مزمن. وقد أظهرت العديد من الدراسات الوبائية الكبيرة انخفاضاً بنسبة 50% في المخاطر النسبية للإصابة بهذا الورم عندما يتم تناول الأدوية لمدة 5 سنوات أو أكثر.

على الرغم من عدم موافقة إدارة الغذاء والدواء على جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لعلاج مجموعة كاملة من الأمراض الروماتيزمية، إلا أن معظمها ربما يكون فعالاً في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي، والتهابات الفقار السلبية المصلية (مثل التهاب المفاصل الصدفي، التهاب المفاصل المرتبط بمرض التهاب الأمعاء)، وهشاشة العظام، والمتلازمات العضلية الهيكلية الموضعية (مثل الالتواءات والشد العضلي، وآلام أسفل الظهر)، والنقرس (باستثناء تولميتين، الذي يبدو أنه غير فعال في علاج النقرس).

الآثار الجانبية متشابهة عمومًا لجميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية:

1. الجهاز العصبي المركزي: صداع، طنين، دوار، ونادراً التهاب السحايا العقيم
2. القلب والأوعية الدموية: احتباس السوائل، وارتفاع ضغط الدم، والوذمة، ونادراً احتشاء عضلة القلب وقصور القلب الاحتقاني (CHF).
3. الجهاز الهضمي: ألم في البطن، وعسر الهضم، والغثيان، والتقيؤ، ونادراً ما يحدث تقرحات أو نزيف
4. الدم: نقص الصفيحات الدموية النادرة، نقص العدلات، أو حتى فقر الدم اللاتنسجي
5. الكبد: نتائج غير طبيعية لاختبار وظائف الكبد وفشل الكبد النادر
6. الرئة: الربو
7. الجلد: الطفح الجلدي بجميع أنواعه، والحكة
8. الكلى: القصور الكلوي، الفشل الكلوي، ارتفاع نسبة البوتاسيوم في الدم، والبروتين في البول

أسبرين

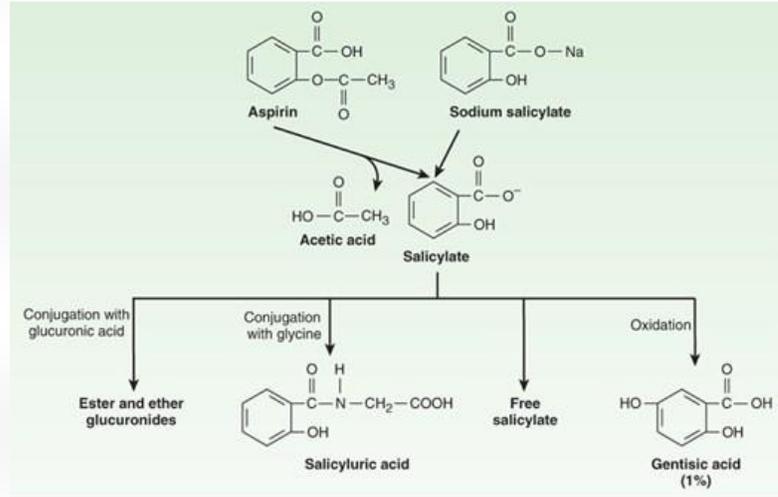
نادراً ما يُستخدم الأسبرين الآن كدواء مضاد للالتهابات، وسيتم مراجعته فقط من حيث تأثيراته المضادة للصفائح (أي جرعات للصفائح COX تتراوح من 81 إلى 325 مجم مرة واحدة يوميًا، أربع مرات يوميًا). آلية العمل: يثبط الأسبرين بشكل لا رجعة فيه إنزيم

الدموية بحيث يستمر تأثير الأسبرين المضاد للصفائح لمدة 8 إلى 10 أيام (عمر الصفائح الدموية). الحركية الدوائية: حمض تبلغ 35 pKa بقيمة (ASA حمض أسيتيل الساليسيليك)؛ تبلغ 30. الأسبرين pKa الساليسيليك هو حمض عضوي بسيط بقيمة (انظر الجدول 3-1).

يمتص الأسبرين كما هو ويتحلل بسرعة (نصف عمر المصل 15 دقيقة) إلى حمض الأسيتيك والساليسيلات بواسطة الإستريزات في الأنسجة والدم (الشكل 3-36، الجدول 3-36). يرتبط الساليسيلات بشكل غير خطي بالألبومين. تزيد قلووية البول من معدل إفراز الساليسيلات الحرة ومقترناتها القابلة للذوبان في الماء. الاستخدام السريري والجرعات: يقلل الأسبرين من حدوث النوبات الإقفارية العابرة والذبحة الصدرية غير المستقرة وتجلط الشريان التاجي مع احتشاء عضلة القلب والخثار بعد مجازة الشريان التاجي (انظر الفصل 34). تيكاجريلور والأسبرين متشابهان في الفعالية في تقليل خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية والوفاة القلبية الوعائية. قد يكون الإعطاء المشترك لجرعة 25 ملغ مرتين يوميًا من عقار ريفاروكسابان و100 ملغ من الأسبرين أربع مرات يوميًا فعالاً أيضًا في تقليل احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية والوفاة بسبب أمراض القلب والأوعية الدموية مقارنة بالأسبرين وحده. ومع ذلك، يرتبط هذا بخطر أكبر للنزيف الشديد. قد يكون الإعطاء المشترك لجرعة 75 ملغ من عقار كلوبيدوجريل (الجرعة الأولية 300 ملغ) و75 ملغ من الأسبرين أكثر فعالية في تقليل السكتة الدماغية الإقفارية المتكررة مقارنة بالأسبرين وحده، ولكنه يرتبط بخطر أعلى للنزيف الشديد (من 1% إلى 5%). الأسبرين منخفض الجرعة فعال في منع تسمم الحمل المبكر ويوصي به الكلية الأمريكية لأطباء التوليد وأمراض النساء للنساء اللاتي لديهن تاريخ من تسمم الحمل. الآثار الجانبية: بالإضافة إلى الآثار الجانبية الشائعة المذكورة أعلاه، فإن الآثار الجانبية الرئيسية للأسبرين بجرعات مضادة للتخثر هي اضطراب المعدة (عدم التحمل) وقرحة المعدة والاثني عشر. نادرًا ما تحدث سمية الكبد والربو والطفح الجلدي ونزيف الجهاز الهضمي والتسمم الكلوي عند تناول جرعات مضادة للتخثر. إن تأثير الأسبرين المضاد للصفائح يمنع استخدامه من قبل مرضى الهيموفيليا. إن استخدام الأسبرين بجرعات منخفضة لفترة طويلة لدى مرضى السكري من النوع 2 يزيد من خطر حدوث نزيف الجهاز الهضمي.

الشكل 3-36

Meyers FH، Jawetz E، Goldfien A: Review of Medical Pharmacology، الطبعة السابعة، McGraw Hill، 1980) تمت إعادة إنتاجه بإذن من



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

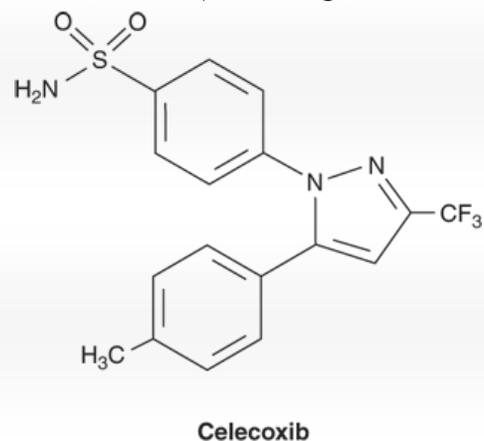
NONACETYLATED SALICYLATES

تتضمن هذه الأدوية ساليصيلاات كولين المغنيسيوم، وساليصيلاات الصوديوم، وساليصيلاات الساليسيل. جميع الساليصيلاات غير الأسييتيلية هي أدوية فعالة مضادة للالتهابات، ولا تمنع تراكم الصفائح الدموية. وعلى الرغم من ندرة استخدامها، فقد تكون مفضلة غير مرغوب فيه مثل المرضى المصابين بالربو، وأولئك الذين لديهم ميول للنزيف، وحتى (تحت إشراف COX عندما يكون تثبيط دقيق) أولئك الذين يعانون من خلل في وظائف الكلى. يتم إعطاء الساليصيلاات غير الأسييتيل بجرعات تصل إلى 3-4 جرام من الساليصيلاات يوميًا ويمكن مراقبتها باستخدام قياسات الساليصيلاات في المصل.

COX-2 SELECTIVE INHIBITORS

المحفز في COX2 الانتقائية، أو الكوكسيبات، في محاولة لتثبيط تخليق البروستاجلاندين بواسطة إنزيم COX2 تم تطوير مثبطات النشاط بشكل دائم والذي يوجد في الجهاز الهضمي والكلى والصفائح الدموية. لا COX1 مواقع الالتهاب دون التأثير على عمل إنزيم COX1. بالجرعات المعتادة على تراكم الصفائح الدموية، والذي يتم بواسطة الثرومبوكسان الذي ينتجه إنزيم COX2 تؤثر مثبطات في بطانة الأوعية الدموية وبالتالي فهي ليست واقية للقلب COX2 على النقيض من ذلك، فإنها تمنع تخليق البروستاسيكلين بواسطة سمية كلوية ماثلة لتلك المرتبطة بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية التقليدية COX2 تسبب الجرعات الموصى بها من مثبطات

بنحو 10 إلى 20 مرة من COX2 وهو أكثر انتقائية لـ COX2 آلية العمل: سيليكوكسيب، وهو بنزين سلفوناميد، هو مثبط انتقائي لـ الحركية الدوائية: راجع الجدول 1-36. المؤشرات والجرعات: سيليكوكسيب مناسب لعلاج هشاشة العظام والتهاب COX1. المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل الروماتويدي الشبابي والتهاب المفاصل الروماتويدي الحاد. الجرعة المعتادة هي 100 إلى مجم مرتين في اليوم. كما أظهر سيليكوكسيب بجرعة 400 مجم/يوم فعالية كعلاج مساعد لتحسين أعراض الفصام، ويرجع ذلك 200 على الأرجح إلى التهاب عصبي مشتبه به في الاضطراب. الآثار الجانبية: يرتبط سيليكوكسيب بجرعاته المعتادة بقرحات تنظيرية أقل من معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى ولا يقل عن نابروكسين وإيبوبروفين في معظم حالات السمية. قد يكون له تأثير طفيف على تراكم الصفائح الدموية. يتفاعل أحياناً مع الوارفارين ويزيد أيضاً من تركيزات البلازما لكل من الليثيوم والفلوكونازول، كما هو CYP2C9. متوقع من دواء يتم استقلابه بواسطة



إيتودولاك

الحركية. COX2 آلية العمل: إيتودولاك هو مشتق حمض الأسيتيك الراسيمي الذي تم وصف آلية عمله على أنها انتقائية نسبياً لـ Wnt الدوائية: يتمتع إيتودولاك بنصف عمر متوسط ويتم استقلابه بشكل أساسي من خلال الجلوكورونيد بالإضافة إلى تثبيط مسار (انظر الجدول 1-36). المؤشرات والجرعة: يُشار إلى إيتودولاك لعلاج هشاشة العظام والتهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب / المفاصل الروماتويدي الشبابي. الجرعة الموصى بها هي 300 مجم مرتين يومياً أو 500 مجم مرتين يومياً في البداية، ثم 600 مجم /يوم. الآثار الجانبية: قد يرتبط إيتودولاك بأعراض الجهاز الهضمي السريرية الأقل من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية غير الانتقائية يربط أحد التقارير إيتودولاك بزيادة حدوث التهاب البنكرياس الحاد. بخلاف ذلك، فإن هذا الدواء له نفس طيف الآثار الجانبية مثل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى (انظر أعلاه). ميلوكسيكام

وخاصةً عند 75 مجم/يوم، COX2 آلية العمل: ميلوكسيكام هو إينولكاربوكساميد مرتبط بالبيروكسيكام وهو مثبط انتقائي نسبياً لـ A2 حتى عند الجرعات الأقل من العلاج، فإن حصاره للثرومبوكسان، A2 وبالمثل، بينما يثبط الميلوكسيكام تخليق الثرومبوكسان يصل إلى مستويات تؤدي إلى انخفاض وظيفة الصفائح الدموية في الجسم الحي (انظر الآثار الجانبية الشائعة المذكورة أعلاه)

الحرائك الدوائية: راجع الجدول 1-36. المؤشرات والجرعة: يشار إلى الدواء في مرضى هشاشة العظام والتهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل الروماتويدي الشاب. الجرعة هي 75-15 مجم/يوم. الآثار الجانبية: يرتبط الميلوكسيكام بأعراض ومضاعفات الجهاز الهضمي السريية أقل من البيروكسيكام والديكلوفيناك والنابروكسين. الآثار الجانبية الأخرى مدرجة أعلاه.

NONSELECTIVE COX INHIBITORS

ديكلوفيناك

الحركية الدوائية: انظر COX آلية العمل: الديكلوفيناك هو مشتق من حمض فينيل أسيتيك وهو مثبط غير انتقائي نسبيًا لإنزيم CYP2C9. قد يؤدي تناول الفوريكوناзол في نفس الوقت إلى زيادة سمية الديكلوفيناك، حيث أن الفوريكوناзол مثبط لـ

الاستعمال والجرعات: انظر الجدول 1-36 للحصول على معلومات الجرعات. يُستطب استخدام الديكلوفيناك لعلاج هشاشة العظام، والتهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل الروماتويدي. وقد شمل الاستخدام خارج نطاق العلامة المغص الصفراوي وسحجات القرنية، والنقرس، والصداع النصفي، وآلام ما بعد شق الفرج. وهو متاح على هيئة أملاح الصوديوم والبوتاسيوم والإيبولامين، بالإضافة إلى مستحضرات ممزوجة مع الميزوبروستول والأوميبرازول - وكلاهما يقلل من إصابة الجهاز الهضمي. تشمل المستحضرات الأخرى محلولا للعين بنسبة 01%، وهلام موضعي بنسبة 1%، وهلام موضعي بنسبة 3%، وشكل تحاميل شرجية يتوفر الهلام بنسبة 1% بدون وصفة طبية وهو مُستطب لعلاج آلام هشاشة العظام وآلام العضلات، ويُعطى بجرعة 2 جرام موضعياً كل 4-6 ساعات. في أوروبا، يتوفر الديكلوفيناك أيضًا كغسول فموي وللإعطاء العضلي. الآثار الجانبية: قد يحدث تقرح الجهاز الهضمي بشكل أقل تكرارًا من بعض مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى. يحدث ارتفاع إنزيمات أمينوترانسفيراز المصل بشكل أكثر شيوعًا مع هذا الدواء مقارنة بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى. الآثار الجانبية هي السميات الشائعة المذكورة أعلاه.

ديفلونيسال

نادراً ما يتم COX آلية العمل: ديفلونيسال هو مشتق ثنائي فلورو فينيل من حمض الساليسيليك وهو مثبط غير انتقائي لإنزيم استخدامه اليوم.

الحركية الدوائية: مثل حمض الساليسيليك، يخضع ديفلونيسال لعملية أيض محدودة السعة. ورغم أن ديفلونيسال مشتق من حمض الساليسيليك، فإنه لا يستقلب إلى حمض الساليسيليك أو الساليسيلات ويحتفظ بذرات الفلور، مما يؤدي إلى إطالة عمره النصفي (انظر الجدول 1-36). ويخضع لإعادة تدوير معوي كبدي. المؤشرات والجرعات: يُستطب ديفلونيسال لعلاج هشاشة العظام والتهاب المفاصل الروماتويدي والألم بالجرعة المعتادة 500 مجم مرتين يوميًا. الآثار الجانبية: يثبط ديفلونيسال بجرعة 1000 مجم مرتين يوميًا تراكم الصفائح الدموية وقد يسبب فقدان الدم في البراز ولكنه لا يؤثر على زمن النزيف. كما أن تأثيره المضاد للصفائح قابل للعكس وضئيل بالمقارنة بتلك التي يسببها الأسبرين والبيروكسيكام. الآثار الجانبية الشائعة مدرجة أعلاه.

فلوريبيروفين

بشكل غير انتقائي. الحركية الدوائية: انظر الجدول COX آلية العمل: فلوريبيروفين هو مشتق من حمض البرويونيك الذي يثبط إنزيم بشكل مختلف وتخضع (-) (R) و (+) (S) يظهر دوران معوي كبدي مع استقلاب كبدي مكثف. يتم استقلاب إنانتيومراته 1-36 لتحويل كيرالي ضئيل، على عكس مشتقات حمض البرويونيك الأخرى. المؤشرات والجرعات: انظر الجدول 1-36 للجرعات. تمت الموافقة على فلوريبيروفين لعلاج هشاشة العظام والتهاب المفاصل الروماتويدي؛ كما يستخدم لتسكين الآلام بعد الجراحة. والمؤشرات العينية. يتوفر فلوريبيروفين عن طريق الفم وكملاح صوديوم في تركيبة موضعية للعين لتثبيط تقبض الحدقة أثناء الجراحة يتوفر فلوريبيروفين عن طريق الوريد، وأقرص الاستحلاب، ورذاذ الفم في أوروبا. الآثار الجانبية: على الرغم من أن ملف الآثار الجانبية له يشبه ملف الآثار الجانبية لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى في معظم النواحي، إلا أن فلوريبيروفين نادرًا ما يرتبط أيضًا بتصلب الترس، والترنح، والرعشة، والتشنج العضلي.

(انظر الشكل 1-36) COX آلية العمل: الإيبوبروفين هو مشتق بسيط من حمض فينيل برويونيك ومثبط غير انتقائي ل الحركية الدوائية: راجع الجدول 1-36. يتوفر الإيبوبروفين عن طريق الفم، والموضعي، والوريدي. المؤشرات والجرعات: يُستطب الإيبوبروفين عن طريق الفم لعلاج هشاشة العظام، والتهاب المفاصل الروماتويدي، والتهاب المفاصل الروماتويدي الشبابي. يتوفر الإيبوبروفين بدون وصفة طبية على شكل أقراص 200 مجم. بجرعات 2400 مجم/يوم، يعادل الإيبوبروفين 4 جرام من الأسبرين في التأثير المضاد للالتهابات. عند ≥ 1600 مجم/يوم، يكون مسكنًا للألم ولكنه ليس مضافًا للالتهابات. الإيبوبروفين عن طريق الفم والوريد فعال في إغلاق القناة الشريانية السالكة عند الأطفال الخدج، بنفس فعالية وسلامة الإندوميثاسين تقريبًا - ولكنه قد يسبب مستويات أعلى من البيليرومين. يمكن للإيبوبروفين الوقائي بجرعة 400-600 مجم أن يدير الألم بعد الجراحة بشكل فعال، ويقلل من ويقلل من استهلاك المواد الأفيونية. يتم امتصاص مستحضر الكريم الموضعي في اللقافة والعضلات. يمكن أن يسبب $\text{TNF}\alpha$ و $\text{IL}1\beta$ مما يؤدي إلى LH/FSH قصور الغدد التناسلية المعوض " مع انخفاض إنتاج هرمون التستوستيرون وزيادة ثانوية في هرمون " مستويات طبيعية من هرمون التستوستيرون ولكن نظام مجهود، مما يؤدي نظريًا إلى آثار طويلة المدى (لم يتم إثباتها). الآثار الجانبية بالمقارنة مع الإندوميثاسين، يقلل الإيبوبروفين من إنتاج البول بشكل أقل ويسبب أيضًا احتباسًا أقل للسوائل. الدواء مضاد استتباب نسبيًا في الأفراد الذين يعانون من سلائل الأنف والوذمة الوعائية وردود الفعل التشنجية القصبية للأسبرين. تم الإبلاغ عن التهاب السحايا العقيم، وخاصة في المرضى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية. تشمل التأثيرات الدموية النادرة ندرة الكريات المحببة وفقر الدم اللاتنسجي. يعمل الإعطاء المصاحب للإيبوبروفين والأسبرين على مقاومة تثبيط الصفائح الدموية غير القابل للعكس الذي يسببه الأسبرين، مما يحد من التأثير الوقائي للقلب للأسبرين. الآثار الجانبية الشائعة مدرجة أعلاه.

إندوميثاسين

آلية العمل: إندوميثاسين، الذي تم تقديمه في عام 1963، هو مشتق من الإندول (انظر الشكل 1-36) ومثبط قوي غير انتقائي لإنزيم ويقلل من هجرة العدلات، ويقلل من تكاثر الخلايا التائية والخلايا البائية. الحركية، C و A والذي قد يثبط أيضًا فوسفوليباز COX الدوائية: راجع الجدول 1-36. المؤشرات والجرعات: راجع الجدول 1-36 للحصول على معلومات الجرعات. يوصى بهذا الدواء لعلاج

هشاشة العظام والتهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب الجراب/التهاب الأوتار والتهاب المفاصل النقرسي الحاد. يمكن زيادة الجرعة من 50 إلى 70 مجم ثلاث مرات يوميًا بمقدار 25 مجم أو 50 مجم، حتى 200 مجم/يوم. يعمل، إندوميثاسين على تسريع إغلاق القناة الشريانية السالكة. تم تجربة الإندوميثاسين في التهاب المفاصل التفاعلي، ومتلازمة سويت، والتهاب المفاصل الروماتويدي الشبابي، والتهاب الجنبية، ومتلازمة الكلى، ومتلازمة انحلال المخاض، ومرض السكري الكاذب، والتهاب الأوعية الدموية الشروي، وألم ما بعد استئصال الفرج، والوقاية من التعظم غير الطبيعي في عمليات استبدال المفاصل وكوفيد-19. يتوفر مستحضر للعين في كندا وهو فعال في علاج التهاب الملتحمة وتقليل الألم بعد تآكل القرنية الرضحي. يتم تقليل التهاب اللثة بعد إعطاء غسول الفم الإندوميثاسين. تنتج الحقن فوق الجافية درجة من تخفيف الألم مماثلة لتلك التي يتم تحقيقها باستخدام ميثيل بريدنيزون في متلازمة ما بعد استئصال الصفيحة. يتوفر الإندوميثاسين أيضًا في تركيبة مستقيمية. توفر كبسولات الإندوميثاسين الجديدة منخفضة الجرعة (20 و40 مجم) التي تحتوي على جزيئات دون المجهرية فعالية مسكنة للألم الحاد بعد الجراحة. الآثار الجانبية: عند تناول الجرعات المعتادة، يسبب الإندوميثاسين الآثار الجانبية الشائعة المذكورة أعلاه. قد تشمل الآثار الجانبية للجهاز الهضمي الانسداد والتهاب القولون التقرحي والتهاب اللغائفي الإقليمي. يعاني 117% من المرضى من الصداع. يمكن أن يؤدي الإندوميثاسين إلى تفاقم الاكتئاب والصرع ومرض باركنسون. نادرًا ما يرتبط بالرواسب القرنية واضطرابات الشبكية التي تقلل من ذلك.

نابوميثون

آلية العمل: نابوميثون هو الدواء الوحيد المضاد للالتهابات غير الستيرويدي غير الحمضي المستخدم حاليًا ويشبه نابروكسين في البنية الحركية الدوائية: انظر الجدول 1-36. يُعطى نابوميثون كدواء أولي كيتوني؛ COX (انظر الشكل 1-36). وهو مثبط غير انتقائي لإنزيم حيث يتم تحويل 35% من جرعة 1000 مجم إلى مستقلب حمض النفتالاسيتيك النشط. يؤدي ضعف الكلى إلى مضاعفة نصف عمره وزيادة بنسبة 30% في المنطقة تحت المنحنى. المؤشرات والجرعة: غالبًا ما يلزم تجاوز الجرعة الأولية الموصى بها لمرض هشاشة العظام والتهاب المفاصل الروماتويدي (على سبيل المثال، 1500-2000 مجم / يوم)، وهذا مضاد للالتهابات غير الستيرويدي باهظ الثمن للغاية. الآثار الجانبية: آثاره الجانبية مشابهة جدًا لآثار مضادات الالتهاب غير الستيرويدي الأخرى. في حين يعاني 12-14% من المرضى من الإسهال وعسر الهضم وآلام البطن، فإن معدل الإصابة بتقرح الجهاز الهضمي أقل من ذلك الذي يحدث مع معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدي الأخرى.

نابروكسين

الحركية الدوائية: انظر الجدول 1-36. COX آلية العمل: نابروكسين مشتق من حمض النفتيل بروبيونيك وهو مثبط غير انتقائي لإنزيم نابروكسين هو الدواء الوحيد المضاد للالتهابات غير الستيرويدي الذي يتم تسويقه على هيئة مركب مفرد. الجزء الحر من نابروكسين أعلى بشكل ملحوظ عند النساء منه عند الرجال، ولكن عمر النصف متشابه عند الجنسين (انظر الجدول 1-36). المؤشرات والجرعات: انظر الجدول 1-36 للحصول على معلومات الجرعات. نابروكسين فعال في علاج هشاشة العظام والتهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل الروماتويدي والألم والتهاب الجراب/التهاب الأوتار. كما يستخدم لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي

عند الأطفال والنقرس الحاد والصداع النصفي. وهو متوفر في تركيبة بطيئة الإطلاق، ومعلق فموي، وبدون وصفة طبية (أقراص 220 مجم)، مع سوماتريبتان (للصداع النصفي)، كمستحضر موضعي، ومحلول للعين. الآثار الجانبية: تشمل الآثار الجانبية الشائعة الإحساس بالضغط والغثيان والدوار والنعاس. إن معدل حدوث نزيف الجهاز الهضمي العلوي عند استخدام الأدوية المتاحة دون وصفة طبية منخفض، ولكنه لا يزال ضعف معدل حدوثه عند استخدام الإيبوبروفين المتاح دون وصفة طبية (ربما بسبب تأثير الجرعة). من ناحية أخرى، يتمتع عقار نابروكسين بملف مخاطر القلب والأوعية الدموية أكثر ملاءمة من الإيبوبروفين. وقد لوحظت حالات نادرة من التهاب الرئة التحسسي، والتهاب الأوعية الدموية الكريات البيضاء، والبورفيريا الكاذبة، فضلاً عن الآثار الجانبية الشائعة المرتبطة بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. يُمنع استخدام هذا العقار في المرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف الكبد.

أوكسابروزين

COX آلية العمل: أوكسابروزين، وهو مضاد التهاب غير ستيرويدي آخر مشتق من حمض البروبيونيك، هو مثبط غير انتقائي لإنزيم الحركية الدوائية: يتمتع أوكسابروزين بنصف عمر طويل يبلغ 50-60 ساعة ويُعطى مرة واحدة يوميًا (انظر الجدول 1-36) ولا يصل إلى مستويات الذروة في البلازما لمدة 3 ساعات على الرغم من عدم خضوعه لدورة معوية كبدية كبيرة. المؤشرات والجرعات: انظر الجدول 1-36 للحصول على معلومات الجرعات. يستخدم لعلاج هشاشة العظام والتهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل الروماتويدي الشاب. الآثار الجانبية: يشبه ملف آثاره الجانبية ملف مشتقات حمض البروبيونيك الأخرى.

بيروكسيكام

والذي يعمل أيضًا، COX آلية العمل: بيروكسيكام، وهو مشتق من إينولكاربوكساميد (انظر الشكل 1-36)، هو مثبط غير انتقائي لإنزيم بتركيز عالٍ على تثبيط هجرة الكريات البيضاء متعددة النوى، ويقلل من إنتاج الجذور الحرة للأكسجين، ويمنع وظيفة الخلايا الليمفاوية. الحركية الدوائية: يخضع بيروكسيكام لدورة معوية كبدية مكثفة كما هو موضح من خلال عمر النصف الطويل الذي يبلغ ساعة، لذا فإن الجرعة مرة واحدة يوميًا مناسبة (انظر الجدول 57). يتم الوصول إلى مستويات الحالة المستقرة في غضون 7-12 يومًا. المؤشرات والجرعة: الجرعة الموصى بها لمرض هشاشة (1-36) العظام والتهاب المفاصل الروماتويدي هي 20 مجم أربع مرات يوميًا. الآثار الجانبية: عند تناول جرعات أعلى من 20 مجم/يوم، يزيد بيروكسيكام من حدوث قرحة المعدة والنزيف (خطر نسبي يصل إلى 95). راجع الآثار الجانبية الشائعة المذكورة أعلاه.

سولينداك

آلية العمل: السولينداك هو دواء أولي غير انتقائي من مجموعة السلفوكسيد، حيث أن المستقلب النشط هو مثبط غير انتقائي لإنزيم الحركية الدوائية COX. يتم استقلاب السولينداك بشكل عكسي إلى مستقلب كيريتيد نشط وله دورة معوية كبدية؛ وهذا يطيل مدة التأثير إلى 12-16 ساعة (انظر الجدول 1-36). مستقبله له تأثير أقل على البروستاجلاندين الكوي وبالتالي تم استخدامه عندما تكون وظائف الكلى ضعيفة إلى

حد ما. المؤشرات والجرعات: انظر الجدول 1-36 للحصول على معلومات الجرعات. يستخدم لعلاج هشاشة العظام والتهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب الجراب/التهاب الأوتار والتهاب المفاصل النقرسي الحاد. قد يثبط السوليندك داء السلالات المعوي العائلي. الآثار الجانبية: يشترك السوليندك في ملف الآثار الجانبية المعتاد لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. كما هو مذكور أعلاه، يتم استخدامه أحياناً في مواجهة ضعف وظائف الكلى المعتدل. تشمل الآثار الجانبية الشديدة النادرة قلة الصفائح، وقلة الكريات المحببة، ومتلازمة الكلى يرتبط أحياناً بتلف الكبد الصفراوي والتهاب البنكرياس والتهاب السحايا العقيم لدى المرضى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية. في نفس الوقت إلى اعتلال الأعصاب الطرفية (DMSO) ومرض النسيج الضام المختلط. قد يؤدي تناول ثنائي ميثيل سلفوكسيد تولميتين

نادراً ما يستخدم COX آلية العمل: تولميتين هو مشتق من حمض البيروول ألكانويك (انظر الشكل 1-36) ومثبط غير انتقائي لإنزيم اليوم. الحركية الدوائية: له عمر نصف قصير يتراوح من ساعة إلى ساعتين ويصل إلى تركيزات البلازما القصوى في غضون 1-05 ساعة راجع الجدول 1-36. المؤشرات والجرعات: راجع الجدول 1-36 للحصول على معلومات الجرعات. يُستعمل تولميتين لعلاج هشاشة العظام والتهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل الروماتويدي الصغير ويبدو أنه غير فعال في النقرس. الآثار الجانبية: يحدث الغثيان لدى 11% من المرضى، ولوحظ التهاب الكلية الخلالي الحاد. الآثار الجانبية الشائعة مُدرجة أعلاه

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى

نادراً ما يتم استخدام ميكلوفيناميت وتينوكسيكام ولم تتم مراجعتهما هنا

CHOICE OF NSAID

إن جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، بما في ذلك الأسبرين، فعالة بشكل متساوٍ تقريباً باستثناءات قليلة - يبدو أن عقار تولميتين غير فعال في علاج النقرس، والأسبرين أقل فعالية من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى (مثل الإندوميثاسين) في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي. وبالتالي، تميل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية إلى التمييز على أساس السمية والفعالية من حيث التكلفة. على سبيل المثال، تشير بعض الدراسات الاستقصائية إلى أن الإندوميثاسين والتولميتين هما مضادات الالتهاب غير الانتقائية COX2 الستيرويدية الأكثر سمية، في حين أن السالساليات والأسبرين والإيبوبروفين هي الأقل سمية. ولم يتم تضمين مثبطات في هذه الدراسات الاستقصائية

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي، قد تكون الساليسيلات غير الأسيتيل هي الأفضل. يرتبط ديكلوفيناك وسوليندك الانتقائي الباهظ الثمن COX2 باضطرابات في وظائف الكبد أكثر من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى. ربما يكون مثبط نسبياً سيليكوكسيب هو الأكثر أماناً للمرضى المعرضين لخطر كبير للإصابة بزييف الجهاز الهضمي ولكن قد يكون لديهم خطر أعلى للتسمم القلبي الوعائي. قد يكون سيليكوكسيب أو مضاد التهاب غير ستيرويدي غير انتقائي بالإضافة إلى أوميبرازول أو ميزوبروستول

مناسبًا للمرضى المعرضين لخطر النزيف في الجهاز الهضمي؛ في هذه الفئة الفرعية من المرضى، فهي فعالة من حيث التكلفة على الرغم من تكاليف الحصول عليها المرتفعة.

وبالتالي فإن اختيار دواء مضاد للالتهابات غير الستيرويدية يتطلب تحقيق التوازن بين الفعالية والتكلفة والسلامة والعديد من العوامل الشخصية (على سبيل المثال، استخدام أدوية أخرى، والمرض المتزامن، والالتزام، والتغطية التأمينية الطبية)، بحيث لا يوجد أفضل دواء مضاد للالتهابات غير الستيرويدية لجميع المرضى. ومع ذلك، قد يكون هناك واحد أو اثنان من أفضل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لشخص معين.

DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS

التهاب المفاصل الروماتويدي هو مرض مناعي تقدمي يسبب تأثيرات جهازية كبيرة، ويقصر العمر، ويقلل من القدرة على الحركة ونوعية الحياة. وقد تركز الاهتمام على إيجاد علاجات قد توقف - أو على الأقل تبطئ - هذا التقدم من خلال تعديل المرض نفسه. قد تستغرق تأثيرات العلاجات المعدلة للمرض من أسبوعين إلى ستة أشهر حتى تصبح واضحة سريريًا. تشمل هذه العلاجات الأدوية المضادة على csDMARDs و bDMARDs تم تسميتها مؤخرًا (b) والبيولوجية (cs) للروماتيزم المعدلة للمرض الاصطناعية التقليدية (التوالي). تشمل العوامل الاصطناعية التقليدية أدوية جزيئية صغيرة مثل الميثوتركسيت، والأزاثيوبرين، والكلوروكين، والهيدروكسي كلوروكين، والسيكلوفوسفاميد، والسيكلوسبورين، والليفلونوميد، والميكوفينولات موفيتيل، والسلفاسالازين. على الرغم من تسويقه كدواء بيولوجي، إلا أن توفاسيتينيب هو في الواقع دواء معدل للمرض صناعي يستهدف الجزيئات الصغيرة لم يعد يُنصح باستخدام أملاح الذهب، التي كانت تُستخدم على نطاق واسع في السابق، بسبب سميتها الكبيرة. (tsDMARD) وفعاليتها المشكوك فيها. ومع ذلك، فقد وجدت استخدامًا محدودًا لالتهاب المفاصل الروماتويدي في كندا. الأدوية البيولوجية عبارة عن عوامل علاجية جزيئية كبيرة، عادةً بروتينات، غالبًا ما يتم إنتاجها بواسطة تقنية الحمض النووي المؤتلف. تشمل الأدوية البيولوجية المعدلة لمرض المفاصل الروماتويدي المعتمدة لالتهاب المفاصل الروماتويدي دواءً بيولوجيًا معدلاً للخلايا التائية (توسيليزوماب وساريلوماب)، وعوامل IL6 (أباتاسيب)، وعاملًا سامًا للخلايا البائية (ريتوكسيماب)، وأجسامًا مضادة لمستقبلات TNF α مثبتة للإنترلوكين 1 (أناكينرا، ريلوناسيب، كاناكينوماب)، وعوامل حجب إلى منتجات بيولوجية أصلية (أو مورثة) وأدوية الروماتيزم (bDMARDs) (خمسة أدوية). تنقسم أدوية الروماتيزم المعدلة للمرض (على التوالي bsDMARDs و bDMARDs) المماثلة بيولوجيًا (bsDMARDs) المعدلة للمرض.

.سيتم مناقشة الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض والأدوية البيولوجية ذات الجزيئات الصغيرة أجدديًا، بغض النظر عن الأصل أباتاسيب

المندمج (IgG1) من الغلوبولين المناعي البشري Fc هو بروتين اندماجي قابل للذوبان يتكون من منطقة Abatacept: آلية العمل لتثبيط تنشيط Abatacept تم تصميم (CTLA4) مع المجال خارج الخلية من المستضد 4 المرتبط بالخللايا التائية السامة البشرية مما يؤدي في النهاية إلى منع (APCs) على الخلايا المقدمة للمستضد CD86 و CD80 الخلايا التائية عن طريق الارتباط بالربيطات

عن طريق الإعطاء تحت الجلد أو Abatacept على الخلايا التائية. الحرائك الدوائية: يتم إعطاء CD28 مع CD86 و CD80 تفاعل بعد الإعطاء تحت الجلد مقارنة بالإعطاء عن طريق الوريد 79%. كانت Abatacept عن طريق الوريد. كانت التوافر البيولوجي ل التقديرات المتوسطة للتصفية الجهازية 028 مل / ساعة / كجم، وكان حجم التوزيع 011 لتر / كجم، وكان نصف العمر النهائي 143 يومًا، مع إمكانية المقارنة بين الإعطاء تحت الجلد والوريد. دواعي الاستعمال والجرعات: يمكن استخدام أباتاسيب كعلاج وحيد أو بالاشتراك مع الميثوتريكسيت أو أي دواء آخر مضاد للروماتيزم المعدل لمرض الروماتويد والتهاب المفاصل الصدفي والتهاب المفاصل (aGVHD)، الروماتويدي عند المرضى الذين تبلغ أعمارهم سنتين أو أكثر، بالإضافة إلى الوقاية من مرض الطعم ضد المضيف الحاد بالاشتراك مع مثبط الكالسيوم والستيروئيد، وعند البالغين والمرضى الأطفال (≤2 سنة) الذين يخضعون لزراعة الخلايا كما تم استخدام أباتاسيب في الذئبة الحمامية الجهازية ومتلازمة شوغرن الأولية ومرض السكري من (HSCT) (الجدعية المكونة للدم النوع 1 ومرض التهاب الأمعاء والتهاب الشرايين تاكياسو والصدفية والتهاب الجلد والعضلات. يتم تعديل جرعات أباتاسيب حسب الوزن. الجرعات الوريدية هي 500 ملغ شهريًا إذا كان وزن المريض ≥25 إلى 59 كجم، وتتراوح من 500 ملغ إلى 1000 ملغ كحد أقصى لمن يزنون 100 كجم. الجرعات تحت الجلد تعتمد أيضًا على الوزن، وتتراوح من 50 ملغ تحت الجلد أسبوعيًا إذا كان وزن المريض إلى >25 كجم) إلى 125 ملغ كحد أقصى لمن يزنون 50 كجم أو أكثر. كان الميثوتريكسات بالإضافة إلى الأباتاسيب في التهاب 10 المفاصل الروماتويدي المتقدم السريع المبكر متفوقًا على الميثوتريكسات وحده لتحقيق الحد الأدنى من نشاط المرض في وقت مبكر يصل إلى شهرين، مما أدى إلى تثبيط التقدم الشعاعي بشكل كبير في عمر سنة وسنتين. وفقًا لبعض المقاييس، منع الأباتاسيب المرضى من التقدم من التهاب المفاصل الالتهابي غير المتميز إلى التهاب المفاصل الروماتويدي. ارتبط الأباتاسيب بانخفاض خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وزيادة البروتين الدهني عالي الكثافة مقارنة بمثبطات عامل نخر الورم في مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي. الآثار الجانبية: هناك خطر متزايد للإصابة بالعدوى (كما هو الحال مع العقاقير البيولوجية الأخرى)، وخاصة في الجهاز التنفسي العلوي والجهاز البولي، وكذلك الصداع والتهاب البلعوم الأنفي والغثيان. من المحتمل أن يرتبط الاستخدام المصاحب مع مثبطات عامل نخر الورم أو العقاقير البيولوجية الأخرى بزيادة الإصابات الخطيرة. يجب فحص جميع المرضى بحثًا عن السل الكامن والتهاب الكبد الفيروسي قبل البدء، على الرغم من أن خطر تنشيط السل الكامن قد يكون أقل قليلًا مع هذا الدواء مقارنة بالعقاقير البيولوجية الأخرى. يجب تجنب اللقاحات الحية لمدة تصل إلى 3 أشهر بعد التوقف عن تناول أباتاسيب. نادرًا ما يتم الإبلاغ عن تفاعلات مرتبطة بالتسريب وتفاعلات فرط الحساسية والحساسية المفرطة. تكون تكوين الأجسام المضادة لأباتاسيب أقل من 5% ولا يبدو أنها تؤثر على النتائج السريرية. هناك جدال حول ما إذا كان أباتاسيب يزيد من خطر الإصابة بالسرطان بشكل عام، لكن وزن الأدلة ضد هذا الارتباط باستثناء زيادة خطر الإصابة بالأورام اللمفاوية

ANIFROLUMAB

مبشر يرتبط بالوحدة الفرعية 1 من مستقبلات الإنترفيرون من IgG1k آلية العمل: أنيفرلوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة من نوع يعمل أنيفرلوماب على مقاومة المستقبل المسؤول عن الإشارات الخلوية التي IFN/IFNAR. ويمنع تكوين مركب IFNAR، النوع 1 يعمل أنيفرلوماب على IFN ω ، IFN κ ، IFN ϵ ، و IFN β (المهيمن في مسببات مرض الذئبة الحمامية الجهازية)، و IFN α يسببها تصحيح العيوب في الجهاز المناعي الفطري والتكيفي عن طريق تغيير التعبير البروتيني، وعكس قلة الكريات الدموية، وتطبيع تعداد

الخلايا المناعية، وخاصة في المرضى الذين يعانون من مرض هيمنة جين الإنترفيرون من النوع 1، كما هو الحال على الأرجح في الذئبة الحمامية الجهازية. الحركة الدوائية: يمكن إعطاء أنيفرلوماب تحت الجلد وعن طريق الوريد. كان عمر النصف لمصل أنيفرلوماب يومًا للجرعة 300 مجم وانخفض تركيز المصل إلى ما دون العتبة الفعالة في المختبر بعد 84 يومًا من تناول الجرعة. تم التنصيف 185 المؤشرات والجرعة: أنيفرلوماب هو أحد عوامل الإنترفيرون الثلاثة المضادة للنوع 1 قيد التحقيق. RES. في الغالب من خلال نظام على الدواء لعلاج الذئبة غير الكلوية في (FDA) للعلاج المحتمل لمرض الذئبة الحمامية الجهازية. وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية يونيو 2021. كانت دراسات المرحلة الثانية في الذئبة الكلوية غامضة، ولكن هناك المزيد من الدراسات جارية. جرعة أنيفرلوماب هي مجم وريديًا كل 4 أسابيع، حيث أدت الجرعات الأعلى (على سبيل المثال، 1000 مجم) إلى المزيد من الالتهابات. الآثار 150-300 الجانبية: تضمنت الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا عدوى الجهاز التنفسي العلوي والتهاب الشعب الهوائية والتهاب الجيوب الأنفية وآلام المفاصل والتهاب البلعوم الأنفي وردود الفعل المرتبطة بالتسريب والتهاب المسالك البولية. لا تزال الآثار الجانبية طويلة الأمد قيد التحقيق.

أبريميلاست

AMP الحلقي إلى AMP مما يعيق تحويل (PDE4) آلية العمل: يُعد أبريميلاست مثبطًا جزئيًا صغيرًا انتقائيًا لإنزيم فوسفوديستراز 4 CXCL9 و CXCL10 داخل الخلايا وانخفاض إنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهابات بما في ذلك cAMP إلى زيادة PDE4 يؤدي تثبيط 8 و 12 و 23. الحركة الدوائية: تبلغ التوافر البيولوجي لأبريميلاست 73%، ويبلغ نصف عمره النهائي حوالي 6- IL2 و TNFα و IFNγ و مما يؤدي بالتالي إلى العديد من التفاعلات الدوائية المحتملة. يتم إخراج CYP3A4 ساعات. يتم استقلابه بنسبة 70% بواسطة 9 مل/دقيقة ≤30 (CrCl) بنسبة 58% عن طريق الكلى و39% عن طريق البراز، ويوصى بتعديل الجرعة إذا كان تصفية الكرياتينين دواعي الاستعمال والجرعة: يتم تناول عقار أبريميلاست عن طريق الفم، مع زيادة الجرعة تدريجيًا على مدار الأيام الخمسة الأولى حتى الوصول إلى الجرعة الموصى بها وهي 30 مجم مرتين في اليوم. وهو مخصص لعلاج الصدفية اللويحية (في المرشحين للعلاج بالضوء أو العلاج الجهازية)، والتهاب المفاصل الصدفي، والقرح الفموية المرتبطة بمرض بهجت. الآثار الجانبية الآثار الجانبية الرئيسية لدواء أبريميلاست هي الجهاز الهضمي (الإسهال والغثيان)، ولكن نادرًا ما يتم الإبلاغ عن آلام في الجزء العلوي من البطن، والتقيؤ، والتهابات الجهاز التنفسي العلوي، وآلام المفاصل، وفقدان الوزن، والصداع، واضطرابات المزاج، والأفكار الانتحارية.

أزاثيوبرين

ثم إلى مستقبله النشط الرئيسي MP آلية العمل: الأزاثيوبرين هو دواء مضاد للروماتيزم المعدل للمرض، ويتم استقلابه إلى 6 تخليق حمض الإينوزينيك، مما يؤدي في النهاية إلى قمع وظيفة الخلايا البائية والتائية، وإنتاج TG يثبط 6 (6thioguanine (6TG). (انظر الفصل 55). الحركة الدوائية: يمكن إعطاء الأزاثيوبرين عن طريق الفم أو تحت الجلد. يكون IL2 الغلوبولين المناعي، وإفراز استقلابه ثنائي النمط لدى البشر، حيث يقوم المستقبلون السريعون بتصفية الدواء أسرع بأربع مرات من المستقبلين البطيئين المؤشرات والجرعة: تمت الموافقة على الأزاثيوبرين لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي النشط (2 مجم / كجم / يوم عن طريق الفم). يستخدم لمنع رفض زرع الكلى بالاشتراك مع مثبطات المناعة الأخرى. تظهر التجارب السريرية أو المفتوحة فعالية في علاج

التهاب المفاصل الصدفي، والتهاب المفاصل التفاعلي، والتهاب العضلات المتعدد، والذئبة الحمامية الجهازية (بما في ذلك التهاب IgG4 الكلبية)، والتهاب الكبد المناعي الذاتي، والحفاظ على الهدوء في التهاب الأوعية الدموية، ومرض بهجت، والأمراض المرتبطة بالاعتلالات العضلية الالتهابية. الآثار الجانبية: يثبط الآزاثيوبرين نخاع العظام، ويسبب اضطرابات في الجهاز الهضمي، وهو مسبب ارتباطًا وثيقًا بنقص الكريات البيض الناجم عن الآزاثيوبرين NUDT15 للسرطان، ويزيد من خطر الإصابة بالعدوى. يرتبط تعدد أشكال (من السكان 03% TPMT) كما هو الحال مع تماثل الزيغوت

باريسيتينيب

يثبط في المختبر بشكل انتقائي وعكسي (tsDMARD) آلية العمل: باريسيتينيب هو جزيء صغير صناعي مستهدف مضاد للالتهابات الحركية الدوائية: يتمتع باريسيتينيب بتوافر حيوي مطلق بنسبة JAKSTAT و JAK2 ويمنع أيضًا مسار إشارات JAK2 أكثر من JAK3 و JAK1 لذلك لا تكون تفاعلات الأدوية كبيرة، CYP3A4 يبلغ عمر النصف للإزالة حوالي 12 ساعة. يتم استقلاب حوالي 10% عبر 79% عادةً. يتم إفرازه بشكل أساسي عن طريق الكلى، لذلك يجب استخدامه بحذر إذا كان على الإطلاق في المرضى الذين يقل معدل الترشيح الكبيبي لديهم عن 60 مل / دقيقة / 173 متر مربع. المؤشرات والجرعة: تمت الموافقة على باريسيتينيب لعلاج التهاب في تجربة عشوائية محكمة، كان باريسيتينيب أكثر فعالية من TNF α المفاصل الروماتويدي في المستجيبين غير الكافيين ل في 12 أسبوعًا. الجرعة المعتمدة من إدارة الغذاء والدواء من باريسيتينيب لعلاج التهاب المفاصل ACR20 أدايموماب لاستجابة الروماتويدي هي 2 ملغ يوميًا في الولايات المتحدة، وفعاليتها عند هذه الجرعة مثيرة للجدل؛ في أوروبا، يتم استخدام 2 و 4 ملغ يوميًا يمكن استخدامه كعلاج وحيد أو بالاشتراك مع الميثوتريكسيت أو غيره من الأدوية المضادة لمرض الروماتيزم المعدلة لمرض الروماتيزم (على سبيل المثال، ليفلونوميد، هيدروكسي كلوروكين). أظهرت تجربة حديثة من المرحلة الثانية فعالية باريسيتينيب بجرعة 4 ملغ يوميًا للمرضى المصابين بمرض الذئبة الحمامية الجهازية النشط المقاوم للأدوية. كما تمت الموافقة عليه في داء الثعلبة البقعي واستخدامه في التهاب الجلد التأتبي والصدفية. الآثار الجانبية: يزيد باريسيتينيب من خطر الإصابة بالعدوى وإعادة تنشيط فيروس الهربس. يقع تحت تحذير "الصندوق الأسود" من إدارة الغذاء والدواء فيما يتعلق بالجلطات الدموية الوريدية والخثار الوريدي العميق والانسداد الرئوي، على الرغم من أن البيانات ليست قوية. يجب فحص المرضى بحثًا عن السل النشط والكامن قبل بدء العلاج. لوحظت أورام لمفاوية وأورام خبيثة أخرى. لم تجد دراسة كبيرة أجريت على المرضى الذين يتلقون الباريسيتينيب أي ارتباط مع الأحداث القلبية الوعائية الكبرى، أو الأحداث الخثرية الشريانية، أو قصور القلب الاحتقاني كما تم الإبلاغ عن حدوث ثقب في الجهاز الهضمي، ويجب استخدام الباريسيتينيب بحذر في المرضى الذين لديهم تاريخ من التهاب الرتج. كما ارتبطت حالات نقص العدلات، وقلة الخلايا الليمفاوية، وفقر الدم، وارتفاع إنزيمات الكبد، وارتفاع الدهون بالباريسيتينيب

بيليموماب

البشري بالكامل يثبط بشكل انتقائي بروتين تحفيز الخلايا IgG1 آلية العمل: بيليموماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة من النوع من الارتباط بالخلايا البائية. الحركية الدوائية: يبلغ عمر النصف للتوزيع في بيليموماب 175 يومًا (BLYS) الليمفاوية القابلة للذوبان ويبلغ عمر النصف النهائي 194 يومًا. دواعي الاستعمال

الجرعة: يُستعمل بيليموماب لعلاج المرضى الذين تبلغ أعمارهم 5 سنوات أو أكثر المصابين بمرض الذئبة الحمامية الجهازية أو التهاب وقد أظهرت تجربة حديثة على عقار ريتوكسيماب متبوعًا (SOC) الكلية الذئبي النشط لدى البالغين على العلاج القياسي للرعاية، ANA وانخفاضًا في (NET) ببيليموماب في مرضى الذئبة الحمامية الجهازية المقاومين انخفاضًا في مصائد العدلات خارج الخلية وتحسنًا في حالات نشاط مرض الذئبة. لم يتم اختباره بالاشتراك مع أدوية أخرى مضادة للروماتيزم المعدلة للمرض أو سيكلوفوسفاميد. يُعطى بيليموماب عن طريق التسريب الوريدي بجرعة 10 مجم/كجم في الأسابيع 0 و2 و4، وكل 4 أسابيع بعد ذلك أو 200 مجم تحت الجلد أسبوعيًا. الآثار الجانبية: الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا لبيليموماب هي الغثيان والإسهال والحمى والأرق وآلام الأطراف والصداع النصفي والتهابات الجهاز التنفسي. وكما هو الحال مع أدوية أخرى مضادة للروماتيزم المعدلة للمرض، هناك زيادة في خطر الإصابة بعدوى خطيرة. ومن المهم أن نذكر أنه تم الإبلاغ عن حالات اكتئاب وانتحار. قد تحدث تفاعلات التسريب، بما في ذلك الحساسية المفرطة النادرة.

ريسانكيزوماب

من p19 يستهدف بشكل انتقائي ويرتبط بالوحدة الفرعية G1 Ig ألية العمل: ريسانكيزوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة من نوع الحركية الدوائية: يمكن إعطاء ريسانكيزوماب تحت الجلد أو IL23 وبالتالي يثبط التأثير الالتهابي المعتمد على IL23 معقد مستقبلات عن طريق الوريد. يُظهر ريسانكيزوماب حركية دوائية خطية عند إعطائه عن طريق الوريد (001 مجم/كجم إلى 1200 مجم) أو تحت الجلد (025 مجم/كجم 300 مجم)، مع عمر نصف نهائي طويل يبلغ 28 يومًا. تم الوصول إلى تركيز البلازما الأقصى بعد تناول جرعة تحت الجلد بعد 3-14 يومًا من تناول الجرعة، مع توفر حيوي مُقدر بنسبة 89%. دواعي الاستعمال والجرعة: تمت الموافقة على ريسانكيزوماب لعلاج الصدفية اللويحية المتوسطة إلى الشديدة بجرعة 150 مجم تُعطى تحت الجلد في الأسبوعين 0 و4، وكل 12 أسبوعًا بعد ذلك. تمت الموافقة عليه أيضًا لعلاج التهاب المفاصل الصدفي. الآثار الجانبية: تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا التعب وآلام المفاصل والتهاب البلعوم الأنفي والصداع والطفح الجلدي وردود الفعل الموضعية للحقن؛ وتشمل الآثار الجانبية الأقل شيوعًا العدوى الشديدة وإعادة تنشيط مرض السل وسرطان الجلد.

CALCINEURIN INHIBITORS: CYCLOSPORINE, TACROLIMUS, AND VOCLOSPORIN

عن طريق الارتباط بالسيكولفين 1 بينما يرتبط التاكروليموس (VOCLO) والفوكوسبورين (CSA) آلية العمل: يعمل السيكلوسبورين IL3 وIL2 وTNF α وكل ذلك يؤدي إلى تثبيط الكالسينيورين. يضعف هذا التثبيط الانتقائي نسخ، FKBP (FK506) بروتين ربط (TAC)، والسيكوتوكينات الأخرى في الخلايا التائية. وبالتالي، وعامل تحفيز مستعمرات الخلايا البلعمية الحبيبية والإنترفيرون CD40L وIL4، تتداخل هذه الأدوية مع تنشيط الخلايا التائية وانتشارها وتميزها. يثبط الفوكوسبورين أيضًا بروتين السكري بالإضافة إلى البولي (انظر) B3 وB1 وB11 بتبديلات الناقله للأنيون العضوي 1 الفصل 55). الحركية الدوائية: امتصاص السيكلوسبورين والتاكروليموس منخفض وغير منتظم (حوالي 3-5%)، كما هو الحال مع الفوكوسبورين (حوالي 8%)، على الرغم من أن تركيبة مستحلب دقيق من السيكلوسبورين توفر 20-30% من التوافر البيولوجي. يتوفر

وبالتالي فهي CYP3A4 للاستخدام عن طريق الفم والوريد. الفوكوسبورين فموي فقط. يتم استقلاب جميعها بواسطة TOC و CSA عرضة لعدد كبير من التفاعلات الدوائية المحتملة (انظر الفصلين 55 و 67). يزيد عصير الجريب فروت من التوافر البيولوجي بحركية VOCLLO للسيكلوسبورين بنسبة تصل إلى 62%. يبلغ متوسط عمر النصف النهائي حوالي 30 ساعة (249-365 ساعة). يتمتع غير خطية عند الجرعات المنخفضة بحيث ينتج تثبيط الكالسيومينورين عند عُشر الجرعة المعتادة من السيكلوسبورين. وهذا يعني انخفاض تركيزات الأنسجة وانخفاض السمية الكلوية والقلبية، في حين قد يكون السيكلوسبورين أكثر فعالية في أمراض مثل الصدفية TAC (حيث يصل إلى تركيزات أعلى في الأنسجة). المؤشرات والجرعة: السيكلوسبورين 3-5 مجم / كجم / يوم مقسمة على جرعتين و VOCLLO مجم أربع مرات في اليوم نشطة سريريًا وتؤخر التآكل العظمي في التهاب المفاصل الروماتويدي الشديد والنشط. يشار إلى 2-4 لالتهاب الكلية الذئبة الحمامية الجهازية بجرعات 237 مجم مرتين في اليوم (الأقراص 79 مجم لذا ثلاث أقراص مرتين في اليوم) مع مفيدتين أيضًا في الذئبة الحمامية الجهازية (بما في ذلك التهاب الكلية) TAC و CSA ميكوفينولات و / أو الستيرويدات. قد يكون والصدفية اللويحية، ورفض زرع الأعضاء الخيفي بعد زرع الأعضاء، والتهاب العضلات، والتهاب الجلد والعضلات، والتهاب الجلد والعضلات العصبي السريري، والتهاب الأوعية الدموية الحبيبي، وداء ستيل الذي يصيب البالغين، والتهاب المفاصل الروماتويدي عند الأطفال، والتهاب القولون التقرحي المقاوم للستيرويد، وإصابة العين المقاومة في مرض بهجت. الآثار الجانبية: يمكن التنبؤ بنقص الكريات البيض وقلة الصفائح وفقر الدم. يمكن أن تكون الجرعات العالية سامة للقلب والأعصاب والكلية، ويمكن أن تسبب ارتفاع يمكن أن تحدث اضطرابات التمثيل الغذائي، والسمية CSA. ضغط الدم. قد يكون الفوكوسبورين أقل سمية للكلية والقلب من الكبدية، والالتهابات البكتيرية والفيروسية والفطرية المهددة للحياة، والأورام الخبيثة لجميع الثلاثة. سرطان المثانة نادر جدًا (لم يتم ولكن يجب البحث عنه، لمدة تصل إلى 5 سنوات بعد الاستخدام. تم الإبلاغ عن العقم (VOCLLO الإبلاغ عنه ل

الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين

آلية العمل: الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين من الأدوية غير البيولوجية المستخدمة لعلاج الملاريا (انظر الفصل 52) وفي الأمراض الروماتيزمية. فهي تقمع استجابات الخلايا التائية للعوامل المسببة للانحلال، وتثبط كيمياء التاكسي للكريات البيضاء، وتثبت معالجة وتثبط تخليق الحمض النووي والحمض النووي الريبي، وتتداخل مع الإنترفيرون من النوع 1، FC، إنزيم الليزوزوم بواسطة مستقبل و9. الحركية الدوائية: يتم امتصاص مضادات الملاريا بسرعة وترتبط بنسبة 50% بروتين البلازما، لكنها TLR7 خلال التأثيرات على ترتبط بالأنسجة بشكل مكثف، وخاصة بالأنسجة التي تحتوي على الميلانين مثل شبكية العين. يتم نزع الأمين من الأدوية في الكبد (HCQ) ولها عمر نصف طويل ومتغير للتخلص من البلازما (40-50 يومًا) بسبب الحجم الكبير للتوزيع، ومتوسط وقت الإقامة الممتد ساعة)، والتصفية الكلوية. المؤشرات والجرعات: تمت الموافقة على مضادات الملاريا لعلاج التهاب CQ 900 ساعة و 1300 المفاصل الروماتويدي (غير فعال للغاية)، والذئبة الحمامية الجهازية، والذئبة الحمامية القرصية المزمنة، والتهاب المفاصل الروماتويدي عند الأطفال، ومتلازمة شوغرن. لا تغير هذه الأدوية التآكلات عند جرعتها المعتادة، ويستغرق الأمر من 3 إلى 6 أشهر للحصول على استجابة سريرية. تُستخدم مضادات الملاريا بشكل شائع في الذئبة الحمامية الجهازية لأنها تقلل من الوفيات، ومظاهر الجلد، والتهاب المصل، وآلام المفاصل في هذا المرض. وقد تم استخدامها في متلازمة شوغرن. بناءً على المراجعات المنهجية، للأدبيات والدراسات القائمة على السكان

تقلل الأدوية المضادة للملاريا من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى مرضى الروماتيزم. وعلى الرغم من عدم وضوح فعاليتها في التهاب الوريد الخثاري في الذئبة الحمامية الجهازية، إلا أنها تعمل على تحسين ملف الدهون في التهاب المفاصل الروماتويدي والذئبة الحمامية الجهازية وتطيل فترة الحمل في حالات الولادة المبكرة المهددة. الآثار الجانبية: كانت الجرعة ≥ 6 %مجم/كجم/يوم لهيدروكسي كلوروكين أو ≥ 25 مجم/كجم/يوم للكلوروكين. عند هذه الجرعات، يكون اعتلال الشبكية أقل من 1 لمدة تصل إلى 5 سنوات وأقل من 2% لمدة تصل إلى 10 سنوات، و1% سنويًا بعد ذلك. يوصى بإجراء فحص عيون أساسي وفحوصات سنوية بعد 5 سنوات، باستخدام التصوير المقطعي المحوسب للعين. تشمل السميات الأخرى عسر الهضم والغثيان والقيء وآلام البطن والطفح الجلدي والضعف الناتج عن اعتلال عضلي واعتلال عضلة القلب وعيوب التوصيل القلبي والسمية العصبية العضلية وقلة الكريات الدموية والكوابيس واضطرابات التوصيل. هذه الأدوية آمنة نسبيًا أثناء الحمل.

(CYC) سيكلوفوسفاميد

آلية العمل: سيكلوفوسفاميد هو دواء مضاد للروماتيزم المعدل للمرض. ويشكل مستقلبه الرئيسي، فوسفوراميد الخردل، روابط متقاطعة بين الحمض النووي لمنع تكاثر الخلايا (انظر الفصل 54). وبالتالي، فإنه يثبط وظيفة الخلايا التائية والبائية بنسبة 30-40%. ويرتبط تثبيط الخلايا التائية بالاستجابة السريرية في الأمراض الروماتيزمية. وتتم مناقشة حركية الدواء وسميته في الفصل 54. 40% المؤشرات والجرعات: سيكلوفوسفاميد متاح للاستخدام عن طريق الفم والوريد. وهو مخصص بشكل أساسي لعلاج الذئبة الحمامية الجهازية (التهاب الكلية والجهاز العصبي المركزي الذئبة)، والتهاب الأوعية الدموية، وسرطان الخلايا الحرشفية، وربما التهاب العضلات. الجرعة عن طريق الفم هي 2 ملغ/كغ/يوم بينما الجرعة الشهرية عن طريق الوريد هي 05 (جرعة منخفضة) إلى 10 (جرعة عالية) جم/م². أظهر تحليل تلوي لسبع دراسات عشوائية محكمة معدلات شفاء متساوية بعد جرعة منخفضة من السيكلوفوسفاميد عن طريق الوريد مقارنة بجرعة عالية من السيكلوفوسفاميد عن طريق الوريد، مع معدلات إصابة أقل (في التهاب فائدة متواضعة ولكنها مهمة للسيكلوفوسفاميد في ضيق التنفس الناجم عن السعة (SLS) الكلية الذئبي). أظهرت دراسة تصلب الرئة الحيوية القسرية، وسماكة الجلد، ونوعية الحياة المرتبطة بالصحة في عمر 18-24 شهرًا. الآثار الجانبية: تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا عسر الهضم والغثيان والقيء وقلة العدلات وقلة الصفيحات والالتهابات والعقم - وعلى المدى الطويل، سرطان الجلد والمثانة.

INTERLEUKIN-1 INHIBITORS

دورًا رئيسيًا في التسبب في العديد من الأمراض الالتهابية والمناعة الذاتية بما في ذلك التهاب المفاصل IL1 α المقدمة: يلعب IL1. يتم تسويق ثلاثة أدوية مثبطة لـ IL1. هي أعضاء أخرى في عائلة IL1 (IL1RA) و 1L1 ومضادات مستقبلات IL1 β و IL1 α . الروماتويدي

أناكينرا

هو شكل مُعاد التركيب من مثبطات مستقبلات الإنترلوكين 1 البشرية Anakinra. هو أقدم دواء في هذه العائلة Anakinra: آلية العمل وبالتالي يقلل من الاستجابة المناعية في الأمراض الالتهابية، IL1، على مستقبلات IL1 β و IL1 α إنه يمنع تأثير. (IL1Ra).

الحركية الدوائية: تبلغ التوافر الحيوي المطلق لأناكينرا 95%، ويبلغ متوسط عمر النصف (المدى) 57 (31-282) ساعة، ويُعطى تحت الجلد يوميًا.

دواعي الاستعمال والجرعات: انظر الجدول 2-36. على الرغم من اعتماد عقار أناكينرا لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي النشط، إلا أنه نادرًا ما يستخدم لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي. الجرعة الموصى بها في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي هي 100 مجم تعتمد الجرعة على الوزن وتبلغ الحد الأقصى 8 مجم/كجم يوميًا. يوصى بتقليل الجرعة إلى يومين، CAPS، أربع مرات يوميًا؛ بالنسبة لمل/دقيقة. أظهرت تجارب متعددة وتحليل تلوي أن عقار أناكينرا، من خلال استهداف فرط الالتهاب، يقلل من CrCl <30 إذا كان خطر الوفاة لدى المرضى غير المجهزين بأجهزة التنفس الصناعي المصابين بكوفيد-19 في المستشفى دون زيادة خطر الآثار الجانبية. الأحداث السلبية: انظر أدناه.

الجدول 2-36 أ

تشير "الحالات فقط" إلى تقارير H1 الاستخدام المعتمد من قبل إدارة الغذاء والدواء والاستخدام غير المسموح به لمثبطات (الحالات)؛ أما الباقي فهي دراسات ذات مصداقية متفاوتة

	FDA Approved	Off Label Uses	Off-Label Uses
Anakinra	Deficiency of IL-1 RA antagonist Rheumatoid arthritis	Adult Onset Still's Disease Auto-inflammatory Hearing Loss (cases only) Behcet's Syndrome (cases only) CAPS (FACS, Mukel-Wells, NOMID) Congestive Heart Failure CVA (subarachnoid hemorrh; Cerebral Thrombosis- a few cases) Dilated Cardiomyopathy (cases only) Dry Eye Syndrome (Topical) Giant cell Arteritis (cases only) Gout Hidradenitis Suppurativa	Hyper IgD (cases only) Kawasaki Syndrome (cases only) Myocarditis (cases only) Osteoarthritis Pericarditis Pulmonary Silicosis (cases only) Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum Acne (PAPA) (cases only) Pustular Psoriasis Pyoderma Gangrenosum Schnitzler Syndrome (cases only) Systemic Onset JIA Takayasu Arteritis (cases only) TRAPS (cases only)

،FACS هيئة التسجيل الأوروبية؛ ،EMA المتلازمات الدورية المرتبطة بالكريوبرين؛ قصور القلب الاحتقاني؛ داء السكري؛ ،CAPS متلازمة ،MAS التهاب المفاصل الالتهابي عند الأطفال؛ ،JIA ؛D الغلوبولين المناعي ،IgD متلازمة الالتهاب الذاتي العائلي البارد؛ احتشاء عضلة القلب؛ ،MI تنشيط الخلايا البلعمية؛

TNF متلازمة دورية مرتبطة بمستقبلات TRAPS، مرض التهابي متعدد الأنظمة يبدأ عند حديثي الولادة؛ NOMID،

كاناكينوماب

مما يمنع ارتباطه بـ $IL1\beta$ يشكل مركبًا مع $IL1\beta$ بشري ضد $IgG1/k$ آلية العمل: كاناكينوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة من نوع IL

مستقبلات. الحركية الدوائية: يبلغ التوافر البيولوجي للكاناكينوماب المعطى تحت الجلد 66% (أقل من الأناكينرا) ومتوسط عمر 1 النصف النهائي 26 يومًا. المؤشرات والجرعات: انظر الجدول 2-36 ب. في تجربة عشوائية مزدوجة التعمية على 10061 مريضًا للكاناكينوماب مقابل الدواء الوهمي في المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب السابق وارتفاع البروتين التفاعلي سي، خفض الكاناكينوماب النوبات القلبية المتكررة، وخفض معدل الإصابة والوفيات الناجمة عن سرطان الرئة، وحسن آلام هشاشة العظام (كلها ذات دلالة إحصائية). الجرعة الموصى بها للمرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي المفصلي الذين يزيد وزنهم عن 75 كجم هي 4 مجم/كجم كل 4 ساعات.

CAPS أسابيع. هناك خوارزمية معدلة الوزن لعلاج

الجدول 2-36ب

المعتمدة وغير المعتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواء H1 استخدام مثبتات

	FDA Approved	Off Label Uses
Canakinumab	CAPS (FACS and Mukel-Wells) TRAPS FMF Gout (EMA only) Hyper IgD Systemic Onset JIA	Adult Onset Still's Disease DIRAC Gout (USA) Hidradenitis Suppurativa Osteoarthritis PAPA Psoriasis Pyoderma Gangrenosum Recurrent MI Schnitzler Syndrome
Rilonacept	CAPS (FACS and Mukel-Wells) Pericarditis	FMF Gout Systemic onset JIA

متلازمة الالتهاب، FACS هيئة التسجيل الأوروبية؛، EMA داء السكري؛، DM المتلازمات الدورية المرتبطة بالكريوبرين؛، CAPS،
الذاتي العائلي الناتج عن البرد؛

حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية؛ الغلوبولين المناعي د؛ التهاب المفاصل الالتهابي عند الأطفال؛ احتشاء عضلة القلب؛ التهاب
المفاصل القيحي؛ التهاب الجلد الصديدي
حب الشباب الغرغريني

ريلوناسيب

وبألفة أقل مع IL1 β وهو يرتبط بشكل أساسي بـ IL1 آلية العمل: ريلوناسيب هو شكل معاد التركيب من مجال ربط الربيطة لمستقبل
IL1. ويمنع ارتباطه بمستقبلات IL1 β وبالتالي يعمل ريلوناسيب على تحييد IL1RA. وألفة أقل بمقدار 23 ضعفاً مع IL1.

الحركية الدوائية: التوافر البيولوجي للريلوناسيب هو 50% (أقل من الأناكينرا)، ويبلغ عمر النصف التقريبي لإزالته أسبوعًا واحدًا المؤشرات والجرعات: انظر الجدول 2-36 ب. تمت الموافقة على الريلوناسيب لعلاج متلازمة التهاب الذاتي. (ساعة 154-184) في المرضى الذين تبلغ أعمارهم 12 عامًا أو أكثر، CAPS، وهما من الأنواع الفرعية لـ (MWS) ومتلازمة ماكوليز (FCAS) العائلي البارد يستخدم الريلوناسيب أيضًا لعلاج النقرس وقد ثبت أنه يعالج التهاب التامور المتكرر. تعتمد الجرعة تحت الجلد من الريلوناسيب على العمر. الآثار الجانبية: انظر أدناه CAPS لعلاج

الآثار السلبية لمثبطات الإنترلوكين 1

المذكورة أعلاه هي تفاعلات موضع الحقن (تصل إلى 40%) والتهابات الجهاز التنفسي IL1 الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا لمثبطات العلوي. نادرًا ما تحدث عدوى خطيرة بما في ذلك السل الرئوي والعدوى الانتهازية أو الفطرية. تم الإبلاغ عن الصداع وآلام البطن والغثيان والإسهال وآلام المفاصل والمرض الشبيه بالإنفلونزا، بالإضافة إلى تفاعلات فرط الحساسية. قد يعاني المرضى الذين يتناولون وليست حدثًا ضارًا؛ تتطلب قلة العدلات العابرة النادرة مراقبة IL1 من زيادة العدلات، وهي نتيجة فسيولوجية لتثبيط IL1 مثبطات العدلات.

جوسلكوماب

p19 يرتبط بشكل انتقائي بالوحدة الفرعية IgG1λ آلية العمل: جوسلكوماب هو جسم مضاد أحادي النسيلة بشري بالكامل من نوع IL6، و A (SAA) وأمليويد المصل، CRP مما يقلل بشكل ثانوي من بروتين IL23، بألفة عالية ويمنع تفاعله مع مستقبل IL23 من في التهاب المفاصل الصدفي النشط. الحركة الدوائية: يصل جوسلكوماب (IL22، و IL17F، و IL17A) و Th17 والسيتوكينات المؤثرة بعد حقنة واحدة تحت الجلد بجرعة 100 مجم. التوافر البيولوجي هو 49% بعد حقنة (Tmax) إلى أقصى تركيز له في حوالي 55 يوم واحدة تحت الجلد بجرعة 100 مجم مع توزيع حتمي يتراوح من 7 إلى 10 لتر. المسار الأيضي الدقيق غير معروف. يبلغ متوسط عمر النصف للإزالة 15 إلى 18 يومًا مع متوسط تصفية جهازية 0516 لتر / يوم. يمكن إعطاؤه بمفرده أو بالاشتراك مع دواء تقليدي لمضادات الروماتيزم المعدلة للمرض للمرضى المصابين بالتهاب المفاصل الصدفي. المؤشرات والجرعات: يُستعمل جوسيلكوماب لعلاج مرضى الصدفية اللويحية النشطة لدى البالغين بجرعة 100 مجم، عن طريق الحقن تحت الجلد بعد 0 و 4 أسابيع، وكل 8 أسابيع بعد ذلك. الآثار الجانبية: الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا لجوسيلكوماب هي التهابات الجهاز التنفسي العلوي (التهاب البلعوم الأنفي). تشمل الآثار الجانبية الأخرى الصداع وردود الفعل في موقع الحقن وآلام المفاصل والإسهال والتهاب المعدة والأمعاء. يلزم إجراء تقييم لمرض السل قبل بدء العلاج بجوسيلكوماب

إكسيكيزوماب

الموجود بشكل خاص في) IL17A يرتبط بسيتوكين IgG4k آلية العمل: إكسيكيزوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة بشري من نوع الحركة الدوائية: يتم إعطاء إكسيكيزوماب تحت الجلد. يصل تركيزه في IL17A/F. الصدفية والتهاب المفاصل الصدفي) ومتغيرات البلازما إلى ذروته بعد 4 أيام من الجرعة. يبلغ متوسط عمر النصف للإزالة 13 يومًا. المؤشرات والجرعة: يُشار إلى إكسيكيزوماب

للبالغين المصابين بالصدفية اللويحية المتوسطة إلى الشديدة والبالغين المصابين بالتهاب المفاصل الصدفي. الجرعة التحميلية للصدفية هي 160 مجم تحت الجلد تليها 80 مجم كل أسبوعين حتى الأسبوع 12، ثم 80 مجم كل 4 أسابيع. للبالغين المصابين بالتهاب المفاصل الصدفي، الجرعة الموصى بها هي 160 مجم في الأسبوع 0، تليها 80 مجم كل 4 أسابيع. يمكن إعطاؤه بمفرده أو بالاشتراك مع أحد مضادات الروماتيزم المعدلة للمرض. أظهرت التجارب العشوائية المُحكّمة فعالية عقار إكسيكيزوماب في علاج التهاب الفقار المحوري الشعاعي. الآثار الجانبية: العدوى من الآثار الجانبية الشائعة، وتعد عدوى الجهاز التنفسي العلوي الأكثر شيوعًا. يجب تقييم مرض السل قبل بدء العلاج. قد يسبب عقار إكسيكيزوماب مرض التهاب الأمعاء أو يؤدي إلى تفاقمه.

JANUS KINASE INHIBITORS

،في حين أن مثبطات جانوس كيناز وتيروزين كيناز (وخاصة باريستينيب وتوفاسيتينيب وأوباداسيتينيب) هي جزء من عائلة من الأدوية إلا أن هناك بعض الاختلافات بينها. ستكون هذه نظرة عامة على الفواصم المشتركة بين هذه الأدوية، في حين سيتم مناقشة الاختلافات المحددة لكل دواء. آلية العمل: هذه الأدوية، عند تركيبات مرتبطة بمؤشراتها السريرية والجرعات المستخدمة في أمراض الروماتيزم، لها بعض الاختلافات الواضحة في آليات العمل (انظر الجدول 3-36). تجدر الإشارة إلى أن تأثير هذه الأدوية في الأنسجة حيث قد تكون التركيزات مختلفة جدًا، لا يمكن استقراءه تلقائيًا من هذه الاختلافات الواضحة في آليات مشتقة من تركيز المصل الحركية الدوائية: تتشابه هذه الأدوية الثلاثة في عدد من أوجه التشابه (انظر الجدول 3-36) وتختلف قليلًا. سيتم ذكر الاختلافات في الأقسام المحددة أدناه. المؤشرات والاستخدامات: تم إدراج الاستخدامات المعتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواء للباريسيتينيب والتوفاسيتينيب والأوباداسيتينيب في الجدول 3-36، وكذلك الاستخدامات المنشورة خارج العلامة لهذه الأدوية. الآثار الجانبية: بالنسبة لجميع هذه الأدوية، هناك زيادة في العدوى، وخاصة عدوى الجهاز التنفسي العلوي مع السعال والصداع والحمى وما إلى ذلك على الرغم من أنه، JAK كما تم العثور على الصداع والسعال دون عدوى. يزداد الهربس النطاقي بشكل خاص عند استخدام مثبطات JAK، نادراً ما ينتشر. في حين لا توجد بيانات مرتبطة بشكل خاص بالعدوى السلية أو الفطرية أو الانتهازية عند استخدام مثبطات JAK تحدث هذه في هذه الفئة من المرضى بشكل مستقل عن هذه الأدوية. ومن غير المعروف ما إذا كان هذا الميل مرتبطًا بمثبطات أو نشاط المرض أو الأدوية المصاحبة. ومع ذلك، يجب فحص جميع المرضى بحثًا عن مرض السل الكامن قبل بدء العلاج. ترتبط زيادات تعتمد على الجرعة في الكوليسترول الكلي والكوليسترول الضار، على الرغم من أن أهميتها بالنسبة لمرض JAK مثبطات على JAK الشريان التاجي الحاد غير واضحة. يجب متابعة مستويات الدهون بعناية، ومعالجتها عند الاقتضاء. تحتوي جميع مثبطات والخثار الوريدي العميق، (VTES) تحذير من الصندوق الأسود" من إدارة الغذاء والدواء يتعلق بزيادة الأحداث الخثرية الوريدية" والسرطان. نشأت هذه في الأساس من دراسة، (MACE) والأحداث القلبية الوعائية الضارة الرئيسية، (PE) والانسداد الرئوي، (DVT) كبيرة بعد التسويق بأمر من إدارة الغذاء والدواء باستخدام توفاسيتينيب في المرضى المعرضين لمخاطر القلب والأوعية الدموية العالية. تم تفسير هذه الدراسة على أنها تُظهر زيادة خطر حدوث هذه الأحداث بعد تناول توفاسيتينيب بجميع الجرعات. عند الفحص الدقيق، كان هذا تأثير استجابة للجرعة، حيث ارتبط 10 مجم مرتين يوميًا بينما لم يكن 5 مجم مرتين يوميًا مرتبطًا. وقد تم العثور على أحداث نادرة من هذا النوع في دراسات التسجيل، كما تم العثور على عدد قليل من هذه الأحداث أيضًا بالنسبة لباريسيتينيب وأوباداسيتينيب. ويمكن للمرء أن يتكهن بأن الأحداث الخلفية في دراسات ما قبل التسجيل أدت إلى تحذير "الصندوق

الأسود". عند استخدام هذه الأدوية، يجب على المرء مراقبة المرضى المعرضين للخطر عن كثب، ولكن القرار السريري المناسب مع مدخلات المريض هو أكثر ملاءمة من الحظر الكامل. تم العثور على ثقب الجهاز الهضمي، التي كان يُعتقد في البداية أنها مرتبطة، بشكل أساسي في المرضى الذين لديهم تاريخ من التهاب الرتج، والذين يتناولون الكورتيكوستيرويدات. ومع ذلك، JAK بمثبطات يجب توخي الحذر مع أولئك الذين لديهم تاريخ من التهاب الرتج. في حين أشارت الدراسات على الحيوانات إلى التشوهات والعقم المحتمل، فإن هذه النتائج الحيوانية استخدمت جرعات فائقة العلاج بشكل ملحوظ، ولم يتم العثور على زيادة في التشوهات أو العقم لدى البشر حتى الآن. تم توثيق اختبارات وظائف الكبد المرتفعة، والأورام اللمفاوية النادرة، وقلة العدلات، وقلة اللمفاويات، الثلاثة JAK وفقر الدم لجميع مثبطات

الجدول 3-36

مثبطات جانوس كيناز

	Baricitinib	Tofacitinib	Upadacitinib
Bioavailability(%)	79	94	76%(ER vs IR)
Metabolism(%)	CYP3A4-10	CYP3A4-70	Unchanged-79%; CYP3A4-<13%
Excretion(%)	Urine-75; Feces-20	Urine-80; Feces-14	Urine-20; Feces-85
Protein Binding(%)	50	94	52
Terminal T _{1/2} (hrs)	12.5	3	9-14
FDA Approved	Alopecia areata, Rheumatoid Arthritis(1)	Ankylosing Spondylitis Alopecia areata Juvenile Inflamm. Arthritis Psoriatic Arthritis Rheumatoid Arthritis(2) Ulcerative Colitis	Ankylosing Spndylitis Atopic Dermatitis Psoriatic Arthritis Rheumatoid Arthritis(2) Ulcerative Colitis

Used	Atopic dermatitis, (COVID19) Systemic Lupus Erythem. psoriasis	Systemic Lupus Erythem.	Alopecia areata
------	---	-------------------------	-----------------

والميثوتريكسات غير TNFa نصف العمر النهائي في المصل ~ (1) في ½ T تصنيف إنزيمات استقلاب الكبد؛، CYP
ER/الاصطناعي التقليدي DMARD كما في (1) بالإضافة إلى المستجيبين غير المكتملين ل (2) t المستجيبة بالكامل؛
الإطلاق الفوري، IR، المقاوم، الإطلاق الممتد؛

باريسيتينيب

يثبط في المختبر بشكل انتقائي وعكسي، (tsDMARD) آلية العمل: باريسيتينيب هو جزيء صغير صناعي مستهدف مضاد للالتهابات
٪ الحركية الدوائية: انظر الجدول 3-36. يتم استقلاب حوالي 10 JAKSTAT ويمنع أيضًا مسار إشارات JAK2 أكثر من JAK1 و JAK3
لذلك لا تكون التفاعلات الدوائية كبيرة عادةً. يتم إفرازه بشكل أساسي عن طريق الكلى، لذلك، CYP3A4 فقط من باريسيتينيب عبر
يجب استخدامه بحذر إذا كان على الإطلاق في المرضى الذين يبلغ معدل الترشيح الكبيبي لديهم >60 مل / دقيقة / 173 م 2
المؤشرات والجرعة: انظر الجدول 3-36. في تجربة عشوائية محكمة، كان باريسيتينيب أكثر فعالية من أداليموماب لاستجابة

في 12 أسبوعًا. الجرعة المعتمدة من إدارة الغذاء والدواء من باريستيئينيب لالتهاب المفاصل الروماتويدي هي 2 مجم يوميًا في ACR20 الولايات المتحدة، وفعاليتها بهذه الجرعة مثيرة للجدل؛ في أوروبا، يتم استخدام 2 و 4 ملغ يوميًا. يمكن استخدامه كعلاج وحيد أو بالاشتراك مع الميثوثريكسات أو أدوية أخرى مضادة للروماتيزم المعدلة لمرض الروماتيزم (على سبيل المثال، ليفلونوميدي، هيدروكسي كلوروكين). الآثار الجانبية: انظر المقدمة. لم تجد دراسة كبيرة أجريت على المرضى الذين تلقوا باريستيئينيب أي ارتباط بالأحداث القلبية الوعائية الكبرى، أو الأحداث الخثرية الشريانية، أو قصور القلب الاحتقاني.

توفاسيتئينيب

(JAK) يثبط بشكل انتقائي جميع أعضاء جانوس كيناز (tsDMARD) آلية العمل: توفاسيتئينيب هو جزيء صناعي صغير مستهدف انظر
 2 و JAK 1 (الفصل 2) الأسرة بدرجات متفاوتة. عند الجرعات العلاجية، يمارس التوفاسيتئينيب تأثيره بشكل أساسي عن طريق تثبيط يلعب هذا المسار دورًا رئيسيًا في التسبب في أمراض المناعة الذاتية بما في ذلك التهاب JAKSTAT. 3، وبالتالي مقاطعة مسار إشارات و 4 و 7 و 9 IL2 ل (IL2RG) مسؤولاً عن نقل الإشارة من مستقبل السلسلة المشتركة JAK3/JAK1 المفاصل الروماتويدي. يكون مجمع و 15 و 21، والذي يمنع بعد ذلك الفسفرة، بالإضافة إلى نسخ العديد من الجينات التي تعد حاسمة لتمايز وانتشار ووظيفة الخلايا في نقل الإشارة من (الأخرى JAKs بالاشتراك مع) JAK1 القاتلة الطبيعية والخلايا الليمفاوية التائية والبائية. بالإضافة إلى ذلك، يتحكم ومستقبلات الإنترفيرون. يقلل مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي الذين يتلقون التوفاسيتئينيب بسرعة من تركيزات بروتين IL6 والذين يعانون من ضعف كبدي أو كلوي معتدل إلى CYP الحرائك الدوائية: يحتاج المرضى الذين يتناولون مثبطات إنزيم Creative. الأخرى مما يشير إلى أن JAK تقليل الجرعة إلى 5 مجم مرة واحدة يوميًا. يُظهر توفاسيتئينيب ارتباطًا عاليًا بالبروتين مقارنة بمثبطات. غسيل الكلى قد يكون أقل فعالية من باريستيئينيب أو أوباداسيتئينيب. لا ينبغي إعطاؤه للمرضى الذين يعانون من أمراض الكبد الشديدة المؤشرات والجرعة: انظر المقدمة لهذا القسم والجدول 3-36. يمكن استخدام توفاسيتئينيب كعلاج وحيد أو بالاشتراك مع أدوية أخرى مضادة للروماتيزم المعدلة لمرض الروماتويد، بما في ذلك الميثوثريكسات. الجرعة الموصى بها من توفاسيتئينيب في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل الصدفي هي 5 مجم مرتين يوميًا (وليس 10 مجم مرتين يوميًا). في عام 2016، وافقت إدارة لعلاج مرة واحدة يوميًا. يتم إعادة النظر في استخدامه (XR) الغذاء والدواء على أقراص توفاسيتئينيب سترات 11 مجم ممتدة الإطلاق بجرعة 10 مجم مرتين يوميًا في التهاب القولون التقرحي. الآثار الجانبية: انظر المقدمة. لم يتم استخدام توفاسيتئينيب حتى الآن مع مثبطات المناعة القوية (مثل الأزاثيوبرين والسيكلوسبورين) أو الأدوية البيولوجية المعدلة لمرض الروماتيزم (باستثناء سلسلة حالات صغيرة واحدة). يزيد توفاسيتئينيب من خطر الإصابة بفيروس إبشتاين بار لدى مرضى زراعة الكلى. وخاصةً عند استخدامه مع بريدنيزون. أظهرت دراسة أجريت على حوالي 5000 مريض في مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي المعرضين لخطر الإصابة بأمراض القلب أنه مقارنة بمثبطات عامل نخر الورم، فإن جرعة 10 مجم مرتين يوميًا تزيد من خطر الإصابة بالأحداث القلبية والجلطات والانسداد الرئوي وسرطانات الجلد غير الميلانينية، في حين أن جرعة 5 مجم مرتين يوميًا لم تظهر أيًا من هذه المخاطر باستثناء سرطانات الجلد غير الميلانينية. تم الإبلاغ عن الإصابة بالورم اللمفاوي والأورام الخبيثة الأخرى

أوباداسيتئينيب

و 2 < 3 في الجرعات العلاجية JAK 1 يثبط Janus kinase هو مثبط انتقائي صغير من الجيل الثاني لـ Upadacitinib: آلية العمل المعتادة، وبالتالي يمنع العمليات التي تؤدي إلى الالتهاب في التهاب المفاصل الروماتويدي وأمراض التهابية أخرى بواسطة المناعة.

الحركية الدوائية: انظر الجدول 3-36. يفرز عقار أوباداسيتينيب 79% دون تغيير في البول والبراز. ومع قلة استقلال السيستوكروم واي بي، فمن غير المرجح حدوث تفاعلات دوائية. المؤشرات والجرعات: انظر الجدول 3-36. الجرعة اليومية الموصى بها هي 15 مجم أشارت إحدى التجارب السريرية العشوائية إلى أنها كانت أكثر فعالية من أباتاسيب. الآثار الجانبية: انظر الجدول 3-36. يمكن ملاحظة حدوث عدوى خطيرة لدى المرضى الذين تم إعطاؤهم 30 مجم في التجارب السريرية العشوائية. لا ينصح باستخدام عقار أوباداسيتينيب مع الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض البيولوجية، ويجب إيقافه قبل إعطاء لقاح حي مضعف.

ليفلونوميد

A77، آلية العمل: يتحول ليفلونوميد، وهو دواء آخر من أدوية علاج مرض الروماتيزم المعدلة للمرض، بسرعة إلى مستقلبه النشط ديهيدروأوروتات ديهيدروجينيز، مما يؤدي إلى انخفاض تخليق الريبونوكلياز وإيقاف A77 1726 في الأمعاء والبلازما. يثبط، 1726، من نمو الخلايا. وبالتالي، يثبط ليفلونوميد تكاثر الخلايا التائية، ويقلل من إنتاج الأجسام المضادة للخلايا البائية G1 الخلايا في طور الحركة. TNF α المعتمد على NFK β ويقلل من تنشيط IL8 لمستقبلات mRNA ويقلل من IL10 لمستقبلات mRNA ويزيد من الدوائية: يتم امتصاص أقراص ليفلونوميد الفموية بنسبة 80% مع متوسط عمر نصف بلازما يبلغ 19 يومًا لكل من الدواء الأصلي ومستقلبه النشط. يخضع لإعادة تدوير معوي كبدي. يقلل الكوليسترامين من عمر النصف إلى حوالي يوم واحد دواعي الاستعمال والجرعات: يعادل الليفلونوميد الميثوتريكسات في فعاليته في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي، بما في ذلك تثبيط لدى المرضى الذين يتناولون ACR 20 التآكلات العظمية. وقد أدى تناول الميثوتريكسات مع الليفلونوميد إلى مضاعفة استجابة الميثوتريكسات وحده (462% مقابل 195%). وفي التهاب الكلية الذئبي، كان السيكلوفوسفاميد والليفلونوميد فعالين بشكل مماثل، وكان الليفلونوميد آمنًا نسبيًا. وقد استُخدم الليفلونوميد في علاج التهاب الشرايين الخلوية العملاقة، والتهاب الشرايين تاكياسو والتهاب الجلد والعضلات، والوهن العضلي الشديد. الآثار الجانبية: يحدث الإسهال بنسبة 25%، على الرغم من أن 3-5% فقط يتوقفون عن تناول الدواء نتيجة للإسهال. يتم تقليل الإسهال واضطرابات اختبار وظائف الكبد عن طريق تقليل جرعة الليفلونوميد قد يكون الخلل في الميتوكوندريا مسؤولاً عن السمية الكبدية للليفلونوميد. نادرًا ما يحدث نقص الكريات البيض وقلة الصفائح الدموية. يحدث تساقط الشعر الخفيف وزيادة الوزن وارتفاع ضغط الدم. لم يجد التحليل التلوي أي دليل على زيادة الأحداث الضارة التنفسية، سواء المعدية أو غير المعدية، كما تم الإبلاغ عنها سابقًا.

ميسالامين

آلية العمل: يُفترض أن الميسالامين، وهو أمينوساليسيلات (حمض 5 أمينوساليسيليك)، له تأثير موضعي مضاد للالتهابات على الخلايا NFK β الظهارية القولونية، مما يقلل من تخليق البروستاجلاندين والليوكوترينات. تشمل الآليات المحتملة الأخرى تقليل نشاط وتثبيط عامل نخر الورم، وبالتالي تثبيط الوظائف الخلوية للخلايا الليمفاوية المخاطية والبلعميات والخلايا القاتلة الطبيعية. الحركة الدوائية: يتم استقلال الميسالامين بسرعة في جدار الغشاء المخاطي المعوي والكبد مع امتصاص 20-30% واستقلاب إلى مستقبلات

غير نشطة. يبلغ متوسط عمر النصف للإزالة للميسالامين حوالي 25 ساعة. المؤشرات والجرعة: يُشار إلى الميسالامين لعلاج التهاب القولون التقرحي. وقد تم استخدامه، خارج نطاق العلامة التجارية، في مرض كرون. يمكن استكمال الميسالامين بأدوية أخرى مثل الآثار TNF α الفموي، أو بوديزونيد متعدد المصفوفات، أو مثبط ASA الجلوكوكورتيكويدات الموضعية أو الفموية، أو حمض 5 الجانبية: الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي الإسهال، والصداع، والغثيان، وآلام البطن، وعسر الهضم، والتقيؤ، والطفح الجلدي. يمكن ملاحظة ضعف الكلى، بما في ذلك التهاب الكلية الخلالي، ومتلازمة الكلى، والفشل الكلوي، ويجب مراقبتها بعناية.

(MTX) الميثوتركسيت

الميثوتركسيت هو دواء مضاد للروماتيزم مُعدل للمرض مهم للغاية يستخدم في مجموعة متنوعة من الحالات (انظر الفصلين 54 (AICAR) و55). آلية العمل: يثبط الميثوتركسيت بجرعات منخفضة إنزيم ترانسفيراز أمينو إيميدازول كربوكساميديريبيونوكليوتيد خارج الخلية، مما يثبط الالتهاب ويثبط العدلات والبلعميات والخلايا AMP وإنزيم ثيميديلات سينثيتاز. يؤدي هذا في النهاية إلى تراكم الشجرية واللمفاويات. يؤثر بشكل ثانوي على كيمياء التاكسي متعدد الأشكال. يثبط الميثوتركسيت بشكل مباشر التكاثر ويحفز موت الخلايا المبرمج في حين أن تأثيراته على اختزال ثنائي هيدروفولات طفيفة نسبيًا عند جرعات مرض الروماتيزم. الحركة الدوائية: يتم تناول الميثوتركسيت عن طريق الفم أو تحت الجلد أو في العضل. يتم امتصاصه بنسبة 70% تقريبًا بعد تناوله عن طريق الفم. يتم تحويل الميثوتركسيت ومستقلب أقل نشاطًا إلى مركبات متعددة الجلوتامات ثم الاحتفاظ به في الخلايا لفترات طويلة. يبلغ عمر النصف لمصل الميثوتركسيت في الدم من 6 إلى 9 ساعات، على الرغم من أن هيدروكسي كلوروكين يمكن أن يقلل من تصفية الميثوتركسيت. يفرز الميثوتركسيت بشكل أساسي في البول ولكن قد يفرز ما يصل إلى 30% في الصفراء. المؤشرات والجرعة: يبدأ العلاج الفموي بالميثوتركسيت بجرعة 75 مجم أسبوعيًا ويزداد إلى 15-25 مجم أسبوعيًا. في حين أن هناك تأثيرًا متزايدًا يصل إلى 30-مجم أسبوعيًا، فهناك أيضًا زيادة في السمية. يقلل من معدل ظهور تآكلات جديدة في التهاب المفاصل الروماتويدي. يقلل بشكل 35 تدعم بعض الأدلة استخدامه في التهاب المفاصل الروماتويدي لدى الأطفال، والصدفية، والتهاب SSC. فعال من إصابة الجلد في (وليس المرض المحوري)، والحبيبات مع التهاب الأوعية الدموية (حبيبات ويجنز AS المفاصل الصدفي، وأمراض المفاصل الطرفية في التنبؤ سابقًا)، والتهاب العضلات، والتهاب الشرايين الخلوية العملاقة، والذئبة الحمامية الجهازية، والتهاب الأوعية الدموية. يمكن بالاستجابة في التهاب المفاصل الروماتويدي من خلال سلبية المصل، وارتفاع نشاط المرض الأساسي، وارتفاع درجات القلق، والعوامل الوراثية. الآثار الجانبية: الغثيان والتهاب الفم هي أكثر السموم شيوعًا. تنتج الآثار الجانبية الأخرى مثل نقص الكريات البيض وفقر الدم، وتقرح الجهاز الهضمي، والثعلبة عن تثبيط تكاثر الخلايا. تحدث ارتفاعات إنزيمات الكبد المرتبطة بالجرعة بشكل متكرر يمكن تقليل التهاب الفم واضطرابات اختبار الجهاز الهضمي ووظائف الكبد عن طريق الليكوفورين أو حمض الفوليك، على الرغم من أن هذا قد يقلل من فعالية الميثوتريكسات بنسبة 10-18%. تزداد سمية الميثوتريكسات في التهاب المفاصل الروماتويدي لدى (SLC22A2) وجينات حامل المذاب، (CYP20A1، CYP39A1) المرضى الذين لديهم طفرات متزايدة في جينات السيتوكروم بي 450، يُمنع استخدام الميثوتريكسات أثناء الحمل (ALDH2) وجين ألدهيد ديهيدروجينيز الميتوكوندريا (SLC7A7).

ميكوفينولات موفيتيل

وهو أحد الأدوية المضادة لمرض الروماتيزم المعدلة للمرض، إلى حمض، (MMF) آلية العمل: يتحول ميكوفينولات موفيتيل (IMPDH)، وهو الشكل النشط للدواء. يثبط المنتج النشط إنزيم أحادي فوسفات الإينوزين ديهيدروجينيز، (MPA) الميكوفينوليك مما يؤدي إلى تثبيط تكاثر الخلايا التائية والخلايا الليمفاوية. في النهاية، يتداخل مع التصاق الكريات البيضاء بالخلايا البطانية من خلال تثبيط الإسيليكيتين والسيليكيتين وجزء الالتصاق بين الخلايا.

في الذئبة MMF في الفصل 55. المؤشرات والجرعات: يُشار إلى MMF الحرائك الدوائية: تمت مناقشة الحرائك الدوائية والسمية ل الحمامية الجهازية الكلوية وغير الكلوية (ربما بما في ذلك المظاهر العصبية والنفسية). يتم توفيره على شكل أقراص 500 مجم عند استخدامه على شكل ميكوفينولات موفيتيل و375 مجم على شكل حمض ميكوفينوليك؛ 375 مجم من الحمض تعادل 500 مجم من ميكوفينولات موفيتيل. وباعتباره ميكوفينولات موفيتيل، فإن الجرعة هي 1000-1500 مجم مرتين في اليوم وهو فعال في مرض الرئة الخلالي وسماكة الجلد في تصلب الجلد. وقد تم استخدامه في التهاب الأوعية الدموية والتهاب الشرايين تاكاياسو والورم الحبيبي فعال في علاج التهاب MMF التهاب الأوعية الدموية، والتهاب العضلات، والتهاب الجلد والعضلات. لا يوجد دليل مقنع على أن أعراض الجهاز الهضمي (الغثيان، وعسر الهضم، وآلام البطن)، والتسمم MMF المفاصل الروماتويدي. الآثار الجانبية: يرتبط الكبد، والآثار الدموية (قلة الكريات البيض، وقلة الصفائح الدموية، وفقر الدم)، والالتهابات الخطيرة. نادراً ما يرتبط بالأورام الخبيثة. يُمنع استخدامه أثناء الحمل.

(RTX) ريتوكسيماب

(انظر الفصل 55) من خلال CD20 آلية العمل: ريتوكسيماب هو عامل بيولوجي هجين أحادي النسيلة يستهدف الخلايا الليمفاوية إلى تقليل الالتهاب عن طريق B السمية الخلوية المعتمدة على المكمل وتحفيز موت الخلايا المبرمج. يؤدي استنزاف الخلايا الليمفاوية وتثبيط إفراز السيتوكينات المؤيدة للالتهابات. يستنزف ريتوكسيماب بسرعة T تقليل عرض المستضدات على الخلايا الليمفاوية في الأنسجة الزليلية، والتي ترتبط B الطرفية (غير المرتبطة بالفعالية أو السمية) وعدد الخلايا الليمفاوية B الخلايا الليمفاوية بالاستجابة في التهاب المفاصل الروماتويدي.

الحرائك الدوائية: لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي، يتم إعطاء عقار ريتوكسيماب على شكل جرعتين وريديتين بجرعة 1000 مجم تفصل بينهما أسبوعين. تظل الجرعات المتكررة فعالة. لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب الأوعية الدموية المجهرية، يتم إعطاؤه عن طريق الوريد بجرعة 375 مجم/م2 مرة واحدة أسبوعياً لمدة 4 جرعات. يؤدي العلاج المسبق بالأسيتامينوفين ومضاد الهيستامين وحاصرات مستقبلات الهيستامين، قبل 30 دقيقة من الحقن، إلى تقليل حدوث وشدة تفاعلات الحقن.

مع RTX بالإضافة إلى الميثوتركسيت التهاب المفاصل الروماتويدي، كما تمت الموافقة على RTX دواعي الاستعمال والجرعات: يعالج الجلوكوكورتيكويدات لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب الأوعية الدموية المجهرية. وفي الأمراض الروماتيزمية (على الرغم بجرعة 1000 مجم مع 100 مجم من ميثيل بريدنيزون يتم RTX من اختلافها عن الممارسة المتبعة في علاج الأورام)، يتم إعطاء حقنها على مدار عدة ساعات. تتكون الدورة الواحدة من جرعتين يتم إعطاؤهما بفواصل أسبوعين، ويتم إعطاء الدورات كل 6 أشهر على الرغم من أن التباعد بين الجرعات قد تراوح من كل 4 أشهر إلى كل 9 أشهر (أو حتى لفترة أطول عندما يتم تحقيق السيطرة على المرض). استخدمت التجارب جرعات مفردة وجرعات أقل (تصل إلى 200 مجم) بعد تحقيق الشفاء في التهاب المفاصل

أو تحسنت في دراسة مراقبة. تم استخدامه لعلاج ليمفوما الخلايا البائية (ILD) الروماتويدي. وقد استقرت حالة مرض الرئة الخلالي، والفقاع الشاع، والتهاب الكلية الذئبي المقاوم، (CLL) وسرطان الدم الليمفاوي المزمن، (NHL) CD20 الالهودجينية الإيجابية ل والتصلب، IgG4 والأمراض المرتبطة بـ، (ILD بما في ذلك مع) ومتلازمة سجوجرن، والتهاب العضلات الالتهابي مجهول السبب الجهازية. الآثار الجانبية: يصاب حوالي 30% من المرضى بطفح جلدي (عادة لا يتطلب التوقف عن العلاج) مع الجرعة الأولى من ولكن معدل حدوث الطفح الجلدي ينخفض تدريجيًا مع كل دورة علاجية بعد ذلك. يمكن أن تحدث الشرى أو تفاعلات، RTX، المنخفضة جدًا بالعدوى IgG/IgM الحساسية المفرطة، كما يمكن أن تحدث متلازمة ستيفنز جونسون المميتة. قد ترتبط تركيبات. تم الإبلاغ عن حالات عدوى بكتيرية وفطرية وفيرسوية خطيرة وحتى مميتة نادرًا. IgG/IgM ويجب مراقبة تركيبات يرتبط عقار ريتوكسيماب بإعادة تنشيط التهاب الكبد الوبائي ب، لذا فإن العلاج المستمر للتهاب الكبد الوبائي ب مناسب، كما أن المراقبة لعدة أشهر بعد انتهاء العلاج ضرورية. لم يرتبط عقار ريتوكسيماب بتنشيط مرض السل أو حدوث الليمفوما أو الأورام الأخرى (انظر الفصل 55).

ساريلوماب

هو مضاد لمستقبلات Sarilumab. هو سيتوكين مؤيد للالتهابات نشط في التسبب في التهاب المفاصل الروماتويدي IL6: آلية العمل الحركية IL6 القابلة للذوبان والمرتبطة بالغشاء، وبالتالي يثبط الإشارات التي يتوسطها IL6 يرتبط بمستقبلات IL6 bDMARD من 8 إلى 10 أيام مع توفر حيوي مطلق يقدر بنحو 80%. المؤشرات Sarilumab الدوائية: يبلغ عمر النصف المعتمد على التركيز ل فعال في التهاب المفاصل الروماتويدي، إما كعلاج وحيد أو بالاشتراك مع الميثوتريكسات أو غيره من أدوية Sarilumab: والجرعة في مرضى التهاب adalimumab أفضل من العلاج الأحادي بـ Sarilumab الروماتيزم المعدلة للمرض. يبدو أن العلاج الأحادي بـ المفاصل الروماتويدي. الجرعة الموصى بها هي 200 مجم مرة كل أسبوعين، تُعطى تحت الجلد. الآثار الجانبية: التأثير الجانبي الأكثر هو العدوى. قد يؤدي ساريلوماب إلى نقص العدلات، وقلة الصفيحات الدموية، وفقر الدم Sarilumab شيوعًا ل قد يحدث التهاب أمينو ترانسامينيس أكثر من 15 مرة من المعدل الطبيعي ويجب مراقبته. تم الإبلاغ عن ارتفاع الدهون الثلاثية والكوليسترول الضار، ويجب اختبار الدهون بانتظام ومعالجتها إذا كانت غير طبيعية. تم الإبلاغ عن ثقب مع التهاب الرتج، على الرغم من أن الدراسات الدقيقة تعزو معظم هذا الحدث الضار إلى الاستخدام المصاحب للكورتيكوستيرويدات. ومع ذلك، لا ينبغي إعطاء ساريلوماب للمرضى المصابين بالتهاب الرتج. لوحظت أورام خبيثة

سيكيوكينيوماب

يعمل على علاج مرض اعتلال الأعصاب السكري، IgG1 آلية العمل: سيكيوكينيوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة بشري من النوع في الاستجابات الالتهابية IL17A يشارك. IL17A مما يثبط تفاعله مع مستقبل IL17A الروماتويدي المرتبط بشكل انتقائي بسيتوكين والمناعية الطبيعية. الحركية الدوائية: سيكيوكينيوماب متاح كحقنة مملوءة مسبقًا تحت الجلد أو كمسحوق مجفف بالتجميد للحقن تحت الجلد. الحركية الدوائية خطية، ونصف عمر الإخراج هو 22-31 يومًا. تراوح التوافر البيولوجي من 55% إلى 77% بعد جرعة تحت الجلد 150 أو 300 مجم. المؤشرات والجرعة: يشار إلى سيكيوكينيوماب لعلاج الصدفية اللويحية المتوسطة إلى الشديدة، أو

وقد ثبت أنه فعال في التهاب (nraxSpA) التهاب المفاصل الصدفي، والتهاب الفقار اللاصق، والتهاب الفقار المحوري غير الشعاعي المفاصل الروماتويدي. الجرعة الأولية هي 300 مجم أسبوعيًا تحت الجلد لمدة 0-4 أسابيع، تليها 150-300 مجم تحت الجلد شهريًا. يمكن استخدام ساريلوماب مع أو بدون الميثوتريكسيت. الآثار الجانبية: كما هو الحال بالنسبة لأي من هذه المواد البيولوجية فإن العدوى هي أحد الآثار الجانبية الشائعة (287%). يحدث التهاب البلعوم الأنفي في حوالي 12%. يجب تقييم حالة السل قبل العلاج. قد يسبب سيكيوكينوماب مرض التهاب الأمعاء أو يؤدي إلى تفاقمه.

سلفاسالازين

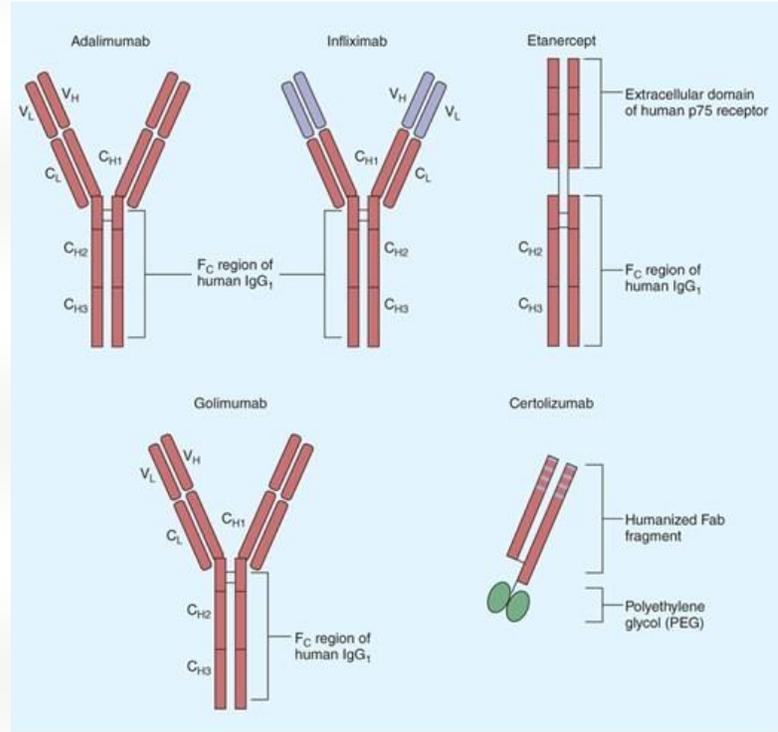
آلية العمل: يتم استقلاب السلفاسالازين، وهو أحد الأدوية المضادة لمرض الروماتويد المعدلة للمرض، إلى السلفايبريدين (الذي قد يكون مكونه النشط في التهاب المفاصل الروماتويدي) وحمض 5 أمينوساليسيليك (انظر الفصل 62 والشكل 62-8). يعتقد بعض الخبراء أن المركب الأصلي، السلفاسالازين، له تأثير أيضًا. يُعتقد أن حمض 5 أمينوساليسيليك هو المكون النشط في مرض التهاب المؤيدة للالتهابات وتثبيط استجابة الخلايا التائية للكونكانافالين وتكاثر NKKBs الأمعاء، حيث يعمل عن طريق تثبيط مسار إشارات ثانويًا في المختبر. كما يعمل إنتاج وإطلاق السلفاسالازين ومستقلباته على تثبيط الخلايا IgM و IgG الخلايا البائية، وجمع إنتاج في TNF وبروتين الجينات المرتبطة بالنمو و (12، 11، 8، 6، IL1، على سبيل المثال) الوحيدة/البلعمية السيتوكينية الالتهابية المختبر. الحركية الدوائية: يتم امتصاص 5-13% فقط من السلفاسالازين المتناول عن طريق الفم. يخضع السلفاسالازين لإعادة تدوير معوي كبدي. يتم امتصاص السلفايبريدين بالكامل تقريبًا، ويعزى معظم سمية السلفاسالازين إلى النمط الظاهري البطنيء للأسيطة الموروثة. سيؤدي عدم وجود قولون سليم أو استخدام المضادات الحيوية إلى زيادة سميتها، ويمكن أن يساعد النمط الظاهري الوراثي في توجيه العلاج. يظل حمض 5 أمينو ساليسيليك غير ممتص. يتم إفراز بعض السلفاسالازين دون تغيير في البول: بينما يتم إفراز السلفايبريدين بعد الأسيطة والهيدروكسيل الكبدية. يبلغ عمر النصف للسلفاسالازين 6-17 ساعة. المؤشرات والجرعة السلفاسالازين، 2-3 جرام / يوم، فعال في التهاب المفاصل الروماتويدي ويقلل من تطور المرض الشعاعي. كما تم استخدامه في التهاب المفاصل التفاعلي، والتهاب المفاصل الروماتويدي عند الأطفال، ومرض التهاب الأمعاء (وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء لعلاج مع HLAB27 التهاب القولون التقرحي ولكن ليس لعلاج مرض كرون)، ومرض بهجت المعوي، والتهاب العنابية الأمامي الإيجابي لجين التهاب المفاصل الروماتويدي. كما يقلل من تراكم الصفائح الدموية. الآثار الجانبية: يتوقف حوالي 30% من المرضى الذين يستخدمون السلفاسالازين عن تناول الدواء بسبب السمية. تشمل الآثار الجانبية الشائعة الغثيان والقيء والصداع والطفح الجلدي. أخطر تفاعل فرط الحساسية للجلد هو نخر البشرة السام. كما يحدث فقر الدم الانحلالي والميتهموغلوبينية في حالات نادرة، ويحدث نقص كما تُرى أحيانًا (HLAAN 3101 و HLAB 0801 خاصة في مرضى) العدلات في 1-5% من المرضى، وقد تم توثيق ندرة المحببات ولكن الذئبة الناجمة عن الدواء نادرة. يحدث العقم القابل للعكس (dsDNA)، سمية الرئة والحمض النووي ثنائي السلسلة الإيجابي عند الرجال، ولكن السلفاسالازين لا يؤثر على الخصوبة عند النساء. ويبدو أن الدواء آمن نسبيًا أثناء الحمل.

TNF- α -BLOCKING AGENTS

على الوظيفة الخلوية من TNF α مهم بشكل خاص في العملية الالتهابية المرتبطة بالتهاب المفاصل الروماتويدي. يؤثر TNF α يبدو أن قديمة تتداخل bDMARDs تمت الموافقة على خمسة أدوية. (TNFR1، TNFR2) المرتبطة بالغشاء TNF خلال تنشيط مستقبلات لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي وأمراض الروماتيزم الأخرى (الشكل 36-4). تتوفر الأدوية البيولوجية المماثلة TNF α مع ذات التكلفة المنخفضة في العديد من البلدان، ومن المفترض أن تقلل التكلفة، على الأقل نظريًا. وقد وجد أن فعالية (bsDMARDs) في العديد من الآثار TNF α الأدوية البيولوجية المماثلة وسميتها ومناعتها تعادل تلك الخاصة بالمركبات القديمة. تشارك مشطبات الضارة، وسيتم التعامل معها على نحو مماثل، مع التعليق على الاستثناءات (انظر أدناه).

الشكل 36-4

منطقة FC، سلسلة خفيفة ثابتة؛ CL، سلسلة ثقيلة ثابتة؛ CH، المستخدمة في التهاب المفاصل الروماتويدي TNF α هيكل مضادات سلسلة خفيفة متغيرة. المناطق الحمراء، مشتقة من البشر؛ المناطق VL، سلسلة ثقيلة متغيرة؛ VH، الغلوبولين المناعي المعقدة؛ (PEG) الزرقاء، مشتقة من الفئران؛ المناطق الخضراء، بولي إيثيلين جلايكول.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

أداليموماب

مضاد لعامل نخر الورم. يتفاعل هذا المركب مع IgG، آلية العمل: أداليموماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة بشري بالكامل، من نوع p55 و p775 عامل نخر الورم القابل للذوبان والمرتبط بالغشاء ويمنع التفاعل مع مستقبلات عامل نخر الورم على سطح الخلية يقلل من وظائف الخلايا البلعمية والخلايا التائية. الحركية الدوائية: يبلغ عمر النصف لأداليموماب تحت الجلد 10-20 يومًا. التوافر الحيوي المطلق 64%. يثبط الميثوتريكسات تصفية أداليموماب. المؤشرات والجرعات: تمت الموافقة على المركب لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي، والتهاب المفاصل الصدفي، والتهاب المفاصل الروماتويدي عند الأطفال والتهاب العنابية، والتهاب الغدة العرقية القيحي، والصدفية اللويحية، ومرض كرون، والتهاب القولون التقرحي. يقلل من معدل تكوين، تآكلات جديدة في التهاب المفاصل الروماتويدي في كل من التقارير وسلسلة الحالات. كما تم استخدام أداليموماب في مرض بهجت والسااركويد، والتهاب العنابية غير المعدي. الجرعة المعتادة في التهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل الصدفي والتهاب المفاصل الروماتويدي هي 40 مجم كل أسبوعين، ولكن غالبًا ما يتم زيادتها إلى 40 مجم أسبوعيًا (على الرغم من التكلفة المتزايدة). في الصدفية، يتم إعطاء 80 مجم في الأسبوع 0، و40 مجم في الأسبوع 1، ثم 40 مجم كل 20 أسبوعًا. الجرعة الأولية في مرض التهاب الأمعاء أعلى: يتلقى المرضى 160 مجم في الأسبوع 0، و80 مجم بعد أسبوعين، و40 مجم علاج الصيانة بعد 8 أسابيع إذا كانوا في

حالة هدوء بحلول ذلك الوقت. تعتمد جرعة أداليموماب على وزن الجسم في المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي أو التهاب العنقبة. الآثار الجانبية: يزيد أداليموماب من خطر الإصابة بالعدوى الخطيرة - وخاصة إعادة تنشيط السل الكامن، والعدوى الفطرية العميقة، وتفاقم أو بدء التصلب المتعدد / الأمراض العصبية، وقصور القلب. تشمل الآثار الجانبية غير الشائعة إلى النادرة الأخرى الصداع والطفح الجلدي وربما الليمفوما ومتلازمة الذئبة

سيرتوليزوماب

مع خصوصية (PEG) مقترن ببولي إيثيلين جليكول Fab آلية العمل: سيرتوليزوماب عبارة عن جسم مضاد بشري معاد التركيب من نوع لعامل نخر الورم ألفا البشري. يعمل سيرتوليزوماب على تحييد عامل نخر الورم ألفا المرتبط بالغشاء والقابل للذوبان بطريقة تعتمد ولا يثبت المكمل أو يسبب سمية خلوية تعتمد على الجسم Fc على الجرعة. بالإضافة إلى ذلك، لا يحتوي سيرتوليزوماب على منطقة المضاد في المختبر. الحركية الدوائية: يتم إعطاء سيرتوليزوماب تحت الجلد ويبلغ عمر النصف له 14 يومًا. يقلل الميثوتريكسات من ظهور الأجسام المضادة لسيرتوليزوماب. إلى حد كبير جدًا، لا ينتقل إلى حليب الثدي أو المشيمة. المؤشرات والجرعات: تمت الموافقة على سيرتوليزوماب من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي ومرض كرون والصدفية اللويحية والتهاب المفاصل الصدفي والتهاب الفقار اللاصق وكذلك في التهاب الفقار المحوري غير الشعاعي. يمكن استخدامه كعلاج وحيد أو بالاشتراك مع أدوية الروماتيزم المعدلة لمرض الروماتويد. أظهرت تجربة أجريت على مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي الذين يعانون من استجابة غير كاملة للميثوتريكسات من المتوسط إلى الشديد، وفازت بين أداليموماب بالإضافة إلى الميثوتريكسات بعد 3 أشهر وتحقيق نشاط مرضي منخفض بعد عامين، وهو ما ACR20 وبين سيرتوليزوماب بالإضافة إلى الميثوتريكسات، استجابات كان قابلاً للمقارنة لكلا العلاجين. لسوء الحظ، تمنع العوامل المربكة التوصل إلى استنتاجات قاطعة من هذه التجربة. لا ينتقل سيرتوليزوماب من الأم إلى الجنين عبر المشيمة أو ينتقل بشكل ضئيل، مما يشير إلى أنه مثبط جيد لعامل نخر الورم أثناء الحمل. كما أن انتقاله من البلازما إلى حليب الثدي منخفض إلى ضئيل. الجرعة المعتادة لالتهاب المفاصل الروماتويدي هي 400 مجم في البداية وفي الأسبوعين 2 و4، تليها 200 مجم كل أسبوعين، أو 400 مجم كل 4 أسابيع

إيتانيرسبت

p75 آلية العمل: إيتانرسبت هو بروتين اندماجي معاد التركيب يتكون من جزأين قابلين للذوبان من مستقبلات عامل نخر الورم البشري (انظر الشكل 364)؛ وهو يرتبط بعامل نخر الورم والجزيئات ويمنع أيضًا الليمفوتوكسين. الحركية IgG من F مرتبطين بالجزء الدوائية: بعد الإعطاء تحت الجلد، يمتص الدواء ببطء، مع تركيزات الذروة بعد 72 ساعة. المؤشرات والجرعة: تمت الموافقة على إيتانرسبت لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل المزمن عند الأطفال والصدفية والتهاب المفاصل الصدفي والتهاب مع (و IL23 23) مثبط) المفاصل الروماتويدي. يمكن استخدامه كعلاج وحيد. ومع ذلك، يمكن استخدام أوستيكنوماب الميثوتريكسات. يقلل إيتانرسبت من معدل تكوين التآكلات الجديدة مقارنة بالميثوتريكسات وحده. كما يتم استخدامه في متلازمات الروماتيزم الأخرى بما في ذلك الحبيبات المصاحبة لالتهاب الأوعية الدموية (حبيبات ويجنر). كان عقار أوستيكنوماب متفوقًا على عقار إيتانيرسبت بجرعات عالية على مدى فترة 12 أسبوعًا في مرض الصدفية. في التهاب الفقار المحوري غير الشعاعي، قلل عقار إيتانيرسبت من تآكلات التصوير بالرنين المغناطيسي للحوض العجزي الحرقفي مقارنةً بالعلاج الوهمي. يُعطى عقار إيتانيرسبت عادةً

بجرعة 50 مجم أسبوعيًا في مرض التهاب المفاصل الروماتويدي. في مرض الصدفية، يُعطى 50 مجم مرتين أسبوعيًا لمدة 12 أسبوعًا. الآثار الجانبية: تشمل الآثار الجانبية الشائعة العدوى الفيروسية أو البكتيرية أو الفطرية، بالإضافة إلى تفاعلات موضع الحقن. تشمل الآثار الجانبية النادرة الأخرى مشاكل الجهاز الهضمي، والطفح الجلدي، ومتلازمة الذئبة، وقلة الكريات الدموية، والورم الليمفاوي.

جوليموماب

آلية العمل: جوليموماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة بشري ذو تقارب عالي لعامل نخر الورم ألفا القابل للذوبان والمرتبطة بالغشاء. يقلل جوليموماب بشكل فعال من التأثيرات الالتهابية التي ينتجها عامل نخر الورم ألفا والتي تظهر في أمراض مثل التهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل الصدفي (2 سنة أو أكثر) والتهاب القولون التقرحي والتهاب الفقار اللاصق. الحركة الدوائية: يتم إعطاء جوليموماب تحت الجلد أو عن طريق الوريد ويبلغ عمر النصف له حوالي 14 يومًا. المؤشرات والجرعة: يعالج جوليموماب مع الميثوتريكسات التهاب المفاصل الروماتويدي النشط بدرجة متوسطة إلى شديدة. يستخدم في التهاب المفاصل الصدفي والتهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب القولون التقرحي بدرجة متوسطة إلى شديدة. يزيد الميثوتريكسات المضاحب من مستويات جوليموماب في المصل ويقلل من الأجسام المضادة لجوليموماب. الجرعة الموصى بها لالتهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل الصدفي والتهاب المفاصل الروماتويدي هي 50 مجم تُعطى كل 4 أسابيع أو 2 مجم/كجم في الأسبوعين 0 و4، ثم كل 8 أسابيع. تُستخدم جرعة أعلى من جوليموماب لعلاج التهاب القولون التقرحي: 200 مجم في البداية في الأسبوع 0 تليها 100 مجم في الأسبوع 2 وكل 4 أسابيع بعد ذلك. الآثار الجانبية: تشمل الآثار الجانبية (النموذجية لجميع مثبطات عامل نخر الورم) العدوى الشديدة (بما في ذلك العدوى الفطرية وإعادة تنشيط مرض السل)، وظهور أو تفاقم قصور القلب الاحتقاني، ومتلازمة الذئبة، وتفاقم اضطرابات إزالة الميالين أو ظهورها حديثًا.

إنفليكسيماب

مشتق من الإشريكية القولونية IgG آلية العمل: إنفليكسيماب (انظر الشكل 36-4) عبارة عن جسم مضاد وحيد النسيلة من نوع يرتبط بعامل نخر الورم المرتبط بالغشاء ويمنعه. ربما تكون آلية عمله هي نفسها آلية عمل أداليموماب (فئران، 75% بشر 25%) الحركية الدوائية: يبلغ عمر النصف النهائي لإنفليكسيماب 9-12 يومًا. بعد العلاج المتقطع، يثير إنفليكسيماب أجسامًا مضادة للكيمرات البشرية في ما يصل إلى 62% من المرضى. يقلل العلاج المتزامن بالميتوتريكسات بشكل ملحوظ من انتشار الأجسام المضادة للكيمرات البشرية بنسبة 29% عند 10 مجم. يعالج إنفليكسيماب التهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل الصدفي والتهاب المفاصل الصدفي ومرض كرون والتهاب القولون التقرحي ومرض التهاب الأمعاء عند الأطفال والصدفية. يتم استخدامه بدون وصفة طبية في أمراض أخرى، بما في ذلك الحبيبات مع التهاب الأوعية الدموية (حبيبات ويجنز)، والتهاب الشرايين الخلوية العملاقة، وداء بهجت، والتهاب العنابية الساركويد. في التهاب المفاصل الروماتويدي، يقلل إنفليكسيماب بالإضافة إلى الميتوتريكسات من معدل تكوين تآكلات جديدة. يتم إعطاء إنفليكسيماب كحقن وريدي مع التحريض في 0 و2 و6 أسابيع وحقن الصيانة كل 8 أسابيع بعد ذلك. نطاق الجرعة هو 3-5 مجم / كجم، والتردد المعتاد هو كل 8 أسابيع. على الرغم من أنه من المستحسن استخدام الميتوتريكسات بالتزامن مع إنفليكسيماب، يمكن استخدام العديد من الأدوية الأخرى المضادة لمرض الروماتيزم المعدل للمرض، بما

في ذلك مضادات الملاريا، والأزاثيوبرين، والليفلونوميد، والسيكلوسبورين، بالتزامن مع هذا الدواء. يستخدم إنفليكسيماب أيضًا كعلاج وحيد. الآثار السلبية لعوامل حجب عامل نخر الورم ألفا: تزيد عوامل حجب عامل نخر الورم ألفا من خطر الإصابة بالعدوى البكتيرية. تزداد العدوى المعتمدة على الخلايا البلعمية (بما في ذلك السل والفطريات والعدوى الانتهازية الأخرى)، على الرغم من أنها تظل منخفضة للغاية. يكون تنشيط السل الكامن أقل مع إيتانيرسيبت مقارنة بعوامل حجب عامل نخر الورم ألفا. ومع ذلك، يجب فحص جميع المرضى بحثًا عن السل الكامن أو النشاط قبل البدء في استخدام عوامل حجب عامل نخر الورم ألفا. يرتبط استخدام عوامل حجب عامل نخر الورم ألفا أيضًا بزيادة خطر إعادة تنشيط فيروس التهاب الكبد بي؛ فحص فيروس التهاب الكبد بي مهم. تزيد عوامل حجب عامل نخر الورم ألفا من خطر الإصابة بالورم الليمفاوي وسرطان الجلد، بما في ذلك الورم الميلانيني، مما يستلزم فحص الجلد بشكل دوري، وخاصة في المرضى المعرضين للخطر. وضعت إدارة الغذاء والدواء تحذيرًا على جميع عوامل حجب عامل نخر الورم فيما يتعلق بالارتباط المحتمل بالأورام الخبيثة، وخاصة الأورام الليمفاوية. تم توثيق انخفاض معدل الإصابة بأجسام مضادة للأجسام المضادة للنواة والأجسام المضادة للحمض النووي حديث التكوين جيدًا بعد مشبطات عامل نخر الورم، ولكن الذئبة السريية نادرة للغاية، ووجود مثل هذه الأجسام المضادة لا يمنع استخدامها. كما تم الإبلاغ عن حالات نادرة من نقص الكريات البيض، ونقص العدلات، وقلة الصفيحات، وقلة الكريات الشاملة. يجب التوقف عن تناول الدواء المسبب.

توسيليزوماب

القابلة للذوبان والمرتبطة بالغشاء، على غرار عقار ساريلوماب ولكن IL6 بمستقبلات (TCZ) آلية العمل: يرتبط عقار توسيليزوماب الحركية الدوائية: يتوفر عقار توسيليزوماب في شكل تركيبات وريدية IL6 بتقارب مختلف. كما أنه يثبط الإشارات التي يتوسطها CYP 450 وتحت الجلد. يبلغ عمر النصف لعقار توسيليزوماب من 11 يومًا (4 مجم/كجم) إلى 13 يومًا (8 مجم/كجم). وهو يحفز والذي قد يكون ذا أهمية سريرية للأدوية مثل السيكلوسبورين أو الوارفارين، وقد تكون هناك حاجة لتعديل جرعة هذه الأدوية المؤشرات والجرعة: يتوفر عقار توسيليزوماب لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي ومرض الرئة الخلالي المرتبط بالتصلب الجهازي بالإضافة إلى التهاب المفاصل الروماتويدي الجهازي النشط لدى المرضى الذين تزيد (GCA) والتهاب الشرايين الخلوية العملاقة أو كعلاج وحيد في التهاب المفاصل DMARDs أعمارهم عن عامين. يمكن استخدام عقار توسيليزوماب بالاشتراك مع أدوية مجم تحت 162 TCZ كان، GCA الروماتويدي. إنه متفوق سريريًا على أداليموماب في المستجيبين غير المكتملين للميثوتريكسات. في الجلد كل 1-2 أسبوع، جنبًا إلى جنب مع تقليل جرعة بريدينيزون لمدة 26 أسبوعًا، فعالًا في الحفاظ على مغفرة خالية من TCZ الجلوكوكورتيكويد. في تجربة المرحلة 3 في المرضى الذين يعانون من مرض الرئة الخلالي المرتبط بالتصلب الجهازي، تم إعطاء عند 4 مجم / كجم عن طريق الوريد RA مجم تحت الجلد مرة واحدة كل أسبوع. في الولايات المتحدة الأمريكية، تبدأ جرعة 162 ويمكن زيادتها حتى 8 مجم / كجم (بحد أقصى 800 مجم). نجحت دراسة سريرية في علاج مرضى البالغين المصابين بالتهاب الرئوي بجرعة 8 مجم / كجم عن طريق الوريد. في أوروبا، الجرعة الأولية هي 8 مجم / كجم بنفس الجرعة القصوى. الجرعة COVID19 تحت الجلد هي 162 مجم كل 1-2 أسبوع. الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي التهابات الجهاز التنفسي العلوي والصداع وارتفاع ضغط الدم وارتفاع إنزيمات الكبد. تحدث أحيانًا عدوى خطيرة بما في ذلك السل (متطلب الفحص المسبق) والعدوى الفطرية والفيروسية وغيرها من العدوى الانتهازية وقلة الصفيحات، ويجب مراقبة الدهون. تم الإبلاغ عن ثقب في الجهاز الهضمي عند

استخدام عقار توسيليزوماب أو مثبطات عامل نخر الورم في المرضى الذين يعانون من التهاب الرتج، على الرغم من أن هذا ربما يرتبط AST أو ALT في حد ذاته. توصي الشركة المصنعة بالتوقف عن علاج توسيليزوماب إذا وصل TCZ باستخدام الجلوكوكورتيكويد، وليس خلية / مم 3، أو الصفائح الدموية <50000 خلية / مم 3 (مرتبط بشكل أوثق <500 ANC إلى 5 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي، أو أمثبات عامل نخر الورم). نادراً ما ترتبط الاضطرابات المزيلة للميلين بما في ذلك التصلب المتعدد TCZ بالكورتيكوستيرويدات من باستخدام توسيليزوماب. أقل من 1% من المرضى الذين عولجوا بتوسيليزوماب يصابون بتفاعلات تأقية. تتطور الأجسام المضادة للتوسيليزوماب في 2% من المرضى، ويمكن أن ترتبط بتفاعلات فرط الحساسية التي تتطلب التوقف عن العلاج.

أوستيكنوماب

يمنع p40 البشري بالكامل في وحدة البروتين IgG من نوع IL23 و IL12 آلية العمل: أوستيكنوماب هو مضاد وحيد النسيلة ل والخلايا القاتلة CD4 والذي يوجد على سطح الخلايا التائية، IL12Rβ1 و IL23 و IL12 لكل من p40 أوستيكنوماب ارتباط وحدة المسببة للالتهابات. الحركية الدوائية: تبلغ التوافر البيولوجي لأوستيكنوماب 57% بعد TH17 و TH1 الطبيعية ويثبط تكوين الخلايا: الحقن تحت الجلد؛ ويبلغ وقت الوصول إلى تركيز الذروة في البلازما 7-135 يوماً ونصف عمر الإخراج 21 يوماً. المؤشرات والجرعة: يُشار إلى أوستيكنوماب لعلاج المرضى البالغين المصابين بالتهاب المفاصل الصدفي كعلاج وحيد أو بالاشتراك مع الميثوتريكسات تشمل المؤشرات الأخرى الصدفية اللويحية والتهاب القولون التقرحي ومرض كرون. يُستخدم كعلاج غير مرخص لالتهاب الشرايين، الخلوية العملاقة، وداء بهجت، والذئبة الحمامية الجهازية، والتهاب الجلد الغليظ، والتهاب الشرايين تاكاياسو، والحزاز المسطح والتهاب الغشاء الزليلي، والبنور، والتهاب الجلد التأتبي. لم يكن أوستيكنوماب فعالاً في التهاب الفقار المحوري. يُستخدم أوستيكنوماب بجرعة 45 أو 90 مجم <100 كجم عند 0 و 4 أسابيع ويتبع ذلك جرعات صيانة تتراوح من 45 إلى 90 مجم مرة كل أسبوعاً. يتوفر التسريب الوريدي بجرعة أولية تتراوح من 260 إلى 520 مجم تليها 90 مجم تحت الجلد لمرضى كرون والتهاب 12 القولون التقرحي. الآثار الجانبية: عدوى الجهاز التنفسي العلوي هي الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً، ولكن تم الإبلاغ عن عدوى شديدة نادرة، وخبثاء، والتهاب رئوي منظم مجهول السبب، والتهاب رئوي خلالي أو يوزيني، ومتلازمة اعتلال الدماغ الأبيض الخلفي القابل قبل 15 أسبوعاً من إعطاء اللقاحات الحية ويمكن استئنافه بعد أسبوعين Ustekinumab للعكس. يجب إيقاف تناول

COMBINATION THERAPY WITH DMARDs

توصي إرشادات الكلية الأمريكية للأبحاث لعام 2015 لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي بشدة باستخدام مزيج من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض التقليدية (مثل الميثوتريكسات، والهيدروكسي كلوروكين، والأزاثيوبرين) أو إضافة مثبطات عامل نخر الورم أو العقاقير البيولوجية غير المضادة لعامل نخر الورم، أو الجزيئات الصغيرة للمرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي ونشاط المرض المعتدل أو المرتفع المقاوم للعلاج الأحادي بأدوية مضادة للروماتيزم المعدلة للمرض. يمكن تصميم مجموعات من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض بشكل عقلائي على أساس آليات العمل التكميلية، والحرثك الدوائية غير المتداخلة، والسمية غير المتداخلة. عند إضافتها إلى العلاج الخلفي بالميثوتريكسات، أظهرت كل من السيكلوسبورين، والكلوروكين، والهيدروكسي كلوروكين والليفلونوميد، والإنفليكسيماب، والأداليموماب، والريتوكسيماب، والإيتانرسبت تحسناً في الفعالية. يبدو أن العلاج الثلاثي

بالميثوتريكسات والسلفاسالازين والهيدروكسي كلوروكين فعال، من الناحية السريرية، مثل الإيتانيرسيبت والميثوتريكسات، ولكن النتائج الشعاعية قد لا تكون جيدة بنفس القدر. وعلى النقيض من ذلك، لا يؤدي الآزاثيوبرين أو السلفاسالازين بالإضافة إلى الميثوتريكسات إلى أي فائدة علاجية إضافية. وقد تم استخدام تركيبات أخرى في بعض الأحيان. وبينما قد نتوقع أن يؤدي العلاج المركب إلى المزيد من السمية، إلا أن هذا ليس هو الحال في كثير من الأحيان. أصبح العلاج المركب للمرضى الذين لا يستجيبون بشكل كافٍ للعلاج الأحادي هو القاعدة الآن في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي

BIOSIMILARS

الأدوية الحيوية المماثلة هي أدوية بيولوجية تشبه إلى حد كبير في خصائصها وتأثيراتها الأدمية البيولوجية الموجودة، أي أنها مصممة لتكون نسخًا عامة من الجزيء البيولوجي الأصلي. توفر هذه الأدمية انخفاضًا محتملاً في تكلفة الأدمية المضادة للروماتيزم المعدلة لمرض الروماتيزم، وبالتالي تحسين إمكانية وصول المرضى إلى هذه الأدمية. حتى الآن، يبدو أن هذه الأدمية تتمتع بنفس الفعالية والسمية مثل المركبات القديمة ونفس درجة المناعة

GLUCOCORTICOID DRUGS (LIMITED TO RHEUMATIC DISEASES)

علم الأدمية العام للكورتيكوستيرويدات، بما في ذلك آلية العمل، والحرائك الدوائية، والتطبيقات الأخرى، كما تمت مناقشته في الفصل دواعي الاستعمال: تُستخدم الكورتيكوستيرويدات بشكل مزمن في 30-70% من مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي. وتكون 39. تأثيراتها سريعة ودراماتيكية، وهي قادرة على إبطاء ظهور تآكلات العظام الجديدة. يمكن إعطاء الكورتيكوستيرويدات لبعض المظاهر الخطيرة خارج المفصل لالتهاب المفاصل الروماتويدي مثل التهاب غلاف القلب أو إصابة العين أو أثناء فترات التفاقم. عندما تكون هناك حاجة إلى بريدنيزون لعلاج طويل الأمد لالتهاب المفاصل الروماتويدي، يجب ألا تتجاوز الجرعة 75 مجم يوميًا، ويجب تشجيع التخفيض التدريجي للجرعة. حتى الجرعات المنخفضة مثل 28 مجم بريدنيزون يوميًا لأكثر من 5 سنوات ترتبط بالعدوى الشديدة عادةً ما يكون علاج الكورتيكوستيرويدات بالتناوب غير ناجح في التهاب المفاصل الروماتويدي. تشمل الأمراض الروماتيزمية الأخرى التي قد تكون التأثيرات المضادة للالتهابات القوية للكورتيكوستيرويدات مفيدة فيها التهاب الأوعية الدموية، الذئبة الحمامية التهاب الشرايين الخلوية العملاقة، الساركويد، والنقرس. غالبًا ما تكون PA، الجهازية، التهاب الأوعية الدموية مع الحبيبات الكورتيكوستيرويدات داخل المفصل مفيدة لتخفيف الأعراض المؤلمة لمدة تصل إلى عدة أشهر. يستخدم النهج الحديث بريدنيزون بطيء الإطلاق لعلاج تصلب الصباح الباكر والألم في التهاب المفاصل الروماتويدي. من خلال إطلاق نبضة من بريدنيزون بين الساعة صباحًا و 4:00 صباحًا، يتم تقليل السيتوكين الالتهابي اليومي. عند جرعات منخفضة من 3-5 ملغ بريدنيزون، لا يبدو أن المحور 2:00 الكظري النخامي متأثر. تتعافى وظيفة الغدة الكظرية عمومًا عن طريق التناقص البطيء للجلو كوكورتيكويدات، على الرغم من أن الأعراض المستقلة عن قصور الغدة الكظرية قد تحدث بجرعة منخفضة تصل إلى 1 ملغ من بريدنيزون يوميًا. الآثار الجانبية: الآثار الجانبية التي تظهر تعتمد على الجرعة والوقت: زيادة الوزن ونزيف الأنف عند جرعة < 5 مجم يوميًا؛ الجلو كوما والاكنتاب وارتفاع ضغط الدم عند جرعة < 78 مجم يوميًا. يؤدي الاستخدام المطول للكورتيكوستيرويدات إلى آثار سامة خطيرة ومعوقة كما هو موضح

في الفصل 39. تحدث العديد من هذه الآثار الجانبية عند جرعات أقل من 75 مجم من مكافئ بريدنيزون يوميًا، وتظهر بعض البيانات مجم أو أقل يوميًا. يمكن أن يسبب بريدنيزون آثارًا جانبية عند استخدامه لفترات طويلة. تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا على 3 الجلوكوكورتيكويدات طويلة الأمد هشاشة العظام، واعتلال العضلات، ونخر العظم، وفطر سكر الدم، ومتلازمة كوشينغ، والالتهابات، والمهددة للحياة، واحتباس السوائل، وضعف التئام الجروح، وترقق الجلد وضموره، وزيادة خطر الإصابة بإعتام عدسة العين والجلوكوما، وفرحة المعدة، والاكنتاب.

OTHER ANALGESICS

يعد الأسييتامينوفين (المعروف أيضًا باسم الباراسيتامول) أحد أهم الأدوية المستخدمة في علاج الألم الخفيف إلى المتوسط عندما لا يكون التأثير المضاد للالتهابات ضروريًا. الفيناسيتين (أستوفينيتدين)، وهو دواء مساعد يتم استقلابه إلى الأسييتامينوفين، أكثر سمية ولا ينبغي استخدامه.

أسييتامينوفين

COX1 آلية العمل: الأسييتامينوفين هو المستقلب النشط للفيناسيتين وهو المسؤول عن تأثيره المسكن. وهو مثبط ضعيف لإنزيمي في الأنسجة الطرفية. كما أن تأثيراته المضادة للألم ترجع أيضًا إلى التفاعلات مع الأنظمة الأفيونية والكانابينويدية COX2 والسيروتونينية الذاتية. الأسييتامينوفين خافض للحرارة ولكنه لا يمتلك تأثيرات مضادة للالتهابات بشكل كبير. الحركية الدوائية: يتم تناول الأسييتامينوفين عن طريق الفم وهو متاح أيضًا للحقن الوريدي. بعد تناوله عن طريق الفم، عادة ما تصل تركيزات الدم القصوى في غضون 30-60 دقيقة. يرتبط الأسييتامينوفين بشكل ضعيف بروتينات البلازما ويتم استقلابه جزئيًا بواسطة إنزيمات الميكروسومات الكبدية إلى كبريتات غير نشطة وغلوكورونيد (انظر الشكل 4-5). يتم إفراز أقل من 5٪ دون تغيير. في الجرعات مهمًا لأنه سام للكبد والكلى (انظر الفصل 4) (Nacetylbenzoquinone) الكبيرة، يكون المستقلب الثانوي ولكنه شديد التفاعل يبلغ عمر النصف للأسييتامينوفين 2-3 ساعات ولا يتأثر نسبيًا بوظائف الكلى. في حالة الجرعات السامة أو أمراض الكبد، قد يزيد عمر النصف إلى الضعف أو أكثر.

يُقال إن الأسييتامينوفين يعادل الأسبرين كعامل مسكن وخافض للحرارة. فهو لا يؤثر على مستويات حمض البوليك ويفتقر إلى التأثيرات المثبطة للصفائح الدموية. والدواء مفيد في الآلام الخفيفة إلى المتوسطة مثل الصداع وآلام العضلات وآلام ما بعد الولادة وغيرها من الحالات التي يكون فيها الأسبرين مسكنًا فعالًا. ولا يعد الأسييتامينوفين وحده علاجًا كافيًا للحالات الالتهابية مثل التهاب المفاصل الروماتويدي. وللتسكين الخفيف، يعد الأسييتامينوفين الدواء المفضل لدى المرضى الذين يعانون من حساسية للأسبرين، عندما تكون الساليسيلات غير قابلة للتحمّل. وهو أفضل من الأسبرين لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا، وأولئك الذين لديهم تاريخ من القرحة الهضمية، وأولئك الذين يتسبب الأسبرين في تشنج القصبات لديهم. وعلى عكس الأسبرين، لا يعاكس الأسييتامينوفين تأثيرات العوامل المثبطة لحمض البوليك. ومؤخرًا، تم الجمع بين الأسييتامينوفين ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية لإدارة الألم بشكل أفضل؛ ومع ذلك، يمكن أن يؤدي هذا إلى تعزيز السمية المعوية لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. يمكن علاج الألم الحاد والحمى بشكل فعال بجرعة 325-500 مجم أربع مرات يوميًا وأقل نسبيًا للأطفال. يوصى بعدم تجاوز الجرعة للبالغين 4 جرام / يوم في معظم الحالات.

الأثار الجانبية: في الجرعات العلاجية، قد تحدث زيادة عكسية خفيفة في إنزيمات الكبد أحياناً. مع الجرعات الأكبر، قد يحدث الدوخة والإثارة والارتباك. قد يكون تناول 15 جراماً من الأسيتامينوفين مميتاً، حيث يحدث الموت بسبب السمية الكبدية الشديدة مع نخر الفصيصات المركزية، ويرتبط أحياناً بنخر الأنبوب الكلوي الحاد (انظر الفصلين 4 و 58). تشير البيانات الحالية إلى أن حتى 4 جرام من الأسيتامينوفين مرتبطة بزيادة تشوهات اختبار وظائف الكبد. تشمل الأعراض المبكرة لتلف الكبد الغثيان والقيء والإسهال وآلام البطن. حدثت حالات تلف كلوي دون تلف كبدي، حتى بعد جرعات معتادة من الأسيتامينوفين. إن الجرعات العالية من الأسيتامينوفين قد تؤدي إلى زيادة الإجهاد التأكسدي وتلف الخلايا في الدماغ. وفي حالة تناول جرعة زائدة، بالإضافة إلى العلاج الداعم، يجب إعطاء مجموعات السلفهيدريل في شكل أسيتيل سيستين لتحديد المستقبلات السامة (انظر الفصل 58). فقر الدم الانحلالي والميتهموغلوبينية، والحساسية المفرطة، وردود الفعل الجلدية الخطيرة هي أحداث سلبية نادرة جداً. لم تحدث التهاب الكلى الخلالي ونخر الحليمات - المضاعفات الخطيرة للفينايسيتين. الحذر ضروري في المرضى الذين يعانون من أي نوع من أمراض الكبد، أو استهلاك الكحول بكميات كبيرة، أو سوء التغذية (الصيام لفترات طويلة، وفقدان الشهية)

كيتورولاك

آلية العمل: كيتورولاك هو دواء مضاد للالتهابات غير الستيرويدية مسكن للألم يقلل الالتهاب عن طريق تثبيط إنزيم ؛ وعلى عكس مضادات الالتهاب غير الستيرويدية التي ناقشناها سابقاً، فإنه يستخدم كمسكن للألم بشكل (COX) السيكلوأكسجيناز حصري تقريباً. الحركة الدوائية: يمكن إعطاؤه عن طريق الوريد أو العضل أو الأنف أو الفم أو كقطرة للعين؛ ويبلغ عمر النصف له 5-6 ساعات. يتم استقلاب كيتورولاك جزئياً عن طريق الكبد ويتم إفراز حوالي 90٪ عن طريق الكلى، مع 60٪ دون تغيير. المؤشرات والجرعة: يمكن استخدامه كمساعد مع المواد الأفيونية ومسكنات الألم غير الأفيونية الأخرى والمخدر الموضعي ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى لتسكين الآلام. الجرعة الأولية الموصى بها هي 30 ملغ عن طريق الوريد، أو 60 ملغ عن طريق العضل، أو رذاذ واحد 1575 ملغ في كل منخر، ثم 15-30 ملغ كل 6-8 ساعات وبحد أقصى للجرعة اليومية 120 ملغ. لا ينبغي إعطاء الجرعة الأولية عن طريق الفم؛ يجب إعطاء جرعة وريدية أو عضلية أولاً، ثم 10 ملغ عن طريق الفم كل 6 ساعات. يجب تقسيم جميع الجرعات إلى النصف لمن هم أكبر من 65 عاماً، وكتلة الجسم أقل من 50 كجم، أو يعانون من ضعف في الكلى. الأثار الجانبية: السمية مماثلة لتلك الخاصة بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى (انظر الصفحة 676)، على الرغم من أن السمية الكلوية أكثر شيوعاً مع الاستخدام المزمّن. له سمية أقل من المورفين، ولكن لا ينبغي أن يتجاوز استخدامه 5 أيام

ترامادول

آلية العمل: الترامادول هو مسكن اصطناعي مركزي التأثير ذو تقارب ضعيف لمستقبلات الأفيونيات (انظر الفصل 31). كما أنه يعمل والنورادرينالين عن طريق تثبيط إعادة الامتصاص. المؤشرات والجرعة: يستخدم الترامادول في (5HT) على مستقبلات السيروتونين علاج الألم الحاد والمزمّن ولكن ليس له تأثيرات مضادة للالتهابات كبيرة. تصل الجرعة إلى 300 مجم في اليوم مع نصف عمر إخراج يبلغ حوالي 6 ساعات. الأثار الجانبية: للترامادول آثار جانبية أقل وإمكانية إدمان أقل من المواد الأفيونية الكلاسيكية. تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للترامادول الغثيان والقيء والدوار والدوار والتعب والتهدئة وجفاف الفم والإمساك والتعرق والتي تميل إلى

الحدوث أثناء فترة العلاج الأولية. تشمل الآثار الجانبية الأخرى متلازمة السيروتونين والنوبات وتأثير مضاد التخثر المتفاقم والوذمة الوعائية.

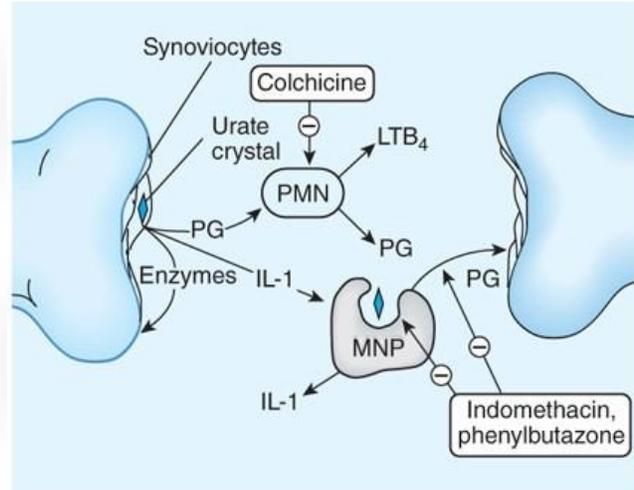
DRUGS USED IN GOUT

النقرس هو مرض أبيض يتسم بنوبات متكررة من التهاب المفاصل الحاد بسبب ترسب حمض اليوريك أحادي الصوديوم في المفاصل والغضاريف. كما قد تحدث حصوات الكلى الناتجة عن حمض اليوريك، والحصوات الكلوية، والتهاب الكلية الخلالي. كما أصبحت، النتائج القلبية الوعائية الضارة أكثر وضوحًا. يرتبط النقرس عادةً بارتفاع مستوى حمض اليوريك في المصل (فرط حمض اليوريك) وهي مادة ضعيفة الذوبان وهي المنتج النهائي الرئيسي لعملية التمثيل الغذائي للبيورين. في معظم الثدييات، يحول اليوريكاز الحمض، إلى ألاتونين الأكثر قابلية للذوبان؛ ولا يوجد اليوريكاز في البشر. في حين ترتبط نوبات النقرس السريرية بفرط حمض اليوريك في الدم، فإن معظم الأفراد المصابين بفرط حمض اليوريك في الدم لا يصابون أبدًا بحدث سريري من ترسب بلورات حمض اليوريك.

يهدف علاج النقرس إلى تخفيف نوبات النقرس الحادة ومنع تكرار نوبات النقرس وتكوين حصوات اليورات. وتستند علاجات النقرس الحاد إلى فهمنا الحالي للأحداث المرضية الفسيولوجية التي تحدث في هذا المرض (الشكل 5-36). يعتمد النقرس السريري على مركب مما يؤدي إلى NLRP3 تعمل بلورات اليورات على تنشيط IL1 والذي ينظم تنشيط NLRP3 جزيئي كبير من البروتينات، يسمى إطلاق البروستاجلاندين والإنزيمات الليزوزومية بواسطة الخلايا الزليلية. تهجر الكريات البيضاء متعددة الأشكال، التي تجتذبها هذه الوسائط الكيميائية، إلى الفراغ المفصلي وتضخم العملية الالتهابية المستمرة. في المراحل اللاحقة من النوبة، تظهر أعداد متزايدة من الخلايا البلعمية أحادية النواة (الخلايا البلعمية)، وتبتلع بلورات اليورات، وتطلق المزيد من الوسائط الالتهابية.

الشكل 5-36

الأحداث المرضية الفسيولوجية في المفصل المصاب بالنقرس. تقوم الخلايا الزليلية ببلعمة بلورات حمض اليوريك ثم تفرز وسطاء التهابيين، يجذبون وينشطون الكريات البيضاء متعددة الأشكال والبلعميات أحادية النواة (البلعميات). تعمل الأدوية النشطة في البروستاجلاندين؛ PG. النقرس على تثبيط بلعمة البلورات وإطلاق الكريات البيضاء متعددة الأشكال والبلعميات للوسطاء الالتهابيين B4. الليكوترين، LTB4 إنترلوكين 1؛ IL1.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

قبل البدء في العلاج بخفض حمض البوليك المزمن لعلاج النقرس، يجب التمييز بوضوح بين المرضى الذين يرتبط لديهم ارتفاع حمض البوليك بالنقرس وتكوين حصوات حمض البوليك والأفراد الذين يعانون من ارتفاع حمض البوليك فقط. لم يتم إثبات فعالية العلاج الدوائي طويل الأمد في شخص يعاني من ارتفاع حمض البوليك بدون أعراض. على الرغم من وجود بيانات تشير إلى وجود علاقة واضحة بين درجة ارتفاع حمض البوليك واحتمال الإصابة بالنقرس السريري، إلا أنه في بعض الأفراد، قد ترتفع مستويات حمض البوليك إلى انحرافين معياريين فوق المتوسط لمدة الحياة دون عواقب سلبية. تم استخدام العديد من العوامل المختلفة لعلاج

النقرس الحاد والمزمن. ومع ذلك، فإن عدم الالتزام بهذه الأدوية شائع للغاية؛ فقد تم توثيق الالتزام بنسبة 18-26٪ في المرضى الأصغر سنًا. يجب أن يكون مقدمو الرعاية على دراية بالالتزام كقضية مهمة

الوبيورينول

آلية العمل: أوكسيديز الزانثين مسؤول عن تحويل الزانثين والهيبيوكسانثين إلى حمض البوليك. أوبيورينول هو نظير البيورين الذي يثبط هذا الإنزيم، مما يؤدي إلى انخفاض في مستوى حمض اليوريك في البلازما وانخفاض في العبء الكلي لحمض اليوريك. نتيجة تثبيط أوكسيديز الزانثين هي تراكم ركائزه، الزانثين والهيبيوكسانثين الأكثر قابلية للذوبان. الحركية الدوائية: يظهر هيكل أوبيورينول، وهو متزامر هيبيوكسانثين، في الشكل 36-7. يتم امتصاص أوبيورينول بنسبة 80٪ تقريبًا بعد تناوله عن طريق الفم وله نصف عمر نهائي في المصل من 1 إلى 2 ساعة. يتم استقلاب أوبيورينول بواسطة أوكسيديز الزانثين إلى أوكسانثين (أوكسيبيورينول) بنصف عمر 15 ساعة، والذي يثبط أيضًا أوكسيديز الزانثين؛ مدة تأثيره <24 ساعة بحيث يتم إعطاء الوبيورينول مرة واحدة فقط في اليوم. يتم تصفيته عن طريق الكلى. المؤشرات والجرعة: غالبًا ما يكون الوبيورينول هو العامل الأول لعلاج النقرس المزمن في الفترة بين النوبات ويميل إلى إطالة الفترة الحرجة. يستمر العلاج لسنوات إن لم يكن مدى الحياة. عند بدء العلاج بالوبيورينول، يجب استخدام الكولشيسين أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية حتى يتم ضبط حمض البوليك في المصل أو خفضه إلى أقل من 6 مجم / ديسيلتر في المرضى الذين يعانون من النقرس وأقل من 5 مجم / ديسيلتر في المرضى الذين يعانون من النقرس التوفي، ويجب الاستمرار في استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية أو الكولشيسين لمدة 6 أشهر أو أكثر

بعد ذلك، يمكن إيقاف الكولشيسين أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية بحذر مع الاستمرار في علاج الوبيورينول. الجرعة الأولية الموصى بها من الوبيورينول هي 100 ملغ/يوم. يجب زيادتها بالزيادة بمقدار 100 ملغ/يوم كل 2-5 أسابيع حتى يصل حمض البوليك في المصل إلى >6 ملغ/ديسيلتر أو 800 ملغ/يوم. بالنسبة لأولئك الذين يعانون من مرض الكلى المزمن، يجب ألا تكون الجرعة الأولية ملغ/يوم ويجب أن تكون المعايير 50 ملغ/يوم. الآثار الجانبية: بالإضافة إلى النقرس المتسارع (سبب الاستخدام المصاحب >50، للكولشيسين أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية)، قد يحدث عدم تحمل الجهاز الهضمي (بما في ذلك الغثيان والقيء والإسهال) والتهاب الأعصاب الطرفية، والتهاب الأوعية الدموية النخرية، وقمع نخاع العظم، وفقر الدم اللاتنسجي نادرًا. تم الإبلاغ عن سمية الكبد والتهاب الكلى الخلالي. تحدث تفاعلات حساسية الجلد الحالية التي تتميز بأفات حكة في 3٪ من المرضى. تم الإبلاغ عن حالات معزولة من التهاب الجلد التقشري. في حالات نادرة جدًا، يرتبط الأوبيورينول بالعدسة، مما يؤدي إلى إعتام عدسة العين. متلازمة نادرة جدًا ولكنها يمكن أن تكون مميتة. تتميز متلازمة فرط الحساسية للأوبيورينول بمتلازمة (AHS) فرط الحساسية للأوبيورينول ستيفنز جونسون وانحلال البشرة السام وخلايا الدم البيضاء الحمضية والحمى والتهاب الكبد والفشل الكلوي. تحدث هذه الأعراض عادةً في غضون 2-4 أسابيع بعد بدء العلاج، وتوصي إدارة الغذاء والدواء بإيقاف الأوبيورينول عند أول علامة على ظهور طفح جلدي هي الجرعات الأولية الأعلى؛ واختلال وظائف الكلى؛ والاستخدام المتزامن AHAS العوامل التي تزيد من خطر الإصابة بمتلازمة توصي إدارة الغذاء والدواء الأمريكية بفحص المرضى. HLAB 5801 لمدرات البول أو الأموكسيسيلين أو الأمبيسلين؛ والنمط الجيني (بسبب الانتشار العالي في هذه الفئات)، ولا ينبغي استخدام HLAB 5801 من أصل صيني أو كوري أو تايلاندي بحثًا عن النمط الجيني أوبيورينول في حالة وجود اختبار إيجابي. عند إعطاء البيورينات العلاجية الكيميائية (مثل الأزاثيوبرين) بالتزامن مع أوبيورينول، يجب

تقليل الجرعة بنسبة 75%. قد يزيد ألبوريونول أيضًا من تأثير السيكلوفوسفاميد. يثبط ألبوريونول عملية التمثيل الغذائي للبروينسيد ومضادات التخثر الفموية وقد يزيد من تركيز الحديد في الكبد. لا ينبغي التوقف عن تناول ألبوريونول أثناء النوبات لأنه قد يؤدي إلى تفاقم التعافي من النوبة وقد يستغرق وقتًا أطول. لم يتم إثبات سلامة هذا المنتج عند الأطفال أو أثناء الحمل.

الكولشيسين

على الرغم من أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية أو الكورتيكوستيرويدات أو الكولشيسين هي الآن أدوية الخط الأول لعلاج النقرس الحاد، إلا أن الكولشيسين كان العلاج الأساسي لسنوات عديدة. يمكن تناوله مع أو بدون طعام، وأحيانًا يتم إعطاؤه مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية. الكولشيسين هو قلويد معزول من نبات الزعفران الخريفي، الكولشيكوم الخريف. يظهر تركيبه في الشكل 36-6. آلية العمل: يخفف الكولشيسين الألم والالتهاب الناتج عن التهاب المفاصل النقرسي في غضون 12-24 ساعة.

ساعات دون تغيير أيض حمض اليوريك أو إفرازه ودون تأثيرات مسكنة أخرى. من خلال الارتباط بالبروتين داخل الخلايا توبيولين، فإنه يمنع البلعمة في الأنابيب الدقيقة، مما يؤدي إلى تثبيط هجرة الكريات البيضاء والبلعمة. كما أنه يعطل وظيفة إنفلاماسوم كريبيرين و $IFN\alpha$ ويقلل مستويات $B4$ ، ويمنع تكوين الليكوترين ($IL18$ و $IL1\beta$ وبالتالي يقلل من تكوين) المنشط للكاسباس 1

على الخلايا البلعمية. تنتج العديد من الآثار الضارة للكولشيسين عن تثبيطه لبلعمة التوبيولين $TNF\alpha$ ويقلل من تعبير مستقبلات $IL6$ وانقسام الخلايا. الحركية الدوائية: يتم امتصاص الكولشيسين بسهولة بعد تناوله عن طريق الفم، ويصل إلى مستويات البلازما القصوى في غضون ساعتين، ويتم التخلص منه بنصف عمر مصل يبلغ 9 ساعات. لا يتم إزالته عن طريق غسيل الكلى لأنه مرتبط بشكل مكثف بالأنسجة (ويتميز بحجم توزيع كبير)؛ وبالتالي، يوصى بتقليل الجرعة في مرضى النقرس. المؤشرات والجرعة: يُشار إلى الكولشيسين لعلاج النقرس الحاد ويُستخدم أيضًا بين النوبات ("الفترة الحرجة") للوقاية المطولة (بجرعات منخفضة) من التوهجات أثناء بدء علاج خفض حمض اليوريك. يمنع الكولشيسين نوبات الحمى المتوسطة الحادة وقد يكون له تأثير مفيد خفيف في التهاب المفاصل الساركويد وتليف الكبد. يستخدم الكولشيسين أيضًا لعلاج النقرس الكاذب، وداء بهجت، وانحلال البشرة الفقاعي، المكتسب، والتهاب الأوعية الدموية الناجم عن تكسير الكريات البيضاء، ومتلازمة سويت، والتهاب غلاف القلب، والتهاب الجنبه، ومرض الشريان التاجي، ربما بسبب تأثيره المضاد للالتهابات. لم يعد يستخدم عن طريق الوريد. في الوقاية (الاستخدام الأكثر شيوعًا) تبلغ جرعة الكولشيسين 06 مجم مرة إلى مرتين يوميًا، تبدأ بعد 12 ساعة من النوبة الحادة. لإنهاء نوبة النقرس، كان نظام 12 مجم متبوعًا بجرعة فموية واحدة 06 مجم بعد ساعة فعلاً مثل أنظمة الجرعات الأعلى، وكانت الأحداث السلبية أقل تكرارًا. تقترح إرشادات الكلية الأمريكية لأمراض الكلى إعطاء الكولشيسين في غضون 36 ساعة من نوبة النقرس، بسبب انخفاض فعاليته بعد هذا الوقت. يوصى بتخفيض الجرعة للمرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف الكلى أو الكبد، وأولئك الذين يتناولون مثبطات أو مثبطات البروتين السكري. في عام 2009، طلبت إدارة الغذاء والدواء إزالة السيتوكروم الوريدي من السوق P450 3A4 السيتوكروم الأمريكية بسبب الآثار الجانبية الشديدة المحتملة. في عام 2015، أصبح الكولشيسين متاحًا مرة أخرى في الولايات المتحدة (بعد بضع سنوات عندما كان الشكل التجاري متاحًا فقط). الآثار الجانبية: غالبًا ما يسبب الكولشيسين الإسهال وقد يسبب أحيانًا الغثيان والقيء وآلام البطن. كما لوحظت أعراض الجهاز العصبي المركزي مثل التعب والصداع. كما لوحظت أيضًا نخر الكبد وزيادة في

اختبارات وظائف الكبد وألم البلعوم والحنجرة والفشل الكلوي الحاد وتخثر الدم المنتشر داخل الأوعية الدموية والنوبات. نادراً ما يسبب الكولشيسين تساقط الشعر واكتئاب نخاع العظم، بالإضافة إلى التهاب الأعصاب الطرفية واعتلال العضلات وانحلال الريبيدات وحتى الموت. وقد ارتبطت الأحداث السلبية الأكثر شدة بالإعطاء الوريدي للكولشيسين، على الرغم من أن هذه التأثيرات يمكن أن تحدث أيضًا (نادراً جداً) بعد الاستخدام عن طريق الفم

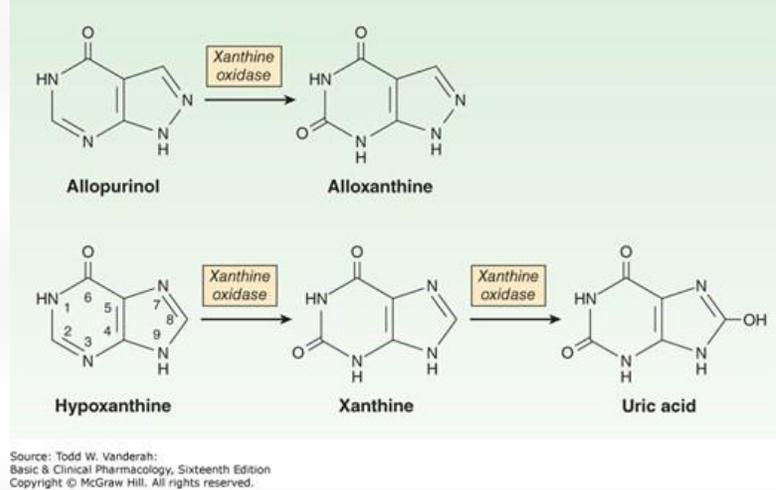
الشكل 6-36

الكولشيسين والأدوية المدرة للبول.
فيبوكسوستات

آلية العمل: فيبوكسوستات هو مثبط قوي وانتقائي غير بوريي لأوكسيداز الزانثين (الشكل 36-7)، وبالتالي يقلل من تكوين الزانثين وحمض البوليك دون التأثير على الإنزيمات الأخرى في مسار التمثيل الغذائي للبيورين أو البيريميدين. الحركية الدوائية: يمتص فيبوكسوستات أكثر من 80% بعد تناوله عن طريق الفم. يتم الوصول إلى أقصى تركيز في حوالي ساعة واحدة، وعلى الرغم من أن نصف عمره يتراوح من 4 إلى 8 ساعات، فإن تناول جرعة واحدة يوميًا يكون فعالاً. يتم استقلاب فيبوكسوستات على نطاق واسع في الكبد. يظهر الدواء ومستقلباته غير النشطة في البول، مع ظهور أقل من 5% كدواء غير متغير. المؤشرات والجرعة: تمت الموافقة على فيبوكسوستات بجرعات 40 أو 80 مجم يوميًا لعلاج فرط حمض البوليك المزمن في مرضى النقرس، مع هدف مستوى حمض البوليك في المصل أقل من 60 مجم / ديسيلتر. على الرغم من أن جرعة 80-120 مجم كانت أكثر فعالية من 300 مجم من الوبيورينول يوميًا كعلاج لخفض حمض البوليك، فإن جرعة 300 مجم من الوبيورينول يوميًا لا تعكس أنظمة الجرعات الفعلية المستخدمة في الممارسة السريرية. إن تأثير خفض حمض البوليك مماثل لتأثير الوبيورينول، بغض النظر عن سبب فرط حمض البوليك (الإفراط في الإنتاج أو نقص الإخراج). يبدو أن كل من فيبوكسوستات والوبيورينول يحميان الكلى على مدى فترات العلاج الطويلة، على الرغم من أن قضايا الالتزام تحجب معظم النتائج. يمكن تجربة فيبوكسوستات في المرضى الذين لديهم تفاعل فرط الحساسية السابق للوبيورينول؛ ومع ذلك، قد يحدث تفاعل مع فيبوكسوستات. على عكس الوبيورينول، يبدو فيبوكسوستات آمنًا في المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى المزمنة المتوسطة. ومع ذلك، لا توجد بيانات حول سلامة فيبوكسوستات في المرضى الذين يعانون من ضعف شديد في الكلى. يُعتبر في المقام الأول بديلاً لأولئك الذين لا يتحملون الوبيورينول أو لم يستجيبوا له. نظرًا لوجود مخاوف بشأن الأحداث القلبية الوعائية في التجارب الأصلية للمرحلة 3، وافقت إدارة الغذاء والدواء على جرعات يومية 40 مجم و80 مجم فقط (وليس جرعة 120 مجم المستخدمة في بعض التجارب). الآثار السلبية: لم تتحقق المخاوف الأولية بشأن زيادة التأثير القلبي الوعائي المزمن عند استخدام فيبوكسوستات. كما هو الحال مع أوبيورينول، يجب البدء في العلاج الوقائي بالكولشيسين أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في بداية العلاج لتجنب نوبات النقرس. الآثار السلبية الأكثر شيوعًا المرتبطة بالعلاج هي اضطرابات وظائف الكبد والإسهال والصداع والغثيان. يتحمل المرضى الذين لديهم تاريخ من عدم تحمل أوبيورينول فيبوكسوستات جيدًا. يمكن أن يحدث طفح جلدي ولكنه يعتمد على الجرعة

الشكل 7-36

يحدث تثبيط تخليق حمض البولييك بواسطة الوبورينول لأن الوبورينول والألوكسانثين يثبطان أكسيداز الزانثين. (تمت إعادة إنتاجه من McGraw Hill، الطبعة السابعة، Review of Medical Pharmacology، E، Jawetz، FH، Meyers بإذن من 1980)



NSAIDs IN GOUT

آلية العمل: بالإضافة إلى تثبيط إنزيم بروتاجلاندين سينثيز، تعمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية على تثبيط بلورة حمض اليوريك وتقليل الالتهاب والألم في نوبات النقرس الحادة. الحركية الدوائية: لا يستخدم الأسبرين لأنه يسبب احتباس حمض البولييك في الكلى بجرعات أقل (≥ 26 جرام/يوم)؛ وهو مسبب لحمض البولييك بجرعات أكبر من 36 جرام/يوم. المؤشرات والجرعات: تم استخدام جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية باستثناء الأسبرين والساليسيلات والتولميتين بنجاح لعلاج نوبات النقرس الحادة. يعتبر عقار أوكسابروزين، الذي يخفض أيضًا حمض البولييك في المصل، خيارًا جيدًا من الناحية النظرية ويبدو أن جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية فعالة وآمنة مثل الأدوية القديمة مثل الإندوميثاسين. الآثار الجانبية: تشمل الآثار الجانبية المرتبطة COX2 باستخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأحداث المعوية والمعدية المعوية والقلبية والأوعية الدموية والكلى. ارتبطت مثبطات الانتقائية بآثار جانبية أقل من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى.

بيجلوتيكيس

آلية العمل: بيجلوتيكاز هو أكسيداز اليورات الثدي المعاد تركيبه (يوريكاز) الذي يرتبط تساهميًا بميثوكسي بولي إيثيلين جليكول لإطالة عمر النصف المتداول وتقليل الاستجابات المناعية. يحول إنزيم أكسيداز اليورات، الغائب في البشر وبعض (mPEG) الرئيسيات العليا، حمض البولييك إلى ألتنتوين. ألتنتوين قابل للذوبان بدرجة عالية ويمكن التخلص منه بسهولة عن طريق الكلى الحركية الدوائية: إنه دواء سريع المفعول، ويحقق تأثير الذروة (انخفاض مستوى حمض البولييك) في غضون 24-72 ساعة. يتراوح

عمر النصف في المصل من 6 إلى 14 يومًا. أظهرت العديد من الدراسات تصفية مبكرة لبيجلوتيكا (متوسط 11 يومًا مقابل 16 يومًا) بسبب إنتاج الأجسام المضادة. المؤشرات والجرعة: تمت الموافقة على بيجلوتيكا وحيدًا مع الميثوتريكسات من قبل إدارة الغذاء والدواء كعلاج لخفض اليورات في النقرس المصحوب بأعراض ويقلل بشكل فعال من التوف. يعمل بيجلوتيكا على خفض مستويات حمض اليوريك لمدة تصل إلى 21 يومًا من التسريب الوريدي الفردي بجرعات تتراوح من 4 إلى 12 مجم، مع السماح بالجرعة الوريدية كل أسبوعين. لا ينبغي استخدام بيجلوتيكا لفرط حمض البوليك غير المصحوب بأعراض. الجرعة الموصى بها من بيجلوتيكا هي 8 مجم وريديًا كل أسبوعين. لمنع تفاعلات التسريب، يجب إعطاء المرضى دواءً مسبقًا بالكورتيكوستيرويد ومضاد الهيستامين. الآثار الجانبية: يمكن أن تحدث نوبة النقرس أثناء العلاج بالبيجلوتيكا، وخاصة خلال الأشهر الثلاثة إلى الستة الأولى من العلاج، مما يتطلب الوقاية باستخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية أو الكولشيسين. عند استخدامه مع الميثوتريكسات، يتم إلغاء معظم التفاعلات التحسسية، وتزداد الفعالية. كما تم استخدام ميكوفينولات موفيتيل لنفس الغرض. قد يحدث حصوات الكلى، وآلام المفاصل وتشنج العضلات، والصداع، وفقر الدم، والغثيان. تشمل الآثار الجانبية الأقل شيوعًا عدوى الجهاز التنفسي العلوي، والتهاب المسالك البولية، والوذمة الطرفية، والإسهال. هناك بعض القلق بشأن فقر الدم الانحلالي في المرضى الذين يعانون من نقص جلوكوز فوسفات ديهيدروجينيز بسبب الخوف من تكوين بيروكسيد الهيدروجين بواسطة اليوريكا؛ لذلك، يجب تجنب البيجلوتيكا في هؤلاء المرضى.

PROBENECID AND LESINURAD

البروبيينسيد والليسينوراد (تم سحب الأخير في الولايات المتحدة الأمريكية في عام 2019) هما من أدوية حمض البوليك المستخدمة لتقليل تجمع حمض البوليك في الجسم لدى المرضى الذين يعانون من النقرس التوفي أو في أولئك الذين يعانون من نوبات النقرس المتكررة بشكل متزايد. في المريض الذي يفرز كميات كبيرة من حمض البوليك، لا ينبغي استخدام عوامل حمض البوليك. تم إيقاف السلفينبيرازون، وهو عامل آخر من عوامل حمض البوليك، في الولايات المتحدة الأمريكية. تشمل عوامل حمض البوليك الجديدة الأخرى قيد التطوير فيرينوراد وأرهالوفينات. آلية العمل: يثبط البروبيينسيد مواقع النقل النشط لإعادة الامتصاص والإفراز في الأنبوب الكلوي القريب بحيث يتم تقليل إعادة الامتصاص الصافي لحمض البوليك في الأنبوب الكلوي القريب. نظرًا لأن الأسبرين بجرعات أقل من 26 جرام يوميًا يسبب احتباسًا صافيًا لحمض البوليك عن طريق تثبيط الناقل الإفرازي، فلا ينبغي استخدامه لتسكين الآلام لدى مرضى النقرس. كما يتم تقليل إفراز الأحماض الضعيفة الأخرى (مثل البنسلين) بواسطة عوامل حمض البوليك. ومع زيادة إفراز حمض البوليك في البول، تقل مجموعة حمض البوليك، على الرغم من أن تركيز البلازما قد لا ينخفض بشكل كبير. في المرضى الذين يستجيبون بشكل إيجابي، يتم إعادة امتصاص الرواسب التوفاشية من حمض البوليك، مع تخفيف التهاب المفاصل وإعادة تمدن العظام. مع الزيادة اللاحقة في إفراز حمض البوليك، يتم زيادة الاستعداد لتكوين حصوات الكلى بدلاً من تقليله؛ لذلك، يجب الحفاظ على حجم البول العالي ويجب الحفاظ على درجة حموضة البول أعلى من 60 في وقت مبكر على الأقل من العلاج عن طريق إعطاء القلويات. الحركية الدوائية: بروبيينسيد هو حمض عضوي (انظر الشكل 36-6) ويعمل في مواقع نقل الأنيونات في الأنابيب الكلوية (انظر الفصل 15). يتم إعادة امتصاص بروبيينسيد بالكامل بواسطة الأنابيب الكلوية ويتم استقلابه ببطء مع عمر نصف مصلي نهائي

يتراوح من 5 إلى 8 ساعات. دواعي الاستعمال والجرعات: يجب البدء بالعلاج بحمض اليوريك في المرضى المصابين بالنقرس مع نقص إفراز حمض اليوريك عندما يكون استخدام ألوپيورينول أو فيبوكسوستات موانعًا أو في حالة وجود حصوات. لا ينبغي البدء بالعلاج حتى مرور 2-3 أسابيع بعد النوبة الحادة. يمكن استخدام بروينيسيد كعلاج وحيد أو بالاشتراك مع مثبط أوكسيداز الزانثين (على سبيل المثال، ألوپيورينول أو فيبوكسوستات). عادة ما يبدأ تناول بروينيسيد بجرعة 05 جرام عن طريق الفم يوميًا على جرعات مقسمة، ثم تتقدم إلى 1 جرام يوميًا بعد أسبوع واحد. من الضروري الحفاظ على حجم كبير من البول لتقليل احتمالية تكوين الحصوات. الآثار الجانبية: تسبب الأحماض العضوية تهيج الجهاز الهضمي. قد يظهر طفح جلدي بعد استخدام بروينيسيد، كما قد يحدث متلازمة الكلى. نادرًا ما يسبب بروينيسيد فقر الدم اللاتنسجي.

GLUCOCORTICOIDS IN GOUT

آلية العمل: كما هو موضح في الفصل 39، تعمل الكورتيكوستيرويدات على تقليل نشاط وانتشار وبقاء الخلايا الالتهابية المختلفة المؤشرات. IL1 β بالإضافة إلى ذلك، فإنها تقلل من هجرة العدلات، وتثبط البروستاجلاندين والسيبتوكينات المؤيدة للالتهابات مثل والجرعات: الكورتيكوستيرويدات هي بديل جيد للمرضى الذين يُمنعون من استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية أو الكولشيسين والذين يعانون من ضعف في وظائف الكلى أو مرض الكلى المزمن. تُستخدم الكورتيكوستيرويدات أحيانًا في علاج النقرس الشديد المصحوب بأعراض عن طريق الفم أو داخل المفصل أو الجهازية أو تحت الجلد. الكورتيكوستيرويد الفموي الأكثر استخدامًا هو بريدينزون. الجرعة الفموية الموصى بها هي 30-50 مجم / يوم لمدة 1-2 يوم، مع تقليل الجرعة تدريجيًا على مدار 7-10 أيام؛ قد يصف الطبيب أيضًا جرعة ميثيل بريدينزون. يمكن إعطاء حقنة داخل المفصل بجرعة 10 ملغ (المفاصل الصغيرة)، و30 ملغ (الرسغ، والكاحل، والكوع)، و40 ملغ (الركبة) من أسيتونيد تريامسينولون أو ميثيل بريدينزون إذا كان المريض غير قادر على تناول الأدوية عن طريق الفم. يجب استبعاد عدوى المفاصل، إذا أمكن، قبل إعطاء الكورتيكوستيرويدات. الآثار الجانبية: تشمل الآثار الجانبية الشائعة تثبيط الجهاز المناعي (نادرًا جدًا إذا تم إعطاؤه لمدة تقل عن 7 أيام)، وتغيرات المزاج، واحتباس السوائل، وزيادة الشهية، وضغط الدم، ومستويات الجلوكوز.

INTERLEUKIN-1 INHIBITORS IN GOUT

هو السيبتوكين IL1. IL1 β آلية العمل: كما هو موضح سابقًا، تعمل كاناكينوماب وأناكينرا وريلوناسيب على تثبيط مسار مستقبلات الرئيسي المؤيد للالتهابات المسؤول عن الالتهاب الناتج عن البلورات في النقرس. ومع ذلك، لم تتم الموافقة على هذه العوامل بعد من قبل إدارة الغذاء والدواء لعلاج النقرس. وعلى الرغم من أن البيانات محدودة، فقد توفر هذه العوامل خيار علاج واعد لنقرس الحاد في



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME

AVAILABLE AS

NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

الثلاثة تحت الجلد، وتوصي IL1 المرضى الذين لديهم موانع للعلاجات التقليدية أو الذين يقاومونها. يتم إعطاء جميع مثبطات إرشادات الكلية الأمريكية للأمراض الكلى لعام 2012 بجرعة 100 مجم من أناكينرا/يوم لمدة 3 أيام متتالية أو جرعة 150 مجم من كاناكينوماب كجرعة واحدة لعلاج النقرس الحاد. كما يتم تقييم هذه الأدوية كعلاجات للوقاية من نوبات النقرس أثناء بدء العلاج بخفض حمض اليوريك.

Aspirin, acetylsalicylic acid	Generic, others
Bromfenac	Various
Celecoxib	Generic, Celebrex
Choline salicylate	Various
Diclofenac	Generic, Voltaren, others
Diffunisal	Generic, others
Etodolac	Generic, others
Fenoprofen	Generic, others
Flurbiprofen	Generic, others, Ocufer (ophthalmic)
Ibuprofen	Generic, Advil (OTC), Nuprin (OTC), others
Indomethacin	Generic, Indocin
Ketoprofen	Generic, others
Magnesium salicylate	Doan's Pills, Magan, Mobidin
Meclofenamate sodium	Generic
Mefenamic acid	Generic, others
Meloxicam	Generic, others
Nabumetone	Generic
Naproxen	Generic (OTC), others, Aleve (OTC)
Oxaprozin	Generic, others
Piroxicam	Generic, others
Salicylsalicylic acid	Generic, others
Sodium salicylate	Generic
Sodium thiosalicylate	Generic, others
Sulindac	Generic, others
Tolmetin	Generic, others

DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS

إن تطوير اللقاحات الفعالة وتوافرها يشكل قصة نجاح كبرى في المعركة ضد الأمراض المعدية، ولا ينافسها في التأثير على الصحة العامة سوى توافر مياه الشرب النظيفة. والآن تواجه برامج التحصين الناجحة تحديًا من جانب حركة مناهضة التطعيم. فخلال الأشهر الخمسة الأولى من عام 2019، كان عدد حالات الحصبة المبلغ عنها في الولايات المتحدة أكبر من أي عام منذ عام 2000، عندما أُعلن القضاء على المرض. وقد شملت العديد من مجموعات العدوى مجموعات سكانية غير محصنة بالتزامن مع السفر الدولي إلى بلدان بها الحصبة المتوطنة. وقد حدثت غالبية الحالات لدى مرضى لم يتم تطعيمهم. تتسبب الحصبة في وفاة 1-2 من كل 1000 مريض يصابون بالمرض، وما زال أكثر من 100000 شخص في جميع أنحاء العالم يموتون سنويًا بسبب هذا المرض شديد العدوى. إن تثقيف المرضى وتشريعات التطعيم الإلزامي هي أدوات لمكافحة حركة مناهضة التطعيم

تجربة عشوائية: (GuidAge) الاستخدام طويل الأمد لمستخلص الجنكة بيلوبا الموحد للوقاية من مرض الزهايمر: Vellas B et al: [PubMed: 22959218] ؛ Lancet Neurol 2012;11:836. خاضعة للتحكم الوهمي

Abatacept	Orencia
Adalimumab	Humira
Anakinra	Kineret
Auranofin	Ridaura
Aurothioglucose	Solganal
Baricitinib	Olumiant
Belimumab	Benlysta
Canakinumab	Ilaris
Certolizumab	Cimzia
Cyclophosphamide	Generic, Cytoxan
Cyclosporine	Generic, Sandimmune
Etanercept	Enbrel
Gold sodium thiomalate	Generic, Aurolate
Golimumab	Simponi
Infliximab	Remicade
Leflunomide	Generic, Arava
Methotrexate	Generic, Rheumatrex
Mycophenolate mofetil	Generic, Cellcept
Rituximab	Rituxan
Sarilumab	Kevzara

		Sulfasalazine	Generic, Azulfidine		
		Tocilizumab	Actemra		
		Tofacitinib	Xeljanz		
		Ustekinumab	Stelara		
		ACETAMINOPHEN AND OTHER ANALGESICS			
		Acetaminophen	Generic, Tylenol, Tempra, Panadol, Acephen, others		

إجابة دراسة الحالة

كان لدى هذا المريض سيطرة جيدة على أعراضه لمدة عام واحد ولكنه يعاني الآن من تفاقم طويل الأمد، مما يدل على تفاقم المرض (وليس مجرد تفاقم مؤقت). بالإضافة إلى النتائج الجسدية وقياس متفاعلات الطور الحاد مثل معدل الترسيب أو بروتين سيكون من الحكمة الحصول على صور بالأشعة السينية لليد والقدمين لتوثيق ما إذا كان قد أصيب بتلف في المفاصل، Creative، وبافتراض العثور على مثل هذا التلف، فإن النهج المناسب سيكون إما مزيجًا من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض غير البيولوجية (على سبيل المثال، إضافة سلفاسالازين وهيدروكسي كلوروكين) أو إضافة دواء بيولوجي، وعادة ما يكون مثبط عامل نخر يجب أن تكون المتابعة كل 1-3 أشهر لقياس الاستجابة. JAK الورم متبوعًا بأدوية بيولوجية غير عامل نخر الورم أو مثبطات السمية. الأحداث السلبية التي تتطلب الحذر هي زيادة خطر الإصابة بالعدوى، وظهور محتمل للورم الليمفاوي، واختبار وظائف الكبد النادر أو التشوهات الدموية. من المهم أن يتبع ذلك متابعة دقيقة، بما في ذلك تغيير الأدوية كل 3-6 أشهر إذا لزم الأمر، حتى يتم تحقيق السيطرة الكاملة على المرض.

تميل مدة المناعة إلى أن تكون أطول مع اللقاحات الحية مقارنة باللقاحات غير النشطة. قد تكون مدة المناعة مدى الحياة مع بعض اللقاحات الحية، ولكن في العديد من حالات العدوى تقل المناعة الطبيعية بمرور الوقت. إن الحاجة إلى جرعات معززة من اللقاحات هي مؤشر على مدة المناعة المحدودة.

	Ketorolac tromethamine	Generic, Toradol
	Tramadol	Generic, Ultram
	DRUGS USED IN GOUT	
	Allopurinol	Generic, Zyloprim
	Colchicine	Generic,* Colchrys, Colcrys
	Febuxostat	Uloric
	Pegloticase	Krystexxa
	Probenecid	Generic
	Sulfinpyrazone*	Generic, Anturane
	*Outside the United States.	

REFERENCES

NSAIDs

Chan FK et al: Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reduction of the risk of repeat ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med 2002;347:2104. [PubMed: 12501222]

Clevers H: 354:761:2006 سرطان القولون - فهم كيفية عمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية. مجلة نيو إنجلاند الطبية [PubMed: 16481647]

إدواردز سي جيه وآخرون: أبريميلاست، مثبت فوسفوديستيراز 4 عن طريق الفم، في المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الصدفي (PALACE 3). Ann Rheum Dis 201675:1065. [PubMed: 26792812]

كريستنسن دي إم وآخرون: الإيبوبروفين يغير وظائف الخصية البشرية لإنتاج حالة من قصور الغدد التناسلية التعويضي Proc Natl Acad Sci USA 2018115:e715. [PubMed: 29311296]

سلامة وفعالية الإيبوبروفين مقابل الإندوميثاسين في الأطفال الخدج الذين عولجوا من القناة الشريانية السالكة: تجربة Lago P et al: [PubMed: 12014386]. عشوائية محكمة. مجلة طب الأطفال الأوروبية 2002؛ 161: 202

سلامة القلب والأوعية الدموية لعقار سيليكوكسيب أو نابروكسين أو إيبوبروفين لعلاج التهاب المفاصل. مجلة نيو Nissen SE et al: [PubMed: 27959716]. إنجلاند الطبية 2016؛ 2519: 375

تجربة سريرية عشوائية مفتوحة النطاق للإندوميثاسين لمرضى كوفيد-19 الخفيفين والمتوسطين في Ravichandran R et al: [PubMed: 35440611]. المستشفى. Sci Rep 2022؛ 12: 6413

أكثر فعالية من إنانتيومير، سيتودولاك. بيوكيم بيوفيز ريب Wnt روبرتس جيه إس وآخرون: ريتودولاك هو مثبط إشارة 2022؛ 30: 101231 [PubMed: 35243012]

سليمان دي إتش وآخرون: خطر التسمم الشديد بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية مع السيليكوكسيب أو الإيبوبروفين أو نابروكسين: تحليل ثانوي لتجربة بريسين. المجلة الأمريكية للطب 2017؛ 130: 1415 [PubMed: 28756267]

إدارة الغذاء والدواء الأمريكية: بلاغ إدارة الغذاء والدواء بشأن سلامة الأدوية: تشدد إدارة الغذاء والدواء تحذيرها من أن الأدوية يمكن أن تسبب نوبات قلبية أو سكتات دماغية (NSAIDs) المضادة للالتهابات غير الستيرويدية غير الأسبرين. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm.

تشونغ دلبو وآخرون: سيليكوكسيب مساعد للفصام: تحليل تلوي للتجارب العشوائية مزدوجة التعمية الخاضعة للتحكم الوهمي. مجلة بحوث الطب النفسي 2017؛ 92: 139 [PubMed: 28445800]

Disease-Modifying Antirheumatic Drugs & Glucocorticoids

أوبوكر س، كورن ه، العبود أم: سيكيوكينوماب. دار نشر ستات بيرلز، 2022

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537091/>

بانوارث بي وآخرون: تقييم دوائي وسري لتوفاسيتينيب لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي. رأي الخبراء في مجلة استقلاب الدواء
توكسيكول 2013؛6:9

وهو جسم مضاد وحيد النسيلة يستهدف الإنترلوكين 12 ustekinumab اكتشاف وآلية عمل عقار Benson JM et al: [PubMed: 22123062] Mabs 20113:535؛. لعلاج الاضطرابات المناعية

برونر إتش آي، روبرتو إن: العلاجات: المواد البيولوجية والجزيئات الصغيرة. في: بيتي آر إي (المحرر): كتاب طب الروماتيزم عند
الأطفال، الطبعة الثامنة. إلسيفر، 2021

<https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3s20B9780323636520000148>.

Front Pharmacol 20189:1157؛. [PubMed: 30459597] للأعراض الالتهابية غير السرطانية Anakinra كافالي جي، ديناريلو جي: العلاج بـ

Cronstein B: كيف يعمل الميثوتركسيت على تثبيط الالتهاب؟ Clin Exp Rheumatol 2010:28:S21. [PubMed: 21044428]

مستقبل عامل نخر الورم البشري المعاد تركيبه (إيتانيرسيبت) لعلاج التهاب الفقار اللاصق: تجربة عشوائية Davis JC Jr et al: خاضعة للرقابة

[PubMed: 14613288] التهاب المفاصل الروماتويدي 2003؛3230:48

إيمري بي وآخرون: تأثير تعديل تحفيز الخلايا التائية المشتركة في المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الالتهابي غير المتميز أو التهاب
Ann Rheum Dis 201069:510؛. [PubMed: 19933744] دراسة سريرية وتصويرية للأباتاسيبت

Am J Gastroenterol 2007102:4؛. Feagan BG et al: تأثيرات علاج إنفليكسيماب على جودة الحياة المرتبطة بالصحة لدى مرضى التهاب القولون التقرحي

(ADACTA) جاباي سي وآخرون: توسيليزوماب أحادي العلاج مقابل أداليموماب أحادي العلاج لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي. تجربة عشوائية مزدوجة التعمية وخاضعة للرقابة من المرحلة الرابعة. لانسيت 2013؛4:381

جياشي أ وآخرون: الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض تعمل على تحسين ملف القلب والأوعية الدموية لدى المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022. 9:1012661. DOI 10. 3389/FCVM. 2022. 1012661.

جودفري إم إس، فريدمان إل إن: السل والعلاجات البيولوجية: عامل نخر الورم ألفا وما بعده. *طب الصدر السريري* 2019؛40:721 [PubMed: 31731980]

N, Anwer F. *Ruma* b. StatPearls, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564374/>

هاريس كيه إم وآخرون: تأثير الحصار التحفيزي المشترك باستخدام أباتاسيبب بعد سحب أوستيكنوماب في المرضى المصابين بالصدفية اللويحية المتوسطة إلى الشديدة: تجربة السريرية العشوائية PAUSE. *JAMA Dermatol* 2021;1306:157؛ [PubMed: 34643650]

Huscher D et al: أنماط مرتبطة بالجرعة من الآثار الجانبية الناجمة عن الجلوكوكورتيكويد. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1119؛ [PubMed: 18684744]

Igel TF et al: في خط الأنابيب. في: *Schlesinger N، Lipsky PE* (المحررون): *النقرس*. Elsevier، 2019.

كاجي سي وآخرون: مراجعة منهجية لسلامة وفعالية بيليموماب في علاج الاضطرابات المناعية. *الحساسية* 2021؛76:2673 [PubMed: 33368349]

تجربة (faSScinate) خانا دي وآخرون: سلامة وفعالية توسيليزوماب تحت الجلد لدى البالغين المصابين بالتصلب الجهازية. *عشوائية محكمة من المرحلة الثانية*. لانسيت 2016؛387:2630 [PubMed: 27156934]

Kharazmi AB et al: A randomized controlled clinical trial on effective and safety of anakinra in patients with acute COVID19. *Immun Inflamm Dis* 2022;10:201. [PubMed: 34762351]

Klotz U: علم الصيدلة السريرية للسلفاسالازين ومستقبلاته. Clin Pharmacokinet 1985;10:285. [PubMed: 2864155]

Klunder B et al: باستخدام تركيبات الإطلاق الفوري والإطلاق الممتد في upadacitinib الحرائك الدوائية السكانية لدواء الأشخاص الأصحاء والأشخاص المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي: تحليلات التجارب السريرية للمرحلة الثالثة. Clin Pharmacokinet 2019;1045:58. [PubMed: 30945116]

كريستنسن دي إم وآخرون: الإيبوبروفين يغير وظائف الخصية البشرية لإنتاج حالة من قصور الغدد التناسلية التعويضي. Proc Natl Acad Sci USA 2018;115:e715. [PubMed: 29311296]

YN: Guselkumab in psoriatic arthritis: a profile of its use. Drugs Ther Perspect 2021;37:285.

Landewé R et al: فعالية عقار سيرتوليزوماب بيجول في علاج علامات وأعراض التهاب الفقار المحوري بما في ذلك التهاب الفقار. Ann Rheum Dis 2014;73:1. [PubMed: 24092418]

Lichtenstien GR: الجديدة لإدارة مرض كرون ACG أهم النقاط الواردة في إرشادات. Gastroenterol Hepatol (NY) 2018;14:482.

LiverTox: معلومات سريرية وبحثية عن إصابة الكبد الناجمة عن العقاقير. المعهد الوطني للسكري وأمراض الجهاز الهضمي والكلية. 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548442/>.

مارييت إكس وآخرون: الأورام الخبيثة المرتبطة بمثبطات عامل نخر الورم في السجلات والدراسات الرصدية المستقبلية: مراجعة منهجية وتحليل تلوي. Ann Rheum Dis 2011;70:1895. [PubMed: 21885875]

مرزان كيه ايه: دور أدايموماب في علاج الأطفال والمراهقين المصابين بالتهاب المفاصل مجهول السبب وغيره من الحالات الروماتيزمية. Adolesc Health Med Ther 2012;3:85. [PubMed: 24600289]

McDermott MF: ريلوناسيب في علاج الأمراض الالتهابية المزمنة. Drugs Today 2009;45:423.

Mease PJ: Adalimumab في علاج التهاب المفاصل. Ther Clin Risk Manag 2007;3:133. [PubMed: 18360621]

Mease PJ et al: تأثير عقار سيرتوليزوماب بيجول على العلامات والأعراض لدى مرضى التهاب المفاصل الصدفي: نتائج 24 أسبوعًا. Ann Rheum Dis 201473:1؛. في المرحلة 3 (RAPIDPsA) من دراسة عشوائية مزدوجة التعمية خاضعة للتحكم الوهمي [PubMed: 24092418]

ستات بيرلز، 2022. (USAN) ناكاشيما جي، بروس السيرة الذاتية: ميسالامين

Nassim D, Alajmi A, Jfri A, Pehr K: Apremilast للأدبيات الجلدية: مراجعة للأدبيات الجلدية. Dermatol Ther 202033؛:e14261. [PubMed: 32876993]

IS 2022 ستات بيرلز، وأخرون: أبريميلاست. <https://wwwncbinlmnihgov/books/NBK572078/>.

بانج واي وآخرون: الحركة الدوائية السريرية والديناميكيات الدوائية لريسانكيزوماب في مرضى الصدفية Clin Pharmacokinet 202059:311؛. [PubMed: 31758502]

Papoutsaki M et al: Infiximab في الصدفية والتهاب المفاصل الصدفي BioDrugs 201327:13؛. [PubMed: 23990278]

Peng L et al: MAbs وهو جسم مضاد لمستقبل إنترفيرون ألفا 1، anifrolumab، الأساس الجزيئي للنشاط المضاد لـ. 20157:428؛. [PubMed: 25606664]

بلوسكر جي، كروم كيه: السلفاسالازين: مراجعة لاستخدامه في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي. الأدوية 2006؛1825:65

Quiles Tsimaratos N، Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatology: آن ديرماتول فينبرول [Apremilast]. 2019146:470؛. [PubMed: 31227297]

Riese RJ et al: في المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي: الأساس العلمي والنتائج السريرية JAK تثبيط كينازات Best Pract Res Clin Rheumatol 201024:4؛.

Safarini OA et al: مثبطات الكالسينيورين. StatPearls، 2022. <https://wwwncbinlmnihgov/books/NBK558995/>. [PubMed:] [[XSLOpenURL/]]

سلامة سي وآخرون: توسيليزوماب في المرضى الذين دخلوا المستشفى بسبب الالتهاب الرئوي الناجم عن كوفيد 19. مجلة نيو إنجلاند
[PubMed: 33332779]. الطبية 2021؛ 384: 20

في التهاب Th17 يحفز انخفاضًا مستدامًا في بروتينات المرحلة الحادة والسيتوكينات المؤثرة Guselkumab Siebert S et al: Ann Rheum Dis 202079 ؛
DISCOVER1 و DISCOVER2) المفاصل الصدفي النشط في تجربتين سريريتين من المرحلة 3
144.

CM et al: [Prednisone](#) chronotherapy. Clin Exp Rheumatol 2011;29:5.

Stokkermans TJ et al: سمية الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين. StatPearls، 2022.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/009768s053lbl.pdf.

Expert Rev Clin Immunol 20106:6؛. تاناكا ت وآخرون: توسيليزوماب لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي

الانتقائي: هل هناك تغيير آخر في الصدفية؟ التركيز على عقار ريسانكيزوماب. الأدوية 2017؛ 77 p19 77 تثبيط إنترلوكين 23
[PubMed: 1493.
28770513]

تريسي دي وآخرون: آليات عمل مثبطات عامل نخر الورم: مراجعة شاملة. فارماكول ثير 2008؛ 117: 244
[PubMed: 18155297]

السلامة والتحمل والحرائك الدوائية للأنيفرلوماب تحت الجلد والوريد لدى المتطوعين الأصحاء Tummala R et al: Lupus Sci
Med 20185؛:e000252. [PubMed: 29644080]

[PubMed: 20203491] تورنر د: التهاب القولون التقرحي الحاد الشديد: وجهة نظر طب الأطفال. ديج ديس 2009؛ 27: 3

وارن آر بي وآخرون: فعالية وأمان ريزانكيزوماب مقابل سيكيوكينيوماب في المرضى المصابين بالصدفية اللويحية المتوسطة إلى
نتائج من المرحلة الثالثة، تجربة سريرية عشوائية مفتوحة التسمية، معدة لتقييم الفعالية. مجلة الأمراض (IMMerge) الشديدة
[PubMed: 32594522]. الجلدية البريطانية 2021؛ 50: 184

مقارنة مباشرة بين عقار أباتاسيب تحت الجلد وعقار أداليموماب لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي Weinblatt ME et al: Arthritis Rheum 201365:1؛.
[PubMed: 23045170] نتائج دراسة عشوائية متعددة الجنسيات من المرحلة الثالثة ب

Westhovens R et al: تم تحقيق شفاء المرض في غضون عامين في أكثر من نصف المرضى الذين لم يتناولوا الميثوتركسيت من: من
والذين عولجوا باستخدام أباتاسيببت بالإضافة إلى (RA) قبل والذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي التآكلي المبكر
AGREE (الملخص 638). Arthritis Rheum 200960:؛S239. نتائج من تجربة

Xu C et al: الحرائك الدوائية السكانية لسارلوماب في المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي
201958:1455. [PubMed: 31055792]

Zerilli T, Ocheretyaner E: Apremilast (Otezla): علاج فموي جديد للبالغين المصابين بالصدفية والتهاب المفاصل الصدفي:
P T 201540:495. [PubMed:
26236137]

Zouali M, Uy EA: في الذئبة الحمامية الجهازية Belimumab العلاج ب. BioDrugs 201327:3. [PubMed: 23990277]

Other Analgesics

Drug Discovery 12:1281، 2017. برفاو وآخرون: اكتشاف وتطوير عقار الترامادول لعلاج الألم. رأي الخبراء في مجلة

Langley PC et al: ملف الأحداث الضارة للترامادول في الدراسات السريرية الحديثة لألم هشاشة العظام المزمنة:
Opin 201026:2395 .

Xu M et al: النمذجة الدوائية الحركية القائمة على الفسيولوجيا للترامادول لإعلام تعديل الجرعة وتفاعلات الأدوية وفقاً للأنماط:
العلاج الدوائي 2021؛ 41: 277. [PubMed: 33316842] CYP2D6 الظاهرية ل

Drugs Used in Gout

Curr Opin Rheumatol 201830:177. [PubMed: 29251661] أبيشيك أ: علاجات جديدة لخفض حمض البولييك

Becker MA et al: Febuxostat comparison with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N
Engl J Med 2005;353:2450. [PubMed: 16339094]

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الانتقائية للسيكلوأوكسجيناز 2 (إيتودولاك، ميلوكسيكام، سيليكوكسيب، Chenra YE et al: روفيكوكسيب، إيتوريكوكسيب، فالديكوكسيب ولوميراكوكسيب) لعلاج هشاشة العظام والتهاب المفاصل الروماتويدي: مراجعة منهجية وتقييم اقتصادي. Health Technol Assoc 2008;12:155-164.

كرونبرج س وآخرون: تأثير تناول 10 مسكنات غير ستيرويدية عن طريق الفم على تراكم الصفائح الدموية للبشر. مجلة الدم الإسكندنافية 1984؛33:155-164. [ببميد: 6474093]

th N et al: Gout. Lancet 2016;388:2039. [PubMed: 27112094]

s GD et al: Effects of diflunisal on platelet function and fecal blood loss. Clin Pharmacol Ther 1981;30:378. [PubMed: 6974077]

and Lactation Database (LactMed):Colchicine. NIH, 2006.

Khanna D et al: 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: منهجيات علاجية غير دوائية ودوائية منهجية لعلاج فرط حمض البوليك. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-1441. [PubMed: 23024028]

7:4؛ 2017. [PubMed: 28474580] لياوكيه إف وآخرون: إيتودولاك وخطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد. الطب الحيوي (تايبه) 2017؛

Pascual E et al: النقرس الشديد: استراتيجيات وابتكارات للإدارة الفعالة. Joint Bone Spine 2017;84:541-548. [PubMed: 27932279]

So A et al: دراسة تجريبية لتثبيط IL1 بواسطة anakinra في النقرس الحاد. Arthritis Res Ther 2007;9:R28. [PubMed: 17352828]

Socketing R et al: تحديثات حول علاج النقرس، بما في ذلك مراجعة لإرشادات العلاج المحدثة واستخدام علاجات الجزئيات. Expert Opin Pharmacother 2017;18:1115-1125. [PubMed: 28658988]

تشوي وآخرون: مقارنة بين الحركة الدوائية لعقار أوستيكينوماب تحت الجلد بين الذكور الصينيين وغير الصينيين الأصحاء في بلدين

1769

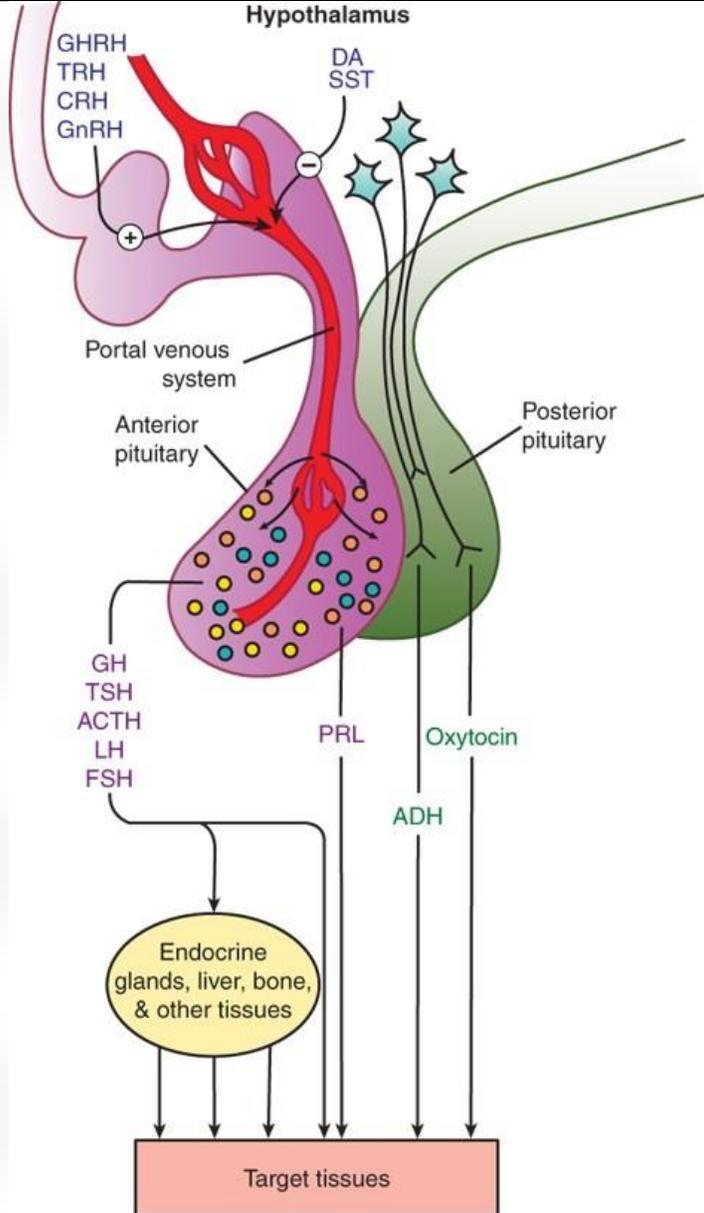
CASE STUDY

دراسة الحالة

فتاة تبلغ من العمر 10 سنوات (طولها 126 سم، النسبة المئوية الثالثة؛ وزنها 36 كجم، النسبة المئوية الخامسة والستين تقريبًا) تعاني من قصر القامة. يُظهر استعراض مخطط نموها وزنًا طبيعيًا عند الولادة وطولًا وسرعة نمو حتى انخفاض ملحوظ في سرعة النمو على مدار العامين الماضيين، مما أدى إلى انخفاض في النسبة المئوية للطول من النسبة المئوية الخمسين إلى النسبة المئوية الثالثة. يُظهر استعراض التاريخ صداعًا وزيادة في التبول والشرب ودوارًا مع أمراض حموية. يُظهر الفحص البدني قصر القامة والسمنة المعمة الخفيفة وعيبًا في مجال الرؤية الصدغي المزدوج وعدم نمو الثدي. تم تشخيص المريضة بورم فحفي بلعوي فوق السرج وتأخر عمر العظام لمدة 18 شهرًا. يتم علاج (GH) بعد الاستئصال الجراحي الكامل، أظهرت التقييمات المعملية نقص هرمون النمو المريضة بهرمون النمو البشري المؤتلف بجرعة 40 ميكروجرام / كجم يوميًا تحت الجلد. بعد عام واحد من العلاج، زادت سرعة نموها من 4 سم/سنة إلى 10 سم/سنة. كيف يحفز هرمون النمو النمو عند الأطفال؟ ما هي أوجه القصور الهرمونية الأخرى التي تشير إليها سجلات المريضة والفحص البدني؟ ما هي بدائل الهرمونات الأخرى التي قد تحتاجها هذه المريضة؟

يتم التحكم في عملية التمثيل الغذائي والنمو والتكاثر من خلال مجموعة من الأنظمة العصبية والغدد الصماء الموجودة في منطقة تحت المهاد والغدة النخامية. تزن الغدة النخامية حوالي 06 جرام وتستقر في قاعدة الدماغ في السرج العظمي التركي بالقرب من التقاطع البصري والجيوب الكهفية. تتكون الغدة النخامية من فص أمامي (النخامية الغدية) وفص خلفي (النخامية العصبية) (الشكل وهي متصلة بمنطقة تحت المهاد التي تعلقها بواسطة ساق من الألياف العصبية الإفرازية والأوعية الدموية، بما في ذلك نظام (1-37) الوريد البائي الذي يصرف منطقة تحت المهاد ويروي الغدة النخامية الأمامية. يحمل نظام الوريد البائي هرمونات تنظيمية صغيرة (الشكل 1-37، الجدول 1-37) من منطقة تحت المهاد إلى الغدة النخامية الأمامية

الجهاز الصماء تحت المهاد والنخامي. تحفز الهرمونات التي تفرزها الغدة النخامية الأمامية إنتاج الهرمونات بواسطة غدة صماء محيطية أو الكبد أو أنسجة أخرى، أو تعمل بشكل مباشر على الأنسجة المستهدفة. يعمل هرمون البرولاكتين والهرمونات التي تفرزها الغدة النخامية الخلفية (الفازوبريسين والأوكسيتوسين) بشكل مباشر على الأنسجة المستهدفة. تنظم عوامل تحت المهاد إفراز هرمون إفراز، CRH، هرمون مضاد لإدرار البول [الفازوبريسين]؛ ADH، هرمون قشر الكظر؛ ACTH. هرمونات الغدة النخامية الأمامية GnrH، هرمون إفراز هرمون النمو؛ GHRH، هرمون النمو؛ GH، هرمون منبه الجريبات؛ FSH، الدوبامين؛ DA، الكورتيكوتروپين؛ هرمون إفراز، TRH، هرمون السوماتوستاتين؛ SST، هرمون البرولاكتين؛ PRL، هرمون ملوتن؛ LH، هرمون إفراز الغدد التناسلية؛ هرمون منبه الغدة الدرقية، TSH، الثيروتروپين؛



Source: Todd W. Vanderah:
 Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
 Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الجدول 1-37

الروابط بين هرمون الوطاء والغدة النخامية الأمامية والهرمون أو الوسيط في العضو المستهدف¹

Anterior Pituitary Hormone	Hypothalamic Hormone	Target Organ	Primary Target Organ Hormone or Mediator
Growth hormone (GH, somatotropin)	Growth hormone-releasing hormone (GHRH) (+), Somatostatin (-)	Liver, bone, muscle, kidney, and others	Insulin-like growth factor-I (IGF-I)
Thyroid-stimulating hormone (TSH)	Thyrotropin-releasing hormone (TRH) (+)	Thyroid	Thyroxine, triiodothyronine
Adrenocorticotropin (ACTH)	Corticotropin-releasing hormone (CRH) (+)	Adrenal cortex	Cortisol
Follicle-stimulating hormone (FSH) Luteinizing hormone (LH)	Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) (+) ²	Gonads	Estrogen, progesterone, testosterone
Prolactin (PRL)	Dopamine (-)	Breast	—

الذين يعملان من PRL باستثناء هرمون النمو وهرمون G تعمل جميع هذه الهرمونات من خلال مستقبلات البروتين المقترن¹ JAK/STAT خلال مستقبلات.

GnRH عند تناوله بشكل مستمر كدواء، يعمل FSH و LH الداخلي، والذي يتم إطلاقه على شكل نبضات، يحفز إطلاق GnRH من خلال تقليل تنظيم مستقبلات FSH و LH ونظائره على تثبيط إطلاق

منبه؛ (-) مثبط (+)

يتم تصنيع هرمونات الفص الخلفي في منطقة ما تحت المهاد ونقلها عبر الألياف العصبية الإفرازية في ساق الغدة النخامية إلى الفص الخلفي؛ ومن هناك يتم إطلاقها في الدورة الدموية

الأدوية التي تحاكي أو تمنع تأثيرات هرمونات تحت المهاد والغدة النخامية لها تطبيقات دوائية في ثلاثة مجالات رئيسية: (1) كعلاج بديل لحالات نقص الهرمونات؛ (2) كمضادات للأمراض الناجمة عن الإفراط في إنتاج هرمونات الغدة النخامية؛ و(3) كأدوات تشخيصية لتحديد التشوهات الغدد الصماء

ANTERIOR PITUITARY HORMONES & THEIR HYPOTHALAMIC REGULATORS

جميع الهرمونات التي تنتجها الغدة النخامية الأمامية باستثناء هرمون البرولاكتين هي مشاركين رئيسيين في الأنظمة الهرمونية التي تنظم فيها إنتاج الهرمونات والعوامل الذاتية والباراكرينية بواسطة الغدد الصماء والأنسجة الطرفية الأخرى. في هذه الأنظمة، يكون إفراز هرمون الغدة النخامية تحت سيطرة هرمون أو أكثر من هرمونات تحت المهاد. يوفر كل نظام أو محور غدي تحت المهاد أو النخامية أو الغدد الصماء فرضًا متعددة للتنظيم العصبي الصماوي المعقد للنمو والتطور، والتمثيل الغذائي، والوظيفة الإنجابية.

ANTERIOR PITUITARY & HYPOTHALAMIC HORMONE RECEPTORS

يمكن تصنيف هرمونات الغدة النخامية الأمامية حسب تركيب الهرمون وأنواع المستقبلات التي تنشطها. هرمون النمو وهما هرمونان بروتينيان أحادي السلسلة لهما تشابه كبير، مجموعة واحدة. ويعمل كلا (PRL) والبرولاكتين (GH) يشكل هرمونا (TSH) (انظر الفصل 2). وهناك ثلاثة هرمونات نخامية. هرمون الغدة الدرقية JAK/STAT الهرمونين على تنشيط مستقبلات عائلة . عبارة عن بروتينات ثنائية الترابط تعمل على تنشيط (LH) وهرمون ملوتن (FSH) الثيوتروبين)، وهرمون تحفيز الجريبات وهرمون ملوتن في وحدة فرعية مشتركة من نوع FSH وهرمون TSH مستقبلات مقترنة بالبروتين ج (انظر الفصل 2). ويشترك هرمون ألفا. ورغم تشابه وحداتها الفرعية من نوع بيتا إلى حد ما مع بعضها البعض، فإنها تختلف بما يكفي لمنحها خصوصية المستقبلات فئة ثالثة. يمكن (POMC) وهو ببتيد ينقسم من سلف أكبر، وهو بروبيوميلانوكورتين (ACTH) وأخيرًا، يمثل هرمون قشر الكظر β endorphin (MSH) إلى العديد من الببتيدات النشطة بيولوجيًا الأخرى مثل هرمون تحفيز الخلايا الصباغية POMC تقسيم ACTH الميزة الفريدة لمستقبل G. من خلال مستقبل مقترن بالبروتين ACTH يعمل، وFSH وLH وTSH (انظر الفصل 31). مثل (المعروف أيضًا باسم مستقبل الميلانوكورتين 2) هي أن البروتين عبر الغشاء، بروتين ملحق لمستقبل الميلانوكورتين 2، ضروري لنقل والإشارات الطبيعية ACTH مستقبل الاختصاصات

ACTH	Adrenocorticotrophic hormone (corticotropin)
ADH	Antidiuretic hormone (vasopressin)
CRH	Corticotropin-releasing hormone
FSH	Follicle-stimulating hormone
G H	Growth hormone
GHRH	Growth hormone–releasing hormone
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
hCG	Human chorionic gonadotropin
hMG	Human menopausal gonadotropin
IGF	Insulin-like growth factor
L H	Luteinizing hormone
PRL	Prolactin
rhGH	Recombinant human growth hormone
SST	Somatostatin
TRH	Thyrotropin-releasing hormone
TSH	Thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)

في تنظيم إطلاقها من الغدة النخامية. فكل منها يخضع لسيطرة ببتيد تحت المهاد مميز ACTH و LH و FSH و TSH تتشابه الهرمونات بواسطة هرمون TSH يحفز إنتاجها من خلال العمل على مستقبلات مقترنة بالبروتين ج (انظر الجدول 1-37). يتم تنظيم إطلاق (المعروفين مجتمعين باسم الجونادوتروبين) بواسطة نبضات من FSH و LH في حين يتم تحفيز إطلاق، (TRH) تحرير الثيروتروبين من السمات. (CRH) بواسطة هرمون تحرير الكورتيكوتروبين ACTH يتم تحفيز إطلاق. (GnRH) هرمون تحرير الجونادوتروبين التنظيمية المهمة المشتركة بين هذه الهرمونات الأربعة ذات الصلة البنوية أنها وعوامل إطلاقها تحت المهاد تخضع للتنظيم المثبط

، بواسطة هرموني الغدة الدرقية الرئيسيين TRH و TSH للتغذية الراجعة من قبل الهرمونات التي تتحكم في إنتاجها. يتم تثبيط إنتاج لدى النساء بواسطة الإستروجين GnRH والثيروكسين وثلاثي يودوثيرونين (انظر الفصل 38). يتم تثبيط إنتاج الجونادوتروبين و بواسطة الكورتيزول CRH و ACTH والبروجسترون، ولدى الرجال بواسطة التستوستيرون والأندروجينات الأخرى. يتم تثبيط إنتاج يعد تنظيم التغذية الراجعة أمرًا بالغ الأهمية للتحكم الفسيولوجي في وظائف الغدة الدرقية والقشرة الكظرية والغدد التناسلية، كما أنه مهم في العلاجات الدوائية التي تؤثر على هذه الأنظمة

ACTH و LH و FSH و TSH تختلف السيطرة الهرمونية تحت المهاد على هرمون النمو والبرولاكتين عن الأنظمة التنظيمية لهرمونات يحفز إنتاج هرمون النمو، في حين يثبط ببثيد (GHRH) يفرز المهاد هرمونين ينظمان هرمون النمو؛ هرمون إطلاق هرمون النمو (IGFI) | إنتاج هرمون النمو. كما يوفر هرمون النمو ووسيطه الطرفي الأساسي، عامل النمو الشبيه بالأنسولين (SST) السوماتوستاتين ردود فعل لمنع إطلاق هرمون النمو. يتم تثبيط إنتاج هرمون البرولاكتين بواسطة الدوبامين الكاتيكولامين الذي يعمل من خلال النوع من مستقبلات الدوبامين. لا ينتج المهاد هرمونًا يحفز إفراز البرولاكتين على وجه التحديد، على الرغم من أن هرمون تحرير D2 الفرعي هرمون النمو يمكن أن يحفز إطلاق البرولاكتين، خاصة عندما تكون تركيزات هرمون تحرير هرمون النمو مرتفعة في حالة قصور الغدة الدرقية الأولى.

في حين أن جميع هرمونات الغدة النخامية والوطاء الموصوفة سابقًا متاحة للاستخدام لدى البشر، إلا أن القليل منها فقط له أهمية سريرية كبيرة. ونظرًا لسهولة إعطاء هرمونات الغدد الصماء المستهدفة أو نظائرها الاصطناعية، فإن هرمونات الوطاء والوطاء ذات تُستخدم (GHRH و GnRH و ACTH و CRH و TSH و TRH) الصلة تُستخدم بشكل غير متكرر كعلاجات. ومع ذلك، فإن العديد منها في الاختبارات التشخيصية المتخصصة. تم وصف هذه العوامل في الجدولين 2-37 و 3-37 ولم تتم مناقشتها بمزيد من التفصيل في والدوبامين أو نظائر هذه الهرمونات GnRH و FSH و LH و SST هذا الفصل. وعلى النقيض من ذلك، فإن هرمون النمو وهرمون تُستخدم بشكل شائع ويتم وصفها في النص التالي

الجدول 2-37

الاستخدامات السريرية للهرمونات تحت المهاد ونظائرها

Hypothalamic Hormone	Clinical Uses
Growth hormone-releasing hormone (GHRH)	Used rarely as a diagnostic test for GH and GHRH sufficiency
Thyrotropin-releasing hormone (TRH, protirelin)	May be used to diagnose TRH or TSH deficiencies; not currently available for clinical use in the United States
Corticotropin-releasing hormone (CRH)	Used rarely to distinguish Cushing disease from ectopic ACTH secretion
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	<p>May be used in a single dose to assess initiation of puberty (pubertal gonadotropin response)</p> <p>May be used in pulses to treat infertility caused by GnRH deficiency</p>
	<p>Analogs used in long-acting formulations to inhibit gonadal function in children with precocious puberty, in some transgender/gender variant early pubertal adolescents (to block endogenous puberty), in men with prostate cancer and women undergoing assisted reproductive technology (ART) or women who require ovarian suppression for a gynecologic disorder</p>
Dopamine	Dopamine agonists (eg, bromocriptine , cabergoline) used for treatment of hyperprolactinemia

الجدول 3-37

الاستخدامات التشخيصية للهرمون المحفز للغدة الدرقية والهرمون المنشط لقشرة الغدة الكظرية

Hormone	Diagnostic Use
Thyroid-stimulating hormone (TSH; thyrotropin)	In patients who have been treated surgically for thyroid carcinoma, to test for cancer recurrence by assessing TSH-stimulated radioactive iodine uptake and serum thyroglobulin level (see Chapter 38)
Adrenocorticotropic (ACTH)	In patients suspected of adrenal insufficiency, either central (CRH/ACTH deficiency) or peripheral (cortisol deficiency), in particular in suspected cases of congenital adrenal hyperplasia (see Figure 39–1 and Chapter 39)

هرمون النمو (سوماتوتريين)

هرمون النمو، وهو هرمون الغدة النخامية الأمامية، مطلوب أثناء الطفولة والمراهقة للوصول إلى الحجم الطبيعي للبالغين وله تأثيرات مهمة طوال الحياة بعد الولادة على التمثيل الغذائي للدهون والكريبوهيدرات، وعلى كتلة الجسم النحيلة وكثافة العظام. يتم التوسط (المعروف أيضًا باسم سوماتوميدين سي). الأفراد الذين يعانون من نقص خلقي IGF1 في تأثيراته المعززة للنمو بشكل أساسي من خلال أو مكتسب في هرمون النمو أثناء الطفولة أو المراهقة المبكرة لديهم إمكانية طول بالغ أقل بكثير من طول البالغين المستهدف في منتصف العمر ويعانون من زيادة غير متناسبة في الدهون في الجسم وانخفاض كتلة العضلات. يعاني البالغون الذين يعانون من نقص هرمون النمو أيضًا من كتلة الجسم النحيلة المنخفضة بشكل غير متناسب، بالإضافة إلى كثافة المعادن في العظام ويشعرون بانخفاض جودة الحياة.

الكيمياء والحركية الدوائية

A. بناء

هرمون النمو هو عبارة عن ببتيد يحتوي على 191 حمض أميني مع جسرين من كبريتيد الهيدروجين. يشبه تركيبه إلى حد كبير تركيب هرمون البرولاكتين. في الماضي، تم عزل هرمون النمو الطبي من الغدة النخامية في جثث البشر. ومع ذلك، وجد أن هذا الشكل من هرمون النمو ملوث بالبريونات التي يمكن أن تسبب مرض كروتزفيلد جاكوب. لهذا السبب، لم يعد يستخدم. يحتوي هرمون النمو وهو الشكل المعاد تركيبه من هرمون النمو، على تسلسل 191 حمض أميني مطابق للشكل الأصلي السائد لهرمون النمو البشري.

B. الامتصاص، الأيض، والإخراج

يبلغ عمر النصف لهرمون النمو البشري الدائر حوالي 20 دقيقة ويتم التخلص منه بشكل أساسي عن طريق الكبد. يتم إعطاء هرمون، تحت الجلد من ست إلى سبع مرات في الأسبوع. تصل مستويات الذروة في غضون 2-4 ساعات (rhGH) النمو البشري المؤتلف

وتستمر مستويات الدم النشطة لمدة 36 ساعة تقريبًا. تتوفر جرعات تحت الجلد أسبوعيًا بفعالية مماثلة للإعطاء اليومي مع مشتقات هرمون النمو البشري المؤتلف المعدلة لإطالة مدة العمل بإضافة جزء رابط للألبومين أو حامل وقائي حامل مرتبط مؤقتًا

الديناميكية الدوائية

يحتوي الهرمون على موقعين JAK/STAT يتوسط هرمون النمو تأثيراته عبر مستقبلات سطح الخلية من عائلة مستقبلات السيبتوكين مميزين لربط مستقبلات هرمون النمو. يتم تحفيز ثنائيات مستقبلات هرمون النمو بواسطة جزيء واحد من هرمون النمو وينشط (انظر الفصل 2). للهرمون تأثيرات معقدة على STATs المرتبطة بالمستقبلات و JAK سلاسل الإشارات التي تتوسطها كينازات التيروسين النمو وتكوين الجسم واستقلاب الكربوهيدرات والبروتين والدهون. يتم التوسط في التأثيرات المعززة للنمو بشكل أساسي، ولكن ليس في العظام IGF1 المتداول بواسطة الكبد. يحفز هرمون النمو أيضًا إنتاج IGF1 يتم إنتاج الكثير من IGF1 فقط، من خلال زيادة إنتاج والغضاريف والعضلات والكلى والأنسجة الأخرى، حيث يلعب دورًا ذاتيًا أو خارجيًا. يحفز نمو العظام الطولي حتى تلتحم الصفائح المشاشية - بالقرب من نهاية البلوغ. في كل من الأطفال والبالغين، يكون لهرمون النمو تأثيرات بنائية في العضلات وتأثيرات هدمية في الخلايا الدهنية التي تحول توازن كتلة الجسم إلى زيادة في كتلة العضلات وانخفاض في السمنة. التأثيرات المباشرة وغير المباشرة لهما تأثيرات معاكسة على IGF1 الهرمون النمو على التمثيل الغذائي للكربوهيدرات مختلطة، ويرجع ذلك جزئيًا إلى أن هرمون النمو وحساسية الأنسولين. يقلل هرمون النمو من حساسية الأنسولين، مما يؤدي إلى فرط الأنسولين الخفيف وزيادة مستويات الجلوكوز في له تأثيرات شبيهة بالأنسولين على نقل الجلوكوز. في المرضى غير القادرين على الاستجابة لهرمون النمو بسبب IGF1 الدم، في حين أن المقاومة الشديدة (الناجمة عن طفرات مستقبلات هرمون النمو، أو طفرات إشارات ما بعد المستقبلات، أو أجسام مضادة لهرمون البشري المعاد تركيبه إلى نقص سكر الدم بسبب تأثيراته الشبيهة بالأنسولين IGF1 النمو)، قد يؤدي تناول

علم الأدوية السريرية

A. نقص هرمون النمو

قد يكون نقص هرمون النمو وراثيًا، أو مرتبطًا بمتلازمات عيب النمو المتوسط (مثل خلل التنسج الحاجزي البصري)، أو مكتسبًا نتيجة لتلف الغدة النخامية أو تحت المهاد بسبب حدث صادم (بما في ذلك الولادة المقعدية أو الرضية)، أو الأورام داخل الجمجمة، أو العدوى، أو العمليات التسلية أو النزفية، أو الإشعاع. عادة ما يكون الأطفال حديثو الولادة المصابون بنقص هرمون النمو المعزول ضروريًا للنمو الطبيعي IGF1 بحجم طبيعي عند الولادة لأن النمو قبل الولادة لا يعتمد على هرمون النمو. على النقيض من ذلك، يعد والنمو بعد الولادة معتمدين على هرمون النمو خلال IGF1 قبل الولادة وبعدها. من خلال آليات غير مفهومة جيدًا، يصبح التعبير عن السنة الأولى من العمر. في مرحلة الطفولة، يظهر نقص هرمون النمو عادةً على شكل قامة قصيرة، وغالبًا مع سمنة خفيفة. علامة مبكرة أخرى لنقص هرمون النمو هي نقص سكر الدم بسبب فقدان الاستجابة الهرمونية المضادة للتنظيم من هرمون النمو لنقص سكر الدم؛ الأطفال الصغار معرضون لخطر أكبر لهذه الحالة بسبب حساسيتهم العالية للأنسولين. تتضمن معايير تشخيص نقص هرمون النمو عادةً (1) سرعة نمو أقل من الطبيعي بالنسبة للعمر و(2) استجابة أقل من الطبيعي لهرمون النمو في المصل بعد إجراء

اختبار استفزازي باستخدام اثنين على الأقل من مفرزات هرمون النمو. الكلونيدين (محفز ألفا 2 الأدرينالي) وليفودوبا (محفز الدوبامين) والتمارين الرياضية هي عوامل تزيد من مستويات هرمون النمو

يؤدي نقص سكر الدم الناتج عن تناول الأرجينين والأنسولين إلى انخفاض في إفراز هرمون النمو، مما يزيد من إفراز هرمون النمو. ولا تزال الآليات التي يحفز بها الجلوكاجون إفراز هرمون النمو غير واضحة. وقد تمت الموافقة على عقار ماسيموريلين، وهو ناهض لمستقبلات الغريلين يتم تناوله عن طريق الفم، لاختبار تحفيز هرمون النمو لدى البالغين. وإذا تم البدء في العلاج بهرمون النمو الطبيعي في سن مبكرة، فإن العديد من الأطفال الذين يعانون من قصر القامة بسبب نقص هرمون النمو سوف يصلون إلى طولهم عند البلوغ ضمن نطاق الطول المستهدف لوالديهم

في الماضي، كان يُعتقد أن البالغين الذين يعانون من نقص هرمون النمو لا يعانون من متلازمة خطيرة. ومع ذلك، تشير الدراسات الأكثر تفصيلاً إلى أن البالغين الذين يعانون من نقص هرمون النمو غالباً ما يعانون من السمنة العامة، وانخفاض كتلة العضلات، والوهن وانخفاض كثافة المعادن في العظام، وخلل شحميات الدم، وانخفاض تقييمات جودة الحياة، وانخفاض الناتج القلبي. يعاني البالغون الذين يعانون من نقص هرمون النمو والذين عولجوا بهرمون النمو من عكس العديد من هذه المظاهر

B. علاج الأطفال المصابين بقصر القامة باستخدام هرمون النمو

على الرغم من أن التحسن الأكبر في النمو يحدث لدى المرضى الذين يعانون من نقص هرمون النمو، فإن هرمون النمو الخارجي له بعض التأثير على الطول لدى الأطفال الذين يعانون من قصر القامة بسبب حالات أخرى غير نقص هرمون النمو. تمت الموافقة على هرمون النمو لعلاج العديد من الحالات (الجدول 4-37) وتم استخدامه تجريبياً أو خارج نطاق العلامة التجارية في العديد من الحالات الأخرى. متلازمة برادر ويلي هي مرض وراثي سائد جسيماً مرتبط بفشل النمو والسمنة وعدم تحمل الكربوهيدرات. في الأطفال المصابين بمتلازمة برادر ويلي وفشل النمو، يقلل علاج هرمون النمو من دهون الجسم ويزيد من كتلة الجسم الهزيلة والنمو الخطي وبنفقات الطاقة

الجدول 4-37

الاستخدامات السريرية لهرمون النمو البشري المؤتلف

Primary Therapeutic Objective	Clinical Condition
Growth	Growth failure in pediatric patients associated with:
	Growth hormone deficiency
	Chronic renal insufficiency pre-transplant
	Noonan syndrome
	Prader-Willi syndrome
	Short stature homeobox-containing gene (SHOX) deficiency
	Turner syndrome
	Small-for-gestational-age with failure to catch up by age 2 years
	Idiopathic short stature
Improved metabolic state, increased lean body mass, sense of wellbeing	Growth hormone deficiency in adults
Increased lean body mass, weight, and physical endurance	Wasting in patients with HIV infection
Improved gastrointestinal function	Short bowel syndrome in patients who are also receiving specialized nutritional support

X وقد ثبت أيضًا أن علاج هرمون النمو له تأثير مفيد قوي على الطول النهائي للفتيات المصابات بمتلازمة تيرنر (النمط النووي 45 والمتغيرات). وفي التجارب السريرية، ثبت أن علاج هرمون النمو يزيد من طول الفتيات المصابات بمتلازمة تيرنر عند البلوغ بمقدار

سم (4-6 بوصات). ولأن الفتيات المصابات بمتلازمة تيرنر لديهن أيضًا مبايض غائبة أو بدائية، فيجب الجمع بين هرمون 10-15 النمو بحكمة والستيرويدات التناسلية لتحقيق الطول الأقصى. تشمل الحالات الأخرى لفشل النمو عند الأطفال والتي تمت الموافقة على علاج هرمون النمو لها القصور الكلوي المزمن قبل عملية الزرع، وصغر سن الحمل عند الولادة مع فشل النمو التعويضي، حيث يظل طول الطفل أكثر من انحرافين معياريين أقل من الطبيعي في عمر سنتين.

هذه (ISS) إن استخدام هرمون النمو البشري المثير للجدل ولكن المعتمد هو للأطفال الذين يعانون من قصر القامة مجهول السبب سريريًا على أنه طول يقل بمقدار ISS 225 مجموعة سكانية غير متجانسة ليس لها سبب محدد مشترك لقصر القامة. يتم تعريف انحرافًا معياريًا على الأقل عن المعدل الطبيعي للأطفال في نفس العمر وطول متوقع للبالغين أقل من 225 انحرافًا معياريًا عن المتوسط (>59 بوصة عند الإناث، و>63 بوصة عند الذكور). في هذه المجموعة من الأطفال، تؤدي سنوات عديدة من علاج هرمون النمو البشري إلى زيادة متوسطة في طول البالغين بمقدار 4-7 سم (157-276 بوصة) بتكلفة تتراوح بين 5000 دولار و40000 دولار سنويًا. القضايا المعقدة التي تنطوي عليها علاقة التكلفة والمخاطر والفوائد لهذا الاستخدام لهرمون النمو مهمة لأن ما يقدر ISS بنحو 400000 طفل في الولايات المتحدة يناسبون المعايير التشخيصية ل

يجب أن يتم علاج الأطفال الذين يعانون من قصر القامة بواسطة متخصصين ذوي خبرة في إعطاء هرمون النمو. تختلف متطلبات الجرعة حسب الحالة التي يتم علاجها، وعادة ما يكون الأطفال الذين يعانون من نقص هرمون النمو أكثر استجابة. يجب مراقبة الأطفال عن كثب بحثًا عن تباطؤ سرعة النمو، مما قد يشير إلى الحاجة إلى زيادة الجرعة أو احتمالية اندماج الصفيحة المشاشية أو مشاكل متزامنة مثل قصور الغدة الدرقية أو سوء التغذية استخدامات أخرى لهرمون النمو

يؤثر هرمون النمو على العديد من أجهزة الجسم وله أيضًا تأثير بنائي صافٍ. وقد تم اختباره في عدد من الحالات المرتبطة بحالة تقويضية شديدة وتمت الموافقة عليه لعلاج الهزال لدى مرضى الإيدز. في عام 2004، تمت الموافقة على هرمون النمو لعلاج المرضى بعد استئصال الأمعاء أو تجاوزها (TPN) الذين يعانون من متلازمة الأمعاء القصيرة والذين يعتمدون على التغذية الوريدية الكاملة، تخضع الأمعاء الوظيفية المتبقية في العديد من المرضى لتكيف مكثف يسمح لها بامتصاص العناصر الغذائية بشكل كافٍ. ومع ذلك يفشل مرضى آخرون في التكيف بشكل كافٍ ويصابون بمتلازمة سوء الامتصاص. وقد ثبت أن هرمون النمو يزيد من نمو الأمعاء ويحسن وظيفتها في الحيوانات التجريبية. كانت فوائد علاج هرمون النمو للمرضى الذين يعانون من متلازمة الأمعاء القصيرة والذين يعتمدون على التغذية الوريدية الكاملة قصيرة الأجل في الغالب في الدراسات السريرية التي نُشرت حتى الآن

إن هرمون النمو هو أحد المكونات الشائعة في برامج مكافحة الشيخوخة. وعادة ما تنخفض مستويات هرمون النمو في المصل مع التقدم في السن؛ وتزعم برامج مكافحة الشيخوخة أن حقن هرمون النمو أو إعطاء الأدوية التي يُزعم أنها تزيد من إفراز هرمون النمو هي علاجات فعالة لمكافحة الشيخوخة. وهذه الادعاءات غير مؤكدة إلى حد كبير. وعلى النقيض من ذلك، فقد أظهرت الدراسات التي تقصر العمر IGF1 ابوضوح أن نظائر هرمون النمو البشري و *Caenorhabditis elegans* أجريت على الفئران والديدان الخيطية تطيل العمر. وهناك استخدام IGF1 باستمرار وأن الطفرات التي تؤدي إلى فقدان الوظيفة في مسارات الإشارات لنظائر هرمون النمو و

آخر لهرمون النمو من قبل الرياضيين لزيادة كتلة العضلات والأداء الرياضي. ويُعد هرمون النمو أحد الأدوية المحظورة من قبل اللجنة الأولمبية الدولية.

السمية وموانع الاستعمال

، يتحمل الأطفال عمومًا علاج هرمون النمو جيدًا. الآثار الجانبية نادرة وتشمل ورمًا كاذبًا في المخ، وانزلاق عظم الفخذ، وتطور الجنف والوذمة، وفرط سكر الدم، وزيادة خطر الاختناق لدى المرضى المصابين بالسمنة الشديدة ومتلازمة برادر ويلى وانسداد مجرى الهواء العلوي أو انقطاع النفس أثناء النوم. المرضى المصابون بمتلازمة تيرنر لديهم خطر متزايد للإصابة بالتهاب الأذن الوسطى أثناء تناول هرمون النمو. في الأطفال الذين يعانون من نقص هرمون النمو، قد يكشف التقييم الدوري للهرمونات الأخرى في الغدة النخامية الأمامية عن نقص متران، والذي يتطلب أيضًا العلاج (أي بالهيدروكورتيزون أو الليفوثيروكسين أو هرمونات الغدد التناسلية). حدث التهاب البنكرياس، وتضخم الثدي، ونمو الشامات لدى المرضى الذين يتلقون هرمون النمو. يميل البالغون إلى التعرض لآثار جانبية أكثر من علاج هرمون النمو. تحدث الوذمة الطرفية، وآلام العضلات، وآلام المفاصل (خاصة في اليدين والمعصمين) بشكل شائع، ولكنها تتحسن مع تقليل الجرعة. قد يحدث متلازمة النفق الرسغي. يزيد علاج هرمون النمو من نشاط أشكال السيستوكروم بي 450، مما قد يقلل من مستويات الأدوية التي يتم استقلابها بواسطة نظام الإنزيم هذا في المصل (انظر الفصل 4). لم يكن هناك زيادة في حدوث الأورام الخبيثة بين المرضى الذين يتلقون علاج هرمون النمو، ولكن هذا العلاج ممنوع في المريض المصاب بورم خبيث نشط معروف. لا يزيد علاج هرمون النمو من معدل الوفيات بين الأطفال. ومع ذلك، ترتفع معدلات الوفيات بين الأطفال الذين لديهم تاريخ من الأورام الخبيثة السابقة أو الحالات الطبية الخطيرة غير المرتبطة بنقص هرمون النمو، وتتضاعف في المرضى المصابين بأمراض خطيرة. الآثار الصحية الطويلة الأجل لعلاج هرمون النمو في مرحلة الطفولة غير معروفة. النتائج من دراسة سلامة وملاءمة غير متسقة. تم العثور على معدل وفيات أعلى لجميع الأسباب (معظمها بسبب أمراض القلب (SAGHE) هرمون النمو في أوروبا والأوعية الدموية) في مجموعة علاج هرمون النمو في الذراع الفرنسي للدراسة، ولكن لم يتم ملاحظة أي مخاطر طويلة الأجل لعلاج هرمون النمو في ذراع الدراسة من مناطق أخرى من أوروبا - بما في ذلك عدم زيادة معدل الوفيات في السويد عند تعديل معايير الولادة. عدم وجود زيادة في خطر الوفاة أو الإصابة بالسرطان الأولي (GeNeSiS) أظهرت دراسة مراقبة كبيرة ومستقبلية بعد التسويق.

ميكاسيرمين

لا يستجيب لهرمون النمو الخارجي. تشمل الأسباب الطفرتات IGF1 يعاني عدد قليل من الأطفال المصابين بفشل النمو من نقص حاد في عام 2005. IGF1 والأجسام المضادة المحايدة لهرمون النمو، وعيوب جين GH، وفي مسار إشارات مستقبلات GH في مستقبلات الشديد الذي لا IGF1 لعلاج نقص (rhIGF1) البشري المعاد تركيبه IGF1 على شكلين من (FDA) وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية وحده، في حين أن ميكاسيرمين رينفابات عبارة rhIGF1 يستجيب لهرمون النمو: ميكاسيرمين وميكاسيرمين رينفابات. ميكاسيرمين هو يزيد هذا البروتين الرابط بشكل كبير من (rhIGFBP3) وبروتين ربط عامل النمو البشري المشابه للأنتسولين 3 rhIGF1 عن مركب من والذي ينتجه الكبد بشكل أساسي، IGF3 المتداول ب IGF1 عادة، ترتبط الغالبية العظمى من rhIGF1. عمر النصف المتداول ل تحت سيطرة هرمون النمو. بسبب تسوية براءة اختراع، لا يتوفر ميكاسيرمين رينفابات لعلاج قصر القامة. يتم إعطاء ميكاسيرمين تحت الجلد مرتين يوميًا بجرعة أولية منخفضة وتزداد أسبوعيًا حسب التحمل حتى تصل إلى جرعة قصوى مرتين يوميًا. معدل استجابة

أقل من ذلك الذي لوحظ أثناء علاج هرمون النمو للأطفال الذين يعانون من نقص هرمون النمو: سرعة نمو 8-9 سم rhIGFI النمو ل تزداد سرعة الطول بحوالي 4-5 سم سنويًا وتزداد rhIGFI سنويًا مقارنة بـ 9-14 سم سنويًا، على التوالي. خلال السنة الأولى من علاج بمقدار 05 فقط بعد عامين من العلاج (SDS) درجة الانحراف المعياري للطول

أهم الآثار الجانبية التي لوحظت مع ميكاسيرمين هي انخفاض سكر الدم. لتجنب انخفاض سكر الدم، تتطلب تعليمات وصف الدواء تناول وجبة أو وجبة خفيفة تحتوي على الكربوهيدرات في غضون 20 دقيقة من تناول ميكاسيرمين. تم الإبلاغ عن حالات ارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة، وتضخم اللوزتين، وتضخم الشحم، وارتفاع إنزيمات الكبد بدون أعراض مضادات هرمون النمو

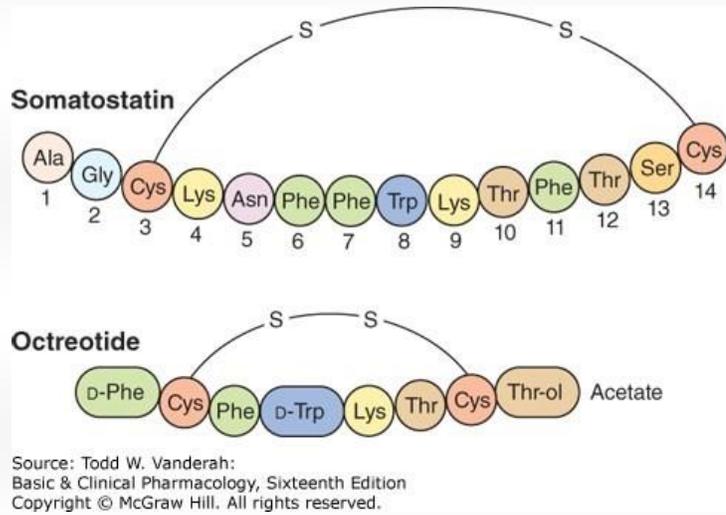
تُستخدم مضادات هرمون النمو لعكس تأثيرات الخلايا المنتجة لهرمون النمو (الخلايا الجسدية) في الغدة النخامية الأمامية التي تشكل أورامًا تفرز هرمون النمو. تحدث أورام الغدة النخامية المفرزة للهرمونات بشكل شائع عند البالغين. في البالغين، تسبب أورام الغدة النخامية المفرزة لهرمون النمو ضخامة الأطراف، والتي تتميز بالنمو غير الطبيعي للغضاريف وأنسجة العظام والعديد من الأعضاء بما في ذلك الجلد والعضلات والقلب والكبد والجهاز الهضمي. عندما يحدث ورم غدي يفرز هرمون النمو قبل إغلاق المشاش العظمي الطويل، فإنه يؤدي إلى حالة نادرة، وهي ضخامة العظم. تنتج أورام الغدة النخامية الأكبر حجمًا كميات أكبر من هرمون النمو ويمكن أن تضعف أيضًا وظيفة الجهاز العصبي المركزي والبصري عن طريق التعدي على هياكل الدماغ القريبة، أي تقاطع العصب البصري العلاج الأولي المفضل لأورام الغدة النخامية المفرزة لهرمون النمو هو الجراحة بالمنظار عبر الوتدي. يُستطب العلاج الطبي باستخدام مضادات هرمون النمو عندما لا يكون الاستئصال الجراحي ممكنًا أو عندما يستمر إفراز هرمون النمو المفرط بعد الجراحة كما يتبين من المرتفعة أو عدم قابلية هرمون النمو للقمع إلى أقل من 1 ميكروجرام/لتر. تشمل هذه العوامل نظائر السوماتوستاتين IGF1 مستويات ومنبهات مستقبلات الدوبامين، والتي تقلل من إنتاج هرمون النمو، ومضاد مستقبلات هرمون النمو بيجفيسومات، الذي يمنع هرمون النمو من تنشيط مسارات إشارات هرمون النمو. يقتصر العلاج الإشعاعي على المرضى الذين لا يستجيبون بشكل كافٍ للعلاجات الجراحية والطبية.

نظائر السوماتوستاتين

السوماتوستاتين، وهو ببتيد مكون من 14 حمضًا أمينيًا (الشكل 2-37)، يوجد في منطقة تحت المهاد وأجزاء أخرى من الجهاز العصبي المركزي والبنكرياس ومواقع أخرى في الجهاز الهضمي. يعمل في المقام الأول كعامل مثبط للباراكين ويمنع إطلاق هرمون النمو والهرمون المحفز للدرقية والجلوكاجون والأنسولين والجاسترين. يتم التخلص من السوماتوستاتين بسرعة من الدورة الدموية، حيث يبلغ عمر النصف له 1-3 دقائق. ويبدو أن الكلى تلعب دورًا مهمًا في عملية التمثيل الغذائي والإخراج

الشكل 2-37

أعلى: تسلسل الأحماض الأمينية للسوماتوستاتين. أسفل: تسلسل النظير الاصطناعي، أوكتريوتيد



إن السوماتوستاتين له فائدة علاجية محدودة بسبب قصر مدة تأثيره وتأثيراته المتعددة في العديد من الأنظمة الإفرازية. وقد تم تطوير سلسلة من نظائر السوماتوستاتين ذات المفعول الأطول والتي تحتفظ بالنشاط البيولوجي. إن عقار أوكتريوثيد، وهو نظير السوماتوستاتين الأكثر استخدامًا (انظر الشكل 2-37)، أقوى من السوماتوستاتين بـ 45 مرة في تثبيط إطلاق هرمون النمو ولكنه أقوى بمرتين فقط في تقليل إفراز الأنسولين. وبسبب هذا التأثير المنخفض نسبيًا على خلايا بيتا البنكرياسية، نادرًا ما يحدث ارتفاع سكر الدم أثناء العلاج. يبلغ عمر النصف لإزالة البلازما من عقار أوكتريوثيد تحت الجلد حوالي 80 دقيقة، أي أطول بـ 30 مرة من عمر السوماتوستاتين.

يقلل عقار أوكتريوثيد، الذي يتم إعطاؤه بجرعة 50-200 ميكروجرام تحت الجلد كل 8 ساعات، من الأعراض الناجمة عن مجموعة متنوعة من الأورام التي تفرز الهرمونات: ضخامة الأطراف، والورم السرطاني، وورم الغاسترينوما، وورم الجلوكاجون، وورم الأنسولين، وورم الكبد المفرز للهرمون المحفز للقشرة الكظرية. تشمل مؤشرات الاستخدام العلاجي الأخرى الإسهال - الإفرازي، المرتبط بفيروس نقص المناعة البشرية، أو السكري، أو العلاج الكيميائي، أو الإشعاعي - وارتفاع ضغط الدم الوريدي. يعد التصوير الومضاني لمستقبلات السوماتوستاتين، باستخدام أوكتريوثيد المشع، مفيدًا في تحديد موقع الأورام الغدد الصماء العصبية التي تحتوي على مستقبلات السوماتوستاتين ويساعد في التنبؤ باستجابة علاج أوكتريوثيد. يعد أوكتريوثيد مفيدًا أيضًا للسيطرة الحادة على النزيف من دوالي المريء إن حقنة أسيتات أوكتريوثيد طويلة المفعول عبارة عن تركيبة من الكريات الدقيقة بطيئة الإطلاق. ويمكن البدء في تناولها بعد أن ثبت أن جرعة قصيرة من أوكتريوثيد قصيرة المفعول فعالة ومقبولة. يتم تكرار الحقن في عضلات الألية البديلة على فترات 4 أسابيع بجرعات تتراوح من 10 إلى 40 مجم.

تشمل الآثار الجانبية لعلاج أوكتريوثيد الغثيان والقيء وتشنجات البطن وانتفاخ البطن والإسهال الدهني مع حركات الأمعاء الضخمة. قد يحدث ترسب صفراوي وحصوات في المرارة بعد عام واحد من الاستخدام في 20-30٪ من المرضى، وحتى 50٪ في 5 سنوات من العلاج. ومع ذلك، فإن معدل حدوث حصوات المرارة المصحوبة بأعراض يبلغ حوالي 1٪ سنويًا. تشمل التأثيرات القلبية بطء القلب

الجيبي (25%) واضطرابات التوصيل (10%). الألم في موقع الحقن شائع، وخاصة مع تعليق أوكثريوتيد طويل المفعول. قد يحدث نقص فيتامين ب 12 مع الاستخدام طويل الأمد لأوكثريوتيد

تمت الموافقة على تركيبة طويلة المفعول من اللانثريوتيد، وهو نظير آخر من نظائر السوماتوستاتين الثماني الببتيد، لعلاج ضخامة IGFI الأطراف. ويبدو أن اللانثريوتيد له تأثيرات مماثلة لتلك التي يسببها الأوكثريوتيد في خفض مستويات هرمون النمو وتطبيع تركيزات يعد الباسيروتيدي نظيرًا للسوماتوستاتين يتمتع بتقارب أكبر لمستقبل السوماتوستاتين 5 مقارنة بالنظائر الأخرى. بعد 12 شهرًا من العلاج بتركيبة طويلة المفعول من الباسيروتيدي، كان هناك سيطرة كيميائية حيوية أكبر على ضخامة الأطراف مقارنة بالأوكثريوتيد طويل المفعول (313% مقابل 192%). ومع ذلك، ربما أثرت جرعات الأوكثريوتيد دون الحد الأقصى على المقارنة. قد تسبب نظائر السوماتوستاتين طويلة المفعول انكماش أورام الغدة النخامية المفرزة لهرمون النمو لدى بعض المرضى. يمكن استخدام تركيبة فموية من أوكثريوتيد لعلاج الصيانة طويل الأمد لدى المرضى الذين تحملوا واستجابوا لمثبطات السوماتوستاتين طويلة المفعول

بيجفيسومانت

(PEG) بيجفيسومانت هو مضاد لمستقبلات هرمون النمو يستخدم لعلاج ضخامة الأطراف. وهو مشتق من البولي إيثيلين جليكول، يقلل البولي إيثيلين جليكول من تطهيره ويحسن فعاليته السريرية الشاملة. مثل هرمون النمو الطبيعي B2036 لهرمون النمو المتحور يحتوي بيجفيسومانت على موقعين لربط مستقبلات هرمون النمو. ومع ذلك، فإن أحد مواقع ربط مستقبلات هرمون النمو لديه تقارب متزايد لمستقبلات هرمون النمو، في حين أن موقع ربط مستقبلات هرمون النمو الثاني لديه تقارب منخفض. يمنع تقارب المستقبلات التفاضلي هذا ارتباطات هرمون النمو الطبيعي لأنه يسمح بالخطوة الأولية (ثنائية مستقبلات هرمون النمو) ولكنه يمنع التغييرات التكوينية المطلوبة لنقل الإشارة. في التجارب السريرية، تم إعطاء بيجفيسومانت تحت الجلد لمرضى يعانون من ضخامة في المصل إلى النطاق الطبيعي بنسبة 97%. لا يثبط IGFI الأطراف؛ أدى العلاج اليومي لمدة 12 شهرًا أو أكثر إلى خفض مستويات عقار بيجفيسومانت إفراز هرمون النمو وقد يؤدي إلى زيادة مستويات هرمون النمو ونمو ورم غدي محتمل، لذا فإن المراقبة تتضمن وتصوير بالرنين المغناطيسي السنوي للغدة النخامية. لم يتم ملاحظة أي مشاكل خطيرة؛ ومع ذلك، تم الإبلاغ عن زيادة IGFI قياسات في إنزيمات الكبد دون فشل الكبد

الجونادوتروبينات (هرمون تحفيز الجريبات والهرمون الملوتن) والغدد التناسلية المشيمية البشرية

يتم إنتاج الجونادوتروبينات بواسطة الخلايا الجونادوتروبينية، والتي تشكل 7-15% من الخلايا في الغدة النخامية. تخدم هذه الهرمونات وظائف تكاملية في عملية التكاثر. في النساء، الوظيفة الرئيسية للهرمون المنبه للجريب هي تحفيز نمو الجريبات المبيضية كل من الهرمون المنبه للجريب والهرمون الملوتن ضروريان لتكوين الستيرويدات المبيضية. في المبيض، يحفز الهرمون المنبه للجريب إنتاج الأندروجين بواسطة الخلايا الظهارية في المرحلة الجريبية من الدورة الشهرية، في حين يحفز الهرمون المنبه للجريب تحويل الأندروجينات إلى هرمونات الإستروجين بواسطة الخلايا الحبيبية. في المرحلة الأصفرية من الدورة الشهرية، يكون إنتاج الإستروجين والبروجسترون تحت سيطرة الهرمون المنبه للجريب أولاً ثم، إذا حدث الحمل، تحت سيطرة الهرمون المنبه للجريب المشيمي البشري

الهرمون المنبه للجريب المشيمي البشري هو جليكوبروتين مشيمي متطابق تقريبًا مع الهرمون المنبه للجريب؛ يتم التوسط في (hCG). أفعاله من خلال مستقبلات الهرمون المنبه للجريب

المحفز الرئيسي لتخليق هرمون LH المنظم الأساسي لتكوين الحيوانات المنوية، في حين يعد هرمون FSH في الرجال، يعد هرمون في الحفاظ على تركيزات عالية من الأندروجين المحلي في محيط الحيوانات FSH يساعد هرمون Leydig. التستوستيرون في خلايا Sertoli أيضًا تحويل خلايا FSH يحفز هرمون Sertoli. المنوية النامية من خلال تحفيز إنتاج بروتين ربط الأندروجين في خلايا. لهرمون التستوستيرون إلى هرمون الاستروجين المطلوب أيضًا لتكوين الحيوانات المنوية

في عدة أشكال صيدلانية. ويستخدمان في حالات العقم لتحفيز تكوين الحيوانات المنوية لدى HCG وهرمون FSH يتوفر هرمون الرجال وتحفيز نمو الجريبات والإباضة لدى النساء. وأكثر استخداماتهما السريرية شيوعًا هي تحفيز المبيض المتحكم فيه والذي يشكل (انظر أدناه، IVF) حجر الأساس لتقنيات الإنجاب المساعدة مثل التلقيح الصناعي

الكيمياء والحركية الدوائية

β متطابقة بالإضافة إلى وحدة فرعية α هي ثنائيات غير متجانسة تشترك في وحدة فرعية - hCG و LH و FSH - الهرمونات الثلاثة LH للحصول على نشاط hCG متطابقة تقريبًا، وعادةً ما يستخدم LH و hCG في β مميزة تمنحها خصوصية المستقبلات. وحدات بسبب عمره النصفى الأطول. يتم إعطاء جميع مستحضرات الجونادوترويين عن طريق الحقن تحت الجلد أو العضلي، عادةً على أساس يومي. يختلف عمر النصف حسب التحضير وطريقة الحقن من 10 إلى 40 ساعة

A. مينوترويين

من بول النساء بعد انقطاع LH وهرمون FSH تم استخراج أول منتج تجاري من هرمونات الغدد التناسلية يحتوي على كل من هرمون أو هرمون الغدد التناسلية عند انقطاع menotropin باسم LH وهرمون FSH الطمث. يُعرف هذا المستخلص النقي من هرمون منذ أوائل ستينيات القرن العشرين، تم استخدام هذه المستحضرات لتحفيز نمو الجريبات عند النساء. كانت (hMG) الطمث البشري تقنيات الاستخلاص المبكرة بدائية للغاية، حيث تتطلب حوالي 30 لترًا من البول لتصنيع ما يكفي من هرمون الغدد التناسلية عند انقطاع الطمث البشري المطلوب لدورة علاج واحدة. كانت هذه المستحضرات الأولية ملوثة أيضًا ببروتينات أخرى؛ أقل من 5% من لهذه المستحضرات المبكرة 1:1. ومع تحسن LH إلى FSH البروتينات الموجودة كانت نشطة بيولوجيًا. كانت نسبة النشاط الحيوي لـ للحفاظ على هذه النسبة من النشاط الحيوي hCG النقاء، كان من الضروري إضافة هرمون

B. هرمون تحفيز الجريبات

البشري المستخرج FSH هو مستحضر منقى من uFSH المعروف أيضًا باسم Urofollitropin. المنقى FSH تتوفر ثلاثة أشكال من تقريبًا من خلال شكل من أشكال الكروماتوغرافيا المناعية التي تستخدم LH من بول النساء بعد انقطاع الطمث. تمت إزالة كل نشاط من سوق الولايات المتحدة في عام 2015. يتوفر أيضًا شكلان معاد التركيب من Urofollitropin تم سحب hCG أجسام مضادة لـ

FSH (rFSH): follitropin alfa و follitropin beta. تسلسل الأحماض الأمينية لهذين المنتجين متطابق مع تسلسل FSH rFSH في تكوين السلاسل الجانبية للكربوهيدرات. تتمتع مستحضرات urofollitropin البشري. يختلفان عن بعضهما البعض وعن بنصف عمر أقصر من المستحضرات المشتقة من البول البشري ولكنها تحفز إفراز هرمون الاستروجين وتطور الجريبات بنفس الكفاءة تحتوي على rFSH على الأقل، وفي بعض الدراسات، أكثر كفاءة. بالمقارنة مع الجونادوتروبيينات المشتقة من البول، فإن مستحضرات أكثر rFSH تلوث بروتيني أقل واختلاف أقل بكثير من دفعة إلى أخرى، وقد تسبب تفاعلات أقل في الأنسجة المحلية. مستحضرات تكلفه إلى حد كبير.

c. هرمون ملوتن

البشري، في الولايات المتحدة في عام 2004 ولكن تم LH تم تقديم لوتروبين ألفا، وهو الشكل الأول والوحيد المعاد تركيبه من هرمون سحبه في عام 2012. عند إعطائه عن طريق الحقن تحت الجلد، يبلغ عمر النصف له حوالي 10 ساعات. تمت الموافقة على لوتروبين فقط للاستخدام مع فوليتروبين ألفا لتحفيز نمو الجريبات في النساء المصابات بنقص الغدد التناسلية ونقص الغدد التناسلية الشديد (>12 وحدة دولية / لتر). في النساء المصابات بنقص الغدد التناسلية ونقص الغدد التناسلية، لم يعد LH مع نقص هرمون الذي له نشاط، hMG استخدام مزيج فوليتروبين ألفا ولوتروبين لتحفيز نمو الجريبات مفضلاً بسبب التكلفة ولا يمكن أن يحل محل. لم يتم استخدام لوتروبين لتحفيز التبويض بسبب عمر النصف الأقصر. LH و FSH.

d. موجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية

يتم إنتاج هرمون الغدد التناسلية المشيمية البشرية بواسطة المشيمة البشرية ويتم إفرازه في البول، ومن ثم يمكن استخلاصه وتنقيته ووحدة بيتا، TSH و LH و FSH وهو عبارة عن جليكوبروتين يتكون من وحدة ألفا مكونة من 92 حمض أميني متطابقة تقريباً مع وحدة LH. باستثناء وجود تسلسل طرفي كربوكسيل مكون من 30 حمضاً أمينياً غير موجود في LH مكونة من 145 حمض أميني تشبه وحدة شكلاً معاد التركيب من هرمون الغدد التناسلية المشيمية البشرية. نظراً (rhCG) يعتبر هرمون الغدد التناسلية المشيمية البشرية لاتساقه الأكبر في النشاط البيولوجي، يتم تعبئة هرمون الغدد التناسلية المشيمية البشرية وتحديد جرعاته على أساس الوزن وليس. وتحديد جرعاتها على أساس وحدات النشاط، FSH وحدات النشاط. يتم تعبئة جميع الغدد التناسلية الأخرى، بما في ذلك هرمون عن طريق الحقن rhCG يمكن إعطاء كل من مستحضر هرمون الغدد التناسلية المشيمية البشرية الذي يتم تنقيته من البول البشري و تحت الجلد أو العضل.

الديناميكية الدوائية

تمارس الجونادوتروبيينات وهرمون موجهة الغدد التناسلية البشرية تأثيراتها من خلال مستقبلات مقترنة بالبروتين ج. وللهرمونين الملوتن والهرمون المنبه للجريب تأثيرات معقدة على الأنسجة التناسلية في كلا الجنسين. وفي النساء، تتغير هذه التأثيرات على مدار الدورة الشهرية نتيجة للتفاعل المعقد بين التأثيرات المعتمدة على التركيز للهرمونات الملوتنة والتفاعل المتبادل بين الهرمون الملوتن

والهرمون المنبه للجريب والهرمونات المنبهة للجريب وتأثير الهرمونات المبيضية الأخرى. ويتطلب نمو الجريبات والإباضة والحمل نمطًا منسقًا لإفراز الهرمونين المنبه للجريب والهرمون المنبه للجريب أثناء الدورة الشهرية (انظر الشكل 1-40)

خلال الأسابيع الثمانية الأولى من الحمل، يتم إنتاج البروجسترون والإستروجين اللازمين للحفاظ على الحمل بواسطة الجسم الأصفر في المبيض. خلال الأيام القليلة الأولى بعد الإباضة، يتم الحفاظ على الجسم الأصفر بواسطة الهرمون الملوتن للأم. ومع ذلك، مع انخفاض تركيز الهرمون الملوتن للأم بسبب زيادة تركيزات البروجسترون والإستروجين، سيستمر الجسم الأصفر في العمل فقط إذا تم تولى دور الهرمون الملوتن للأم بواسطة هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية الذي تنتجه خلايا الأرومة الغاذية المتزامنة في المشيمة.

علم الأدوية السريرية

أ. تحفيز التبويض

تُستخدم الجونادوتروبيينات لتحفيز نمو الجريبات والإباضة لدى النساء اللاتي يعانين من انقطاع التبويض الثانوي لقصور الغدد التناسلية الناجم عن نقص الغدد التناسلية ومتلازمة تكيس المبايض وأسباب أخرى. ونظرًا للتكلفة العالية للجونادوتروبيينات والحاجة إلى المراقبة الدقيقة أثناء تناولها، فإنها تُخصص عمومًا للنساء اللاتي يعانين من انقطاع التبويض واللواتي يفشلن في الاستجابة لأشكال أخرى أقل تعقيدًا من العلاج (على سبيل المثال، الكلوميدين؛ انظر الفصل 40). تُستخدم الجونادوتروبيينات أيضًا لتحفيز المبيض بشكل متحكم فيه في إجراءات تقنية الإنجاب المساعد. حاليًا، يستخدم عدد من البروتوكولات المختلفة الجونادوتروبيينات في تحريض التبويض وتحفيز التبويض المتحكم فيه، ويتم تطوير بروتوكولات جديدة باستمرار لتحسين معدلات النجاح وتقليل الخطرين؛ (انظر أدناه OHSS) الأساسيين لتحريض التبويض: الحمل المتعدد ومتلازمة فرط تحفيز المبيض

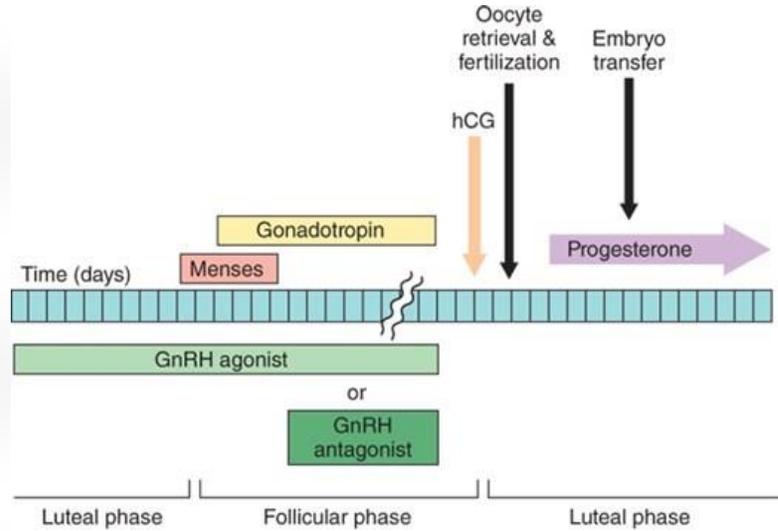
على الرغم من اختلاف التفاصيل، فإن كل هذه البروتوكولات تستند إلى الفسيولوجيا المعقدة التي تشكل أساس الدورة الشهرية الطبيعية. وكما هو الحال مع الدورة الشهرية، تتم مناقشة تحفيز التبويض المتحكم فيه فيما يتعلق بالدورة التي تبدأ في اليوم الأول من FSH (hMG) نزيف الحيض (الشكل 3-37). بعد اليوم الأول بفترة وجيزة (عادة في اليوم الثاني)، تبدأ الحقن اليومية بأحد مستحضرات وتستمر لمدة 9-12 يومًا تقريبًا. في النساء المصابات بقصور الغدد التناسلية بسبب نقص الغدد التناسلية، يتطلب نمو (rFSH) أو المطلوب لنمو الجريبات الطبيعي LH لأن هؤلاء النساء لا ينتجن المستوى الأساسي من LH و FSH الجريبات العلاج بمزيج من تعتمد جرعة ومدة علاج الغدد التناسلية على الاستجابة كما يتم قياسها من خلال تركيز استراديول المصل وتقييم الموجات فوق الصوتية لنمو الجريبات المبيضية. عند استخدام الجونادوتروبيينات الخارجية لتحفيز نمو الجريبات، هناك خطر حدوث زيادة مبكرة بسبب ارتفاع مستويات استراديول المصل بسرعة. لمنع هذا، يتم إعطاء الجونادوتروبيينات دائمًا تقريبًا بالاشتراك مع LH في هرمون الداخلي GnRH دواء يمنع تأثيرات

انظر أدناه والشكل 3-37) GnRH أو مثبط مستقبل، GnRH والذي يعمل على تقليل مستقبلات، GnRH إما الإدارة المستمرة لمحفز -

3).

الشكل 3-37

تحفيز المبيض المتحكم فيه استعدادًا لتقنية الإنجاب المساعد مثل التلقيح الصناعي. المرحلة الجريبية: يتم تحفيز نمو الجريبات بحقن الجونادوترويين التي تبدأ بعد حوالي يومين من بدء الدورة الشهرية. عندما تكون الجريبات جاهزة، كما يتم تقييمها من خلال قياس حجم الجريبات بالموجات فوق الصوتية، يتم تحفيز نضوج البويضة النهائي عن طريق حقنة من هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية. المرحلة الأصفرية: بعد ذلك وبفترة وجيزة يتم استرجاع البويضات وتخصيبها في المختبر. يتم دعم المرحلة الأصفرية لدى المتلقيحة بحقن البروجسترون. لمنع زيادة هرمون الملوتن قبل الأوان، يتم تثبيط إفراز الهرمون الملوتن الداخلي إما في منتصف الدورة GnRH في معظم البروتوكولات، يتم البدء في استخدام ناهض GnRH أو مضاد GnRH باستخدام ناهض الأصفرية السابقة.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

HCG ويتم إعطاء هرمون GnRH أو مضاد GnRH عندما يحدث نمو بصليات مناسب، يتم إيقاف حقن الجونادوترويين ومضاد تحت الجلد لتحفيز نضوج البويضة النهائي، وفي بروتوكولات تحفيز التبويض، التبويض. يتبع إعطاء (وحدة دولية 10000-3300) الجماع المحدد أو التلقيح داخل الرحم في تحفيز التبويض واسترجاع البويضة في إجراءات تقنية الإنجاب المساعد. نظرًا HCG هرمون الداخلي، فمن المهم توفير دعم LH أو مضاداتها أثناء المرحلة الجريبية لتحفيز التبويض يثبط إنتاج GnRH لأن استخدام مضادات أو أي هرمون آخر HCG هرموني خارجي للمرحلة الأصفرية. في التجارب السريرية، يتم إعطاء البروجسترون الخارجي أو هرمون

كان الجمع بين الاثنين فعالاً في توفير دعم مناسب للجسم الأصغر. ومع ذلك، يُفضّل البروجسترون لدعم الجسم الأصغر لأن هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية يحمل مخاطر أعلى للإصابة بمتلازمة فرط تحفيز المبيض لدى المرضى الذين لديهم استجابة بصيلة عالية للهرمونات الموجهة للغدد التناسلية.

B. العقم عند الذكور

يمكن علاج معظم علامات وأعراض قصور الغدد التناسلية لدى الذكور (على سبيل المثال، تأخر البلوغ، واحتباس الخصائص الجنسية الثانوية قبل البلوغ بعد البلوغ) بشكل مناسب باستخدام الأندروجين الخارجي؛ ومع ذلك، فإن علاج العقم لدى الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية يتطلب نشاط كل من الهرمون الملوتن والهرمون المنبه للجريب. لعدة سنوات، كان العلاج التقليدي يتألف من العلاج الأولي لمدة 8-12 أسبوعاً بحقن 1000-2500 وحدة دولية من هرمون الغدد التناسلية المشيمية البشرية عدة مرات في الأسبوع. بعد المرحلة الأولية، يتم حقن هرمون الغدد التناسلية المشيمية البشرية بجرعة وحدة دولية ثلاث مرات في الأسبوع. في الرجال الذين يعانون من قصور الغدد التناسلية، يستغرق الأمر في المتوسط 4-6 150-75 أشهر من هذا العلاج حتى تظهر الحيوانات المنوية في القذف في ما يصل إلى 90% من المرضى، ولكن غالباً ليس بالمستويات الطبيعية. حتى لو لم يحدث الحمل تلقائياً، فإن عدد الحيوانات المنوية غالباً ما يكون كافياً لتحقيق الحمل عن طريق التلقيح بالسائل المنوي للمريض (التلقيح داخل الرحم) أو بمساعدة تقنية الإنجاب المساعد مثل التلقيح الصناعي مع أو بدون حقن الحيوانات المنوية. حيث يتم حقن حيوان منوي واحد مباشرة في بويضة ناضجة تم استرجاعها بعد تحفيز مبيض الشريكة الأنثوية، (ICSI) داخل الهيويل مع ظهور تقنية الحقن المجهرية، تم تخفيض الحد الأدنى المطلوب لتكوين الحيوانات المنوية لحدوث الحمل بشكل كبير.

C. استخدامات قديمة

تمت الموافقة على استخدام هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمية لعلاج الخصية المعلقة قبل البلوغ. تم علاج الأولاد قبل البلوغ بحقن عضلية من هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمية لمدة تتراوح بين 2 و 6 أسابيع. ومع ذلك، لم يعد هذا الاستخدام السريري مدعوماً لأن فعالية العلاج الهرموني للخصية المعلقة على المدى الطويل (حوالي 20%) أقل بكثير من فعالية العلاج الجراحي على المدى الطويل (< 95%)، وبسبب المخاوف من أن العلاج في مرحلة الطفولة المبكرة باستخدام هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمية له تأثير سلبي على الخلايا الجرثومية بالإضافة إلى زيادة خطر البلوغ المبكر.

في الولايات المتحدة، يوجد تحذير على غلاف هرمون الغدد التناسلية المشيمية من استخدامه لزيادة فقدان الوزن. وقد تم الترويج لاستخدام هرمون الغدد التناسلية المشيمية بالإضافة إلى تقييد السعرات الحرارية بشكل كبير لفقدان الوزن من خلال منشور في الخمسينيات من القرن الماضي يزعم أن هرمون الغدد التناسلية المشيمية يحشد مخازن الدهون في الجسم بشكل انتقائي. وتستمر هذه الممارسة اليوم، على الرغم من غلبة الأدلة العلمية من التجارب التي أجريت باستخدام الدواء الوهمي والتي تؤكد أن هرمون الغدد التناسلية المشيمية لا يوفر أي فائدة لفقدان الوزن بخلاف فقدان الوزن المرتبط بالتقييد الشديد للسعرات الحرارية وحده.

السمية وموانع الاستعمال

في النساء اللاتي يعالجن بالغونادوترويين وهرمون الحمل البشري، فإن المضاعفات الأكثر خطورة هي متلازمة فرط تحفيز المبيض والحمل المتعدد. غالبًا ما يؤدي تحفيز المبيض أثناء تحريض التبويض إلى تضخم غير معقد في المبيض والذي يختفي عادةً تلقائيًا ومع ذلك، قد تحدث متلازمة فرط تحفيز المبيض وقد تكون مرتبطة بتضخم المبيض ونقص حجم الدم والاستسقاء وخلل في وظائف الكبد ووذمة رئوية واختلال توازن الكهارل والأحداث الخثارية. على الرغم من أن متلازمة فرط تحفيز المبيض غالبًا ما تكون محدودة ذاتيًا، مع الشفاء التلقائي في غضون بضعة أيام، فقد يتطلب المرض الشديد دخول المستشفى والعناية المركزة. إن تحفيز أيضًا GnRH نضوج البويضة النهائي بهرمون الحمل البشري يحمل مخاطر تحريض متلازمة فرط تحفيز المبيض. تحفز ناهضات نضوج البويضة النهائي هذا من خلال تعزيز إطلاق مخازن الغدد التناسلية الذاتية من الغدة النخامية ويمكن استخدامها كبديل لهرمون بشكل كبير من خطر الإصابة بمتلازمة فرط تحفيز المبيض، وذلك بسبب عمر النصف GnRH الحمل البشري. يقلل استخدام محفز GnRH التي يسببها محفز LH القصير لزيادة هرمون

تزداد احتمالية الحمل المتعدد عند استخدام تقنيات تحفيز التبويض والمساعدات الإنجابية. في تحفيز التبويض، يُقدر خطر الحمل المتعدد بنحو 5-10%، في حين أن نسبة الحمل المتعدد في عموم السكان أقرب إلى 1%. يحمل الحمل المتعدد خطرًا متزايدًا للمضاعفات، مثل سكري الحمل، وتسمم الحمل، والولادة المبكرة، والولادة المبكرة. بالنسبة لإجراءات التلقيح الصناعي، يتم تحديد خطر الحمل المتعدد في المقام الأول من خلال عدد الأجنة المنقولة إلى المريضة. كان هناك اتجاه قوي في السنوات الأخيرة لنقل أجنة واحدة لتجنب الحمل المتعدد.

ومن بين الآثار السلبية الأخرى المبلغ عنها لعلاج الجونادوترويين الصداع، والاكتئاب، والوذمة، والبلوغ المبكر، و(نادرًا) إنتاج أجسام مضادة لهرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية. وفي الرجال الذين عولجوا بالجونادوترويين، يرتبط خطر الإصابة بتضخم الثدي بشكل مباشر بمستوى هرمون التستوستيرون المنتج استجابة للعلاج.

هرمون تحرير الغدد التناسلية ونظائره

يتم إفراز هرمون تحرير الغدد التناسلية بواسطة الخلايا العصبية في منطقة تحت المهاد. وينتقل هذا الهرمون عبر الوريدية البابية تحت المهاد النخامية إلى الغدة النخامية الأمامية، حيث يرتبط بمستقبلات مقترنة بالبروتين ج على الأغشية البلازمية للخلايا التناسلية. ويتطلب إفراز هرمون تحرير الغدد التناسلية النبضي تحفيز الخلايا التناسلية لإنتاج وإطلاق الهرمون الملوتن والهرمون المنبه للجريب.

بواسطة الغدة النخامية لدى كل من النساء LH و FSH يثبط إطلاق GnRH أو نظائر GnRH إن الإعطاء المستمر غير النابض ل تحريض تثبيط الغدد GnRH والرجال، مما يؤدي إلى قصور الغدد التناسلية الناجم عن نقص الغدد التناسلية. تُستخدم ناهضات التناسلية لدى الأطفال الذين يعانون من البلوغ المبكر المركزي، وفي المراهقين الأوائل المتحولين جنسيًا أو المتنوعين جنسيًا، وفي الرجال المصابين بسرطان البروستاتا. كما تُستخدم أيضًا لدى النساء اللاتي يخضعن لإجراءات تقنية الإنجاب المساعدة أو اللاتي يعانين من مشكلة نسائية (مثل بطانة الرحم) والتي تستفيد من تثبيط المبيض.

الكيمياء والحركية الدوائية

البشري الاصطناعي. يؤدي GnRH هو ملح خلات من Gonadorelin. هو عشاري الببتيدات يوجد في جميع الثدييات GnRH استبدال الأحماض الأمينية في الموضع 6 أو استبدال الجلايسين أميد الطرفي المركزي إلى إنتاج ناهضات اصطناعية. كلا التعديلين histrelin و buserelin و goserelin مثل GnRH تشمل نظائر. Gonadorelin الأصلي و GnRH يجعلانها أكثر قوة وأطول عمراً من leupropride و nafarelin و triptorelin.

B. حركية الدواء

الأخرى تحت الجلد أو في العضل GnRH عن طريق الوريد أو تحت الجلد. ويمكن إعطاء ناهضات Gonadorelin يمكن إعطاء عقار الوريدي 4 دقائق، ويبلغ عمر Gonadorelin أو كغرسة تحت الجلد. ويبلغ عمر النصف لعقار (nafarelin) أو عن طريق رذاذ الأنف من بضعة أيام GnRH تحت الجلد والأنف حوالي 3 ساعات. وتتراوح مدة الاستخدامات السريرية لناهضات GnRH النصف لنظائر لتحفيز المبيض بشكل متحكم إلى عدد من السنوات لعلاج سرطان البروستاتا النقيلي. ولذلك، تم تطوير مستحضرات بمدى مدد عمل يتراوح من عدة ساعات (للإعطاء اليومي) إلى 1 أو 3 أو 6 أو 12 شهراً (أشكال المستودع)

الديناميكية الدوائية

علاقات معقدة بين الجرعة والاستجابة تتغير بشكل كبير من فترة الجنين وحتى نهاية GnRH تظهر الأفعال الفسيولوجية لهرمون في التكاثر الطبيعي، وخاصة في التكاثر الأنثوي. يحدث إطلاق GnRH البلوغ. وهذا ليس مفاجئاً في ضوء الدور المعقد الذي يلعبه، أثناء فترة الجنين والوليد. بعد ذلك، من سن عامين حتى بداية البلوغ FSH و LH النابض وهو مسؤول عن تحفيز إنتاج GnRH قبل البلوغ مباشرة، يحدث GnRH وتظهر الغدة النخامية في نفس الوقت حساسية منخفضة جداً لهرمون GnRH ينخفض إفراز ويرجع ذلك جزئياً إلى تأثير GnRH، ثم في بداية البلوغ، تزداد حساسية الغدة النخامية لهرمون GnRH، زيادة في تواتر وسعة إطلاق زيادة تركيزات الستيرويدات التناسلية. في الإناث، يستغرق الأمر عادةً عدة أشهر إلى عام بعد بداية البلوغ حتى ينتج الجهاز تحت المهاد والإباضة. بحلول نهاية سن البلوغ، يصبح النظام راسخاً بشكل جيد بحيث تستمر الدورات الشهرية على LH النخامي زيادة في هرمون في نمط منتظم طوال الدورة الشهرية مع حدوث أعلى الساعات أثناء الطور GnRH فترات ثابتة نسبياً. وتختلف سعة وتواتر نبضات في حين تفضل FSH الأصفر وأعلى وتيرة تحدث في وقت متأخر من الطور الجريبي. وتفضل ترددات النبضات المنخفضة إفراز وللستيرويدات التناسلية وكذلك هرمونات الببتيد أكتيفين وإنهيبين وفولبيستاتين تأثيرات تعديلية LH ترددات النبضات الأعلى إفراز GnRH معقدة على استجابة الغدد التناسلية لهرمون

يؤدي الإعطاء LH و FSH ونظائره، يحفز الإعطاء الوريدي النابض للجونادوريلين كل 1-4 ساعات إفراز GnRH في الاستخدام الدوائي المستمر للجونادوريلين أو نظائره الأطول تأثيراً إلى استجابة ثنائية الطور. خلال الأيام السبعة إلى العشرة الأولى، يؤدي تأثير المحفز إلى زيادة تركيزات الهرمونات التناسلية لدى الذكور والإناث؛ يشار إلى هذه المرحلة الأولية باسم الاشتعال. بعد هذه الفترة، يؤدي استمرار

إلى عمل مثبط يتجلى في انخفاض تركيز الجونادوتروبيينات والستيرويدات التناسلية (أي حالة نقص الغدد التناسلية) GnRH وجود GnRH. يرجع العمل المثبط إلى مزيج من انخفاض تنظيم المستقبلات والتغيرات في مسارات الإشارات التي ينشطها

علم الأدوية السريرية

لتحفيز إنتاج الجونادوتروبين. وتستخدم بشكل أكثر شيوعًا لقمع إطلاق الجونادوتروبين GnRH تُستخدم أحيانًا ناهضات

أ. التحفيز

1. العقم عند النساء

GnRH في العصر الحالي الذي يتميز بتوفر الجونادوتروبيينات على نطاق واسع وتقنيات الإنجاب المساعد، فإن استخدام إعطاء هرمون النبضي أقل احتمالاً من الجونادوتروبيينات للتسبب في حالات الحمل GnRH النبضي لعلاج العقم أمر نادر الحدوث. ورغم أن هرمون المتعددة ومتلازمة فرط تحفيز المبيض، فإن الإزعاج والتكلفة المرتبطة بالاستخدام المستمر لمضخة وريدية وصعوبة الحصول على النبضي. وعند استخدام هذا النهج، يتم توصيل GnRH الطبيعي (الجونادوريلين) تشكل حواجز أمام إعطاء هرمون GnRH هرمون نبضات من الجونادوريلين كل 90 دقيقة بواسطة مضخة قابلة للبرمجة تعمل بالبطارية وأنايب وريدية

والإباضة لدى النساء المصابات LH (مثل ليوبروليد) لبدء زيادة هرمون GnRH يمكن استخدام الغونادورلين أو أحد نظائر هرمون لبدء الإباضة في هذه HCG بالعقم واللواتي يخضعن لتحفيز الإباضة باستخدام الجونادوتروبيينات. تقليديًا، تم استخدام هرمون أقل احتمالية للتسبب في متلازمة فرط تحفيز المبيض مقارنةً بهرمون GnRH الحالة. ومع ذلك، فإن الغونادورلين أو أحد نظائر هرمون HCG.

2. العقم عند الذكور

من الممكن استخدام الغونادورلين النابض لعلاج العقم عند الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية تحت المهاد. يتم حقن الغونادورلين عن طريق الوريد كل 90 دقيقة بواسطة مضخة محمولة. يجب إجراء تحليل مستويات هرمون التستوستيرون في المصل والسائل المنوي بانتظام. يلزم إجراء عمليات حقن نابضة لمدة 3 إلى 6 أشهر على الأقل قبل رؤية أعداد كبيرة من الحيوانات المنوية كما هو موضح أعلاه، يتم علاج قصور الغدد التناسلية الناجم عن نقص الغدد التناسلية بشكل أكثر شيوعًا باستخدام هرمون موجهة الغدد التناسلية البشري وهرمون موجهة الغدد التناسلية البشري أو ما يعادلها من الهرمونات المعاد تركيبها

3. تشخيص استجابة الهرمون الملوتن

مفيدًا في تحديد ما إذا كان تأخر البلوغ لدى المراهقين المصابين بقصور الغدد التناسلية يرجع إلى تأخر تكويني أو إلى GnRH قد يكون قصور الغدد التناسلية الناجم عن نقص الغدد التناسلية. قد تميز استجابة الهرمون الملوتن (ولكن ليس استجابة الهرمون المنبه بين هاتين الحالتين؛ ومع ذلك، يمكن أن يكون هناك تداخل فردي كبير في استجابة الهرمون GnRH للجريب) لجرعة واحدة من الملوتن بين المجموعتين. يتم قياس مستويات الهرمون الملوتن في المصل قبل وفي عدة مرات بعد جرعة وريدية أو تحت الجلد من إلى حالة البلوغ المبكر. تشير استجابة الهرمون الملوتن mIU/mL تشير الزيادة في الهرمون الملوتن في المصل مع ذروة <5-8 GnRH.

الضعيفة إلى قصور الغدد التناسلية الناجم عن نقص الغدد التناسلية بسبب مرض الغدة النخامية أو المهاد، لكنها لا تستبعد تأخر البلوغ الدستوري.

ب. قمع إنتاج الجونادوتروبين

1. تحفيز المبيض المتحكم فيه

في التحفيز المتحكم للمبيض الذي يوفر بويضات ناضجة متعددة لتقنيات الإنجاب المساعد مثل التلقيح الصناعي، من الأهمية بمكان الذاتية التي يمكن أن تؤدي إلى التبويض قبل الأوان. يتم تحقيق هذا القمع عن طريق الحقن تحت الجلد يوميًا LH قمع زيادة هرمون من ليوبروليد أو التطبيقات الأنفية اليومية من نافاريلين. بالنسبة لليوبروليد، يبدأ العلاج عادةً بجرعة 1 مجم يوميًا لمدة 10 أيام تقريبًا انظر الشكل 37- HCG حتى يحدث نزيف الحيض. عند هذه النقطة، يتم تقليل الجرعة إلى 05 مجم يوميًا حتى يتم إعطاء هرمون بالنسبة لنافاريلين، تكون الجرعة الأولية عمومًا 400 ميكروجرام مرتين في اليوم، والتي يتم تقليلها إلى 200 ميكروجرام عند حدوث 3) نزيف الحيض.

2. بطانة الرحم

يُعرف مرض بطانة الرحم بأنه وجود بطانة الرحم الحساسة للإستروجين خارج الرحم مما يؤدي إلى آلام البطن الدورية لدى النساء في مرحلة ما قبل انقطاع الطمث. غالبًا ما يتم تقليل آلام بطانة الرحم عن طريق إلغاء التعرض للتغيرات الدورية في تركيزات هرموني الإستروجين والبروجيستيرون والتي تعد جزءًا طبيعيًا من الدورة الشهرية. يعمل تثبيط المبيض الناجم عن العلاج المستمر بمضاد على تقليل تركيزات هرموني الإستروجين والبروجيستيرون بشكل كبير ويمنع التغيرات الدورية. تقتصر مدة العلاج المفضلة GnRH على 6 أشهر لأن تثبيط المبيض بعد هذه الفترة يمكن أن يؤدي إلى انخفاض كثافة المعادن في العظام. عندما يدعم GnRH بمضاد العلاج المستمر لأكثر من 6 أشهر، فإن إضافة العلاج الإضافي (الإستروجين أو GnRH تخفيف الألم الناتج عن العلاج بمضاد ويوفر راحة للأعراض دون تقليل فعالية تسكين الألم GnRH البروجيستيرون) يقلل أو يزيل فقدان المعادن في العظام الناجم عن ناهض لمدة شهر أو ثلاثة أشهر. يتم إعطاء GnRH يتم إعطاء ليوبروليد وجوسيريلين كمستحضرات تخزين توفر نشاطًا مستمرًا لمحفز نافاريلين مرتين يوميًا على شكل بخاخ أنفي بجرعة 02 مجم لكل بخاخ

3. الأورام الليفية الرحمية

الأورام الليفية الرحمية هي أورام حميدة حساسة للإستروجين، وعضلية ملساء في الرحم يمكن أن تسبب نزيف الحيض الغزير، مع فقر من حجم الورم الليفي، وعند دمجها مع الحديد GnRH الدم المصاحب وآلام الحوض. يقلل العلاج لمدة 3-6 أشهر باستخدام ناهض مؤقتة، مع نمو متكرر تدريجي للأورام الليفية الرحمية إلى حجمها السابق في GnRH التكميلي، يحسن فقر الدم. تكون تأثيرات ناهضات، على نطاق واسع لعلاج الأورام الليفية الرحمية قبل الجراحة GnRH غضون عدة أشهر بعد توقف العلاج. تم استخدام ناهضات تعمل على تحسين المعايير الدموية، وتقصير مدة الإقامة GnRH سواء لاستئصال العضال أو استئصال الرحم. وقد ثبت أن ناهضات في المستشفى، وتقليل فقدان الدم، ووقت الجراحة، والألم بعد الجراحة عند إعطائها لمدة 3 أشهر قبل الجراحة

4. سرطان البروستات

العلاج بالحرمان من الأندروجين هو العلاج الطبي الأساسي لسرطان البروستاتا. العلاج المشترك بمضادات الأندروجين مع ناهض المستمر ومضاد مستقبلات الأندروجين فعال مثل الإخصاء الجراحي في تقليل تركيزات هرمون التستوستيرون في المصل GnRH وتأثيراته. تمت الموافقة على ليوبروليد، جوسيريلين، هيستريلين، بوسيريلين، وتريبتوريلين لهذا الغرض. الصيغة المفضلة هي واحدة من أشكال المستودع طويلة المفعول التي توفر 1، 3، 4، 6، أو 12 شهرًا من العلاج الدوائي النشط. خلال الأيام السبعة إلى العشرة الأولى ترتفع مستويات هرمون التستوستيرون في المصل بسبب عمل الناهض للدواء؛ يمكن أن يؤدي هذا إلى GnRH من العلاج التناظري تسريع الألم لدى المرضى الذين يعانون من نقائل العظام، ونمو الورم والأعراض العصبية لدى المرضى الذين يعانون من نقائل العمود الفقري. يمكن أن يؤدي أيضًا إلى تفاقم أعراض انسداد المسالك البولية مؤقتًا. يمكن تجنب مثل هذه النوبات الورمية عادةً من خلال تناول مضاد لمستقبلات الأندروجين (فلوتاميد، أو بيكالوتاميد، أو نيلوتاميد) (انظر الفصل 40). في غضون أسبوعين تقريبًا، تنخفض مستويات هرمون التستوستيرون في المصل إلى النطاق الطبيعي.

5. البلوغ المبكر المركزي

لعلاج البلوغ المبكر المركزي (ظهور الخصائص الجنسية الثانوية قبل سن 7-8 سنوات عند GnRH يُستطبّ الإعطاء المستمر لمُحفّز يجب على المرء تأكيد البلوغ المبكر المركزي من GnRH الفتيات أو 9 سنوات عند الأولاد). قبل الشروع في العلاج باستخدام مُحفّز يُستطبّ العلاج في الطفل الذي GnRH أو "جرعة اختبار" من نظير GnRH خلال إظهار استجابة الغدد التناسلية البلوغية لهرمون قد يكون طوله النهائي معرضًا للخطر بشكل كبير (كما يتضح من تقدم سن العظام بشكل كبير) أو الطفل الذي يسبب له التطور المبكر للخصائص الجنسية الثانوية البلوغية أو الدورة الشهرية ضائقة عاطفية كبيرة. في حين أن البلوغ المبكر المركزي غالبًا ما يكون مجهول السبب، فمن المهم استبعاد أمراض الجهاز العصبي المركزي من خلال التصوير بالرنين المغناطيسي لمنطقة تحت المهاد والنخامية.

يتم العلاج عادة إما عن طريق الحقن العضلي كل شهر أو كل 3 أشهر أو حقن تحت الجلد من أسيتات ليوبروليد كل 6 أشهر أو عن طريق زرع أسيتات هيستريلين مرة واحدة في السنة. تتوفر أيضًا أنظمة حقن تحت الجلد يوميًا وأنظمة رش أنفي يومية متعددة من بشكل عام لفترة كافية GnRH agonists ولكن لا يُنصح بها بسبب ضعف الالتزام. يستمر العلاج باستخدام GnRH agonists لتحسين طول البالغين والسماح بتطور البلوغ المتزامن مع أقرانهم. عادةً، يستمر العلاج حتى سن 11 عامًا عند الإناث و12 عامًا عند الذكور.

6. آخر

في علاج سرطان الثدي والمبيض المتقدم. بالإضافة إلى GnRH يُستخدم تثبيط الغدد التناسلية الذي يوفره العلاج المستمر بمضادات بشكل مستمر في المراهقين المتحولين جنسيًا في سن البلوغ GnRH ذلك، توصي إرشادات الممارسة السريرية باستخدام إعطاء مضاد المبكر لمنع البلوغ الداخلي قبل العلاج اللاحق بهرمونات الغدد التناسلية بين الجنسين

سمية

صداعًا ودوارًا وغثيًا واحمرارًا. غالبًا ما يحدث تورم موضعي في مواقع الحقن تحت الجلد. وقد حدث Gonadorelin قد يسبب عقار التهاب جلدي فرط الحساسية المعمم بعد إعطاء العقار تحت الجلد لفترة طويلة. وتشمل تفاعلات فرط الحساسية الحادة النادرة

GnRH تشنج القصات الهوائية والحساسية المفرطة. وقد تم الإبلاغ عن حدوث سكتة دماغية مفاجئة وعمى بعد إعطاء عقار لمريض مصاب بورم في الغدة النخامية يفرز هرمون الغدد التناسلية

(ليوبروليد، نافاريلين، جوسريلين) إلى ظهور الأعراض النمطية لانقطاع GnRH يؤدي العلاج المستمر للنساء باستخدام نظائر الطمث، والتي تشمل الهبات الساخنة، والتعرق، والصداع. كما قد يحدث الاكتئاب، وانخفاض الرغبة الجنسية، والألم المعمم، وجفاف المهبل، وضمور الثدي. وقد تتطور أكياس المبيض خلال الشهر الأول من العلاج بسبب تأثيره على إفراز الجونادوترويين وعادة ما تختفي بعد 6 أسابيع إضافية. قد يحدث انخفاض في كثافة المعادن في العظام وهشاشة العظام مع الاستخدام المطول، لذلك يجب مراقبة المرضى باستخدام قياس كثافة العظام قبل دورات العلاج المتكررة. اعتماداً على الحالة التي يتم علاجها باستخدام قد يكون من الممكن تحسين علامات وأعراض حالة نقص هرمون الاستروجين دون فقدان الفعالية السريرية عن GnRH ناهض طريق إضافة جرعة صغيرة من البروجستين بمفرده أو بالاشتراك مع جرعة منخفضة من هرمون الاستروجين. تشمل موانع استخدام عند النساء الحمل والرضاعة الطبيعية GnRH ناهضات

، تشمل الآثار الجانبية الهبات الساخنة والتعرق، والوذمة، وتضخم الثدي، GnRH في الرجال الذين عولجوا بإعطاء مستمر لمنشطات وانخفاض الرغبة الجنسية، وانخفاض الهيماتوكريت، وانخفاض كثافة العظام، والوهن، وردود الفعل في موقع الحقن. إن علاج التناظرية جيد التحمل بشكل عام. ومع ذلك، قد يحدث تفاقم مؤقت للبلوغ المبكر خلال الأسابيع القليلة GnRH الأطفال بمنشطات التهاب الجيوب الأنفية أو يؤدي إلى تفاقمه Nafarelin الأولى من العلاج. قد يسبب رذاذ الأنف

GnRH مضادات مستقبلات

و cetorelix و Ganirelix للاستخدام السريري. تعمل GnRH تتوفر أربعة ببتيدات صناعية تعمل كمضادات تنافسية لمستقبلات و Ganirelix بطريقة تعتمد على الجرعة. تمت الموافقة على استخدام LH و FSH على تثبيط إفراز degarelix و abarelix للرجال degarelix و abarelix في إجراءات تحفيز المبيض الخاضعة للمراقبة، في حين تمت الموافقة على استخدام cetorelix غير الببتيدية النشطة عن طريق الفم GnRH المصابين بسرطان البروستاتا المتقدم. في الآونة الأخيرة، تم تقديم مضادات مستقبلات إلى الممارسة السريرية لإدارة الألم المتوسط إلى الشديد المرتبط بانتباز (linzagolix و relugolix و elagolix، على سبيل المثال) بطانة الرحم والألم المتوسط إلى الشديد / أعراض النزيف الرحمي غير الطبيعي للأورام الليفية الرحمية لدى النساء في سن الإنجاب

حركية الدواء

بسرعة بعد الحقن تحت الجلد. إن تناول جرعة 025 مجم يوميًا يحافظ على تأثير cetorelix و Ganirelix يتم امتصاص عقاري لمدة 96 LH بمقدار 30 مجم على تثبيط إفراز هرمون cetorelix المضاد. أو بدلاً من ذلك، تعمل جرعة واحدة من عقار GnRH بجرعة 240 مجم يتم إعطاؤها على شكل حقنتين تحت الجلد. الجرعة المستمرة هي حقنة تحت الجلد Degarelix ساعة. يبدأ علاج والإسترايول والبروجسترون بطريقة تعتمد على FSH و LH بسرعة على تثبيط هرمون Elagolix بمقدار 80 مجم كل 28 يومًا. يعمل عقار على الجرعة عند تناوله عن طريق الفم بجرعات 150 مجم مرة واحدة يوميًا أو 100-400 مجم مرتين يوميًا عند النساء في مرحلة ما قبل انقطاع الطمث

علم الأدوية السريرية

أ. قمع إنتاج الجونادوترويين

1. تحفيز المبيض المتحكم فيه أثناء تحفيز المبيض بشكل متحكم. وهما يوفران العديد LH تمت الموافقة على عقاري غانيرليكس وسيتروريليكس لمنع زيادة هرمون تنتج تأثيرًا مضافًا فوريًا، فيمكن تأخير استخدامها GnRH ولأن مضادات GnRH من المزايا مقارنة بالعلاج المستمر باستخدام ناهض حتى اليوم السادس إلى الثامن من دورة التلقيح الصناعي (انظر الشكل 37-3)، وبالتالي تكون مدة الإعطاء أقصر. ويبدو أيضًا أن لها تأثيرًا أقل فمًا على استجابة المبيض لتحفيز الجونادوترويين، مما يسمح بانخفاض المدة الإجمالية وجرعة الجونادوترويين. من ناحية أخرى، نظرًا لأن تأثيراتها المضادة تنعكس بشكل أسرع بعد إيقافها، فإن الالتزام بنظام العلاج أمر بالغ الأهمية

2. بطانة الرحم والأورام الليفية الرحمية في عام 2018، وافقت إدارة الغذاء والدواء على أقراص إيلاجوليكس لعلاج الألم المتوسط إلى الشديد المرتبط بالانتباز البطاني الرحمي غير الببتيدية مع أو بدون علاج هرموني منخفض الجرعة للتجارب GnRH يخضع إيلاجوليكس وغيره من مضادات مستقبلات السريرية من المرحلة الثالثة لعلاج النزيف الشديد أثناء الدورة الشهرية والألم المرتبط بالورم العضلي الليفي الرحمي

3. سرطان البروستات المتقدم تمت الموافقة على عقاري ديجاريليكس وأباريليكس لعلاج سرطان البروستاتا المتقدم المصحوب بأعراض. تعمل هذه الأدوية المضادة لمستقبلات الغدد التناسلية على خفض تركيزات الجونادوترويين والأندروجينات بشكل أسرع من مضادات الغدد التناسلية وتتجنب ارتفاع مستويات هرمون التستوستيرون الذي يحدث عند علاج مضادات الغدد التناسلية

سمية

عند استخدام عقاري غانيرليكس وسيتروريليكس لتحفيز المبيض بشكل متحكم، فإنهما يتحملان جيدًا. ومن بين الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا الغثيان والصداع. كما يتحمل عقار إيلاجوليكس جيدًا النساء المصابات بالانتباز البطاني الرحمي أو الورم العضلي الأملس في الرحم، حيث تكون معظم الآثار الجانبية (مثل الهبات الساخنة والتعرق الليلي والصداع وتقلبات المزاج) خفيفة إلى متوسطة الشدة أثناء علاج الرجال المصابين بسرطان البروستاتا، يسبب عقار ديجاريليكس تفاعلات في موقع الحقن وزيادة في إنزيمات الكبد. وكما هو يؤدي عقار ديجاريليكس وأباريليكس إلى ظهور علامات وأعراض الحرمان من GnRH، الحال مع العلاج المستمر باستخدام ناهض الأندروجين، بما في ذلك الهبات الساخنة وزيادة الوزن

البرولاكتين

البرولاكتين هو هرمون ببتيدي يتكون من 198 حمض أميني يتم إنتاجه في الغدة النخامية الأمامية. يشبه تركيبه تركيب هرمون النمو البرولاكتين هو الهرمون الرئيسي المسؤول عن الرضاعة. يتم تحفيز إنتاج الحليب بواسطة البرولاكتين عندما تكون مستويات هرمون

الاستروجين والبروجستين والكورتيكوستيرويدات والأنسولين في الدم كافية. يتجلى نقص البرولاكتين - والذي يمكن أن يحدث في حالات نادرة من نقص الغدة النخامية - في الفشل في إفراز الحليب. لا يتوفر أي مستحضر من البرولاكتين للاستخدام في المرضى الذين يعانون من نقص هرمون البرولاكتين

في حالة استئصال ساق الغدة النخامية نتيجة لعملية جراحية أو إصابة في الرأس، أو ضغط الساق بسبب كتلة سرجية، أو حالات نادرة من تدمير منطقة تحت المهاد، قد ترتفع مستويات هرمون البرولاكتين نتيجة لضعف نقل الدوبامين (هرمون مثبط للبرولاكتين) إلى الغدة النخامية. وفي حالات أكثر شيوعًا، يرتفع هرمون البرولاكتين نتيجة لأورام غدية تفرز البرولاكتين. بالإضافة إلى ذلك، هناك عدد من الأدوية التي ترفع مستويات هرمون البرولاكتين. وتشمل هذه الأدوية مضادات الذهان وأدوية حركية الجهاز الهضمي المعروفة بأنها، مضادات لمستقبلات الدوبامين، والإستروجينات، والمواد الأفيونية. يؤدي ارتفاع هرمون البرولاكتين إلى قصور الغدد التناسلية، والذي يتجلى في العقم، وقلة الطمث أو انقطاع الطمث، وغزارة الحليب لدى النساء قبل انقطاع الطمث، وفقدان الرغبة الجنسية وضعف الانتصاب، والعقم لدى الرجال. في حالة الأورام الكبيرة (الأورام الغدية الكبيرة)، يمكن أن يرتبط فرط برولاكتين الدم بأعراض كتلة الغدة النخامية، بما في ذلك التغيرات البصرية بسبب ضغط العصب البصري. ينتج قصور الغدد التناسلية والعقم المرتبط بفرط بالنسبة للمرضى الذين يعانون من فرط برولاكتين الدم المصحوب بأعراض، يمكن تحقيق GnRH. برولاكتين الدم عن تثبيط إطلاق تثبيط إفراز البرولاكتين باستخدام ناهضات الدوبامين، والتي تعمل في الغدة النخامية لتثبيط إطلاق البرولاكتين

منشطات الدوبامين

إن الأورام الغدية التي تفرز كميات زائدة من هرمون البرولاكتين عادة ما تحتفظ بحساسية التثبيط بواسطة الدوبامين التي تظهرها الخلايا اللاكتاتية الطبيعية في الغدة النخامية، وهي الخلايا التي تفرز هرمون البرولاكتين. البروموكريبتين والكابرجولين من مشتقات الكيناجوليد، وهو دواء معتمد في أوروبا، هو D2 الإرغوت (انظر الفصلين 16 و 28) التي تتمتع بألفة عالية لمستقبلات الدوبامين يتم تقديم التركيب الكيميائي والسمات الدوائية لقلويدات الإرغوت في D2. عامل غير إرغوت يتمتع بألفة عالية مماثلة لمستقبلات الفصل 16.

تعمل ناهضات الدوبامين على تثبيط إفراز هرمون البرولاكتين بشكل فعال للغاية في المرضى الذين يعانون من فرط برولاكتين الدم، كما ينخفض إفراز هرمون النمو في المرضى المصابين بضخامة الأطراف، على الرغم من عدم فعاليته مثل نظائر السوماتوستاتين. كما تم استخدام البروموكريبتين في مرض باركنسون لتحسين الوظيفة الحركية وتقليل متطلبات الليفودوبا (انظر الفصل 28). تم الإبلاغ عن الأحداث غير المحفزة للنيروجوستاتين المستخدمة في مرض باركنسون (برامبيكسول وروبينيترول؛ انظر الفصل 28) D2 أن ناهضات تتداخل مع الرضاعة، ولكن لم تتم الموافقة على استخدامها في فرط برولاكتين الدم

حركية الدواء

جميع ناهضات الدوبامين المتاحة نشطة كمستحضرات فموية، ويتم التخلص منها جميعًا عن طريق التمثيل الغذائي. ويمكن أيضًا، امتصاصها جهازيًا بعد إدخال أقراص مهبلية لتجنب الغثيان بسبب الإغطاء عن طريق الفم. يتمتع الكابريجولين بأطول مدة عمل حيث يبلغ نصف عمر حوالي 65 ساعة. يبلغ نصف عمر الكيناجوليد حوالي 20 ساعة، في حين يبلغ عمر بروموكريبتين حوالي 7 ساعات. بعد الإغطاء المهبلي، تصل مستويات المصل إلى ذروتها بشكل أبطأ 7

علم الأدوية السريرية

أ. ارتفاع مستوى هرمون البرولاكتين في الدم

إن ناهضات الدوبامين هي العلاج القياسي الأولي لفرط برولاكتين الدم. تعمل هذه الأدوية على تقليص أورام الغدة النخامية المفززة للبرولاكتين، وخفض مستويات البرولاكتين في الدم، واستعادة التبويض في حوالي 70% من النساء المصابات بأورام غدية دقيقة و30% من النساء المصابات بأورام غدية كبيرة (الشكل 37-4). يبدأ تناول الكابريجولين بجرعة 025 مجم مرتين أسبوعيًا عن طريق الفم أو المهبل. ويمكن زيادتها تدريجيًا، وفقًا لتقديرات البرولاكتين في المصل، حتى تصل إلى حد أقصى 1 مجم مرتين أسبوعيًا. يؤخذ البروموكريبتين بشكل عام يوميًا بعد وجبة العشاء بجرعة أولية تبلغ 125 مجم؛ ثم تزداد الجرعة حسب التحمل. يحتاج معظم المرضى إلى 25-75 مجم يوميًا. تتوفر تركيبات بروموكريبتين طويلة المفعول عن طريق الفم (بارلوديل إس آر أو) وتركيبات عضلية (بارلوديل إل إيه آر) خارج الولايات المتحدة.

الشكل 37-4

نتائج من تجربة سريرية للكابريجولين لدى النساء المصابات بفرط برولاكتين الدم وانقطاع التبويض. (أ) يشير الخط المتقطع إلى الحد الأعلى لتركيزات البرولاكتين الطبيعية في المصل. (ب) تم تعريف النجاح الكامل بأنه الحمل أو دورتان حيضتان متتاليتان على الأقل مع وجود دليل على التبويض مرة واحدة على الأقل. كان النجاح الجزئي هو دورتان حيضتان بدون دليل على التبويض أو دورة إباضة واحدة فقط. كانت الأسباب الأكثر شيوعًا للانسحاب من التجربة هي الغثيان والصداع والدوار وآلام البطن والتعب. (بيانات من

Webster J و Piscitelli G و Polli A و Ferrari CI و Ismail I و Scanlon MF:

مقارنة بين الكابريجولين والبروموكريبتين في علاج انقطاع الطمث الناتج عن فرط برولاكتين الدم. مجموعة دراسة مقارنة الكابريجولين مجلة نيو إنجلاند

(ميد 1994 أكتوبر 6; 331(14):904909)

B. الرضاعة الطبيعية

كانت تستخدم في الماضي ناهضات الدوبامين لمنع احتقان الثدي عندما لا تكون الرضاعة الطبيعية مرغوبة. وقد تم تثبيط استخدامها لهذا الغرض بسبب سمييتها (انظر السمية وموانع الاستعمال)

C. ضخامة الأطراف

يمكن استخدام منشط الدوبامين بمفرده أو بالاشتراك مع جراحة الغدة النخامية أو العلاج الإشعاعي أو إعطاء نظائر السوماتوستاتين لعلاج ضخامة الأطراف. الجرعات المطلوبة أعلى من تلك المستخدمة لعلاج فرط برولاكتين الدم. على سبيل المثال، يحتاج مرضى ضخامة الأطراف إلى 20-30 مجم/يوم من بروموكريبتين ونادراً ما يستجيبون بشكل كافٍ للبروموكريبتين وحده ما لم يفرز ورم الغدة النخامية البرولاكتين بالإضافة إلى هرمون النمو

السمية وموانع الاستعمال

يمكن أن تسبب ناهضات الدوبامين الغثيان والصداع والدوار وانخفاض ضغط الدم الانتصابي والتعب. تحدث المظاهر النفسية أحياناً، حتى عند الجرعات المنخفضة، وقد تستغرق شهوراً حتى تختفي. نادراً ما يحدث تورم الأطراف. يمكن أن تسبب الجرعات العالية من المستحضرات المشتقة من الإرغوت تشنجات وعائياً محيطياً رقمياً ناتجاً عن البرد. حدثت تسلات رئوية مع العلاج المزمن بجرعات عالية. يرتبط علاج الكايرجولين بجرعات عالية لمرض باركنسون بارتفاع خطر الإصابة بأمراض صمامات القلب، ولكن ربما ليس بالجرعة المنخفضة المستخدمة لفرط برولاكتين الدم. يبدو أن الكايرجولين يسبب الغثيان بشكل أقل من البروموكريبتين. يمكن أن يقلل الإعطاء المهبل من الغثيان، لكنه قد يسبب تهيجاً موضعياً

لم يرتبط العلاج بمحفزات الدوبامين خلال الأسابيع الأولى من الحمل بزيادة خطر الإجهاض التلقائي أو التشوهات الخلقية. وعلى الرغم من وجود تجربة أطول فيما يتعلق بسلامة بروموكريبتين خلال فترة مبكرة من الحمل، إلا أن هناك أدلة متزايدة على أن الكايرجولين آمن أيضاً للنساء المصابات بأورام غدية كبيرة واللاتي يجب أن يستمرن في تناول محفزات الدوبامين أثناء الحمل. في المرضى الذين يعانون من أورام غدية صغيرة في الغدة النخامية، يتم إيقاف العلاج بمحفزات الدوبامين عند الحمل لأن خطر نمو الأورام الغدية الصغيرة أثناء الحمل منخفض (27%). يحتاج المرضى المصابون بأورام غدية كبيرة إلى اليقظة، حيث أن خطر تطور الورم مرتفع (229%) وغالباً ما يحتاج هؤلاء المرضى إلى محفزات الدوبامين طوال فترة الحمل. كانت هناك تقارير نادرة عن السكتة الدماغية أو الخثار التاجي لدى النساء بعد الولادة اللاتي يتناولن بروموكريبتين لقمع الرضاعة بعد الولادة

POSTERIOR PITUITARY HORMONES

يتم تصنيع هرموني الغدة النخامية الخلفية - الفازوبريسين والأوكسيتوسين - في أجسام الخلايا العصبية في منطقة تحت المهاد ويتم نقلهما عبر محاورهما إلى الغدة النخامية الخلفية، حيث يتم تخزينهما ثم إطلاقهما في الدورة الدموية. ولكل منهما استخدامات سريرية محدودة ولكنها مهمة.

الأوكسيتوسين

الأوكسيتوسين هو هرمون ببتيدي يفرزه الفص الخلفي من الغدة النخامية. يحفز الأوكسيتوسين الانقباضات العضلية في الرحم وانقباضات الظهارة العضلية في الثدي. وبالتالي، فهو يشارك في الولادة وإخراج الحليب. خلال النصف الثاني من الحمل، تظهر

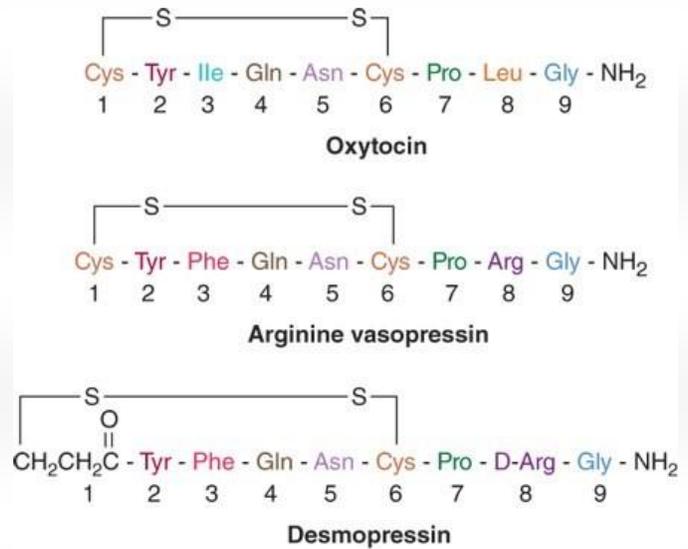
العضلات الملساء في الرحم زيادة في التعبير عن مستقبلات الأوكسيتوسين وتصبح حساسة بشكل متزايد للعمل المنشط للأوكسيتوسين الداخلي. الكيمياء والحركية الدوائية

A. بناء

الأوكسيتوسين هو ببتيد مكون من 9 أحماض أمينية مع وجود رابط ثنائي كبريتيد داخل الببتيد (الشكل 5-37). ويختلف تسلسل الأحماض الأمينية الخاص به عن تسلسل الفازوبريسين في الموضعين 3 و8

الشكل 5-37

،مراجعة علم وظائف الأعضاء الطبية: Ganong WF هرمونات الغدة النخامية الخلفية والديزموبريسين. (أعيد إنتاجها بإذن من الطبعة 21. نيويورك، نيويورك: ماكجرو هيل؛ 2003)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

B. الامتصاص، الأيض، والإخراج

يتم إعطاء الأوكسيتوسين عن طريق الوريد لبدء عملية الولادة وزيادتها. كما يمكن إعطاؤه عن طريق العضل للسيطرة على النزيف بعد الولادة. لا يرتبط الأوكسيتوسين ببروتينات البلازما ويتم التخلص منه بسرعة عن طريق الكلى والكبد، ويبلغ عمر النصف له في الدورة الدموية 5 دقائق.

الديناميكية الدوائية

يعمل الأوكسيتوسين من خلال مستقبلات البروتين ج المقترنة ونظام الرسول الثاني فوسفواينوزيتيد الكالسيوم لانقباض العضلات. الملساء في الرحم. كما يحفز الأوكسيتوسين إطلاق البروستاجلاندين واللوكوترينينات التي تزيد من انقباض الرحم. وبجرعات صغيرة، يزيد الأوكسيتوسين من وتيرة وقوة انقباضات الرحم. وبجرعات أعلى، ينتج انقباضًا مستمرًا

كما يسبب الأوكسيتوسين انقباض الخلايا العضلية الظهرية المحيطة بالحويصلات الثديية، مما يؤدي إلى نزول الحليب. وبدون الانقباض الناتج عن الأوكسيتوسين، لا يمكن أن يحدث إرضاع طبيعي. وعند تركيزات عالية، يكون للأوكسيتوسين نشاط مضاد لإدرار البول وضغط الدم ضعيف بسبب تنشيط مستقبلات الغازوبريسين

علم الأدوية السريرية

يستخدم الأوكسيتوسين لتحفيز المخاض في الحالات التي تتطلب ولادة مهبلية سريعة مثل مرض السكري غير المنضبط لدى الأم، أو تفاقم تسمم الحمل، أو العدوى داخل الرحم، أو تمزق الأغشية بعد 34 أسبوعًا من الحمل. كما يستخدم أيضًا لتسريع المخاض المطول. يمكن أيضًا استخدام الأوكسيتوسين في فترة ما بعد الولادة مباشرة لوقف النزيف المهبل بسبب ارتخاء الرحم

قبل الولادة، يتم إعطاء الأوكسيتوسين عادة عن طريق الوريد من خلال مضخة تسريب مع مراقبة مناسبة للجنين والأم. لتحريض المخاض، يتم زيادة معدل التسريب الأولي بمقدار 05-2 ميكرو وحدة/دقيقة كل 30-60 دقيقة حتى يتم إنشاء نمط تقلص فسيولوجي. أقصى معدل للتسريب هو 20 ميكرو وحدة/دقيقة. بالنسبة لنزيف الرحم بعد الولادة، تتم إضافة 10-40 وحدة إلى 1 لتر من سكر العنب 5٪، ويتم معايرة معدل التسريب للتحكم في ارتخاء الرحم. بدلاً من ذلك، يمكن إعطاء 10 وحدات من الأوكسيتوسين عن طريق الحقن العضلي

خلال فترة ما قبل الولادة، يحفز الأوكسيتوسين انقباضات الرحم التي تقلل مؤقتًا من تدفق الدم المشيمي إلى الجنين. يقيس اختبار تحدي الأوكسيتوسين استجابة معدل ضربات قلب الجنين لتسريب الأوكسيتوسين الموحد ويوفر معلومات حول الاحتياطي الدوراني المشيمي. قد تشير الاستجابة غير الطبيعية، التي تُرى على أنها تباطؤات متأخرة في معدل ضربات قلب الجنين، إلى نقص الأكسجين لدى الجنين وقد تستدعي الولادة القيصرية الفورية

السمية وموانع الاستعمال

عندما يتم استخدام الأوكسيتوسين بحكمة، فإن السمية الخطيرة نادرة. السمية التي تحدث ترجع إما إلى التحفيز المفرط لانقباضات الرحم أو إلى التنشيط غير المقصود لمستقبلات الفازوبريسين. التحفيز المفرط لانقباضات الرحم قبل الولادة يمكن أن يسبب ضائقة للجنين، أو انفصال المشيمة، أو تمزق الرحم. يمكن اكتشاف هذه المضاعفات في وقت مبكر عن طريق مراقبة الجنين القياسية. يمكن، أن تتسبب التركيزات العالية من الأوكسيتوسين مع تنشيط مستقبلات الفازوبريسين في احتباس السوائل المفرط، أو التسمم بالماء مما يؤدي إلى نقص صوديوم الدم، وفشل القلب، والنوبات، والوفاة. يمكن أن تسبب حقن الأوكسيتوسين انخفاض ضغط الدم لتجنب انخفاض ضغط الدم، يتم إعطاء الأوكسيتوسين عن طريق الوريد كمحلول مخفف بمعدل متحكم فيه

،تشمّل موانع استخدام الأوكسيتوسين ضائقة الجنين، وسوء وضع الجنين، وانفصال المشيمة، وغيرها من الاستعدادات لتمزق الرحم بما في ذلك الجراحة الرحمية المكثفة السابقة

OXYTOCIN ANTAGONIST

أتوسيبان هو مضاد لمستقبل الأوكسيتوسين وقد تمت الموافقة عليه خارج الولايات المتحدة كعلاج (مثبط للتقلصات) للولادة المبكرة. أتوسيبان هو شكل معدّل من الأوكسيتوسين يتم إعطاؤه عن طريق التسريب الوريدي لمدة تتراوح بين 2 و 48 ساعة. في عدد صغير من التجارب السريرية المنشورة، يبدو أن أتوسيبان فعال مثل مثبطات تقلصات بيتا 2 الأدرينالية وينتج آثارًا جانبية أقل. ومع ذلك، قررت إدارة الغذاء والدواء في عام 1998 عدم الموافقة على أتوسيبان بناءً على مخاوف بشأن الفعالية والسلامة

VASOPRESSIN (ANTIDIURETIC HORMONE, ADH)

الفازوبريسين هو هرمون ببتيدي يفرزه الفص الخلفي من الغدة النخامية استجابة لارتفاع توتر البلازما أو انخفاض ضغط الدم. يمتلك الفازوبريسين خصائص مضادة لإدرار البول وضاغطة للأوعية الدموية. يؤدي نقص هذا الهرمون إلى الإصابة بمرض السكري الكاذب (انظر الفصلين 15 و 17). يحدث مرض السكري الكاذب المركزي نتيجة لمجموعة متنوعة من الحالات المكتسبة، بما (DI) المركزي في ذلك الأورام والصدمات والإجراءات الجراحية العصبية، فضلاً عن الحالات الخلقية التي تؤدي إلى انخفاض الخلايا العصبية في المحور تحت المهاد/الفص الخلفي من الغدة النخامية وفقدان إفراز الفازوبريسين. الكيمياء والحرائك الدوائية

A. بناء

الفازوبريسين هو نوناببتيد له حلقة من 6 أحماض أمينية وسلسلة جانبية من 3 أحماض أمينية. البقايا في الموضع 8 هي الأرجينين في البشر وفي معظم الثدييات الأخرى باستثناء الخنازير والأنواع ذات الصلة، والتي يحتوي الفازوبريسين فيها على اللايسين في الموضع 8 هو نظير اصطناعي طويل المفعول (DDAVP، 1desamino8Darginine vasopressin) (انظر الشكل 37-5). أسيتات ديزموبريسين للفازوبريسين مع نشاط ضاغط ضئيل ونسبة مضادة لإدرار البول إلى ضاغطة تبلغ 4000 مرة من الفازوبريسين. يتم تعديل

الديزموبريسين في الموضع 1 ويحتوي على حمض دامينو في الموضع 8. مثل الفازوبريسين والأوكسيتوسين، يحتوي الديزموبريسين على ارتباط ثنائي الكبريتيد بين الموضعين 1 و6.

B. الامتصاص، الأيض، والإخراج

يتم إعطاء الفازوبريسين عن طريق الحقن الوريدي أو العضلي. يبلغ عمر النصف للفازوبريسين المتداول حوالي 15 دقيقة، مع استقلاب الكلى والكبد عن طريق تقليل الرابطة ثنائية الكبريتيد وانقسام البيبتيد

يمكن إعطاء الديزموبريسين عن طريق الوريد أو تحت الجلد أو عن طريق الأنف أو عن طريق الفم. يبلغ عمر النصف للديزموبريسين المتداول 15-25 ساعة. يتوفر الديزموبريسين عن طريق الأنف في شكل رذاذ بجرعة واحدة يوفر 10 ميكروجرام لكل رذاذ؛ كما يتوفر مع أنبوب أنفي مُعايير يمكن استخدامه لتقديم جرعة أكثر دقة. التوافر الحيوي للديزموبريسين عن طريق الأنف هو 3-4%، في حين أن %التوافر الحيوي عن طريق الفم أقل من 1.

الديناميكية الدوائية

على خلايا العضلات V1 (انظر الفصل 17). توجد مستقبلات G ينشط الفازوبريسين نوعين فرعيين من مستقبلات البروتين المقترن بـ على خلايا الأنابيب V2 توجد مستقبلات C. وفوسفوليپاز Gq الملساء الوعائية وتتوسط تضيق الأوعية الدموية عبر بروتين الربط وأدينيلات سيكلاز. تنظم GS الكلوية وتقلل من إدرار البول من خلال زيادة نفاذية الماء وامتصاص الماء في الأنابيب الجامعة عبر خارج الكلى إطلاق عامل التخثر الثامن وعامل فون ويلبراند، مما يزيد من تراكم الصفائح الدموية V2 مستقبلات

علم الأدوية السريرية

الديزموبريسين هو العلاج المفضل لمرض السكري الكاذب. جرعة الديزموبريسين هي 10-40 ميكروجرام مقسمة على جرعتين إلى ثلاث جرعات مقسمة على شكل بخاخ أنفي أو على شكل أقراص فموية 01-02 مجم مرتين إلى ثلاث مرات يوميًا. ينخفض الامتصاص المعوي للديزموبريسين بنسبة 50% عند تناوله مع الوجبات، لذا قد يكون من الضروري تناوله على معدة فارغة إذا كانت الاستجابة للجرعات الفموية ضعيفة. الجرعة عن طريق الحقن تحت الجلد هي 1-4 ميكروجرام كل 12-24 ساعة حسب الحاجة لكثرة التبول أو كثرة العطش أو فرط صوديوم الدم. يمكن استخدام الفازوبريسين كحقن متقطع تحت الجلد أو تسريب بجرعات منخفضة لعلاج مرض السكري الكاذب مع مراقبة دقيقة لمخرجات البول لتعديل الجرعة. يُعد حقن الفازوبريسين فعالاً في بعض حالات نزيف دوالي، المريء ونزيف التوج القولوني ويمكن استخدامه كعامل ثانوي في الصدمة الوعائية المقاومة. يعمل علاج الديزموبريسين قبل النوم عن طريق الإعطاء عن طريق الأنف أو الفم أو تحت اللسان، على تحسين سلس البول الليلي عن طريق تقليل إنتاج البول الليلي. يستخدم الديزموبريسين أيضًا لعلاج اعتلال التخثر في حالات اليوريمية والهيموفيليا أ ومرض فون ويلبراند (انظر الفصل 34)

السمية وموانع الاستعمال

نادراً ما تحدث أعراض مثل الصداع والغثيان وتشنجات البطن والانفعالات والتفاعلات التحسسية مع الاستخدام. قد يؤدي الإفراط في تناول الجرعة إلى التسمم بالماء بسبب ضعف القدرة على إخراج الماء الحر من الكلى، مما يؤدي إلى نقص صوديوم الدم الذي قد يتطور إلى غيبوبة و/أو نوبات. يمكن أن يسبب الفازوبريسين، ولكن ليس الديزموبريسين، انقباض الأوعية الدموية ونقص التروية ويجب استخدامه بحذر في المرضى المصابين بأمراض الشرايين التاجية. قد يكون نفخ الديزموبريسين في الأنف أقل فعالية عند وجود احتقان أنفي.

VASOPRESSIN RECEPTOR ANTAGONISTS

الاستجابة المضادة V2 يتوسط مستقبل V2. ومستقبلات V1a و V1b هناك نوعان فرعيان من مستقبلات الفازوبريسين: مستقبلات بشكل V1a و V1b لإدرار البول للفازوبريسين من خلال تعزيز إعادة امتصاص الماء الحر في الأنابيب الكلوية المجمع. تؤثر مستقبلات أساسي على تضيق الأوعية الدموية وإطلاق هرمون قشر الكظر على التوالي. تم تطوير مجموعة من مضادات مستقبلات الفازوبريسين غير الببتيدية لاستخدامها في المرضى الذين يعانون من نقص صوديوم الدم الناتج عن زيادة حجم الدم أو فرط حجم الدم، والذي يتمتع تولفابتان بألفة أعلى. V2 و V1a يرتبط غالباً بارتفاع تركيزات الفازوبريسين. يتمتع كونيفابتان بألفة عالية لكل من مستقبلات في العديد من التجارب السريرية، يعمل كلا العقارين على تعزيز إفراز الماء. V1 مقارنة بمستقبلات V2 بمقدار 30 ضعفاً لمستقبلات الحر، واستعادة تركيز الصوديوم في المصل، وتخفيف الأعراض، وتقليل العلامات الموضوعية لنقص صوديوم الدم وفشل القلب. وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء على عقار كونيفابتان، الذي يتم إعطاؤه عن طريق الوريد، وتولفابتان، الذي يتم إعطاؤه عن طريق الفم لعلاج نقص صوديوم الدم المستمر الذي لا يمكن الحفاظ عليه فوق 120 ملي مكافئ/لتر أو في المرضى الذين يعانون من أعراض، عصبية مستمرة. تقتصر مدة علاج تولفابتان على 30 يوماً بسبب خطر السمية الكبدية، بما في ذلك فشل الكبد المهدد للحياة والبيليرومين. يتم التحقيق في العديد من مضادات مستقبلات الفازوبريسين غير الببتيدية AST و ALT ويتطلب مراقبة منتظمة لـ الانتقائية الأخرى لعلاج نقص صوديوم الدم والاستسقاء ومرض الكلى المتعدد التكيسات السائد

GONADOTROPINS: FOLLICLE-STIMULATING HORMONE (FSH) ANALOGS

<ul style="list-style-type: none"> • Follitropin alfa 	Activates FSH receptors	Mimics effects of endogenous FSH	Controlled ovarian stimulation • infertility due to hypogonadotropic hypogonadism in men	SC injection • <i>Toxicity</i> : Ovarian hyperstimulation syndrome and multiple pregnancies in women • gynecomastia in men • headache, depression, edema in both sexes
<ul style="list-style-type: none"> • Follitropin beta: A recombinant product with the same peptide sequence as follitropin alfa but differs in its carbohydrate side chains 				
<ul style="list-style-type: none"> • Urofollitropin: Human FSH purified from the urine of postmenopausal women 				
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Menotropins</i> (hMG): Extract of the urine of postmenopausal women; contains both FSH and LH activity 				

GONADOTROPINS: LUTEINIZING HORMONE (LH) ANALOGS

<ul style="list-style-type: none"> • Human chorionic gonadotropin (hCG) 	Agonist at LH receptors	Mimics effects of endogenous LH	Initiation of final oocyte maturation and ovulation during controlled ovarian stimulation • male hypogonadotropic hypogonadism	IM or SC injection • <i>Toxicity</i> : Ovarian hyperstimulation syndrome • headache, depression, edema in both sexes
<ul style="list-style-type: none"> • Choriogonadotropin alfa: Recombinant form of hCG 				
<ul style="list-style-type: none"> • Lutropin: Recombinant form of human LH 				
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Menotropins</i> (hMG): Extract of the urine of postmenopausal women that contains both FSH and LH activity 				

GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE (GnRH) ANALOGS

<ul style="list-style-type: none"> • Leuprolide 	Agonist at GnRH receptors	Increased LH and FSH secretion with intermittent administration • reduced LH and FSH secretion with prolonged continuous administration	Ovarian suppression • controlled ovarian stimulation • central precocious puberty • block of endogenous puberty in some transgender/gender variant early pubertal adolescents • advanced prostate cancer	Administered IV, SC, IM, or intranasally • depot formulations are available • <i>Toxicity</i> : Headache, light-headedness, nausea, injection site reactions • symptoms of hypogonadism with continuous treatment
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gonadorelin</i>: Synthetic human GnRH 				
<ul style="list-style-type: none"> • Other GnRH analogs: <i>Goserelin, buserelin, histrelin, nafarelin, and triptorelin</i> 				

GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE (GnRH) RECEPTOR ANTAGONISTS

<ul style="list-style-type: none"> • Ganirelix 	Blocks GnRH receptors	Reduces endogenous production of LH and FSH	Prevention of premature LH surge during controlled ovarian stimulation	SC injection • <i>Toxicity</i> : Nausea, headache
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cetrorelix</i>: Similar to <i>ganirelix</i>, approved for controlled ovarian stimulation 				
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Elagolix</i>: Approved for the management of moderate to severe pain associated with endometriosis. 				

هو توكسويد الكزاز والدفتيريا للاستخدام في الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 7 سنوات أو أكثر (يحتوي على توكسويد 45Td هو توكسويد الكزاز والدفتيريا للاستخدام في الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 7 سنوات DT). DT و DPT الدفتيريا أقل من (DPT) يحتوي على نفس كمية توكسويد الدفتيريا الموجودة في).

لعلاج أعراض المسالك (Permixon®) *Serenoa repens* فعالية وأمان مستخلص سداسي من نبات VelaNavarrete R et al: مراجعة منهجية وتحليل تلوي للتجارب العشوائية الخاضعة: (LUTS/BPH) البولية السفلية المرتبطة بتضخم البروستاتا الحميد [PubMed: 29694707] ؛ 122: BJU Int 2018;1049. للرقابة والدراسات الرصدية

- **Degarelix** and **abarelix**: Approved for advanced prostate cancer

DOPAMINE AGONISTS

<ul style="list-style-type: none"> • Bromocriptine 	Activates dopamine D2 receptors	Suppresses pituitary secretion of prolactin and, less effectively, GH • dopaminergic effects on CNS motor control and behavior	Treatment of hyperprolactinemia • acromegaly • Parkinson disease (see Chapter 28)	Administered orally or, for hyperprolactinemia, vaginally • Toxicity: Gastrointestinal disturbances, orthostatic hypotension, headache, psychiatric disturbances, vasospasm and pulmonary infiltrates in high doses
--	--	--	--	---

- **Cabergoline**: Another ergot derivative with similar effects

OXYTOCIN	Activates oxytocin receptors	Increased uterine contractions	Induction and augmentation of labor • control of uterine hemorrhage after delivery	IV infusion or IM injection • Toxicity: Fetal distress, placental abruption, uterine rupture, fluid retention, hypotension
-----------------	-------------------------------------	--------------------------------	--	--

OXYTOCIN RECEPTOR ANTAGONIST

<ul style="list-style-type: none"> • Atosiban 	Blocks oxytocin receptors	Decreased uterine contractions	Tocolysis for preterm labor (not available in the USA)	IV infusion • Toxicity: Concern about increased rates of infant death; not FDA approved
---	----------------------------------	--------------------------------	--	---

VASOPRESSIN RECEPTOR AGONISTS

- **Desmopressin**

Relatively selective **vasopressin V2** receptor agonist

Acts in the kidney collecting duct cells to decrease the excretion of water • acts on extrarenal V2 receptors to increase factor VIII and von Willebrand factor

Central diabetes insipidus • primary nocturnal enuresis • hemophilia A and von Willebrand disease

Oral, IV, SC, sublingual, or intranasal • Toxicity: Gastrointestinal disturbances, headache, hyponatremia, allergic reactions

- **Vasopressin**: Available for treatment of diabetes insipidus and sometimes used to control bleeding from esophageal varices

VASOPRESSIN RECEPTOR ANTAGONIST

- **Conivaptan**

Antagonist of **vasopressin V1a** and V2 receptors

Increased renal excretion of water in conditions associated with increased **vasopressin**

Hyponatremia in hospitalized patients

IV infusion • Toxicity: Infusion site reactions

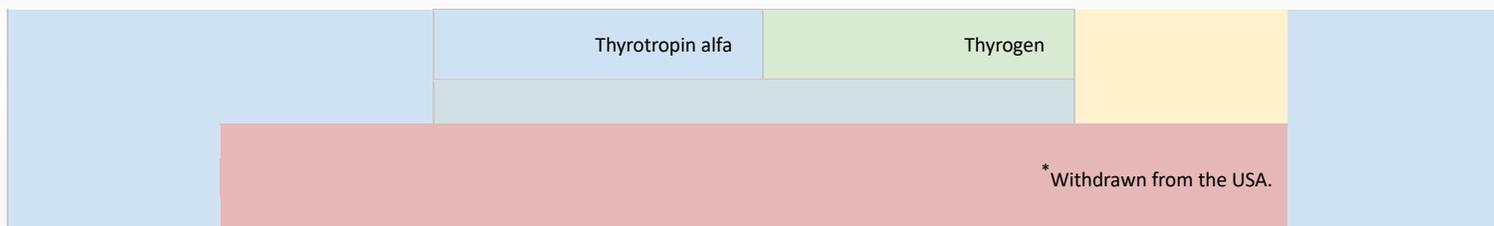
- **Tolvaptan**: Similar but more selective for **vasopressin V2** receptors; oral administration; indications: autosomal dominant polycystic kidney disease and hyponatremia; treatment course initiated in the hospital and limited to 30 days due to risk of hepatotoxicity

انظر الجداول 2-37 و3-37 للحصول على ملخصات للاستخدامات السريرية للهرمونات النادرة الاستخدام في منطقة تحت 1
المهاد والغدة النخامية والتي لم يتم وصفها في هذا الجدول

يتم إعطاؤه في سلسلة من MenB4C (Bexsero) للمكورات السحائية للاستخدام: (1) B يتوفر لقاحان من المجموعة المصلية 4

يتم إعطاؤه في سلسلة من ثلاث جرعات في 0 و1-2 MenBFHbp (Trumenba) جرعتين بفاصل شهر واحد على الأقل و(2)
و6 أشهر

Goserelin acetate	Zoladex
Histrelin acetate	Supprelin LA, Vantas
Leuprolide acetate	Eligard, Lupron, Fensolvi
Menotropins (hMG)	Menopur
Nafarelin acetate	Synarel
Triptorelin pamoate	Trelstar, Trelstar LA, Trelstar Depot, Triptodur
PROLACTIN ANTAGONISTS (DOPAMINE AGONISTS)	
Bromocriptine mesylate	Parlodel, Cycloset
Cabergoline	Dostinex
OXYTOCIN	
Oxytocin	Pitocin
VASOPRESSIN AGONISTS AND ANTAGONISTS	
Conivaptan HCl	Vaprisol
Desmopressin acetate	DDAVP, Nocdurna, Noctiva, Stimite
Tolvaptan	Samsca, Jynarque
Vasopressin	Pitressin
OTHER	
Corticotropin ovine triflutate	Acthrel
Corticotropin	H.P. Acthar Gel
ACTH	Cortrosyn, Cosyntropin



إجابة دراسة الحالة

قد يكون له بعض التأثيرات المباشرة في تعزيز النمو، فمن المعتقد أنه يتوسط نمو الهيكل العظمي (GH) في حين أن هرمون النمو عند الصفيحة المشاشية، والذي يعمل بشكل أساسي بطريقة (IGFI) | بشكل أساسي من خلال إنتاج عامل النمو الشبيه بالأنسولين أيضًا نمو الهيكل العظمي من خلال الآليات الصماء. هذه المريضة معرضة لخطر حدوث قصور متعدد IGF1 ذاتية/خارجية. قد يعزز في منطقة تحت المهاد/النخامية بسبب موقع الورم وتأثيرات العلاجات على منطقة تحت المهاد والغدة النخامية. قد تعاني من نقص الغدة الدرقية وبالتالي قد تتطلب مكملات هيدروكورتيزون وليفوثيروكسين، بالإضافة إلى TSH الكورتيزول وهرمون ACTH في هرمون، مكملات هرمون النمو. يجب تقييمها لوجود مرض السكري الكاذب المركزي في ضوء زيادة التبول وتناول السوائل، وإذا كان موجودًا من المحتمل أن المريضة تعاني من نقص في هرمون V2. فيجب علاجها بالديزموبريسين، وهو نظير انتقائي لمستقبلات الفازوبريسين الجونادوتروبيين ولن تبدأ البلوغ تلقائيًا. يجب تقييمها إذا ظهرت عليها أعراض البلوغ المتأخر في المستقبل وإعطائها جرعات متزايدة من الاستراديول لمحاكاة البلوغ.

REFERENCES

أبراموفيتشي وآخرون: العلاج المثبط للتقلصات في حالات الولادة المبكرة الحادة. مجلة طب النساء والتوليد في أمريكا الشمالية 201239:77؛. [PubMed: 22370109]

Allnany HG et al: Syst Rev 2016(4) مضادات هرمون إطلاق الغدد التناسلية لتقنية الإنجاب المساعد. قاعدة بيانات كوكرين. 2016(4)؛. [PubMed: 27126581]

أبرتسون ويكلاند ك وآخرون: لا تزداد معدلات الوفيات لدى المرضى الذين عولجوا بهرمون النمو البشري المؤتلف عند تعديل 2149 :101؛ 2016. [PubMed: 26918292]. خصائص الولادة. مجلة الغدد الصماء والتمثيل الغذائي السريرية

Horm Res Paed عند الأطفال: تجربة قاعدة بيانات مندى نمو إنكريليكس الأوروبي rhIGF1 بانج بي وآخرون: فعالية وأمان علاج 201583:345؛.

Bayne AP, Skoog SJ: سلس البول الليلي: نهج للتقييم والعلاج. Pediatr Rev. 201435:327؛. [PubMed: 25086164]

Beall SA, DeCherney A: التاريخ والتحديات المحيطة بتحفيز المبيض في علاج العقم. Fertil Steril 2012;97:795-802.

[PubMed:
22463773]

BerganRoller HE, Sheridan MA: نظام إشارات هرمون النمو: رؤى حول تنسيق الأفعال الابتنائية والهدمية لهرمون النمو. Gen Comp Endo 2018;258:119-126.

Bhandari S et al: مراجعة منهجية للتدخلات المعروفة لعلاج نقص صوديوم الدم المزمن غير الناجم عن نقص حجم الدم وتحليل. Clin Endocrinol 2017;86:761-770.

Carel JC et al: الوفيات طويلة الأمد بعد العلاج بهرمون النمو المؤتلف لعلاج نقص هرمون النمو المعزول أو قصر القامة عند الأطفال. J Clin Endocrinol Metab 2012;104:97-104. [PubMed: 22238382]

Child CJ et al: نتائج السلامة أثناء علاج الأطفال بهرمون النمو: النتائج النهائية من برنامج المراقبة المستقبلي. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:379-386. [PubMed: 30219920]

كولوا وآخرون: باسبروتيد مقابل أوكترينويد في ضخامة الأطراف: دراسة تفوق مقارنة. مجلة الغدد الصماء والتمثيل الغذائي السريرية 2014;99:2442-2449. [PubMed: 24423324]

Deodati A, Cianfarani S: الأساس المنطقي لعلاج هرمون النمو عند الأطفال ذوي القامة القصيرة. J Clin Res Ped Endo 2017;23:23-30.

Dreicer R et al: طرق علاج هرمونية جديدة. طب المسالك البولية: بيانات جديدة، ونماذج جديدة لعلاج مرضى سرطان البروستاتا. البولية 2011;78(5):S494. [PubMed: 22054921]

دروب جيه وآخرون: توصيات الممارسة السريرية لعلاج هرمون النمو عند الأطفال المصابين بأمراض الكلى المزمنة. نات ريف نيفرو 2019;15:15-22. غاي إس جي وآخرون: طب التوليد: الحمل الطبيعي والحمل المشكل، الطبعة السادسة، تشرشل ليفينجستون، 2012.

جاراهي أ وآخرون: تشخيص وإدارة مرض السكري الكاذب المركزي لدى البالغين. كلين إندوكرينول 2019؛ 90: 23

Giustina A et al: إجماع: الأطراف: ضخامة الأطراف: أمراض التخصصات لمرض ضخامة الأطراف: إجماع: Rev Endocr Metab Disord 202021:667؛. [PubMed: 32914330]

Guo M et al: هرمون النمو للتكيف المعوي لدى المرضى المصابين بمتلازمة الأمعاء القصيرة: مراجعة منهجية وتحليل تلوي: مراجعة منهجية وتحليل تلوي: Guo M et al: هرمون النمو للتكيف المعوي لدى المرضى المصابين بمتلازمة الأمعاء القصيرة: مراجعة منهجية وتحليل تلوي: مراجعة منهجية وتحليل تلوي: Curr Ther Res Clin Exp 201172:109؛. [PubMed: 24648580]

مراجعة الفروق: (CPP) لعلاج البلوغ المبكر المركزي (GnRHa) كلاين كيه أو، لي بي إيه: العلاج بهرمون إطلاق الغدد التناسلية الدقيقة في تقييم الطول، وقمع الهرمونات، والقضايا النفسية الاجتماعية، وزيادة الوزن، مع أمثلة للمرضى Ped Endo Rev 201815:298؛.

YN: Elagolix: First global approval. Drugs 2018;78:1501. [PubMed: 30194661]

Long RK, Rosenthal SM: في: Swaiman KF et al: اضطرابات الغدد الصماء في منطقة تحت المهاد والغدة النخامية. في: Swaiman's Pediatric Neurology، الطبعة السادسة، Mosby (Elsevier)، 2017. (المحررون)

rbarger C et al: Forty years of IVF. Fertil Steril 2018;110:185. [PubMed: 30053940]

ed S et al (eds): ~~Wiley Blackwell~~ ~~Wiley Blackwell~~ , 14th ed. Elsevier, 2019.

Papatsonis DN et al: العلاج الصياني باستخدام مضادات الأوكسيتوسين لمنع الولادة المبكرة بعد الولادة المبكرة المهدة: Papatsonis DN et al: العلاج الصياني باستخدام مضادات الأوكسيتوسين لمنع الولادة المبكرة بعد الولادة المبكرة المهدة: Syst Rev 2013(10):CD005938.

Penso D et al: فعالية العلاجات الهرمونية والجراحية لمشكلة اختفاء الخصية: مراجعة منهجية. طب الأطفال 2013؛ 131:e1897. [PubMed: 23690511]

Pfaffle R et al: علاج هرمون النمو لقصر القامة في الولايات المتحدة الأمريكية وألمانيا وفرنسا: 15 عامًا من المراقبة في علم الوراثة و: Pfaffle R et al: علاج هرمون النمو لقصر القامة في الولايات المتحدة الأمريكية وألمانيا وفرنسا: 15 عامًا من المراقبة في علم الوراثة و: Horm Res Paediatr 201890:169؛. [PubMed: 30199857]

Prncipe N et al: الأحداث الضارة الصفراوية في ضخامة الأطراف أثناء استخدام ربيطات مستقبلات السوماتوستاتين: التنبؤ: الأحداث الضارة الصفراوية في ضخامة الأطراف أثناء استخدام ربيطات مستقبلات السوماتوستاتين: التنبؤ: Prncipe N et al: الأحداث الضارة الصفراوية في ضخامة الأطراف أثناء استخدام ربيطات مستقبلات السوماتوستاتين: التنبؤ: الأحداث الضارة الصفراوية في ضخامة الأطراف أثناء استخدام ربيطات مستقبلات السوماتوستاتين: التنبؤ: Pituitary 202124:242؛. [PubMed: 33164134]

Quigley CA et al: معدل الوفيات بين الأطفال الذين يتلقون علاجًا بهرمون النمو لاضطرابات النمو: بيانات من دراسة دولية حول . J Clin Endocrinol Metab 2017;31:102. [PubMed: 28575299]

Salati JA et al: الأوكسيتوسين الوقائي للمرحلة الثالثة من الولادة لمنع النزيف بعد الولادة. قاعدة بيانات كوكرين Syst Rev 2019; (4): CD001808.

Sävendahl L et al: المعزولين الذين عولجوا بهرمون النمو SGA وISS وGHD الوفيات طويلة الأمد وأسباب الوفاة لدى مرضى J Clin Endocrinol Metab 2012;94(1):E213. [PubMed: 22238393]

ss JF, Barbieri RL: *Yn & JFS Reproductive Endocrinology*, 8th ed. Elsevier, 2018.

Surrey ES: ناهض هرمون تحرير الغدد التناسلية والعلاج اللاحق: ماذا تظهر البيانات؟ Curr Opin Obstet Gynecol 2010; 22: 283. [PubMed: 20498596]

Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility، الطبعة التاسعة، Lippincott Williams & Wilkins، 2019. تايلور إتش إس وآخرون

فان دن بيرج جي: حول الاعتلال العصبي الصماء الناتج عن الأمراض الحرجة. آفاق التغذية والعلاجات الجديدة. المجلة الأمريكية
[PubMed: 27611700]. لطب العناية الحرجة بالجهاز التنفسي 2016:194:1337

Vroonen L et al: Vroonen L et al: علم الأوبئة والتحديات الإدارية في أورام البرولاكتين. Neuroendocrinology 2019;109:20. [PubMed:
30731464]

يوين كيه سي جيه وآخرون: إرشادات الجمعية الأمريكية لأطباء الغدد الصماء السريري والكلية الأمريكية للغدد الصماء لإدارة نقص
هرمون النمو لدى البالغين والمرضى الذين ينتقلون من رعاية الأطفال إلى رعاية البالغين. Endocr Pract 2019;1191:25. [PubMed: 31760824]

يوسف م. أ. وآخرون: ناهض هرمون تحرير الغدد التناسلية مقابل هرمون موجهة الغدد التناسلية البشرية لتحفيز البويضة في دورات
Syst Rev 2014(10):CD008046. قاعدة بيانات كوكرين

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 38: أدوية الغدة الدرقية والأدوية المضادة للغدة الدرقية

بيتي جيه دونج

CASE STUDY

دراسة الحالة

جيه بي امرأة تبلغ من العمر 33 عامًا تعاني من شكاوى من التعب الذي يتطلب قيلولة أثناء النهار وزيادة الوزن وعدم تحمل البرد وضعف العضلات خلال الأشهر القليلة الماضية. هذه الشكاوى جديدة لأنها كانت تشعر دائمًا "بالحرارة"، ولاحظت صعوبة في النوم، ويمكنها تناول أي شيء تريده دون زيادة الوزن. كما أنها ترغب في الحمل في المستقبل القريب. بسبب ضعف الالتزام بالأدوية وأصببت بقصور الغدة الدرقية، وبدأت في تناول ليفوثيروكسين 100 (RAI)، مثل ميثيمازول وبروبرانولول، تلقت علاجًا باليود المشع "ميكروجرام يوميًا". تشمل الأدوية الأخرى كربونات الكالسيوم ثلاث مرات يوميًا "لحماية عظامها" وأوميبرازول "لحموضة المعدة عند الفحص البدني، كان ضغط دمها 130/89 ملم زئبق مع نبض 50 نبضة في الدقيقة. يبلغ وزنها 136 رطلاً (61.8 كجم)، بزيادة قدرها 10 أرطال (4.5 كجم) في العام الماضي. لا يمكن لمس الغدة الدرقية لديها وردود أفعالها متأخرة. تشمل النتائج المعملية ومستوى هرمون (μIU/mL) الطبيعي (045–412) بمقدار 249 (TSH) مستوى هرمون تحفيز الغدة الدرقية قم بتقييم إدارة تاريخها السابق من فرط نشاط الغدة. (pmol/L) الطبيعي (10–18) الثيروكسين الحر بمقدار 8 الدرقية وتقييم حالتها الحالية من الغدة الدرقية. حدد توصيات العلاج الخاصة بك لتعظيم السيطرة على حالة الغدة الدرقية الحالية لديها.

THYROID PHYSIOLOGY

(الثيروكسين، T4) ورباعي يودوثيرونين (T3) تفرز الغدة الدرقية الطبيعية كميات كافية من هرمونات الغدة الدرقية - ثلاثي يودوثيرونين لتطبيع النمو والتطور ودرجة حرارة الجسم ومستويات الطاقة* تحتوي هذه الهرمونات على 59٪ و 65٪ (على التوالي) من اليود - كجزء أساسي من الجزيء. الكالسيثونين، النوع الثاني من هرمون الغدة الدرقية، مهم في تنظيم عملية التمثيل الغذائي للكالسيوم ويتم مناقشته في الفصل 42.

Iodide Metabolism

للبالغين هي 150 ميكروجرام (200 ميكروجرام أثناء الحمل والرضاعة وما يصل إلى 250 (-) + (I-) الجرعة اليومية الموصى بها من اليوديد (ميكروجرام للأطفال).

يتم امتصاص اليوديد الذي يتم تناوله من الطعام أو الماء أو الأدوية بسرعة ويدخل إلى مجموعة من السوائل خارج الخلايا. تزيل الغدة الدرقية حوالي 75 ميكروجرامًا يوميًا من هذه المجموعة لتخليق الهرمونات، ويتم إفراز التوازن في البول. إذا زاد تناول اليوديد، فإن امتصاص الغدة الدرقية لليود الجزئي يتضاءل.

Biosynthesis of Thyroid Hormones

بمجرد امتصاص الغدة الدرقية لليوديد، فإنه يخضع لسلسلة من التفاعلات الأنزيمية التي تدمجه في هرمون الغدة الدرقية النشط (انظر الشكل 1-38).

الخطوة الأولى هي نقل اليوديد إلى الغدة الدرقية بواسطة بروتين داخلي في غشاء الخلية القاعدية يسمى ناقل الصوديوم/اليوديد والبيركتينات، (-SCN) ويمكن تثبيط ذلك بجرعات كبيرة من اليوديدات وكذلك الأنيونات - على سبيل المثال، الثيوسيانات. (NIS) والبيركلورات، (-TcO4)

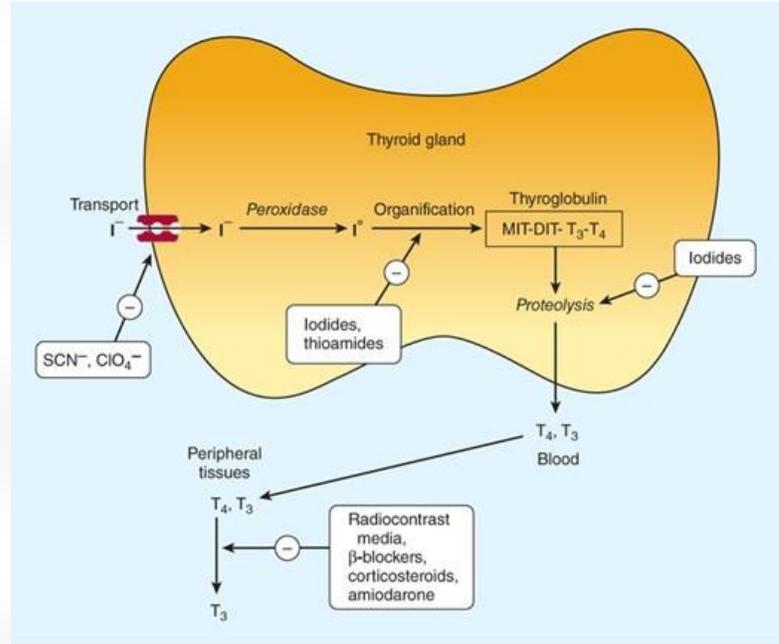
الثاني المسمى بندرين في تدفق اليوديد عبر الغشاء. يوجد بندرين أيضًا في I- في الغشاء الخلوي القمي، يتحكم إنزيم نقل. (-ClO4) فإن متلازمة وراثية من تضخم الغدة الدرقية والصمم، تسمى، (SLC26A4 طفرة) قوقعة الأذن الداخلية. إذا كان بندرين ناقصًا أو غائبًا إلى يود، وفي (TPO) عند الغشاء الخلوي القمي، يتأكسد اليوديد بواسطة بيروكسيداز الغدة الدرقية. (PDS) تحدث متلازمة بيندريد. (DIT) وثنائي يودوتيروسين (MIT) هذا الشكل يودن بسرعة بقايا التيروسين داخل جزيء الثيروغلوبولين لتكوين أحادي يودوتيروسين تسمى هذه العملية تنظيم اليوديد. يتم حظر بيروكسيداز الغدة الدرقية مؤقتًا بواسطة مستويات عالية من يوديد الغدة الدرقية ويتم بواسطة هرمون تحفيز الغدة الدرقية TPO حظره بشكل أكثر استمراريًا بواسطة أدوية الثيوأميد. يتم تحفيز التعبير الجيني ل

الشكل 1-38

التخليق الحيوي لهرمونات الغدة الدرقية. تظهر مواقع عمل الأدوية المختلفة التي تتداخل مع التخليق الحيوي لهرمون الغدة الدرقية.

الطبعة الثامنة، Gardner DG، Shoback D: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology، أعيد إنتاجها بإذن من)

(: McGraw Hill 2007: نيويورك، نيويورك)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

DIT وجزيئة واحدة من MIT تتحد جزيئة واحدة من Lthyroxine (T4) داخل جزيء الثيروجلوبولين لتكوين DIT تتحد جزيئتان من بالإضافة إلى الثيروجلوبولين، قد تكون البروتينات الأخرى داخل الغدة ميودنة، لكن هذه البروتينات اليودية ليس لها T3 لتكوين نشاط هرموني.

من الثيروجلوبولين عن طريق الإخراج الخلوي والتحلل البروتيني للثيروجلوبولين عند DIT و MIT و T3 يتم إطلاق هرمون الثيروكسين و داخل الغدة، وإعادة استخدام اليود. كما يتم منع عملية التحلل البروتيني هذه DIT و MIT حافة الغروانية القمية. ثم يتم إزالة اليود من داخل الثيروجلوبولين حوالي 5:1، بحيث يكون T3 إلى T4 عن طريق مستويات عالية من اليوديد داخل الغدة الدرقية. تبلغ نسبة المتداول في الدم مشتق من التمثيل الغذائي المحيطي للثيروكسين T3 معظم الهرمون المنطلق هو الثيروكسين. ثمانين بالمائة من. والباقي من إفراز الغدة الدرقية المباشر (انظر أدناه، الشكل 2-38)

الشكل 2-38

Gardner DG، Shoback D: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology، الطبعة الثامنة، (أعيد إنتاجه بإذن من

نيويورك، نيويورك: ماكجرو هيل؛ 2007

Transport of Thyroid Hormones

%يوجد حوالي 004. (TBG) في البلازما بشكل عكسي بالبروتين، وخاصة الجلوبيولين الرابط للثيروكسين T3 يرتبط هرمون الثيروكسين و تؤثر العديد من الحالات الفسيولوجية والمرضية والأدوية على نقل (FT3 و FT4) في الشكل الحر T3 و 04% من T4 فقط من إجمالي الغدة الدرقية. ومع ذلك، تظل المستويات الفعلية للهرمون الحر طبيعية بشكل عام، مما يعكس التحكم في التغذية الراجعة T3 و T4.

Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones

يمكن أن يحدث (D1، D2، D3) 'deiodinase المسار الأساسي لاستقلاب الثيروكسين الطرفي هو إزالة اليود بواسطة ثلاثة إنزيمات 5 وهو أقوى بثلاث إلى (T3) 'triiodothyronine عن طريق إزالة اليود الأحادي للحلقة الخارجية، مما ينتج 3،5،3 T4 إزالة اليود من والذي، D2 الطرفي بواسطة T3 المتداول بينما يتم توليد 64% من T3 مسؤول عن حوالي 24% من D1 إنزيم. T4 أربع مرات من (T3) غير النشط أيضًا 'triiodothyronine 3،3،5،3 D3 في الدماغ والغدة النخامية. ينتج إزالة اليود من T3 ينظم أيضًا مستويات في المصل لدى الأفراد الطبيعيين إلى التصفية rT3 و T3 (انظر الشكل 38-2). ترجع المستويات المنخفضة من (rT3) العكسي الأيضية العالية لهذين المركبين.

،إن الأدوية مثل الأميودارون، ووسائل التباين اليودية، وحاصرات بيتا، والكورتيكوستيرويدات، فضلاً عن المرض الشديد أو الجوع. في المصل rT3 وارتفاع مستويات T3 مما يؤدي إلى انخفاض مستويات T3 إلى T4 تعمل على تثبيط إنزيم 5'ديوديناز اللازم لتحويل وإضعاف استجابة هرمون الغدة الدرقية. تم سرد الحرائك الدوائية T3 إلى تقليل تنشيط D2 يمكن أن يؤدي تعدد الأشكال في جين. لهرمونات الغدة الدرقية في الجدول 1-38

الجدول 1-38

ملخص حركية هرمون الغدة الدرقية

Variable	T4	T3
Volume of distribution	10 L	40 L
Extrathyroidal pool	800 mcg	54 mcg
Daily production	75 mcg	25 mcg
Fractional turnover per day	10%	60%
Metabolic clearance per day	1.1 L	24 L
Half-life (biologic)	7 days	1 day
Serum levels		
Total	4.8–10.4 mcg/dL	59–156 ng/dL
	(62–134 nmol/L)	(09–2.4 nmol/L)
Free	0.8–1.4 ng/dL	169–371 pg/dL
	(10–18 pmol/L)	(2.6–5.7 pmol/L)
Amount bound	99.96%	99.6%
Biologic potency	1	4
Oral absorption	70%	95%

Evaluation of Thyroid Function

يتم إدراج الاختبارات المستخدمة لتقييم وظيفة الغدة الدرقية في الجدول 2-38.

الجدول 2-38

القيم النموذجية للبالغين لاختبارات وظائف الغدة الدرقية.

Name of Test	Normal Value ⁴⁸	Results in Hypothyroidism	Results in Hyperthyroidism
Total thyroxine (T4)	4.8–10.4 mcg/dL (62–134 nmol/L)	Low	High
Total triiodothyronine (T3)	59–156 ng/dL (0.9–2.4 nmol/L)	Normal or low	High
Free T4 (FT4)	0.8–1.4 ng/dL (10–18 pmol/L)	Low	High
Free T3 (FT3)	169–371 ng/dL (2.6–5.7 pmol/L)	Low	High
Thyrotropic hormone (TSH)	0.45–4.12 μ IU/mL (0.45–4.12 mIU/L)	High ⁴⁹	Low
¹²³ I uptake at 24 hours	5–35%	Low	High
Antithyroglobulin antibodies (Tg-Ab)	<200 IU/mL	Often present	Usually present
Thyroperoxidase antibodies (ATPO)	\leq 100 WHO units	Often present	Usually present
Isotope scan with ¹²³ I or ^{99m} TcO ₄	Normal pattern	Test not indicated	Diffusely enlarged gland
Fine-needle aspiration (FNA) biopsy	Normal pattern	Test not indicated	Test not indicated

⁴⁸ Results may vary with different laboratories.

⁴⁹ Exception is central hypothyroidism.

A. Thyroid-Pituitary Relationships

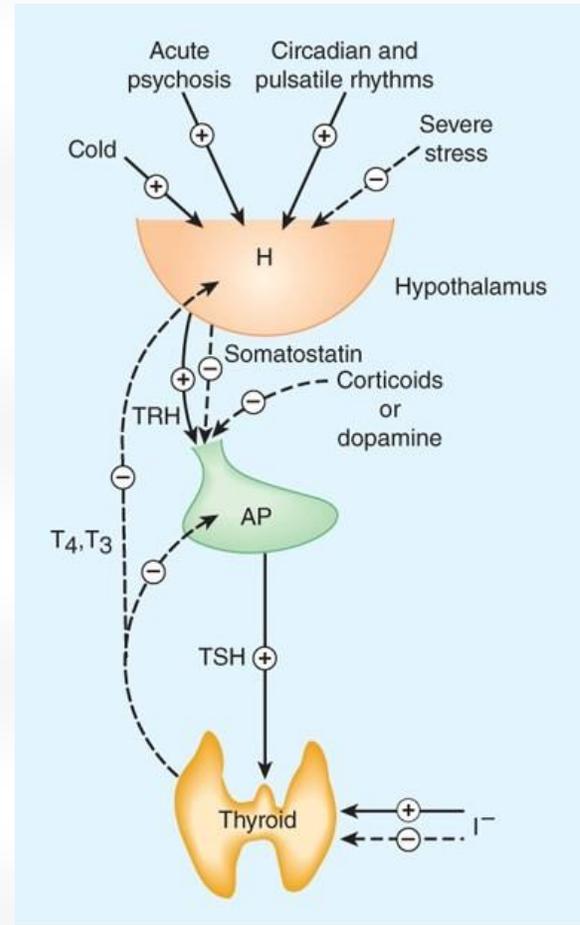
Control of thyroid function via thyroid-pituitary feedback is also discussed in [Chapter 37](#). Hypothalamic cells secrete thyrotropin-releasing hormone (TRH) ([Figure 38–3](#)). TRH is secreted into capillaries of the pituitary portal venous system, and in the pituitary gland, TRH stimulates the synthesis and release of thyrotropin (thyroid-stimulating hormone, TSH). TSH in turn stimulates an adenylyl cyclase-mediated mechanism in the thyroid cell to

Serum thyroglobulin	Women: 1.5–38.5 mcg/L	Test not indicated	Test not indicated
	Men: 1.4–29.2 mcg/L		
TSH receptor-stimulating antibody or thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI)	Negative <140% of baseline	Test not indicated	Elevated in Graves disease

الأكثر نشاطًا من بين الهرمونين، بطريقة ردود الفعل السلبية في الغدة، T3 يعمل هرمون. T3 و T4 زيادة تخليق وإطلاق هرموني قد تؤثر هرمونات أو أدوية أخرى أيضًا. TRH. وفي منطقة تحت المهاد لتثبيط تخليق وإفراز هرمون TSH النخامية لمنع عمل هرمون TSH أو TRH على إطلاق هرمون.

الشكل 3-38

المحور تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة الدرقية. قد يؤدي الذهان الحاد أو التعرض المطول للبرد إلى تنشيط المحور. يحفز بينما يثبطه السوماتوستاتين، (TSH) إطلاق هرمون تحفيز الغدة النخامية (TRH) هرمون تحرير الغدة الدرقية تحت المهاد TSH و TRH وإطلاقهما من الغدة الدرقية، ويمنعان بدورهما تخليق كل من هرمون T3 و T4 تخليق TSH والدوبامين. يحفز هرمون وإطلاقهما. الأسمم T3 و T4 وإطلاقهما. هناك حاجة إلى كميات صغيرة من اليوديد لإنتاج الهرمون، لكن الكميات الكبيرة تمنع إنتاج الغدة النخامية الأمامية، AP تحت المهاد؛ H، الصلبة، التأثير التحفيزي؛ الأسمم المتقطعة، التأثير المثبط



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

B. التنظيم الذاتي للغدة الدرقية

كما تنظم الغدة الدرقية امتصاصها لليوديد وتخليق هرمون الغدة الدرقية من خلال آليات داخل الغدة الدرقية مستقلة عن هرمون ترتبط هذه الآليات في المقام الأول بمستوى اليود في الدم. تعمل الجرعات الكبيرة من اليود على تثبيط تنظيم اليوديد (كتلة TSH وولف تشايكوف؛ انظر الشكل 1-38). في حالات مرضية معينة (مثل التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو)، يمكن أن يثبط هذا تخليق هرمون الغدة الدرقية ويؤدي إلى قصور الغدة الدرقية. يمكن أن ينتج فرط نشاط الغدة الدرقية عن فقدان كتلة وولف تشايكوف في الأفراد المعرضين للإصابة (مثل تضخم الغدة الدرقية متعدد العقيدات)

C. منشطات الغدة الدرقية غير الطبيعية

والمعروفة أيضًا، (TSHR Ab [stim]) TSH في مرض جريفز (انظر أدناه)، تفرز الخلايا الليمفاوية أجسامًا مضادة منشطة لمستقبلات TSH ويحفز الغدة بنفس طريقة TSH يرتبط هذا الغلوبولين المناعي بمستقبل (TSI) باسم الغلوبولين المناعي المنشط للغدة الدرقية TSH Ab التي تحفزها مستويات عالية من أجسام، TSH توجد أيضًا مستقبلات TSH. ومع ذلك، فإن مدة تأثيره أطول بكثير من في الخلايا الليفية المدارية، ويمكن أن تسبب اعتلال العين (IGF1R) ومستقبل عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1، [stim]

هذا الفصل مخصص للدكتور فرانسيس إس. جرينسبان، المؤلف المشارك، والمعلم، والزميل، والصديق الذي سيفتقده بشدة* العديد من زملائه ومرضاه لطفه وكرمه ورعايته الخيرة بصفته رئيس عيادة الغدة الدرقية في جامعة كاليفورنيا في سان فرانسيسكو

1-، في هذا الفصل، يشير مصطلح اليود إلى جميع أشكال العنصر؛ يشير مصطلح يوديد فقط إلى الشكل الأيوني †

BASIC PHARMACOLOGY OF THYROID & ANTITHYROID DRUGS

THYROID HORMONES

كيمياء

في الشكل 38-2. كل هذه الجزيئات (rT3) تظهر الصيغ البنوية للثيروكسين وثلاثي يودوثيرونين وكذلك ثلاثي يودوثيرونين العكسي الاصطناعية للثيروكسين، دكستروثيروكسين، ما يقرب من 4% من (D) يمتلك متزامرات دكسترو (L) الطبيعية هي متزامرات ليفو. وتصحيح قصور الغدة الدرقية TSH النشاط البيولوجي للليزومر كما يتضح من قدرته الأقل على قمع إفراز

حركية الدواء

يتم امتصاص الثيروكسين بشكل أفضل في الاثني عشر واللفائفي؛ ويتغير امتصاصه بعوامل داخل التجويف مثل الطعام والأدوية % وحموضة المعدة والنباتات المعوية. يبلغ متوسط التوافر الحيوي عن طريق الفم لمستحضرات أقراص ليثيروكسين الحالية 70-80% بالكامل تقريبًا (95%). يبدو أن T3 (انظر الجدول 38-1) ويتحسن مع تركيبات تيروسينت (انظر أدناه). في المقابل، يتم امتصاص لا يتأثر بقصور الغدة الدرقية الخفيف ولكن قد يضعف في الودمة المخاطية الشديدة مع الانسداد المعوي. هذه T4 و T3 امتصاص العوامل مهمة في التحول من العلاج عن طريق الفم إلى العلاج بالحقن. بالنسبة للاستخدام بالحقن، يفضل الطريق الوريدي لكلا الهرمونين.

وتنخفض أعمار النصف؛ والعكس T3 و T4 في المرضى الذين يعانون من فرط نشاط الغدة الدرقية، تزداد التصفية الأيضية لهرموني، صحيح في المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية. تزيد الأدوية التي تحفز الإنزيمات الميكروسومية الكبدية (على سبيل المثال

ريفامبين، فينوبارييتال، كاربامازيبين، فينيتوين، مثبطات كيناز التيروزين، مثبطات بروتياز فيروس نقص المناعة البشرية) من استقلاب (الجدول 3-38). وعلى الرغم من هذا التغيير في التصفية، يتم الحفاظ على تركيز الهرمون الطبيعي في غالبية مرضى T3 و T4 كل من T4 الغدة الدرقية السليمة بسبب فرط وظيفة الغدة الدرقية التعويضي. ومع ذلك، قد يحتاج المرضى المعتمدون على أدوية تعويض إلى جرعات أعلى للحفاظ على الفعالية السريرية. يحدث تعويض مماثل عندما تحدث تغييرات في مواقع الارتباط. عندما تزيد مواقع بسبب الحمل أو هرمونات الاستروجين أو موانع الحمل الفموية، تزداد مستويات الهرمونات المرتبطة في البداية، مما يتسبب في TBG انخفاض معدل إخراجها حتى يتم استعادة تركيز الهرمون الحر المرتبط الطبيعي. وبالتالي، فإن تركيز الهرمون الكلي والمرتبط سوف يزداد، ولكن تركيز الهرمون الحر والإزالة الثابتة سوف يظلان طبيعيين. ويحدث العكس عندما يحدث انخفاض في مواقع ارتباط الغدة الدرقية.

الجدول 3-38

تأثيرات الأدوية ووظيفة الغدة الدرقية

تتوفر ثلاثة لقاحات مترافقة ضد المستدمية النزلية من النوع B للاستخدام: (1) لقاح المستدمية النزلية من النوع B المترافق 3 و(2) لقاح المستدمية النزلية، (PRPT) لقاح توكسويد فوسفات البولي ريبوزيل ريبيتول الكزاز (2)، (HbOC) مع قليل السكريد (PRPOMP) من النوع B المترافق (مترافق بروتين السحايا).

العلاج العرضي والوقائي للغضروف باستخدام مشتقات الكولاجين في هشاشة العظام: مراجعة منهجية: Van Vijven JP et al: Osteoarthritis Cartilage 2012;20:809-816. [PubMed: 22521757]

Drug Effect	Drugs
Change in thyroid hormone synthesis	
Inhibition of TRH or TSH secretion without induction of hypothyroidism or hyperthyroidism	Bexarotene, dopamine, bromocriptine, cabergoline, levodopa, corticosteroids, somatostatin, octreotide, metformin, interleukin-6, heroin
Inhibition of thyroid hormone synthesis or	Iodides (including amiodarone), lithium, aminoglutethimide, thioamides, ethionamide, tyrosine kinase

آلية العمل

جرعة واحدة ما لم يُشار إلى خلاف ذلك 2

release with the induction of hypothyroidism (or occasionally hyperthyroidism)	inhibitors (eg, sunitinib , sorafenib , imatinib), HIV protease inhibitors
Alteration of thyroid hormone transport and serum total T3 and T4 levels, but usually no modification of FT4 or TSH	
Increased TBG	Estrogens , tamoxifen , raloxifene , heroin , methadone , mitotane , 5-fluorouracil , perphenazine
Decreased TBG	Androgens , anabolic steroids , glucocorticoids , danazol , L-asparaginase , nicotinic acid
Displacement of T3 and T4 from TBG with transient hyperthyroxinemia	Salicylates , fenclofenac , mefenamic acid , intravenous furosemide , heparin
Alteration of T4 and T3 metabolism with modified serum T3 and T4 levels but not TSH levels (unless receiving thyroxine replacement therapy)	
Increased hepatic metabolism, enhanced degradation of thyroid hormone	Nicardipine , phenytoin , carbamazepine , primidone , phenobarbital , rifampin , rifabutin , tyrosine kinase inhibitors (eg, sunitinib , sorafenib , imatinib), sertraline , quetiapine
Inhibition of 5' -deiodinase with decreased T3, increased rT3	Iopanoic acid , ipodate , amiodarone , β blockers, corticosteroids , propylthiouracil , flavonoids , interleukin-6
Other interactions	
Interference with T4 absorption from the gut	Oral bisphosphonates , cholestyramine , colesevelam , colestipol , chromium picolinate , charcoal , ciprofloxacin , proton pump inhibitors , sucralfate , Kayexalate , raloxifene , sevelamer hydrochloride , aluminum hydroxide , ferrous sulfate , calcium carbonate , bran/fiber , soy , coffee , orlistat
Induction of autoimmune thyroid disease with hypothyroidism or hyperthyroidism	Interferon-α , interleukin-2 , interferon-β , lithium , amiodarone , tyrosine kinase inhibitors (eg, sunitinib , sorafenib , imatinib), immune checkpoint inhibitors (eg, ipilimumab , nivolumab),

		pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, avelumab, durvalumab)
	Effect of thyroid function on drug effects	
Anticoagulation	Lower doses of warfarin required in hyperthyroidism, higher doses in hypothyroidism	
Glucose control	Increased hepatic glucose production and glucose intolerance in hyperthyroidism; impaired insulin action and glucose disposal in hypothyroidism	
Cardiac drugs	Higher doses of digoxin required in hyperthyroidism; lower doses in hypothyroidism	
Sedatives; analgesics	Increased sedative and respiratory depressant effects from sedatives and opioids in hypothyroidism; converse in hyperthyroidism	

T3 و T4، تم تصوير نموذج لتأثير هرمون الغدة الدرقية في الشكل 38-4، والذي يوضح الأشكال الحرة لهرمونات الغدة الدرقية المنفصلة عن بروتينات ربط الغدة الدرقية، والتي تدخل الخلية عن طريق الناقلات النشطة (على سبيل المثال، ناقل أحادي يمكن أن تؤدي طفرات الناقل إلى متلازمة [OATP1C1] والبولي ببتيد الناقل للأنيون العضوي MCT10، MCT8] الكربوكسيل 8 (Allan) في المصل T4 سريرية تتمثل في التخلف العقلي، واعتلال عضلي، وانخفاض مستويات بيروتين مستقبل الغدة الدرقية T3 إلى النواة، حيث يرتبط T3 ويدخل، بواسطة 5 T3 إلى T4 داخل الخلية، يتم تحويل تشمل هذه العائلة أيضًا مستقبلات الهرمونات الستيرويدية ومستقبلات). cerb oncogene المحدد، وهو عضو في عائلة T3 قد تكون التركيزات المختلفة للمستقبلات في الأنسجة المختلفة (على α و β ، في شكلين T3 يوجد مستقبل (D و A الفيتامينات على هذه الأنسجة. وقد ارتبطت T3 في الكبد) مسؤولة عن الاختلافات في تأثير β في الدماغ ومستقبلات α سبيل المثال، مستقبلات بمقاومة هرمون الغدة الدرقية بشكل عام. قد يتداخل تدخين السجائر والعوامل البيئية (على β و α الطفرات في كل من الجينات سبيل المثال، ثنائي الفينيل متعدد الكلور) أيضًا مع عمل المستقبل.

غير المرتبط بعنصر استجابة هرمون الغدة T3 (أ) المرحلة غير النشطة - يعمل ثنائي مستقبل T3 مع مستقبل T3 نموذج لتفاعل مرتبطين بروتينات T4 و T3 جنبًا إلى جنب مع مثبطات النواة ككابت لنسخ الجينات. (ب) المرحلة النشطة - يدور (TRE) الدرقية T3 إلى T4 يتم نقل الهرمونات الحرة إلى الخلية بواسطة نظام نقل محدد. داخل السيتوبلازم، يتم تحويل (TBPs) ربط الغدة الدرقية (TR) إلى النواة. هناك يرتبط بمجال ربط الربيطة لمونومر مستقبل الغدة الدرقية T3 ؛ ثم ينتقل (5'DI) بواسطة 5 وإزاحة مثبطات النواة، وربط TRE، على (RXR) X وتكوين ثنائي غير متماثل مع مستقبل الريتينويد TR يعزز هذا تعطيل ثنائي المتماثل نسخ الجينات، مما يؤدي إلى تغيير في تخليق البروتين والنمط الظاهري TR coactivator المنشطات المساعدة. ينشط مجمع مجال ربط ربيطة مستقبل، RXRLBD؛ T3 مستقبل DNA مجال ربط، TRDBD؛ T3 مجال ربط ربيطة مستقبل، TRLBD. الخلوي Lthyroxine، رباعي يودوثيرونين، T4 ثلاثي يودوثيرونين؛ T3؛ X مستقبل الريتينويد DNA مجال ربط، RXRDBD؛ X الريتينويد

(Gardner DG، Shoback D: أعيد إنتاجه بإذن من)

(Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 8th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2007.)

يبدو أن معظم تأثيرات الغدة الدرقية على العمليات الأيضية تتم بواسطة تنشيط المستقبلات النووية التي تؤدي إلى زيادة تكوين وهذا يتفق مع الملاحظة التي تفيد $Na^+/K^+ATPase$ الحمض النووي الريبي وتخليق البروتين اللاحق، على سبيل المثال، زيادة تكوين بأن عمل الغدة الدرقية يكون واضحًا في الجسم الحي بعد تأخر زمني يصل إلى ساعات أو أيام بعد تناولها

توجد أعداد كبيرة من مستقبلات هرمون الغدة الدرقية في الأنسجة الأكثر استجابة للهرمون (الغدة النخامية والكبد والكلى والقلب والعضلات الهيكلية والرئة والأمعاء)، بينما توجد مواقع قليلة للمستقبلات في الأنسجة غير المستجيبة للهرمون (الطحال والخصيتين)، على عدد متوسط من المستقبلات. وتوافقًا مع كفاءتها البيولوجية، T_3 يحتوي الدماغ، الذي يفترق إلى الاستجابة الابتنائية لهرمون وفي ظل بعض الظروف، قد يتغير عدد T_3 أقل بنحو 10 مرات من تقاربه لهرمون T_4 فإن تقارب موقع المستقبل لهرمون T_3 الدائر ومستقبلات T_3 المستقبلات النووية للحفاظ على توازن الجسم. على سبيل المثال، يؤدي الجوع إلى خفض كل من هرمون T_3 الخلوية.

تأثيرات هرمونات الغدة الدرقية

الهرمونات الدرقية مسؤولة عن النمو الأمثل، والتطور، والوظيفة، والحفاظ على جميع أنسجة الجسم. تؤدي الكميات الزائدة أو غير الكافية إلى ظهور علامات وأعراض فرط نشاط الغدة الدرقية أو قصور الغدة الدرقية على التوالي (الجدول 4-38). ونظرًا لأن هرموني متشابهان نوعيًا، فيمكن اعتبارهما هرمونًا واحدًا في المناقشة التالية T_3 و T_4

الجدول 4-38

مظاهر فرط نشاط الغدة الدرقية وقصور الغدة الدرقية

System	Thyrotoxicosis	Hypothyroidism
Skin and appendages	Warm, moist skin; sweating; heat intolerance; fine, thin hair; Plummer's nails; pretibial dermopathy (Graves disease)	Pale, cool, puffy, yellowish skin, face, and hands; dry and brittle hair; brittle nails
Eyes, face	Retraction of upper lid with wide stare; periorbital edema; exophthalmos; diplopia (Graves disease)	Drooping of eyelids; periorbital edema; loss of temporal aspects of eyebrows; puffy, nonpitting facies; large tongue, hoarseness
Cardiovascular system	Decreased peripheral vascular resistance; increased heart rate, stroke volume, cardiac output, pulse pressure; high-output heart failure; increased inotropic and chronotropic effects; arrhythmias; angina	Increased peripheral vascular resistance; decreased heart rate, stroke volume, cardiac output, pulse pressure; low-output heart failure; ECG: bradycardia, prolonged PR interval, flat T wave, low voltage; pericardial effusion
Respiratory system	Dyspnea; hypoventilation; decreased vital capacity	Pleural effusions; hypoventilation and CO ₂ retention; sleep apnea
Gastrointestinal system	Increased appetite; increased frequency of bowel movements; hypoproteinemia	Decreased appetite; decreased frequency of bowel movements, constipation; ascites
Central nervous system	Nervousness; hyperkinesia; emotional lability, agitation	Lethargy/fatigue; general slowing of mental processes; neuropathies; weakness and muscle cramps
Musculoskeletal system	Weakness and muscle fatigue; increased deep tendon reflexes; tremors; hypercalcemia; osteoporosis	Stiffness and muscle fatigue; carpal tunnel syndrome; decreased deep tendon reflexes; increased alkaline phosphatase, LDH, AST
Renal system	Mild polyuria; increased renal blood flow; increased glomerular filtration rate	Impaired water excretion; decreased renal blood flow; decreased glomerular filtration rate
Hematopoietic system	Increased erythropoiesis; anemia ⁵⁰	Decreased erythropoiesis; anemia ¹

Reproductive system	Menstrual irregularities; amenorrhea; infertility; increased gonadal steroid metabolism	Menorrhagia; infertility; decreased libido; impotence; oligospermia; decreased gonadal steroid metabolism
Metabolic system	Increased basal metabolic rate; negative nitrogen balance; hyperglycemia; increased free fatty acids; decreased total cholesterol and triglycerides; increased hormone degradation; increased requirements for fat- and watersoluble vitamins ; increased drug metabolism; decreased warfarin requirement	Decreased basal metabolic rate; slight positive nitrogen balance; delayed degradation of insulin with increased sensitivity; increased total cholesterol and triglycerides; hyponatremia; decreased hormone degradation; decreased requirements for fat- and watersoluble vitamins ; decreased drug metabolism; increased warfarin requirement

كما تعمل على تعزيز إفراز هرمون النمو وفعاليتها. ويؤدي نقص إفراز الغدة الدرقية في وقت مبكر من الحياة إلى التخلف العقلي غير القابل للعكس والقزامة - وهي سمة مميزة للقزامة الخلقية

إن التأثيرات على النمو وتكوين السعرات الحرارية مصحوبة بتأثير شامل على عملية التمثيل الغذائي للأدوية والكربوهيدرات والدهون والبروتينات والفيتامينات. وتعتمد العديد من هذه التغيرات على نشاط الهرمونات الأخرى أو تتعدل به. وعلى العكس من ذلك، فإن معدلات إفراز وتحلل جميع الهرمونات الأخرى تقريبًا، بما في ذلك الكاتيكولامينات والكورتيزول والإستروجينات والتستوستيرون والأندولين، تتأثر بحالة الغدة الدرقية

تشبه العديد من مظاهر فرط نشاط الغدة الدرقية فرط نشاط الجهاز العصبي الودي (خاصة في الجهاز القلبي الوعائي)، على الرغم من عدم زيادة مستويات الكاتيكولامينات. تم العثور على تغييرات في نشاط أدينيلات سيكليز المحفزة بالكاتيكولامينات كما تم قياسها مع التغيرات في نشاط الغدة الدرقية. يزيد هرمون الغدة الدرقية من أعداد مستقبلات بيتا ويعزز تضخيم إشارة CAMP بواسطة مستقبلات بيتا. تشمل الأعراض السريرية الأخرى التي تذكرنا بنشاط الأدرينالين المفرط (والتي يتم تخفيفها جزئيًا عن طريق مضادات مستقبلات الأدرينالين) تأخر الجفن وانكماشه، والرعدة، والتعرق المفرط، والقلق، والعصبية. تظهر المجموعة المعاكسة من التأثيرات في قصور الغدة الدرقية (انظر الجدول 4-38)

مستحضرات الغدة الدرقية

راجع قسم المستحضرات المتوفرة في نهاية هذا الفصل للحصول على قائمة بالمستحضرات المتوفرة. قد تكون هذه المستحضرات صناعية (ليفوثيرونكسين، ليوثيرونين، ليوتريكس) أو من أصل حيواني (الدرقية المجففة)

لا تعتبر هرمونات الغدة الدرقية فعالة وقد تكون ضارة في علاج السمنة أو النزيف المهبطي غير الطبيعي أو الاكتئاب إذا كانت مستويات مع مضادات الاكتئاب بعض الفوائد الواعدة لعلاج الاكتئاب فقط T3 هرمون الغدة الدرقية طبيعية. أظهرت مراجعة تناول هرمون عند دمج مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، ولكن هناك حاجة إلى مزيد من التأكيد على الاستخدام الأمثل له

المستحضر المفضل لعلاج استبدال الغدة الدرقية وقمعها بسبب ثباته وتوحيد محتواه (T4) يعتبر الليفوثيرونكسين الاصطناعي وتكلفته المنخفضة وخلوه من البروتينات الغريبة المسببة للحساسية وسهولة قياس مستويات المصل في المختبر ونصف عمره العامة فعالية T4 الطويل (7 أيام) مما يسمح بإعطائه مرة واحدة يوميًا إلى أسبوعيًا والسلامة على المدى الطويل. توفر مستحضرات مماثلة وهي أكثر فعالية من حيث التكلفة من المستحضرات ذات العلامات التجارية. على الرغم من أن البعض يوصون بأن يظل ثابت بين إعادة التعبئة لتجنب التغيرات في التوافر البيولوجي، إلا أن دراسة حديثة بين المستحضرات T4 المرضى على مستحضر العامة من قبل إدارة الغذاء والدواء مع توقع T4 العامة وجدت خلاف ذلك. بالإضافة إلى ذلك، تمت الموافقة على مستحضرات (Tirosint، إمكانية استبدالها. بالمقارنة مع تركيبة الأقراص، فإن كبسولة الجل الناعمة ذات العلامة التجارية والمحلول توفر ذوبانًا أسرع وأكثر اكتمالًا؛ وتوفر توافرًا بيولوجيًا بنسبة 98٪؛ وتتأثر بدرجة حموضة المعدة أو القهوة بشكل أقل؛ (TirosintSOL)

أقل. وفقًا لإرشادات جمعية الغدة الدرقية الأمريكية، يمكن أخذ هذه التركيبات الأحدث في الاعتبار لدى TSH وتنتج مستويات الأشخاص الذين يعانون من حساسية تجاه مكونات الأقراص

أقوى بثلاث إلى أربع مرات من الليفوثيروكسين، إلا أنه لا يُنصح به عمومًا للعلاج التعويضي (T3) على الرغم من أن الليوثيرونين الروتيني بسبب عمر النصف الأقصر (24 ساعة)، مما يستلزم جرعات يومية متعددة، وصعوبة مراقبة كفاية استبداله من خلال بواسطة إنزيمات ديوديناز التي تنتج كلا T3 داخل الخلايا إلى T4 الاختبارات المعملية التقليدية. بالإضافة إلى ذلك، يتم تحويل D2 ضروريًا عادةً. ومع ذلك، تشير الأدلة الناشئة إلى أن العيوب الجينية/تعدد الأشكال في إنزيمات T3 الهرموني بحيث لا يكون إعطاء وحده، مما يؤدي إلى استمرار T4 على T3 في بعض مرضى قصور الغدة الدرقية تنتج مستويات غير كافية من (Thr92AlaDIO2) بحذر في الأشخاص المصابين بأمراض القلب بسبب خطر السمية القلبية من الارتفاعات T3 أعراض قصور الغدة الدرقية. استخدم قصير المدى أو دمج مع الليفوثيروكسين في أولئك الذين TSH لقمع T3 القصوى. من الأفضل الاحتفاظ بـ T3 الكبيرة في مستويات وحده T4 يعانون من عدم استجابة مؤكدة لـ

مقابل المستحضرات الاصطناعية بسبب عيوب مستضدات البروتين (DTE) لا يوجد مبرر لاستخدام هرمون الغدة الدرقية المجفف وعدم استقرار المنتج وتركيزات الهرمون المتغيرة والإشراف المحدود من قبل إدارة الغذاء والدواء وصعوبة المراقبة المعملية على الرغم القصوى السامة. ومع T3 في المصل أعلى بكثير، واحتمالية مستويات T3 / T4 إلى نسبة DTE من تكلفته المنخفضة. يؤدي علاج T3، أو T4 أو Armour DTE ذلك، وجدت دراسة عشوائية مزدوجة التعمية عدم وجود فرق في مستويات الهرمونات المحققة بين T4 أو T4 بدلاً من DTE وبالمثل، وجدت دراسة كبيرة أخرى أيضًا أن المرضى كانوا أكثر رضا عن T3. حيث فضل بعض المرضى الموجودة في بعض مستخلصات الغدة الدرقية إلى ارتفاعات كبيرة وسامة في T3 قد تؤدي الكميات الكبيرة من T3. بالإضافة إلى لم يتم تحديد الجرعات المتساوية الفعالة بالضبط. التكافؤات التقريبية المقترحة بين المستحضرات هي 60 مجم من T3 مستويات الغدة الدرقية المجففة (حبة واحدة) إلى 80-100 ميكروجرام من الليفوثيروكسين، و375 ميكروجرام من الليوثيرونين. يجب إعادة معايرة أي تحويلات للجرعة بناءً على الاستجابة المعملية والسريية بالإضافة إلى T4 أو الغدة الدرقية المجففة، أو تركيبة الجرعة الثابتة الأكثر تكلفة من T3، يتوفر بيان إجماع يقدم إرشادات حول إضافة علاج T3 (Liotrix).

تبلغ مدة صلاحية مستحضرات الهرمونات الصناعية حوالي عامين، وخاصة إذا تم تخزينها في زجاجات داكنة لتقليل إزالة اليود التلقائية. لا يُعرف على وجه اليقين مدة صلاحية الغدة الدرقية المجففة، ولكن يتم الحفاظ على فعاليتها بشكل أفضل إذا تم حفظها جافة.

ANTITHYROID AGENTS

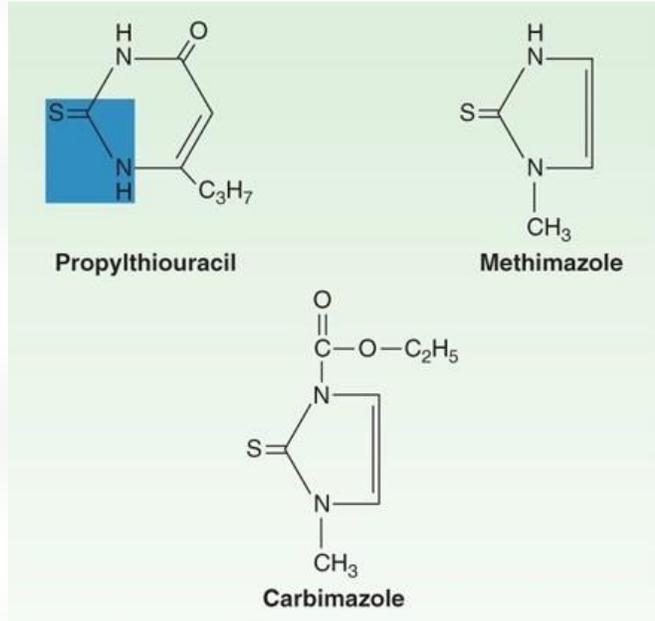
يتم تقليل نشاط الغدة الدرقية وتأثيرات الهرمونات من خلال عوامل تتداخل مع إنتاج هرمونات الغدة الدرقية، أو تعدل استجابة الأنسجة لهرمونات الغدة الدرقية، أو تسبب تدمير الغدد عن طريق الإشعاع أو الجراحة. المواد المسببة لتضخم الغدة الدرقية هي والذي بدوره يؤدي إلى تضخم الغدد، TSH إلى مستويات أقل من الطبيعي وبالتالي تزيد من هرمون T4 و T3 عوامل تقمع إفراز هرموني (تضخم الغدة الدرقية). تشمل المركبات المضادة للغدة الدرقية المستخدمة سريريًا الثيوأميدات واليوديدات واليود المشع.

THIOAMIDES

إن مركبي الثيواميد ميثيمازول وبروبيل ثيوراسيل من العقاقير الرئيسية المستخدمة في علاج فرط نشاط الغدة الدرقية. وفي المملكة المتحدة، يستخدم الكارببمازول على نطاق واسع، والذي يتحول إلى ميثيمازول في الجسم الحي. والميثيمازول أقوى بنحو 10 مرات، من بروبييل ثيوراسيل، وهو العقار المفضل للبالغين والأطفال. ونظراً لوجود تحذير على العلبة السوداء حول التهاب الكبد الشديد فيجب الاحتفاظ ببروبيل ثيوراسيل للاستخدام فقط خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل، وفي حالة عاصفة الغدة الدرقية، وفي أولئك الذين يعانون من ردود فعل سلبية تجاه ميثيمازول (وليس نقص الكريات البيض أو التهاب الكبد). وتظهر التركيبات الكيميائية لهذه المركبات في الشكل 5-38. وتعتبر مجموعة ثيوكارباميد ضرورية للنشاط المضاد للغدة الدرقية

الشكل 5-38

بنية الثيوأميدات. مجموعة الثيوكارباميد مظلمة بالألوان



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

حركية الدواء

يتم امتصاص الميثيمازول بالكامل ولكن بمعدلات متفاوتة. يتم تركيزه بسهولة بواسطة الغدة الدرقية وله حجم توزيع مماثل لحجم توزيع بروبييل ثيوراسيل. يكون الإخراج أبطأ من بروبييل ثيوراسيل؛ حيث يتم استرداد 65-70% من الجرعة في البول في غضون 48 ساعة.

على النقيض من ذلك، يتم امتصاص بروبييل ثيوراسيل بسرعة، حيث يصل إلى مستويات الذروة في المصل بعد ساعة واحدة. قد يكون التوافر البيولوجي بنسبة 50-80% بسبب الامتصاص غير الكامل أو تأثير المرور الأول الكبير في الكبد. يقترب حجم التوزيع من إجمالي مياه الجسم مع التراكم في الغدة الدرقية. يتم إفراز غالبية بروبييل ثيوراسيل في غضون 24 ساعة عن طريق الكلى على شكل جلوكورونيد غير نشط.

إن عمر النصف القصير في البلازما لهذه العوامل (15 ساعة لبروبييل ثيوراسيل و6 ساعات للميثيمازول) لا يؤثر إلا قليلاً على مدة التأثير المضاد للغدة الدرقية أو فترة الجرعات لأن كلا العاملين يتركزان في الغدة الدرقية. بالنسبة لبروبييل ثيوراسيل، فإن إعطاء الدواء كل 6-8 ساعات أمر معقول حيث أن جرعة واحدة 100 مجم يمكن أن تمنع تكوين اليود بنسبة 60% لمدة 7 ساعات. جرعة واحدة 30 مجم

من ميثيمازول تمارس تأثيرًا مضافًا للغدة الدرقية لأكثر من 24 ساعة، لذلك فإن جرعة يومية واحدة فعالة في علاج فرط نشاط الغدة الدرقية الخفيف إلى الشديد.

يعبر كل من الثيومايدين حاجز المشيمة إلى الغدة الدرقية للجنين، لذا يلزم توخي الحذر عند استخدام هذه الأدوية أثناء الحمل. تصنف (انظر الفصل 59) بسبب خطر قصور الغدة الدرقية للجنين. يفضل استخدام D إدارة الغذاء والدواء كلا الثيومايدين ضمن فئة الحمل بروبييل ثيوراسيل خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل لأنه يرتبط بالبروتين بشكل أقوى، وبالتالي، يعبر المشيمة بسهولة أقل. بالإضافة إلى ذلك، ارتبط الميثيمازول، وإن كان نادرًا، بالتشوهات الخلقية. تعتبر التركيزات المنخفضة لكلا الثيومايدين الموجودة في حليب الثدي آمنة للاستخدام في الرضيع.

الديناميكية الدوائية

تعمل الثيومايديات من خلال آليات متعددة. والعمل الرئيسي هو منع تخليق الهرمونات عن طريق تثبيط التفاعلات المحفزة بواسطة بيروكسيداز الغدة الدرقية ومنع تنظيم اليود. بالإضافة إلى ذلك، فإنها تمنع اقتران اليودوتيروسينات. وهي لا تمنع امتصاص الغدة (انظر الشكل 38-1). نظرًا لأن التخليق T3 و T4 لليوديد. كما يثبط بروبييل ثيوراسيل، ولكن ليس الميثيمازول، إزالة اليود الطرفية من T4. وليس إطلاق الهرمونات هو المتأثر، فإن بداية تأثير هذه العوامل تكون بطيئة، وغالبًا ما تتطلب 3-4 أسابيع قبل استنفاد مخزون

سمية

تحدث التفاعلات العكسية للثيومايديات في 3-12% من المرضى الذين عولجوا. تحدث معظم التفاعلات في وقت مبكر، وخاصة الغثيان واضطرابات الجهاز الهضمي. قد يحدث تغير في حاسة التذوق أو الشم مع الميثيمازول. التأثير العكسي الأكثر شيوعًا هو الطفح الجلدي الحطاطي البقي (4-6%)، والذي يصاحبه أحيانًا علامات جهازية مثل الحمى. تشمل التأثيرات العكسية النادرة طفح جلدي، شروي، والتهاب الأوعية الدموية، وتفاعل يشبه الذئبة، وتضخم الغدد الليمفاوية، ونقص البروثرومبين، والتهاب الجلد التقشري والتهاب المصلية المتعدد، وآلام المفاصل الحادة. تم الإبلاغ عن زيادة خطر الإصابة بالتهاب الكبد الشديد، والذي قد يؤدي إلى الوفاة أحيانًا، مع بروبييل ثيوراسيل (تحذير الصندوق الأسود)، لذلك يجب تجنبه عند الأطفال والبالغين ما لم تتوفر خيارات أخرى اليرقان الصفراوي أكثر شيوعًا مع الميثيمازول من بروبييل ثيوراسيل. يمكن أن تحدث أيضًا ارتفاعات بدون أعراض في مستويات الترانساميناز.

إن المضاعفات الأكثر خطورة هي ندرة الكريات البيضاء (عدد الكريات البيضاء أقل من 500 خلية/مليمتري مكعب)، وهي تفاعلات عكسية نادرة ولكنها قد تكون مميتة. تحدث هذه التفاعلات في 01-05% من المرضى الذين يتناولون الثيومايديات، ولكن يبدو أن الخطر يزداد لدى المرضى الأكبر سنًا وعادةً خلال أول 90 يومًا لدى أولئك الذين يتلقون أكثر من 40 مجم/يوم من الميثيمازول. وعادةً ما يكون التفاعل عكسيًا بسرعة عند التوقف عن تناول الدواء، ولكن قد يكون العلاج بالمضادات الحيوية واسعة النطاق ضروريًا لمضاعفة العدوى. قد تعمل العوامل المحفزة للمستعمرات (مثل عامل تحفيز مستعمرات الخلايا المحببة؛ انظر الفصل 33) على

تسريع تعافي الكريات البيضاء. تبلغ الحساسية المتبادلة بين بروبيول ثيوراسيل والميثيمازول حوالي 50%؛ لذلك، يجب تجنب تبديل الأدوية لدى المرضى الذين يعانون من تفاعلات شديدة.

ANION INHIBITORS

أن تمنع امتصاص الغدة (-SCN) والثيوسيانات (-TcO4) والبيرتكنينات (-ClO4) يمكن للأنيونات أحادية التكافؤ مثل البيركلورات لليوديد من خلال التثبيط التنافسي لآلية نقل اليوديد. ونظرًا لأن هذه التأثيرات يتم التغلب عليها بجرعات كبيرة من اليوديدات، فإن فعاليتها غير متوقعة إلى حد ما.

في المرضى الذين يعانون من فرط نشاط -I الاستخدام السريري الرئيسي لبيركلورات البوتاسيوم هو منع إعادة امتصاص الغدة الدرقية لـ الغدة الدرقية الناجم عن اليوديد (على سبيل المثال، فرط نشاط الغدة الدرقية الناجم عن الأميودارون). ومع ذلك، نادرًا ما يتم استخدام بيركلورات البوتاسيوم سريريًا بسبب خطر الإصابة بفقر الدم اللاتنسجي.

IODIDES

قبل إدخال الثيوأמידات في أربعينيات القرن العشرين، كانت اليوديدات هي العوامل الرئيسية المضادة للغدة الدرقية؛ أما اليوم، نادرًا ما تستخدم بمفردها.

الديناميكية الدوائية

لليوديدات عدة تأثيرات على الغدة الدرقية. فهي تمنع تنظيم وإطلاق الهرمونات، وتقلل من حجم الغدة المتضخمة والأوعية الدموية فيها. وفي الأفراد المعرضين للإصابة، يمكن لليوديدات أن تسبب فرط نشاط الغدة الدرقية (ظاهرة جودباسدو) أو تتسبب في قصور الغدة الدرقية.

في الجرعات الدوائية (<6 ملغ/يوم)، فإن التأثير الرئيسي لليوديدات هو تثبيط إطلاق الهرمون، ربما من خلال تثبيط تحلل بروتينات الثيروجلوبولين. يحدث تحسن في أعراض تسمم الغدة الدرقية بسرعة - في غضون 2-7 أيام - ومن هنا تأتي قيمة العلاج باليوديد في عاصفة الغدة الدرقية. بالإضافة إلى ذلك، تعمل اليوديدات على تقليل الأوعية الدموية وحجم وهشاشة الغدة المفرطة التنسج، مما يجعل الأدوية قيمة كتحضير قبل الجراحة.

الاستخدام السريري لليوديد

تشمل عيوب العلاج باليوديد زيادة مخزون اليود داخل الغدد، مما قد يؤخر بدء العلاج بالثيوأמיד أو يمنع استخدام العلاج باليود المشع لعدة أسابيع بعد ذلك. لذلك، تجنب اليوديد إذا كان العلاج باليود المشع يبدو محتملاً ولا تتناوله إلا بعد بدء العلاج

باليوأميد. إذا تم إعطاء اليوديد بمفرده، يمكن للغدة أن تهرب من كتلة اليوديد في غضون 2-8 أسابيع، مما يتسبب في تفاقم شديد لتسمم الغدة الدرقية في الغدة الغنية باليود. تجنب الاستخدام المزمّن لليوديد أثناء الحمل بسبب مرور المشيمة وخطر تضخم الغدة الدرقية لدى الجنين. في حالات الطوارئ الإشعاعية التي تنطوي على إطلاق نظائر اليود المشعة، يمكن أن تحمي تأثيرات يوديد البوتاسيوم التي تحجب الغدة الدرقية الغدة من التلف اللاحق إذا تم إعطاؤها قبل التعرض للإشعاع.

سمية

الآثار الجانبية لليود (التسمم باليود) نادرة وفي أغلب الحالات يمكن عكسها عند التوقف عن تناول الدواء. وتشمل هذه الآثار الجانبية طفحًا يشبه حب الشباب (يشبه التسمم باليود)، وتورم الغدد اللعابية، وتقرحات الغشاء المخاطي، والتهاب الملتحمة، وسيلان الأنف، وحمى الدواء، والطعم المعدني، واضطرابات النزيف، ونادرًا ما تحدث تفاعلات تأقية

RADIOACTIVE IODINE

اليود 131 هو النظير الوحيد المستخدم لعلاج تسمم الغدة الدرقية. (يتم استخدام نظائر أخرى للتشخيص). يتم إعطاؤه عن طريق الفم في محلول على هيئة صوديوم اليود 131، ويتم امتصاصه بسرعة، وتركيزه بواسطة الغدة الدرقية، ودمجه في بصيلات التخزين يعتمد تأثيره العلاجي على انبعاث أشعة بيتا بنصف عمر فعال يبلغ 5 أيام ونطاق اختراق يتراوح بين 400-2000 ميكرومتر. في غضون أسابيع قليلة بعد الإعطاء، يتضح تدمير أنسجة الغدة الدرقية من خلال تورم الظهارة ونخرها، وتمزق الجريبات، والوذمة، وتسلس الكريات البيضاء. تشمل مزايا اليود المشع الإدارة السهلة، والفعالية، والتكلفة المنخفضة، وغياب الألم. لم تتحقق المخاوف من الضرر الجيني الناجم عن الإشعاع، وسرطان الدم، والأورام الخبيثة بعد أكثر من 50 عامًا من الخبرة السريرية في علاج فرط نشاط الغدة الدرقية باليود المشع. تجنب اليود المشع عند النساء الحوامل أو المرضعات، لأنه يعبر المشيمة ليهدم الغدة الدرقية للجنين، ويتم إفرازه في حليب الثدي.

ADRENOCEPTOR-BLOCKING AGENTS

تعتبر حاصرات بيتا التي لا تحتوي على نشاط محاي للودي (مثل ميتوبرولول وبروبرانولول وأتينولول) من المكملات العلاجية الفعالة في علاج فرط نشاط الغدة الدرقية لأن العديد من هذه الأعراض تحاكي الأعراض المرتبطة بالتحفيز الودي. كان بروبيرانولول هو حاصرات بيتا الأكثر دراسة واستخدامًا في علاج فرط نشاط الغدة الدرقية. تسبب حاصرات بيتا تحسنًا سريريًا في أعراض فرط نشاط الغدة الدرقية ولكنها لا تغير عادةً مستويات هرمون الغدة الدرقية. قد يؤدي بروبيرانولول بجرعات تزيد عن 160 مجم/يوم أيضًا إلى خفض مستويات هرمون الغدة الدرقية بنحو 20% عن طريق تثبيط التحويل الطرفي لهرمون الغدة الدرقية T4 إلى هرمون الغدة T3.

CLINICAL PHARMACOLOGY OF THYROID & ANTITHYROID DRUGS

HYPOTHYROIDISM

قصور الغدة الدرقية هو متلازمة ناتجة عن نقص هرمونات الغدة الدرقية وتباطؤ قابل للعكس في جميع وظائف الجسم (انظر الجدول 38-4). في الرضع والأطفال، يحدث تأخر ملحوظ في النمو والتطور مما يؤدي إلى التقزم والتخلف العقلي غير القابل للعكس.

تم تليخيص مسببات قصور الغدة الدرقية وتطورها في الجدول 5-38. يمكن أن يحدث قصور الغدة الدرقية مع أو بدون تضخم الغدة الدرقية (تضخم الغدة الدرقية). يمكن تأكيد التشخيص المخبري لقصور الغدة الدرقية لدى البالغين بسهولة من خلال نتائج انخفاض في المصل (انظر الجدول 2-38) TSH هرمون الثيروكسين الحر وارتفاع مستويات هرمون

الجدول 5-38

الأسباب والعوامل المسببة لقصور الغدة الدرقية

Cause	Pathogenesis	Goiter	Degree of Hypothyroidism
Hashimoto thyroiditis	Autoimmune destruction of thyroid	Present early, absent later	Mild to severe
Drug-induced ¹	Blocked hormone formation ²	Present	Mild to moderate
Dyshormonogenesis	Impaired synthesis of T ₄ due to enzyme deficiency	Present	Mild to severe
Radiation, ¹³¹ I, X-ray, thyroidectomy	Destruction or removal of gland	Absent	Severe
Congenital (cretinism)	Athyreosis or ectopic thyroid, iodine deficiency; TSH receptorblocking antibodies	Absent or present	Severe
Secondary (TSH deficit)	Pituitary or hypothalamic disease	Absent	Mild

،البوديدات، والليثيوم، والفلورايد، والثيوأميدات، وحمض أمينوساليسيليك، وفينيل بيوتازون، وأمبودارون، وبيركورات1
 .وايثيوناميد، وثيوسيانات، والسيتوكينات (الإنترفرونات، والإنترلوكينات)، والبيكساروتين، ومثبطات التيروزين كيناز، وما إلى ذلك
 .انظر الجدول 3-38

انظر الجدول 3-38 لمعرفة الأمراض المحددة2

السبب الأكثر شيوعًا لقصور الغدة الدرقية في الولايات المتحدة في هذا الوقت هو على الأرجح التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو، وهو
 اضطراب مناعي يصيب الأفراد الذين لديهم استعداد وراثي. في هذه الحالة، هناك دليل على المناعة الخلطية في وجود أجسام مضادة
 للغدة الدرقية وتحسس الخلايا الليمفاوية لمستضدات الغدة الدرقية. يمكن أن تتسبب الطفرات الجينية كما ناقشنا سابقًا وبعض
 الأدوية أيضًا في قصور الغدة الدرقية (انظر الجدول 3-38)

إدارة قصور الغدة الدرقية

باستثناء قصور الغدة الدرقية الناجم عن تناول العقاقير، والذي يتم التعامل معه في بعض الحالات عن طريق إزالة العامل المسبب
 ببساطة، فإن الاستراتيجية العامة للعلاج بالاستبدال مناسبة. المستحضر الأكثر إرضاءً هو الليفوثيروكسين، والذي يتم إعطاؤه إما
 كمستحضر ذي علامة تجارية أو مستحضر عام أقل تكلفة. لم يرتبط التبديل بين ثلاثة أدوية عامة في قاعدة بيانات كبيرة للمطالبات
 لدى الأشخاص الذين يعانون من وظيفة الغدة الدرقية المتبقية بتغييرات سريرية مهمة في مستوى هرمون الغدة الدرقية. وقد وثقت
 تجارب متعددة أن تركيبة الليفوثيروكسين بالإضافة إلى الليوثيرونين ليست أفضل من الليفوثيروكسين وحده، على الرغم من أن بعض
 المرضى يظلون يعانون من الأعراض عند تناول الثيروكسين وحده. قد تكون الاختلافات الجينية في ديوديناز أو ناقلات الهرمونات
 مسؤولة عن بعض هذا الافتقار إلى الفعالية

T4 هناك بعض التباين في امتصاص الثيروكسين؛ كما تختلف الجرعة أيضًا حسب العمر والوزن. يحتاج الرضع والأطفال إلى المزيد من
 لكل كيلوغرام من وزن الجسم مقارنةً بالبالغين. الجرعة المتوسطة للرضيع الذي يتراوح عمره بين 1 و6 أشهر هي 10-15
 ميكروجرام/كجم يوميًا، بينما تبلغ الجرعة المتوسطة للبالغين حوالي 17 ميكروجرام/كجم يوميًا (08 ميكروجرام/رطل يوميًا) أو 125
 ميكروجرام/يوم. قد يحتاج كبار السن (>65 عامًا) إلى كمية أقل من الثيروكسين (16 ميكروجرام/كجم أو 07 ميكروجرام/رطل يوميًا)
 ،للاستبدال مع انخفاض كتلة الجسم. في المرضى الذين يحتاجون إلى علاج قمعي بعد استئصال الغدة الدرقية لسرطان الغدة الدرقية
 ميكروجرام/كجم أو 1 ميكروجرام/رطل. وقد تم الإبلاغ أيضًا عن متطلبات أعلى لهرمون T4 22 تكون الجرعة اليومية المتوسطة من
 ،الثيروكسين لدى الأشخاص الذين خضعوا لجراحة السمنة والذين يعانون من اضطرابات سوء الامتصاص الأخرى (على سبيل المثال
 التهاب المعدة الضموري، والتهاب المعدة بسبب الجرثومة الملوية البوابية، ومرض الاضطرابات الهضمية، وعدم تحمل اللاكتوز)؛
 .ويمكن تقليل جرعات الثيروكسين بعد علاج هذه الاضطرابات

نظرًا لأن التفاعلات مع بعض الأطعمة (مثل النخالة وفول الصويا والقهوة) والأدوية (انظر الجدول 38-3) يمكن أن تضعف امتصاصه، يتم إعطاء الثيروكسين بشكل مثالي على معدة فارغة (مثل 30-60 دقيقة قبل الوجبات، أو 4 ساعات بعد الوجبات، أو قبل ضمن النطاق العلاجي من 05 إلى 25 مل وحدة دولية / لتر. يسمح عمر النصف الطويل البالغ 7 أيام بتناول TSH النوم) للحفاظ على في المصل والثيروكسين الحر TSH الجرعة مرة واحدة يوميًا. يحتاج الأطفال إلى مراقبة النمو والتطور الطبيعي. قم بقياس مستويات قبل أي تغييرات في الجرعة لتجنب التغيرات المؤقتة في المصل. لا يتم الوصول إلى مستويات الثيروكسين الثابتة في مجرى الدم حتى 6-8 أسابيع بعد جرعة ثابتة من الثيروكسين. وبالتالي، يجب تعديل تغييرات الجرعة ببطء 8

في المرضى الأصغر سنًا أو أولئك الذين يعانون من مرض خفيف جدًا، يمكن البدء في العلاج التعويضي الكامل على الفور. في المرضى الأكبر سنًا (>50 عامًا) الذين لا يعانون من أمراض القلب، يمكن البدء في تناول الليفوثيروكسين بجرعة 50 ميكروجرام / يوم. في حالات قصور الغدة الدرقية المزمن وفي المرضى الأكبر سنًا الذين يعانون من أمراض القلب الكامنة، من الضروري البدء بجرعات أصغر من الليفوثيروكسين، 125-25 ميكروجرام / يوم لمدة أسبوعين، قبل الزيادة بمقدار 125-25 ميكروجرام / يوم كل أسبوعين حتى يحدث قصور الغدة الدرقية أو سمية الدواء. في مرضى القلب، يكون القلب حساسًا جدًا لمستوى الثيروكسين الدائر، وإذا تطور الذبحة الصدرية أو عدم انتظام ضربات القلب، فمن الضروري إيقاف جرعة الثيروكسين أو تقليلها على الفور

ترتبط سمية الثيروكسين بمستوى الهرمون. في الأطفال، قد تكون الأرق، وتسارع نضوج العظام ونموها من علامات سمية الثيروكسين. وفي البالغين، قد تكون زيادة العصبية، وعدم تحمل الحرارة، ونوبات الخفقان وتسارع القلب، أو فقدان الوزن غير المبرر في المصل (انظر الجدول 38-2)، وهو ما FT4 و TSH من الأعراض الظاهرة. وإذا ظهرت هذه الأعراض، فمن المهم مراقبة مستويات T4، سيحدد ما إذا كانت الأعراض ناجمة عن مستويات زائدة من الثيروكسين في الدم. وقد يؤدي الإفراط المزمن في العلاج بهرمون. وخاصة في المرضى المسنين، إلى زيادة خطر الإصابة بالرجفان الأذيني وهشاشة العظام المتسارعة

مشاكل خاصة في إدارة قصور الغدة الدرقية

A. الوذمة المخاطية ومرض الشريان التاجي

، نظرًا لأن الوذمة المخاطية تحدث بشكل متكرر لدى كبار السن، فإنها غالبًا ما ترتبط بمرض الشريان التاجي الكامن. في هذه الحالة تعمل المستويات المنخفضة من هرمون الغدة الدرقية الدائر على حماية القلب من المطالب المتزايدة التي قد تؤدي إلى الذبحة الصدرية أو الرجفان الأذيني أو احتشاء عضلة القلب. يجب إجراء تصحيح الوذمة المخاطية بحذر لتجنب إثارة هذه الأحداث القلبية. إذا كانت جراحة الشريان التاجي ضرورية، فيجب إجراؤها أولاً، قبل تصحيح الوذمة المخاطية بإعطاء الثيروكسين

B. غيبوبة الوذمة المخاطية

غيوبة الوذمة المخاطية هي حالة نهائية لقصور الغدة الدرقية غير المعالج. وهي مرتبطة بالضعف التدريجي والذهول وانخفاض حرارة الجسم ونقص التهوية ونقص سكر الدم ونقص صوديوم الدم والتسمم بالماء والصدمة والوفاة.

إن غيبوبة الوذمة المخاطية هي حالة طبية طارئة. ويجب علاج المريض في وحدة العناية المركزة، حيث قد تكون هناك حاجة إلى التنبيب الرغامي والتهوية الميكانيكية. ويجب إدارة الأمراض المصاحبة مثل العدوى أو قصور القلب بالعلاج المناسب. ومن المهم إعطاء جميع المستحضرات عن طريق الوريد، لأن المرضى الذين يعانون من غيبوبة الوذمة المخاطية يمتصون الأدوية بشكل سيئ من طرق أخرى. ويجب إعطاء السوائل عن طريق الوريد بحذر لتجنب الإفراط في تناول الماء. فهؤلاء المرضى لديهم أحواض كبيرة من الفارغة والتي يجب ملؤها قبل أن يكون هناك ما يكفي من هرمون الثيروكسين الحر للتأثير على عملية التمثيل T3 و T4 مواقع ربط الغدائي للأنسجة. وعليه، فإن العلاج المفضل في غيبوبة الوذمة المخاطية هو إعطاء جرعة تحميل من الليفوثيروكسين عن طريق عن طريق الوريد بجرعة 5-20 T3 الوريد - عادة 300-400 ميكروجرام في البداية، تليها 50-100 ميكروجرام يوميًا. يمكن أيضًا إضافة ميكروجرام في البداية، متبوعًا بجرعة 25-10 ميكروجرام كل 8 ساعات، ولكن قد يكون أكثر سمية للقلب وأكثر صعوبة في المراقبة للمرضى الأصغر حجمًا أو الأكبر سنًا، أو أولئك الذين يعانون من أمراض القلب المصاحبة أو T3 و T4 يمكن النظر في جرعات أقل من عدم انتظام ضربات القلب. يُشار إلى هيدروكورتيزون عن طريق الوريد إذا كان هناك قصور في الغدة الكظرية أو الغدة النخامية، ولكن ربما لا يكون ضروريًا في معظم المرضى الذين يعانون من الوذمة المخاطية الأولية. استخدم المواد الأفيونية والمهدئات بحذر شديد.

c. قصور الغدة الدرقية والحمل

غالبًا ما تعاني النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية من دورات غير إباضية وبالتالي فإنهن يعانين من العقم النسبي حتى استعادة حالة الغدة الدرقية الطبيعية. وقد أدى هذا إلى الاستخدام الواسع النطاق لهرمون الغدة الدرقية لعلاج العقم، على الرغم من عدم وجود دليل على فائدته في مرضى الغدة الدرقية الطبيعية غير الطبيعية. في مريضة قصور الغدة الدرقية الحامل التي تتلقى الثيروكسين، من المهم للغاية أن تكون الجرعة اليومية من الثيروكسين كافية لأن التطور المبكر لدماغ الجنين يعتمد على الثيروكسين الأمومي. في العديد من المصل أثناء الحمل. من TSH من مرضى قصور الغدة الدرقية، يلزم زيادة جرعة الثيروكس (حوالي 25-30٪) لتطبيع مستوى المعقول أن ننصح النساء بتناول جرعة إضافية واحدة من قرص الثيروكسين الحالي مرتين في الأسبوع بفاصل عدة أيام بمجرد الحمل نظرًا لأن T4 تناول الثيروكسين بعيدًا عن الفيتامينات قبل الولادة والكالسيوم بما لا يقل عن 4 ساعات لتجنب تقليل امتصاص الإجمالية، فإن جرعات الثيروكسين المناسبة للأم تضمن الحفاظ T4 المرتفعة لدى الأم تؤدي إلى ارتفاع مستويات TBG مستويات ؛ الثلث الثاني من الحمل، mIU/L30-02 على سبيل المثال، الثلث الأول من الحمل، 01-25 mIU/L بين 01 و TSH 30 على عند أو أعلى من النطاق العلوي الطبيعي T4 وإجمالي (mIU/L) ؛ الثلث الثالث من الحمل، mIU/L30-03

d. قصور الغدة الدرقية دون السريري

ومستويات طبيعية لهرمون TSH يحدث قصور الغدة الدرقية دون السريرية، والذي يُعرّف بأنه ارتفاع مستوى هرمون الغدة الدرقية الغدة الدرقية، في 4-10% من عامة السكان وما يصل إلى 20% لدى النساء فوق سن الخمسين. يجب أن يكون إعطاء الليفوثيروكسين فرديًا بناءً على مخاطر وفوائد العلاج. خلص إجماع معظم منظمات الغدة الدرقية المتخصصة إلى أنه يمكن النظر في علاج هرمون على الرغم من النتائج المفيدة المتضاربة، في $TSH > 10 \text{ mIU/L}$ الغدة الدرقية للمرضى الذين لديهم مستويات هرمون الغدة الدرقية أقل من TSH عن كذب مناسبة لأولئك الذين لديهم ارتفاعات هرمون الغدة الدرقية TSH حين أن مراقبة هرمون الغدة الدرقية

E. قصور الغدة الدرقية الناجم عن المخدرات

يمكن علاج قصور الغدة الدرقية الناجم عن تناول الأدوية (انظر الجدول 3-38) بشكل مرضٍ باستخدام العلاج بالليفوثيروكسين إذا لم يكن من الممكن إيقاف العامل المسبب. وفي حالة قصور الغدة الدرقية الناجم عن الأميودارون، قد يكون العلاج بالليفوثيروكسين ضروريًا حتى بعد إيقافه بسبب عمر النصف الطويل جدًا للأميودارون.

HYPERTHYROIDISM

فرط نشاط الغدة الدرقية (تسمم الغدة الدرقية) هو المتلازمة السريرية التي تحدث عندما تتعرض الأنسجة لمستويات عالية من هرمون الغدة الدرقية (انظر الجدول 4-38).

مرض جريفز

الشكل الأكثر شيوعًا لفرط نشاط الغدة الدرقية هو مرض جريفز، أو تضخم الغدة الدرقية السام المنتشر. يتم توضيح العلامات والأعراض المصاحبة لمرض جريفز في الجدول 4-38.

الفسيوولوجيا المرضية

(TSHR) مرض جريفز هو اضطراب مناعي ذاتي حيث يحفز خلل في الخلايا التائية الكابتة الخلايا البائية على تخليق الأجسام المضادة في غشاء الخلية الدرقية وينشطه ويحفز نمو TSH بمستقبل TSHR Ab [stim] لمستضدات الغدة الدرقية. يرتبط (Ab [stim]) ونشاط التخليق الحيوي للخلية الدرقية. تزيد العوامل الوراثية وحالة ما بعد الولادة والتدخين والإجهاد البدني والعاطفي من تطور في HLAB17 في الصينيين و HLAB5 و HLABw46 في القوقازيين و HLABDR3 و HLAB8 يشير ارتفاع معدل TSHR Ab [stim] الأمريكيين من أصل أفريقي إلى الاستعداد الوراثي. يعد التحسن التلقائي نادرًا، لذلك يحتاج بعض المرضى إلى سنوات من العلاج المضاد للغدة الدرقية.

التشخيص المختبري

(انظر الجدول 2-38) TSH ويتم قمع FT3 و FT4 و T4 و T3 في معظم المرضى المصابين بفرط نشاط الغدة الدرقية، ترتفع مستويات الغدة Peroxidase و Antithyroglobulin كما يرتفع امتصاص اليود المشع بشكل ملحوظ. وعادة ما تكون الأجسام المضادة لـ موجودة [stim] TSHR Ab الدرقية و

إدارة مرض جريفز

تتضمن الطرق الثلاث الأساسية للسيطرة على فرط نشاط الغدة الدرقية العلاج بالأدوية المضادة للغدة الدرقية، وتدمير الغدة باليود المشع، واستئصال الغدة الدرقية جراحياً. ولا تؤثر أي من هذه الطرق على مسببات المرض الأساسية

A. العلاج الدوائي للغدة الدرقية

يُعد العلاج الدوائي أكثر فائدة للمرضى الصغار الذين يعانون من غدد صغيرة ومرض خفيف. يستمر إعطاء الميثيمازول (المفضل) أو بروبيل ثيوراسيل حتى يحدث تحسن تلقائي. هذا هو العلاج الوحيد الذي يترك الغدة الدرقية سليمة، وغالباً ما يتطلب فترة طويلة من العلاج والمراقبة (12-18 شهراً). ومع ذلك، بمجرد إيقاف العلاج، قد يحدث معدل مرتفع (50-60%) من الانتكاس

يُفضل استخدام الميثيمازول على البروبيل ثيوراسيل (باستثناء الحمل وعاصفة الغدة الدرقية) لأنه أقل خطورة من حيث الإصابة بإصابات الكبد الخطيرة ويمكن إعطاؤه مرة واحدة يوميًا، مما يحسن الالتزام بالعلاج. وعادةً ما يبدأ العلاج بالأدوية المضادة للغدة الدرقية بجرعات مقسمة، ثم يتحول إلى العلاج الصياني بجرعات يومية واحدة عندما يصبح المريض سليماً من الناحية السريرية. ومع ذلك، يمكن غالباً السيطرة على تسمم الغدة الدرقية الخفيف إلى المتوسط الشدة بجرعة أولية واحدة تتراوح بين 20 و 40 مجم من الميثيمازول لمدة 4 إلى 8 أسابيع لتطبيع مستويات الهرمون. يتطلب العلاج الصياني 5 إلى 15 مجم مرة واحدة يوميًا. أو بدلاً من ذلك يمكن إعطاء البروبيل ثيوراسيل 100 إلى 150 مجم كل 6 أو 8 ساعات حتى يصبح المريض سليماً من الناحية السريرية، ثم يتبع ذلك تقليل الجرعة تدريجياً إلى مستوى الصيانة 50 إلى 150 مجم مرة واحدة يوميًا. بالإضافة إلى تثبيط تكوين اليود، يثبط البروبيل لذلك فهو يخفف مستوى هرمون الغدة الدرقية المنشط بسرعة أكبر من الميثيمازول. أفضل دليل، T3 إلى T4 ثيوراسيل أيضاً تحويل سريري للشفاء من المرض هو تقليص حجم تضخم الغدة الدرقية. ومن بين الاختبارات المعملية الأكثر إفادة في مراقبة مسار العلاج في المصل TSH و FT4 و FT3 مستويات

وقد تم وصف التفاعلات العكسية للأدوية المضادة للغدة الدرقية أعلاه. ويمكن في كثير من الأحيان السيطرة على الطفح الجلدي البسيط دون أعراض جهازية عن طريق العلاج بمضادات الهيستامين. ولأن التفاعل الأكثر شدة لنقص الكريات البيضاء المحببة غالباً ما يسبقه التهاب الحلق وارتفاع درجة الحرارة، فيجب توجيه المرضى الذين يتلقون أدوية مضادة للغدة الدرقية إلى التوقف عن تناول الدواء وطلب العناية الطبية الفورية إذا ظهرت هذه الأعراض واستمرت. ويُشار إلى تعداد خلايا الدم البيضاء مع مزرعة تفاضلية للحلق

في مثل هذه الحالات، يليها العلاج بالمضادات الحيوية المناسبة. ويجب إيقاف العلاج إذا حدثت ارتفاعات كبيرة في إنزيمات الترانساميناسات (ضعفين إلى ثلاثة أضعاف الحد الأعلى الطبيعي).

B. استئصال الغدة الدرقية

إن استئصال الغدة الدرقية بالكامل تقريبًا هو العلاج المفضل للمرضى الذين يعانون من غدد كبيرة جدًا أو تضخم الغدة الدرقية متعدد العقيدات. يتم علاج المرضى بالأدوية المضادة للغدة الدرقية حتى تصبح الغدة الدرقية سليمة (حوالي 6 أسابيع). بالإضافة إلى ذلك لمدة 10-14 يومًا قبل الجراحة، يتلقون محلولًا مشبعًا من يوديد البوتاسيوم، 5 قطرات مرتين يوميًا، لتقليل الأوعية الدموية في الغدة وتبسيط الجراحة. سيحتاج حوالي 80-90% من المرضى إلى مكملات الغدة الدرقية بعد استئصال الغدة الدرقية بالكامل تقريبًا.

C. اليود المشع

العلاج باليود المشع باستخدام اليود 131 هو العلاج المفضل لمعظم المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 21 عامًا. في المرضى الذين لا يعانون من أمراض القلب، يمكن إعطاء الجرعة العلاجية على الفور في نطاق 80-120 ميكروكوري / جرام من وزن الغدة الدرقية، المقدر المصحح للامتصاص. في المرضى الذين يعانون من أمراض القلب الكامنة أو تسمم الغدة الدرقية الشديد وفي المرضى المسنين من المستحسن العلاج بالأدوية المضادة للغدة الدرقية (يفضل ميثيمازول) حتى يصبح المريض سليمًا من الغدة الدرقية. توقف عن تناول ميثيمازول لمدة 2-3 أيام قبل إعطاء اليود المشع حتى لا يتداخل مع احتباس اليود المشع، ولكن يمكن إعادة البدء به بعد 3-5 أيام ثم تقليله تدريجيًا على مدى 4-6 أسابيع مع عودة وظيفة الغدة الدرقية إلى طبيعتها. يجب تجنب اليوديدات لضمان أقصى قدر من امتصاص اليود 131. بعد ستة إلى 12 أسبوعًا من إعطاء اليود المشع، ستنكمش الغدة في الحجم وعادةً ما يصبح المريض سليمًا من الغدة الدرقية أو ناقصًا من الغدة الدرقية. قد تكون هناك حاجة لجرعة ثانية بعد 3 أشهر من العلاج باليود المشع إذا لم يكن هناك FT4 و TSH استجابة كافية. يحدث قصور الغدة الدرقية في حوالي 80% من المرضى بعد العلاج باليود المشع. يجب مراقبة مستويات في المصل بانتظام. عند ظهور قصور الغدة الدرقية، يجب البدء في استبداله فورًا بالليفوثيروكسين عن طريق الفم، 50-150 ميكروجرام يوميًا.

D. المكملات الغذائية لعلاج الغدة الدرقية

خلال المرحلة الحادة من تسمم الغدة الدرقية، تكون عوامل حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينالية التي لا تحتوي على نشاط محاي للودي من الإضافات المناسبة للمرضى الذين يعانون من أعراض والذين تبلغ أعمارهم 60 عامًا أو أكثر، والذين يعانون من معدل ضربات قلب يزيد عن 90 نبضة/دقيقة، والذين يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية. سيعمل بروبرانولول، 20-40 مجم عن طريق الفم كل 6 ساعات، أو ميتوبرولول، 25-50 مجم عن طريق الفم كل 6-8 ساعات، على التحكم في تسرع القلب وارتفاع ضغط الدم والرجفان الأذيني. يتم سحب عوامل حاصرات بيتا الأدرينالية تدريجيًا مع عودة مستويات هرمون الثيروكسين في المصل إلى

طبيعتها. يمكن استخدام ديلتيازيم، 90-120 مجم ثلاث أو أربع مرات يوميًا، للسيطرة على تسرع القلب لدى المرضى الذين يُمنع استخدام حاصرات بيتا لديهم، على سبيل المثال، أولئك الذين يعانون من الربو. قد لا تكون حاصرات قنوات الكالسيوم من نوع ديهيدروبيريدين فعالة مثل ديلتيازيم أو فيراباميل. التغذية الكافية ومكملات الفيتامينات ضرورية. تعمل الباربيتورات على تسريع تحلل يمكن لمثبطات الأحماض. T4 (عن طريق تحفيز الإنزيمات الكبدية) وقد تكون مفيدة كمهدئات وخفض مستويات T4 هرمون. في البراز T4 بسرعة عن طريق زيادة إفراز T4 الصفراوية (مثل الكوليسترامين) أيضًا خفض مستويات

تضخم الغدة الدرقية السام أحادي العقدة وتضخم الغدة الدرقية السام متعدد العقد

تحدث هذه الأشكال من فرط نشاط الغدة الدرقية غالبًا لدى النساء الأكبر سنًا المصابات بتضخم الغدة الدرقية العقدي. يرتفع بشكل ملحوظ. يمكن علاج T3 أو FT3 مستوى هرمون الثيروكسين الحر بشكل معتدل أو طبيعي أحيانًا، ولكن يرتفع مستوى هرمون الأورام الغدية السامة المفردة إما بالاستئصال الجراحي للورم الغدي أو بالعلاج باليود المشع. عادةً ما يرتبط تضخم الغدة الدرقية السام متعدد العقيدات بتضخم الغدة الدرقية الكبير ويتم علاجه بشكل أفضل عن طريق التحضير بالميثيمازول (يفضل) أو بروبييل. ثيوراسيل متبوعًا باستئصال الغدة الدرقية جزئيًا

التهاب الغدة الدرقية شبه الحاد

خلال المرحلة الحادة من العدوى الفيروسية للغدة الدرقية، يحدث تدمير لنسيج الغدة الدرقية مع إطلاق مؤقت للهرمونات الدرقية المخزنة. وقد تحدث حالة مماثلة لدى المرضى المصابين بالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو وبعض الخلل الوظيفي الناجم عن الأدوية (مثل مثبطات نقاط التفتيش المناعية، الأميودارون) قبل ظهور قصور الغدة الدرقية. وقد تم تسمية هذه النوبات من تسمم الغدة الدرقية المؤقت بالحالات التي يتم حلها تلقائيًا

فرط نشاط الغدة الدرقية. عادة ما يكون العلاج الداعم هو كل ما هو ضروري، مثل عوامل حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينالية بدون نشاط محاي للودي (على سبيل المثال، بروبرانولول) لتسرع القلب والأسبرين أو الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية للسيطرة على الألم الموضعي والحمى. قد تكون الكورتيكوستيرويدات ضرورية في الحالات الشديدة للسيطرة على الالتهاب

مشاكل خاصة

عاصفة الغدة الدرقية

العاصفة الدرقية، أو أزمة تسمم الغدة الدرقية، هي تفاقم حاد مفاجئ لجميع أعراض تسمم الغدة الدرقية، وتظهر كمتلازمة تهدد الحياة. الإدارة القوية إلزامية. بروبرانولول، 60-80 ملغ عن طريق الفم كل 4 ساعات، أو بروبرانولول عن طريق الوريد، 1-2 ملغ ببطء كل 5-10 دقائق بإجمالي 10 ملغ، أو إسمولول، 50-100 ملغ / كجم في الدقيقة، مفيد للسيطرة على المظاهر القلبية الوعائية الشديدة. إذا كانت حاصرات بيتا موانع بسبب وجود قصور القلب الشديد أو الربو، يمكن السيطرة على ارتفاع ضغط الدم وتسارع القلب بالديلتيازيم، 90-120 ملغ عن طريق الفم ثلاث أو أربع مرات يوميًا أو 5-10 ملغ / ساعة عن طريق التسريب الوريدي (مرضى

الريو فقط). يتم منع إطلاق هرمونات الغدة الدرقية من الغدة عن طريق إعطاء محلول مشبع من يوديد البوتاسيوم، 5 قطرات عن طريق الفم كل 6 ساعات بدءًا من ساعة واحدة بعد إعطاء الثيوميدات. يتم تقليل تخليق الهرمون عن طريق إعطاء بروبيل ثيوراسيل مجم كجرعة تحميل، تليها 250 مجم عن طريق الفم كل 4 ساعات. إذا كان المريض غير قادر على تناول بروبيل 500-1000 ثيوراسيل عن طريق الفم، يمكن تحضير تركيبة شرجية* وإعطائها بجرعة 400 مجم كل 6 ساعات كحقنة شرجية احتباسية. يمكن أيضًا تحضير ميثيمازول للإعطاء عن طريق الشرج بجرعة 60-80 مجم يوميًا. سيحي هيدروكورتيزون، 50 مجم عن طريق الوريد كل 6 مما يقلل بسرعة من مستوى المادة النشطة للغدة الدرقية في الدم، T3 إلى T4 ساعات، المريض من الصدمة وسيمنع تحويل 6

يعد العلاج الداعم ضروريًا للسيطرة على الحمى وفشل القلب وأي عملية مرضية كامنة ربما تكون قد تسببت في حدوث العاصفة الحادة. في حالات نادرة، حيث لا تكون الطرق المذكورة أعلاه كافية للسيطرة على المشكلة، تم استخدام مثبطات الأحماض الصفراوية عن طريق الفم (مثل الكوليستيرامين)، أو البلازمافيريسيس، أو غسيل الكلى البريتوني لخفض مستويات هرمون الثيروكسين الدائر

اعتلال العين

في الخلايا الليفية المدارية (IGF1R) ومستقبل عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1 TSH يُعزى اعتلال العين إلى وجود مستقبلات هرمون وعلى الرغم من ندرة اعتلال العين الشديد، إلا أنه من الصعب علاجه. وقد تحدث مخاطر تفاقم أمراض العين الشديدة بنسبة 15- بعد العلاج باليود المشع، وخاصة لدى المدخنين. ويتطلب العلاج علاجيًا فعالاً لمرض الغدة الدرقية، وعادةً ما يكون ذلك عن 20% طريق الاستئصال الجراحي الكامل أو استئصال الغدة باليود 131 بالإضافة إلى العلاجات المضادة للالتهابات (انظر أدناه). بالإضافة إلى ذلك، قد يكون العلاج الموضعي ضروريًا، على سبيل المثال، رفع الرأس لتقليل الوذمة حول العين والدموع الاصطناعية لتخفيف جفاف القرنية بسبب جحوظ العين. والإقلاع عن التدخين ضروري لمنع تطور اعتلال العين. بالنسبة للتفاعلات الالتهابية الحادة الشديدة، قد يكون من الفعال تناول بريدينزون بجرعة 60-100 مجم عن طريق الفم يوميًا لمدة أسبوع تقريبًا ثم 60-100 مجم كل يومين، مع تقليل الجرعة تدريجيًا على مدار 6-12 أسبوعًا. كما يعمل عقار تيروتوموماب (تبييزا)، وهو جسم مضاد وحيد النسيلة يُعطى مرة كل ثلاثة أسابيع بإجمالي ثماني دفعات وريدية، على تقليل انتفاخات العين والألم والتورم والرؤية المزدوجة بشكل كبير. وإذا فشل العلاج المذكور أعلاه أو كان موانعًا، فإن تشجيع المدار الخلفي باستخدام العلاج بالأشعة السينية عالية الطاقة والمُحَكَّمة جيدًا سيؤدي غالبًا إلى تحسن ملحوظ في العملية الحادة. ويعد فقدان الرؤية المهدد مؤثرًا على إزالة الضغط عن المدار جراحيًا. وقد تكون جراحة الجفن أو عضلات العين ضرورية لتصحيح المشاكل المتبقية بعد انحسار العملية الحادة

اعتلال الجلد

غالبًا ما يستجيب اعتلال الجلد أو الوذمة المخاطية أمام الظرنبوب للكورتيكوستيرويدات الموضعية التي يتم تطبيقها على المنطقة المصابة وتغطيتها بضمادة انسدادية

تسمم الغدة الدرقية أثناء الحمل

من الناحية المثالية، يجب أن تتلقى النساء في فترة الإنجاب المصابات بمرض شديد علاجًا نهائيًا باليود 131 أو استئصال الغدة الدرقية جزئيًا قبل الحمل لتجنب تفاقم المرض بشكل حاد أثناء الحمل أو بعد الولادة. إذا حدث تسمم الغدة الدرقية أثناء الحمل، فإن اليود هو بطلان بسبب مروره عبر المشيمة وإصابة الغدة الدرقية للجنين. خلال الأشهر الثلاثة الأولى، يتم إعطاء بروبييل ثيوراسيل (مخاطر إلى ميثيمازول لبقية الحمل. يجب الحفاظ على PTU تشوهات خلقية أقل من ميثيمازول) ولكن لتجنب خطر تلف الكبد، يتم تغيير بروبييل ثيوراسيل عند الحد الأدنى من الجرعة اللازمة للسيطرة على المرض (أي >300 مجم / يوم) لتجنب تثبيط وظيفة الغدة الدرقية للجنين.

وبدلاً من ذلك، يمكن إجراء استئصال جزئي للغدة الدرقية بأمان أثناء منتصف الثلث الأول من الحمل. ومن الضروري إعطاء المريضة مكملات الغدة الدرقية خلال الفترة المتبقية من الحمل.

مرض جريفز عند حديثي الولادة

قد يحدث مرض جريفز عند الأطفال حديثي الولادة، إما بسبب مرور الأجسام المضادة لمستقبلات هرمون الغدة الدرقية من الأم عبر المشيمة، مما يحفز الغدة الدرقية لدى الطفل حديث الولادة، أو بسبب الانتقال الوراثي للصفة إلى الجنين. تكشف [stim] بشكل ملحوظ T3 وارتفاع مستوى هرمون الغدة الدرقية، T4 الدراسات المعملية عن ارتفاع مستوى هرمون الغدة الدرقية الحر TSH على النقيض من الرضيع الطبيعي، الذي يرتفع مستوى هرمون الغدة الدرقية — TSH وانخفاض مستوى هرمون الغدة الدرقية. في مصبل كل من الطفل والأم [stim] TSH عند الولادة. عادةً ما يوجد هرمون الغدة الدرقية من مستقبلات هرمون الغدة الدرقية

إذا كان سبب المرض هو أجسام مضادة لهرمون الغدة الدرقية لدى الأم، فإن المرض عادة ما يكون محدودًا ذاتيًا ويخف خلال فترة تتراوح من 4 إلى 12 أسبوعًا، بالتزامن مع انخفاض مستوى أجسام مضادة لهرمون الغدة الدرقية لدى الرضيع. ومع ذلك، فإن العلاج ضروري بسبب الإجهاد الأيضي الشديد الذي يعاني منه الرضيع. يشمل العلاج بروبييل ثيوراسيل بجرعة 5-10 مجم/كجم يوميًا في جرعات مقسمة على فترات 8 ساعات؛ ومحلول لوغول (8 مجم من اليوديد لكل قطرة)، قطرة واحدة كل 8 ساعات؛ وبروبرانولول، 2 مجم/كجم يوميًا في جرعات مقسمة. العلاج الداعم الدقيق ضروري. إذا كان الرضيع مريضًا جدًّا، فإن بريدنيزون عن طريق الفم، 2 يتم تقليل هذه الأدوية تدريجيًا مع تحسن الصورة السريرية. T3 إلى T4 مجم/كجم يوميًا في جرعات مقسمة، سيساعد في منع تحويل. ويمكن إيقافها بعد 6 إلى 12 أسبوعًا.

فرط نشاط الغدة الدرقية دون السريرية

(أقل من النطاق الطبيعي) بالتزامن مع مستويات TSH يُعرّف فرط نشاط الغدة الدرقية دون السريرية بأنه مستوى منخفض من هرمون طبيعية من هرمون الغدة الدرقية. السمية القلبية (على سبيل المثال، الرجفان الأذيني)، وخاصة في كبار السن وأولئك الذين يعانون من أمراض القلب الكامنة، هي مصدر القلق الأكبر. يتفق إجماع خبراء الغدة الدرقية على أن علاج فرط نشاط الغدة الدرقية مناسب مناسبة لأولئك الذين يعانون من تثبيط TSH في حين أن المراقبة الدقيقة لمستوى mIU/L، أقل من 01 TSH لأولئك الذين لديهم TSH أقل من

تسمم الغدة الدرقية الناجم عن الأميودارون

بالإضافة إلى هؤلاء المرضى الذين يصابون بقصور الغدة الدرقية الناجم عن الأميودارون، فإن حوالي 3% من المرضى الذين يتلقون هذا الدواء سوف يصابون بفرط نشاط الغدة الدرقية بدلاً من ذلك. وقد تم الإبلاغ عن نوعين من تسمم الغدة الدرقية الناجم عن الأميودارون: النوع الأول الناجم عن اليود، والذي يحدث غالبًا لدى الأشخاص الذين يعانون من أمراض الغدة الدرقية الكامنة (على سبيل المثال، تضخم الغدة الدرقية المتعدد العقيدات، مرض جريفز)؛ والتهاب الغدة الدرقية الالتهابي (النوع الثاني) الذي يحدث لدى المرضى الذين لا يعانون من أمراض الغدة الدرقية بسبب تسرب هرمون الغدة الدرقية إلى الدورة الدموية. يتطلب علاج النوع الأول العلاج بالثيوأמידات، بينما يستجيب النوع الثاني بشكل أفضل للجلوكوكورتيكويدات. نظرًا لأنه ليس من الممكن دائمًا التمييز بين النوعين، فغالبًا ما يتم إعطاء الثيوأמידات والجلوكوكورتيكويدات معًا. حتى إذا تم إيقاف الأميودارون، لا يحدث تحسن سريع بسبب عمر النصف الطويل له.

تضخم الغدة الدرقية غير السام

تضخم الغدة الدرقية غير السام هو متلازمة تضخم الغدة الدرقية دون إنتاج مفرط لهرمون الغدة الدرقية. غالبًا ما يكون تضخم الغدة الدرقية بسبب

من خلال عدم كفاية تخليق هرمون الغدة الدرقية. السبب الأكثر شيوعًا لتضخم الغدة الدرقية غير السام في جميع TSH تحفيز هرمون أنحاء العالم هو نقص اليود، ولكن في الولايات المتحدة، هو التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو. تشمل الأسباب الأخرى الطفرات الجراثومية أو المكتسبة في الجينات المشاركة في تخليق الهرمونات، ومسببات تضخم الغدة الدرقية الغذائية، والأورام (انظر أدناه)

إن أفضل علاج لتضخم الغدة الدرقية الناتج عن نقص اليود هو تناول اليوديد بشكل وقائي. ويتراوح تناول اليوديد اليومي الأمثل بين 200 ميكروجرام. ويعتبر الملح المعالج باليود واليودات المستخدمة كمواد حافظة في الدقيق والخبز من المصادر الممتازة لليود 150 في النظام الغذائي. وفي المناطق التي يصعب فيها إدخال الملح المعالج باليود أو المواد الحافظة التي تحتوي على اليودات، يتم إعطاء محلول من زيت بذور الخشخاش المعالج باليود عن طريق الحقن العضلي لتوفير مصدر طويل الأمد لليود غير العضوي.

يتم علاج تضخم الغدة الدرقية الناتج عن تناول المواد الغذائية المسببة لتضخم الغدة الدرقية عن طريق التخلص من هذه المواد أو وعلى نحو مماثل، في حالة التهاب الغدة الدرقية TSH عن طريق إضافة كمية كافية من هرمون الثيروكسين لإيقاف تحفيز هرمون هاشيموتو وخلل تكوين الهرمونات، فإن العلاج الكافي بالثيروكسين - 150-200 ميكروجرام/يوم عن طريق الفم - سوف يثبط هرمون النخاعي ويؤدي إلى تراجع تضخم الغدة الدرقية ببطء وكذلك تصحيح قصور الغدة الدرقية TSH

THYROID NEOPLASMS

قد تكون أورام الغدة الدرقية حميدة (أورام غدية) أو خبيثة. الاختبار التشخيصي الأساسي هو خزعة شفط بإبرة دقيقة وفحص خلوي يمكن مراقبة الآفات الحميدة بحثًا عن نمو أو أعراض انسداد موضعي، مما يتطلب الاستئصال الجراحي. لا ينصح بالعلاج بالليفوثيروكسين لقمع العقيدات الحميدة، وخاصة في المناطق التي تحتوي على كمية كافية من اليود. يتطلب علاج سرطان الغدة الدرقية استئصال الغدة الدرقية بالكامل، والعلاج باليود المشع بعد الجراحة في حالات مختارة، واستبدال الليوثيروكسين مدى الحياة غالبًا ما يتضمن تقييم تكرار بعض الأورام الخبيثة في الغدة الدرقية إيقاف استبدال الثيروكسين لمدة 4-6 أسابيع - مصحوبًا بتطور قصور الغدة الدرقية. من المرجح تكرار الورم إذا كان هناك ارتفاع في مستوى الثيروجلوبولين في المصل (أي علامة الورم) أو مسح البشري المعاد تركيبه TSH مرتفعًا. بدلاً من ذلك، يمكن أن يؤدي إعطاء هرمون TSH إيجابي لليود 131 عندما يكون هرمون دون التوقف عن تناول الثيروكسين وتجنب قصور الغدة الدرقية. يتم إعطاء هرمون TSH إلى ارتفاعات ماثلة في هرمون (Thyrogen) البشري المعاد تركيبه عن طريق الحقن العضلي مرة واحدة يوميًا لمدة يومين. يشير ارتفاع مستوى الثيروجلوبولين في المصل أو TSH الإيجابي إلى تكرار الإصابة بسرطان الغدة الدرقية افحص 131 من الأفضل الحصول على الجرعات الخاصة بالمنتج المحدد، بما في ذلك الاختلافات حسب العمر، من نشرة العبوة الخاصة 1 بالشركة المصنعة

Med Res. فئاتسلاف تي وآخرون: مراجعة منهجية للحرائك الدوائية والتفاعلات الدوائية المحتملة للفلانولونوليجين من السليمارين Rev 202017:2195٤.

SUMMARY Drugs Used in the Management of Thyroid Disease

Subclass, Drug	Mechanism of Action and Effects	Indications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
THYROID PREPARATIONS			
<ul style="list-style-type: none"> Levothyroxine (T₄) Liothyronine (T₃) 	Activation of nuclear receptors results in gene expression with RNA formation and protein synthesis	Hypothyroidism	See Table 38-1 • maximum effect seen after 6-8 weeks of therapy • Toxicity: See Table 38-4 for symptoms of thyroid excess

ANTITHYROID AGENTS			
THIOAMIDES			
<ul style="list-style-type: none"> Methimazole Propylthiouracil (PTU) 	Inhibit thyroid peroxidase reactions • block iodine organification • inhibit peripheral deiodination of T4 to T3 (primarily PTU)	Hyperthyroidism	Oral • duration of action: 24 h (methimazole), 6–8 h (PTU) • delayed onset of action • Toxicity: Nausea, gastrointestinal distress, rash, agranulocytosis, hepatitis (PTU black box), hypothyroidism, teratogenicity (methimazole > PTU)
IODIDES			
<ul style="list-style-type: none"> Lugol solution Potassium iodide 	Inhibit organification and hormone release • reduce the size and vascularity of the gland	Preparation for surgical thyroidectomy	Oral • acute onset within 2–7 days • Toxicity: Rare (see text)
BETA BLOCKERS			
<ul style="list-style-type: none"> Propranolol, other β blockers lacking partial agonist activity 	Inhibition of β adrenoreceptors • inhibit T4 to T3 conversion (only propranolol)	Hyperthyroidism, especially thyroid storm • adjunct to control tachycardia, hypertension, and atrial fibrillation	Onset within hours • duration of 4–6 h (oral propranolol) • Toxicity: bronchospasm, AV blockade, hypotension, bradycardia
MONOCLONAL ANTIBODY			
<ul style="list-style-type: none"> Teprotumumab 	Inhibits insulin-like growth factor receptor type 1 (IGF-1R)	Proptosis, redness, swelling, double vision, from thyroid-	<ul style="list-style-type: none"> Onset before completion of eight total infusions • T1/2 20 days • Toxicity: infusion reactions, muscle cramps, nausea,

			associated ophthalmopathy	alopecia, diarrhea, transient hyperglycemia, hearing loss	
		RADIOACTIVE IODINE ¹³¹ I (RAI)			
		Radiation destruction of thyroid parenchyma	Hyperthyroidism • patients should be euthyroid or on β blockers before RAI • avoid in pregnancy and in nursing mothers	Oral • half-life 5 days • onset in 6–12 weeks • maximum effect in 3–6 months • Toxicity: Sore throat, sialitis, hypothyroidism	



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
THYROID AGENTS	
Oral levothyroxine (T ₄)	Generic (also IV), Eltroxin, Euthyrox, Levoxyl, Levo-T, Levolet*, Novothyrox, Synthroid (IV also), Thyquidity, Tirosint, Tirosint-SOL, Unithroid
Oral liothyronine (T ₃)	Generic, Cytomel, Triostat (IV)
Oral Liotrix (a 4:1 ratio of T ₄ :T ₃)	Thyrolar
Oral Thyroid desiccated (USP)	Generic, Armour, Nature-Throid, Westhroid
ANTITHYROID AGENTS	
Radioactive iodine (¹³¹ I) sodium	Iodotope, Sodium Iodide I 131 Therapeutic
Oral methimazole	Generic, Northyx, Tapazole
Potassium iodide	
Oral solution (SSKI)	ThyroShield
Oral solution (Lugol solution)	Lugol solution
Oral potassium iodide tablets	IOSAT, Pima, Thyro-Block, ThyroSafe
Oral propylthiouracil [PTU]	Generic
Teprotumumab	Tepezza (IV)
DIAGNOSTIC AGENT	
Thyrotropin; recombinant human TSH	Thyrogen

*Not available in the United States.

إجابة دراسة الحالة

كان العلاج الأولي بالميثيمازول مناسبًا ومفضلًا عن بروبيل ثيوراسيل نظرًا لطول مدة تأثيره مما يسمح بتناول جرعة واحدة يوميًا ومستوى الأمان المحسن. تعاني جيه بي من العلامات والأعراض النموذجية لقصور الغدة الدرقية بعد العلاج باليود المشع على الرغم من استبدال الليفوثيرونوكسين. يعتبر اليود المشع أو استئصال الغدة الدرقية من الاستراتيجيات المعقولة والفعالة لعلاج فرط نشاط الغدة الدرقية بشكل نهائي، وخاصة قبل الحمل لتجنب تفاقم فرط نشاط الغدة الدرقية الحاد أثناء الحمل أو بعد الولادة. كان من المفترض أن يتم تصحيح أعراض قصور الغدة الدرقية بسهولة عن طريق إضافة الليفوثيرونوكسين بجرعة صحيحة 17 ميكروجرام / كجم / يوم أو 100 ميكروجرام يوميًا. نظرًا لأنها صغيرة السن ولا تعاني من أمراض القلب، فقد كانت جرعات الاستبدال الكاملة المرتفع لديها إلى استبدال غير كافٍ لليفوثيرونوكسين والذي قد يكون مرتبطًا بعدم TSH مناسبة للبدء. ومع ذلك، يشير مستوى الالتزام، أو تناول الكالسيوم والأوميرازول في نفس الوقت. للحصول على أفضل امتصاص، يجب تناول الليفوثيرونوكسين عن طريق الفم قبل الوجبات بـ 30-60 دقيقة (على سبيل المثال، على معدة فارغة) أو قبل النوم، مع فصل 4 ساعات بين تناول الكالسيوم. قد تكون جرعات الثيروكسين المنخفضة كافية أيضًا إذا توقفت عن تناول أوميرازول. قد تكون حقن الثيروكسين مرة واحدة أسبوعيًا فعالة في أولئك الذين يعانون من عدم الالتزام المستمر بالعلاج. يجب مراقبة اختبارات وظائف الغدة الدرقية بعد 6-8 أسابيع من طبيعى TSH العلاج، والتي يتم إجراؤها قبل تناول الثيروكسين لتجنب التغيرات الهرمونية المؤقتة، وتعديل الجرعة لتحقيق مستوى وحل أعراض قصور الغدة الدرقية

لتحضير حقنة شرجية من مادة بروبيل ثيوراسيل المعلقة بالماء، قم بطحن ثمانية أقراص 50 ملغ وقم بتعليق المسحوق في 90* مل من الماء المعقم

REFERENCES

General

الجمعية الأمريكية للغدة الدرقية: المبادئ التوجيهية المهنية.
www.thyroid.org/professionals/ataprofessionalguidelines/.

فريق عمل الجمعية الأمريكية للغدة الدرقية المعني بالسلامة الإشعاعية وآخرون: السلامة الإشعاعية في علاج المرضى المصابين بأمراض الغدة الدرقية باستخدام اليود المشع

[PubMed: 21417738]. توصيات الممارسة للجمعية الأمريكية للغدة الدرقية. الغدة الدرقية 2011؛ 21: 335: 1311

كوير دي إس، لادينسون بي دبليو: الغدة الدرقية. في: جاردنر دي جي وآخرون (المحررون): علم الغدد الصماء الأساسي والسريري
لجرينسبان، الطبعة العاشرة. ماكجرو هيل، 2018

Rugge JB, Bougatsos C, Chou R: مراجعة الأدلة لفريق عمل الخدمات الوقائية بالولايات
فحص وعلاج خلل الغدة الدرقية: Ann Intern Med 2015162:35؛ [PubMed: 25347444]
المتحدة.

وزارة الصحة والخدمات الإنسانية الأمريكية: يوديد البوتاسيوم كعامل حجب للغدة الدرقية في حالات الطوارئ الإشعاعية
wwwfdagov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM080542pdf.

Thyroid Hormone Action

وتأثير هرمون الغدة الدرقية microRNAs: أراندا أ Mol Cell Endocrinol 2021525:111175؛ [PubMed: 33515639]

نقل وناقلات هرمون الغدة الدرقية. فيتامين هورم 201؛ 19:106. [مجلة: 29407435] Braun D، Schweizer U:

ماليا إم، أوجيلفي ستيوارت آل: الهرمونات المحفزة للغدة الدرقية. مجلة أفضل الممارسات البحثية السريرية للغدد الصماء والتمثيل
الغذائي 2018؛ 32:17 [PubMed: 29549956]

Paragliola RM et al: Iodothyronine deiodinases and reduction sensitivity to thyroid hormones. Front
Biosci (Landmark Ed). 2020201 : 25 ؛ [PubMed:
31585886]

Tedeschi L et al: العوامل الرئيسية المشاركة في عمل هرمون الغدة الدرقية. Molecules 202126:7337؛ [PubMed:
34885918]

Management of Hypothyroidism

بريتو جيه بي وآخرون: العلاقة بين تبديل الليفوثيروكسين الجنيس ومستويات الثيروترويين بين البالغين في الولايات المتحدة. مجلة
الجمعية الطبية الأمريكية
2022182:418؛ [PubMed: 35226058]

كارون ب وآخرون: العوامل المؤثرة على جرعة الليفوثيروكسين في العلاج بالهرمونات البديلة لقصور الغدة الدرقية الأولي لدى البالغين
مجلة الغدد الصماء والتمثيل الغذائي
Disord 202223:463. [PubMed: 34671932]

وآخرون: قصور الغدة الدرقية. نات ريف ديس برايمر 2022؛8:30. [مجلة: 35589725] L شاكر

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2020;27:63. شيريلاسي، واسنر إيه جيه: تحديث حول قصور الغدة الدرقية الخلقي
[PubMed: 31789720]

Ettleson MD, Bianco AC: هل T4 العلاج الفردي لقصور الغدة الدرقية: هل
J Clin Endocrinol Metab 2020;105:e3090. [PubMed:
32614450]

إدريس ت وآخرون: الليوثيرونين ومستخلص الغدة الدرقية المجفف في علاج قصور الغدة الدرقية. الغدة الدرقية 2020؛1399:30
[PubMed: 32279609]

Jonklaas J: استبدال هرمون الغدة الدرقية الأمثل. Endocr Rev 202243:366. [PubMed: 34543420]

Jonklaas J et al: الاستخدام القائم على الأدلة لتركيبات الليفوثيروكسين/الليوثيرونين في علاج قصور الغدة الدرقية: وثيقة إجماع:
الغدة الدرقية
202131:156. [PubMed: 33276704]

Shakir MKM et al: Comparative effective of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and
levothyroxine+liothyronine in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2021;106:e4400. [PubMed:
34185829]

Subclinical Hypothyroidism and Hyperthyroidism

Leng O, Razvi S: علاج قصور الغدة الدرقية دون السريري: تقييم متى من المرجح أن يكون العلاج مفيدًا. Expert Rev
Endocrinol Metab 202116:73. [PubMed: 32216473]

Endocr Pract 2021;27:254. نساي كيه، ليونج إيه إم: فرط نشاط الغدة الدرقية دون السريري: مراجعة للأدبيات السريرية
[PubMed: 33588063]

Wildisen L et al: تأثير علاج الليفيوثيروكسين على تطور الأعراض الاكتئابية لدى كبار السن المصابين بقصور الغدة الدرقية دون
JAMA Netw Open 2021;4:e2036645. السريري: دراسة تكميلية لتجربة سريرية عشوائية

Antithyroid Agents and Management of Hyperthyroidism

Azizi F et al: العلاج طويل الأمد لمرض جريفز باستخدام الثيوميد المضاد للغدة الدرقية. Best Pract Res Clin Endocrinol
Metab 2023;7:101631. [PubMed: 35440398]

أنتونيلي أ وآخرون: مرض جريفز: علم الأوبئة وعوامل الخطر الوراثية والبيئية والفيروسات. مجلة أفضل الممارسات البحثية في الغدد
[PubMed: 32107168]. الصماء والتمثيل الغذائي 2020؛ 34: 387-101

HB, Cooper DS: Antithyroid drug therapy: 70 years later. Eur J Endocrinol 2018;179:R261. [PubMed: 30320502]

s TF et al: Graves' disease. Nat Rev Dis Primers 2020;6:52. [PubMed: 32616746]

دوغلاس آر إس وآخرون: فعالية تيروتوموماب وسلامته وممانته في علاج أمراض العين الدرقية طويلة الأمد وإعادة العلاج: دراسة
أوبتيكس. اعتلال العين 2022؛ 129: 438

دوغلاس آر إس وآخرون: تيروتوموماب لعلاج مرض العين النشط في الغدة الدرقية. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2020؛ 382: 341-348.
[PubMed: 31971679]

Kahaly GJ: تحديث. إدارة مرض جريفز الدرقي وخارج الدرقي. J Clin Endocrinol Metab 2020;37:105. [PubMed: 32929476]

Lane LC et al: آفاق علاجية جديدة لفرط نشاط الغدة الدرقية لدى مرضى جريفز. Endocr Rev 2020;41:873. [PubMed: 32845332]

اسيسون جيه سي وآخرون: السلامة الإشعاعية في علاج المرضى المصابين بأمراض الغدة الدرقية باستخدام اليود المشع 131
توصيات الممارسة للجمعية الأمريكية للطب الإشعاعي
[PubMed: 21417738]. رابطة الغدة الدرقية. الغدة الدرقية 2011؛335:21

Pregnancy

أمينون، أراتان: خلل الغدة الدرقية بعد الحمل وتداعياته على الرضاعة الطبيعية. أفضل ممارسات البحث السريري للغدد الصماء
والتمثيل الغذائي 2020؛34:101438
[ببميد: 32651061]

أندرسن إس إل، كنوسجارد إل: إدارة فرط نشاط الغدة الدرقية أثناء الحمل. أفضل ممارسات البحث السريري للغدد الصماء والتمثيل
الغذائي 2020؛34:101414 [PubMed:
32199749]

إلياس الأول، ميليونيس سي، كوكو إي: فهم أعمق لوظيفة الغدة الدرقية لدى النساء الحوامل. مجلة الخبراء لعلم الغدد الصماء
والتمثيل الغذائي 2022؛17:365 [PubMed:
35831988]

The Effects of Drugs on Thyroid Function

Basolo A et al: تأثيرات مثبطات التيروسين كيناز على وظيفة الغدة الدرقية واستقلاب هرمون الغدة الدرقية: Semin Cancer Biol
2022؛197:197 [PubMed:
33476722]

Bhattacharya S et al: خلل الغدة الدرقية الناجم عن الأدوية المضادة للسرطان: Eur Endocrinol 2020؛16:32 [PubMed:
32595767]

إرشادات الجمعية الأوروبية للغدة الدرقية لعام 2021 لإدارة خلل وظيفة الغدة الدرقية الناجم عن وسائط
التباين القائمة على البود

[PubMed: 34395299] .المجلة الأوروبية للغدة الدرقية 2021؛10:269

Iwama S et al: الغدة الدرقية المرتبط بمتبطنات نقاط التفتيش المناعية. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab
202236:101660؛. [PubMed: 35501263]

Rochtus AM et al: الأدوية المضادة للصرع وتوازن هرمون الغدة الدرقية: مراجعة الأدبيات والتوصيات العملية. الصرع
202263:259؛. [PubMed: 34750814]

Ylli D، Wartofsky L، Burman KD: تقييم وعلاج اضطرابات الغدة الدرقية الناجمة عن الأميودارون. J Clin Endocrinol
Metab 2021226 :106 ؛. [PubMed:
33159436]

Zhan L et al: Immune checkpoint inhibitors related thyroid dysfunction: epidemiology, clinical
presentation, possible diseaseogenicity, and management. Front Endocrinol 12:649863;2021 (لوزان).
[PubMed: 34177799]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 39: الكورتيكوستيرويدات ومضادات قشرة الغدة الكظرية

جورج ب. كروسوس

CASE STUDY

دراسة الحالة

يشكو رجل يبلغ من العمر 19 عامًا من فقدان الشهية والتعب والدوار وفقدان الوزن لمدة 8 أشهر. يكتشف الطبيب الفاحص انخفاض ضغط الدم الانتصابي والبهاق المعتدل (مناطق الجلد ناقصة الصبغة) ويحصل على فحوصات دم روتينية. يجد نقص

القياسي، والذي ACTH 1-24 صوديوم الدم وفرط بوتاسيوم الدم والحمض ويشتهب في مرض أديسون. يقوم بإجراء اختبار تحفيز يكشف عن استجابة غير كافية للكورتيزول في البلازما، وهو متوافق مع قصور الغدة الكظرية الأولي. يتم تشخيص مرض أديسون المناعي الذاتي، ويجب على المريض البدء في استبدال الهرمونات التي لا يستطيع إنتاجها بنفسه. كيف يجب علاج هذا المريض؟ ما الاحتياطات التي يجب أن يتخذها؟

الهرمونات القشرية الكظرية الطبيعية عبارة عن جزيئات ستيرويدية تنتجها وتطلقها قشرة الغدة الكظرية. يؤدي نقص هرمونات قشرة الغدة الكظرية إلى ظهور علامات وأعراض مرض أديسون. يؤدي الإنتاج الزائد إلى متلازمة كوشينغ. تُستخدم كل من الكورتيكوستيرويدات الطبيعية والصناعية لتشخيص وعلاج اضطرابات وظائف الغدة الكظرية. كما تُستخدم أيضًا - بشكل متكرر - وبجرعات أكبر بكثير - لعلاج مجموعة متنوعة من الاضطرابات الالتهابية والمناعية والدموية.

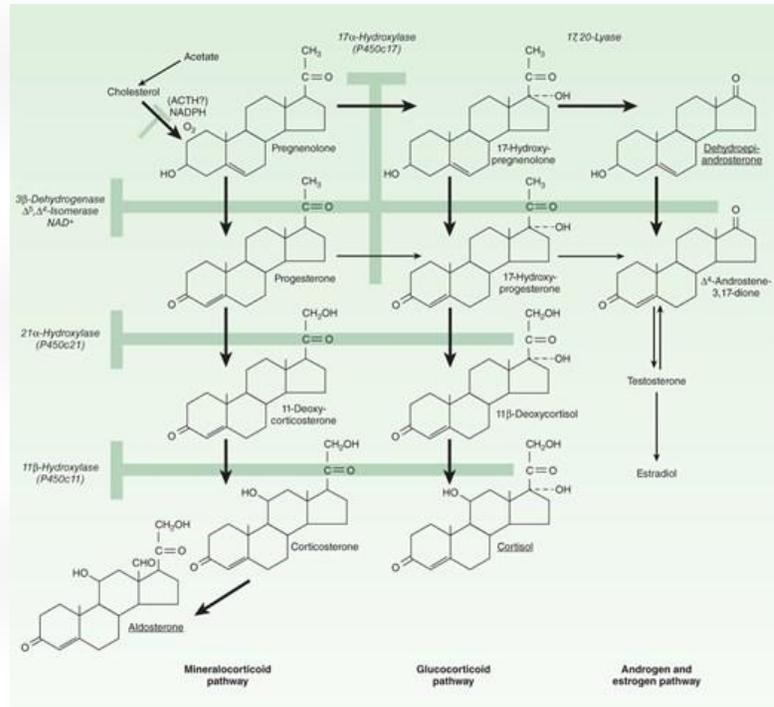
يتم التحكم في إفراز الستيرويدات القشرية الكظرية، وخاصة الجلوكوكورتيكويدات، من خلال إفراز الغدة النخامية للكورتيكوتروبين (انظر الفصل 37). يشتق الكورتيكوتروبين من بروتين أكبر يتم تصنيعه في الغدة النخامية، وهو البروبيوميلانوكورتين (ACTH) يتم إفراز هرمون الاحتفاظ بالملح الألدوستيرون في المقام الأول تحت تأثير الأنجيوتنسين والبوتاسيوم الدائر. يتمتع (POMC) الكورتيكوتروبين ببعض التأثيرات التي لا تعتمد على تأثيره على إفراز قشرة الغدة الكظرية. ومع ذلك، فإن قيمته الدوائية كعامل مضاد للالتهابات واستخدامه في اختبار وظيفة الغدة الكظرية يعتمدان على تأثيره الإفرازي. تمت مراجعة دوائه بإيجاز فقط هنا تعتبر مشطات تخليق أو مضادات عمل الستيرويدات القشرية الكظرية مهمة في علاج العديد من الحالات. يتم وصف هذه العوامل في نهاية هذا الفصل.

ADRENOCORTICOSTEROIDS

تفرز قشرة الغدة الكظرية عددًا كبيرًا من الستيرويدات في الدورة الدموية. بعضها له نشاط بيولوجي ضئيل ويعمل في المقام الأول كمواد أولية، وهناك بعضها لم يتم تحديد وظيفته. يمكن تصنيف الستيرويدات الهرمونية على أنها تلك التي لها تأثيرات مهمة على التمثيل الغذائي الوسيط والوظيفة المناعية (الجلوكوكورتيكويدات)، وتلك التي لها نشاط احتجاز الملح بشكل أساسي (الكورتيكويدات المعدنية)، وتلك التي لها نشاط أندروجيني أو إستروجيني (انظر الفصل 40). في البشر، الجلوكوكورتيكويد الرئيسي هو الكورتيزول وأهم هو (DHEAS) في شكله الكبريتي (DHEA) المعادن القشرية هو الألدوستيرون. من الناحية الكمية، ديهيدرو إيبي أندروستيرون واثنين من أندروجينات الكظر الأخرى، أندروستينديون وأندروستينديول، هي DHEA الأندروجين الكظري الرئيسي. ومع ذلك، فإن أندروجينات ضعيفة وأندروستينديول هو إستروجين قوي. يمكن تحويل الأندروستينديون إلى هرمون التستوستيرون والإسترايديول في الأنسجة خارج الغدة الكظرية (الشكل 1-39). تشكل الأندروجينات الكظرية السلائف الداخلية الرئيسية للإستروجين لدى النساء بعد انقطاع الطمث وفي المرضى الأصغر سنًا الذين يعانون من نقص أو غياب وظيفة المبيض.

مخطط للمسارات الرئيسية في تخليق هرمون قشرة الغدة الكظرية. المنتجات الإفرازية الرئيسية موضحة بخط تحتها. البريجنينولون هو السلف الرئيسي للكورتيكوستيرون والألدوستيرون، و17هيدروكسي بريجينولون هو السلف الرئيسي للكورتيزول. تظهر الإنزيمات والعوامل المساعدة للتفاعلات التي تتقدم إلى أسفل كل عمود على اليسار وعبر الأعمدة في الجزء العلوي من الشكل. عندما يكون إنزيم Ganong WF: Review of Medical معين ناقصًا، يتم منع إنتاج الهرمون عند النقاط المشار إليها بالأشرطة المظلمة. (أعيد إنتاجه بإذن من

علم وظائف الأعضاء، الطبعة 22. نيويورك، نيويورك: ماكجرو هيل؛ 2005)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

THE NATURALLY OCCURRING GLUCOCORTICOID; CORTISOL (HYDROCORTISONE)

حركة الدواء

مجموعة واسعة من التأثيرات الفسيولوجية، بما في ذلك تنظيم التمثيل (F يُسمى أيضًا هيدروكورتيزون، المركب) يمارس الكورتيزول الغذائي الوسيط، ووظيفة القلب والأوعية الدموية، والنمو، والمناعة. يتم تنظيم تخليق الكورتيزول وإفرازه بشكل صارم بواسطة الجهاز العصبي المركزي، الذي يكون حساسًا جدًا للتغذية الراجعة السلبية من الكورتيزول المتداول والجلوكوكورتيكويدات الخارجية (الصناعية). يتم تصنيع الكورتيزول من الكوليسترول (كما هو موضح في الشكل 39-1). تتم مناقشة الآليات التي تتحكم في إفرازه في الفصل 37.

التي تبلغ ذروتها في ساعات الصباح الباكر وبعد الوجبات. في ACTH إن معدل الإفراز يتبع إيقاعًا يوميًا (الشكل 39-2) يحكمه نبضات يتم تصنيعه $\alpha 2$ وهو جلوبولين، (CBG) البلازما، يرتبط الكورتيزول بالبروتينات الدائرية. يرتبط الجلوبولين الرابط للكورتيكوستيرويد بواسطة الكبد، بنحو 90% من الهرمون الدائري في الظروف العادية. الباقي حر (حوالي 5-10%) أو مرتبط بشكل فضفاض بالألبومين / (حوالي 5%) و متاح لممارسة تأثيره على الخلايا المستهدفة. عندما تتجاوز مستويات الكورتيزول في البلازما 20-30 ميكروجرام أثناء الحمل، مع تناول هرمون الاستروجين، وفي فرط CBG مشبعًا، ويرتفع تركيز الكورتيزول الحر بسرعة. يزداد CBG ديسيلتر، يكون نشاط الغدة الدرقية. ينخفض بسبب قصور الغدة الدرقية، والعيوب الوراثية في التخليق، وحالات نقص البروتين. يتمتع الألبومين بسعة كبيرة ولكن تقاربه مع الكورتيزول منخفض، ولأغراض عملية يجب اعتبار الكورتيزول المرتبط بالألبومين حرًا. CBG الكورتيكوستيرويدات الاصطناعية مثل ديكساميثازون مرتبطة إلى حد كبير بالألبومين وليس

الشكل 39-2

التباين اليومي في الكورتيزول البلازمي طوال اليوم المكون من 24 ساعة (اللوحة العلوية). حساسية الأنسجة للجلوكوكورتيكويدات هي أيضًا يومية ولكنها عكسية لحساسية الكورتيزول، مع حساسية منخفضة في أواخر الصباح وحساسية عالية في المساء وأوائل الليل (GR) (اللوحة السفلية). حساسية الأنسجة للجلوكوكورتيكويدات مرتبطة عكسيًا بحساسية أستلة مستقبل الجلوكوكورتيكويد ؛ المستقبل الأستييل لديه نشاط نسخي منخفض CLOCK بواسطة عامل النسخ

يبلغ عمر النصف للكورتيزول في الدورة الدموية عادة حوالي 60-90 دقيقة؛ وقد يزداد عند إعطاء هيدروكورتيزون (المستحضر الصيدلاني للكورتيزول) بكميات كبيرة أو عند وجود إجهاد أو قصور الغدة الدرقية أو أمراض الكبد. يُفرز 1% فقط من الكورتيزول دون تغيير في البول على شكل كورتيزول حر؛ ويتم تحويل حوالي 20% من الكورتيزول إلى كورتيزون بواسطة نازعة هيدروجين هيدروكسيستيرويد في الكلى والأنسجة الأخرى ذات مستقبلات القشرانيات المعدنية (انظر أدناه) قبل الوصول إلى الكبد. يتم 11 استقلاب معظم الكورتيزول في الكبد. يتم إفراز حوالي ثلث الكورتيزول المنتج يوميًا في البول على شكل نواتج أيضية ديهيدروكسي كيتون ويتم قياسه على أنه 17 هيدروكسيستيرويد (انظر الشكل 39-3 لترقيم الكربون). يتم ربط العديد من نواتج أيض الكورتيزول على التوالي في الكبد؛ ومن ثم يتم إخراجها في البول C21 و C3 بحمض الجلوكورونيك أو الكبريتات عند هيدروكسيل

الشكل 39-3

التركيبات الكيميائية للعديد من الجلوكوكورتيكويدات. المشتقات المستبدلة بالأسيتونيد (على سبيل المثال، أسيتونيد تريامسينولون) لها نشاط سطحي متزايد وهي مفيدة في الأمراض الجلدية. ديكساميثازون مطابق للبيتاميثازون باستثناء تكوين مجموعة الميثيل عند البيتاميثازون يكون بيتا (يبرز لأعلى من مستوى الحلقات)؛ في ديكساميثازون يكون ألفا: C16

في بعض الأنواع (مثل الفئران)، يعد الكورتيكوستيرون هو الجلوكوكورتيكويد الرئيسي. وهو أقل ارتباطًا بالبروتين وبالتالي يتم استقلابه بسرعة أكبر. وتتشابه مسارات تحلله مع مسارات تحليل الكورتيزول.

الديناميكية الدوائية

أ. آلية العمل

إن أغلب التأثيرات المعروفة للجلوكوكورتيكويدات تتوسطها مستقبلات الجلوكوكورتيكويد داخل الخلايا المنتشرة على نطاق واسع، وهذه البروتينات أعضاء في العائلة العليا للمستقبلات النووية، والتي تشمل الستيرويدات، والستيروول (فيتامين د)، والغدة الدرقية وحمض الريتينويك، والعديد من المستقبلات الأخرى ذات الرابطة غير المعروفة أو غير الموجودة (المستقبلات اليتيمة). وتتفاعل كل هذه المستقبلات مع المحفزات للجينات المستهدفة وتنظم نسخها (الشكل 39-4). وفي غياب الرابطة الهرمونية، تكون مستقبلات وأهم هذه (hsp). الجلوكوكورتيكويد في المقام الأول سيتوبلازمية، في مجتمعات أوليجوميرية مع بروتينات الصدمة الحرارية المرافقة تشارك أيضًا. يدخل الهرمون (FKBP5 و hsp70 و hsp40) على الرغم من أن بروتينات أخرى، hsp90 البروتينات جزيئات من الحر من البلازما والسائل الخلالي إلى الخلية ويرتبط بالمستقبل، مما يؤدي إلى حدوث تغييرات تكوينية تسمح له بالانفصال عن بروتينات الصدمة الحرارية والتشكل ثنائي الترابط. ثم يتم نقل معقد المستقبل المرتبط بالربطة ثنائي الترابط بنشاط إلى النواة، حيث في (GRES) يتفاعل مع الحمض النووي والبروتينات النووية. وباعتباره ثنائي الترابط، فإنه يرتبط بعناصر مستقبلات الجلوكوكورتيكويد من تسلسلين متماثلين يرتبطان بثنائي مستقبل الهرمون GRE محفزات الجينات المستجيبة. يتكون

الشكل 39-4

والأحداث اللاحقة في خلية مستهدفة. يوجد الستيرويد في الدم في شكل R، (مثل الكورتيزول)، ومستقبله S، نموذج لتفاعل الستيرويد ولكنه يدخل الخلية كجزيء حر. يرتبط المستقبل داخل الخلايا ببروتينات (CBG) مرتبط بالجلوبيولين الرابط للستيروستيرويد المشار، FKBP5 والعديد من البروتينات الأخرى بما في ذلك (hsp90) التثبيت، بما في ذلك جزيئين من بروتين الصدمة الحرارية 90 في الشكل. هذا المركب المستقبل غير قادر على تنشيط النسخ. عندما يرتبط المركب بجزيء من الكورتيزول، يتم إنشاء "X" إليه ب والجزيئات المرتبطة به. يصبح مركب مستقبل الستيرويد الآن قادرًا على الترابط، ودخول hsp90 مركب غير مستقر ويتم إطلاق في المنطقة التنظيمية للجين، وتنظيم النسخ بواسطة بوليميراز الحمض (GRE) النواة، والارتباط بعنصر استجابة الجلوكوكورتيكويد النووي الريبي الثاني وعوامل النسخ المرتبطة به. قد تشارك مجموعة متنوعة من العوامل التنظيمية (غير موضحة) في تسهيل الناتج وتصديره إلى السيتوبلازم لإنتاج mRNA (المنشطات المساعدة) أو تثبيط (القمعات الأساسية) استجابة الستيرويد. يتم تحرير

هو التفاعل مع عوامل النسخ GRE البروتين الذي يؤدي إلى استجابة الهرمون النهائية. البديل لتفاعل معقد مستقبلات الستيرويد مع في نواة الخلايا NFkB الأخرى وتغيير وظيفتها، مثل

يشكل المستقبل المرتبط بالربطة أيضًا معقدات مع عوامل النسخ الأخرى ويؤثر على وظيفتها، مثل GREs، بالإضافة إلى الارتباط بـ للمساهمة في تنظيم نسخ الجينات، GRE والتي تعمل على المحفزات غير المحتوية على κB (NFkB) وعامل النواة AP1 المستجيبة لها. تتمتع عوامل النسخ هذه بتأثيرات واسعة النطاق على تنظيم عوامل النمو والسيبتوكينات المؤيدة للالتهابات وما إلى ذلك، وتتوسط إلى حد كبير التأثيرات المضادة للنمو والالتهابات والمثبطة للمناعة للجلوكوكورتيكويدات

والآخر يشفر (GR) تم التعرف على جينين لمستقبلات الكورتيكوستيرويد: أحدهما يشفر مستقبل الجلوكوكورتيكويد الكلاسيكي لمستقبلات الجلوكوكورتيكويد البشرية إلى توليد نوعين premRNA يؤدي الربط البديل لـ (MR) مستقبل القشرانيات المعدنية البشري هو مستقبل الجلوكوكورتيكويد المنشط بالربطة الكلاسيكي، والذي، في α GR. α GR و β GR متماثلين للغاية يطلق عليهما hGR β حالة الارتباط بالهرمونات، ينظم التعبير عن الجينات المستجيبة للجلوكوكورتيكويد. على النقيض من ذلك، لا يرتبط المنشط بالهرمونات على α GR قادر على تثبيط تأثيرات hGR β بالجلوكوكورتيكويدات وهو غير نشط نسخيًا. ومع ذلك، فإن الجينات المستجيبة للجلوكوكورتيكويد، ويلعب دور مشط داخلي ذي صلة فسيولوجيًا لعمل الجلوكوكورتيكويد. وقد تبين مؤخرًا أن تحتويان على ثمانية مواقع مميزة لبدء الترجمة. أي أنه في الخلية البشرية قد يكون هناك ما يصل إلى 16 hGR النسخين البديلين لـ والتي قد تشكل ما يصل إلى 256 ثنائي متماثل ومتغاير مع أنشطة نسخية وربما غير نسخية مختلفة، β GR و α GR نسخة متماثلة من ويشير هذا التباين إلى أن هذه الفئة المهمة من مستقبلات الستيرويد لها أنشطة عشوائية معقدة. بالإضافة إلى ذلك، قد تؤدي بسبب انخفاض ردود ACTH إلى مقاومة جزئية للجلوكوكورتيكويد. ويعاني الأفراد المصابون من زيادة إفراز hGR الطفرات النادرة في الفعل النخامية والاضطرابات الغدد الصماء الإضافية (انظر أدناه)

من حوالي 800 حمض أميني ويمكن تقسيمه إلى ثلاثة مجالات وظيفية (انظر الشكل 2-6). يقع مجال GR يتألف النموذج الأولي لـ ربط الجلوكوكورتيكويد عند الطرف الكربوكسيلي للجزء. يقع مجال ربط الحمض النووي في منتصف البروتين ويحتوي على تسعة بقايا سيستين. تطوى هذه المنطقة في بنية "إصبعين" مثبتة بواسطة أيونات الزنك المتصلة بالسيستين لتكوين رباعي السطوح. يرتبط التي تنظم عمل الجلوكوكورتيكويد على الجينات المنظمة للجلوكوكورتيكويد. تمثل أصابع الزنك البنية GREs هذا الجزء من الجزيء بـ الأساسية التي يتعرف بها مجال ربط الحمض النووي على تسلسلات حمض نووي محددة. يشارك المجال الطرفي الأميني في نشاط التنشيط الانتقالي للمستقبل ويزيد من خصوصيته

أو عوامل النسخ الأخرى من خلال العديد من عائلات البروتينات GREs يتم تسهيل أو تثبيط تفاعل مستقبلات الجلوكوكورتيكويد مع التي تسمى منظمات مستقبلات الستيرويد، والتي تنقسم إلى عوامل تنشيط وعوامل قمع. تقوم المنظمات بذلك من خلال العمل كجسور بين المستقبلات والبروتينات النووية الأخرى والتعبير عن الأنشطة الأنزيمية مثل أسيتيل هيستون أو دياسيتيل، والتي تغير تكوين النيوكليوسومات وقابلية نسخ الجينات.

يتم تنظيم ما بين 10% و20% من الجينات المعبر عنها في الخلية بواسطة الجلوكوكورتيكويدات. يحدد عدد وتقارب مستقبلات الهرمون، وتكامل عوامل النسخ والمنظمات المساعدة، وأحداث ما بعد النسخ، الخصوصية النسبية لأفعال هذه الهرمونات في الخلايا المنقول من الجينات المستهدفة mRNA المختلفة. ترجع تأثيرات الجلوكوكورتيكويدات بشكل أساسي إلى البروتينات المصنعة من

يمكن أن تُعزى بعض تأثيرات الجلوكوكورتيكويدات إلى ارتباطها بمستقبلات القشرانيات المعدنية. في الواقع، ترتبط مستقبلات القشرانيات المعدنية بالألدوستيرون والكورتيزول بنفس التقارب. يتم تجنب تأثير القشرانيات المعدنية للمستويات الأعلى من β hydroxysteroid dehydrogenase الكورتيزول في بعض الأنسجة (مثل الكلى والقولون والغدد اللعابية) عن طريق التعبير عن 11 (الكورتيزون)، والذي له تأثير ضئيل على مستقبلات keto وهو الإنزيم المسؤول عن التحول الحيوي إلى مشتقه 11، type 2، الألدوستيرون.

وهو ثنائي، CLOCK/BMAL1 كما يتفاعل مستقبل الجلوكوكورتيكويد مع منظمات أخرى لوظيفة الخلية. ومن بين هذه الجزيئات عامل النسخ الذي يتم التعبير عنه في جميع الأنسجة ويولد الإيقاع اليومي لإفراز الكورتيزول (انظر الشكل 2-39) في النواة فوق هو أسيتيل ترانسفيراز يعمل على أستلة منطقة المفصل في مستقبل CLOCK. التصالب البصري في منطقة تحت المهاد الجلوكوكورتيكويد، مما يعمل على تحييد نشاطه النسخي وبالتالي جعل الأنسجة المستهدفة مقاومة للجلوكوكورتيكويدات. وكما هو موضح في الشكل 2-39، اللوحة السفلية، فإن إيقاع حساسية الأنسجة المستهدفة للجلوكوكورتيكويد يكون في طور معاكس لإيقاع تركيزات الكورتيزول المتداولة، وهو ما يفسر زيادة حساسية الكائن الحي للإعطاء المسائي للجلوكوكورتيكويدات. كما يتفاعل مستقبل وهو منظم لإنتاج السيتوكينات والجزيئات الأخرى المشاركة في الالتهاب. وهذا يفسر التباين، NFkB، الجلوكوكورتيكويد المنشط مع اليومي في رد الفعل الالتهابي، والذي يشتد في المساء وأوائل الليل ويخف في الصباح

النخامي الأولي تحدث في دقائق وتكون سريعة للغاية بحيث لا يمكن تفسيرها على ACTH إن التأثيرات الفورية مثل تثبيط هرمون أساس نسخ الجينات وتخليق البروتين. ولا يُعرف كيف تتم هذه التأثيرات. ومن بين الآليات المقترحة التأثيرات المباشرة على مستقبلات غشاء الخلية للهرمون أو التأثيرات غير الجينومية لمستقبل الجلوكوكورتيكويد المرتبط بالهرمون الكلاسيكي. وقد تكون مستقبلات الغشاء المفترضة مختلفة تمامًا عن المستقبلات داخل الخلايا المعروفة. على سبيل المثال، تشير الدراسات الحديثة إلى أن مستقبلات الغشاء المقترنة بالبروتين ج في استجابة الخلايا العصبية الغلوتاماتية للجلوكوكورتيكويدات في الفئران. وعلاوة على لديها أنماط بالميتويل تسمح بإضافة إنزيمية للبالميتات (MRS باستثناء مستقبلات) ذلك، فقد ثبت أن جميع مستقبلات الستيرويد وزيادة توطين المستقبلات في محيط الأغشية البلازمية. تتوفر مثل هذه المستقبلات للتفاعلات المباشرة مع البروتينات المختلفة المرتبطة بالغشاء أو السيتوبلازم والتأثير عليها دون الحاجة إلى الدخول إلى النواة وتحريض الأفعال النسخية.

B. التأثيرات الفسيولوجية

إن للجلوكوكورتيكويدات تأثيرات واسعة النطاق لأنها تؤثر على وظائف معظم الخلايا في الجسم. والعواقب الأيضية الرئيسية لإفراز الجلوكوكورتيكويدات أو تناولها ترجع إلى التأثيرات المباشرة لهذه الهرمونات في الخلية. ومع ذلك، فإن بعض التأثيرات المهمة هي

نتيجة لاستجابات التوازن الداخلي من الأنسولين والجلوكاجون. وعلى الرغم من أن العديد من تأثيرات الجلوكوكورتيكويدات مرتبطة بالجرعة وتتضخم عند تناول كميات كبيرة لأغراض علاجية، إلا أن هناك أيضًا تأثيرات أخرى - تسمى التأثيرات المسموح بها - والتي بدونها تصبح العديد من الوظائف الطبيعية ناقصة. على سبيل المثال، تتضاءل استجابة العضلات للمساء الوعائية والشعب الهوائية للكاتيكولامينات في غياب الكورتيزول وتستعيد الكميّات الفسيولوجية من هذا الجلوكوكورتيكويد. وعلى نحو مماثل، تتضاءل الاستجابات التحليلية للخلايا الدهنية للكاتيكولامينات والهرمون القشري الكظري وهرمون النمو في غياب الجلوكوكورتيكويدات.

c. التأثيرات الأيضية

تتمتع الجلوكوكورتيكويدات بتأثيرات مهمة مرتبطة بالجرعة على التمثيل الغذائي للكربوهيدرات والبروتين والدهون. نفس التأثيرات مسؤولة عن بعض الآثار الضارة الخطيرة المرتبطة باستخدامها في الجرعات العلاجية. تحفز الجلوكوكورتيكويدات وتتطلب تكوين الجلوكوز وتخليق الجليكوجين في حالة الصيام. كما أنها تحفز فوسفواينول بيروفات كاربوكسي كيناز، جلوكوز 6 فوسفاتيز، وجليكوجين سينثيز وإطلاق الأحماض الأمينية أثناء عملية الهدم العضلي.

تزيد الجلوكوكورتيكويدات من مستويات الجلوكوز في المصل وبالتالي تحفز إفراز الأنسولين ولكنها تمنع امتصاص الجلوكوز بواسطة خلايا العضلات، في حين تحفز الليباز الحساس للهرمون وبالتالي تحلل الدهون. يحفز إفراز الأنسولين المتزايد تكوين الدهون وبدرجة أقل يمنع تحلل الدهون، مما يؤدي إلى زيادة صافية في ترسب الدهون جنبًا إلى جنب مع زيادة إفراز الأحماض الدهنية والجلسرين في الدورة الدموية.

وتظهر النتائج الصافية لهذه الإجراءات بشكل أكثر وضوحًا في حالة الصيام، عندما يساهم إمداد الجلوكوز من تكوين الجلوكوز وإطلاق الأحماض الأمينية من استقلاب العضلات، وتثبيط امتصاص الجلوكوز الطرفي، وتحفيز تحلل الدهون في الحفاظ على إمداد كافٍ من الجلوكوز إلى الدماغ.

d. التأثيرات الهدامة والمضادة للابتداء

على الرغم من أن الجلوكوكورتيكويدات تحفز تخليق الحمض النووي الريبي والبروتين في الكبد، إلا أنها لها تأثيرات هدمية ومضادة للبناء في الأنسجة اللمفاوية والنسيج الضام والعضلات والدهون الطرفية والجلد. تؤدي الكميات فوق الفسيولوجية من الجلوكوكورتيكويدات إلى انخفاض كتلة العضلات وضعفها وترقق الجلد. تعد التأثيرات الهدمية والمضادة للبناء على العظام سببًا لهشاشة العظام في متلازمة كوشينغ وتفرض قيدًا رئيسيًا على الاستخدام العلاجي الطويل الأمد للجلوكوكورتيكويدات. في الأطفال تقلل الجلوكوكورتيكويدات من النمو. يمكن منع هذا التأثير جزئيًا عن طريق إعطاء هرمون النمو بجرعات عالية، لكن هذا الاستخدام لهرمون النمو غير مستحسن إلا في الحالات القصوى.

e. تأثيرات مضادة للالتهابات ومثبطة للمناعة

تقلل الجلوكوكورتيكويدات بشكل كبير من مظاهر الالتهاب. ويرجع هذا إلى تأثيراتها العميقة على تركيز وتوزيع ووظيفة كريات الدم البيضاء الطرفية وتأثيراتها القمعية على السيتوكينات والكيموكينات الالتهابية، وعلى الوسطاء الجزيئيين الآخرين للالتهاب. يتميز الالتهاب، بغض النظر عن سببه، بتسرب وتسلسل كريات الدم البيضاء إلى الأنسجة المصابة. يتم التوسط في هذه الأحداث من خلال سلسلة معقدة من تفاعلات جزيئات التصاق الخلايا البيضاء مع تلك الموجودة على الخلايا البطانية ويتم تثبيطها بواسطة الجلوكوكورتيكويدات. بعد جرعة واحدة من الجلوكوكورتيكويد قصير المفعول، يزداد تركيز الخلايا المتعادلة في الدورة الدموية بينما تنخفض الخلايا الليمفاوية (الخلايا التائية والبائية) والوحيدات والخلايا الحمضية والخلايا القاعدية. تبلغ التغييرات ذروتها بعد 6 ساعات وتتلاشى في غضون 24 ساعة. إن الزيادة في الخلايا المتعادلة ترجع إلى زيادة تدفقها إلى الدم من نخاع العظم وإلى انخفاض هجرتها من الأوعية الدموية، مما يؤدي إلى انخفاض عدد الخلايا في موقع الالتهاب. إن الانخفاض في الخلايا الليمفاوية والوحيدات والخلايا الحمضية والخلايا القاعدية هو في المقام الأول نتيجة لحركتها من فراش الأوعية الدموية إلى الأنسجة الليمفاوية.

كما تعمل الجلوكوكورتيكويدات على تثبيط وظائف الخلايا البلعمية في الأنسجة وكذلك الخلايا الشجرية وغيرها من الخلايا التي تقدم المستضدات. وتقل قدرة هذه الخلايا على الاستجابة للمستضدات والعوامل المسببة للانحلال. ويكون التأثير على الخلايا البلعمية، ملحوظًا بشكل خاص ويحد من قدرتها على البلعمة وقتل الكائنات الحية الدقيقة وإنتاج عامل نخر الورم ألفا، والإنترلوكين 1، ٧، والميتالوبروتيناز، ومنشط البلازمينوجين. وتنتج كل من الخلايا البلعمية واللمفاويات كميات أقل من الإنترلوكين 12 والإنترفيرون، والمناعة الخلوية، TH1، وهما من المحفزات المهمة لنشاط خلايا

بالإضافة إلى تأثيرها على وظيفة الكريات البيضاء، تؤثر الجلوكوكورتيكويدات على الاستجابة الالتهابية عن طريق تثبيط فوسفوليباز، وبالتالي تقليل تخليق حمض الأراكيدونيك، وهو مقدمة البروستاجلاندين والليوكوترينات، وعامل تنشيط الصفائح الدموية. أخيرًا A2، تقلل الجلوكوكورتيكويدات من التعبير عن السيكلوأوكسجيناز 2، وهو الشكل القابل للتحرير من هذا الإنزيم، في الخلايا الالتهابية. وبالتالي تقليل كمية الإنزيم المتاح لإنتاج البروستاجلاندين (انظر الفصلين 18 و36)

تسبب الجلوكوكورتيكويدات انقباض الأوعية الدموية عند وضعها مباشرة على الجلد، ربما عن طريق تثبيط تحلل الخلايا البدينة. كما أنها تقلل من نفاذية الشعيرات الدموية عن طريق تقليل كمية الهيستامين التي تفرزها الخلايا القاعدية والخلايا البدينة

، إن التأثيرات المضادة للالتهابات والمثبطة للمناعة للجلوكوكورتيكويدات ترجع إلى حد كبير إلى التأثيرات الموصوفة أعلاه. ففي البشر لا يتغير تنشيط المكمل، ولكن يتم تثبيط تأثيراته. ويمكن تقليل إنتاج الأجسام المضادة بجرعات كبيرة من الستيرويدات، على الرغم من عدم تأثره بالجرعات المعتدلة (على سبيل المثال، 20 مجم/يوم من بريدنيزون)

إن التأثيرات المضادة للالتهابات والمثبطة للمناعة لهذه العوامل مفيدة على نطاق واسع من الناحية العلاجية ولكنها مسؤولة أيضًا عن بعض آثارها الضارة الأكثر خطورة (انظر النص التالي)

و. تأثيرات أخرى

للكورتيكوستيرويدات تأثيرات مهمة على الجهاز العصبي. يؤدي قصور الغدة الكظرية إلى تباطؤ ملحوظ في إيقاع ألفا في مخطط كهربية الدماغ ويرتبط بالاكتئاب. غالبًا ما تؤدي الكميات المتزايدة من الكورتيكوستيرويدات إلى اضطرابات سلوكية لدى البشر الأرق والنشوة في البداية ثم الاكتئاب. قد تؤدي الجرعات الكبيرة من الجلوكوكورتيكويدات إلى زيادة الضغط داخل الجمجمة (الورم الكاذب في المخ).

وهرمون النمو، وهرمون تحفيز الغدة، ACTH يؤدي إعطاء الجلوكوكورتيكويدات بشكل مزمن إلى تثبيط إفراز الغدة النخامية لهرمون الدرقي، والهرمون الملوتن.

وقد ارتبطت الجرعات الكبيرة من الجلوكوكورتيكويدات بتطور قرحة المعدة، ربما عن طريق تثبيط الاستجابة المناعية المحلية ضد هيليكوباكتر بيلوري. كما أنها تعزز إعادة توزيع الدهون في الجسم، مع زيادة الدهون الحشوية والوجهية والرقبية وفوق الترقوة، ويبدو أنها تعاكس تأثير فيتامين د على امتصاص الكالسيوم. وللجلوكوكورتيكويدات أيضًا تأثيرات مهمة على نظام تكوين الدم. بالإضافة إلى تأثيراتها على الكريات البيضاء، فإنها تزيد من عدد الصفائح الدموية وخلايا الدم الحمراء يؤدي نقص الكورتيزول إلى ضعف وظائف الكلى (وخاصة الترشيح الكبيبي)، وزيادة إفراز الفازوبريسين، وانخفاض القدرة على إخراج كمية كبيرة من الماء.

إن الجلوكوكورتيكويدات لها تأثيرات مهمة على نمو رئتي الجنين. والواقع أن التغيرات البنيوية والوظيفية في الرئتين على المدى القريب بما في ذلك إنتاج المادة السطحية الرئوية المطلوبة لتنفس الهواء (المادة الخافضة للتوتر السطحي)، يتم تحفيزها بواسطة الجلوكوكورتيكويدات.

في الآونة الأخيرة، وجد أن الجلوكوكورتيكويدات لها تأثيرات مباشرة على التنظيم الجيني لجينات مستهدفة محددة من خلال تغيير أنشطة مثيل ترانسفيراز الحمض النووي والإنزيمات الأخرى المشاركة في التخلق الجيني. وهذا له أهمية خاصة في العلاج قبل الولادة للأمهات الحوامل أو علاج الرضع والأطفال الصغار، عندما تكون التأثيرات الجينية للجلوكوكورتيكويدات طويلة الأمد أو حتى دائمة وقد تجعل هذه التأثيرات هؤلاء المرضى أكثر عرضة للإصابة باضطرابات سلوكية أو جسدية، مثل الاكتئاب أو السمنة ومتلازمة التمثيل الغذائي.

SYNTHETIC CORTICOSTEROIDS

أصبحت الجلوكوكورتيكويدات عوامل مهمة للاستخدام في علاج العديد من الاضطرابات الالتهابية والمناعية والدموية وغيرها. وقد أدى هذا إلى تحفيز تطوير العديد من الستيرويدات الاصطناعية ذات النشاط المضاد للالتهابات والمثبط للمناعة

حركية الدواء

يتم تصنيع الستيرويدات الصيدلانية عادة من حمض الكوليك المستخرج من الماشية أو السابوغينينات الستيرويدية الموجودة في النباتات. وقد أدت التعديلات الإضافية لهذه الستيرويدات إلى تسويق مجموعة كبيرة من الستيرويدات الاصطناعية ذات الخصائص الخاصة المهمة دوائيًا وعلاجيًا (الجدول 1-39؛ انظر الشكل 3-39)

الجدول 1-39

بعض الكورتيكوستيرويدات الطبيعية والصناعية المستخدمة بشكل شائع للاستخدام العام. (انظر الجدول 614
(للكورتيكوستيرويدات الجلدية)

Agent	Activity ⁵¹			Equivalent Oral Dose (mg)	Forms Available
	Anti-Inflammatory	Topical	Salt-Retaining		
Short- to medium-acting glucocorticoids					
Hydrocortisone (cortisol)	1	1	1	20	Oral, injectable, topical
Cortisone	0.8	0	0.8	25	Oral
Prednisone	4	0	0.3	5	Oral
Prednisolone	5	4	0.3	5	Oral, injectable
Methylprednisolone	5	5	0.25	4	Oral, injectable
Meprednisone ⁵²	5		0	4	Oral, injectable
Intermediate-acting glucocorticoids					
Triamcinolone	5	5 ⁵³	0	4	Oral, injectable, topical
Paramethasone ²	10		0	2	Oral, injectable
Fluprednisolone ²	15	7	0	1.5	Oral
Long-acting glucocorticoids					
Betamethasone	25–40	10	0	0.6	Oral, injectable, topical
Dexamethasone	30	10	0	0.75	Oral, injectable, topical
Mineralocorticoids					
Fludrocortisone	10	0	250	2	Oral

1879

Desoxycorticosterone acetate ₂	0	0	20		Injectable, pellets
---	---	---	----	--	---------------------

1879

تؤثر التغيرات في جزيء الجلوكوكورتيكويد على تقاربه مع مستقبلات الجلوكوكورتيكويد والقشرانيات المعدنية وكذلك تقاربه مع $\Delta 1$ - البروتين واستقرار السلسلة الجانبية ومعدل الإخراج والمنتجات الأيضية. تعمل الهالوجينات عند الموضع 9 وعدم تشبع الرابطة في شكل حر. في بعض $\Delta 1$ والمثيلة عند الموضع 2 أو 16 على إطالة عمر النصف بأكثر من 50%. يتم إفراز مركبات A للحلقة 2 الحالات، يكون العامل المعطى عبارة عن دواء أولي؛ على سبيل المثال، يتحول بريدينزون بسرعة إلى المنتج النشط بريدينزولون في الجسم.

ديناميكيات الدواء

إن تأثيرات الستيرويدات الاصطناعية تشبه تأثيرات الكورتيزول (انظر أعلاه). فهي ترتبط ببروتينات المستقبلات داخل الخلايا المحددة وتتنتج نفس التأثيرات ولكنها تختلف في نسب قوة الجلوكوكورتيكويد مقارنة بقوة القشرانيات المعدنية (الجدول 1-39)

CLINICAL PHARMACOLOGY

أ. تشخيص وعلاج اضطراب وظائف الغدة الكظرية

قصور قشرة الكظر 1.

a. مزمن (مرض أديسون)

يتسم قصور الغدة الكظرية المزمن بالضعف والتعب وفقدان الوزن وانخفاض ضغط الدم وفط تصبغ الجلد وعدم القدرة على الحفاظ على مستوى السكر في الدم أثناء الصيام. وفي مثل هؤلاء الأفراد، قد تؤدي المحفزات الضارة أو الرضحية أو المعدية البسيطة إلى قصور الغدة الكظرية الحاد مع صدمة الدورة الدموية وحتى الموت

في حالة قصور الغدة الكظرية الأولي، يجب إعطاء حوالي 20-30 مجم من هيدروكورتيزون يوميًا، مع زيادة الكميات خلال فترات الإجهاد. وعلى الرغم من أن هيدروكورتيزون له بعض نشاط القشرانيات المعدنية، فيجب استكمال ذلك بكمية مناسبة من هرمون يحتفظ بالملح مثل فلودروكورتيزون. لا ينبغي إعطاء الجلوكوكورتيكويدات الاصطناعية طويلة المفعول والخالية من نشاط الاحتفاظ بالملح كبديل للهرمونات لهؤلاء المرضى

b. بصير

عند الاشتباه في قصور قشر الكظر الحاد، يجب البدء في العلاج على الفور. يتكون العلاج من كميات كبيرة من هيدروكورتيزون عن طريق الحقن بالإضافة إلى تصحيح اضطرابات السوائل والكهارل وعلاج العوامل المسببة

يتم إعطاء هيدروكورتيزون صوديوم سكسينات أو فوسفات بجرعات 100 ملغ عن طريق الوريد كل 8 ساعات حتى تستقر حالة المريض. ثم يتم تقليل الجرعة تدريجيًا، للوصول إلى جرعة الصيانة في غضون 5 أيام

يتم استئناف إعطاء هرمون الاحتفاظ بالملح عندما يتم تقليل الجرعة الإجمالية من الهيدروكورتيزون إلى أقل من 50 ملغ / يوم

قصور الغدة الكظرية وفرط نشاطها 2.

أ. فرط تنسج الغدة الكظرية الخلقي

تتميز هذه المجموعة من الاضطرابات بعيوب محددة في تخليق الكورتيزول. وفي حالات الحمل المعرضة لخطر كبير للإصابة بفرط تنسج الغدة الكظرية الخلقي، يمكن حماية الأجنة من التشوهات التناسلية عن طريق إعطاء ديكساميثازون للأم

وكما يمكن رؤيته في الشكل 39-1، فإن هذا من *P450c21 (21 α hydroxylase) العيب الأكثر شيوعًا هو انخفاض أو نقص نشاط تصبغ الغدة الكظرية متضخمة. ACTH شأنه أن يؤدي إلى انخفاض في تخليق الكورتيزول وإفرازه وبالتالي إنتاج زيادة تعويضية في إفراز وتنتج كميات كبيرة بشكل غير طبيعي من السلائف مثل 17هيدروكسي بروجسترون والتي يمكن تحويلها إلى مسار الأندروجين، مما يؤدي إلى الذكورة ويمكن أن يؤدي إلى أعضاء تناسلية غامضة في الجنين الأنثوي. يؤدي استقلاب هذا المركب في الكبد إلى بريجنانتيرون، والذي يتم إفرازه بشكل طبيعي في البول بكميات كبيرة في هذا الاضطراب ويمكن استخدامه لتشخيص ومراقبة فعالية استبدال الجلوكوكورتيكويد. ومع ذلك، فإن الطريقة الأكثر موثوقية للكشف عن هذا الاضطراب هي زيادة استجابة 17هيدروكسي ACTH بروجسترون في البلازما لتحفيز

إذا كان الخلل في هيدروكسيل 11، يتم إنتاج كميات كبيرة من ديوكسيكورتيكوستيرون، ولأن هذا الستيرويد له نشاط معدني، فقد ينتج عنه ارتفاع ضغط الدم مع أو بدون قلاء نقص بوتاسيوم الدم. عندما يكون هيدروكسيل 17 معيبًا في الغدد الكظرية والغدد التناسلية يحدث أيضًا قصور الغدد التناسلية. ومع ذلك، يتم تكوين كميات متزايدة من 11ديوكسيكورتيكوستيرون، كما يتم ملاحظة العلامات والأعراض المرتبطة بزيادة الكورتيكوستيرون المعدني - مثل ارتفاع ضغط الدم ونقص بوتاسيوم الدم

عند ملاحظة فرط تنسج الغدة الكظرية الخلقي لأول مرة، قد يكون الرضيع في أزمة كظرية حادة ويجب علاجه كما هو موضح أعلاه باستخدام محاليل إلكتروليت مناسبة ومستحضر وريدي من هيدروكورتيزون بجرعات إجهاد. بمجرد استقرار حالة المريض، يتم إعطاء المريض عن طريق الفم

يبدأ العلاج بالهيدروكورتيزون بجرعة 12-18 مجم/م² يوميًا في جرعتين مقسمتين بشكل غير متساوٍ (ثلثي الجرعة في الصباح وثلث الجرعة في وقت متأخر بعد الظهر). يتم تعديل الجرعة للسماح بالنمو الطبيعي ونضج العظام ومنع زيادة الأندروجين. كما تم استخدام العلاج بالبريدنيزون بالتناوب لتحقيق تثبيط أكبر لهرمون قشر الكظر دون زيادة تثبيط النمو. يجب أيضًا إعطاء فلودروكورتيزون بجرعة 005-02 مجم/يوم عن طريق الفم، مع إضافة الملح للحفاظ على ضغط الدم الطبيعي ونشاط الرينين في البلازما والكهارل. ب. متلازمة كوشينغ

عادة ما تكون متلازمة كوشينغ نتيجة لتضخم الغدة الكظرية الثنائي الثانوي لورم الغدة النخامية المفرز لهرمون قشر الكظر (مرض كوشينغ)، ولكنها في بعض الأحيان تكون بسبب أورام أو تضخم عقدي في الغدة الكظرية أو إنتاج غير طبيعي لهرمون قشر الكظر من أورام أخرى غير قشر الكظر. وتكون المظاهر هي تلك المرتبطة بالوجود المزمّن للكورتيكوستيرويدات المفرطة. وعندما يكون فرط

إفراز الكورتيكوستيرويدات ملحوظًا ومطولًا، فإن الوجه المستدير والممتلئ وسمنة الجذع تكونان بارزتين في المظهر. وقد يكون فقدان البروتين كبيرًا ويشمل ضمور العضلات؛ وترقق الجلد وظهور خطوط أرجوانية عليه وسهولة إصابته بالكدمات؛ وضعف التئام الجروح؛ وهشاشة العظام. وتشمل الاضطرابات الخطيرة الأخرى الاضطرابات العقلية وارتفاع ضغط الدم والسكري. ويتم علاج هذا الاضطراب عن طريق الإزالة الجراحية للورم المفرز لهرمون قشر الكظر أو الكورتيزول، أو تشجيع ورم الغدة النخامية، أو استئصال إحدى الغدتين الكظريتين أو كليهما. ويجب أن يتلقى هؤلاء المرضى جرعات كبيرة من الكورتيزول أثناء وبعد العملية الجراحية. يمكن إعطاء جرعات تصل إلى 300 ملغ من هيدروكورتيزون قابل للدوبان كحقن وريدي مستمر في يوم الجراحة. يجب تقليل الجرعة ببطء إلى مستويات الاستبدال الطبيعية، حيث أن التخفيض السريع للجرعة قد يؤدي إلى أعراض الانسحاب، بما في ذلك الغثيان والقيء والحُمى وآلام المفاصل. إذا تم إجراء استئصال الغدة الكظرية، فإن الصيانة طويلة الأمد مماثلة لتلك الموضحة أعلاه لقصور الغدة الكظرية. ج. مقاومة الجلوكوكورتيكويد الأولية العامة (متلازمة كروسوس)

هذه الحالة الوراثية النادرة المتفرقة أو العائلية ترجع عادة إلى طفرات غير نشطة في جين مستقبل الجلوكوكورتيكويد. حيث يعمل إلى ارتفاع ACTH بشكل مفرط في محاولة للتعويض عن الخلل، ويؤدي زيادة إنتاج (HPA) المحور تحت المهاد النخامي الكظري، مع نشاط القشرانيات المعدنية deoxycorticosterone مستويات الكورتيزول وسلائف الكورتيزول مثل الكورتيكوستيرون و11 وكذلك الأندروجينات الكظرية. قد تؤدي هذه المستويات المرتفعة إلى ارتفاع ضغط الدم مع أو بدون قلاء نقص البوتاسيوم في الدم وفرط الأندروجينية المعبر عنه بالذكورة والبلوغ المبكر عند الأطفال وحب الشباب وكثرة الشعر والصلع الوراثي عند الذكور واضطرابات الدورة الشهرية (غالبًا قلة الطمث ونقص الخصوبة) عند النساء. علاج هذه المتلازمة هو جرعات عالية من الجلوكوكورتيكويدات الاصطناعية مثل ديكساميثازون بدون نشاط القشرانيات المعدنية المتأصل. يتم تحديد هذه الجرعات لتطبيع إنتاج الكورتيزول، وسلائف الكورتيزول، والأندروجينات الكظرية. د. الألدوستيرونية

عادة ما تنشأ الألدوستيرونية الأولية نتيجة للإفراط في إنتاج الألدوستيرون بواسطة ورم الغدة الكظرية. ومع ذلك، قد تنشأ أيضًا نتيجة للإفراز غير الطبيعي من الغدد المتضخمة أو من ورم الغدة الكظرية الخبيث. ترتبط النتائج السريرية لارتفاع ضغط الدم والضعف والتكزز بفقدان البوتاسيوم المستمر في الكلى، مما يؤدي إلى نقص بوتاسيوم الدم والقلاء وارتفاع تركيزات الصوديوم في المصل. في ٪ الآونة الأخيرة، وجد أن الألدوستيرونية هي سبب أكثر شيوعًا لارتفاع ضغط الدم مما كان يُعتقد في الأصل، بمعدل أعلى من 20 يمكن أن تحدث هذه المتلازمة أيضًا في اضطرابات تخليق الستيرويد الكظري عن طريق الإفراز المفرط للديوكسي كورتيكوستيرون أو الكورتيكوستيرون أو 18 هيدروكسي كورتيكوستيرون - كلها مركبات ذات نشاط معدني متأصل

وعلى النقيض من المرضى الذين يعانون من فرط الألدوستيرون الثانوي (انظر النص التالي)، فإن هؤلاء المرضى يعانون من مستويات منخفضة (مكبوتة) من نشاط الرينين في البلازما والأنجيوتنسين 2. وعند العلاج بالفلودروكورتيزون (02 مجم مرتين يوميًا عن طريق الفم لمدة 3 أيام) أو أسيتات ديوكسي كورتيكوستيرون (20 مجم/يوم عن طريق العضل لمدة 3 أيام - ولكن غير متوفر في الولايات المتحدة)، يفشل المرضى في الاحتفاظ بالصوديوم ولا ينخفض إفراز الألدوستيرون بشكل كبير. وعندما يكون الاضطراب خفيفًا، فقد يفلت من الكشف إذا تم استخدام مستويات البوتاسيوم في المصل فقط للفحص. ومع ذلك، يمكن اكتشافه من خلال زيادة نسبة الألدوستيرون في البلازما إلى الرينين. يتحسن المرضى عمومًا عند علاجهم بالسيبرولاكتون أو الإلبيرينون، أو عوامل حجب مستقبلات

الألدوستيرون الستيرويدية، والاستجابة لهذه العوامل ذات قيمة تشخيصية وعلاجية. ومؤخرًا، تمت إضافة المركبات غير الستيرويدية ذات نشاط مضاد لمستقبلات الألدوستيرون إلى ترسانتنا. أحد هذه المواد، وهو الفيزينون، موجود بالفعل في السوق

3. استخدام الجلوكوكورتيكويدات لأغراض التشخيص

في هذه الظروف ACTH لتحديد مصدر هرمون معين أو لتحديد ما إذا كان إنتاجه يتأثر بإفراز ACTH من الضروري أحيانًا تثبيط إنتاج من المفيد استخدام مادة قوية جدًا مثل ديكساميثازون لأن استخدام كميات صغيرة يقلل من احتمال حدوث ارتباك في تفسير تحاليل الهرمونات في الدم أو البول. على سبيل المثال، إذا تم تحقيق التثبيط الكامل باستخدام 50 مجم من الكورتيزول، فإن 17 هيدروكسي كورتيكوستيرويد في البول سيكون 15-18 مجم / 24 ساعة، حيث سيتم استرداد ثلث الجرعة المعطاة في البول على شكل هيدروكسي كورتيكوستيرويد. إذا تم استخدام جرعة مكافئة من 15 مجم من ديكساميثازون، فسيكون التثبيط كاملاً مرة أخرى 17. ولكن الإفراز البولي سيكون 05 مجم / 24 ساعة فقط وستكون مستويات الدم منخفضة

يستخدم اختبار قمع ديكساميثازون لتشخيص متلازمة كوشينغ، كما استخدم أيضًا في التشخيص التفريقي للحالات النفسية الاكتئابية وكاختبار فحص، يتم إعطاء 1 ملغ من ديكساميثازون عن طريق الفم في الساعة 11 مساءً، ويتم الحصول على عينة من البلازما في صباح اليوم التالي. في الأفراد العاديين، يكون تركيز الكورتيزول الصباحي عادةً أقل من 2 ميكروجرام/ديسيلتر، بينما في متلازمة كوشينغ يكون المستوى عادةً أكثر من 5 ميكروجرام/ديسيلتر. النتائج ليست موثوقة في المريض المصاب بالاكتئاب والقلق والمرض المتزامن والحالات العصبية الأخرى أو في المريض الذي يتلقى دواءً يعزز استقلاب ديكساميثازون في الكبد. للتفريق بين فرط إفراز الكورتيزول بسبب القلق والاكتئاب وإدمان الكحول (متلازمة كوشينغ الكاذبة) ومتلازمة كوشينغ الحقيقية، يتم إجراء اختبار مشترك يتكون من القياسي (1) (CRH) ديكساميثازون (05 ملغ عن طريق الفم كل 6 ساعات لمدة يومين) يتبعه اختبار هرمون تحرير الكورتيكوتروپين (ملغ / كجم يتم إعطاؤه عن طريق الحقن الوريدي السريع بعد ساعتين من آخر جرعة من ديكساميثازون

في المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بمتلازمة كوشينغ سريريًا وتأكيده من خلال اكتشاف ارتفاع مستوى الكورتيزول الحر في البول فإن التثبيط بجرعات كبيرة من ديكساميثازون سيساعد في التمييز بين المرضى المصابين بمرض كوشينغ وأولئك الذين يعانون من أورام غير الطبيعية. يتم إعطاء ديكساميثازون بجرعة 05 ملغ عن طريق الفم ACTH منتجة للستيرويد في قشرة الغدة الكظرية أو متلازمة كل 6 ساعات لمدة يومين، تليها جرعة 2 ملغ عن طريق الفم كل 6 ساعات لمدة يومين، ثم يتم تحليل البول بحثًا عن الكورتيزول أو مستقلباته (اختبار ليدل)؛ أو يتم إعطاء ديكساميثازون بجرعة واحدة 8 ملغ في الساعة 11 مساءً، ويتم قياس الكورتيزول في البلازما في الساعة 8 صباحًا في اليوم التالي. في المرضى المصابين بمرض كوشينغ، ينتج التأثير المثبط للديكساميثازون عادةً انخفاضًا بنسبة 50٪ منخفضًا في وجود ورم الغدة الكظرية المنتج ACTH في مستويات الهرمون. في المرضى الذين لا يحدث لديهم قمع، سيكون مستوى ACTH للكورتيزول ومرتفعًا في المرضى الذين يعانون من ورم خارج الرحم المنتج لل

B. الكورتيكوستيرويدات وتحفيز نضوج الرئة عند الجنين

يتم تنظيم نضوج الرئة لدى الجنين عن طريق إفراز الكورتيزول من الجنين. يقلل علاج الأم بجرعات كبيرة من الجلوكوكورتيكويد من حدوث متلازمة الضائقة التنفسية لدى الأطفال المولودين قبل الأوان. عندما يُتوقع الولادة قبل 34 أسبوعًا من الحمل، يتم استخدام بيتاميثازون عضلي بجرعة 12 مجم، متبوعًا بجرعة إضافية 12 مجم بعد 18-24 ساعة. يتم اختيار بيتاميثازون لأن ارتباط البروتين الأمومي واستقلاب المشيمة لهذا الكورتيكوستيرويد أقل من ارتباط الكورتيزول بالكورتيزول، مما يسمح بزيادة نقله عبر المشيمة إلى الجنين. أشارت دراسة أجريت على أكثر من 10000 رضيع ولدوا في الفترة من 23 إلى 25 أسبوعًا من الحمل إلى أن التعرض للكورتيكوستيرويدات الخارجية قبل الولادة يقلل من معدل الوفيات والدليل على ضعف النمو العصبي.

c. الكورتيكوستيرويدات والاضطرابات غير الكظرية

إن النظائر الاصطناعية للكورتيزول مفيدة في علاج مجموعة متنوعة من الأمراض التي لا ترتبط عمومًا بأي اضطراب معروف في وظيفة الغدة الكظرية (الجدول 2-39). إن فائدة الكورتيكوستيرويدات في هذه الاضطرابات هي وظيفة قدرتها على قمع الاستجابات الالتهابية والمناعية وتغيير وظيفة الكريات البيضاء، كما هو موضح سابقًا (انظر أيضًا الفصل 55). هذه العوامل مفيدة في الاضطرابات التي تكون فيها استجابة المضيف هي السبب في المظاهر الرئيسية للمرض. ومن الأمثلة الجيدة على ذلك علاج المرضى المصابين بكوفيد-19 الشديد، حيث أدت جرعات عالية من الجلوكوكورتيكويد الاصطناعي إلى انخفاض معدل الوفيات بنحو 30%. في الحالات التي تكون فيها الاستجابة الالتهابية أو المناعية مهمة في السيطرة على العملية المرضية، قد يكون العلاج بالكورتيكوستيرويدات خطيرًا ولكنه مبرر لمنع الضرر الذي لا يمكن إصلاحه من الاستجابة الالتهابية - إذا تم استخدامه بالتزامن مع علاج محدد لعملية المرض.

الجدول 2-39

بعض المؤشرات العلاجية لاستخدام الجلوكوكورتيكويدات في الاضطرابات غير الكظرية

Disorder	Examples
Allergic reactions	Angioneurotic edema, asthma, bee stings, contact dermatitis, drug reactions, allergic rhinitis, serum sickness, urticaria
Collagen-vascular disorders	Giant cell arteritis, lupus erythematosus, scleroderma, mixed connective tissue syndromes, polymyositis, rheumatoid arthritis, temporal arteritis
Eye diseases	Acute uveitis, allergic conjunctivitis, choroiditis, optic neuritis
Gastrointestinal diseases	Inflammatory bowel disease, nontropical sprue, subacute hepatic necrosis
Hematologic disorders	Acquired hemolytic anemia, acute allergic purpura, leukemia, lymphoma, autoimmune hemolytic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, multiple myeloma
Systemic inflammation	Acute respiratory distress syndrome (sustained therapy with moderate dosage accelerates recovery and decreases mortality)
Infections	Acute respiratory distress syndrome, sepsis, COVID-19
Inflammatory conditions of bones and joints	Arthritis, bursitis, tenosynovitis
Nausea and vomiting	A large dose of dexamethasone reduces emetic effects of chemotherapy and general anesthesia
Neurologic disorders	Cerebral edema (large doses of dexamethasone are given to patients following brain surgery to minimize cerebral edema in the postoperative period), multiple sclerosis
Organ transplants	Prevention and treatment of rejection (immunosuppression)

Pulmonary diseases	Aspiration pneumonia, bronchial asthma, prenatal prevention of infant respiratory distress syndrome, sarcoidosis
Renal disorders	Nephrotic syndrome
Skin diseases	Atopic dermatitis, dermatoses, lichen simplex chronicus (localized neurodermatitis), mycosis fungoides, pemphigus, psoriasis, seborrheic dermatitis, xerosis
Thyroid diseases	Malignant exophthalmos, subacute thyroiditis
Miscellaneous	Hypercalcemia, mountain sickness

نظرًا لأن الكورتيكوستيرويدات لا تكون عادةً علاجية، فقد تتطور العملية المرضية أثناء قمع المظاهر السريرية. لذلك، يجب إجراء العلاج الجهازي المزمّن بهذه الأدوية بحذر شديد و فقط عندما تكون خطورة الاضطراب تستدعي استخدامها وبعد استنفاد التدابير الأقل خطورة.

وبشكل عام، ينبغي بذل محاولات للسيطرة على عملية المرض باستخدام الجلوكوكورتيكويدات متوسطة إلى متوسطة المفعول مثل، بريدنيزون وبريدنيزولون (الجدول 1-39)، فضلاً عن جميع التدابير الإضافية الممكنة للحفاظ على الجرعة منخفضة. وحيثما أمكن ينبغي استخدام العلاج بالتناوب في اليوم (انظر النص التالي). ولا ينبغي تقليل العلاج أو إيقافه فجأة. وعندما يُتوقع استمرار العلاج لفترة طويلة، فمن المفيد الحصول على أشعة سينية على الصدر واختبار السل، لأن العلاج بالجلوكوكورتيكويدات يمكن أن يعيد تنشيط مرض السل الكامن. وينبغي أن يؤخذ في الاعتبار وجود مرض السكري والقرحة الهضمية وهشاشة العظام والاضطرابات النفسية. وينبغي تقييم وظائف القلب والأوعية الدموية.

يعد علاج رفض عملية الزرع من التطبيقات المهمة جدًا للكورتيكوستيرويدات. وتعتمد فعالية هذه العوامل على قدرتها على تقليل التعبير عن المستضد من الأنسجة المزروعة، وتأخير إعادة تكوين الأوعية الدموية، والتدخل في تحسيس الخلايا التائية السامة للخلايا وتكوين الخلايا الأولية المكونة للأجسام المضادة.

سمية

تختلف الفوائد التي يمكن الحصول عليها من الجلوكوكورتيكويدات بشكل كبير. يجب أن يتم وزن استخدام هذه الأدوية بعناية في كل مريض مقابل آثارها الواسعة النطاق. الآثار غير المرغوبة الرئيسية للجلوكوكورتيكويدات هي نتيجة لأفعالها الهرمونية، والتي تؤدي إلى الصورة السريرية لمتلازمة كوشينغ المنشأ (انظر لاحقًا في النص).

عند استخدام الجلوكوكورتيكويدات لفترات قصيرة (> 2 أسبوع)، من غير المعتاد ملاحظة آثار جانبية خطيرة حتى مع الجرعات الكبيرة إلى حد ما. ومع ذلك، فإن الأرق والتغيرات السلوكية (في المقام الأول الهوس الخفيف) والقرحة الهضمية الحادة يتم ملاحظتها أحيانًا حتى بعد بضعة أيام فقط من العلاج. التهاب البنكرياس الحاد هو أحد الآثار الجانبية الحادة النادرة ولكن الخطيرة للجرعات العالية من الجلوكوكورتيكويدات.

A. التأثيرات الأيضية

يتعرض معظم المرضى الذين يتناولون جرعات يومية من 100 ملغ من هيدروكورتيزون أو أكثر (أو ما يعادلها من الستيرويدات الصناعية) لمدة تزيد عن أسبوعين لسلسلة من التغيرات التي يطلق عليها متلازمة كوشينغ المنشأ. ويعتمد معدل التطور على الجرعة، والخلفية الوراثية للمريض. وعادة ما تظهر في الوجه تقوسات وانتفاخات وترسب للدهون وكثرة (الوجه القمري). وعلى نحو مماثل يميل الدهن إلى إعادة توزيعه من الأطراف إلى الجذع وظهر الرقبة والحفر فوق الترقوة. ويزداد نمو الشعر الناعم على الوجه والفخذين والجذع. وقد يظهر حب الشباب النقطي الناجم عن الستيرويد، كما يلاحظ الأرق وزيادة الشهية. وفي علاج الاضطرابات الخطيرة أو

المعوقة، قد لا تتطلب هذه التغيرات وقف العلاج. ومع ذلك، فإن التغيرات الأيضية الأساسية المصاحبة لها قد تكون خطيرة للغاية بحلول الوقت الذي تصبح فيه واضحة. إن التحلل المستمر للبروتينات وتحويل الأحماض الأمينية إلى إنتاج الجلوكوز يزيد من الحاجة إلى الأنسولين ويؤدي مع مرور الوقت إلى زيادة الوزن؛ وترسب الدهون الحشوية؛ واعتلال العضلات وهزال العضلات؛ وترقق الجلد مع ظهور الخطوط والكدمات؛ وارتفاع سكر الدم؛ وفي النهاية هشاشة العظام، ومرض السكري، ونخر الورك غير المعقم. كما يضعف التئام الجروح في ظل هذه الظروف. وعندما يحدث مرض السكري، يتم علاجه بالنظام الغذائي والأنسولين. وغالبًا ما يكون هؤلاء المرضى مقاومين للأنسولين ولكن نادرًا ما يصابون بالحمض الكيتوني. وبشكل عام، يجب أن يتبع المرضى الذين يعالجون بالكورتيكوستيرويدات نظامًا غذائيًا غنيًا بالبروتين والبوتاسيوم ويجب أن يتلقوا جرعات كافية من فيتامين د.

B. المضاعفات الأخرى

وتشمل الآثار الجانبية الخطيرة الأخرى للجلوكوكورتيكويدات قرحة المعدة وعواقبها. وقد تخفي الكورتيكوستيرويدات النتائج السريرية المرتبطة ببعض الاضطرابات، وخاصة العدوى البكتيرية والفطرية، ولابد من مراقبة المرضى بعناية لتجنب الحوادث الخطيرة عند استخدام جرعات كبيرة. ويزداد حدوث اعتلال عضلي حاد لدى المرضى الذين يعالجون بالجلوكوكورتيكويدات طويلة المفعول. وقد ارتبط تناول مثل هذه المركبات بالغثيان والدوار وفقدان الوزن لدى بعض المرضى. ويتم علاج هذه الآثار بتغيير الأدوية وتقليل الجرعة وزيادة تناول البوتاسيوم والبروتين.

قد يحدث الهوس الخفيف أو الذهان الحاد، وخاصة في المرضى الذين يتلقون جرعات كبيرة جدًا من الكورتيكوستيرويدات. يرتبط العلاج طويل الأمد بالستيرويدات المتوسطة وطويلة المفعول بالاكتئاب وتطور إعتام عدسة العين الخلفي تحت المحفظة. يوصى بالمتابعة النفسية والفحص الدوري بالمصباح الشقي في مثل هؤلاء المرضى. من الشائع ارتفاع ضغط العين، وقد يحدث الجلوكوما يحدث أيضًا ارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة الحميد. في جرعات 45 مجم / م 2 يوميًا أو أكثر من مكافئ الهيدروكورتيزون، يحدث تأخر النمو عند الأطفال. تتمتع الجلوكوكورتيكويدات المتوسطة والمتوسطة وطويلة المفعول بقوة أكبر في تثبيط النمو من الستيرويد الطبيعي بجرعات مكافئة.

عند تناولها بكميات أكبر من الكميات الفسيولوجية، فإن الستيرويدات مثل الكورتيزون والهيدروكورتيزون، والتي لها تأثيرات معدنية بالإضافة إلى تأثيرات الجلوكوكورتيكويد، تسبب احتباس بعض الصوديوم والسوائل وفقدان البوتاسيوم. وفي المرضى الذين يتمتعون بوظائف القلب والأوعية الدموية والكلية الطبيعية، يؤدي هذا إلى نقص بوتاسيوم الدم وقلوية نقص كوريد الدم وفي النهاية إلى ارتفاع ضغط الدم. وفي المرضى الذين يعانون من نقص بروتين الدم أو أمراض الكلى أو أمراض الكبد، قد يحدث وذمة أيضًا. وفي المرضى الذين يعانون من أمراض القلب، قد تؤدي حتى الدرجات الصغيرة من احتباس الصوديوم إلى فشل القلب. ويمكن التقليل من هذه التأثيرات باستخدام الستيرويدات الاصطناعية غير المحتفظة بالملح، وتقبيد الصوديوم، وكميات معقولة من مكملات البوتاسيوم.

C. تثبيط الغدة الكظرية

عند إعطاء الكورتيكوستيرويدات لأكثر من أسبوعين، قد يحدث تثبيط للغدة الكظرية. إذا امتد العلاج على مدى أسابيع إلى أشهر، فيجب إعطاء المريض علاجًا تكميلاً مناسبًا في أوقات الإجهاد الطفيف (زيادة الجرعة بمقدار الضعف لمدة 24-48 ساعة) أو الإجهاد

الشديد (زيادة الجرعة حتى عشرة أضعاف لمدة 48-72 ساعة) مثل الصدمة العرضية أو الجراحة الكبرى. إذا كان من المقرر تقليل جرعة الكورتيكوستيرويد، فيجب أن يتم ذلك تدريجيًا. إذا كان من المقرر إيقاف العلاج، فيجب أن تكون عملية التخفيض بطيئة جدًا عندما تصل الجرعة إلى مستويات الاستبدال. قد يستغرق الأمر من 2 إلى 12 شهرًا حتى يعمل المحور تحت المهاد النخامي الكظري بشكل مقبول، وقد لا تعود مستويات الكورتيزول إلى طبيعتها لمدة 6 إلى 9 أشهر أخرى. لا يعد التثبيط الناجم عن الجلوكوكورتيكويد مشكلة في الغدة النخامية، ولا يقلل العلاج بهرمون قشر الكظر من الوقت المطلوب لاستعادة الوظيفة الطبيعية.

إذا تم تقليل الجرعة بسرعة كبيرة في المرضى الذين يتلقون الجلوكوكورتيكويدات لعلاج اضطراب معين، فقد تظهر أعراض الاضطراب مرة أخرى أو تزداد شدتها. ومع ذلك، فإن المرضى الذين لا يعانون من اضطراب كامن (على سبيل المثال، المرضى الذين تم شفاؤهم جراحيًا من مرض كوشينغ) يصابون أيضًا بأعراض مع انخفاض سريع في مستويات الكورتيكوستيرويد. تشمل هذه الأعراض فقدان الشهية والغثيان أو القيء وفقدان الوزن والحمول والصداع والحمى وآلام المفاصل أو العضلات وانخفاض ضغط الدم الوضعي. على الرغم من أن العديد من هذه الأعراض قد تعكس نقصًا حقيقيًا في الجلوكوكورتيكويد، إلا أنها قد تحدث أيضًا في وجود مستويات طبيعية أو حتى مرتفعة من الكورتيزول في البلازما، مما يشير إلى الاعتماد على الجلوكوكورتيكويد.

موانع الاستعمال والتحذيرات

A. احتياطات خاصة

يجب مراقبة المرضى الذين يتلقون الجلوكوكورتيكويدات بعناية لتطور ارتفاع سكر الدم، أو وجود سكر في البول، أو احتباس الصوديوم مع الوذمة أو ارتفاع ضغط الدم، أو نقص بوتاسيوم الدم، أو قرحة المعدة، أو هشاشة العظام، أو العدوى الخفية

يجب أن تكون الجرعة منخفضة قدر الإمكان، ويجب استخدام الإغطاء المتقطع (على سبيل المثال، يوميًا بعد يوم) عندما يمكن الحصول على نتائج علاجية مرضية وفقًا لهذا الجدول. حتى المرضى الذين يتم الحفاظ عليهم على جرعات منخفضة نسبيًا من الكورتيكوستيرويدات قد يحتاجون إلى علاج تكميلي في أوقات التوتر، مثل عند إجراء العمليات الجراحية أو حدوث أمراض متزامنة أو حوادث.

B. موانع الاستعمال

يجب استخدام الجلوكوكورتيكويدات بحذر شديد عند المرضى الذين يعانون من قرحة المعدة أو أمراض القلب أو ارتفاع ضغط الدم مع قصور القلب، وبعض الأمراض المعدية مثل جدري الماء والسل، والذهان، والسكري، وهشاشة العظام، أو الجلوكوما

اختيار الدواء وجدول الجرعات

تختلف مستحضرات الجلوكوكورتيكويد فيما يتعلق بالتأثير النسبي المضاد للالتهابات والكورتيكويد المعدني، ومدة العمل، والتكلفة. وأشكال الجرعات المتاحة (الجدول 1-39)، ويجب أخذ هذه العوامل في الاعتبار عند اختيار الدواء الذي سيتم استخدامه

A. مقابل الستيرويدات القشرية الكظرية ACTH

يستخدم في الماضي لتحفيز الإنتاج الداخلي للكورتيزول للحصول على تأثيرات ACTH في المرضى الذين لديهم غدد كظرية طبيعية، كان كعامل علاجي ACTH مماثلة. ومع ذلك، باستثناء الحالات التي تكون فيها زيادة الأندروجينات مرغوبة، فقد تم التخلي عن استخدام أكثر فعالية من الجلو كوكورتيكويدات ترجع إلى إعطاء كميات أقل من الكورتيكوستيرويدات ACTH ربما كانت الحالات التي زعم فيها أن ACTH مقارنة بما يتم إنتاجه بجرعات

B. الجرعة

عند تحديد نظام الجرعات الذي يجب استخدامه، يجب على الطبيب أن يأخذ في الاعتبار خطورة المرض، وكمية الدواء التي من المحتمل أن تكون مطلوبة للحصول على التأثير المطلوب، ومدة العلاج. في بعض الأمراض، تكون الكمية المطلوبة للحفاظ على التأثير العلاجي المطلوب أقل من الجرعة اللازمة للحصول على التأثير الأولي، ويجب تحديد أقل جرعة ممكنة للتأثير المطلوب عن طريق خفض الجرعة تدريجيًا حتى يتم ملاحظة زيادة طفيفة في العلامات أو الأعراض.

عندما يكون من الضروري الحفاظ على مستويات مرتفعة باستمرار من الكورتيكوستيرويدات في البلازما لقمع هرمون قشر الكظر، يلزم تناول مستحضر بطني الامتصاص عن طريق الحقن أو جرعات صغيرة عن طريق الفم على فترات متكررة. والوضع معاكس فيما يتعلق باستخدام الكورتيكوستيرويدات في علاج الاضطرابات الالتهابية والحساسية. فقد تكون نفس الكمية الإجمالية المعطاة في جرعات قليلة أكثر فعالية من تلك المعطاة في جرعات أصغر عديدة أو في شكل بطني الامتصاص عن طريق الحقن. يجب علاج الحالات المناعية الذاتية الشديدة التي تصيب الأعضاء الحيوية بشكل مكثف، كما أن العلاج غير الكافي خطير مثل العلاج المفرط. لتقليل ترسب المجمعات المناعية وتدفق الكريات البيضاء والبلعميات، يلزم تناول 1 ملغ/كغ يوميًا من بريدنيزون في جرعات مقسمة في البداية. يتم الحفاظ على هذه الجرعة حتى تستجيب الأعراض الخطيرة. يمكن بعد ذلك تقليل الجرعة تدريجيًا

عندما تكون هناك حاجة إلى جرعات كبيرة لفترات طويلة من الزمن، يمكن تجربة إعطاء المركب في أيام متناوبة. وعند استخدامه بهذه الطريقة، يمكن أحيانًا إعطاء كميات كبيرة جدًا (على سبيل المثال، 100 مجم من بريدنيزون) مع آثار جانبية أقل وضوحًا لأن هناك فترة نقاهة بين كل جرعة. ويمكن إجراء الانتقال إلى جدول تناول الدواء في أيام متناوبة بعد السيطرة على عملية المرض. ويجب أن يتم ذلك تدريجيًا ومع تدابير داعمة إضافية بين الجرعات

عند اختيار دواء للاستخدام بجرعات كبيرة، يُنصح باستخدام ستيرويد صناعي متوسط أو متوسط المفعول بدون تأثير معدني أو تأثير ضئيل. وإذا أمكن، يجب إعطاؤه كجرعة صباحية واحدة

ج. أشكال الجرعات الخاصة

يوفر العلاج الموضعي، مثل المستحضرات الموضعية لأمراض الجلد، والأشكال العينية لأمراض العيون، والحقن داخل المفصل لأمراض المفاصل، والستيرويدات المستنشقة لعلاج الربو، وحقن الهيدروكورتيزون الشرجية لعلاج التهاب القولون التقرحي، وسيلة لتوصيل كميات كبيرة من الستيرويد إلى الأنسجة المريضة مع تقليل التأثيرات الجهازية.

لقد ثبت أن ديبروبيونات بيكلوميثازون والعديد من الجلوكوكورتيكويدات الأخرى - وخاصة بوديزونيد، وفلونيزوليد، وموميثازون فوروات، التي يتم إعطاؤها على شكل رذاذ مستنشق - مفيدة للغاية في علاج الربو (انظر الفصل 20)

تتوفر ديبروبيونات بيكلوميثازون، وأستينويد تريامسينولون، وبوديزونيد، وفلونيزوليد، وفلوتيكاسون، وغيرها في هيئة بخاخات أنفية لعلاج التهاب الأنف التحسسي الموضعي. وهي فعالة بجرعات (بخة واحدة أو اثنتين مرة أو اثنتين أو ثلاث مرات يوميًا) تؤدي في أغلب المرضى إلى مستويات بلازما منخفضة للغاية بحيث لا تؤثر على وظائف الغدة الكظرية أو تسبب أي تأثيرات جهازية أخرى.

تُستخدم الكورتيكوستيرويدات المدمجة في المراهم والكريمات والمستحضرات والبخاخات على نطاق واسع في طب الأمراض الجلدية. تتم مناقشة هذه المستحضرات بمزيد من التفصيل في الفصل 61

تم مؤخرًا تطوير أقراص هيدروكورتيزون جديدة ذات إطلاق مؤقت لعلاج مرضى فرط تنسج الغدة الكظرية الخلقي ومرض أديسون. تنتج هذه الأقراص مستويات من الكورتيزول في البلازما مماثلة لتلك التي يتم إفرازها بشكل طبيعي على مدار اليوم.

ولأسباب علاجية، تم تطوير أقراص بريدنيزون جديدة ذات إطلاق مؤقت لعلاج المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي.

MINERALOCORTICIDS (ALDOSTERONE, DEOXYCORTICOSTERONE, FLUDROCORTISONE)

إن أهم هرمون معدني في جسم الإنسان هو هرمون الألدوستيرون. ومع ذلك، فإن كميات صغيرة من هرمون 11ديوكسي كان له بعض الأهمية DOC تتشكل وتفرز أيضًا. ورغم أن الكمية تكون ضئيلة عادةً، إلا أن هرمون 11 (11DOC) كورتيكوستيرون العلاجية في الماضي. إن أفعاله وتأثيراته واستقلابه متشابهة نوعيًا مع تلك الموصوفة أدناه فيما يتعلق بالألدوستيرون. فلودروكورتيزون، وهو كورتيكوستيرويد صناعي، هو الهرمون الذي يحتفظ بالملح الأكثر شيوعًا.

الألدوستيرون

يتم تصنيع الألدوستيرون بشكل رئيسي في المنطقة الكبيبية من قشرة الغدة الكظرية. ويوضح الشكل 1-39 بنيته وتصنيعه. ويخضع إلى تحفيز معتدل لإطلاقه، ولكن هذا التأثير لا يستمر لأكثر من بضعة ACTH معدل إفراز الألدوستيرون لعدة تأثيرات. ويؤدي هرمون أيام في الفرد الطبيعي. وكميات الألدوستيرون التي تنتجها قشرة الغدة الكظرية وتركيزاتها في البلازما غير كافية للمشاركة في أي تحكم ACTH ملحوظ في إفراز.

ينخفض إفراز الألدوستيرون إلى حوالي نصف المعدل الطبيعي، مما يشير إلى أن عوامل أخرى، مثل الأنجيوتنسين، قادرة، ACTH بدون على الحفاظ على إفرازه وربما تنظيمه (انظر الفصل 17). يمكن أيضًا إثبات الاختلافات المستقلة بين إفراز الكورتيزول والألدوستيرون من خلال الآفات في الجهاز العصبي مثل إزالة الدماغ، مما يقلل من إفراز الكورتيزول بينما يزيد من إفراز الألدوستيرون.

A. التأثيرات الفسيولوجية والدوائية

يعمل الألدوستيرون وغيره من الستيرويدات ذات خواص القشرانيات المعدنية على تعزيز إعادة امتصاص الصوديوم من الجزء البعيد من الأنبوب الكلوي الملتهوي البعيد ومن الأنابيب المجمع القشرية، والتي ترتبط بشكل فضفاض بإفراز البوتاسيوم وأيون الهيدروجين كما يزداد أيضًا إعادة امتصاص الصوديوم في الغدد العرقية واللعابية، وفي الغشاء المخاطي للجهاز الهضمي، وعبر الأغشية الخلوية بشكل عام. تؤدي المستويات الزائدة من الألدوستيرون التي تنتجها الأورام أو الجرعات الزائدة من القشرانيات المعدنية الاصطناعية إلى نقص بوتاسيوم الدم، والقلاء الأيضي، وزيادة حجم البلازما، وارتفاع ضغط الدم.

تعمل القشرانيات المعدنية عن طريق الارتباط بمستقبل القشرانيات المعدنية في سيتوبلازم الخلايا المستهدفة، وخاصة الخلايا الرئيسية للأنابيب الملتهوية البعيدة والجامعية للكلية. ينشط مجمع مستقبلات الدواء سلسلة من الأحداث المشابهة لتلك الموصوفة أعلاه للقشرانيات المعدنية والموضحة في الشكل 39-4. ومن المثير للاهتمام أن هذا المستقبل له نفس التقارب للكورتيزول، والذي يوجد بتركيزات أعلى بكثير في السائل خارج الخلايا. يبدو أن خصوصية القشرانيات المعدنية في الكلى تكتسب، جزئيًا على الأقل، من في الكلى، والذي يحول الكورتيزول إلى كورتيزون. يتمنع الأخير 2 β hydroxysteroid dehydrogenase خلال وجود إنزيم 11 بتقارب منخفض للمستقبل وهو غير نشط كمعدن قشري أو جلوكوكورتيكويد في الكلى. إن التأثير الرئيسي لتنشيط مستقبل (ENaC) وقناة الصوديوم الظهارية $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ الألدوستيرون هو زيادة التعبير عن

B. الاستقلاب

يتم إفراز الألدوستيرون بمعدل 100-200 ميكروجرام/يوم في الأفراد الطبيعيين الذين يتناولون كميات معتدلة من الملح في النظام الغذائي. ويبلغ مستوى البلازما لدى الرجال (في وضع الاستلقاء على الظهر) حوالي 0007 ميكروجرام/ديسيلتر. ويبلغ عمر النصف للألدوستيرون المحقون بكميات ضئيلة 15-20 دقيقة، ولا يبدو أنه يرتبط بروتينات المصل بشكل وثيق.

إن عملية التمثيل الغذائي للألدوستيرون تشبه عملية التمثيل الغذائي للكورتيزول، حيث يظهر حوالي 50 ميكروجرام/24 ساعة في البول على هيئة رباعي هيدروألدوستيرون مترافق. ويتم إفراز حوالي 5-15 ميكروجرام/24 ساعة بشكل حر أو على هيئة 3 أوكسو جلوكورونيد.

(11DOC) ديوكسي كورتنيكوستيرون 11

الذي يعمل أيضًا كمقدمة للألدوستيرون (انظر الشكل 39-1)، يتم إفرازه عادةً بكميات تبلغ حوالي 200 ميكروجرام/يوم، DOC إن 11 ويبلغ عمر النصف له عند حقنه في الدورة الدموية البشرية حوالي 70 دقيقة. وتقدر تركيبته في البلازما بحوالي 003

يكون في المقام الأول تحت DOC ميكروجرام/ديسيلتر. ويختلف التحكم في إفرازه عن التحكم في إفراز الألدوستيرون في أن إفراز 11 تتعزز من خلال تقييد الصوديوم في النظام الغذائي، إلا أن اتباع نظام ACTH وعلى الرغم من أن الاستجابة لهرمون ACTH سيطرة بشكل ملحوظ في الحالات غير الطبيعية مثل DOC بسبب التكييفات. وقد يزداد إفراز DOC غذائي منخفض الملح لا يزيد من إفراز 11 P450c17 أو P450c11 سرطان قشرة الكظر وفرط تنسج الغدة الكظرية الخلقي مع انخفاض نشاط

فلودروكورتيزون

هذا المركب عبارة عن ستيرويد قوي له نشاط جلوكوكورتيكويد وقشري معدني، وهو أكثر أنواع القشرانيات المعدنية استخدامًا. تتمتع الجرعات الفموية التي تبلغ 01 ملجم مرتين إلى سبع مرات أسبوعيًا بنشاط قوي في الاحتفاظ بالملح وتستخدم في علاج قصور قشر الكظر المرتبط بنقص القشرانيات المعدنية. هذه الجرعات صغيرة جدًا بحيث لا يكون لها تأثيرات مهمة مضادة للالتهابات أو مضادة للنمو.

ADRENAL ANDROGENS

تفرز قشرة الغدة الكظرية كميات كبيرة من هرمون ديهيدرو إيبي أندروستيرون وكميات أصغر من هرمون الأندروستيونيون والتستوستيرون. ورغم الاعتقاد بأن هذه الأندروجينات تساهم في عملية النضج الطبيعية، فإنها لا تحفز أو تدعم التغيرات الكبرى التي تحدث في مرحلة البلوغ والتي تعتمد على الأندروجين لدى البشر. وتشير الدراسات إلى أن هرمون ديهيدرو إيبي أندروستيرون وكبريتاته قد يكون لهما تأثيرات فسيولوجية أخرى مهمة. وإذا كان هذا صحيحاً، فمن المحتمل أن ترجع هذه النتائج إلى التحويل الطرقي لهرمون ديهيدرو إيبي أندروستيرون إلى أندروجينات أكثر قوة أو إلى هرمونات الإستروجين والتفاعل مع مستقبلات الأندروجين والإستروجين على التوالي. وقد تحدث تأثيرات إضافية من خلال التفاعل مع مستقبلات حمض جاما أمينوبوتيريك والغلوتامات في الدماغ أو مع مستقبل نووي في عدة مواقع مركزية وطفوية. وقد تم استكشاف الاستخدام العلاجي لهرمون ديهيدرو إيبي أندروستيرون لدى البشر. ولكن تم بالفعل تبني هذه المادة بحماس غير نقدي من قبل أعضاء ثقافات العقاقير الرياضية والفيتامينات والمكملات الغذائية

في النساء DHEA في مرضى الذئبة الحمامية الجهازية وكذلك نتائج دراسة استبدال DHEA وقد تم الإبلاغ عن نتائج تجربة وهمية ل المصابات بقصور الغدة الكظرية. وفي كلتا الدراستين، لوحظ تأثير مفيد صغير، مع بعض التحسن في المرض في الأولى وزيادة الشعور تأثيرات المركب في كلتا الحالتين. وعلى النقيض DHEA بالفاهية في الثانية. يمكن أن تفسر التأثيرات الأندروجينية أو الإستروجينية ل لزيادة قوة العضلات أو تحسين الذاكرة DHEA من ذلك، لا يوجد دليل يدعم استخدام

،(هيدروكسيلاز 17α) P450c17 و،(هيدروكسيلاز 11β) P450c11: تتضمن أسماء إنزيمات الستيرويد الكظرية الاصطناعية ما يلي*
،(هيدروكسيلاز 21α) P450c21 و

ANTAGONISTS OF ADRENOCORTICAL AGENTS

مثبطات التخليق ومضادات الجلوكوكورتيكويد

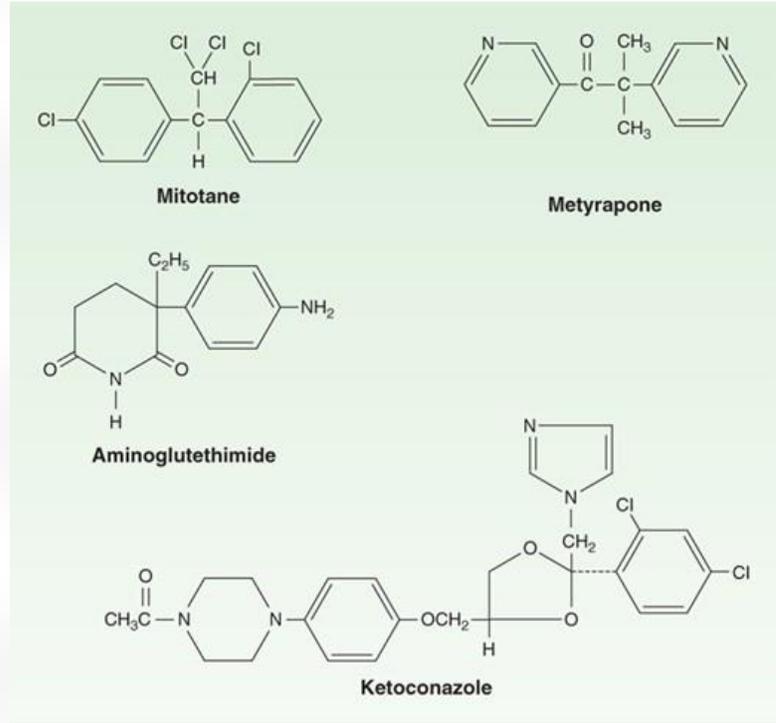
تعمل مثبطات تخليق الستيرويد على عدة خطوات مختلفة، ويعمل أحد مضادات الجلوكوكورتيكويد على مستوى المستقبلات

AMINOGLUTETHIMIDE

يمنع أمينوغلوتهيمييد (الشكل 5-39) تحويل الكوليسترول إلى بريجنينولون (انظر الشكل 1-39) ويسبب انخفاضاً في تخليق جميع الستيرويدات النشطة هرمونيًا. وقد تم استخدامه بالاشتراك مع ديكساميثازون أو هيدروكورتيزون لتقليل أو القضاء على إنتاج هرمون الاستروجين لدى مرضى سرطان الثدي. في جرعة 1 جرام / يوم كان جيد التحمل؛ ومع ذلك، مع الجرعات العالية، كان الخمول والطفح الجلدي من الآثار الشائعة. تم استبدال استخدام أمينوغلوتهيمييد في مرضى سرطان الثدي الآن بتاموكسيفين أو فئة أخرى من الأدوية، مثبطات الأروماتاز (انظر الفصول 40 و 54). يمكن استخدام أمينوغلوتهيمييد بالاشتراك مع ميتيرابون أو كيتوكونازول لتقليل إفراز الستيرويد لدى المرضى الذين يعانون من متلازمة كوشينغ بسبب سرطان قشرة الغدة الكظرية والذين لا يستجيبون للميتوتان

الشكل 5-39

بعض حاصرات قشر الكظر. وبسبب سميتها، لم تعد بعض هذه المركبات متاحة في الولايات المتحدة



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

ويبدو أن الأمينوغلوتهيميديد يزيد أيضًا من تصفية بعض الستيرويدات. وقد ثبت أنه يعزز عملية التمثيل الغذائي للديكساميثازون، مما يقلل من عمر النصف له من 4-5 ساعات إلى ساعتين.

كيتوكونازول

يعد الكيتوكونازول، وهو مشتق مضاد للفطريات من الإيميدازول (انظر الفصل 48)، مثبِّطًا قويًا وغير انتقائي إلى حد ما لتخليق $C_{17}, 20$ lyase، و $C_{17}, 20$ lyase، و $P450c17$ الستيرويدات الكظرية والتناسلي. يثبِّط هذا المركب انقسام سلسلة الكوليسترول الجانبية، وإنزيمات لهذا $P450$ المطلوبة لتخليق الهرمونات الستيرويدية. حساسية إنزيمات $P450c11$ و β hydroxysteroid dehydrogenase، و $P450c11$ المركب في الأنسجة الثديية أقل بكثير من تلك اللازمة لعلاج التهابات الفطرية، بحيث لا تُرى تأثيراته المثبطة على التخليق الحيوي للستيرويد إلا بجرعات عالية.

تم استخدام الكيتوكونازول في علاج المرضى المصابين بمتلازمة كوشينغ لأسباب عديدة. تسببت جرعات تتراوح بين 200 و1200 مجم/يوم في انخفاض مستويات الهرمونات وتحسن سريري لدى بعض المرضى. هذا الدواء له بعض السمية الكبدية ويجب البدء بجرعة 200 مجم/يوم وزيادتها ببطء بمقدار 200 مجم/يوم كل 2-3 أيام حتى تصل إلى جرعة يومية إجمالية تبلغ 1000 مجم.

إيتوميدات

لتحريض التخدير العام والتهدئة. بجرعات دون التنويم [R1(1ethylphenyl)imidazole5ethyl ester] يستخدم إيتوميدات المغناطيسي تبلغ 01 مجم/كجم في الساعة، يعمل هذا الدواء على تثبيط تكوين الستيرويدات الكظرية عند مستوى 11βhydroxylase. وقد تم استخدامه باعتباره الدواء الوحيد المتاح عن طريق الحقن في علاج متلازمة كوشينغ الشديدة.

ميتيرابون

الميتيرابون (انظر الشكل 39-5) هو مثبط انتقائي نسبيًا لهيدروكسيل الستيرويد 11، ويتداخل مع تخليق الكورتيزول من الغدة النخامية وإفراز ديوكسي ACTH والكورتيكوستيرون. في وجود الغدة النخامية الطبيعية، هناك زيادة تعويضية في إفراز هرمون وقد تم تكييفها ACTH كورتيزول من الغدة الكظرية 11. هذه الاستجابة هي مقياس لقدرة الغدة النخامية الأمامية على إنتاج للاستخدام السريري كاختبار تشخيصي. على الرغم من أن سمية الميتيرابون أقل بكثير من سمية ميتوتان (انظر النص التالي)، إلا أن الدواء قد يسبب دوخة عابرة واضطرابات في الجهاز الهضمي. لم يتم استخدام هذا العامل على نطاق واسع في علاج متلازمة كوشينغ ومع ذلك، بجرعات 025 جرام مرتين يوميًا إلى 1 جرام أربع مرات يوميًا، يمكن للميتيرابون تقليل إنتاج الكورتيزول إلى مستويات طبيعية في بعض المرضى المصابين بمتلازمة كوشينغ الذاتية. وبالتالي، قد يكون مفيدًا في علاج المظاهر الشديدة لفقر الكورتيزول أثناء تحديد سبب هذه الحالة أو بالتزامن مع العلاج الإشعاعي أو الجراحي. ميتيرابون هو الدواء الوحيد المثبط للأدرينالين والذي يمكن إعطاؤه للنساء الحوامل المصابات بمتلازمة كوشينغ. الآثار الجانبية الرئيسية التي لوحظت هي احتباس الملح والماء ونمو الشعر الزائد وتخليق الأندروجين DOC الناتج عن تحويل مقدمة الكورتيزول 11 إلى

يستخدم الميتيرابون بشكل شائع في اختبارات وظائف الغدة الكظرية. يتم قياس مستويات 11ديوكسيكورتيزول في الدم والإفراز البولي للكورتيزول 17هيدروكسيكورتيكويد قبل وبعد تناول المركب. عادة، يكون هناك زيادة مضاعفة أو أكبر في إفراز هيدروكسيكورتيكويد في البول. غالبًا ما يتم استخدام جرعة تتراوح من 300 إلى 500 مجم كل 4 ساعات لست جرعات، ويتم 17 جمع البول في اليوم السابق واليوم التالي للعلاج. في المرضى المصابين بمتلازمة كوشينغ، تشير الاستجابة الطبيعية للميتيرابون إلى أن زيادة الكورتيزول ليست نتيجة لسرطان الغدة الكظرية أو الورم الغدي المفرز للكورتيزول، لأن إفراز مثل هذه الأورام يؤدي إلى تثبيط هرمون قشر الكظر وضمور قشرة الغدة الكظرية الطبيعية

يمكن أيضًا اختبار وظيفة الغدة النخامية عن طريق تناول الميتيرابون، 2-3 جرام عن طريق الفم عند منتصف الليل وقياس مستوى في hydroxycorticosteroids في الدم المسحوب في الساعة 8 صباحًا أو عن طريق مقارنة إفراز 17 deoxycortisol أو ACTH 11 البول خلال فترات 24 ساعة السابقة واللاحقة لتناول الدواء. في المرضى الذين يعانون من آفات الغدة النخامية المشتبه بها أو تم سحب الميتيرابون من السوق في الولايات المتحدة ولكنه ACTH المعروفة، يعد هذا الإجراء وسيلة لتقدير قدرة الغدة على إنتاج. متاح على أساس إنساني

TRILOSTANE

هيدروكسيستيرويد ديهيدروجينيز يتداخل مع تخليق هرمونات الغدة الكظرية والغدد التناسلية وهو β 17 تريلوستان هو مثبط 3 مماثل للأمينوغلوثيريمييد. الآثار الجانبية لتريلوستان هي في الغالب على الجهاز الهضمي؛ تحدث الآثار الجانبية في حوالي 50% من المرضى الذين يتناولون كل من تريلوستان والأمينوغلوثيريمييد. لا توجد مقاومة متبادلة أو تداخل للآثار الجانبية بين هذه المركبات. تريلوستان غير متوفر في الولايات المتحدة.

ABIRATERONE

(P450c17) α أبيراترون هو أحدث مثبطات تخليق الستيرويدات التي تمت الموافقة عليها. فهو يحجب 17 (انظر الشكل 1-39)، ومن المتوقع أن يقلل من تخليق الكورتيزول في الستيرويدات الكظرية والتناسلية في الغدد α 17,20 و β 17,20 واللدوستيرون، ولكن يمكن منع ذلك عن طريق الإعطاء المصاحب ACTH التناسلية. ويحدث زيادة تعويضية في تخليق للديكساميثازون. أبيراترون هو دواء ستيرويدي نشط عن طريق الفم وتمت الموافقة عليه لعلاج سرطان البروستاتا المقاوم

(RU486) ميفيريستون

أخيرًا نجح البحث عن مضاد لمستقبلات الجلوكوكورتيكويد في أوائل الثمانينيات من القرن العشرين مع تطوير والذي سمي لاحقًا ميفيريستون. على عكس مثبطات الإنزيم، RU486 المسمى 11β aminophenylsubstituted 19norsteroid التي تمت مناقشتها سابقًا، فإن الميفيريستون هو مضاد دوائي لمستقبل الستيرويد. يتمتع هذا المركب بنشاط مضاد للبروجستين قوي وتم اقتراحه في البداية كعامل منع الحمل. تمارس الجرعات العالية من الميفيريستون نشاطًا مضادًا للجلوكوكورتيكويد عن طريق حجب مستقبل الجلوكوكورتيكويد، حيث يرتبط الميفيريستون به بألفة عالية، مما يتسبب في (1) بعض استقرار مجمع مستقبل ؛ (2) تغيير تفاعل hsp عن بروتينات مرافق RU486 وتثبيط انفصال مستقبل الجلوكوكورتيكويد المرتبط ب hsp الجلوكوكورتيكويد مستقبل الجلوكوكورتيكويد مع المنظمات المساعدة، مما يؤدي إلى تكوين مركب غير نشط نسخيًا في نواة الخلية. والنتيجة هي تثبيط تنشيط مستقبل الجلوكوكورتيكويد

يبلغ متوسط عمر النصف للميفيريستون 20 ساعة. وهذا أطول من متوسط عمر العديد من منبهات الجلوكوكورتيكويد الطبيعية والصناعية. (يبلغ متوسط عمر النصف للديكساميثازون 4-5 ساعات). يتم إفراز أقل من 1% من الجرعة اليومية في البول، مما يشير إلى دور ثانوي للكلى في تصفية المركب. ينتج عمر النصف الطويل للميفيريستون في البلازما عن الارتباط المكثف والقوي ببروتينات البلازما. يوجد أقل من 5% من المركب في الشكل الحر عند تحليل البلازما عن طريق غسيل الكلى المتوازن. يمكن للميفيريستون أن يرتبط بالألبومين وجليكوبروتين ألفا 1، لكنه لا يمتلك تقارياً مع الجلوبيولين المرتبط بالكورتيكوستيرويد

في البشر، يسبب الميفيريستون مقاومة عامة للجلوكوكورتيكويد. وقد تم إعطاؤه عن طريق الفم للعديد من المرضى المصابين، غير الطبيعي أو سرطان الغدة الكظرية، وكان قادرًا على عكس النمط الظاهري لمتلازمة كوشينغ ACTH بمتلازمة كوشينغ بسبب إفراز

والقضاء على عدم تحمل الكربوهيدرات، وتطبيع ضغط الدم، وتصحيح تثبيط هرمون الغدة الدرقية والغدد التناسلية، وتخفيف العواقب النفسية لفرط إفراز الكورتيزول لدى هؤلاء المرضى. في الوقت الحاضر، لا يمكن التوصية باستخدام الميفيبريستون إلا غير الطبيعي أو سرطان الغدة الكظرية والذين فشلوا في الاستجابة لـ ACTH للمرضى غير القابلين للجراحة والذين يعانون من إفراز للتلاعبات العلاجية الأخرى. تتم مناقشة علم الأدوية الخاص به واستخدامه لدى النساء كمضاد للبروجسترون في الفصل 40

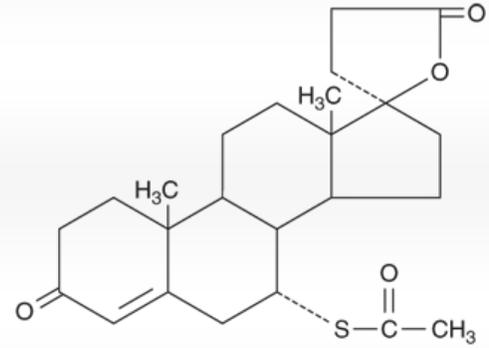
ميتوتان

له تأثير سام غير انتقائي على قشرة الغدة، DDT إن عقار ميتوتان (انظر الشكل 39-5)، وهو عقار مرتبط بفضة المبيدات الحشرية الكظرية لدى الكلاب وبدرجة أقل لدى البشر. يتم إعطاء هذا العقار عن طريق الفم في جرعات مقسمة تصل إلى 12 جرامًا يوميًا. يُظهر حوالي ثلث مرضى سرطان الغدة الكظرية انخفاضًا في كتلة الورم. في 80٪ من المرضى، تكون التأثيرات السامة شديدة بما يكفي لتتطلب تقليل الجرعة. وتشمل هذه الإسهال والغثيان والقيء والاكنتاب والنعاس والطفح الجلدي. تم سحب العقار من السوق في الولايات المتحدة ولكنه متاح على أساس إنساني

MINERALOCORTICOID ANTAGONISTS

بالإضافة إلى العوامل التي تتداخل مع تخليق الألدوستيرون (انظر أعلاه)، هناك ستيرويدات تتنافس مع الألدوستيرون على مستقبلاته. وتقلل من تأثيره على المستوى المحيطي. البروجسترون نشط بشكل معتدل في هذا الصدد

يبدأ مفعوله ببطء، وتستمر آثاره لمدة 2-3 أيام بعد التوقف عن α acetylthiospirolactone سيرونونولاكتون هو أحد مركبات 7 تناول الدواء. يستخدم في علاج فرط الألدوستيرونية الأولي بجرعات تتراوح بين 50-100 مجم/يوم. يعمل هذا العامل على عكس العديد من مظاهر فرط الألدوستيرونية. وقد كان مفيدًا في تحديد التشخيص لدى بعض المرضى وفي تحسين العلامات والأعراض عند تأخير الاستئصال الجراحي للورم الغدي. عند استخدامه تشخيصيًا للكشف عن فرط الألدوستيرونية لدى مرضى نقص البوتاسيوم - وارتفاع ضغط الدم، فإن جرعات تتراوح بين 400-500 مجم/يوم لمدة 4-8 أيام - مع تناول كمية كافية من الصوديوم والبوتاسيوم تعيد مستويات البوتاسيوم إلى وضعها الطبيعي أو نحوه. سيرونونولاكتون مفيد أيضًا في تحضير هؤلاء المرضى للجراحة. تُستخدم جرعات تتراوح بين 300-400 مجم/يوم لمدة أسبوعين لهذا الغرض وقد تقلل من حدوث عدم انتظام ضربات القلب



Spironolactone

سبيرونولاكتون هو أيضًا مضاد للأندروجين، ولهذا السبب يستخدم أحيانًا في علاج الشعرانية وحب الشباب عند النساء. تتسبب جرعات تتراوح بين 50 و200 مجم/يوم في انخفاض كثافة وقطر ومعدل نمو شعر الوجه لدى المرضى المصابين بالشعرانية مجهولة السبب أو الشعرانية الثانوية لزيادة الأندروجين. يمكن ملاحظة التأثير عادةً في غضون شهرين ويصبح أقصاه في حوالي 6 أشهر.

تتم مناقشة استخدام سبيرونولاكتون كمدر للبول في الفصل 15. يتمتع الدواء بفوائد في قصور القلب أكبر من تلك المتوقعة من تأثيراته المدرة للبول وحدها (انظر الفصل 13). تشمل الآثار الضارة المبلغ عنها لسبيرونولاكتون فرط بوتاسيوم الدم، وعدم انتظام ضربات القلب، واضطرابات الدورة الشهرية، وتضخم الثدي، والتهديئة، والصداع، واضطرابات الجهاز الهضمي، والطفح الجلدي.

مركز الأبحاث العلاجية: الأدوية الطبيعية. مركز الأبحاث العلاجية، سومرفيل، ماساتشوستس. متاح على
الاشتراك مطلوب. naturalmedicinesherapeuticresearch.com.



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
GLUCOCORTICOIDS FOR ORAL & PARENTERAL USE*	
Betamethasone	Celestone
Betamethasone sodium phosphate	Generic, Celestone Phosphate
Budesonide	Generic, Entocort EC
Cortisone	Generic
Dexamethasone	Generic, Decadron
Dexamethasone sodium phosphate	Generic

		Hydrocortisone (cortisol)	Generic, Cortef
		Hydrocortisone acetate	Generic
		Hydrocortisone sodium phosphate	Hydrocortone
		Hydrocortisone sodium succinate	Generic, Solu-Cortef, others

تمت الموافقة على استخدام الإبليرينون، وهو مضاد آخر للألدوستيرون، لعلاج ارتفاع ضغط الدم وقصور القلب (انظر الفصول 11 و13 و15). ومثله كمثل سيبرونولاكتون، وجد أن الإبليرينون يقلل من الوفيات في حالات قصور القلب. هذا المضاد لمستقبلات الألدوستيرون أكثر انتقائية إلى حد ما من سيبرونولاكتون ولا توجد له آثار مسجلة على مستقبلات الأندروجين. الجرعة القياسية في ارتفاع ضغط الدم هي 50-100 مجم/يوم. السمية الأكثر شيوعًا هي فرط بوتاسيوم الدم، ولكن هذا عادة ما يكون خفيفًا

.دروسيرينون، وهو بروجستين، هو وسيلة منع حمل فموية (انظر الفصل 40) ويعمل أيضًا على مقاومة تأثيرات الألدوستيرون

وهو مضاد جديد للألدوستيرون غير الستيرويدي، لعلاج ارتفاع ضغط الدم وقصور القلب. وهو، Finerenone تمت الموافقة على يختلف عن كل من العوامل الستيرويدية فيما يتعلق بالخصائص الفيزيائية والكيميائية والدوائية والدوائية الحركية. وله خصائص مفيدة مضادة للالتهابات ومضادة لإعادة البناء ومضادة للتليف في الكلى والقلب والأوعية الدموية. في هذا الوقت، هناك العديد من و Esaxerenone مضادات الألدوستيرون غير الستيرويدية قيد التطوير والتقييم السريري؛ ومن بين هذه، تمت الموافقة على يثبط بشكل أكثر فعالية تجنيد المنظم Finerenone فقط للعلاج عالميًا. وبالمقارنة مع المركبات الستيرويدية، فإن Finerenone والتليف ويوزع بشكل أكثر توازنًا بين القلب والكلى MR المشارك ل

إجابة دراسة الحالة

					3. Immunocompromised persons through age 26 years
Influenza, inactivated	Inactivated virus or viral components	Intramuscular; an intradermal vaccine is available for adults aged 18–64 years; a high-dose formulation or adjuvanted vaccine are options for adults ≥65 years	One dose (babies and children age 6 months to 9 years who are receiving influenza vaccine for the first time should receive two doses administered at least 4 weeks apart.)	Yearly with current vaccine	<ol style="list-style-type: none"> All adults >18 years All children aged 6 months to 18 years
Influenza, live attenuated	Live virus	Intranasal	Split dose in each nostril. (Babies and children age 2–9 years who are receiving influenza vaccine for the first time should receive two doses administered at least 4 weeks apart.)	Yearly with current vaccine	Healthy persons aged 19–49 years who desire protection against influenza. May be substituted for inactivated vaccine in healthy children 2–18 years except (1) asthmatics, and (2) those aged 2–4 years with wheezing in the past year
Measles-mumps-rubella (MMR)	Live virus	Subcutaneous	See Table A-2	None	<ol style="list-style-type: none"> For all children Lack of evidence of immunity in adults born after 1956 and in special situations
Meningococcal conjugate vaccine ACWY	Bacterial polysaccharides conjugated to diphtheria toxoid	Intramuscular	One or two doses (see Table A-2 for childhood schedule)	Every 5 years if there is continuing high risk of exposure	<ol style="list-style-type: none"> All adolescents Travel in countries with hyperendemic or epidemic meningococcal disease College freshmen aged <22 years who live in dormitories Military recruits Individuals with HIV infection, anatomic or functional asplenia, complement deficiency, or eculizumab use (two-dose series) Microbiologists who are routinely exposed to <i>Neisseria meningitidis</i>
Meningococcal serogroup B vaccine ⁴	Recombinant protein	Intramuscular	2–3 doses ⁴	None	<ol style="list-style-type: none"> Anatomic or functional asplenia, complement deficiency, or eculizumab use Microbiologists who are routinely exposed to <i>Neisseria meningitidis</i>



Methylprednisolone	Generic, Medrol
Methylprednisolone acetate	Generic, Depo-Medrol
Methylprednisolone sodium succinate	Generic, Solu-Medrol, others
Prednisolone	Generic, Prelone, others
Prednisolone acetate	Generic, Flo-Pred
Prednisolone sodium phosphate	Generic, Hydeltrasol
Prednisone	Generic, Deltasone, Prednicot
Triamcinolone acetonide	Generic, Kenalog, Azmacort
Triamcinolone hexacetonide	Aristospan
MINERALOCORTICOIDS	
Fludrocortisone acetate	Generic, Florinef Acetate, Cortineff Acetate
ADRENAL STEROID INHIBITORS	
Abiraterone	Zytiga
Ketoconazole	Generic, Nizoral
Etomidate	Amidate
Mifepristone	Mifeprex, Korlym
Mitotane	Lysodren

* Glucocorticoids for respiratory use: See [Chapter 20](#). Glucocorticoids for dermatologic use: See [Chapter 61](#). Glucocorticoids for gastrointestinal use: See [Chapter 62](#).

يجب إعطاء المريض هيدروكورتيزون فموي بديل بجرعة 10 مجم/م² يوميًا وفلودروكورتيزون بجرعة 75 ميكروجرام/يوم. ويجب وتعليمات بزيادة العلاج بمقدار ضعف جرعة الجلوكوكورتيكويد القياسية لمدة 24 ساعة للإجهاد البسيط MedicAlert إعطاؤه سوار و10 أضعاف استبدال هيدروكورتيزون للإجهاد الشديد على مدار 48 ساعة

REFERENCES

أجوراستوس أ، كروسوس جي بي: الغدد الصماء العصبية المرتبطة بالإجهاد: استمرارية مرتبطة بالإجهاد لتطور الأمراض المزمنة. الطب النفسي الجزيئي

202227:502؛. [PubMed: 34290370]

Alesci S et al: هشاشة العظام الناجمة عن الجلوكوكورتيكويد: من الآليات الأساسية إلى الجوانب السريرية

Neuroimmunomodulation 200512:1 ؛. [PubMed:

15756049]

Alexopoulos A, Chrousos GP: اضطرابات الجلد المرتبطة بالتوتر. Rev Endocr Metab Disord 201617:295؛.

[PubMed: 27368716]

Charmandari E et al: Peripheral CLOCK لمستقبلات الجلوكوكورتيكويد في الأنسجة المستهدفة بطريقة

تنظم نشاط النسخ. PLoS One

يومية في الإنسان. 20116؛:e25612. [PubMed: 21980503]

تشارمانداري إي، كينو تي: متلازمة كروسوس: تقرير أساسي، لغز تطوري والتداعيات السريرية لتغيرات إشارات الجلوكوكورتيكويد

مجلة الاستثمار السريري الأوروبية 2010؛932:40. [PubMed: 20649902]

Charmandari E et al: Adrenal insufficiency. Lancet 2014؛383:2152. [PubMed: 24503135]

Christaki EV et al: الإجهاد والالتهابات والعلامات الحيوية الأيضية مرتبطة بمقاييس تكوين الجسم لدى الأطفال والمراهقين

النحيفين والزائدين في الوزن والسمنة Children (Basel) 2022291 :9 ؛. [PubMed: 35205011]

Chrousos GP: الإجهاد واضطرابات نظام الإجهاد. Nat Rev Endocrinol 20095:374؛. [PubMed: 19488073]

Chrousos GP, Kino T: إشارات الجلوكوكورتيكويد في الخلية: توسيع التأثيرات السريرية على الاضطرابات السلوكية والجسدية

البشرية المعقدة. Ann N Y Acad Sci 2009153 :1179 ؛. [PubMed: 19906238]

Chrousos GP, Meduri GU: مرض كوفيد-19 الحرج، والتوازن الداخلي، و"مفاجأة" العلاج الفعال بالجلوكوكورتيكويد

Immunity 2020219:108550؛. [PubMed: 32745524]

Cutolo M et al: إصدار خاص عن العلاج بالجلوكوكورتيكويد في الأمراض الروماتيزمية. Neuroimmunomodulation 2015؛
22:3. [PubMed: 25227248]

Dikranian AH et al: التحول من عقار بريدنيزون سريع الإطلاق إلى عقار بريدنيزون بطيء الإطلاق في حالات التهاب المفاصل
الروماتويدي المتوسط إلى الشديد: دراسة سريرية قائمة على الممارسة. Rheumatol Ther 2017؛4:363. [PubMed:
28819927]

Elenkov IJ, Chrousos GP: والسيبتوكينات المؤيدة/المضادة للالتهابات وقابلية الإصابة، TH1/TH2 هرمونات التوتر، وأنماط
بالأمراض. Trends Endocrinol Metab 1999؛10:359. [PubMed: 10511695]

Elenkov IJ et al: خلل تنظيم السيبتوكينات والالتهابات والرفاهية. Neuroimmunomodulation 2005؛12:255. [PubMed:
16166805]

Franchimont D et al: مراجعة الجلوكوكورتيكويدات والالتهاب: أحدث التطورات. Neuroimmunomodulation
2002؛10:247. [PubMed: 12759562]

Georgianos PI, Agarwal R: عقار فينيرينون غير الستيرويدي في طب القلب والكلى: مراجعة حديثة للأدبيات. مجلة ارتفاع ضغط
الدم الأمريكية
2023؛36:135. [PubMed: 36331811]

جراير إيه إل وآخرون: التاريخ الطبيعي لتعافي الغدة النخامية الكظرية بعد التثبيط طويل الأمد باستخدام الكورتيكوستيرويدات. مجلة
الغدد الصماء والتمثيل الغذائي السريرية
1965؛25:11. [PubMed: 14252277]

berg Z et al: Endocrine withdrawal syndromes. Endocr Rev 2003؛24:523. [PubMed: 12920153]

Koch CA, Chrousos GP (المحررون): ارتفاع ضغط الدم الغددي: الآليات الأساسية والعلاج. في: علم الغدد الصماء المعاصر
المجلد الثالث عشر. سبرينغر، 2013

Koch CA et al: التسبب الجزيئي في أورام قشرة الغدة الكظرية والنخاع الكظري الوراثية والمتفرقة. مجلة الغدد الصماء والتمثيل
الغذائي السريرية
2002؛27:5367. [PubMed: 12466322]

ماريك بي إي وآخرون: المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية لتشخيص وإدارة نقص الكورتيكوستيرويد في الأمراض الحرجة: توصيات
[PubMed: 18496365]. Crit Care Med 2008;36:1937. فريق عمل دولي

ماركو أ وآخرون: فرط إفراز الألدوستيرون الناجم عن الإجهاد في مجموعة فرعية كبيرة من المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم
الأساسي. مجلة الغدد الصماء والتمثيل الغذائي السريرية
[PubMed: 25974737]. 2015;100:2857.

ماركو أ وآخرون: تحسين أداء اختبار تشخيصي معدّل لفرط الألدوستيرونية الأولي لدى المرضى المصابين بأورام الغدة الكظرية. المجلة
الأوروبية للغدد الصماء
[PubMed: 34882580]. 2022;186:265.

Mavrogeni S et al: إعادة تشكيل القلب في ارتفاع ضغط الدم: التأثير السريري على وظائف المخ والقلب والكلية. Horm Metab
Res 2022;273:54. [PubMed:
35352334]

Meduri GU, Chrousos GP: التكيف العام في الأمراض الحرجة: منظم رئيسي لمستقبلات الجلوكوكورتيكويد ألفا للتصحيحات
[PubMed: 32390938]. (لوزان) 2020؛ 11:11. Front Endocrinol 161. التوازنية

تنشيط وتنظيم الالتهاب الجهازية في متلازمة الضائقة التنفسية الحادة: الأساس المنطقي للعلاج المطول. Meduri GU et al:
بالجلوكوكورتيكويد. مجلة الصدر 2009؛ 136:136
[PubMed: 19801579]

الاتجاهات المستقبلية في دراسة وإدارة تضخم الغدة الكظرية الخلقي الناجم عن نقص 21 هيدروكسيلاز. Merke DP et al:
Intern Med 2002;320:136. [PubMed: 11848730]

HPA. Trends Endocrinol Metab 2010;21:277. وآخرون: تفاعلات نظام الساعة البيولوجية ومحور
2010;66:76 [PubMed: 20106676]

Preda VA et al: Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: A review.
Eur J Endocrinol 2012;167:137. [PubMed:

22577107]

ستيغاناكي سي وآخرون: الإجهاد المزمن واضطرابات تكوين الجسم: الآثار المترتبة على الصحة والمرض. الهرمونات (أثينا) 2018؛ 17:33. [PubMed: 29858868]

ستيوارت بي إم: هيدروكورتيزون معدل الإطلاق: هل حان الوقت لتغيير الممارسة السريرية؟ مجلة الغدد الصماء 2019؛ 1150:3. [PubMed: 31139761]

Tsigos C, Chrousos GP: التشخيص التفريقي وإدارة متلازمة كوشينغ. Annu Rev Med 1996؛ 47:443-474. [PubMed: 8712794]

Tyfoxylyou E et al: ارتفاع معدل انتشار الألدوستيرونية الأولية لدى المرضى المصابين ببدء السكري من النوع 2 وارتفاع ضغط الدم: ارتفاع معدل انتشار الألدوستيرونية الأولية لدى المرضى المصابين ببدء السكري من النوع 2 وارتفاع ضغط الدم. Biomedicines 2022؛ 10:2308. [PubMed: 36140406]

فولجاريس ن وآخرون: انتشار الألدوستيرونية الأولية عبر مراحل ارتفاع ضغط الدم استنادًا إلى اختبار مشترك جديد يتم إجراؤه بين عشية وضحاها. أبحاث هرمون الأيض 2021؛ 153:461. [PubMed: 34282597]

Wahrborg P et al: في: van der Bosch M, Bird W (المحررون): Oxford Text book of Nature and Public Health: The Role of Nature in Improving the Health of a Population Oxford Univ Press, 2018:33-39.

Whitaker MJ et al: علاج بديل عن طريق الفم متعدد الجسيمات، معدل الإطلاق، للهيدروكورتيزون يوفر التعرض الفسيولوجي. Clin Endocrinol (Oxf) 2014؛ 80:554. [PubMed: 23980724]

Zannas AS, Chrousos GP: البرمجة فوق الجينية عن طريق الإجهاد والجلوكوكورتيكويدات على طول عمر الإنسان. Mol Psychiatry 2017؛ 22:640. [PubMed: 28289275]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 40: الهرمونات التناسلية ومثبطاتها

جورج ب. كروسوس

CASE STUDY

دراسة الحالة

امرأة تبلغ من العمر 25 عامًا، بدأت الدورة الشهرية في سن 13 عامًا واستمرت الدورة الشهرية حتى قبل عام تقريبًا، وتشكو من الهبات الساخنة وجفاف الجلد والمهبل والضعف وقلة النوم وقلة فترات الحيض وعدم انتظامها لمدة عام. تزور طبيب أمراض النساء الخاص بها، الذي يحصل على مستويات البلازما من هرمون تحفيز الجريبات والهرمون الملوتن، وكلاهما مرتفع بشكل معتدل تم تشخيصها بفشل المبيض المبكر، ويوصى بالعلاج ببدايل هرمون الاستروجين والبروجسترون. يكشف فحص امتصاص الطاقة أي هشاشة العظام الواضحة. كيف يجب تعويض هرمونات المبيض التي، SD، عن درجة كثافة العظام >25 (DEXA) المزدوجة تفتقر إليها؟ ما هي التدابير الإضافية التي يجب أن تتخذها لهشاشة العظام أثناء تلقي العلاج؟

THE OVARY (ESTROGENS, PROGESTINS, OTHER OVARIAN HORMONES, ORAL CONTRACEPTIVES, INHIBITORS & ANTAGONISTS, & OVULATION-INDUCING AGENTS)

تؤدي المبيض وظائف مهمة في تكوين الأمشاج تتكامل مع نشاطها الهرموني. ففي الأنثى البشرية، يكون الغدد التناسلية خاملة نسبيًا، أثناء الطفولة، وهي فترة النمو السريع والنضج. وفي سن البلوغ، يبدأ المبيض فترة من الوظائف الدورية تستمر من 30 إلى 40 عامًا، وتسمى الدورة الشهرية، وذلك بسبب نوبات النزيف المنتظمة التي تعد أكثر مظاهرها وضوحاً. ثم يفشل المبيض في الاستجابة للهرمونات التي تفرزها الغدة النخامية الأمامية، ويسمى توقف النزيف الدوري الذي يحدث انقطاع الطمث

يُعتقد أن الآلية المسؤولة عن بدء وظيفة المبيض في وقت البلوغ ذات أصل عصبي، لأن الغدد التناسلية غير الناضجة يمكن تحفيزها بواسطة الجونادوتروبينات الموجودة بالفعل في الغدة النخامية ولأن الغدة النخامية تستجيب للهرمون الخارجي المطلق لموجهة وعلى الرغم من الأبحاث المكثفة في هذا المجال، لا تزال آلية بدء البلوغ لغزًا. إن إفراز الغدد (GnRH) الغدد التناسلية تحت المهاد

في GnRH يشكل بالتأكيد شرطًا أساسيًا لبدء البلوغ. ومع ذلك، يتم تنظيم إفراز GnRH التناسلية النخامية النابض تحت إشراف منطقة تحت المهاد البشرية بواسطة الكيسيببتين ومستقبله، وكذلك من خلال الإشارات المسموح بها أو المعارضة التي يتوسطها الأعلى من نظام GnRH والدينورفين اللذان يعملان على مستقبلاتهما الخاصة. تتألف هذه المنظمات الثلاثة من هرمون B النيوركينين وهو لاعب رئيسي في بداية البلوغ وتقدمه. ومؤخرًا، تم ربط، Kisspeptin وNeurokinin B وDynorphin neuron (KNDy)، ومع ذلك، فإن الإشارات المثبطة KNDy أيضًا ببداية البلوغ من خلال المساهمة في تنظيم نظام (MKRN3) بروتين إصبع الخاتم 3 تثير KNDy والمحفزة (الغلوتامات) التي تعمل قبل (RFamide-related 3) وبيبتيد، γ حمض جاما أمينو بوتيريك، ونيوروببتيد كوابية للبلوغ. ومؤخرًا، تم ربط الآليات فوق الجينية التي تنطوي على إزالة القمع من MKRN3 تساؤلات حول الدور الأساسي ل الجينات، مثل الكيسيببتين، ببداية البلوغ. في نهاية المطاف، يسمح سحب التأثير المثبط المرتبط بالطفولة على الخلايا العصبية للنواة (FSH) في نبضات بسعة مناسبة، مما يحفز إطلاق الهرمون المنبه للجريب GnRH القوسية تحت المهاد لهذه الخلايا العصبية بإنتاج (انظر الفصل 37). في البداية، يتم إطلاق كميات صغيرة من الهرمونين الأخيرين أثناء الليل، وتبدأ الكميات (LH) والهرمون الملوتن LH و FSH المحدودة من هرمون الاستروجين المبيضي التي يتم إفرازها استجابة لذلك في التسبب في نمو الثدي. بعد ذلك، يتم إفراز طوال اليوم والليل، مما يتسبب في إفراز كميات أكبر من هرمون الاستروجين ويؤدي إلى المزيد من تضخم الثدي، والتغيرات في توزيع الدهون، وطفرة النمو التي تبلغ ذروتها في إغلاق المشاش في العظام الطويلة. يسمى التغيير في وظيفة المبيض عند البلوغ الغدد التناسلية.

الاختصارات

بعد مرور عام أو نحو ذلك من بدء التبويض، يتم إنتاج كمية كافية من هرمون الإستروجين لإحداث تغيرات في بطانة الرحم ونزيف دوري (بدء الحيض). بعد الدورات القليلة الأولى غير المنتظمة، والتي قد تكون بدون إباضة، يتم تأسيس الوظيفة الدورية الطبيعية

CBG	Corticosteroid-binding globulin (transcortin)
DHEA	Dehydroepiandrosterone
DHEAS	Dehydroepiandrosterone sulfate
ERE	Estrogen response element
FSH	Follicle-stimulating hormone
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
HDL	High-density lipoprotein
HRT	Hormone replacement therapy (also called HT)
LDL	Low-density lipoprotein
LH	Luteinizing hormone
PRE	Progesterone response element
SERM	Selective estrogen receptor modulator
SHBG	Sex hormone-binding globulin
TBG	Thyroxine-binding globulin

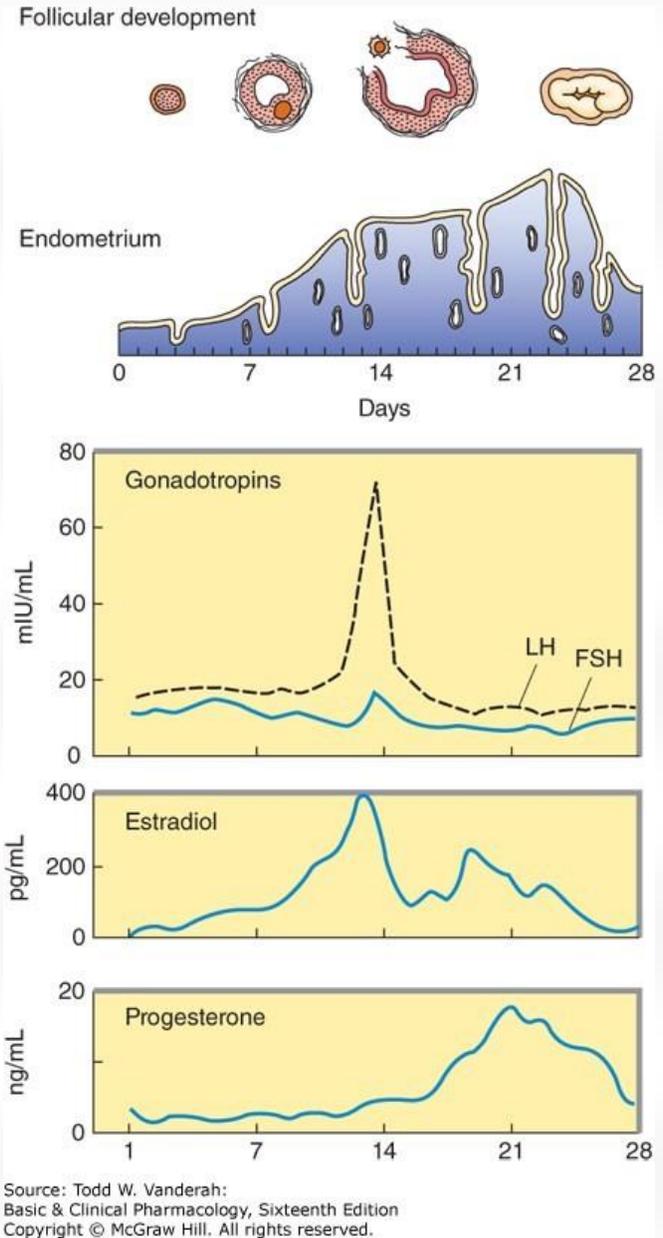
في بداية كل دورة، يبدأ عدد متغير من البصيلات (البصيلات الحويصلية)، التي تحتوي كل منها على بويضة، في التضخم استجابة وبعد 5 أو 6 أيام، يبدأ جريب واحد، يسمى الجريب السائد، في النمو بسرعة أكبر. تتكاثر الخلايا القشرية الخارجية FSH. هرمون تقوم بتخليق وإطلاق هرمون الاستروجين بمعدل متزايد. ويبدو أن هرمون LH، والحببية الداخلية لهذا الجريب، وتحت تأثير وقد يؤدي إلى تراجع البصيلات الأصغر والأقل نضجًا. يتكون الجريب المبيضي السائد الناضج FSH الاستروجين يثبط إطلاق هرمون من بويضة محاطة بجوف مملوء بالسوائل مبطن بخلايا حبيبية وخلايا قشرية. يصل إفراز هرمون الاستروجين إلى ذروته قبل منتصف التي تسبق FSH و LH الدورة مباشرة، وتبدأ الخلايا الحبيبية في إفراز البروجسترون. تحفز هذه التغييرات الطفرة القصيرة في إفراز. وتسبب التبويض. عندما ينفجر الجريب، يتم إطلاق البويضة في تجويف البطن بالقرب من فتحة قناة الرحم

بعد الأحداث المذكورة أعلاه، يمتلئ تجويف الجريب الممزق بالدم (الجسم النزفية)، وتتكاثر الخلايا الملوتنة والحببية وتحل محل الدم لتكوين الجسم الأصفر. تنتج خلايا هذا الهيكل هرموني الإستروجين والبروجسترون لبقية الدورة، أو لفترة أطول إذا حدث الحمل

إذا لم يحدث الحمل، يبدأ الجسم الأصفر في التحلل ويتوقف عن إنتاج الهرمونات، ويتحول في النهاية إلى جسم أبيض. يتم التخلص من بطانة الرحم، التي تكاثرت أثناء المرحلة الجريبية وطورت وظيفتها الغدية أثناء المرحلة الأصفرية، في عملية الحيض. تم تلخيص هذه الأحداث في الشكل 1-40.

الشكل 1-40

الدورة الشهرية، تظهر مستويات هرمونات الغدة النخامية والمبيض في البلازما والتغيرات النسيجية



يتوقف المبيض عادة عن أداء وظيفته كمنتج للجامتوجين والغدد الصماء مع مرور الوقت. ويصاحب هذا التغير توقف النزيف الرحمي (سن اليأس) ويحدث في متوسط عمر 52 عامًا في الولايات المتحدة. ورغم توقف المبيض عن إفراز هرمون الإستروجين، إلا أن

مستويات كبيرة من الإستروجين تظل موجودة لدى العديد من النساء نتيجة لتحويل الستيرويدات الكظرية والمبيضية مثل الأندروستيونيون إلى إسترون وإستراديول في الأنسجة الدهنية وربما الأنسجة غير الصماء الأخرى.

اضطرابات في وظيفة المبيض

إن اضطرابات الوظيفة الدورية شائعة حتى خلال سنوات الذروة من الإنجاب. وتنتج أقلية من هذه الاضطرابات عن عمليات التهابية أو ورمية تؤثر على وظائف الرحم أو المبايض أو الغدة النخامية. والعديد من الاضطرابات البسيطة التي تؤدي إلى فترات انقطاع الطمث أو دورات عدم التبويض محدودة ذاتيا. وهي غالبا ما ترتبط بالإجهاد العاطفي أو البدني وتعكس تغيرات مؤقتة في مراكز الإجهاد في وترتبط دورات عدم التبويض أيضا باضطرابات الأكل (الشه المرضي العصبي وفقدان الشهية GnRH. الدماغ التي تتحكم في إفراز العصبي) والتمارين الشديدة مثل الجري لمسافات طويلة والسباحة. ومن بين الأسباب العضوية الأكثر شيوعا لاضطرابات التبويض المستمرة أورام الغدة النخامية والمتلازمات والأورام التي تتميز بالإفراط في إنتاج الأندروجينات من المبيض أو الغدة الكظرية. ويمكن تعديل وظيفة المبيض الطبيعية عن طريق الأندروجينات التي تنتجها قشرة الغدة الكظرية أو الأورام الناشئة عنها. كما يؤدي المبيض إلى ظهور الأورام المنتجة للأندروجين مثل أورام الخلايا الحبيبية المنتجة للإستروجين، بالإضافة إلى أورام الخلايا الحبيبية المنتجة للإستروجين.

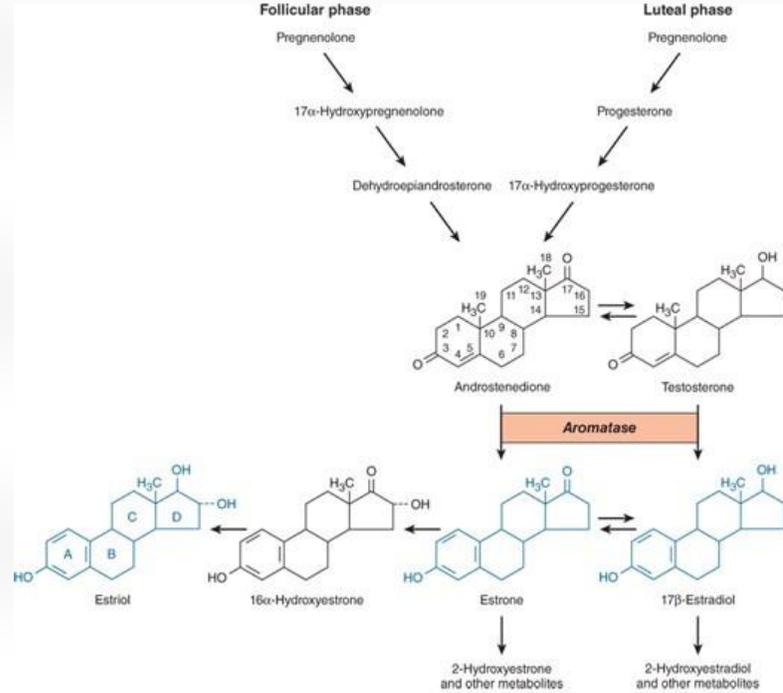
THE ESTROGENS

إن النشاط الإستروجيني يشترك فيه عدد كبير من المواد الكيميائية. فبالإضافة إلى مجموعة متنوعة من الإستروجينات الستيرويدية المشتقة من مصادر حيوانية، تم تصنيع العديد من الإستروجينات غير الستيرويدية. والعديد من الفينولات إستروجينية، وقد تم تحديد النشاط الإستروجيني في أشكال مختلفة من الحياة بما في ذلك تلك الموجودة في رواسب المحيطات. وتوجد مركبات مقلدة للإستروجين (الفلافونويدات) في العديد من النباتات، بما في ذلك نخيل المنشار وفول الصويا والأطعمة الأخرى. وقد يسبب النظام الغذائي الغني بهذه المنتجات النباتية تأثيرات إستروجينية طفيفة. بالإضافة إلى ذلك، وجد أن بعض المركبات المستخدمة في تصنيع البلاستيك (البيسفينول، والألكيلفينول، وفينولات الفثالات) إستروجينية. وقد اقترح أن هذه العوامل مرتبطة بزيادة حالات الإصابة بسرطان الثدي لدى كل من النساء والرجال في العالم الصناعي.

الاستروجينات الطبيعية

(الشكل 2-40) (E3) والإستريول (E1) والإسترون (E2) 17β estradiol) الإستروجينات الرئيسية التي تنتجها النساء هي الإستراديول والإستراديول هو المنتج الإفرازي الرئيسي للمبيض. وعلى الرغم من إنتاج بعض الإسترون في المبيض، فإن معظم الإسترون والإستريول يتكونان في الكبد من الإستراديول أو في الأنسجة الطرفية من الأندروستيونيون والأندروجينات الأخرى (انظر الشكل 1-39). وكما ذكر أعلاه، خلال الجزء الأول من الدورة الشهرية يتم إنتاج الإستروجينات في الجريب المبيضي بواسطة الخلايا الحبيبية والحبيبية. بعد الإباضة، يتم تصنيع الإستروجينات وكذلك البروجسترون بواسطة الخلايا الحبيبية والحبيبية الملوتن في الجسم الأصفر، وتختلف مسارات التخليق الحيوي قليلاً.

التخليق الحيوي واستقلاب هرمون الاستروجين والتستوستيرون.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

أثناء الحمل، يتم تصنيع كمية كبيرة من هرمون الاستروجين بواسطة الوحدة الجنينية المشيمية - التي تتكون من منطقة الغدة الكظرية للجنين، والتي تفرز مقدمة الأندروجين، والمشيمة، التي تقوم بتحويلها إلى هرمون الاستروجين. يتم إطلاق الإستريول الذي يتم تصنيعه بواسطة الوحدة الجنينية المشيمية في الدورة الدموية للأم ويتم إفرازه في البول. تم استخدام التحليل المتكرر لإفراز الإستريول في البول لدى الأم في تقييم صحة الجنين.

إن أحد أكثر المصادر الطبيعية وفرة للمواد الإستروجينية هو الفحل، الذي يفرز هذه الهرمونات أكثر من الفرس الحامل أو المرأة ويتم إفرازها، A، وكذلك الحلقة B الحامل. إن هرمونات الإستروجين الخيلية. الإيكوليني والإيكولين. ومثيلاتها غير مشبعة في الحلقة بكميات كبيرة في البول، حيث يمكن استخلاصها منه واستخدامها لأغراض طبية.

في النساء الطبيعيات، يتم إنتاج الاستراديول بمعدل يختلف أثناء الدورة الشهرية، مما يؤدي إلى انخفاض مستويات البلازما إلى 50 بيكو جرام/مل في المراحل المبكرة.

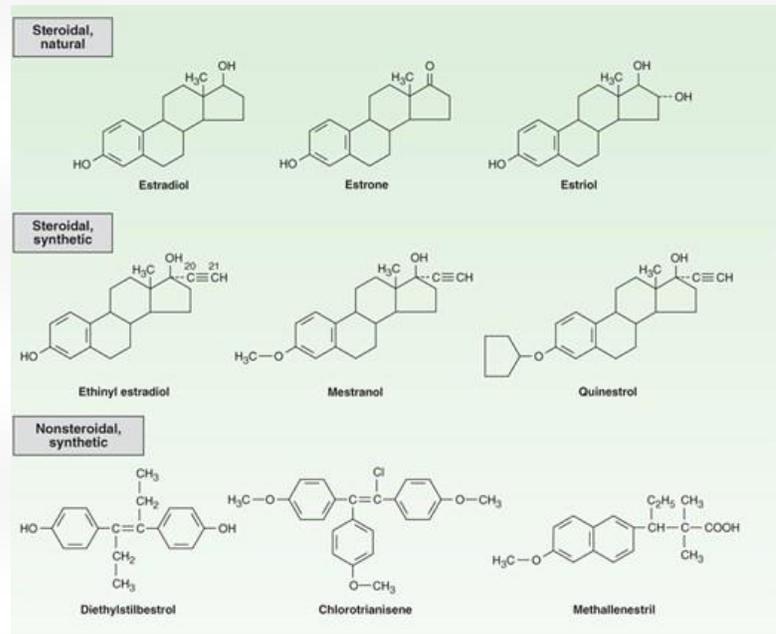
تصل مستويات هرمون التستوستيرون في المرحلة الجريبية إلى ما يصل إلى 850-350 بيكو جرام/مل في وقت ذروة ما قبل التبويض (انظر الشكل 1-40).

الاستروجينات الصناعية

لقد تم تطبيق مجموعة متنوعة من التعديلات الكيميائية على الإستروجينات الطبيعية. وكان التأثير الأكثر أهمية لهذه التعديلات هو زيادة فعاليتها عن طريق الفم. تظهر بعض الهياكل في الشكل 3-40. وترد تلك التي لها استخدام علاجي في الجدول 1-40.

الشكل 3-40

المركبات ذات النشاط الاستروجيني



Source: Todd W. Vanderah: Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الجدول 1-40

الاستروجينات المستخدمة بشكل شائع

Preparation	Average Replacement Dosage
Ethinyl estradiol	0.005–0.02 mg/d
Micronized estradiol	1–2 mg/d
Estradiol cypionate	2–5 mg every 3–4 weeks
Estradiol valerate	2–20 mg every other week
Estropipate	1.25–2.5 mg/d
Conjugated, esterified, or mixed estrogenic substances:	
Oral	0.3–1.25 mg/d
Injectable	0.2–2 mg/d
Transdermal	Patch
Quinestrol	0.1–0.2 mg/week
Chlorotrianisene	12–25 mg/d
Methallenestril	3–9 mg/d

بالإضافة إلى الإستروجينات الستيرويدية، تم تصنيع مجموعة متنوعة من المركبات غير الستيرويدية ذات النشاط الإستروجيني، واستخدامها سريريًا. وتشمل هذه المركبات الديينسترول، والديثيلستيلبيسترول، والبزسترول، والهيكسسترول، والميثيسترول، والميثالينستريل، والكلوروتريانيزين.

حركية الدواء

وبألفة (SHBG) جلوبيولين مرتبط بالهرمونات الجنسية) عند إطلاقه في الدورة الدموية، يرتبط الإسترايول بقوة بجلوبيولين ألفا 2 أقل للألبومين. الإستروجين المرتبط غير متاح نسبيًا للانتشار في الخلايا، والجزء الحر هو النشط فسيولوجيًا. يتم تحويل الإسترايول بواسطة الكبد والأنسجة الأخرى إلى إسترون وإستريول (انظر الشكل 2-40) ومشتقاتهما الهيدروكسيلية ومستقلباتهما المقترنة (والتي لا تذوب في الدهون لدرجة أنها لا تعبر غشاء الخلية بسهولة) وتفرز في الصفراء. الإسترون والإستريول لديهما ألفة منخفضة لمستقبل

الإستروجين. ومع ذلك، يمكن تحليل المركبات المقترنة في الأمعاء إلى مركبات نشطة وقابلة لإعادة الامتصاص. تفرز الإستروجينات أيضًا بكميات صغيرة في حليب الثدي للأمهات المرضعات.

نظرًا لأن كميات كبيرة من هرمون الاستروجين ومستقبلاته النشطة تفرز في الصفراء وتعاد امتصاصها من الأمعاء، فإن الدورة المعوية الكبدية الناتجة تضمن أن هرمون الاستروجين الذي يتم تناوله عن طريق الفم سيكون له نسبة عالية من التأثيرات الكبدية إلى التأثيرات الطرفية. وكما هو موضح أدناه، يُعتقد أن التأثيرات الكبدية مسؤولة عن بعض الأفعال غير المرغوب فيها مثل زيادة تخليق عوامل التخثر وركيزة الرينين في البلازما. يمكن تقليل التأثيرات الكبدية للإستروجين من خلال طرق تتجنب التعرض الكبدى الأولي، أي المهبل أو الجلد أو عن طريق الحقن.

التأثيرات الفسيولوجية

أ. الآلية

ترتبط هرمونات الإستروجين الموجودة في الدم والسائل الخلالي بالجلوكوكورتيكويد المرتبط بالهرمونات الجنسية، والتي تنفصل عنها لتمر عبر غشاء الخلية وتدخل النواة وترتبط بمستقبلاتها. تشفر جينتان لنوعين من مستقبلات الإستروجين، ألفا وبيتا، وهما عضوان في عائلة مستقبلات الستيرويد والستيرويد وحمض الريتينويك والغدة الدرقية. وعلى عكس مستقبلات الجلوكوكورتيكويد، توجد مستقبلات الإستروجين بشكل أساسي في النواة، حيث ترتبط ببروتينات الصدمة الحرارية التي تعمل على تثبيتها (انظر الشكل 39-4).

ويشكل مجمع الهرمون (Hsp90 وخاصة) إن ارتباط الهرمون بمستقبله يغير من تكوين المستقبل ويحرره من البروتينات المستقرة ترتبط بتسلسل محدد من النيوكليوتيدات، تسمى عناصر استجابة ($ER\alpha ER\beta$ أو $ER\beta ER\alpha$ أو $ER\alpha ER\alpha$ عادةً) المستقبل ثنائيات في المناطق التنظيمية للجينات المختلفة وتنظم نسخها. وتتكون عناصر استجابة الإستروجين من نصفين، (ERs) الإستروجين مرتبين على شكل جمل متناظرة تفصل بينهما مجموعة صغيرة من النيوكليوتيدات تسمى الفاصل. ويتضمن تفاعل ثنائي المستقبل مع عناصر استجابة الإستروجين أيضًا عددًا من البروتينات النووية، والمنظمات المساعدة، بالإضافة إلى مكونات آلية النسخ. ويبدو أن التفاعلات المعقدة مع المنظمات المساعدة المختلفة مسؤولة عن بعض التأثيرات الخاصة بالأنسجة التي تحكم أفعال منظمات قد يرتبط المستقبل أيضًا بعوامل نسخ أخرى للتأثير على تأثيرات هذه. (انظر أدناه، SERMs) مستقبلات الإستروجين الانتقائية إلا أنه يعمل أيضًا $ER\alpha$ له تأثيراته المنفصلة عن $ER\beta$ العوامل على الجينات المستجيبة لها. ومن المثير للاهتمام أنه على الرغم من أن له تأثيرات مضادة للنمو $ER\beta$ له العديد من الخصائص المعززة للنمو، فإن $ER\alpha$ وبالتالي، في حين أن $ER\alpha$ كمثبط سلبي مهيم ل $ER\alpha$ لحماية الخلايا من التأثيرات الداعمة للنمو ل $ER\beta$ تعمل العديد من فيتويستروجينات عن طريق

إن التركيزات النسبية وأنواع المستقبلات ومنظمات المستقبلات وعوامل النسخ تمنح خصوصية الخلية فيما يتعلق بأفعال الهرمون وترجع التأثيرات الجينومية للإستروجينات بشكل أساسي إلى البروتينات التي يتم تصنيعها عن طريق ترجمة الحمض النووي الريبي المنقول من جين مستجيب. وبعض تأثيرات الإستروجينات غير مباشرة، حيث يتم التوسط فيها من خلال الأفعال الذاتية والباراكربينية للخلايا الذاتية مثل عوامل النمو والدهون والجليكوليبيدات والسيتوكينات التي تنتجها الخلايا المستهدفة استجابة للإستروجين.

لا تتطلب التأثيرات السريعة الناجمة عن الإستروجين مثل امتصاص الكالسيوم في الخلايا الحبيبية وزيادة تدفق الدم في الرحم تنشيط الجينات. ويبدو أن هذه التأثيرات تحدث من خلال تأثيرات غير جينية لمجمع مستقبلات الإستروجين الكلاسيكي، مما يؤثر على العديد من مسارات الإشارات داخل الخلايا.

في الآونة الأخيرة، تبين أن جميع مستقبلات الستيرويد باستثناء مستقبلات القشرانيات المعدنية لها أنماط بالميتويل التي تسمح بإضافة البالميتات عن طريق الإنزيم وزيادة توطين المستقبلات في محيط الأغشية البلازمية. تتوفر مثل هذه المستقبلات للتفاعلات المباشرة مع البروتينات المختلفة المرتبطة بالغشاء أو السيتوبلازم والتأثير عليها دون الحاجة إلى الدخول إلى النواة وتحفيز الأفعال النسخية.

B. نضوج الأنثى

تعتبر هرمونات الإستروجين ضرورية للنضج الجنسي الطبيعي ونمو الأنثى. فهي تحفز نمو المهبل والرحم وقناتي فالوب وكذلك الخصائص الجنسية الثانوية. وهي تحفز نمو الخلايا الليفية ونمو القنوت في الثدي وهي مسؤولة عن مرحلة النمو المتسارعة وإغلاق المشاشيات في العظام الطويلة التي تحدث في سن البلوغ. وهي تساهم في نمو شعر الإبطن والعانة وتغير توزيع الدهون في الجسم لإنتاج ملامح الجسم الأنثوية النموذجية. كما تحفز كميات أكبر من الإستروجين نمو التصبغ في الجلد، وخاصة في منطقة الحلمات والهالات وفي منطقة الأعضاء التناسلية.

C. تأثيرات بطانة الرحم

بالإضافة إلى تأثيره على نمو عضلات الرحم، يلعب الإستروجين دورًا مهمًا في نمو بطانة الرحم. عندما يتم تسويق إنتاج الإستروجين بشكل صحيح مع إنتاج البروجسترون أثناء الدورة الشهرية الطبيعية للإنسان، يحدث نزيف دوري منتظم وتساقط بطانة الرحم. يؤدي التعرض المستمر للإستروجين لفترات طويلة إلى تضخم بطانة الرحم والذي يرتبط عادةً بأنماط نزيف غير طبيعية.

D. التأثيرات الأيضية والقلبية الوعائية

تتمتع هرمونات الإستروجين بعدد من التأثيرات الأيضية والقلبية والأوعية الدموية المهمة. ويبدو أنها مسؤولة جزئيًا عن الحفاظ على البنية والوظيفة الطبيعية للجلد والأوعية الدموية لدى النساء. كما تعمل هرمونات الإستروجين على تقليل معدل إعادة امتصاص العظام من خلال تعزيز موت الخلايا الناقضة للعظم ومحاربة التأثيرات الناقضة للعظم والناقضة للعظم لهرمون الغدة الجار درقية والإنترلوكين 6. كما تحفز هرمونات الإستروجين إنتاج الأنسجة الدهنية لهرمون اللبتين وهي مسؤولة جزئيًا عن ارتفاع مستويات هذا الهرمون لدى النساء مقارنة بالرجال.

بالإضافة إلى تحفيز تخليق الإنزيمات وعوامل النمو المؤدية إلى نمو الرحم والثدي وتمايزهما، تعمل الإستروجينات على تغيير إنتاج ونشاط العديد من البروتينات الأخرى في الجسم. تعد التغيرات الأيضية في الكبد مهمة بشكل خاص، بحيث يكون هناك مستوى أعلى

،(TBG) والغلوبيولين الرابط للثيروكسين ،[CBG] الغلوبيولين الرابط للكورتيكوستيرويد) من البروتينات المتداولة مثل الترانسكورتين والترانسفيرين، والرئين ،(SHBG) والغلوبيولين الرابط للثيروكسين.

الركيزة، والفيريونجين. وهذا يؤدي إلى زيادة مستويات هرمون الثيروكسين، والإستروجين، والتستوستيرون، والحديد، والنحاس، وغيرها من المواد المتداولة

،(HDL) تتميز التغيرات في تركيب الدهون في البلازما الناتجة عن هرمون الاستروجين بزيادة في البروتينات الدهنية عالية الكثافة وانخفاض في مستويات الكوليسترول الكلي في البلازما. ترتفع، (LDL) وانخفاض طفيف في البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة مستويات الدهون الثلاثية في البلازما. تعمل هرمونات الاستروجين على تقليل أكسدة الدهون في الأنسجة الدهنية إلى الكيتونات في الكبد وزيادة تخليق الدهون الثلاثية

E. التأثيرات على تخثر الدم

تعمل هرمونات الإستروجين على تعزيز قابلية الدم للتخثر. وقد تم الإبلاغ عن العديد من التغيرات في العوامل المؤثرة على التخثر، بما جزئيًا نتيجة للتأثيرات الكبدية، III، في الدورة الدموية وانخفاض مضاد الثرومبين X و IX و VII و II في ذلك زيادة مستويات العوامل المذكورة أعلاه. كما تم العثور على زيادة في مستويات البلازمينوجين وانخفاض التصاق الصفائح الدموية (انظر وسائل منع الحمل الهرمونية، أدناه)

F. تأثيرات أخرى

تحفز هرمونات الإستروجين تخليق مستقبلات البروجسترون. وهي مسؤولة عن السلوك الشبقي لدى الحيوانات وقد تؤثر على السلوك والرغبة الجنسية لدى البشر. يحفز تناول هرمونات الإستروجين المكونات المركزية لنظام الإجهاد، بما في ذلك إنتاج هرمون إفراز الكورتيكوتروين ونشاط الجهاز الودي، ويعزز الشعور بالرفاهية عند إعطائه للنساء اللاتي يعانين من نقص هرمون الإستروجين كما أنها تسهل فقدان السوائل داخل الأوعية الدموية في الحيز خارج الخلايا، مما ينتج عنه الوذمة. يؤدي الانخفاض الناتج في حجم البلازما إلى احتباس الصوديوم والماء التعويضي بواسطة الكلى. كما تعمل هرمونات الإستروجين على تعديل سيطرة الجهاز العصبي الودي على وظيفة العضلات الملساء

الاستخدامات السريرية

A. قصور الغدد التناسلية الأولي

لقد تم استخدام الإستروجينات على نطاق واسع في العلاج التعويضي للمرضى الذين يعانون من نقص الإستروجين* قد يكون نقص الإستروجين بسبب الفشل الأساسي في تطور المبايض، أو انقطاع الطمث المبكر، أو الإخصاء، أو انقطاع الطمث

يبدأ علاج قصور الغدد التناسلية الأولي عادة في سن 11-13 عامًا لتحفيز تطور الخصائص الجنسية الثانوية والحيض، وتحفيز النمو الأمثل، ومنع هشاشة العظام، وتجنب العواقب النفسية لتأخر البلوغ ونقص هرمون الاستروجين. يحاول العلاج محاكاة فسيولوجيا

البلوغ. يبدأ بجرعات صغيرة من هرمون الاستروجين (03 ملغ من هرمون الاستروجين المقترن أو 5-10 ميكروغرام من إيثينيل استراديول) في الأيام 1-21 من كل شهر، ويزداد ببطء إلى جرعات البالغين ثم يستمر حتى سن انقطاع الطمث (حوالي 51 عامًا). يضاف البروجستين بعد أول نزيف في الرحم. عندما يكتمل النمو، يتكون العلاج المزمّن بشكل أساسي من إعطاء جرعات للبالغين من كل من هرموني الاستروجين والبروجستين، كما هو موضح أدناه.

B. العلاج الهرموني بعد انقطاع الطمث

وبالإضافة إلى العلامات والأعراض التي تلي مباشرة توقف وظيفة المبيض الطبيعية. مثل انقطاع الدورة الشهرية، وأعراض الحركة الوعائية، واضطرابات النوم، وضمور الأعضاء التناسلية. هناك تغيرات أطول أمداً تؤثر على صحة ورفاهية النساء بعد انقطاع الطمث وتشمل هذه التغيرات تسارع فقدان العظام، الذي قد يؤدي في النساء المعرضات للإصابة إلى كسور في الفقرات والورك والمعصم؛ والتغيرات الدهنية، التي قد تساهم في تسريع الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية التصلبية التي لوحظت في النساء بعد انقطاع الطمث. وقد خضعت تأثيرات هرمون الاستروجين على العظام لدراسة مستفيضة، كما تم تحديد تأثيرات الانسحاب من الهرمونات بشكل جيد. ومع ذلك، فإن الدور الذي تلعبه هرمونات الاستروجين والبروجستين في التسبب في أمراض القلب والأوعية الدموية والوقاية منها، والتي تتسبب في وفاة 350 ألف شخص سنوياً، وسرطان الثدي، الذي يتسبب في وفاة 35 ألف شخص سنوياً، لا يزال أقل فهماً.

عندما تتوقف وظيفة التبويض الطبيعية وتنخفض مستويات هرمون الاستروجين بعد انقطاع الطمث أو استئصال المبيض أو فشل المبيض المبكر، يحدث ارتفاع متسارع في تركيزات الكوليسترول والبروتين الدهني منخفض الكثافة في البلازما، في حين تنخفض مستقبلات البروتين الدهني منخفض الكثافة. لا يتأثر البروتين الدهني عالي الكثافة كثيراً، وتظل مستوياته أعلى من تلك الموجودة لدى الرجال. كما لا تتأثر مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة والدهون الثلاثية نسبياً. نظرًا لأن الاضطرابات القلبية الوعائية مسؤولة عن معظم الوفيات في هذه الفئة العمرية، فإن خطر الإصابة بهذه الاضطرابات يشكل اعتباراً رئيسياً في تحديد ما إذا كان العلاج مناسباً ويؤثر على اختيار الهرمونات التي يجب إعطاؤها. العلاج البديل بالإستروجين له تأثير مفيد (HT، أو HRT) البديل "الهرموني" على الدهون والبروتينات الدهنية المتداولة، وكان يُعتقد سابقاً أن هذا مصحوب بانخفاض في احتشاء عضلة القلب بنحو 50% والسكتات الدماغية المميّنة بنسبة تصل إلى 40%. ولكن هذه النتائج كانت محل نزاع من جانب نتائج دراسة كبيرة من مشروع مبادرة أظهرت عدم وجود فائدة قلبية وعائية من العلاج التعويضي بالإستروجين بالإضافة إلى البروجستين لدى (WHI) صحة المرأة المريضات في سن اليأس أو بعد انقطاع الطمث الأكبر سناً. والواقع أن هناك زيادة طفيفة في مشاكل القلب والأوعية الدموية فضلاً عن سرطان الثدي لدى النساء اللاتي تلقين العلاج التعويضي. ومن المثير للاهتمام أن تأثيراً وقائياً صغيراً لوحظ ضد سرطان القولون. ورغم أن المبادئ التوجيهية السريرية الحالية لا توصي بالعلاج الهرموني الروتيني لدى النساء بعد انقطاع الطمث، فقد تم التشكيك في صحة تقرير مبادرة صحة المرأة. وفي كل الأحوال، لا يوجد خطر متزايد للإصابة بسرطان الثدي إذا تم إعطاء العلاج مباشرة بعد انقطاع الطمث وخلال السنوات السبع الأولى، في حين يعتمد خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية على درجة تصلب الشرايين عند بدء العلاج.

قد يرتبط تناول هرمون الإستروجين عبر الجلد أو المهبل بانخفاض خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لأنه يتجاوز الدورة الدموية في الكبد. يجب على النساء المصابات بانقطاع الطمث المبكر تلقي العلاج بالهرمونات البديلة

وقد لوحظ في بعض الدراسات تأثير وقائي للعلاج ببدايل الإستروجين ضد مرض الزهايمر. ومع ذلك، لم تدعم العديد من الدراسات الأخرى هذه النتائج.

بدرجات متفاوتة. ومع ذلك، أظهرت إحدى الدراسات الكبيرة أن HDL و LDL تعمل البروجستينات على مقاومة تأثير الإستروجين على إضافة البروجستين إلى العلاج التعويضي بالإستروجين لا يؤثر على خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية

تتطلب الإدارة المثلى للمريضة بعد انقطاع الطمث تقييمًا دقيقًا لأعراضها بالإضافة إلى مراعاة عمرها ووجود (أو مخاطر) أمراض القلب والأوعية الدموية وهشاشة العظام وسرطان الثدي وسرطان بطانة الرحم. مع وضع تأثيرات الهرمونات التناسلية في الاعتبار على كل من هذه الاضطرابات، يمكن بعد ذلك تحديد أهداف العلاج وتقييم مخاطر العلاج ومناقشتها مع المريضة

إذا كان المؤشر الرئيسي للعلاج هو الهبات الساخنة واضطرابات النوم، فيوصى بالعلاج بأقل جرعة من هرمون الاستروجين المطلوبة لتخفيف الأعراض. قد يكون العلاج مطلوبًا لفترة محدودة فقط من الوقت ويتم تجنب زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي. بالنسبة للنساء اللاتي خضعن لاستئصال الرحم، يمكن إعطاء هرمون الاستروجين وحده لمدة 5 أيام في الأسبوع أو بشكل مستمر، حيث لا تكون البروجستينات مطلوبة لتقليل خطر تضخم بطانة الرحم والسرطان. يتم تخفيف الهبات الساخنة والتعرق والأرق والتهاب المهبل الضموري بشكل عام عن طريق هرمون الاستروجين؛ يشعر العديد من المرضى ببعض الشعور المتزايد بالرفاهية؛ تتحسن الاكتئاب في سن اليأس والحالات النفسية المرضية الأخرى. مؤخرًا، أكملت مضادات نيوروكينين 3 دراسات المرحلة 3 للوقاية من الهبات الساخنة المرتبطة بانقطاع الطمث أو نقص هرمون الاستروجين

لقد تمت دراسة دور الإستروجينات في الوقاية من هشاشة العظام وعلاجها بعناية (انظر الفصل 42). إن كمية العظام الموجودة في الجسم تكون في أقصاها لدى الشباب النشطين في العقد الثالث من العمر وتبدأ في الانخفاض بشكل أسرع في منتصف العمر لدى كل من الرجال والنساء. كما يعتمد تطور هشاشة العظام على كمية العظام الموجودة في بداية هذه العملية، وعلى تناول فيتامين د والكالسيوم، وعلى درجة النشاط البدني. إن خطر الإصابة بهشاشة العظام يكون أعلى لدى المدخنين النحيفين، والقوقازيين، وغير النشطين والذين لديهم تناول منخفض للكالسيوم وتاريخ عائلي قوي لهشاشة العظام. الاكتئاب هو أيضا عامل خطر رئيسي لتطور هشاشة العظام لدى النساء

يجب استخدام الإستروجينات بأصغر جرعة تتناسب مع تخفيف الأعراض. بالنسبة للنساء اللاتي لم يخضعن لاستئصال الرحم، من الأفضل وصف الإستروجين في أول 21-25 يومًا من كل شهر. الجرعات الموصى بها من الإستروجين هي 03-125 مجم / يوم من الإستروجين المقترن أو 001-002 مجم / يوم من إيثنيل إستراديول. وقد ثبت أن الجرعات في منتصف هذه النطاقات فعالة إلى أقصى حد في منع انخفاض كثافة العظام الذي يحدث عند انقطاع الطمث. من وجهة النظر هذه، من المهم البدء في العلاج في أقرب وقت

يمكن بعد انقطاع الطمث للحصول على أقصى تأثير. بالنسبة لهؤلاء المريضات وغيرهن ممن لا يتناولن الإستروجين، فإن مكملات الكالسيوم التي تزيد من إجمالي تناول الكالسيوم اليومي إلى 1500 مجم مفيدة

يمكن علاج المرضى المعرضين لخطر الإصابة بهشاشة العظام والذين يعانون فقط من التهاب المهبل الضموري الخفيف باستخدام المستحضرات الموضعية. كما أن طريقة التطبيق المهبلي مفيدة أيضًا في علاج أعراض المسالك البولية لدى هؤلاء المرضى. ومع ذلك، من المهم أن ندرك أنه على الرغم من أن هرمونات الإستروجين المتناولة موضعياً لا تتأثر بتأثير المرور الأول (بحيث يتم تقليل بعض التأثيرات الكبدية غير المرغوب فيها)، إلا أنها تُمتص بالكامل تقريباً في الدورة الدموية، ويجب إعطاء هذه المستحضرات بشكل دوري.

كما هو موضح أدناه، يرتبط تناول هرمون الإستروجين بزيادة خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم. إن تناول عامل بروجستروني مع الإستروجين يمنع تضخم بطانة الرحم ويقلل بشكل ملحوظ من خطر الإصابة بهذا السرطان. عندما يتم إعطاء الإستروجين لمدة 25 يومًا الأولى من الشهر وإضافة البروجستين ميدروكسي بروجسترون (10 مجم / يوم) خلال آخر 10-14 يومًا، فإن الخطر لا يزيد عن نصف الخطر لدى النساء اللاتي لا يتلقين علاجًا هرمونيًا بديلاً. في هذا النظام، ستعاني بعض النساء من عودة الأعراض خلال فترة التوقف عن تناول الإستروجين. في هؤلاء المرضى، يمكن إعطاء الإستروجين بشكل مستمر. إذا كان البروجستين يسبب التخدير أو أي آثار غير مرغوب فيها أخرى، فيمكن تقليل جرعته إلى 5-25 مجم / يوم خلال آخر 10 أيام من الدورة مع زيادة طفيفة في خطر الإصابة بتضخم بطانة الرحم. عادة ما تكون هذه الأنظمة مصحوبة بنزيف في نهاية كل دورة. تعاني بعض النساء من الصداع النصفي خلال الأيام القليلة الأخيرة من الدورة الشهرية. غالبًا ما يمنع استخدام نظام هرمون الاستروجين المستمر حدوثه. يمكن للنساء اللواتي يعترضن على النزيف الدوري المرتبط بالعلاج المتسلسل أن يفكرن أيضًا في العلاج المستمر. العلاج اليومي بجرعة 0625 ملغ من هرمون الاستروجين الخيلي المقترن و5-25 ملغ من ميدروكسي بروجسترون سيقضي على النزيف الدوري، ويتحكم في أعراض الحركة وزيادة LDL الوعائية، ويمنع ضمور الأعضاء التناسلية، ويحافظ على كثافة العظام، ويظهر ملف دهني موافق مع انخفاض طفيف في تعاني هؤلاء النساء من ضمور بطانة الرحم عند أخذ خزعة. يعاني حوالي نصف هؤلاء المريضات من نزيف مفاجئ HDL في تركيزات خلال الأشهر القليلة الأولى من العلاج. تصبح حوالي 70-80٪ منهن بدون دورة شهرية بعد الأشهر الأربعة الأولى، ويظل معظمهن كذلك. العيب الرئيسي للعلاج المستمر هو الحاجة إلى خزعة الرحم إذا حدث نزيف بعد الأشهر القليلة الأولى

، كما ذكرنا سابقًا، يمكن أيضًا إعطاء هرمون الاستروجين عن طريق المهبل أو الجلد. عندما يتم إعطاء هرمون الاستروجين بهذه الطرق يتم تجاوز الكبد في الدورة الأولى، وتقل نسبة التأثيرات الكبدية إلى التأثيرات الطرفية

، بالنسبة للمرضى الذين يُمنع لديهم استخدام العلاج التعويضي بالإستروجين، مثل أولئك الذين يعانون من أورام حساسة للإستروجين، قد يتم الحصول على تخفيف الأعراض الحركية الوعائية عن طريق استخدام الكلونيدين

ج. استخدامات أخرى

يمكن استخدام هرمون الإستروجين الممزوج بالبروجستين لقمع التبويض لدى المريضات اللاتي يعانين من عسر الطمث المستعصي أو عند استخدام قمع وظيفة المبيض في علاج الشعرانية وانقطاع الطمث بسبب الإفراز المفرط للأندروجينات من المبيض. في ظل هذه الظروف، قد تكون هناك حاجة لقمع أكبر، وقد تكون هناك حاجة إلى وسائل منع الحمل الفموية التي تحتوي على 50 ميكروجرام من GnRH. الإستروجين أو مزيج من حبوب منع الحمل منخفضة الإستروجين مع قمع

الآثار السلبية

تم الإبلاغ عن تأثيرات ضارة متفاوتة الشدة عند الاستخدام العلاجي للإستروجينات. وقد تكون العديد من التأثيرات الأخرى المبلغ عنها بالتزامن مع موانع الحمل الهرمونية مرتبطة بمحتواها من الإستروجين. وسيتم مناقشة هذه التأثيرات أدناه

A. نزيف الرحم

يعد العلاج بالإستروجين أحد الأسباب الرئيسية للنزيف الرحمي بعد انقطاع الطمث. ومن المؤسف أن النزيف المهبطي في هذه المرحلة من العمر قد يكون أيضًا بسبب سرطان بطانة الرحم. لتجنب الارتباك، يجب علاج المريضات بأقل كمية ممكنة من الإستروجين. يجب إعطاؤه بشكل دوري بحيث يكون النزيف، إذا حدث، أكثر عرضة للحدوث أثناء فترة الانسحاب. وكما ذكرنا أعلاه، يمكن منع تضخم بطانة الرحم عن طريق إعطاء عامل بروجستروني مع الإستروجين في كل دورة

B. سرطان

لا تزال العلاقة بين العلاج بالإستروجين والسرطان موضوعاً للبحث النشط. ورغم عدم إثبات أي تأثير سلبي للعلاج بالإستروجين قصير الأمد على حدوث سرطان الثدي، فقد تحدث زيادة طفيفة في حدوث هذا الورم مع العلاج المطول. ورغم أن عامل الخطر صغير فقد يكون التأثير كبيراً لأن هذا الورم يحدث لدى 10% من النساء، وإضافة البروجسترون لا يمنح تأثيراً وقائياً. وتشير الدراسات، (125) إلى أنه بعد استئصال سرطان الثدي من جانب واحد، أظهرت النساء اللاتي يتلقين عقار تاموكسيفين (وهو ناهض جزئي للإستروجين انظر أدناه) انخفاضاً بنسبة 35% في الإصابة بسرطان الثدي في الجانب المقابل مقارنة بالضوابط. كما أظهرت هذه الدراسات أن عقار تاموكسيفين يتحملة معظم المرضى بشكل جيد، ويحدث تغيرات شبيهة بالإستروجين في مستويات الدهون في البلازما، ويثبت فقدان المعادن في العظام. وتُظهر الدراسات التي تتناول الفعالية المحتملة لعقار تاموكسيفين والوكسيفين لدى النساء بعد انقطاع الطمث المعرضات لخطر الإصابة بسرطان الثدي انخفاضاً في المخاطر لمدة 5 سنوات على الأقل، ولكن مدة أطول غير معروفة. وأظهرت دراسة أخرى أن العلاج بالهرمونات البديلة بعد انقطاع الطمث باستخدام هرمون الاستروجين بالإضافة إلى البروجستين كان مرتبطاً بزيادة تكاثر الخلايا الظهارية الثديية وكثافة الخلايا الظهارية الثديية مقارنة بالعلاج بالإستروجين وحده أو عدم العلاج بالهرمونات البديلة. وعلاوة على ذلك، مع هرمون الاستروجين بالإضافة إلى البروجستين، كان تكاثر الثدي موضعياً في الوحدة القنوية الفصيصية النهائية للثدي، وهو الموقع الرئيسي لتطور سرطان الثدي. وبالتالي، هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتقييم الارتباط المحتمل بين البروجستين وخطر الإصابة بسرطان الثدي بشكل قاطع

.تشير العديد من الدراسات إلى زيادة خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم لدى المريضات اللاتي يتناولن هرمون الاستروجين وحده ويبدو أن الخطر يختلف باختلاف الجرعة ومدة العلاج: حيث يزيد الخطر بمقدار 15 مرة لدى المريضات اللاتي يتناولن جرعات كبيرة من هرمون الاستروجين لمدة 5 سنوات أو أكثر، على النقيض من ذلك يزيد بمقدار 2 إلى 4 مرات لدى المريضات اللاتي يتناولن جرعات أقل لفترات قصيرة. ومع ذلك، وكما ذكر أعلاه، فإن الاستخدام المصاحب للبروجستين يمنع هذا الخطر المتزايد وقد يقلل في الواقع من حدوث سرطان بطانة الرحم إلى أقل من المعدل بين عامة السكان

وقد وردت عدة تقارير عن إصابة النساء الشابات بسرطان غدي في المهبل بعد أن عولجت أمهاتهن بجرعات كبيرة من ثنائي إيثيل ستيلبستول في وقت مبكر من الحمل. وتنتشر هذه السرطانات بشكل أكبر بين الشابات (في سن 14 إلى 44 عاماً). ويقل معدل الإصابة عن واحد لكل ألف امرأة معرضة للدواء. وهو معدل منخفض للغاية بحيث لا يمكن معه إقامة علاقة سببية مؤكدة. ومع ذلك، فإن مخاطر العقم والحمل خارج الرحم والولادة المبكرة تزداد أيضاً. ومن المعترف به الآن أنه لا يوجد ما يشير إلى استخدام ثنائي إيثيل ستيلبستول أثناء الحمل، وينبغي تجنبه

لا يُعرف ما إذا كانت هرمونات الإستروجين الأخرى لها تأثير مماثل أو ما إذا كانت الظواهر المرصودة خاصة بثنائي إيثيل ستيلبيستول "يجب استخدام هذا العامل فقط في علاج السرطان (على سبيل المثال سرطان البروستاتا) أو كوسيلة لمنع الحمل" في الصباح التالي (انظر الصفحة 761).

ج. تأثيرات أخرى

الغثيان وآلام الثدي من الأعراض الشائعة ويمكن التقليل منها باستخدام أقل جرعة فعالة من الإستروجين. كما يحدث فرط تصبغ الجلد. ويرتبط العلاج بالإستروجين بزيادة تواتر الصداع النصفي وكذلك ركود الصفراء وأمراض المرارة وارتفاع ضغط الدم

موانع الاستعمال

لا ينبغي استخدام الإستروجينات في المرضى الذين يعانون من أورام تعتمد على الإستروجين مثل سرطان بطانة الرحم أو في المرضى المصابين بسرطان الثدي أو المعرضين لخطر الإصابة به. يجب تجنبها في المرضى الذين يعانون من نزيف غير مشخص في الأعضاء التناسلية، أو أمراض الكبد، أو تاريخ من اضطراب الانصمام الخثاري. بالإضافة إلى ذلك، يجب تجنب استخدام الإستروجينات من قبل المدخنين الشهين

التحضيرات والجرعات

تم إدراج جرعات المستحضرات الطبيعية والصناعية المستخدمة بشكل شائع في الجدول 40-1. وعلى الرغم من أن جميع هرمونات الإستروجين تنتج نفس التأثيرات الهرمونية تقريبًا، إلا أن قوتها تختلف بين العوامل واعتمادًا على طريقة الإعطاء. وكما ذكر أعلاه، فإن الإستراديول هو الإستروجين الداخلي الأكثر نشاطًا، ولديه أعلى تقارب لمستقبلات الإستروجين. ومع ذلك، فإن مستقبلاته الإسترون والإستريول لها تأثيرات رحمية ضعيفة

SHBG وCBG بالنسبة لمستوى معين من تثبيط الغدد التناسلية، فإن مستحضرات الإستروجين الفموية لها تأثير أكبر على مستويات ومجموعة من بروتينات الكبد الأخرى، بما في ذلك الأنجيوتنسينوجين، مقارنة بالمستحضرات عبر الجلد. يسمح طريق الإعطاء عن طريق الفم بتركيزات أكبر من الهرمون للوصول إلى الكبد، وبالتالي زيادة تخليق هذه البروتينات. تم تطوير المستحضرات عبر الجلد لتجنب هذا التأثير. عند الإعطاء عبر الجلد، يكون لجرعة 50-100 ميكروجرام من الإستراديول تأثيرات مماثلة لتلك التي تحدثها جرعة مجم من الإستروجينات الفموية المقترنة على تركيبات الغدد التناسلية، وبتانة الرحم، والظاهرة المهبلية. علاوة على 125-0625 ولا تنتج التغيرات المميزة في TBG وCBG ذلك، فإن مستحضرات الإستروجين عبر الجلد لا تزيد بشكل كبير من تركيبات ركيزة الرينين و الدهون في المصل. تتوفر مستحضرات فموية مركبة تحتوي على 0625 مجم من الإستروجينات المقترنة و25 مجم من أسيتات ميدروكسي بروجسترون لعلاج انقطاع الطمث. وتتوفر أقراص تحتوي على 0625 مجم من الإستروجينات المقترنة و5 مجم من أسيتات ميدروكسي بروجسترون لاستخدامها مع الإستروجينات المقترنة بشكل متسلسل. يتم تناول الإستروجينات وحدها في الأيام من 1 إلى 14 ويتم تناول المركب في الأيام من 15 إلى 28

.سيتم مناقشة استخدام هرمون الاستروجين في وسائل منع الحمل لاحقاً في هذا الفصل*

THE PROGESTINS

البروجستينات الطبيعية: البروجسترون

البروجسترون هو أهم هرمون بروجستين عند البشر. بالإضافة إلى التأثيرات الهرمونية المهمة التي يتمتع بها، فهو بمثابة مقدمة للإستروجينات والأندروجينات والستيرويدات القشرية الكظرية. يتم تصنيعه في المبيض والخصيتين وقشرة الغدة الكظرية من الكوليسترول المتداول. كما يتم تصنيع كميات كبيرة منه وإطلاقها بواسطة المشيمة أثناء الحمل

في المبيض، يتم إنتاج البروجسترون بشكل أساسي بواسطة الجسم الأصفر. يبدو أن الذكور الطبيعيين يفرزون 1-5 ملغ من البروجسترون يوميًا، مما يؤدي إلى مستويات بلازما تبلغ حوالي 003 ميكروجرام / ديسيلتر. يكون المستوى أعلى قليلاً فقط في الإناث أثناء المرحلة الجرابية من الدورة، عندما يتم إفراز بضعة مليجرامات فقط من البروجسترون يوميًا. أثناء المرحلة الأصفرية، تتراوح مستويات البلازما من 05 ميكروجرام / ديسيلتر إلى أكثر من 2 ميكروجرام / ديسيلتر (انظر الشكل 1-40). ترتفع مستويات البروجسترون في البلازما بشكل أكبر وتصل إلى مستويات الذروة في الثلث الثالث من الحمل

البروجستينات الاصطناعية

تم تصنيع مجموعة متنوعة من المركبات البروجسترونية. بعضها نشط عند إعطائه عن طريق الفم. وهي ليست مجموعة موحدة من المركبات، وكلها تختلف عن البروجسترون في جانب واحد أو أكثر. يسرد الجدول 2-40 بعض هذه المركبات وتأثيراتها. بشكل عام، تعد المركبات التي تحتوي على 21 كربون (هيدروكسي بروجسترون، وميدروكسي بروجسترون، وميجيستيرون، وديميثيستيرون) الأكثر ارتباطًا، دوائياً وكيميائياً، بالبروجيستيرون. تم تقديم مجموعة جديدة من البروجسترون الصناعي من الجيل الثالث، بشكل أساسي، هذه الـديسوجيستريل (انظر الشكل 4-40) "nor، 13ethyl" كمكونات لموانع الحمل الفموية. تشمل مركبات الستيرويد "19 والجيستودين، والنورجيستيما. يُزعم أن نشاطها الأندروجيني أقل من البروجسترون الصناعي الأقدم

الجدول 2-40

خصائص بعض المواد البروجسترونية



			Activities ⁵⁴				
	Route	Duration of Action	Estrogenic	Androgenic	Antiestrogenic	Antiandrogenic	Anabolic
Progesterone and derivatives							
Progesterone	IM	1 day	-	-	+	-	-
Hydroxyprogesterone caproate	IM	8–14 days	sl	sl	-	-	-
Medroxyprogesterone acetate	IM, PO	Tabs: 1–3 days; injection: 4–12 weeks	-	+	+	-	-
Megestrol acetate	PO	1–3 days	-	+	-	+	-
17-Ethynyl testosterone derivatives							
Dimethisterone	PO	1–3 days	-	-	sl	-	-
19-Nortestosterone derivatives							
Desogestrel	PO	1–3 days	-	-	-	-	-
Norethynodrel	PO	1–3 days	+	-	-	-	-
Lynestrenol ⁵⁵	PO	1–3 days	+	+	-	-	+
Norethindrone	PO	1–3 days	sl	+	+	-	+

⁵⁴ Interpretation: + = active; - = inactive; sl = slightly active. Activities have been reported in various species using various end points and may not apply to humans.

⁵⁵ Not available in the USA.

FIGURE 40-4

Progesterone and some progestational agents in clinical use.

Norethindrone acetate	PO	1–3 days	sl	+	+	–	+
Ethinodiol diacetate	PO	1–3 days	sl	+	+	–	–
L-Norgestrel	PO	1–3 days	–	+	+	–	+

حركية الدواء

يتم امتصاص البروجسترون بسرعة بعد تناوله بأي طريقة. يبلغ عمر النصف له في البلازما حوالي 5 دقائق، ويتم تخزين كميات صغيرة منه مؤقتًا في دهون الجسم. يتم استقلابه بالكامل تقريبًا في مسار واحد عبر الكبد، ولهذا السبب فهو غير فعال تمامًا عند تناول التركيبة المعتادة عن طريق الفم. ومع ذلك، تم تطوير مستحضرات بروجسترون فموية مجهرية عالية الجرعة توفر تأثيرًا بروجسترونيًا كافيًا

في الكبد، يتم استقلاب البروجسترون إلى بريجانيدول ويقترب بحمض الجلوكورونيك. يتم إفرازه في البول على هيئة بريجانيدول جلوكورونيد. تم استخدام كمية البريجانيدول في البول كمؤشر لإفراز البروجسترون. كان هذا المقياس مفيدًا للغاية على الرغم من حقيقة أن نسبة البروجسترون المفرد المحول إلى هذا المركب تختلف من يوم لآخر ومن فرد لآخر. بالإضافة إلى البروجسترون، تم تمتع هذه المركبات بحوالي (20α و 20β hydroxyprogesterone و 20α و 20β hydroxy4pregnene3one). العثور أيضًا على 20 خمس النشاط البروجستروني البروجستروني في البشر والأنواع الأخرى. لا يُعرف سوى القليل عن دورها الفسيولوجي، ولكن يتم إنتاج بكميات كبيرة في بعض الأنواع وقد يكون له بعض الأهمية البيولوجية 20α hydroxyprogesterone

تم إدراج طرق الإدارة المعتادة ومدة عمل البروجستينات الاصطناعية في الجدول 2-40. يتم استقلاب معظم هذه العوامل على نطاق واسع إلى منتجات غير نشطة يتم إفرازها بشكل أساسي في البول

التأثيرات الفسيولوجية

A. الآلية

إن آلية عمل البروجسترون. الموصوفة بمزيد من التفصيل أعلاه. تشبه آلية عمل الهرمونات الستيرويدية الأخرى. تدخل البروجستينات إلى الخلية وترتبط بمستقبلات البروجسترون الموزعة في النواة والسيتوبلازم. ويرتبط مركب المستقبلات الربطة لتنشيط نسخ الجينات. ويبدو أن عنصر الاستجابة للبروجسترون يشبه عنصر استجابة (PRE) بعنصر استجابة البروجسترون الكورتيكوستيرويد، وتعتمد خصوصية الاستجابة على المستقبل الموجود في الخلية وكذلك على منظمات مستقبلات خلوية أخرى وعوامل نسخ متفاعلة. ويشكل مركب مستقبل البروجسترون ثنائي الجزئي قبل الارتباط بالحمض النووي. ومثله كمثل مستقبلات وتنتج هذه A و B، هرمون الاستروجين، فإنه يستطيع أن يشكل ثنائيات غير متجانسة وكذلك ثنائيات متجانسة بين شكلين متماثلين الأشكال المتماثلة عن طريق الربط البديل لنفس الجين

B. تأثيرات البروجسترون

لا يؤثر البروجسترون إلا قليلاً على عملية التمثيل الغذائي للبروتينات. فهو يحفز نشاط إنزيم الليباز البروتيني الدهني ويبدو أنه يساعد على ترسب الدهون. أما التأثيرات على عملية التمثيل الغذائي للكربوهيدرات فهي أكثر وضوحاً. حيث يزيد البروجسترون من مستويات الأنسولين الأساسية واستجابة الأنسولين للجلوكوز. وعادة لا يحدث أي تغيير واضح في تحمل الكربوهيدرات. وفي الكبد، يعزز البروجسترون تخزين الجليكوجين، ربما عن طريق تسهيل تأثير الأنسولين. كما يعزز البروجسترون تكوين الكيتون

يمكن أن يتنافس البروجسترون مع الألدوستيرون على مستقبلات القشرانيات المعدنية في الأنبوب الكلوي، مما يتسبب في انخفاض إعادة امتصاص الصوديوم. يؤدي هذا إلى زيادة إفراز الألدوستيرون بواسطة قشرة الغدة الكظرية (على سبيل المثال، في الحمل). يزيد البروجسترون من درجة حرارة الجسم لدى البشر.

إن آلية هذا التأثير غير معروفة، ولكن تم اقتراح حدوث تغيير في مراكز تنظيم درجة الحرارة في منطقة تحت المهاد. كما يغير البروجسترون وظيفة مراكز التنفس. حيث تزيد الاستجابة التنفسية لثاني أكسيد الكربون بواسطة البروجسترون، ولكن البروجستينات الاصطناعية التي تحتوي على مجموعة إيثينيل لا يكون لها تأثيرات تنفسية. وهذا يؤدي إلى انخفاض ملحوظ في ثاني أكسيد الكربون الشرياني والحويصلي أثناء الحمل وفي المرحلة الأصفرية من الدورة الشهرية. كما أن البروجسترون والستيرويدات ذات الصلة لها تأثيرات مثبطة ومنومة على الدماغ.

البروجسترون مسؤول عن التطور الحويصلي للجهاز الإفرازي في الثدي. كما يشارك في زيادة هرمون اللوتين قبل التبويض ويسبب نضج وتغيرات إفرازية في بطانة الرحم والتي تظهر بعد التبويض (انظر الشكل 1-40)

يؤدي البروجسترون إلى خفض مستويات العديد من الأحماض الأمينية في البلازما ويؤدي إلى زيادة إفراز النيتروجين في البول. كما أنه يسبب تغييرات في بنية ووظيفة الشبكة الإندوبلازمية الملساء في الحيوانات التجريبية

تان إم إس وآخرون: فعالية وتأثيرات الجنكة بيلوبا الضارة في علاج ضعف الإدراك والخرف: مراجعة منهجية وتحليل تلوي. مجلة
 589: 43؛ 2015. ألزهايمر ومرض الزهايمر [PubMed: 25114079]

		Estrogen (mg)		Progestin (mg)	
Monophasic Combination Tablets					
Aviane, Falmina, Lessina, Lutera, Orsythia, Sronyx	Ethinyl estradiol	0.02	L-Norgestrel	0.1	
Beyaz, Gianvi, Loryna, Yaz, Vestura	Ethinyl estradiol	0.02	Drospirone	3	
Gildess 1/20, Junel, Loestrin, Microgestin, Minastrin	Ethinyl estradiol	0.02	Norethindrone	1	
Apri, Desogen, Ortho-Cept, Reclipsen, Solia	Ethinyl estradiol	0.03	Desonorgestrel	0.15	
Altavera, Chateal, Introvate, Jolessa, Kurvelo, Levora, Marlissa, Portia	Ethinyl estradiol	0.03	L-Norgestrel	0.15	

		Cryselle, Elinest, Low-Ogestrel	Ethinyl estradiol	0.03	Norgestrel	0.30	
		Ocella, Safyral, Syeda, Yasmin, Zarah	Ethinyl estradiol	0.03	Drospirenone	3	

سيتم ذكر التأثيرات الأخرى للبروجيسترون ونظائره أدناه في قسم وسائل منع الحمل الهرمونية.

ج. البروجستينات الاصطناعية

تعمل نظائر البروجسترون المكونة من 21 كربوناً على مقاومة احتباس الصوديوم الناتج عن الألدوستيرون (انظر أعلاه). المركبات المتبقية (19")

تنتج عوامل الجيل الثالث (مثل نورتيستوستيرون) تغيراً تساقطياً في سدى بطانة الرحم، ولا تدعم الحمل في الحيوانات التجريبية، وهي مشطبات أكثر فعالية للغونادوتروپين، وقد يكون لها نشاط إستروجيني وأندروجيني أو بنائي ضئيل (الجدول 2-40؛ انظر الشكل 4-40)

يشار إليها أحياناً باسم "الأندروجينات المعوقة". تشمل البروجستينات التي لا تحتوي على نشاط أندروجيني ديسوجيستريل ونورجيسستيمات وجستودين. يتم توزيع أول مركبين من هذه المركبات بالاشتراك مع إيثينيل إستراديول لمنع الحمل عن طريق الفم (الجدول 3-40) في الولايات المتحدة. لا تزال وسائل منع الحمل الفموية التي تحتوي على أسيتات البروجستين سيبروترون (مضاد للأندروجين أيضاً) بالاشتراك مع إيثينيل إستراديول قيد البحث في الولايات المتحدة

الجدول 3-40

بعض وسائل منع الحمل الفموية والقابلة للزرع المستخدمة 1

المواد المستخدمة بشكل شائع في التحصين النشط في الولايات المتحدة 1

Tacklind J et al: Serenoa repens بيانات قاعدة البروستاتا الحميد. Cochrane Syst Rev 2012;12:CD001423. [PubMed: 23235581]

Gildess, Junel, Loestrin, Microgestin	Ethinyl estradiol	0.03	Norethindrone	1.5
Cyclafem 1/35, Necon 1/35, Norinyl 1/35	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	1
Estarylla, MonoNessa, Ortho-Cyclen, Previfem, Sprintec	Ethinyl estradiol	0.035	Norgestimate	0.25
Alyacen 1/35; Cyclafem 1/35, Dasetta 1/35, Necon 1/35, Norinyl 1+35, Nortrel 1/35, Ortho-Novum 1/35, Pirmella 1/35	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	1
Brevicon, Modicon, Necon 0.5/35, Nortrel 0.5/35, Wera	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	0.5
Ovcon-35, Femcon Fe, Balziva, Briellyn, Gildagia, others	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	0.4
Ogestrel 0.5/50	Ethinyl estradiol	0.05	D,L-Norgestrel	0.5
Norinyl 1+50, Necon 1/50	Mestranol	0.05	Norethindrone	1
Biphasic Combination Tablets				
Azurette, Kariva, Mircette, Viorele				
Days 1–21	Ethinyl estradiol	0.02	Desogestrel	0.15
Days 22–27	Ethinyl estradiol	0.01	None	
Necon 10/11				

		Days 1–10	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	0.5		
		Days 11–21	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	1.0		
		Triphasic Combination Tablets						
		Enpresse, Levonest, Myzitra, Triphasil, Tri-Levlen, Trivora						
		Days 1–6	Ethinyl estradiol	0.03	L-Norgestrel	0.05		
		Days 7–11	Ethinyl estradiol	0.04	L-Norgestrel	0.075		

Days 12–21	Ethinyl estradiol	0.03	L-Norgestrel	0.125
Casiant, Cyclessa, Cesia, Velivet				
Days 1–6	Ethinyl estradiol	0.025	Desogestrel	0.1
Days 7–14	Ethinyl estradiol	0.025	Desogestrel	0.125
Days 15–21	Ethinyl estradiol	0.025	Desogestrel	0.15
Alyacen 7/7/7, Cyclofem 7/7/7, Dasetta 7/7/7, Ortho-Novum 7/7/7, Necon 7/7/7, Nortrel 7/7/7, Pirmella 7/7/7				
Days 1–7	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	0.5
Days 8–14	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	0.75
Days 15–21	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	1.0
Ortho-Tri-Cyclen				
Days 1–7	Ethinyl estradiol	0.035	Norgestimate	0.18
Days 8–14	Ethinyl estradiol	0.035	Norgestimate	0.215
Days 15–21	Ethinyl estradiol	0.035	Norgestimate	0.25
4-Phasic Combination Tablet				
Natazia				
Days 1–2	Estradiol valerate	3	None	—
Days 3–8	Estradiol valerate	2	Dienogest	2
Days 9–25	Estradiol valerate	2	Dienogest	3
Day 26–27	Estradiol valerate	1	None	—

يتم ترتيب المركبات المحتوية على الإستروجين حسب زيادة محتواها من الإستروجين. وتتوفر مستحضرات أخرى. (إيثينيل 1
(إستراديول وميسترانول لهما قوى مماثلة

الاستخدامات السريرية

أ. التطبيقات العلاجية

الاستخدامات الرئيسية للهرمونات البروجسترونية هي العلاج بالهرمونات البديلة (انظر أعلاه) ووسائل منع الحمل الهرمونية (انظر أدناه). بالإضافة إلى ذلك، فهي مفيدة في إنتاج تثبيط المبيض على المدى الطويل لأغراض أخرى. عند استخدامها بمفردها بجرعات كبيرة عن طريق الحقن (على سبيل المثال، أسيتات ميدروكسي بروجسترون، 150 مجم عضليًا كل 90 يومًا)، ينتج عنها انقطاع التبويض لفترات طويلة وانقطاع الطمث. تم استخدام هذا العلاج في علاج عسر الطمث، وبطانة الرحم، واضطرابات النزيف عندما تكون هرمونات الاستروجين موانعًا، ومنع الحمل. المشكلة الرئيسية في هذا النظام هي الوقت المطول المطلوب لدى بعض المريضات لعودة وظيفة التبويض بعد توقف العلاج. لا ينبغي استخدامه للمرضى الذين يخططون للحمل في المستقبل القريب. ستخفف الأنظمة المماثلة الهبات الساخنة لدى بعض النساء في سن اليأس ويمكن استخدامها إذا كان العلاج بالإستروجين موانعًا

الجدول أ-1

[ببميد: 31069872]

Camila, Errin, Heather, Jencycla, Jolivette, Lyza, Nora-BE, Nor-QD, Ortho Micronor	None	—	Norethindrone	0.35
Contraceptive Transdermal Patch (Apply 1 Patch per Week)				
Ortho Evra	Ethinyl estradiol	0.02/24 h	Norgestromin	0.150/24 h
Implantable Progestin Preparation				
Implanon, Nexplanon	None		Etonogestrel (one tube of 68 mg)	

إن تناول أسيتات ميدروكسي بروجسترون بجرعة 10-20 ملغ عن طريق الفم مرتين أسبوعياً - أو عن طريق الحقن العضلي بجرعات ملغ/م² كل أسبوع إلى أسبوعين - من شأنه أن يمنع الدورة الشهرية، ولكنه لن يوقف نضج العظام المتسارع عند الأطفال 100 المصابين بالبلوغ المبكر.

لا يبدو أن البروجستينات لها أي مكان في علاج الإجهاض المهدد أو المعتاد. وقد نتجت التقارير المبكرة عن فائدة هذه العوامل عن افتراض غير مبرر مفاده أن احتمال تكرار حالات الإجهاض بعد عدة عمليات إجهاض يتجاوز 90%. وعندما تم إعطاء العوامل البروجستينية للمرضى الذين سبق لهم الإجهاض، تم تحقيق معدل إنقاذ بنسبة 80%. ومن المعترف به الآن أن المرضى المشابهين لا يجهضون إلا بنسبة 20% من الحالات حتى عندما لا يتلقون العلاج. ومن ناحية أخرى، تم إعطاء البروجسترون تجريبياً لتأخير الولادة المبكرة وكانت النتائج مشجعة.

تم استخدام البروجسترون والميدروكسي بروجسترون في علاج النساء اللاتي يعانين من صعوبة في الحمل ويعانين من ارتفاع بطيء في درجة حرارة الجسم الأساسية. لا يوجد دليل مقنع على فعالية هذا العلاج.

لقد تم استخدام مستحضرات البروجسترون والميدروكسي بروجسترون لعلاج متلازمة ما قبل الحيض. ولم تؤكد الدراسات التي أجريت على الحيوانات فعالية مثل هذا العلاج إلا عندما تم استخدام جرعات كافية لقمع التبويض.

ب. الاستخدامات التشخيصية

يمكن استخدام البروجسترون كاختبار لإفراز هرمون الاستروجين. إن إعطاء البروجسترون بجرعة 150 مجم/يوم، أو ميدروكسي بروجسترون بجرعة 10 مجم/يوم، لمدة 5-7 أيام، يتبعه نزيف انسحابي لدى مريضات انقطاع الطمث فقط عندما يتم تحفيز بطانة الرحم بواسطة هرمون الاستروجين. يمكن إعطاء مزيج من هرمون الاستروجين والبروجستين لاختبار استجابة بطانة الرحم لدى مريضات انقطاع الطمث.

موانع الاستعمال والتحذيرات والآثار الجانبية
تشير الدراسات التي أجريت على المركبات البروجستينية وحدها ومع موانع الحمل الفموية المركبة إلى أن البروجستين في هذه المواد قد يزيد من ضغط الدم لدى بعض المرضى. كما تعمل البروجستينات الأكثر أندروجينية على خفض مستويات البروتين الدهني عالي الكثافة في البلازما لدى النساء. (انظر قسم موانع الحمل الهرمونية). تشير دراستان حديثتان إلى أن البروجستين بالإضافة إلى العلاج التعويضي بالإستروجين لدى النساء بعد انقطاع الطمث قد يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي بشكل كبير مقارنة بالخطر لدى النساء اللاتي يتناولن الإستروجين وحده. تتطلب هذه النتائج فحصًا دقيقًا وإذا تم تأكيدها فإنها ستؤدي إلى تغييرات مهمة في ممارسة العلاج التعويضي بالهرمونات بعد انقطاع الطمث.

OTHER OVARIAN HORMONES

تنتج المبيض الطبيعي كميات صغيرة من الأندروجينات، بما في ذلك التستوستيرون، والأندروستيرون، وديهيدروإيبي أندروستيرون. ومن بين هذه الهرمونات، يمتلك التستوستيرون فقط قدرًا كبيرًا من النشاط البيولوجي، على الرغم من أن الأندروستيرون يمكن تحويله إلى هرمون التستوستيرون أو الإسترون في الأنسجة الطرفية. تنتج المرأة الطبيعية أقل من 200 ميكروجرام من التستوستيرون في 24 ساعة، ومن المحتمل أن يتكون حوالي ثلث هذا في المبيض مباشرة. لم يتم تحديد الأهمية الفسيولوجية لهذه الكميات الصغيرة من الأندروجينات، ولكنها قد تكون مسؤولة جزئيًا عن نمو الشعر الطبيعي في سن البلوغ، وتحفيز الرغبة الجنسية لدى الإناث، وربما عن التأثيرات الأيضية. قد يزداد إنتاج الأندروجين بواسطة المبيض بشكل ملحوظ في بعض الحالات غير الطبيعية، وعادة ما يكون ذلك مرتبطًا بفرط الشعر وانقطاع الطمث كما هو مذكور أعلاه.

تنتج المبيض أيضًا هرموني الإنهيبين والأكتيفين. تتكون هذه الببتيدات من عدة مجموعات من وحدات ألفا وبيتا الفرعية، وسيتم بينما يعمل ثنائي بيتا بيتا (الأكتيفين)، FSH وصفها بمزيد من التفصيل لاحقًا. يعمل ثنائي ألفا بيتا (الإنهيبين) على تثبيط إفراز هرمون تشير الدراسات التي أجريت على الرئيسيات إلى أن الإنهيبين ليس له تأثير مباشر على تكوين الستيرويدات. FSH على زيادة إفراز هرمون على سبيل المثال، يعمل العلاج المتزامن بالأكتيفين. FSH في المبيض، لكن الأكتيفين ينظم الاستجابة للهرمون الملوتن وهرمون لتخليق البروجسترون ونشاط الأروماتاز في الخلايا الحبيبية. عند دمج مع FSH البشري على تعزيز تحفيز هرمون FSH وهرمون بنسبة 50%، لكنه يعزز بشكل ملحوظ نشاط LH يعمل الأكتيفين على قمع استجابة البروجسترون التي يسببها هرمون LH، هرمون قد يعمل الأكتيفين أيضًا كعامل نمو في أنسجة أخرى. الأدوار الفسيولوجية لهذه LH الأروماتاز الأساسي والمحفز بواسطة هرمون المنظمات غير مفهومة تمامًا.

الريلاكسين هو ببتيد آخر يمكن استخلاصه من المبيض. البنية الثلاثية الأبعاد للريلاكسين مرتبطة ببنية الببتيدات المعززة للنمو وهي مشابهة لبنية الأنسولين. وعلى الرغم من أن تسلسل الأحماض الأمينية يختلف عن تسلسل الأنسولين، فإن هذا الهرمون، مثل الأنسولين، يتكون من سلسلتين مرتبطتين بروابط ثنائي الكبريتيد، مشقوقة من هرمون أولي. يوجد في المبيض والمشيمة والرحم والدم وقد ثبت تخليق الريلاكسين في الخلايا الحبيبية الملوتنة للجسم الأصفر. وقد ثبت أنه يزيد من تخليق الجليكوجين وامتصاص الماء

بواسطة عضلة الرحم ويقلل من انقباض الرحم. وفي بعض الأنواع، يغير الخواص الميكانيكية لعنق الرحم وأربطة العانة، مما يسهل الولادة.

وأثناء الدورة الشهرية LH في النساء، تم قياس الريلاكسين عن طريق التحليل المناعي. كانت مستوياته أعلى مباشرة بعد ارتفاع هرمون. لم يتم تحديد الدور الفسيولوجي لهذا الببتيد.

لقد أجريت تجارب سريرية على الريلاكسين لدى مريضات يعانين من عسر الطمث. كما تم إعطاء الريلاكسين للمرضى في المخاض المبكر وأثناء المخاض المطول. عندما يتم وضعه على عنق الرحم لدى المرأة عند اكتمال فترة الحمل، فإنه يسهل توسيع عنق الرحم. ويقصر مدة المخاض.

تنتج المبيض العديد من المواد غير الستيرويدية الأخرى مثل هرمون تحرير الكورتيكوترويين، والبوليستاتين، والبروستاجلاندين. ومن المحتمل أن يكون لهذه المواد تأثيرات خارجية داخل المبيض.

HORMONAL CONTRACEPTION (ORAL, PARENTERAL, & IMPLANTED CONTRACEPTIVES)

يتوفر الآن عدد كبير من وسائل منع الحمل الفموية التي تحتوي على هرمون الإستروجين أو البروجستين (أو كليهما) للاستخدام السريري (انظر الجدول 40-3). وتختلف هذه المستحضرات كيميائيًا ودوائيًا ولها العديد من الخصائص المشتركة بالإضافة إلى اختلافات محددة مهمة للاختيار الصحيح للعامل الأمثل.

يتم استخدام نوعين من المستحضرات لمنع الحمل عن طريق الفم: (1) تركيبات من الإستروجين والبروجستين و(2) العلاج المستمر بالبروجستين دون تناول الإستروجين في نفس الوقت. وتنقسم المستحضرات المركبة إلى أشكال أحادية الطور (جرعة ثابتة من كلا المكونين أثناء الدورة) وأشكال متعددة الطور (يتم تغيير جرعة أحد المكونين أو كليهما مرة واحدة أو أكثر أثناء الدورة). يتم امتصاص جميع المستحضرات للاستخدام عن طريق الفم بشكل كافٍ، وفي المستحضرات المركبة لا تتغير الحركية الدوائية لأي من العقارين. بشكل كبير بواسطة العقار الآخر.

لا يتوفر في الوقت الحاضر سوى مستحضر واحد لمنع الحمل يمكن غرسه في الجسم في الولايات المتحدة. ويتوفر عقار إيتونوجيستريل، الذي يستخدم أيضًا في بعض وسائل منع الحمل الفموية، في صورة غرسة تحت الجلد مدرجة في الجدول 40-3. كما تتوفر العديد من وسائل منع الحمل الهرمونية في هيئة حلقات مهبلية أو أجهزة داخل الرحم. كما أن الحقن العضلي لجرعات كبيرة من ميدروكسي بروجسترون يوفر أيضًا وسائل منع الحمل لمدة طويلة.

التأثيرات الدوائية

A. آلية العمل

إن تركيبات الإستروجين والبروجستينات تمارس تأثيرها المانع للحمل إلى حد كبير من خلال التثبيط الانتقائي لوظيفة الغدة النخامية مما يؤدي إلى تثبيط التبويض. كما أن التركيبات تؤدي إلى تغيير في مخاط عنق الرحم، وفي بطانة الرحم، وفي الحركة والإفراز في قناتي فالوب، وكل هذا يقلل من احتمالات الحمل وانغراس البويضة في الرحم. إن الاستخدام المستمر للبروجستينات وحدها لا يمنع التبويض دائمًا. وبالتالي فإن العوامل الأخرى المذكورة تلعب دورًا رئيسيًا في منع الحمل عند استخدام هذه التركيبات.

B. التأثيرات على المبيض

، يؤدي الاستخدام المزمّن للعوامل المركبة إلى تثبيط وظيفة المبيض. يكون نمو الجريبات ضئيلًا، كما تغيب الأجسام الصفراء والبصيلات الأكبر، والوذمة السدوية، وغيرها من السمات المورفولوجية التي تُرى عادةً لدى النساء في مرحلة التبويض. وعادةً ما تصبح المبايض أصغر حجمًا حتى لو كانت متضخمة قبل العلاج.

تعود الغالبية العظمى من المريضات إلى أنماط الحيض الطبيعية عند التوقف عن تناول هذه الأدوية. وتبدأ عملية التبويض لدى حوالي 75% من المريضات في الدورة الأولى بعد العلاج و97% في الدورة الثالثة بعد العلاج. وتظل حوالي 2% من المريضات يعانين من 75% انقطاع الطمث لفترات تصل إلى عدة سنوات بعد التوقف عن تناول الأدوية.

تختلف النتائج الخلوية في مسحات المهبل حسب المستحضر المستخدم. ومع ذلك، في أغلب الأدوية المركبة، نجد مؤشر نضج منخفضًا بسبب وجود عوامل هرمونية.

C. التأثيرات على الرحم

، بعد الاستخدام لفترة طويلة، قد يظهر عنق الرحم بعض التضخم وتكوين السليلة. هناك أيضًا تأثيرات مهمة على مخاط عنق الرحم مما يجعله أشبه بمخاط ما بعد التبويض، أي أكثر سمكًا وأقل وفرة.

إن العوامل التي تحتوي على كل من الإستروجين والبروجستين تنتج المزيد من التغيرات المورفولوجية والكيميائية الحيوية في سدى بطانة الرحم تحت تأثير البروجستين، والذي يحفز أيضًا الإفرازات الغدية طوال المرحلة الأصفرية. إن العوامل التي تحتوي على وخاصة تلك التي تحتوي على كميات أقل من الإستروجين - تميل إلى إنتاج المزيد من ضمور الغدد وعادة ما - "nor البروجستين" 19 تكون أقل نزيقًا.

D. التأثيرات على الثدي

يحدث تحفيز الثديين لدى أغلب المرضى الذين يتلقون عوامل تحتوي على الإستروجين. وعادة ما يتم ملاحظة بعض التضخم. ويميل تناول الإستروجينات ومجموعات الإستروجينات والبروجستينات إلى تثبيط الرضاعة، ولكن عندما تكون الجرعات صغيرة، فإن التأثيرات على الرضاعة الطبيعية ليست ملحوظة. وتشير الدراسات التي أجريت على نقل موانع الحمل الفموية إلى حليب الثدي إلى أن كميات صغيرة فقط من هذه المركبات تنتقل إلى الحليب، ولم يتم اعتبارها ذات أهمية

E. التأثيرات الأخرى لوسائل منع الحمل الفموية

1. التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي

لم تتم دراسة تأثيرات موانع الحمل الفموية على الجهاز العصبي المركزي بشكل جيد لدى البشر. وقد لوحظت مجموعة متنوعة من تأثيرات الإستروجين والبروجيستيرون لدى الحيوانات. يميل الإستروجين إلى زيادة الإثارة في الدماغ، في حين يميل البروجيستيرون إلى تقليلها. ويُعتقد أيضًا أن التأثير الحراري للبروجيستيرون وبعض البروجستينات الاصطناعية يحدث في الجهاز العصبي المركزي من الصعب للغاية تقييم أي تأثيرات سلوكية أو عاطفية لهذه المركبات على البشر. وعلى الرغم من أن معدل حدوث تغييرات واضحة في المزاج والعاطفة والسلوك يبدو منخفضًا، إلا أن التغييرات الأخف شيوعًا يتم الإبلاغ عنها، ويتم استخدام هرمون الاستروجين بنجاح في علاج متلازمة التوتر قبل الحيض، والاكئاب بعد الولادة، والاكئاب في سن اليأس

2. التأثيرات على وظيفة الغدد الصماء

وقد تم ذكر تثبيط إفراز الغدد التناسلية النخامية. كما تعمل الإستروجينات على تغيير بنية الغدة الكظرية ووظيفتها. تعمل الذي يرتبط بالكورتيزول $\alpha 2$ الإستروجينات التي يتم تناولها عن طريق الفم أو بجرعات عالية على زيادة تركيز بلازما الجلوبيولين، (الجلوبيولين المرتبط بالكورتيكوستيرويد). قد تكون تركيزات البلازما أكثر من ضعف المستويات الموجودة لدى الأفراد غير المعالجين. ويرتفع إفراز الكورتيزول الحر في البول

تسبب هذه المستحضرات تغييرات في نظام الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون. وقد وجد أن نشاط الرينين في البلازما يزداد، كما يزداد إفراز الألدوستيرون

تزداد مستويات الجلوبيولين الرابط للثيروكسين. ونتيجة لذلك، ترتفع مستويات الثيروكسين الكلي في البلازما إلى المستويات الشائعة أثناء الحمل. ونظرًا لأن المزيد من الثيروكسين مرتبط، فإن مستوى الثيروكسين الحر في هؤلاء المرضى يكون طبيعيًا. كما تزيد هرمونات في البلازما وتقلل من مستويات الأندروجينات الحرة في البلازما عن طريق زيادة ارتباطها؛ وقد تؤدي SHBG الإستروجين من مستوى الكميات الكبيرة من الإستروجين إلى تقليل الأندروجينات عن طريق تثبيط الغدد التناسلية

3. التأثيرات على الدم

وقد أدت الظواهر الخثارية الخطيرة التي تحدث لدى النساء اللاتي يتناولن موانع الحمل الفموية إلى إجراء العديد من الدراسات حول تأثيرات هذه المركبات على تخثر الدم. ولم تظهر بعد صورة واضحة لهذه التأثيرات. ولا تؤثر موانع الحمل الفموية بشكل ثابت على IX و VIII و VII أوقات النزيف أو التجلط. والتغيرات التي لوحظت مماثلة لتلك التي تم الإبلاغ عنها أثناء الحمل. فهناك زيادة في العوامل وقد تكون هناك حاجة إلى زيادة كميات مضادات التخثر التي تحتوي على الكومارين لإطالة زمن III. وانخفاض في مضاد الثرومبين IX البروثرومبين لدى المريضات اللاتي يتناولن موانع الحمل الفموية

هناك زيادة في الحديد في المصل والقدرة الكلية على ربط الحديد مماثلة لتلك التي تم الإبلاغ عنها في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد.

لم يتم الإبلاغ عن حدوث تغيرات كبيرة في المكونات الخلوية للدم بشكل ثابت. كما تم الإبلاغ عن إصابة عدد من المرضى بفقر الدم الناجم عن نقص حمض الفوليك

4. التأثيرات على الكبد

كما أن لهذه الهرمونات تأثيرات عميقة على وظائف الكبد. وبعض هذه التأثيرات ضارة وسوف نتناولها أدناه في القسم الخاص بالتأثيرات الضارة. وتنشأ التأثيرات على بروتينات المصل نتيجة لتأثيرات الإستروجين على تخليق الجلوبيولينات المختلفة من نوع ألفا 2 والفيبرينوجين. كما أن إنتاج الهابتوغلوبينات في المصل في الكبد ينخفض بدلاً من أن يزداد بفعل الإستروجين. ومن المحتمل أن تتأثر بعض التأثيرات على عملية التمثيل الغذائي للكربوهيدرات والدهون بالتغيرات التي تطرأ على عملية التمثيل الغذائي للكبد (انظر أدناه)

تحدث أيضًا تغيرات مهمة في إفراز واستقلاب الأدوية في الكبد. تعمل هرمونات الإستروجين بكميات ملحوظة أثناء الحمل أو المستخدمة في وسائل منع الحمل الفموية على تأخير تصفية السلفوبروموفثالين وتقليل تدفق الصفراء. تزداد نسبة حمض الكوليك في الأحماض الصفراوية بينما تنخفض نسبة حمض الكينوديوكسيكوليك. قد تكون هذه التغيرات مسؤولة عن الزيادة الملحوظة في حصوات المرارة المرتبطة باستخدام هذه العوامل

5. التأثيرات على عملية التمثيل الغذائي للدهون

كما ذكرنا سابقًا، تعمل هرمونات الإستروجين على زيادة الدهون الثلاثية في المصل والكوليسترول الحر والمستر. كما تزيد مستويات الفوسفوليبيدات، وكذلك مستويات البروتين الدهني عالي الكثافة؛ وعادةً ما تنخفض مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة وعلى الرغم من أن التأثيرات تكون ملحوظة بجرعات 100 ميكروجرام من ميسترانول أو إيثنيل إستراديول، فإن الجرعات التي تبلغ 50 إلى مقاومة هذه التأثيرات ("nortestosterone خاصة مشتقات 19") ميكروجرام أو أقل لها تأثيرات ضئيلة. وتميل البروجستينات التي يسببها الإستروجين. وقد تؤدي المستحضرات التي تحتوي على كميات صغيرة من الإستروجين والبروجستين إلى تقليل الدهون الثلاثية والبروتين الدهني عالي الكثافة بشكل طفيف

6. التأثيرات على عملية التمثيل الغذائي للكربوهيدرات

يؤدي تناول موانع الحمل الفموية إلى حدوث تغيرات في عملية التمثيل الغذائي للكربوهيدرات مشابهة لتلك التي تحدث أثناء الحمل حيث يحدث انخفاض في معدل امتصاص الكربوهيدرات من الجهاز الهضمي. كما يعمل البروجسترون على زيادة مستوى الأنسولين الأساسي وارتفاع الأنسولين الناتج عن تناول الكربوهيدرات. وقد تتسبب المستحضرات التي تحتوي على بروجستينات أقوى مثل نورجيستريل في انخفاض تدريجي في تحمل الكربوهيدرات على مدار عدة سنوات. ومع ذلك، فإن التغيرات في تحمل الجلوكوز يمكن عكسها عند التوقف عن تناول الدواء.

7. التأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي

تسبب هذه العوامل زيادات طفيفة في الناتج القلبي مصحوبة بارتفاع ضغط الدم الانقباضي والانبساطي ومعدل ضربات القلب. يعود الضغط إلى مستويات ما قبل العلاج عند انتهاء العلاج. وعلى الرغم من أن حجم تغير الضغط صغير في معظم المرضى، إلا أنه ملحوظ في عدد قليل منهم. ومن المهم متابعة ضغط الدم في كل مريضة. وقد تم الإبلاغ عن حدوث زيادة في ضغط الدم في عدد قليل من النساء بعد انقطاع الطمث اللاتي عولجن بالإستروجين وحده.

8. التأثيرات على الجلد

وقد لوحظ أن موانع الحمل الفموية تزيد من تصبغ الجلد (الكلف). ويبدو أن هذا التأثير يزداد لدى النساء ذوات البشرة الداكنة والتعرض للأشعة فوق البنفسجية. وقد تزيد بعض البروجستينات الشبيهة بالأندروجين من إنتاج الزهم، مما يسبب حب الشباب لدى بعض المرضى. ومع ذلك، نظرًا لقمع الأندروجين المبيضي، يلاحظ العديد من المرضى انخفاض إنتاج الزهم وحب الشباب ونمو الشعر في المراحل النهائية. وغالبًا ما تعمل مستحضرات منع الحمل الفموية المتتالية بالإضافة إلى هرمون الاستروجين وحده على تقليل إنتاج الزهم.

الاستخدامات السريرية

إن الاستخدام الأكثر أهمية للإستروجينات والبروجستينات المركبة هو منع الحمل عن طريق الفم. وهناك عدد كبير من المستحضرات المتاحة لهذا الغرض المحدد، وبعضها مدرج في الجدول 3-4. وهي معبأة بشكل خاص لسهولة تناولها. وهي فعالة بشكل عام؛ فعندما تؤخذ هذه العوامل وفقًا للتعليمات، يكون خطر الحمل ضئيلاً للغاية. ويقدر معدل الحمل مع العوامل المركبة بحوالي 5-12 لكل امرأة معرضة للخطر. (في ظل ظروف الالتزام التام، يكون معدل الحمل 05-1 لكل امرأة). وقد لوحظ فشل منع الحمل لدى 100 بعض المرضى عند تفويت جرعة واحدة أو أكثر، أو إذا تم استخدام الفينيتوين أيضًا (الذي قد يزيد من استقلاب المركبات)، أو إذا تم تناول المضادات الحيوية التي تغير الدورة المعوية الكبدية للمركبات.

كما أن البروجستينات والإستروجينات مفيدة أيضًا في علاج بطانة الرحم. فعندما يكون عسر الطمث الشديد هو العرض الرئيسي، فإن تثبيط التبويض بالإستروجين وحده قد يتبعه فترات غير مؤلمة. ومع ذلك، فإن هذا النهج غير كافٍ في معظم المرضى. إن تناول جرعات كبيرة من البروجستينات أو مزيج من البروجستينات والإستروجينات لفترة طويلة يمنع الانهيار الدوري لأنسجة بطانة الرحم، وفي بعض الحالات يؤدي إلى تليف بطانة الرحم ويمنع إعادة تنشيط الغرسات لفترات طويلة.

كما هو الحال مع أغلب المستحضرات الهرمونية، فإن العديد من التأثيرات غير المرغوبة هي تأثيرات فسيولوجية أو دوائية غير مقبولة فقط لأنها لا تتعلق بالحالة التي يتم استخدامها من أجلها. لذلك، يجب اختيار المنتج الذي يحتوي على أقل كميات فعالة من الهرمونات للاستخدام.

الآثار السلبية

إن معدل حدوث حالات السمية الخطيرة المعروفة المرتبطة باستخدام هذه الأدوية منخفض. أقل كثيرًا من المخاطر المرتبطة بالحمل. وهناك عدد من التغيرات القابلة للعكس في عملية التمثيل الغذائي الوسيط. والآثار الضارة البسيطة شائعة الحدوث، ولكن أغلبها خفيفة وكثير منها مؤقتة. وقد تستجيب المشاكل المستمرة لتغييرات بسيطة في تركيبة الحبوب. ورغم أنه ليس من الضروري في كثير من الأحيان التوقف عن تناول الدواء لهذه الأسباب، فإن ما يصل إلى ثلث جميع المرضى الذين بدأوا في تناول وسائل منع الحمل عن طريق الفم توقفوا عن استخدامها لأسباب أخرى غير الرغبة في الحمل.

أ. الآثار الجانبية الخفيفة

1. ترتبط الغثيان وألم الثدي والنزيف المفاجئ والوذمة بكمية الإستروجين في المستحضر. يمكن تخفيف هذه التأثيرات غالبًا عن طريق التحول إلى مستحضر يحتوي على كميات أقل من الإستروجين أو إلى عوامل تحتوي على البروجستين ذات التأثيرات الأندروجينية الأكبر.
2. يجب أن تؤخذ التغيرات في بروتينات المصل والتأثيرات الأخرى على وظائف الغدد الصماء (انظر أعلاه) في الاعتبار عند تقييم وظائف الغدة الدرقية أو الغدة الكظرية أو الغدة النخامية. يُعتقد أن الزيادة في معدل الترسيب ترجع إلى زيادة مستويات الفيبرينوجين.
3. الصداع خفيف ومؤقت في أغلب الأحيان. ومع ذلك، فإن الصداع النصفي يتفاقم في كثير من الأحيان، وقد تم الإبلاغ عن ارتباطه بزيادة تواتر السكتات الدماغية الوعائية. عندما يحدث هذا أو عندما يبدأ الصداع النصفي أثناء العلاج بهذه العوامل، يجب التوقف عن العلاج.
4. أحيانًا لا يحدث نزيف الانسحاب - غالبًا مع المستحضرات المركبة - وقد يسبب ارتباطًا فيما يتعلق بالحمل. إذا كان هذا يزعج المريضة، فيمكن تجربة مستحضر مختلف أو استخدام طرق أخرى لمنع الحمل.

ب. الآثار الجانبية المعتدلة

قد تتطلب أي من الحالات التالية التوقف عن استخدام وسائل منع الحمل الفموية:

1. يعد النزيف المفاجئ المشكلة الأكثر شيوعًا عند استخدام العوامل البروجسترونية وحدها لمنع الحمل. ويحدث ذلك في ما يصل إلى 25% من المرضى. ويحدث بشكل أكثر شيوعًا لدى المرضى الذين يتناولون مستحضرات بجرعات منخفضة مقارنة بالذين يتناولون حبوبًا مركبة بمستويات أعلى من البروجستين والإستروجين. تعمل موانع الحمل الفموية ثنائية الطور وثلاثية الطور (انظر الجدول 3-4) على تقليل النزيف المفاجئ دون زيادة محتوى الهرمون الإجمالي.
2. إن زيادة الوزن أكثر شيوعًا مع العوامل المركبة التي تحتوي على البروجستينات الشبيهة بالأندروجين. ويمكن التحكم في ذلك عادةً عن طريق التحول إلى مستحضرات ذات تأثير أقل من البروجستين أو اتباع نظام غذائي.
3. قد يحدث زيادة في تصبغ الجلد، وخاصة عند النساء ذوات البشرة الداكنة. ويميل هذا إلى الزيادة مع مرور الوقت، حيث يبلغ معدل حدوئه حوالي 5% في نهاية العام الأول وحوالي 40% بعد 8 سنوات. ويُعتقد أن هذا يتفاقم بسبب نقص فيتامين ب. وغالبًا ما يكون قابلاً للعكس عند التوقف عن تناول الدواء، ولكنه قد يختفي ببطء شديد.
4. يمكن أن تتفاقم حالة حب الشباب بسبب العوامل التي تحتوي على البروجستين الشبيهة بالأندروجين (انظر الجدول 2-4)، في حين أن العوامل التي تحتوي على كميات كبيرة من هرمون الاستروجين عادة ما تسبب تحسنًا ملحوظًا في حب الشباب.
5. ويتم تفضيل التركيبات التي تحتوي على "nortestosterone" يمكن أن تتفاقم مشكلة الشعرانية أيضًا بسبب مشتقات "19 البروجستين غير الأندروجينية في هؤلاء المرضى.
6. وقد تم الإبلاغ عن توسع الحالب بشكل مماثل لما لوحظ أثناء الحمل، كما أن ظهور البكتيريا في البول أكثر شيوعًا.
7. تعتبر العدوى المهبلية أكثر شيوعًا وأكثر صعوبة في العلاج لدى المرضى الذين يستخدمون وسائل منع الحمل الفموية.
8. يحدث انقطاع الطمث لدى بعض المريضات. بعد التوقف عن تناول موانع الحمل الفموية، تعود الدورة الشهرية الطبيعية لدى من المريضات اللاتي لديهن تاريخ حيضي طبيعي، وتعود جميعهن باستثناء عدد قليل منهن إلى الدورة الشهرية الطبيعية 95% خلال الأشهر القليلة التالية. ومع ذلك، تظل بعض المريضات يعانين من انقطاع الطمث لعدة سنوات. كما تعاني العديد من هؤلاء المريضات من إفراز اللبن. وتكون المريضات اللاتي عانين من اضطرابات في الدورة الشهرية قبل تناول موانع الحمل الفموية أكثر عرضة لانقطاع الطمث لفترات طويلة عند التوقف عن تناول هذه الموانع. ويجب قياس مستويات هرمون البرولاكتين لدى هؤلاء المريضات، حيث يعاني العديد منهن من أورام برولاكتينية.

ج. الآثار الجانبية الشديدة

اضطرابات الأوعية الدموية 1.

كان الانسداد الخثاري أحد أقدم التأثيرات الخطيرة غير المتوقعة التي تم الإبلاغ عنها، وكان الأكثر دراسة على الإطلاق. أ.

مرض الانسداد الخثاري الوريدي

يحدث مرض الانسداد الخثاري السطحي أو العميق لدى النساء اللاتي لا يتناولن موانع الحمل الفموية في حوالي مريضة واحدة لكل امرأة سنويًا. ويبلغ معدل الإصابة بهذه الاضطرابات لدى المريضات اللاتي يتناولن موانع الحمل الفموية منخفضة الجرعة 1000 حوالي ثلاثة أضعاف. ويزداد خطر الإصابة بهذا الاضطراب خلال الشهر الأول من استخدام موانع الحمل ويظل ثابتًا لعدة سنوات أو أكثر. ويعود الخطر إلى طبيعته خلال شهر عند التوقف عن الاستخدام. ويزداد خطر الإصابة بالجلطة الوريدية أو الانسداد الرئوي بين النساء اللاتي يعانين من حالات مؤهبة مثل الركود، وعوامل التخثر المتغيرة مثل مضاد الثرومبين الثالث، وارتفاع مستويات الهوموسيستين، أو الإصابة. كما تزيد الاضطرابات الوراثية، بما في ذلك الطفرات في الجينات التي تحكم إنتاج البروتين سي (العامل الخامس لايدن)، والبروتين إس، والعامل المساعد الكبدي الثاني، وغيرها، بشكل ملحوظ من خطر الإصابة بالجلطة الوريدية. إن معدل الإصابة بهذه الاضطرابات منخفض للغاية بحيث لا يمكن إجراء فحص فعال من حيث التكلفة بالطرق الحالية، ولكن الحالات السابقة أو التاريخ العائلي قد يكون مفيدًا في تحديد المرضى الأكثر عرضة للخطر.

يبدو أن معدل حدوث الجلطات الدموية الوريدية يرتبط بالإستروجين وليس بمحتوى البروجستين في موانع الحمل الفموية، ولا يرتبط بالعمر أو عدد الولادات أو السمنة الخفيفة أو التدخين. إن انخفاض تدفق الدم الوريدي، وانتشار الخلايا البطانية في الأوردة والشرايين وزيادة قابلية الدم للتخثر نتيجة للتغيرات في وظائف الصفائح الدموية وأنظمة تحلل الفيبرين، كلها عوامل تساهم في زيادة معدل حدوث الجلطات الدموية. إن مثبط الثرومبين الرئيسي في البلازما، مضاد الثرومبين الثالث، ينخفض بشكل كبير أثناء استخدام موانع الحمل الفموية. يحدث هذا التغيير في الشهر الأول من العلاج ويستمر طالما استمر العلاج، ثم يتراجع في غضون شهر بعد ذلك. ب احتشاء عضلة القلب

إن استخدام وسائل منع الحمل الفموية يرتبط بارتفاع طفيف في خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب لدى النساء البدينات، أو اللاتي لديهن تاريخ من الإصابة بتسمم الحمل أو ارتفاع ضغط الدم، أو اللاتي يعانين من ارتفاع نسبة الدهون في الدم أو مرض السكري. كما أن الخطر أعلى كثيرًا لدى النساء المدخنات. ويبلغ الخطر المنسوب إلى وسائل منع الحمل الفموية لدى النساء اللاتي تتراوح أعمارهن بين 40 و44 عامًا واللاتي لا يدخن نحو 4 حالات لكل 100 ألف مستخدمة سنويًا، مقارنة بنحو 185 حالة لكل 100 ألف بين النساء اللاتي تتراوح أعمارهن بين 40 و44 عامًا واللاتي يدخن بشراهة. ويُعتقد أن الارتباط باحتشاء عضلة القلب ينطوي على تسريع تصلب الشرايين، بسبب انخفاض تحمل الجلوكوز، وانخفاض مستويات البروتين الدهني عالي الكثافة، وزيادة مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة، وزيادة تراكم الصفائح الدموية. وبالإضافة إلى ذلك، قد يلعب تيسير تشنج الشرايين التاجية دورًا في بعض هؤلاء المرضى. إن المكون البروجستروني الموجود في موانع الحمل الفموية يقلل من مستويات الكوليسترول الحميد، بالتناسب مع النشاط الأندروجيني للبروجستين. وبالتالي فإن التأثير الصافي يعتمد على التركيبة المحددة للحبوب المستخدمة وقابلية المريضة للتأثيرات الخاصة. وتشير الدراسات الحديثة إلى أن خطر الإصابة بالاحتشاء لا يزداد لدى المستخدمات السابقات اللاتي توقفن عن تناول موانع الحمل الفموية.

ج. أمراض الأوعية الدموية الدماغية

يتركز خطر الإصابة بالسكتة الدماغية لدى النساء فوق سن 35 عامًا. ويزداد هذا الخطر لدى المستخدمات الحاليات لوسائل منع الحمل الفموية ولكن ليس لدى المستخدمات السابقات. ومع ذلك، فقد وجد أن النزيف تحت العنكبوتية يزداد بين المستخدمات الحاليات والسابقات وقد يزداد مع مرور الوقت. وقد تم تقدير خطر الإصابة بالسكتة الدماغية الخثارية أو النزفية المنسوبة إلى وسائل منع الحمل الفموية (بناءً على المستحضرات الأقدم والأعلى جرعة) بنحو 37 حالة لكل 100000 مستخدمة سنويًا

باختصار، تشير البيانات المتاحة إلى أن وسائل منع الحمل الفموية تزيد من خطر الإصابة باضطرابات القلب والأوعية الدموية المختلفة في جميع الأعمار وبين المدخنين وغير المدخنين. ومع ذلك، يبدو أن هذا الخطر يتركز لدى النساء في سن 35 عامًا أو أكثر من المدخنين بشراهة. ومن الواضح أن عوامل الخطر هذه يجب أن تؤخذ في الاعتبار في كل مريضة على حدة يتم النظر في استخدام وسائل منع الحمل الفموية لها. اقترح بعض الخبراء إجراء فحص اعتلال تخثر الدم قبل البدء في استخدام وسائل منع الحمل الفموية

2. اضطرابات الجهاز الهضمي

تم الإبلاغ عن العديد من حالات اليرقان الصفراوي لدى المرضى الذين يتناولون أدوية تحتوي على البروجستين. تشير الاختلافات في حدوث هذه الاضطرابات من مجموعة سكانية إلى أخرى إلى أن العوامل الوراثية قد تكون متورطة. اليرقان الناجم عن هذه العوامل يشبه اليرقان الناتج عن الستيرويدات البديلة الأخرى من نوع 17 ألكيل. غالبًا ما يُلاحظ في الدورات الثلاث الأولى وهو شائع بشكل خاص لدى النساء اللاتي لديهن تاريخ من اليرقان الصفراوي أثناء الحمل. يختفي اليرقان والحكة بعد 1-8 أسابيع من التوقف عن تناول الدواء.

وقد وجد أيضًا أن هذه العوامل تزيد من حدوث أمراض المرارة المصحوبة بأعراض، بما في ذلك التهاب المرارة والتهاب القناة الصفراوية. وربما يكون هذا نتيجة للتغيرات المسؤولة عن اليرقان وتغيرات الأحماض الصفراوية الموصوفة أعلاه

ويبدو أيضًا أن معدل الإصابة بأورام الكبد الغدية يزداد لدى النساء اللاتي يتناولن موانع الحمل الفموية. كما تم الإبلاغ عن الإصابة بمرض الأمعاء الإقفاري الثانوي لتخثر الشرايين والأوردة المساريقية العلوية والسفلية لدى النساء اللاتي يستخدمن هذه الأدوية

3. اكتئاب

يحدث الاكتئاب بدرجة كافية لتتطلب وقف العلاج في حوالي 6% من المرضى الذين يعالجون ببعض المستحضرات

4. سرطان

لقد تم دراسة حدوث الأورام الخبيثة لدى المريضات اللاتي يتناولن موانع الحمل الفموية على نطاق واسع. ومن الواضح الآن أن هذه المركبات تقلل من خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم وسرطان المبيض. ولا يبدو أن خطر الإصابة بسرطان الثدي طوال العمر في

السكان ككل يتأثر باستخدام موانع الحمل الفموية. وقد أظهرت بعض الدراسات زيادة في خطر الإصابة لدى النساء الأصغر سناً، ومن الممكن أن تصبح الأورام التي تتطور لدى النساء الأصغر سناً واضحة سريرياً في وقت أقرب. ولا تزال العلاقة بين خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم واستخدام موانع الحمل الفموية مثيرة للجدال. وتجدر الإشارة إلى أن عدداً من الدراسات الحديثة تربط بين استخدام موانع الحمل الفموية من قبل النساء المصابات بفيروس الورم الحليمي البشري وزيادة خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم.

5. آخر

بالإضافة إلى التأثيرات المذكورة أعلاه، تم الإبلاغ عن عدد من الآثار الجانبية الأخرى التي لم يتم إثبات علاقة سببية لها. وتشمل هذه الآثار الثعلبية، والحمامي المتعددة الأشكال، والحمامي العقدية، واضطرابات جلدية أخرى

موانع الاستعمال والتحذيرات

يُمنع استخدام هذه الأدوية في المرضى المصابين بالتهاب الوريد الخثاري، والظواهر الخثرية، والاضطرابات القلبية الوعائية والدماعية أو الذين لديهم تاريخ سابق من هذه الحالات. لا ينبغي استخدامها لعلاج النزيف المهبلية عندما يكون السبب غير معروف. يجب تجنبها في المرضى الذين يعانون من أورام الثدي المعروفة أو المشتبه بها أو الأورام الأخرى المعتمدة على الإستروجين. نظرًا لأن هذه المستحضرات تسببت في تفاقم الاضطرابات الموجودة مسبقًا، فيجب تجنبها أو استخدامها بحذر في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد، والربو، والأكزيما، والصداع النصفي، والسكري، وارتفاع ضغط الدم، والتهاب العصب البصري، والتهاب العصب خلف المقلة أو الاضطرابات التشنجية

يمكن أن تسبب وسائل منع الحمل الفموية الوذمة، ولهذا السبب يجب استخدامها بحذر شديد عند المرضى الذين يعانون من قصور القلب أو الذين يكون الوذمة غير مرغوب فيها أو خطيرة لديهم

قد تزيد هرمونات الإستروجين من معدل نمو الأورام الليفية. لذلك، بالنسبة للنساء المصابات بهذه الأورام، يجب اختيار العوامل التي تحتوي على أقل كمية من الإستروجين وأعلى كمية من البروجستينات الأندروجينية. قد يكون استخدام العوامل البروجستينية وحدها لمنع الحمل مفيداً بشكل خاص في مثل هذه المريبات (انظر أدناه)

يُمنع استخدام هذه العوامل في المراهقين الذين لم يكتمل لديهم إغلاق المشاش بعد

يجب أن تكون النساء اللاتي يستخدمن موانع الحمل الفموية على دراية بتفاعل مهم يحدث مع الأدوية المضادة للميكروبات. نظرًا لأن البكتيريا المعوية الطبيعية تزيد من الدورة المعوية الكبدية (والتوافر البيولوجي) للإستروجينات، فإن الأدوية المضادة للميكروبات التي تتداخل مع هذه الكائنات الحية قد تقلل من فعالية موانع الحمل الفموية. بالإضافة إلى ذلك، فإن الإعطاء المتزامن مع محفزات قوية لإنزيمات التمثيل الغذائي الميكروسومي الكبدية، مثل ريفامبين، قد يزيد من استقلاب الإستروجينات أو البروجستينات في الكبد ويقلل من فعالية موانع الحمل الفموية

وسائل منع الحمل باستخدام البروجستين فقط

يمكن استخدام جرعات صغيرة من البروجستينات التي يتم تناولها عن طريق الفم أو عن طريق زرعها تحت الجلد لمنع الحمل. وهي مناسبة بشكل خاص للاستخدام مع المرضى الذين لا يرغبون في تناول هرمون الاستروجين. وهي فعالة تقريبًا مثل اللولب الرحمي أو الحبوب المركبة التي تحتوي على 20-30 ميكروجرام من إيثينيل استراديول. وهناك نسبة عالية من النزيف غير الطبيعي

كل 3 أشهر. بعد (DMPA) يمكن أيضًا تحقيق منع الحمل الفعال عن طريق حقن 150 ملغ من أسيتات ميدروكسي بروجسترون جرعة 150 ملغ، يتم تثبيط التبويض لمدة 14 أسبوعًا على الأقل. تعاني جميع المستخدمين تقريبًا من نوبات نزيف وتبقيع غير متوقعة، خاصة خلال السنة الأولى من الاستخدام. يقل النزيف والتبقيع بمرور الوقت، كما أن انقطاع الطمث شائع. لا يُنصح بهذا المستحضر للنساء اللواتي يخططن للحمل بعد فترة وجيزة من توقف العلاج لأن قمع التبويض يمكن أن يستمر أحيانًا لمدة تصل إلى على المدى الطويل من فقدان الدم أثناء الدورة الشهرية ويرتبط بانخفاض خطر DMPA شهريًا بعد آخر حقنة. يقلل استخدام 18 الإصابة بسرطان بطانة الرحم. قد يرتبط قمع إفراز هرمون الاستروجين الداخلي بانخفاض قابل للعكس في كثافة العظام، وترتبط التغيرات في الدهون في البلازما بزيادة خطر الإصابة بتصلب الشرايين

تعتمد طريقة زرع البروجستين على زرع كبسولات تحتوي على إيتونوجيستريل تحت الجلد. تطلق هذه الكبسولات ما بين خمس إلى ثلث كمية الستيرويد التي تطلقها الأدوية الفموية، وهي فعالة للغاية، وتدوم لمدة تتراوح بين عامين وأربعة أعوام. لا تؤثر المستويات المنخفضة للهرمون إلا قليلاً على التمثيل الغذائي للبروتين الدهني والكاربوهيدرات أو ضغط الدم. تشمل العيوب الحاجة إلى إدخال وإزالة الكبسولات جراحيًا وبعض النزيف غير المنتظم بدلاً من الحيض المتوقع. لوحظ ارتباط ارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة بنوع سابق من الغرسات التي تستخدم نورجيسريل في عدد قليل من النساء. يجب فحص المرضى الذين يعانون من صداع أو اضطرابات بصرية بحثًا عن وذمة الحليمة العصب البصري

إن منع الحمل باستخدام البروجستين مفيد للمرضى الذين يعانون من أمراض الكبد وارتفاع ضغط الدم والذهان أو التخلف العقلي أو الانسداد الوريدي السابق. وتشمل الآثار الجانبية الصداع والدوار والانتفاخ وزيادة الوزن بمقدار 1-2 كجم وانخفاض قابل للعكس في تحمل الجلوكوز

أ. وسائل منع الحمل بعد الجماع

يمكن منع الحمل بعد الجماع عن طريق تناول هرمون الاستروجين وحده، أو البروجستين وحده، أو معًا (في الصباح بعد منع الحمل) عندما يبدأ العلاج في غضون 72 ساعة، يكون فعالًا بنسبة 99% من الوقت. تظهر بعض الجداول الفعالة في الجدول 4-4. غالبًا ما يتم إعطاء الهرمونات مع مضادات القيء، حيث يعاني 40% من المرضى من الغثيان أو القيء. تشمل الآثار الضارة الأخرى الصداع والدوار وآلام الثدي وتشنجات البطن والساق. وقد رافق اقتراح إتاحة هذه العوامل بدون وصفة طبية في الولايات المتحدة جدل كبير

جدول استخدام وسائل منع الحمل بعد الجماع

Conjugated **estrogens**: 10 mg three times daily for 5 days

Ethinyl **estradiol**: 2.5 mg twice daily for 5 days

Diethylstilbestrol: 50 mg daily for 5 days

Mifepristone: 600 mg once with **misoprostol**, 400 mcg once

L-Norgestrel: 1.5 mg once (Plan B One-Step2)

L-Norgestrel: 0.75 mg twice daily for 1 day (eg, Plan B2)

Norgestrel, 0.5 mg, with ethinyl **estradiol**, 0.05 mg (eg, Ovral, Preven2): Two tablets and then two in 12 hours

يتم إعطاء الميفيبريستون في اليوم الأول، والميزوبروستول في اليوم الثالث -1.

تُباع كمجموعة أدوات منع الحمل الطارئة 2.

الميفيبريستون، وهو مضاد لمستقبلات البروجسترون والجلوكوكورتيكويد، له تأثير مصفر وفعال كوسيلة لمنع الحمل بعد الجماع. وعند دمجها مع البروستاجلاندين فإنه يكون أيضًا وسيلة فعالة للإجهاض.

التأثيرات المفيدة لموانع الحمل الفموية

لقد أصبح من الواضح أن تقليل جرعة المكونات التي تدخل في تركيب موانع الحمل الفموية قد أدى إلى تقليل الآثار الجانبية الخفيفة والشديدة بشكل ملحوظ، مما يوفر وسيلة آمنة ومرحبة نسبياً لمنع الحمل بالنسبة للعديد من الشابات. كما ثبت أن العلاج بموانع الحمل الفموية يرتبط بالعديد من الفوائد غير المرتبطة بمنع الحمل. وتشمل هذه الفوائد انخفاض خطر الإصابة بتكيسات المبيض وسرطان المبيض وبطانة الرحم، وأمراض الثدي الحميدة. كما أن معدل حدوث الحمل خارج الرحم أقل. كما أن نقص الحديد والتهاب المفاصل الروماتويدي أقل شيوعاً، وقد تتحسن أعراض ما قبل الحيض، وعسر الطمث، وبطانة الرحم، وحب الشباب، والشعرانية مع استخدام هذه الموانع.

ESTROGEN & PROGESTERONE INHIBITORS & ANTAGONISTS

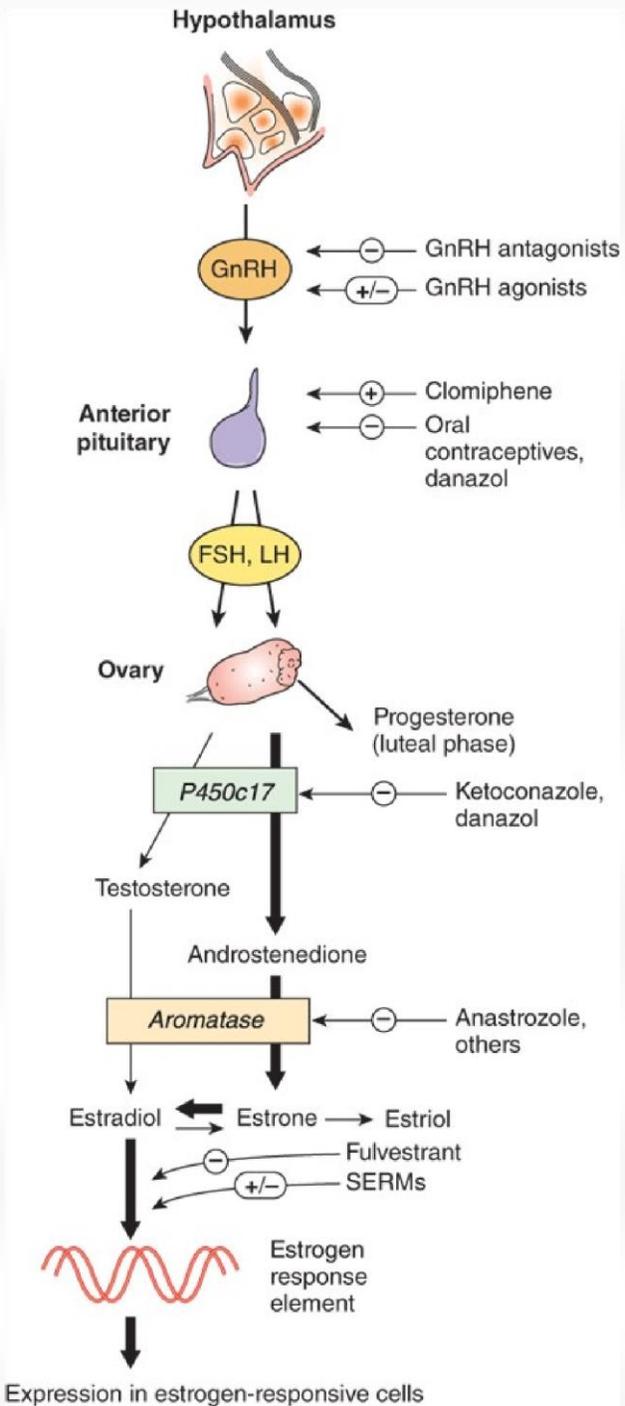
TAMOXIFEN & RELATED PARTIAL AGONIST ESTROGENS

كان عقار تاموكسيفين، وهو مثبط جزئي تنافسي للإسترايول عند مستقبلات الإستروجين (الشكل 40-5)، أول منظم انتقائي يتم تقديمه. وقد تمت دراسة آلية علاقاته المختلطة بين المحفز/المناهض لمستقبلات (SERM) لمستقبلات الإستروجين الإستروجين بشكل مكثف ولكنها لا تزال غير مفهومة تمامًا. تتضمن المقترحات تجنيد منظمات مشتركة مختلفة لمستقبلات مقابل (ER α ER β) الإستروجين عندما يرتبط عقار تاموكسيفين بدلاً من الإستروجين، والتنشيط التفاضلي لمضاعفات غير متجانسة وغيرها. يستخدم عقار تاموكسيفين على نطاق واسع في العلاج التلطيفي ER β بواسطة ER α المضاعفات المتجانسة، ومنافسة لسرطان الثدي لدى النساء بعد انقطاع الطمث، وقد تمت الموافقة عليه للوقاية الكيميائية من سرطان الثدي لدى النساء المعرضات للخطر (انظر الفصل 54). وهو عامل غير ستيرويدي (انظر التركيب أدناه) يتم إعطاؤه عن طريق الفم. تصل مستويات البلازما القصوى إلى ذروتها في غضون ساعات قليلة. يبلغ عمر النصف الأولي للتاموكسيفين 7-14 ساعة في الدورة الدموية ويتم إفرازه بشكل SERM. هو 4 هيدروكسي تاموكسيفين (إندوكسيفين)، وهو أكثر فعالية من CYP2D6 أساسي عن طريق الكبد. أحد مستقبلاته عبر القوة في المرضى الذين يتلقون تاموكسيفين. يستخدم بجرعات تتراوح من 10 إلى 20 مجم مرتين يوميًا، يجب تجنب مثبطات 2 يوميًا. تحدث الهبات الساخنة والغثيان والقيء في 25% من المرضى، ويتم ملاحظة العديد من الآثار الجانبية الطفيفة الأخرى. أظهرت الدراسات التي أجريت على المرضى الذين عولجوا بتاموكسيفين كعلاج مساعد لسرطان الثدي المبكر انخفاضًا بنسبة 35% في سرطان الثدي المقابل. ومع ذلك، فإن العلاج المساعد الممتد لأكثر من 5 سنوات في مرضى سرطان الثدي لم يظهر أي تحسن آخر في النتيجة. في الواقع، قد تتعرف سلالات الخلايا السرطانية المقاومة على تاموكسيفين كمنشط وليس كمضاد، ربما بسبب التغيرات في المنظمات المشاركة التي تتفاعل مع مستقبلات هرمون الاستروجين.

التوريمييفين هو مركب مشابه هيكليًا مع خصائص ومؤشرات وسمية متشابهة جدًا

الشكل 40-5

التحكم في إفرازات المبيض وفعالية هرموناته. في المرحلة الجريبية ينتج المبيض هرمون الاستروجين بشكل أساسي؛ وفي المرحلة منظمات مستقبلات الاستروجين الانتقائية. انظر النص، SERMs. الأصفريه ينتج هرمون الاستروجين والبروجسترون



Source: Todd W. Vanderah:
 Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
 Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

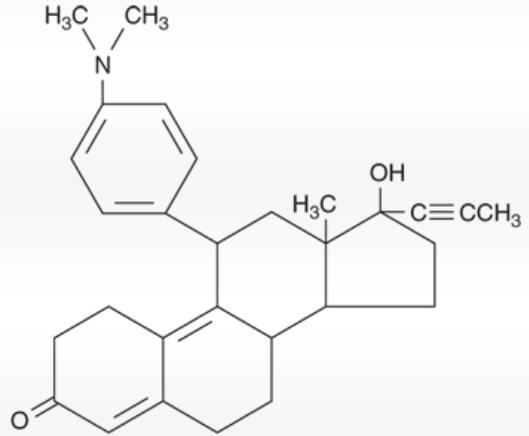
كما تم الإبلاغ عن منع الخسارة المتوقعة لكثافة عظام العمود الفقري القطني وتغيرات الدهون في البلازما بما يتفق مع انخفاض خطر الإصابة بتصلب الشرايين لدى المرضى الذين عولجوا بتاموكسيفين بعد انقطاع الطمث التلقائي أو الجراحي. ومع ذلك، فإن نشاط هذا المحفز يؤثر أيضًا على الرحم وقد يزيد من خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم.

يعتبر الراكسيفين من مضادات الإستروجين الجزئية الأخرى في بعض الأنسجة المستهدفة ولكن ليس كلها. وله تأثيرات إستروجينية على الدهون والعظام ولكن يبدو أنه لا يحفز بطانة الرحم أو الثدي. وعلى الرغم من خضوعه لتأثير المرور الأولي العالي، فإن الراكسيفين يتمتع بحجم توزيع كبير للغاية ونصف عمر طويل (>24 ساعة)، لذا يمكن تناوله مرة واحدة في اليوم. وقد تمت الموافقة على الراكسيفين في الولايات المتحدة للوقاية من هشاشة العظام بعد انقطاع الطمث والوقاية من سرطان الثدي لدى النساء المعرضات لعوامل الخطر. وقد تم تطوير مضادات مستقبلات الإستروجين الانتقائية الأحدث، وتمت الموافقة على أحدها وهو البازيدوكسيفين، بالاشتراك مع الإستروجينات المترافقة، لعلاج أعراض انقطاع الطمث والوقاية من هشاشة العظام بعد انقطاع الطمث.

الكوميفين هو أحد المنشطات الجزئية القديمة، وهو عبارة عن هرمون إستروجين ضعيف يعمل أيضًا كمثبط تنافسي للإستروجينات الداخلية (انظر الشكل 40-5). وقد وجد استخدامه كعامل محفز للإباضة (انظر أدناه).

MIFEPRISTONE (RU-486)

الميفيبريستون هو "19 نورستيرويد" يرتبط بقوة بمستقبلات البروجسترون والجلوكوكورتيكويد ويمنع نشاط البروجسترون ونشاط الجلوكوكورتيكويد (انظر الفصل 39). يمتلك الدواء خصائص محفزة للجسم الأصفر في 80% من النساء عندما يتم إعطاؤه في منتصف الفترة الصفراء. آلية هذا التأثير غير معروفة، ولكنها قد توفر الأساس لاستخدام الميفيبريستون كوسيلة لمنع الحمل (على عكس الإجهاض). ومع ذلك، نظرًا لأن المركب له عمر نصف طويل يتراوح بين 20 و40 ساعة، فقد تؤدي الجرعات الكبيرة إلى إطالة الطور الجريبي للدورة التالية وبالتالي تجعل من الصعب استخدامه بشكل مستمر لهذا الغرض. جرعة واحدة من 600 مجم هي وسيلة فعالة لمنع الحمل بعد الجماع في حالات الطوارئ، على الرغم من أنها قد تؤدي إلى تأخير التبويض في الدورة التالية. وكما هو موضح في الفصل 39، يرتبط الدواء أيضًا بمستقبل الجلوكوكورتيكويد ويعمل كمضاد له. تشير الدراسات السريرية المحدودة إلى أن الميفيبريستون أو نظائره الأخرى ذات الخصائص المماثلة قد تكون مفيدة في علاج بطانة الرحم، ومتلازمة كوشينغ، وسرطان الثدي. وربما الأورام الأخرى مثل الأورام السحائية التي تحتوي على مستقبلات الجلوكوكورتيكويد أو البروجسترون.



Mifepristone

كان الاستخدام الرئيسي لميفيبريستون حتى الآن هو إنهاء الحمل المبكر. وقد نجحت جرعات تتراوح بين 400 و600 ملغ/يوم لمدة 4 أيام أو 800 ملغ/يوم لمدة يومين في إنهاء الحمل في أكثر من 85% من النساء اللاتي أجريت عليهن الدراسة. وكان التأثير السلبي الرئيسي هو النزيف المطول الذي لم يتطلب العلاج في معظم الحالات. وقد وجد أن الجمع بين جرعة واحدة عن طريق الفم من الميفيبريستون أو الميزوبروستول عن طريق الفم ينهي الحمل بشكل فعال في أكثر من 95% وتحميل مهبلية تحتوي على 1 ملغ من البروستاجلاندين من المريضات اللاتي عولجن خلال الأسابيع السبعة الأولى بعد الحمل. وشملت الآثار السلبية للأدوية القيء والإسهال وآلام 95% البطن أو الحوض. ويعاني ما يصل إلى 5% من المريضات من نزيف مهبلية يتطلب التدخل. وبسبب هذه الآثار السلبية، لا يتم إعطاء الميفيبريستون إلا من قبل الأطباء في مراكز تنظيم الأسرة. ملاحظة: في عدد قليل جدًا من الحالات، ارتبط استخدام قرص مهبلية لجرعة البروستاجلاندين بالإنتان، لذا يوصى بإعطاء كلا الدواءين عن طريق الفم لجميع المرضى.

(ليلوبريستون) هو مثبط قوي لهرمون البروجسترون ومُجهض تجريبي بجرعات 25 مجم مرتين يوميًا. ومثل ZK 98734 الميفيبريستون، يبدو أيضًا أنه يتمتع بنشاط مضاد للجلوكوكورتيكويد

دانا زول

ذو النشاط البروجستروني والأندروجيني (17α ethinyltestosterone) يستخدم الدانا زول، وهو مشتق إيزوكسازول من الإستيرون في منتصف الدورة ويمكنه منع FSH و LH والجلوكوكورتيكويد الضعيف، لقمع وظيفة المبيض. يثبط الدانا زول ارتفاع هرموني الأساسية في FSH أو LH بعد الإخصاء في الحيوانات، لكنه لا يخفض أو يثبط بشكل كبير مستويات FSH و LH الزيادة التعويضية في النساء الطبيعيات (انظر الشكل 40-5). يرتبط الدانا زول بمستقبلات الأندروجين والبروجسترون والجلوكوكورتيكويد ويمكنه نقل مستقبل الأندروجين إلى النواة لبدء تخليق الحمض النووي الريبي الخاص بالأندروجين. لا يرتبط بمستقبلات هرمون الاستروجين إنزيم P450 α داخل الخلايا، لكنه يرتبط بالجلوبيولين التي ترتبط الهرمونات الجنسية والكورتيكوستيرويدات. إنه يثبط إنزيم هيدروكسيستيرويد ديهيدروجينيز α هيدروكسيستيرويد ديهيدروجينيز، و β 17 انقسام السلسلة الجانبية للكوليسترول، و 3،

ومع ذلك، فهو لا يثبط. (هيدروكسيلاز 21β) P450c21، (هيدروكسيلاز 11β) P450c11، (هيدروكسيلاز 17α) P450c17 و إنزيم الأروماتاز، وهو الإنزيم المطلوب لتخليق الإستروجين. إنه يزيد من متوسط تصفية البروجسترون، ربما عن طريق التنافس مع الهرمون على البروتينات المرتبطة، وقد يكون له تأثيرات مماثلة على الهرمونات الستيرويدية النشطة الأخرى. الإيثيسترون، وهو أحد المستقبلات الرئيسية للدانازول، له تأثيرات بروجسترونية وأندروجينية خفيفة

يتم استقلاب الدانازول ببطء لدى البشر، حيث يبلغ عمر النصف له أكثر من 15 ساعة. ويؤدي هذا إلى مستويات ثابتة في الدورة الدموية عند تناول الدواء مرتين يوميًا. يتركز الدانازول بشكل كبير في الكبد والغدد الكظرية والكلى ويفرز في كل من البراز والبول

تم استخدام الدانازول كمثبط لوظيفة الغدد التناسلية ووجد استخدامه الرئيسي في علاج بطانة الرحم. لهذا الغرض، يمكن إعطاؤه %بجرعة 600 مجم / يوم. يتم تقليل الجرعة إلى 400 مجم / يوم بعد شهر واحد وإلى 200 مجم / يوم بعد شهرين. يظهر حوالي 85 من المرضى تحسنًا ملحوظًا في 3-12 شهرًا

،تم استخدام الدانازول أيضًا في علاج مرض التليف الكيسي في الثدي والاضطرابات الدموية أو التحسسية، بما في ذلك الهيموفيليا ومرض الكريسماس، والبقع الأرجوانية مجهولة السبب، والوذمة الوعائية العصبية

الآثار الجانبية الرئيسية هي زيادة الوزن، والوذمة، وانخفاض حجم الثدي، وحب الشباب والبشرة الدهنية، وزيادة نمو الشعر، وخشونة الصوت، والصداع، والتهبات الساخنة، وتغيرات في الرغبة الجنسية، وتشنجات العضلات. وعلى الرغم من أن الآثار الجانبية الخفيفة شائعة جدًا، إلا أنه نادرًا ما يكون من الضروري التوقف عن تناول الدواء بسببها. في بعض الأحيان، بسبب نشاطه الجلوكوكورتيكوستيرويدي المتأصل، قد يسبب الدانازول تثبيط الغدة الكظرية

يجب استخدام الدانازول بحذر شديد في المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكبد، حيث تم الإبلاغ عن أنه يسبب تلعًا خفيفًا إلى متوسطًا في الخلايا الكبدية لدى بعض المرضى، كما يتضح من التغيرات الإنزيمائية. كما يُمنع استخدامه أثناء الحمل والرضاعة الطبيعية، لأنه قد يسبب تشوهات في الجهاز البولي التناسلي لدى النسل

OTHER INHIBITORS

،إن عقار أناستروزول، وهو مثبط انتقائي غير ستيرويدي للأروماتاز (الإنزيم المطلوب لتخليق الإستروجين؛ انظر الشكلين 40-2 و 40-5) فعال في بعض النساء اللاتي أصبحت أورام الثدي لديهن مقاومة للتاموكسيفين (انظر الفصل 54). والليتروزول مشابه له. أما إكسيميستاتان، وهو جزيء ستيرويدي، فهو مثبط غير قابل للعكس للأروماتاز. ومثله كمثل أناستروزول وليتروزول، فقد تمت الموافقة على استخدامه في النساء المصابات بسرطان الثدي المتقدم (انظر الفصل 54)

تخضع العديد من مثبطات الأروماتاز الأخرى للتجارب السريرية على مرضى سرطان الثدي. فالفادروزول عبارة عن مثبط غير ستيرويدي عن طريق الفم (تريازول) لنشاط الأروماتاز. ويبدو أن هذه المركبات فعالة مثل عقار تاموكسيفين. وبالإضافة إلى

استخدامها في سرطان الثدي، فقد تم استخدام مثبطات الأروماتاز بنجاح كعلاج مكمل لمضادات الأندروجين في علاج البلوغ المبكر. وكعلاج أساسي في متلازمة الأروماتاز المفرطة

فولفيستراتن هو مضاد لمستقبلات الإستروجين النقية، وقد أثبتت فعاليته إلى حد ما مقارنة بالأدوية ذات التأثيرات المحفزة الجزئية لدى بعض المرضى الذين أصبحوا مقاومين لتاموكسيفين. وقد تمت الموافقة على استخدام فولفيستراتن لدى مرضى سرطان الثدي هو مضاد أحدث؛ فهو يثبط تكوين ثنائيات مستقبلات الإستروجين المشغولة ICI 164,384 الذين أصبحوا مقاومين لتاموكسيفين. إن ويتداخل مع ارتباطها بالحمض النووي

مهمة في تحفيز وتثبيط وظيفة المبيض. وسيتم مناقشتها في الفصل (الخ، buserelin، nafarelin) ونظائرها GnRH لقد أصبحت 37.

OVULATION-INDUCING AGENTS

كلوميفين

يعتبر سيترات الكلوميفين، وهو منشط جزئي للإستروجين، وثيق الصلة بالإستروجين كلوروتراينيزين (انظر الشكل 40-3). يتم امتصاص هذا المركب جيدًا عند تناوله عن طريق الفم. يبلغ عمر النصف له 5-7 أيام ويتم إفرازه في المقام الأول في البول. يظهر ارتباطًا كبيرًا بالبروتين ودورًا معويًا كبدًا ويتم توزيعه على الأنسجة الدهنية

التأثيرات الدوائية

A. آليات العمل

الكلوميفين هو منشط جزئي لمستقبلات هرمون الاستروجين. تظهر تأثيرات المنشط الاستروجيني بشكل أفضل في الحيوانات التي تعاني من نقص واضح في الغدد التناسلية. كما ثبت أن الكلوميفين يثبط بشكل فعال عمل هرمونات الاستروجين الأقوى. في البشر، يؤدي إلى زيادة إفراز الجونادوتروبينات والإستروجينات من خلال تثبيط تأثير ردود الفعل السلبية للإستراديول على إطلاق الجونادوتروبينات (انظر الشكل 40-5).

B. التأثيرات

تكمن الأهمية الدوائية للكلوميفين في قدرته على تحفيز التبويض لدى النساء اللاتي يعانين من قلة الطمث أو انقطاع الطمث وخلل التبويض. تعاني غالبية المريضات من متلازمة تكيس المبايض، وهو اضطراب شائع يصيب حوالي 7% من النساء في سن الإنجاب. يتميز هذا الاضطراب بفرط الأندروجين في المبيض غير المعتمد على الغدد التناسلية المرتبط بانقطاع التبويض والعقم. غالبًا ما يكون الاضطراب مصحوبًا بفرط الأندروجين في الغدة الكظرية. ربما يمنع الكلوميفين التأثير المثبط للتغذية الراجعة للإستروجين على منطقة تحت المهاد، مما يتسبب في زيادة الغدد التناسلية، مما يؤدي إلى التبويض

الاستخدام السريري

يستخدم الكلوميدين في علاج اضطرابات التبويض لدى المريضات اللاتي يرغبن في الحمل. وعادة ما يتم تحفيز التبويض مرة واحدة من خلال دورة علاجية واحدة، ويجب علاج المريضة بشكل متكرر حتى يتم الحمل، حيث لا تعود وظيفة التبويض الدورية الطبيعية عادة. ولا يكون لهذا المركب أي قيمة لدى المريضات اللاتي يعانين من فشل المبيض أو الغدة النخامية

عند تناول عقار كلوميدين بجرعة 100 ملغ/يوم لمدة 5 أيام، يُلاحظ ارتفاع في مستويات الهرمون الملوتن والهرمون المنبه للجريب في البلازما بعد عدة أيام. وفي المرضى الذين يحدث لديهم التبويض، يتبع الارتفاع الأولي ارتفاع ثانٍ في مستويات الجونادوتروبين قبل التبويض مباشرة.

الآثار السلبية

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا لدى المرضى الذين عولجوا بهذا الدواء هي الهبات الساخنة، والتي تشبه تلك التي يعاني منها المرضى في سن اليأس. تميل هذه الهبات إلى أن تكون خفيفة وتختفي عند التوقف عن تناول الدواء. كانت هناك تقارير عرضية عن أعراض العين بسبب تكثيف وإطالة الصور اللاحقة. وعادة ما تكون هذه الأعراض قصيرة المدة. تم الإبلاغ أحيانًا عن الصداع والإمساك وردود الفعل التحسسية الجلدية وتساقط الشعر القابل للعكس.

يرتبط الاستخدام الفعال للكلوميدين ببعض التحفيز للمبايض وعادةً بتضخم المبيض. تميل درجة التضخم إلى أن تكون أكبر ومعدل حدوثها أعلى لدى المريضات اللاتي يعانين من تضخم المبيض في بداية العلاج

كما تم الإبلاغ عن مجموعة متنوعة من الأعراض الأخرى مثل الغثيان والقيء وزيادة التوتر العصبي والاكتئاب والتعب وألم الثدي وزيادة الوزن وتكرار التبول والدورة الشهرية الغزيرة. ومع ذلك، يبدو أن هذه الأعراض ناجمة عن التغيرات الهرمونية المرتبطة بالدورة الشهرية التبويضية وليس عن الدواء. تبلغ نسبة حدوث الحمل المتعدد حوالي 10%. لم يثبت أن الكلوميدين له تأثير سلبي عند إعطائه عن غير قصد للنساء الحوامل بالفعل

موانع الاستعمال والتحذيرات

يجب اتخاذ احتياطات خاصة عند المرضى الذين يعانون من تضخم المبايض. ويعتقد أن هؤلاء النساء أكثر حساسية لهذا الدواء ويجب أن يتلقين جرعات صغيرة. ويجب فحص أي مريضة تشكو من أعراض في البطن بعناية. يحدث أقصى تضخم في المبايض بعد الانتهاء من الدورة التي تستغرق خمسة أيام، ويمكن إظهار زيادة ملموسة في حجم المبايض لدى العديد من المرضى بحلول اليوم السابع إلى العاشر. قد يرتبط العلاج بالكلوميدين لأكثر من عام بزيادة خطر الإصابة بسرطان المبيض منخفض الدرجة؛ ومع ذلك، فإن الأدلة على هذا التأثير ليست قاطعة

ويجب أيضًا اتخاذ احتياطات خاصة للمرضى الذين يعانون من أعراض بصرية مرتبطة بعلاج الكلوميدين، لأن هذه الأعراض قد تجعل الأنشطة مثل القيادة أكثر خطورة.

OTHER DRUGS USED IN OVULATORY DISORDERS

بالإضافة إلى الكلوميدين، تُستخدم مجموعة متنوعة من العوامل الهرمونية وغير الهرمونية الأخرى في علاج اضطرابات عدم التبويض. ويتم مناقشتها في الفصل 37.

THE TESTIS (ANDROGENS & ANABOLIC STEROIDS, ANTIANDROGENS, & MALE CONTRACEPTION)

الخصية، مثل المبيض، لها وظائف تكوين الأمشاج والغدد الصماء. يتم التحكم في بداية وظيفة تكوين الأمشاج في الخصيتين إلى حد من الغدة النخامية. كما أن التركيزات العالية من هرمون التستوستيرون محليًا مطلوبة أيضًا لمواصلة FSH كبير عن طريق إفراز هرمون إنتاج الحيوانات المنوية في الأنابيب المنوية. قد تكون خلايا سيرتولي في الأنابيب المنوية هي مصدر الاسترايول المنتج في الخصيتين عن طريق أروماتة التستوستيرون المنتج محليًا. مع تحفيز الهرمون الملوتن، يتم إنتاج التستوستيرون بواسطة الخلايا الخلاقية أو الخلايا الليديج الموجودة في الفراغات بين الأنابيب المنوية.

تقوم خلايا سيرتولي الموجودة في الخصية بتخليق وإفراز مجموعة متنوعة من البروتينات النشطة، بما في ذلك عامل تثبيط القناة المولرية، والإنهيبين، والأكتيفين. وكما هو الحال في المبيض، يبدو أن الإنهيبين والأكتيفين نتاج ثلاثة جينات تنتج وحدة فرعية مشتركة وهناك نوعان من الإنهيبين (أ). (βAβB) من ألفا ووحدين فرعيين من بيتا، أ. و. ويتكون الأكتيفين من وحدتين فرعيتين من بيتا من الغدة النخامية وهو مشابه FSH (ب)، يحتويان على وحدة فرعية من ألفا ووحدة من وحدات بيتا. ويحفز الأكتيفين إفراز هرمون وتكون الإنهيبين بالاشتراك مع هرمون FSH. من الناحية البنوية لعامل النمو المحول بيتا، والذي يزيد أيضًا من إفراز هرمون من الغدة النخامية FSH التستوستيرون وديهيدروتستوستيرون مسؤولة عن تثبيط إفراز هرمون

ANDROGENS & ANABOLIC STEROIDS

في البشر، يعد هرمون التستوستيرون هو الأندروجين الأكثر أهمية الذي تفرزه الخصية. وتتشابه مسارات تخليق هرمون التستوستيرون في الخصيتين مع تلك التي سبق وصفها للغدة الكظرية والمبيض (انظر الشكلين 1-39 و2-40)

في الرجال، يتم إنتاج ما يقرب من 8 ملغ من هرمون التستوستيرون يوميًا. يتم إنتاج حوالي 95% من هذا الهرمون بواسطة خلايا Leydig، فقط بواسطة الغدة الكظرية. كما تفرز الخصية كميات صغيرة من أندروجين قوي آخر، وهو الديهيدروتستوستيرون Leydig بالإضافة إلى أندروستيونيون وديهيدروإبي أندروستيرون، وهما أندروجينات ضعيفة. كما يتم إفراز بريجنينولون والبروجيسترون

ومشتقاتهما الهيدروكسيلية 17 بكميات صغيرة. تبلغ مستويات التستوستيرون في البلازما لدى الذكور حوالي 06 ميكروجرام / ديسيلتر / بعد البلوغ ويبدو أنها تنخفض بعد سن الخمسين. يوجد التستوستيرون أيضًا في بلازما النساء بتركيزات تبلغ حوالي 003 ميكروجرام / ديسيلتر ويتم الحصول عليه بأجزاء متساوية تقريبًا من المبايض والغدد الكظرية ومن خلال التحويل الطرقي للهرمونات الأخرى.

في البلازما عن SHBG يرتبط حوالي 65% من هرمون التستوستيرون المتداول بالجلوبيولين الرابط للهرمون الجنسي. ويزيد مستوى طريق هرمون الإستروجين وهرمون الغدة الدرقية وفي المرضى المصابين بتليف الكبد. وينخفض مستواه عن طريق الأندروجين وهرمون النمو وينخفض مستواه لدى الأفراد المصابين بالسمنة. ويرتبط معظم هرمون التستوستيرون المتبقي بالألبومين. ويبقى حوالي منه حرًا ومتاحًا لدخول الخلايا والارتباط بالمستقبلات داخل الخلايا 2%

الاستقلاب

وفي هذه α reductase في العديد من الأنسجة المستهدفة، يتحول هرمون التستوستيرون إلى ديهيدروتستوستيرون بواسطة إنزيم 5 الأنسجة، يكون ديهيدروتستوستيرون هو الأندروجين النشط الرئيسي. ويحدث تحويل هرمون التستوستيرون إلى استراديول بواسطة أروماتاز أيضًا في بعض الأنسجة، بما في ذلك الأنسجة الدهنية والكبد والوطاء، حيث قد يكون له أهمية في تنظيم وظيفة P450 إنزيم الغدد التناسلية.

كما هو A، يحدث المسار الرئيسي لتحلل هرمون التستوستيرون لدى البشر في الكبد، مع اختزال الرابطة المزدوجة والكيتون في الحلقة يؤدي هذا إلى إنتاج مواد غير فعالة مثل الأندروستيرون. A في الحلقة $\Delta 4$ ketone الحال في الستيرويدات الأخرى ذات تكوين والإيتيوكولانولون والتي يتم بعد ذلك ربطها وإخراجها في البول.

بكميات كبيرة في (DHEAS) وكبريتات ديهيدرو إيبي أندروستيرون، (DHEA) كما يتم إنتاج أندروستيرون، وديهيدرو إيبي أندروستيرون البشر، على الرغم من أن معظمها في الغدة الكظرية وليس في الخصيتين. وهي تساهم قليلاً في عملية النضج الطبيعية التي تدعم التغيرات البلوغية الأخرى المعتمدة على الأندروجين في الإنسان، في المقام الأول نمو شعر العانة والإبط ونضج العظام. وكما هو مذكور قد يكون لهما تأثيرات أخرى على الجهاز العصبي المركزي والأبيض وقد DHEA و DHEAS في الفصل 39، تشير بعض الدراسات إلى أن يطيلان العمر في الأرانب. وفي الرجال قد يحسنان الشعور بالرفاهية ويمنعان تصلب الشرايين. وفي تجربة سريرية خاضعة للتحكم بعض التأثيرات المفيدة (انظر الأندروجينات الكظرية، الفصل DHEA الوهمي في المرضى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية، أظهر - يتم استقلاب الأندروجينات الكظرية إلى حد كبير بنفس طريقة هرمون التستوستيرون. يمكن تحويل كل من الستيرويدات (39) المسؤول عن P450 وخاصة الأندروستيرون - بواسطة الأنسجة الطرفية إلى إسترون بكميات صغيرة جدًا (1-5%). إن إنزيم الأروماتاز هذا التحويل موجود أيضًا في الدماغ ويُعتقد أنه يلعب دورًا مهمًا في النمو.

التأثيرات الفسيولوجية

مسؤولاً عن العديد من التغيرات التي α dihydrotestosterone في الذكور العاديين، يكون هرمون التستوستيرون أو مستقلبه النشط 5 تحدث في سن البلوغ. بالإضافة إلى خصائص الأندروجينات المعززة للنمو على أنسجة الجسم، فإن هذه الهرمونات مسؤولة عن نمو القضيب والصفن. تشمل التغيرات في الجلد ظهور شعر العانة والإبط واللحية. تصبح الغدد الدهنية أكثر نشاطًا، ويميل الجلد إلى أن يصبح أكثر سمكًا وزيتيًا. ينمو الحنجرة وتصبح الحبال الصوتية أكثر سمكًا، مما يؤدي إلى صوت منخفض النبرة. يتم تحفيز نمو الهيكل العظمي وتسريع إغلاق المشاش. تشمل التأثيرات الأخرى نمو البروستاتا والحوصلات المنوية، وتغميق الجلد، وزيادة الدورة الدموية في الجلد. تلعب الأندروجينات دورًا مهمًا في تحفيز والحفاظ على الوظيفة الجنسية عند الرجال. تزيد الأندروجينات من كتلة الجسم الهزيلة وتحفز نمو شعر الجسم وإفراز الدهون. تشمل التأثيرات الأيضية انخفاض ارتباط الهرمونات والبروتينات الحاملة الأخرى وزيادة الهابتوجلوين، وحمض السيليك. كما أنها تحفز إفراز α 1 antitrypsin تخليق عوامل التخثر في الكبد، والليبيز ثلاثي الجليسيريد، وإريثروبويتين الكلوي وتقلل مستويات البروتين الدهني عالي الكثافة.

المنشطات الاصطناعية ذات التأثير الأندروجيني والابتنائي

، يتم امتصاص هرمون التستوستيرون بسرعة عند تناوله عن طريق الفم. ومع ذلك، فإنه يتحول إلى حد كبير إلى مستقلبات غير نشطة ولا يتوفر سوى حوالي سدس الجرعة المعطاة في شكل نشط. يمكن إعطاء هرمون التستوستيرون عن طريق الحقن، ولكن لديه وقت امتصاص أطول ونشاط أكبر في أشكال إستر البرويونات أو الإينانات أو الأونديكانوات أو السيبونات. يتم تحليل هذه المشتقات لإطلاق هرمون التستوستيرون الحر في موقع الحقن. مشتقات التستوستيرون المؤكدة عند الموضع 17، على سبيل المثال، ميثيل تستوستيرون وفلوكسي ميسترون، تكون نشطة عند إعطائها عن طريق الفم.

وقد استُخدم التستوستيرون ومشتقاته لتأثيراته الابتنائية وكذلك في علاج نقص التستوستيرون. ورغم أنه يمكن عزل التستوستيرون وغيره من المنشطات النشطة المعروفة في صورة نقية وقياسها بالوزن، فإن الاختبارات البيولوجية لا تزال تستخدم في التحقيق في المركبات الجديدة. وفي بعض هذه الدراسات التي أجريت على الحيوانات، قد تنفصل التأثيرات الابتنائية للمركب كما تم قياسها من خلال التأثيرات الغذائية على العضلات أو تقليل إفراز النيتروجين عن التأثيرات الأندروجينية الأخرى. وقد أدى هذا إلى تسويق مركبات يزعم أنها ذات نشاط ابتنائي مرتبط بتأثيرات أندروجينية ضعيفة فقط. ومن المؤسف أن هذا الانفصال أقل وضوحًا في البشر منه في الحيوانات المستخدمة للاختبار (الجدول 40-5)، وكلها من الأندروجينات القوية.

الجدول 40-5

الأندروجينات: المستحضرات المتوفرة والنشاط الأندروجيني والابتنائي النسبي في الحيوانات

Drug	Androgenic:Anabolic Activity
Testosterone	1:1
Testosterone cypionate	1:1
Testosterone enanthate	1:1
Methyltestosterone	1:1
Fluoxymesterone	1:2
Oxymetholone	1:3
Oxandrolone	1:3-1:13
Nandrolone decanoate	1:2.5-1:4

التأثيرات الدوائية

A. آلية العمل

مثل غيره من الستيرويدات، يعمل هرمون التستوستيرون داخل الخلايا المستهدفة. ففي الجلد والبروستاتا والحوبيصلات المنوية وفي هذه الأنسجة، يكون الديهيدروتستوستيرون هو 5α reductase بواسطة 5α dihydrotestosterone والبريخ، يتحول إلى 5 الأندروجين السائد. ويختلف توزيع هذا الإنزيم في الجنين وله آثار مهمة على النمو.

يرتبط هرمون التستوستيرون وهرمون ثنائي هيدروتستوستيرون بمستقبلات الأندروجين داخل الخلايا، مما يؤدي إلى بدء سلسلة من الأحداث المشابهة لتلك الموصوفة أعلاه للإسترايول والبروجيستيرون، مما يؤدي إلى نمو وتمايز وتخليق مجموعة متنوعة من الإنزيمات والبروتينات الوظيفية الأخرى.

B. التأثيرات

في الذكور عند البلوغ، تسبب الأندروجينات تطور الخصائص الجنسية الثانوية (انظر أعلاه). في الذكور البالغين، تعمل جرعات كبيرة من هرمون التستوستيرون - عند إعطائه بمفرده - أو مشتقاته على قمع إفراز الجونادوترويين وتؤدي إلى بعض ضمور الأنسجة الخلالية وأنابيب الخصيتين. نظرًا لأن جرعات كبيرة إلى حد ما من الأندروجينات مطلوبة لقمع إفراز الجونادوترويين، فقد افترض أن هرمون

الإنهيبيين، بالاشتراك مع الأندروجينات، مسؤول عن التحكم في الإفراز عن طريق التغذية الراجعة. في النساء، تكون الأندروجينات قادرة على إنتاج تغييرات مماثلة لتلك التي لوحظت في الذكور قبل البلوغ. وتشمل هذه نمو شعر الوجه والجسم، وخشونة الصوت، وتضخم البظر، والصلع الجبهي، والعضلات البارزة. تحفز الأندروجينات الطبيعية إنتاج كريات الدم الحمراء.

يؤدي تناول الأندروجينات إلى تقليل إفراز النيتروجين في البول، مما يشير إلى زيادة تخليق البروتين أو انخفاض تحلل البروتين داخل الجسم. يكون هذا التأثير أكثر وضوحًا لدى النساء والأطفال مقارنة بالرجال العاديين.

الاستخدامات السريرية

أ. العلاج التعويضي للأندروجين عند الرجال

تُستخدم الأندروجينات لاستبدال أو زيادة إفراز الأندروجينات الذاتية لدى الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية (الجدول 40-6) وحتى في وجود قصور الغدة النخامية، تُستخدم الأندروجينات بدلاً من الجونادوتروبيونات إلا عندما يكون من الضروري تحقيق تكوين الحيوانات المنوية بشكل طبيعي. وفي المرضى المصابين بقصور الغدة النخامية، لا تُضاف الأندروجينات إلى نظام العلاج حتى سن البلوغ، حيث يتم البدء في ذلك الوقت بجرعات متزايدة تدريجيًا لتحقيق طفرة النمو وتطور الخصائص الجنسية الثانوية. وفي هؤلاء المرضى، يجب البدء في العلاج بعوامل طويلة المفعول مثل إينانثات التستوستيرون أو سيبيونات بجرعات 50 مجم في العضل في البداية كل 4 أسابيع، ثم كل 3 أسابيع، وأخيرًا كل أسبوعين، مع حدوث كل تغيير على فترات 3 أشهر. ثم تضاعف الجرعة إلى 100 مجم كل أسبوعين حتى اكتمال النضوج. وأخيرًا، يتم تغييرها إلى جرعة الاستبدال للبالغين 200 مجم على فترات أسبوعين.

الجدول 40-6

مستحضرات الأندروجين للعلاج التعويضي

Drug	Route of Administration	Dosage
Methyltestosterone	Oral	25–50 mg/d
	Sublingual (buccal)	5–10 mg/d
Fluoxymesterone	Oral	2–10 mg/d
Testosterone enanthate	Intramuscular	See text
Testosterone cypionate	Intramuscular	See text
Testosterone	Transdermal	2.5–10 mg/d
	Topical gel (1%)	5–10 g/d

على الرغم من قوة تأثير بروبيونات التستوستيرون، إلا أن مدة تأثيرها قصيرة ولا يمكن استخدامها على المدى الطويل. يمكن إعطاء أونديكانويت التستوستيرون عن طريق الفم، بإعطاء كميات كبيرة من الستيرويد مرتين يوميًا (على سبيل المثال، 40 مجم/يوم)؛ ومع ذلك، لا ينصح بذلك لأن إعطاء التستوستيرون عن طريق الفم يرتبط بأورام الكبد. يمكن أيضًا إعطاء التستوستيرون عبر الجلد؛ تتوفر لاصقات أو جل الجلد لتطبيقه على كيس الصفن أو مناطق الجلد الأخرى. عادة ما تكون هناك حاجة إلى تطبيقين يوميًا للعلاج البديل. يتم دراسة الحبيبات المزروعة والمستحضرات الأخرى ذات المفعول الأطول. قد يتطلب تطور كثرة الكريات الحمر أو ارتفاع ضغط الدم بعض التخفيض في الجرعة.

B. اضطرابات أمراض النساء

تُستخدم الأندروجينات أحيانًا في علاج بعض الاضطرابات النسائية، ولكن التأثيرات غير المرغوبة على النساء كبيرة لدرجة أنه يجب استخدامها بحذر شديد. وقد استُخدمت الأندروجينات لتقليل احتقان الثدي أثناء فترة ما بعد الولادة، عادةً بالاشتراك مع هرمون الاستروجين. ويُستخدم الأندروجين الضعيف دانايزول في علاج بطانة الرحم (انظر أعلاه).

يتم إعطاء الأندروجينات أحيانًا بالاشتراك مع الإستروجينات كعلاج بديل في فترة ما بعد انقطاع الطمث في محاولة للقضاء على النزيف الرحمي الذي قد يحدث عند استخدام الإستروجينات فقط وتعزيز الرغبة الجنسية. وقد تم استخدامها في العلاج الكيميائي لأورام الثدي لدى النساء قبل انقطاع الطمث.

C. استخدام كعوامل بناء البروتين

لقد تم استخدام الأندروجينات والمنشطات الابتنائية جنبًا إلى جنب مع التدابير الغذائية والتمارين الرياضية في محاولة لعكس فقدان البروتين بعد الصدمات أو الجراحة أو التثبيت لفترات طويلة وفي المرضى الذين يعانون من أمراض منهكة. الأدلة التي تدعم هذا الاستخدام للأندروجينات ضعيفة باستثناء عندما يكون هناك قصور في الغدد التناسلية أيضًا.

D. فقر الدم

في الماضي، كانت جرعات كبيرة من الأندروجينات تُستخدم في علاج فقر الدم المقاوم للعلاج مثل فقر الدم اللاتنسجي، وفقر الدم فانكوني، وفقر الدم المنجلي، والتليف النقوي، وفقر الدم الانحلالي. وقد حل الإريثروبويتين المؤتلف محل الأندروجينات إلى حد كبير. لهذا الغرض.

E. هشاشة العظام

لقد تم استخدام الأندروجينات والعوامل الابتنائية في علاج هشاشة العظام، إما بمفردها أو بالاشتراك مع الإستروجينات. وباستثناء العلاج البديل في قصور الغدد التناسلية، فقد حلت البايفوسفونات إلى حد كبير محل استخدام الأندروجينات لهذا الغرض.

F. استخدم كمحفز للنمو

وقد استخدمت هذه العوامل لتحفيز النمو لدى الأولاد الذين يعانون من تأخر البلوغ. وإذا استخدمت هذه الأدوية بحذر، فمن المحتمل أن يصل هؤلاء الأطفال إلى طولهم المتوقع عند البلوغ. وإذا كان العلاج قويًا للغاية، فقد ينمو المريض بسرعة في البداية ولكنه لن يصل إلى طوله النهائي المتوقع بالكامل لأن إغلاق المشاش يتسارع. ومن الصعب التحكم في هذا النوع من العلاج بشكل كافٍ حتى مع الفحص بالأشعة السينية المتكررة للمشاش، حيث قد يستمر تأثير الهرمونات على مراكز المشاش لعدة أشهر بعد التوقف عن العلاج.

G. إساءة استخدام المنشطات الابتنائية والأندروجينات في الرياضة

لقد حظي استخدام الرياضيين للمنشطات الابتنائية باهتمام عالمي. ويعتقد العديد من الرياضيين ومدربيهم أن المنشطات الابتنائية. بجرعات أكبر من الإنتاج الفسيولوجي اليومي الطبيعي بما يتراوح بين 10 إلى 200 مرة. تزيد من القوة والعدوانية، وبالتالي تحسن الأداء التنافسي.

ولم تثبت مثل هذه التأثيرات بشكل قاطع إلا لدى النساء. وعلاوة على ذلك، فإن الآثار الضارة لهذه العقاقير تجعل استخدامها غير مستحسن بشكل واضح. ونتيجة لهذا، طورت معظم المنظمات الرياضية اختبارات شديدة الحساسية، وأجرت اختبارات عشوائية. وفرضت عقوبات صارمة في حالة اكتشاف العقاقير.

H. الرجال المتقدمون في السن

ينخفض إنتاج الأندروجين مع تقدم العمر عند الرجال وقد يساهم في انخفاض كتلة العضلات والقوة والرغبة الجنسية. تنخفض مستويات هرمون التستوستيرون تدريجيًا مع تقدم العمر بعد أن تصل إلى ذروتها في العقد الثاني والثالث من العمر، وتؤثر العوامل الوراثية والسمنة والحالات المرضية المصاحبة لها، وبشكل عام، التدهور التدريجي المرتبط بالعمر لما يسمى "الأمراض غير المعدية المزمنة"، على مسار الانخفاض المرتبط بالعمر في مستويات هرمون التستوستيرون. يعاني حوالي 10% من الرجال في منتصف العمر وكبار السن من انخفاض إجمالي هرمون التستوستيرون الصائم في الصباح (>250 نانوغرام / ديسيلتر). عادة ما يكون لدى هؤلاء الرجال مستوى هرمون ملوتن منخفض أو غير طبيعي بشكل مناسب، أي قصور الغدد التناسلية الثانوي، بينما يعاني جزء أصغر من هرمون ملوتن مرتفع، أي قصور الغدد التناسلية الأولي. عادة ما يرتبط قصور الغدد التناسلية الثانوي المرتبط بالعمر بوجود أمراض غير معدية مزمنة، في حين يرتبط قصور الغدد التناسلية الأولي بشكل أساسي بالعمر.

إن أغلب وصفات التستوستيرون اليوم مخصصة للرجال في منتصف العمر وكبار السن، على الرغم من أن التستوستيرون لم تتم لعلاج انخفاض مستويات التستوستيرون المرتبط بالعمر. وبينما يناقش (FDA) الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية الخبراء ما إذا كان الرجال الأكبر سنًا الذين يعانون من نقص التستوستيرون قد يستفيدون بالفعل من علاج التستوستيرون، فقد قدمت العديد من التجارب العشوائية التي أجريت مؤخرًا معلومات مهمة حول فعالية وسلامة علاج التستوستيرون على المدى القصير لدى الرجال الأكبر سنًا. وتُظهر الدراسات التي أجريت على استبدال الأندروجين لدى الذكور المسنين الذين يعانون من انخفاض مستويات التستوستيرون زيادة في كتلة الجسم الهزيلة والهيمااتوكريت وانخفاض في معدل دوران العظام. وقد يتحسن الشعور بالرفاهية، كما تم الإبلاغ عن زيادة الطاقة وقوة العضلات. وحتى الآن، لا يبدو أن هناك ارتباطاً بين هذا العلاج وزيادة تشخيص سرطان البروستاتا. ومع ذلك، من المهم أن نوصي بمناقشة إيجابيات وسلبيات قرار الرجل المسن بتلقي علاج التستوستيرون مع طبيب خبير، ويجب أخذ خطر الإصابة بسرطان البروستاتا في الاعتبار، ويجب إجراء مراقبة دقيقة للمريض.

الآثار السلبية

إن التأثيرات الضارة لهذه المركبات ترجع إلى حد كبير إلى تأثيراتها الذكورية، وهي أكثر وضوحًا لدى النساء والأطفال قبل سن البلوغ. فعند النساء، يرتبط تناول أكثر من 200-300 ملغ من هرمون التستوستيرون شهريًا عادةً بظهور الشعر الزائد، وحب الشباب، وانقطاع الطمث، وتضخم البظر، وخشونة الصوت. وقد تحدث هذه التأثيرات حتى بجرعات أصغر لدى بعض النساء. تمارس بعض الستيرويدات الأندروجينية نشاطًا بروجستيرونيًا، مما يؤدي إلى نزيف بطانة الرحم عند التوقف عن تناولها. كما تعمل هذه الهرمونات على تغيير الدهون في المصل وقد تزيد من قابلية الإصابة بأمراض تصلب الشرايين لدى النساء.

لا ينبغي استخدام الأندروجينات في الأطفال إلا في ظل ظروف غير عادية. تشير الدراسات الحديثة التي أجريت على الحيوانات إلى أن إعطاء الأندروجينات في وقت مبكر من الحياة قد يكون له تأثيرات عميقة على نضوج مراكز الجهاز العصبي المركزي التي تحكم التطور الجنسي، وخاصة في الإناث. قد يؤدي إعطاء هذه الأدوية للنساء الحوامل إلى ذكورة أو نقص ذكورة الأعضاء التناسلية الخارجية في الإناث.

والجنين الذكر على التوالي. وعلى الرغم من أن التأثيرات المذكورة أعلاه قد تكون أقل وضوحًا مع العوامل الابتنائية، إلا أنها تحدث

احتباس الصوديوم والوذمة ليسا شائعين ولكن يجب مراقبتهما بعناية عند المرضى الذين يعانون من أمراض القلب والكلى

إن أغلب الأندروجينات الاصطناعية والعوامل الابتنائية عبارة عن ستيرويدات بديلة من 17 ألكيل. وكثيراً ما يرتبط تناول الأدوية التي تحتوي على هذا التركيب بظهور خلل في وظائف الكبد. وعادة ما يحدث خلل وظائف الكبد في وقت مبكر من مسار العلاج، وتتناسب درجته مع الجرعة. وقد ترتفع مستويات البيليروبين حتى يظهر اليرقان السريري. واليرقان الصفراوي قابل للعكس عند وقف العلاج، ولا تحدث تغييرات دائمة. وقد يحدث تضخم البروستاتا لدى الذكور الأكبر سناً، مما يسبب احتباس البول

قد يؤدي العلاج التعويضي عند الرجال إلى ظهور حب الشباب وانقطاع النفس أثناء النوم وزيادة كريات الدم الحمراء وتضخم الثدي، وانعدام الحيوانات المنوية. كما تؤدي الجرعات العالية من الأندروجينات إلى انعدام الحيوانات المنوية وانخفاض حجم الخصيتين وقد يستغرق التعافي من كليهما عدة أشهر بعد توقف العلاج. كما يمكن للأندروجينات المؤلمة بجرعات عالية أن تؤدي إلى تضخم الكبد والركود الصفراوي وفشل الكبد. كما أنها تخفض مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة في البلازما وقد تزيد من مستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة. كما تم الإبلاغ عن أورام غدية وسرطانات في الكبد. وتشمل التأثيرات السلوكية الاعتماد النفسي وزيادة العدوانية والأعراض الذهانية

موانع الاستعمال والتحذيرات

يُمنع استخدام الستيرويدات الأندروجينية لدى النساء الحوامل أو النساء اللاتي قد يحملن أثناء فترة العلاج

لا ينبغي إعطاء الأندروجينات للمرضى الذكور المصابين بسرطان البروستاتا أو الثدي. وحتى يتسنى لنا معرفة المزيد عن تأثيرات هذه الهرمونات على الجهاز العصبي المركزي لدى الأطفال الناميين، فيجب تجنبها لدى الرضع والأطفال الصغار

يجب توخي الحذر بشكل خاص عند إعطاء هذه الأدوية للأطفال لإحداث طفرة في النمو. في معظم المرضى، يكون استخدام هرمون النمو هو الأنسب (انظر الفصل 37)

يجب توخي الحذر عند إعطاء هذه الأدوية للمرضى الذين يعانون من أمراض الكلى أو القلب والذين لديهم استعداد للإصابة بالوذمة. إذا حدث احتباس للصوديوم والماء، فسوف يستجيبون للعلاج بمدرات البول

يرتبط العلاج بميثيل تستوستيرون بزيادة نسبة الكرياتينين في البول، ولكن أهمية هذا الاكتشاف غير معروفة

تنبيه: تم الإبلاغ عن عدة حالات من سرطان الخلايا الكبدية لدى المرضى المصابين بفقر الدم اللاتنسجي الذين عولجوا بالعلاج الابتنائي للأندروجين. يجب استخدام إريثروبويتين وعوامل تحفيز المستعمرات (انظر الفصل 33) بدلاً من ذلك

ANDROGEN SUPPRESSION & ANTIANDROGENS

تثبيط الأندروجين

وعلى النقيض من عدم وجود مؤشرات قوية لاستخدام مكملات الأندروجين (باستثناء حالة قصور الغدد التناسلية)، فإن استخدام مثبطات تخليق الأندروجين ومضادات الأندروجين له العديد من التطبيقات الموثقة جيدًا. غالبًا ما يتطلب علاج سرطان البروستاتا المتقدم استئصال الخصية أو جرعات كبيرة من الإستروجين لتقليل الأندروجين الداخلي المتاحة. إن التأثيرات النفسية للأولى والتثدي مثل جوسريلين ونافاريلين، GnRH الناتج عن الثاني تجعل هذه الأساليب غير مرغوب فيها. وكما هو موضح في الفصل 37، فإن نظائر وبوسريلين وأسيئات ليوبروليد، تنتج قمعًا فعالاً للغدد التناسلية عندما تكون مستويات الدم مستمرة بدلاً من النبض (انظر الفصل 37 والشكل 6-40).

الشكل 6-40

؛ (2) التحفيز GnRH التحكم في إفراز الأندروجين ونشاطه وبعض مواقع عمل مضادات الأندروجين: (1) التثبيط التنافسي لمستقبلات (-، الإدارة المستمرة)؛ (3) انخفاض تخليق هرمون GnRH (+، الإدارة النبضية) أو التثبيط عن طريق إزالة حساسية مستقبلات ؛ (5) المنافسة على الارتباط α reductase التستوستيرون في الخصية؛ (4) انخفاض تخليق ديهيدروتستوستيرون عن طريق تثبيط 5 بمستقبلات الأندروجين في السيتوزول.

مضادات الأندروجين

وقد أدت الفائدة المحتملة لمضادات الأندروجين في علاج المرضى الذين ينتجون كميات زائدة من هرمون التستوستيرون إلى البحث عن أدوية فعالة يمكن استخدامها لهذا الغرض. وقد لاقت العديد من الأساليب لحل المشكلة، وخاصة تثبيط التخليق وتثبيط المستقبلات، بعض النجاح.

مثبطات تخليق الستيرويد

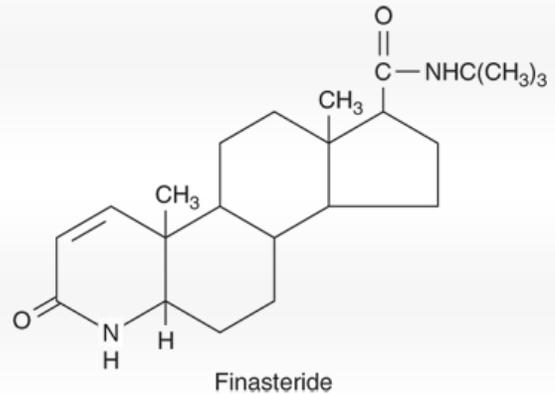
، إن عقار الكيتوكونازول، الذي يستخدم في المقام الأول في علاج الأمراض الفطرية، هو مثبط لتخليق الستيرويدات الكظرية والتناسلي كما هو موضح في الفصل 39. وهو لا يؤثر على إنزيم أروماتيز المبيض، ولكنه يقلل من نشاط إنزيم أروماتيز المشيمة البشرية. وهو يحل محل الإسترايول والديهيدروتستوستيرون من بروتين ربط الهرمونات الجنسية في المختبر ويزيد من نسبة الإسترايول التستوستيرون في البلازما في الجسم الحي من خلال آلية مختلفة. ومع ذلك، لا يبدو أنه مفيد سريريًا في النساء اللاتي يعانين من ارتفاع مستويات الأندروجين بسبب السمية المرتبطة بالاستخدام المطول للجرعة المطلوبة من 400-800 مجم/يوم. كما تم استخدام العقار تجريبيًا لعلاج سرطان البروستاتا، ولكن النتائج لم تكن مشجعة. غالبًا ما يصاب الرجال الذين عولجوا بالكيتوكونازول بتضخم الثدي القابل للعكس أثناء العلاج؛ وقد يكون هذا بسبب الزيادة الواضحة في نسبة الإسترايول: التستوستيرون.

تثبيط تحويل المواد الأولية للستيرويد إلى الأندروجينات

تم تطوير العديد من المركبات التي تمنع هيدروكسيل البروجسترون أو البريجنينولون 17، وبالتالي منع عمل إنزيم تقسيم السلسلة الجانبية والتحول الإضافي لهذه السلائف الستيرويدية إلى أندروجينات نشطة. تم اختبار عدد قليل من هذه المركبات سريريًا ولكنها كانت سامة جدًا للاستخدام لفترة طويلة. كما هو موضح في الفصل 39، تمت الموافقة على استخدام أبيتيراترون، وهو مثبط أحدث لـ هيدروكسيلاز، في سرطان البروستاتا النقيلي 17 α .

نظرًا لأن ثنائي هيدروتستوستيرون - وليس التستوستيرون - يبدو أنه الأندروجين الأساسي في البروستاتا، فإن تأثيرات الأندروجين في هذا الهرمون والهرمونات المماثلة

(انظر الشكل 40-6). فيناسترايد، وهو α reductase يمكن تقليل الأنسجة المعتمدة على ثنائي هيدروتستوستيرون بواسطة مثبط 5 مثبط شبيه بالستيرويد لهذا الإنزيم، نشط عن طريق الفم ويسبب انخفاضًا في مستويات ثنائي هيدروتستوستيرون يبدأ في غضون 8 ساعات بعد تناوله ويستمر لمدة 24 ساعة تقريبًا. يبلغ عمر النصف حوالي 8 ساعات (أطول في الأفراد المسنين). يتم استقلاب حوالي من الجرعة؛ يتم إفراز أكثر من النصف في البراز. تم الإبلاغ عن أن فيناسترايد فعال بشكل معتدل في تقليل حجم البروستاتا 40-50٪ لدى الرجال المصابين بتضخم البروستاتا الحميد وتمت الموافقة عليه لهذا الاستخدام في الولايات المتحدة. الجرعة هي 5 ملغ / يوم دوتاستيرايد هو مشتق ستيرويد نشط عن طريق الفم مشابه له بداية بطيئة للعمل ونصف عمر أطول بكثير من فيناسترايد. تمت الموافقة عليه لعلاج تضخم البروستاتا الحميد بجرعة 05 ملغ يوميًا. لا تتم الموافقة على استخدام هذه الأدوية لدى النساء أو الأطفال، على الرغم من استخدام فيناسترايد بنجاح في علاج فرط الشعر لدى النساء، كما تمت الموافقة عليه لعلاج الصلع المبكر لدى الرجال (1 مجم/يوم). وتشمل السمية انخفاض الرغبة الجنسية وضعف الانتصاب والقذف. وأشارت دراسة حديثة إلى أنه قد يزيد من خطر الإصابة بمرض α reductase مقارنة بالعوامل المضادة للمسكارين (تامسولوسين)، فإن استخدام مثبطات 5 السكري من النوع 2



مثبطات المستقبلات

فلوتاميد، وهو أنيليد بديل، هو مضاد قوي للأندروجين تم استخدامه في علاج سرطان البروستاتا. ورغم أنه ليس من الستيرويدات فإنه يتصرف مثل خصم تنافسي لمستقبلات الأندروجين. ويتم استقلابه بسرعة في البشر. وكثيراً ما يسبب تضخم الثدي الخفيف (ربما عن طريق زيادة إنتاج هرمون الاستروجين في الخصيتين) ويسبب أحياناً سمية كبدية خفيفة قابلة للعكس. ويؤدي تناول هذا المركب إلى بعض التحسن لدى معظم المرضى المصابين بسرطان البروستاتا الذين لم يتلقوا علاجاً هرمونياً سابقاً. وتشير الدراسات الأولية إلى أن فلوتاميد مفيد أيضاً في إدارة تأثير الأندروجين الزائد لدى النساء.

بيكالوتاميد، ونيلوتاميد، وإينزالتاميد هي مضادات أندروجين قوية فعالة عن طريق الفم يمكن إعطاؤها كجرعة يومية واحدة وتستخدم في المرضى المصابين بسرطان البروستاتا النقيلي. تشير الدراسات التي أجريت على مرضى سرطان البروستاتا إلى أن هذه وقد يكون له آثار جانبية أقل في الجهاز GnRH العوامل جيدة التحمل. يوصى باستخدام بيكالوتاميد (لتقليل اشتعال الورم) مع نظير الهضمي من الفلوتاميد. هناك حاجة إلى جرعة تتراوح بين 150 و200 مجم / يوم (عند استخدامه بمفرده) لتقليل مستويات مستضد قد تكون جرعة 50 مجم / يوم، GnRH البروستاتا النوعي إلى تلك التي يتم تحقيقها عن طريق الإخصاء، ولكن عند استخدامه مع نظير كافية. يتم إعطاء نيلوتاميد بجرعة 300 مجم / يوم لمدة 30 يوماً تليها جرعة 150 مجم / يوم. جرعة إنزالوتاميد هي 160 مجم / يوم عن طريق الفم.

السيروترون وأسيتات السيروترون من مضادات الأندروجين الفعالة التي تمنع عمل الأندروجينات في العضو المستهدف. يتمتع مما يؤدي إلى تأثير مضاد للأندروجين أكثر فعالية، FSH و LH الشكل الأسياتي بتأثير بروجستروني ملحوظ يثبط تعزيز ردود الفعل من تم استخدام هذه المركبات في النساء لعلاج فرط الشعر وفي الرجال لتقليل الرغبة الجنسية المفرطة ويتم دراستها في حالات أخرى حيث يكون تقليل التأثيرات الأندروجينية مفيداً. يستخدم أسيتات السيروترون بجرعة 2 ملغ / يوم يتم إعطاؤها في وقت واحد مع هرمون الاستروجين في علاج فرط الشعر عند النساء، ويعمل أيضاً كحبيب منع الحمل؛ له وضع عقار يتييم في الولايات المتحدة.

كما يتنافس سيبرونولاكتون، وهو مثبط تنافسي للألدوستيرون (انظر الفصل 15)، مع ديهيدروتستوستيرون على مستقبلات هيدروكسيلاز، مما يخفض مستويات التستوستيرون والأندروستيرون في α الأندروجين في الأنسجة المستهدفة. كما يقلل من نشاط 17 البلازما. ويستخدم بجرعات تتراوح بين 50 و200 مجم/يوم في علاج فرط الشعر عند النساء ويبدو أنه فعال مثل فيناسترايد أو فلوتاميد أو سيروترون في هذه الحالة.

CHEMICAL CONTRACEPTION IN MEN

على الرغم من إجراء العديد من الدراسات، لم يتم العثور حتى الآن على وسيلة فعالة وغير سامة لمنع الحمل عن طريق الفم للرجال على سبيل المثال، تسبب الأندروجينات المختلفة، بما في ذلك التستوستيرون وإينونثات التستوستيرون، بجرعة 400 ملغ شهرياً، في حدوث انعدام الحيوانات المنوية لدى أقل من نصف الرجال الذين عولجوا. كما تم مواجهة آثار جانبية طفيفة، بما في ذلك تضخم الثدي وحب الشباب. كان التستوستيرون مع الدانازول جيد التحمل ولكنه لم يكن أكثر فعالية من التستوستيرون وحده. لم يكن الأندروجينات مع البروجستين مثل أسيتات ميدروكسي بروجسترون أكثر فعالية. ومع ذلك، تشير الدراسات الأولية إلى أن الإعطاء

العضلي لـ 100 ملغ من إينانثات التستوستيرون أسبوعيًا مع 500 ملغ من الليفونورجيستريل يوميًا عن طريق الفم يمكن أن يؤدي إلى انعدام الحيوانات المنوية لدى 94% من الرجال. حمض الريتينويك مهم في نضوج الحيوانات المنوية، وتحتوي الخصية على شكل فريد من إنزيم كحول ديهيدروجينيز الذي يحول الريتينول إلى حمض الريتينويك، ولكن لم يتم العثور على مثبط غير سام لهذا الإنزيم حتى الآن.

كما أن أسيتات السيروترون، وهو بروجستين قوي للغاية ومضاد للأندروجين، يؤدي أيضًا إلى قلة الحيوانات المنوية؛ ومع ذلك، فهو لا يسبب وسائل منع الحمل الموثوقة.

باهتمام متزايد. وقد تبين أن استخدام GnRH في الوقت الحاضر، تحظى هرمونات الغدة النخامية. ونظائرها القوية المضادة لهرمون بالاشتراك مع هرمون التستوستيرون يؤدي إلى انعدام الحيوانات المنوية بشكل قابل للعكس في الرئيسيات غير GnRH مثبطات البشرية.

جوسيبول

لقد أجريت تجارب موسعة على هذا المشتق من بذور القطن في الصين. هذا المركب يدمر عناصر الظهارة المنوية ولكنه لا يغير بشكل كبير الوظيفة الغدية للخصية.

في الدراسات الصينية، تم علاج أعداد كبيرة من الرجال بجرعة 20 ملغ/يوم من الجوسيبول أو حمض الجوسيبول الأستيتيك لمدة شهرين، تليها جرعة صيانة 60 ملغ/أسبوع. في هذا النظام، طور 99% من الرجال عدد الحيوانات المنوية أقل من 4 ملايين/مل. تشير البيانات الأولية إلى أن التعافي (عودة عدد الحيوانات المنوية الطبيعي) بعد التوقف عن تناول الجوسيبول من المرجح أن يحدث لدى الرجال الذين لا ينخفض عددهم إلى مستويات منخفضة للغاية وعندما لا يستمر العلاج لأكثر من عامين. نقص بوتاسيوم الدم هو التأثير الضار الرئيسي وقد يؤدي إلى شلل مؤقت. بسبب انخفاض الفعالية والسمية الكبيرة، تم التخلي عن الجوسيبول كوسيلة لمنع الحمل للرجال.



PREPARATIONS AVAILABLE*

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
ESTROGENS	
Conjugated estrogens (equine)	Premarin
Diethylstilbestrol†	Generic, DES, Stilphostrol
Esterified estrogens	Cenestin, Enjuvia, Menest
Estradiol	Generic, Estrace, others
Estradiol cypionate in oil	Depo-Estradiol, others
Estradiol transdermal	Generic, Estraderm, Estrasorb, Estrogel, others
Estradiol valerate in oil	Generic, Delestrogen
Estropipate	Generic, Ogen
PROGESTINS	
Levonorgestrel	Generic, Plan B, others
Medroxyprogesterone acetate	Generic, Provera
Megestrol acetate	Generic, Megace
Norethindrone acetate	Generic, Aygestin
Progesterone	Generic, Prometrium, others
ANDROGENS & ANABOLIC STEROIDS	
Fluoxymesterone	Androxy
Methyltestosterone	Android, others
Nandrolone decanoate	Generic, Deca Durabolin, others
Oxandrolone	Generic, Oxandrin
Oxymetholone	Androl-50
Testosterone	Generic

1977

1977

Testosterone cypionate in oil	Generic, Depo-testosterone
Testosterone enanthate in oil	Generic, Delatestryl
Testosterone transdermal system	Androderm, AndroGel
Testosterone pellets	Testopel
ANTAGONISTS & INHIBITORS	
(See also Chapter 37)	
Abiraterone	Zytiga
Anastrozole	Generic, Arimidex
Bazedoxifene (in combination with conjugated equine estrogens)	Duavee
Bicalutamide	Generic, Casodex
Clomiphene	Generic, Clomid, Serophene, Milophene
Danazol	Generic, Danocrine
Dutasteride	Avodart
Enzalutamide	Xtandi
Exemestane	Generic, Aromasin
Finasteride	Generic, Propecia, Proscar
Flutamide	Generic, Eulexin
Fulvestrant	Faslodex
Letrozole	Generic, Femara
Mifepristone	Mifeprex, Korlym
Nilutamide	Nilandron
Raloxifene	Evista
Tamoxifen	Generic, Nolvadex
Toremifene	Fareston

*Oral contraceptives are listed in [Table 40-3](#).

†Withdrawn in the United States.

إجابة دراسة الحالة

يجب أن يُنصح المريض بالبدء في العلاج اليومي بالإستراديول عبر الجلد (100 ميكروجرام/يوم) إلى جانب البروجسترون الطبيعي عن طريق الفم (200 مجم/يوم) خلال آخر 12 يومًا من كل دورة مدتها 28 يومًا. باتباع هذا النظام، يجب أن تختفي أعراضها ويعود النزيف الرحمي الشهري الطبيعي. يجب أيضًا نصحتها بممارسة التمارين الرياضية الكافية وزيادة تناول الكالسيوم وفيتامين د كعلاج لهشاشة العظام.

REFERENCES

تحديد موقع غشاء مستقبلات هرمون الإستروجين المعتمدة على البالميتويل: التنظيم بواسطة 17 بيتا: Acconcia F et al: Mol Biol Cell 200516:231. [PubMed: 15496458]

أندرسون جي إل وآخرون لصالح لجنة توجيه مبادرة صحة المرأة: تأثيرات هرمون الإستروجين الخيلي المقترن على النساء بعد انقطاع الطمث بعد استئصال الرحم. JAMA 2004291:1701. [PubMed: 15082697]

القضايا الإنجابية ووسائل منع الحمل لدى المراهقين المصابين بأمراض مزمنة: Bacopoulou F, Greydanus DE, Chrousos GP: Eur J Contracept Reprod Health Care 201015:389. [PubMed: 21091176]

J Clin Invest 2021131:e146607. استبدال هرمون التستوستيرون لدى الرجال المسنين: منظور قائم على الأدلة يركز على المريض

الأحداث الضارة المرتبطة بإعطاء هرمون التستوستيرون. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2010؛ 363:109. Basaria S et al: [PubMed: 20592293]

Science 1989245: وهو مضاد للبروجيسترون عند المستقبل، RU 486 منع الحمل وتطبيقات سريرية أخرى ل: Baulieu EE: [PubMed: 2781282]

تأثير وظيفة الخلايا البطانية، ولكن ليس سمك الطبقة الداخلية للسبات، في وقت مبكر من انقطاع الطمث: Bechlioulis A et al: J Clin Endocrinol Metab 20101199:95. [PubMed: 20080857]

Bhupathiraju SN et al: استخدام الهرمونات الخارجية: مواعيد الحمل الفموية، والعلاج الهرموني بعد انقطاع الطمث، والنتائج. Am J Pub Health 2016;106:1631-1634. Am J Pub Health 2016;106:1631-1634. Am J Pub Health 2016;106:1631-1634.

Binkhorst L et al: زيادة التعرض للإندوكسيفين لدى النساء المعالجات بتاموكسيفين بعد تبديل مثبطات استرداد السيروتونين: الانتقائية. Clin Pharmacokin 2016;55:259-264. Clin Pharmacokin 2016;55:259-264. Clin Pharmacokin 2016;55:259-264.

Böttner M, Thelen P, Jarry H: مستقبلات الإستروجين بيتا: توزيع الأنسجة والوظيفة الفسيولوجية التي لا تزال غامضة إلى حد كبير. J Steroid Biochem Mol Biol 2014;139:245-254. J Steroid Biochem Mol Biol 2014;139:245-254. J Steroid Biochem Mol Biol 2014;139:245-254.

بوركان ر، شليسلمان ج. ج، زيمان م: المخاوف المتعلقة بالسلامة والفوائد الصحية المرتبطة بوسائل منع الحمل عن طريق الفم. المجلة الأمريكية لأمراض النساء والتوليد. 2004؛ 190(4):S5. [PubMed: 15105794]

Chlebowski RT et al: الإستروجين بالإضافة إلى البروجستين وسرطان الثدي ومعدل الوفيات بين النساء بعد انقطاع الطمث. JAMA 2010;304:1684-1692. JAMA 2010;304:1684-1692. JAMA 2010;304:1684-1692.

Chrousos GP: المنظور: الإجهاد والجنس مقابل المناعة والالتهاب. Sci Signal 2010;3:pe36. Sci Signal 2010;3:pe36. Sci Signal 2010;3:pe36.

Chrousos GP، Torpy DJ، Gold PW: التفاعلات بين المحور تحت المهاد والغدة النخامية والكظرية والجهاز التناسلي الأنثوي: الآثار السريرية. Ann Intern Med 1998;129:129-138. Ann Intern Med 1998;129:129-138. Ann Intern Med 1998;129:129-138.

Coomarasamy A et al: تجربة عشوائية للبروجيسترون لدى النساء اللاتي يعانين من حالات إجهاض متكررة. مجلة نيو إنجلاند الطبية. 2015؛ 373:2141-2148. N Engl J Med 2015;373:2141-2148. N Engl J Med 2015;373:2141-2148.

كوي جيه، شين واي، لي آر: مسارات تخليق الإستروجين والإشارات أثناء الشيخوخة: من المحيط إلى الدماغ. Trends Mol Med 2013;19:197-204. Trends Mol Med 2013;19:197-204. Trends Mol Med 2013;19:197-204.

Cuzick J et al.: SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group: Selective oestrogen receptor modifieds in prevention of breast cancer: An updated metaanalysis of individual shared data. Lancet 2013;381:1827. [PubMed: 23639488]

DiamantiKandarakis E et al: Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. Trends Endocrinol Metab 2007;18:280. [PubMed: 17692530] Finkelstein JS et al: Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. N Engl J Med 2013;369:1011. [PubMed: 24024838] Fuqua SAW,

Schiff R: Mechanisms of action of selective estrogen receptor modulators and down organizers.

UpToDate 2016; topic 762.

Geronikolou SA et al: إعادة النظر في متلازمة تكيس المبايض: نهج شبكة التفاعلات. Eur J Clin Invest. 202151؛:e13578. [PubMed: 33955010]

Gomes MPV, Deitcher SR: خطر الإصابة بمرض الانسداد الوريدي الخثاري المرتبط بوسائل منع الحمل الهرمونية والعلاج بالهرمونات البديلة: مراجعة سريرية Arch Intern Med 2004164:1965؛. [PubMed: 15477430]

Hall JM, McDonnell DP, Korach KS: التنظيم غير التآزري لبنية مستقبلات الإستروجين ووظيفتها وتجنيد المنشطات المختلفة المساعدة من خلال عناصر استجابة الإستروجين المختلفة Mol Endocrinol 200216:469؛. [PubMed: 11875105]

Harman SM et al: التأثيرات الطولية للشيخوخة على مستويات التستوستيرون الكلي والحر في المصل لدى الرجال الأصحاء: دراسة بالتيمور الطولية للشيخوخة. J Clin Endocrinol Metab 200186:724؛. [PubMed: 11158037]

Imai Y et al: مستقبلات النواة في فسيولوجيا العظام والأمراض. Physiol Rev 201393:481؛. [PubMed: 23589826]

Kalantaridou S, Chrousos GP: اضطرابات البلوغ أحادية الجين. J Clin Endocrinol Metab 200287:2481؛. [PubMed: 12050203]

فشل المبيض المبكر، وخلل وظائف بطانة الأوعية الدموية، واستبدال هرمون الإستروجين والبروجسترون: Kalantaridou S et al: Trends Endocrinol Metab 200617:101؛. [PubMed: 16515863]

ضعف وظيفة بطانة الأوعية الدموية لدى الشباب المصابات بفشل المبيض المبكر: التطبيع بالعلاج: Kalantaridou SN et al: J Clin Endocrinol Metab 200489:3907؛. [PubMed: 15292326]

كاناكا جانتينباين سي وآخرون: الإنجاب المساعد وتأثيره على النسل من الناحية العصبية. Prog Brain Res 2010182 ؛C: 161.

السكتة الدماغية الخثارية واحتشاء عضلة القلب مع وسائل منع الحمل الهرمونية. مجلة نيو إنجلاند الطبية. Lidegaard Ø et al: 2012366:2257؛. [PubMed: 22693997]

التحكم في بداية البلوغ. Curr Opin Pediatr 201628:551؛. [PubMed: 27386974]

مانسون جيه إي وآخرون: الإستروجين بالإضافة إلى البروجستين وخطر الإصابة بأمراض القلب التاجية. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2003349:523؛. [PubMed: 12904517]

مارتن كيه إيه، بارييري آر إل: العلاج الهرموني لانقطاع الطمث: الفوائد والمخاطر. UpToDate 2016.

الآليات الجزيئية التي تكمن وراء التأثيرات الدوائية لمنظمات مستقبلات الأندروجين: الآثار المترتبة: McDonnell DP, Wardell SE: Curr Opin Pharmacol 201010:620؛. [PubMed: 20926342]

الاتجاهات المستقبلية في دراسة وإدارة تضخم الغدة الكظرية الخلقي بسبب نقص 21 هيدروكسيلاز: Merke DP et al: Ann Intern Med 2002136:320؛. [PubMed: 11848730]

تأثير مسببات حساسية الأنسولين الميثفورمين والبيوجليتازون على وظيفة بطانة الأوعية الدموية لدى الشباب: Naka KK et al: Fertil Steril 201195:203؛. [PubMed: 20684955]

نيلسون إتش دي وآخرون: استخدام الأدوية لتقليل خطر الإصابة بسرطان الثدي الأولي: مراجعة منهجية لفريق عمل الخدمات الوقائية بالولايات المتحدة. آن إنترن ميد 2013؛ 158: 604 [PubMed: 23588749]

Paulmurugan R et al: المتجانسة والمتغايرة α و β التصوير الجزيئي في المختبر وفي الجسم الحي لمستقبلات الإستروجين. Mol Endocrinol 201125:2029؛. [PubMed: 22052998]

براغ جيه كيه وآخرون: تثبيط مستقبلات نيوروكينين 3 كعلاج جديد للهبات الساخنة أثناء انقطاع الطمث: تجربة عشوائية مزدوجة التعمية وخاضعة للتحكم بالدواء الوهمي من المرحلة الثانية. لانسيت 2017؛ 389: 1809 [PubMed: 28385352]

VH: Treatment of hair loss. N Engl J Med 1999;341:964. [PubMed: 10498493]

Rossouw JE et al: المخاطر والفوائد المترتبة على تناول هرمون الإستروجين بالإضافة إلى البروجستين لدى النساء الأصحاء بعد انقطاع الطمث: النتائج الرئيسية من التجربة العشوائية الخاضعة للرقابة التي أجرتها مبادرة صحة المرأة. JAMA 2002288:321؛. [PubMed: 12117397]

Scher HI et al: زيادة معدلات البقاء على قيد الحياة مع عقار إنزالوتاميد في سرطان البروستاتا بعد العلاج الكيميائي. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2012؛ 367:1187 [PubMed: 22894553]

سميث ري: مراجعة لمعدلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية في التجارب السريرية لمشروع الجراحة الوطنية للتثدي والأمعاء. سيمين أونكول 2003؛ 30(الملحق 16):4 [PubMed: 14613021]

Snyder PJ et al: تأثير استبدال هرمون التستوستيرون في الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية. J Clin Endocrinol Metab 200085:2670؛. [PubMed: 10946864]

Stegeman BH et al: موانع الحمل الفموية المركبة المختلفة وخطر الإصابة بالجلطات الوريدية: مراجعة منهجية وتحليل شبكي. مجلة الطب البريطاني 2013؛ 347:f5298. [PubMed: 24030561]

Ann Intern Med 2005142:855؛. [PubMed: 15897536]

فرقة عمل الخدمات الوقائية الأمريكية: العلاج الهرموني للوقاية من الأمراض المزمنة لدى النساء بعد انقطاع الطمث

انخفاض حساسية الأنسولين وزيادة STAI فالساماكييس جي وآخرون: أثناء الحمل، أظهرت درجة الإجهاد المرتفعة لدى الأم في اختبار هرمونات التوتر. علم النفس العصبي والغدد الصماء 2017؛ 11:84 [PubMed: 28647674]

Wehrmacher WH, Messmore H: مبادرة صحة المرأة معيبة بشكل أساسي. Gend Med 20052:4. [PubMed: 16115592]

Zandi PP et al: العلاج بالهرمونات البديلة ومعدل الإصابة بمرض الزهايمر لدى النساء الأكبر سنًا: JAMA 2002288:2123. [PubMed: 12413371] الطبعة السادسة عشر، لكتزونج، السريري والأساسي

الفصل 41: هرمونات البنكرياس والأدوية الخافضة للجلوكوز

أوميش ماشاراني؛ ليزاكرون

CASE STUDY

دراسة الحالة

حضر رجل قوقازي بدين يبلغ من العمر 66 عامًا إلى مركز أكاديمي للسكري للحصول على المشورة بشأن علاجه للسكري. تم تشخيص مرض السكري لديه قبل 10 سنوات في الاختبارات الروتينية. تم إعطاؤه الميتفورمين في البداية ولكن عندما لم يعد يحقق أهدافه في نسبة السكر في الدم، تم إيقاف الميتفورمين وبدأ العلاج بالأنسولين. كان المريض يتناول 50 وحدة من الأنسولين جلارجين ومتوسط 25 وحدة من الأنسولين أسبارت قبل الوجبات. لم يسبق له أن رأى مربيًا للسكري أو أخصائي تغذية. كان يفحص مستويات الجلوكوز لديه أربع مرات في اليوم ويدخن نصف علبة سجائر يوميًا. عند الفحص، كان وزنه 132 كجم (مؤشر كتلة الجسم 39.5) بنسبة HbA1c وضغط الدم 145/71، وكانت هناك علامات اعتلال الأعصاب الطرفية الخفيف. أظهرت الاختبارات المعملية قيمة (طبيعي >57%)، وألبومين البول 3007 مجم/جم كرياتينين (طبيعي >30)، وكرياتينين المصل 0.86 مجم/ديسيلتر، ومعدل 81% الترشيح الكبيبي المقدر <69 مل/دقيقة/1.73 متر مربع، والكوليسترول الكلي 128 مجم/ديسيلتر، والدهون الثلاثية 86 مجم/ديسيلتر، وكوليسترول البروتين الدهني مرتفع الكثافة 38 مجم/ديسيلتر، وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة 73 مجم/ديسيلتر (على أنورفاستاتين 40 مجم يوميًا). كيف تعالج هذا المريض؟

THE ENDOCRINE PANCREAS

يتألف البنكرياس الصماء لدى الإنسان البالغ من حوالي مليون جزيرة من جزر لانغرهانس منتشرة في جميع أنحاء الغدة البنكرياسية ويوجد داخل الجزر أربع خلايا على الأقل تنتج الهرمونات (الجدول 41-1). وتشمل منتجاتها الهرمونية الأنسولين، وهو الهرمون الذي الذي ينظم الشهية، وإفراغ المعدة، وإفراز الجلوكاجون، (أو الأميلين، IAAPP) يخزن ويبنى الجسم؛ وبولي بيتيد الأميلويد الجزري

والأنسولين؛ والجلوكاجون، وهو عامل فرط سكر الدم الذي يحرك مخازن الجليكوجين؛ والسوماتوستاتين، وهو مثبط عالمي للخلايا الإفرازية؛ وبيتيد البنكرياس، وهو بروتين صغير يسهل العمليات الهضمية من خلال آلية لم يتم توضيحها بعد؛ والجريلين، وهو بيتيد معروف بزيادة إفراز هرمون النمو من الغدة النخامية.

الجدول 1-41

خلايا جزر البنكرياس ومنتجاتها الإفرازية.

Cell Types ⁵⁶	Approximate Percent of Islet Mass	Secretory Products
Alpha (A) cell	20	Glucagon, proglucagon
Beta (B) cell	75	Insulin, C-peptide, proinsulin, amylin
Delta (D) cell	3–5	Somatostatin
Epsilon cell	<1	Ghrelin

⁵⁶ Within pancreatic polypeptide-rich lobules of adult islets, located only in the posterior portion of the head of the human pancreas, glucagon cells are scarce (<0.5%) and F cells make up as much as 80% of the cells.

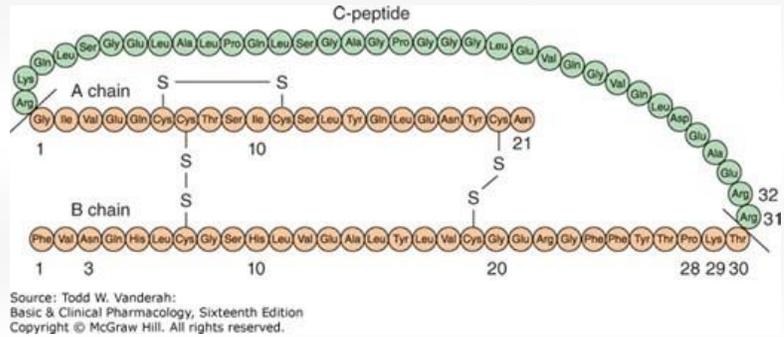
INSULIN

كيمياء

مرتبطتين (A وB) الأنسولين البشري هو بروتين صغير الوزن الجزيئي له 5808 ويحتوي على 51 حمضًا أمينيًا مرتبة في سلسلتين بجسور ثنائي الكبريتيد. هناك اختلافات بين الأنواع في الأحماض الأمينية لكلا السلسلتين. تتم معالجة البروانسولين، وهو جزيء بروتيني طويل أحادي السلسلة، داخل جهاز جولجي في خلايا بيتا وتعبئته في حبيبات، حيث يتم تحليله إلى الأنسولين وقطعة توصيل. عن طريق إزالة أربعة أحماض أمينية (الشكل 1-41) C-peptide متبقية تسمى

الشكل 1-41

يظهر الأنسولين على هيئة سلاسل الببتيد المظللة. (من الأنسولين B وA بالإضافة إلى سلاسل C الببتيد) بنية البروانسولين البشري وتعديلات الأحماض الأمينية لنظائر الأنسولين سريعة المفعول B وA تم مناقشة الاختلافات في سلاسل B وA، (باللون البرتقالي) (الأسبارت، والليسيرو، والجلوليزين) ونظائر الأنسولين طويلة المفعول (ديجلوديك، وديتيمير، وجلارجين) في النص. (تمت إعادة علم الغدد الصماء الأساسي والسري، الطبعة التاسعة. نيويورك، نيويورك: ماكجرو هيل؛ 2011)



يتم إفراز الأنسولين والسيبتيد بكميات متساوية استجابة لجمع مفرزات الأنسولين؛ كما يتم إفراز كمية صغيرة من البروانسولين غير المعالج أو المحلل جزئيًا. وعلى الرغم من أن البروانسولين قد يكون له بعض التأثير الخافض لسكر الدم الخفيف، إلا أن السيبتيد ليس له وظيفة فسيولوجية معروفة. تخزن الحبيبات الموجودة داخل خلايا بيتا الأنسولين في شكل بلورات سداسية تتكون من ذرتين من الزنك وست جزيئات من الأنسولين. يحتوي البنكرياس البشري بالكامل على ما يصل إلى 8 ملغ من الأنسولين، وهو ما يمثل حوالي وحدة بيولوجية. في الأصل، تم تعريف الوحدة على أساس النشاط الخافض لسكر الدم للأنسولين في الأرانب. مع تقنيات التنقية 200 المحسنة، يتم تعريف الوحدة حاليًا على أساس الوزن، وتحتوي معايير الأنسولين الحالية المستخدمة لأغراض التحليل على 28 وحدة لكل مليجرام.

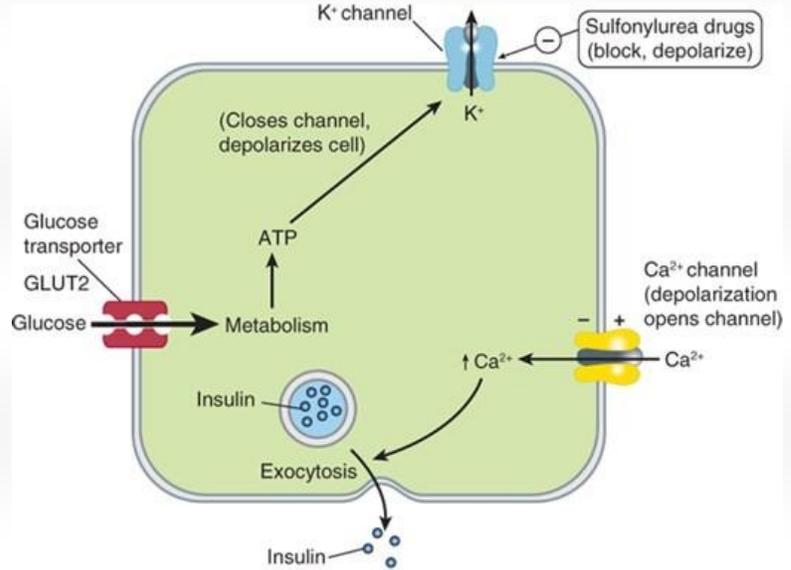
إفراز الأنسولين

يتم إطلاق الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية بمعدل أساسي منخفض وبمعدل تحفيز أعلى بكثير استجابة لمجموعة متنوعة من المحفزات، وخاصة الجلوكوز. يتم التعرف على المحفزات الأخرى مثل السكريات الأخرى (على سبيل المثال، المانوز)، والأحماض الأمينية (خاصة الأحماض الأمينية المولدة للجلوكوز، مثل الليوسين والأرجينين)، والهرمونات مثل البولي ببتيد 1 المشابه للجلوكاجون والجلوكاجون، والكوليبيستوكينين، وتركيزات عالية من، (GIP) والبولي ببتيد الأنسولينوتروبي المعتمد على الجلوكوز، (GLP1) الأحماض الدهنية، والنشاط الودي بيتا الأدرينالي. تشمل الأدوية المحفزة للسلفونيل يوريا، والميجليتينيدات، ومشتقات ديفنيل، ألانين، وإيزوبروتيرينول، وأستيل كولين. الإشارات المثبطة هي الهرمونات بما في ذلك الأنسولين نفسه، والبولي ببتيد الأميلويد الجزري. والسوماتوستاتين، واللبتين؛ النشاط الودي ألفا الأدرينالي؛ ارتفاع مستوى الجلوكوز بشكل مزمن؛ وانخفاض تركيزات الأحماض الدهنية. تشمل الأدوية المثبطة الديازوكسيد، والفينيتوين، والفينبلاستين، والكلونيدين، والفيرااباميل، والكولشييسين.

تم رسم إحدى آليات إطلاق الأنسولين المحفز في الشكل 2-41. وكما هو موضح في الشكل، يتم امتصاص الجلوكوز بواسطة الخلايا داخل الخلايا، مما يؤدي إلى إغلاق قنوات ATP يؤدي ارتفاع نسبة السكر في الدم إلى زيادة مستويات GLUT2، بيتا من خلال الناقل يؤدي انخفاض تدفق البوتاسيوم إلى الخارج إلى استقطاب الخلايا بيتا وفتح قنوات الكالسيوم ذات ATP البوتاسيوم المعتمدة على الجهد الكهربائي. يؤدي الكالسيوم المتزايد داخل الخلايا الناتج إلى إفراز الهرمون. تُظهر مجموعة الأدوية المفزة للأنسولين (السلفونيل يوريا والميجليتينيدات ومشتقات ديفنيل ألانين) تأثيراتها الخافضة للجلوكوز من خلال أجزاء من هذه الآلية.

الشكل 2-41

هناك نموذج واحد للتحكم في إطلاق الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية عن طريق الجلوكوز وأدوية السلفونيل يوريا. في الخلايا الطبيعية (المنخفضة)، ينتشر البوتاسيوم إلى أسفل تدرج تركيزه عبر قنوات البوتاسيوم المعتمدة على ATP الساكنة ذات مستويات مما يحافظ على الجهد داخل الخلايا عند مستوى سلبى مستقطب بالكامل. يكون إطلاق الأنسولين ضئيلاً. إذا ارتفع تركيز ATP، وتغلق قنوات البوتاسيوم، وينتج عن ذلك إزالة الاستقطاب من الخلية. كما هو الحال في العضلات، ATP الجلوكوز، يزداد إنتاج. والأعصاب، تفتح قنوات الكالسيوم المعتمدة على الجهد استجابة لإزالة الاستقطاب، مما يسمح لمزيد من الكالسيوم بدخول الخلية. ATP يؤدي زيادة الكالسيوم داخل الخلايا إلى زيادة إفراز الأنسولين. تغلق عوامل إفراز الأنسولين قناة البوتاسيوم المعتمدة على وبالتالي إزالة استقطاب الغشاء والتسبب في زيادة إفراز الأنسولين بنفس الآلية.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

تحلل الأنسولين

% الكبد والكلية هما العضوان الرئيسيان المسؤولين عن إزالة الأنسولين من الدورة الدموية. يقوم الكبد عادة بتصفية الدم من حوالي 60% من الأنسولين الذي يفرزه البنكرياس بحكم موقعه كموقع نهائي لتدفق الدم عبر الوريد البابي، بينما تقوم الكلية بتصفية 35-40% من الهرمون الداخلي. ومع ذلك، في مرضى السكري الذين يعالجون بالأنسولين ويتلقون حقن الأنسولين تحت الجلد، تنعكس هذه النسبة حيث يتم تصفية ما يصل إلى 60% من الأنسولين الخارجي عن طريق الكلية ولا يقوم الكبد بإزالة أكثر من 30-40%. يبلغ عمر النصف للأنسولين المتداول 3-5 دقائق.

الأنسولين المتداول

لدى البشر الطبيعيين، مع ارتفاع الذروة إلى 60-90 $\mu\text{U/mL}$ (30-90 pmol/L) وتتراوح قيم الأنسولين الأساسية في المصل بين 5-15 $\mu\text{U/mL}$ (360-540 pmol/L) أثناء تناول الوجبات.

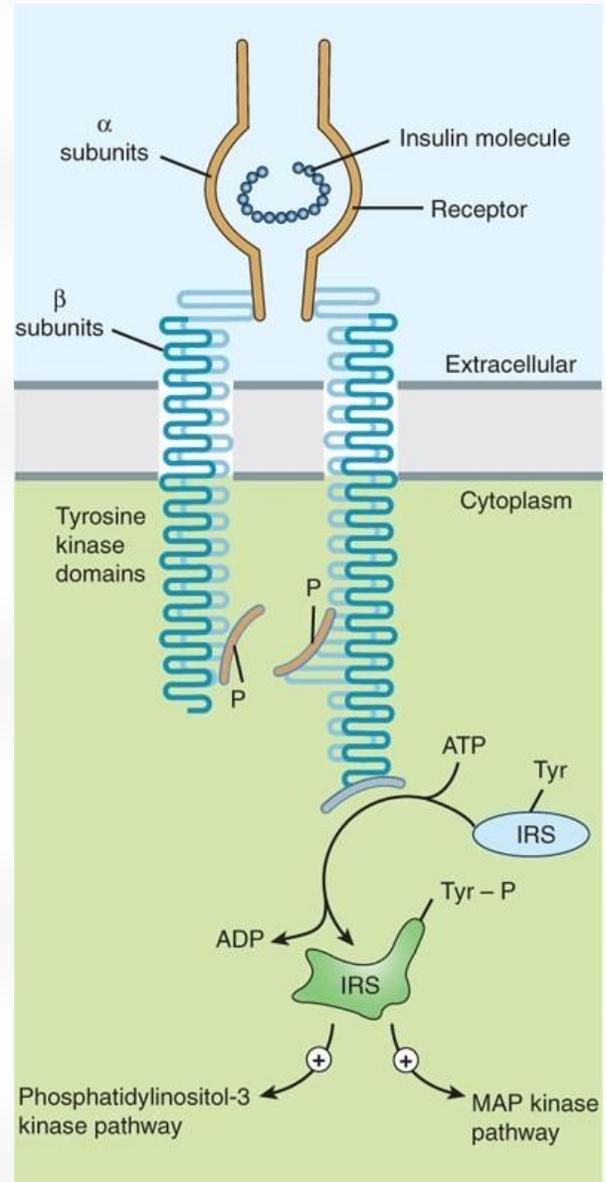
مستقبلات الأنسولين

بعد دخول الأنسولين إلى الدورة الدموية، ينتشر في الأنسجة، حيث يرتبط بمستقبلات متخصصة توجد على أغشية معظم الأنسجة. وقد تم تحديد الاستجابات البيولوجية التي تعززها مجمعات مستقبلات الأنسولين هذه في الأنسجة المستهدفة الأولية التي تنظم عملية التمثيل الغذائي للطاقة، أي الكبد والعضلات والأنسجة الدهنية. ترتبط المستقبلات بالأنسولين بخصوصية عالية وتقارب في

α، نطاق البيكومولار. يتكون مستقبل الأنسولين الكامل من ثنائيات غير متجانسة مرتبطة تساهميًا، يحتوي كل منها على وحدة فرعية على β تمتد عبر الغشاء (الشكل 3-41). تحتوي الوحدة الفرعية β وهي خارج الخلية بالكامل وتشكل موقع التعرف، ووحدة فرعية الفرعية على السطح الخارجي للخلية إلى تنشيط المستقبل ومن خلال α كيناز التيروسين. يؤدي ارتباط جزيء الأنسولين بوحدات السيتوبلازمية المعاكسة إلى قرب أكبر. وهذا يسهل الفسفرة المتبادلة لبقايا β تغيير تكويبي يجلب الحلقات التحفيزية لوحدة التيروسين على وحدات بيتا ونشاط كيناز التيروسين الموجه إلى البروتينات السيتوبلازمية.

الشكل 3-41

بروتين منشط، MAP ركيزة مستقبل الأنسولين؛ IRS. مخطط تخطيطي لمستقبل الأنسولين غير المتماثل في الحالة النشطة. تيروزين، Tyrosine فوسفات؛ P، بالميتوجين؛



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

إن البروتينات الأولى التي يتم فسفرتها بواسطة مستقبلات التيروسين كينازات النشطة هي البروتينات الوصلة: ركائز مستقبلات بروتينات كيناز أخرى تعمل على تنشيط التمثيل IRS بعد فسفرة التيروسين في عدة مواقع حرجة، ترتبط جزيئات (IRS) الأنسولين

الغذائي للطاقة - وأهمها فوسفاتيديلينوسيتول 3 كيناز - والتي تنتج المزيد من الفسفرة. بدلاً من ذلك، قد تحفز مسارًا مسبقًا للانقسام الخلوي وترتبط ببروتين محول مثل بروتين ربط مستقبلات عامل النمو 2، والذي يترجم إشارة الأنسولين إلى عامل تحرير (MAPK). ونظام بروتين كيناز المنشط بالانقسام الخلوي، Ras، GTP، نيوكليوتيدات الجوانين الذي ينشط في النهاية بروتين ربط بخصوصية ارتباط بالجزئيات اللاحقة بناءً على تسلسلات الأحماض الأمينية IRS تتمتع كينازات التيروسين الفسفورية الخاصة بـ معينة على البروتين الآخر. تمثل هذه الشبكة من الفسفرة Src 2 (SH2) المحيطة بها أو الزخارف التي تتعرف على مجالات متجانسة الجدول 41-، GLUT 4 داخل الخلية الرسالة الثانية للأنسولين وتؤدي إلى تأثيرات متعددة، بما في ذلك نقل ناقلات الجلوكوز (وخاصة إلى غشاء الخلية مع زيادة امتصاص الجلوكوز؛ وزيادة نشاط جليكوجين سينثيز وزيادة تكوين الجليكوجين؛ وتأثيرات متعددة على (2) تخليق البروتين، وتحلل الدهون، وتكوين الدهون؛ وتنشيط عوامل النسخ التي تعزز تخليق الحمض النووي ونمو الخلايا وانقسامها

الجدول 41-2

ناقلات الجلوكوز

Transporter	Tissues	Glucose Km (mmol/L)	Function
GLUT 1	All tissues, especially red cells, brain	1-2	Basal uptake of glucose; transport across the blood-brain barrier
GLUT 2	Beta cells of pancreas; liver, kidney; gut	15-20	Regulation of <i>insulin</i> release, other aspects of glucose homeostasis
GLUT 3	Brain, placenta	<1	Uptake into neurons, other tissues
GLUT 4	Muscle, adipose	~5	Insulin-mediated uptake of glucose
GLUT 5	Gut, kidney	1-2	Absorption of fructose

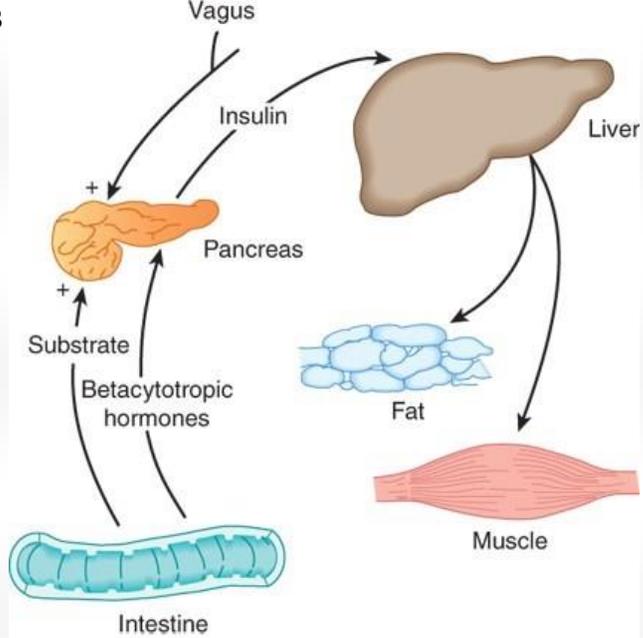
تعمل العوامل الهرمونية المختلفة (مثل الجلوكوكورتيكويدات) على خفض تقارب مستقبلات الأنسولين للأنسولين؛ ويؤدي هرمون IRS النمو الزائد إلى زيادة هذا التقارب قليلاً. قد يؤدي فسفرة السيرين والثريونين الشاذة لوحداث بيتا لمستقبل الأنسولين أو جزئيات إلى مقاومة الأنسولين وخفض تنظيم المستقبلات الوظيفية

تأثيرات الإنسولين على أهدافه

يعمل الأنسولين على تعزيز تخزين الدهون وكذلك الجلوكوز (كلاهما مصدر للطاقة) داخل الخلايا المستهدفة المتخصصة (الشكل 4-41). ويؤثر على نمو الخلايا والوظائف الأيضية لمجموعة واسعة من الأنسجة (الجدول 3-41) (4-41)

الشكل 4-41

يعمل الأنسولين على تعزيز عملية تخليق وتخزين الجليكوجين والدهون الثلاثية والبروتين في الأنسجة المستهدفة الرئيسية: الكبد والدهون والعضلات. ويتم تحفيز إطلاق الأنسولين من البنكرياس عن طريق زيادة نسبة الجلوكوز في الدم، والإنكريتينات، وتحفيز العصب المبهم، وعوامل أخرى (انظر النص)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الجدول 3-41

التأثيرات الغدد الصماء للأنسولين

Effect on liver:
Reversal of catabolic features of insulin deficiency
Inhibits glycogenolysis
Inhibits conversion of fatty acids and amino acids to keto acids
Inhibits conversion of amino acids to glucose
Anabolic action
Promotes glucose storage as glycogen (induces glucokinase and glycogen synthase, inhibits phosphorylase)
Increases triglyceride synthesis and very-low-density lipoprotein formation
Effect on muscle:
Increased protein synthesis
Increases amino acid transport
Increases ribosomal protein synthesis
Increased glycogen synthesis
Increases glucose transport
Induces glycogen synthase and inhibits phosphorylase
Effect on adipose tissue:
Increased triglyceride storage
Lipoprotein lipase is induced and activated by insulin to hydrolyze triglycerides from lipoproteins
Glucose transport into cell provides glycerol phosphate to permit esterification of fatty acids supplied by lipoprotein transport

Intracellular lipase is inhibited by [insulin](#)

GLUCAGON

الكيمياء والتمثيل الغذائي

يتم تصنيع الجلوكاجون في الخلايا ألفا في جزر لانغرهانز البنكرياسية (انظر الجدول 41-1). الجلوكاجون هو ببتيدي - متطابق في جميع الثدييات - يتكون من سلسلة واحدة من 29 حمضًا أمينيًا، بوزن جزيئي يبلغ 3485. يحول الانقسام البروتيني الانتقائي جزيءًا أوليًا كبيرًا يبلغ وزنه حوالي 18000 ميجاوات إلى جلوكاجون. يتكون أحد المركبات الوسيطة الأولية من ببتيدي مكون من 69 حمضًا أمينيًا يسمى جليسينتين، والذي يحتوي على تسلسل الجلوكاجون الموجود بين امتدادات الببتيدي

يتحلل الجلوكاجون على نطاق واسع في الكبد والكلى وكذلك في البلازما وفي مواقع مستقبلاته في الأنسجة. ويبلغ عمر النصف له في البلازما ما بين 3 و6 دقائق، وهو ما يشبه عمر النصف للأنسولين

التأثيرات الدوائية للجلوكاجون

ترتبط الأحماض الأمينية الستة الأولى عند الطرف الأميني لجزيء الجلوكاجون بمستقبلات بروتينية محددة مرتبطة بالجلوكوكوز على مما يسهل استقلاب الجليكوجين المخزن ويزيد من تكوين الجلوكوكوز وتكوين الكيتون، cAMP خلايا الكبد. يؤدي هذا إلى زيادة في النتيجة الدوائية المباشرة لتسريب الجلوكاجون هي رفع نسبة الجلوكوكوز في الدم باستخدام الجليكوجين المخزن في الكبد. لا يوجد تأثير على جليكوجين العضلات الهيكلية، ربما بسبب نقص مستقبلات الجلوكاجون على العضلات الهيكلية. تتسبب الكميات الدوائية من الجلوكاجون في إطلاق الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية الطبيعية، والكاتيكولامينات من ورم القواتم، والكالسيتونين من خلايا سرطان النخاع

الموصوفة أعلاه cAMP يتمتع الجلوكاجون بتأثير قوي على التقلص العضلي والزميني على القلب، يتم التوسط فيه من خلال آلية وبالتالي، فإنه ينتج تأثيرًا مشابهًا جدًا لتأثير منبهات مستقبلات بيتا الأدرينالية دون الحاجة إلى مستقبلات بيتا العاملة

تؤدي الجرعات الكبيرة من الجلوكاجون إلى استرخاء عميق للأمعاء. وعلى النقيض من التأثيرات المذكورة أعلاه للببتيدي، قد يكون هذا التأثير على الأمعاء ناتجًا عن آليات أخرى غير تنشيط أدينيلات سيكليز

الاستخدامات السريرية

الاستخدام السريري الرئيسي للجلوكاجون هو العلاج الطارئ لتفاعلات نقص السكر في الدم الشديدة الناتجة عن العلاج بالأنسولين عندما يكون الشخص غير قادر على العلاج الذاتي بالجلوكوكوز عن طريق الفم (على سبيل المثال، فقدان الوعي) ولا يمكن علاج الجلوكوكوز عن طريق الوريد. يتوفر الجلوكاجون المؤتلف حاليًا في قارورة 1 مجم للاستخدام عن طريق الحقن (الوريدي أو العضلي أو تحت الجلد)؛ وقلم أو حقنة مملوءة مسبقًا بجرعة 05 مجم (للمرضى الأطفال) أو 1 مجم (للبالغين) بجرعة 3 مجم من مسحوق أنفي

للاستنشاق. التأثير الضار الرئيسي هو الغثيان المؤقت والقيء العرضي. لذلك من المهم وضع المرضى فاقد الوعي على جانبهم بعد تناول الدواء.

يُستخدم الجلوكاجون الوريدي عادةً في عملية تصوير البنكرياس والقنوات الصفراوية بالمنظار الراجع لتسهيل استرخاء العضلة العاصرة في القلب CAMP لأودي. ويُستخدم الجلوكاجون أحياناً في علاج جرعة زائدة من حاصرات بيتا بسبب قدرة الدواء على زيادة إنتاج بشكل مستقل عن وظيفة مستقبلات بيتا.

لا ينبغي إعطاء الجلوكاجون للمرضى الذين يعانون من ورم القواتم حيث يمكن أن يسبب إطلاق الكاتيكولامينات وزيادة ضغط الدم؛ كما لا ينبغي إعطاؤه للمرضى الذين يعانون من ورم الأنسولين حيث يمكن أن يسبب نقص سكر الدم المرتد.

DIABETES MELLITUS

يُعرّف مرض السكري بأنه ارتفاع مستوى سكر الدم المرتبط بغياب إفراز الأنسولين من البنكرياس أو عدم إفرازه بشكل كافٍ، مع أو بدون ضعف مترافق في عمل الأنسولين. تُصنف الحالات المرضية التي تشكل أساس تشخيص مرض السكري الآن إلى أربع فئات: النوع الأول والنوع الثاني، وأنواع أخرى محددة، وسكري الحمل.

مرض السكري من النوع الأول

إن السمة المميزة لمرض السكري من النوع الأول هي تدمير خلايا بيتا الانتقائي ونقص الأنسولين الشديد أو المطلق. وينقسم مرض السكري من النوع الأول إلى أسباب مناعية (النوع 1أ) وأسباب مجهولة (النوع 1ب). والشكل المناعي هو الشكل الأكثر شيوعاً لمرض السكري من النوع الأول. وعلى الرغم من أن معظم المرضى يكونون أصغر من 30 عامًا في وقت التشخيص، إلا أن البداية يمكن أن تحدث في أي عمر. ويوجد مرض السكري من النوع الأول في جميع المجموعات العرقية، ولكن أعلى معدل للإصابة يكون بين الأشخاص من شمال أوروبا ومن سردينيا. ويبدو أن الاستعداد ينطوي على ارتباط وراثي متعدد العوامل، ولكن 10-15٪ فقط من المرضى لديهم تاريخ عائلي إيجابي. ومعظم المرضى المصابين بداء السكري من النوع الأول لديهم واحد أو أكثر من الأجسام المضادة، والأجسام المضادة الذاتية للأنسولين، (GAD 65) المتداولة، بما في ذلك الأجسام المضادة لحمض الجلوتاميك ديكاربوكسيلاز 65 في وقت التشخيص. تسهل هذه الأجسام المضادة تشخيص مرض (ZnT8) وناقل الزنك 8، (ICA 512) وIA2 وتبروزين فوسفاتاز السكري من النوع الأول ويمكن استخدامها أيضًا لفحص أفراد الأسرة المعرضين لخطر الإصابة بالمرض. يعاني معظم مرضى السكري من النوع الأول الذين يعانون من أعراض حادة من فقدان كبير لخلايا بيتا، والعلاج بالأنسولين ضروري للسيطرة على مستويات الجلوكوز ومنع الكيتوزية.

يعاني بعض المرضى من عملية مناعية ذاتية أكثر كسلاً ويحتفظون في البداية بقدر كافٍ من وظيفة خلايا بيتا لتجنب الكيتوزية. يمكن علاجهم في البداية بعوامل خفض الجلوكوز عن طريق الفم ولكنهم يحتاجون بعد ذلك إلى الأنسولين مع انخفاض وظيفة خلايا بيتا

لديهم. تشير دراسات الأجسام المضادة في شمال أوروبا إلى أن ما يصل إلى 10-15٪ من مرضى "النوع 2" قد يعانون في الواقع من هذا (LADA مرض السكري المناعي الذاتي الكامن في مرحلة البلوغ؛) الشكل الأخف من مرض السكري من النوع 1

تعمل على تعديل CD3 هو العنصر الرئيسي لنقل الإشارات لمستقبل الخلايا التائية، وقد ثبت أن الأجسام المضادة لـ CD3 إن مركب الاستجابة المناعية الذاتية لدى الأشخاص المصابين بداء السكري من النوع الأول. وقد تمت الموافقة على استخدام Teplizumabmzwv، وهو جسم مضاد وحيد النسيلة مبشر ضد CD3، في الأفراد المعرضين لخطر الإصابة بداء السكري من النوع 1، الذين تتراوح أعمارهم بين 8 سنوات وما فوق. يتم حقن الدواء يوميًا لمدة 14 يومًا. يؤخر العلاج الوقت اللازم لبدء الإصابة بداء السكري من النوع الأول (أي داء السكري من النوع الأول في المرحلة الثالثة) لمدة 25 شهرًا. تشمل الآثار الجانبية الشائعة انخفاضًا مؤقتًا في عدد خلايا الدم البيضاء واللمفاويات، والطفح الجلدي، والصداع

مرض السكري من النوع الثاني

داء السكري من النوع الثاني هو مجموعة غير متجانسة من الحالات التي تتميز بمقاومة الأنسجة لعمل الأنسولين مع نقص نسبي في إفراز الأنسولين. قد يعاني فرد معين من مقاومة أكبر للأنسولين أو نقص أكبر في خلايا بيتا، وقد تكون اضطرابات الجلوكوز خفيفة أو شديدة. على الرغم من أن الأنسولين الداخلي المتداول كافٍ لمنع الحمض الكيتوني، إلا أنه غير كافٍ لمنع ارتفاع سكر الدم. يمكن السيطرة على مرضى داء السكري من النوع الثاني في البداية باتباع نظام غذائي وممارسة الرياضة والأدوية الخافضة للجلوكوز غير الأنسولين (عن طريق الفم والحقن). يعاني بعض المرضى من فشل تدريجي في خلايا بيتا وقد يحتاجون في النهاية إلى العلاج بالأنسولين

أنواع أخرى محددة من مرض السكري

،يشير مصطلح "أخرى" إلى أسباب أخرى متعددة محددة لارتفاع نسبة السكر في الدم: استئصال البنكرياس، التهاب البنكرياس الأمراض غير البنكرياسية، العلاج الدوائي، وما إلى ذلك. للحصول على قائمة مفصلة، يرجى الرجوع إلى تقرير الجمعية الأمريكية للسكري لعام 2014.

سكري الحمل

يُعرّف سكر الحمل بأنه أي خلل في مستويات الجلوكوز يتم ملاحظته لأول مرة أثناء الحمل. يتم تشخيص سكر الحمل في حوالي 7% من جميع حالات الحمل في الولايات المتحدة. أثناء الحمل، تخلق المشيمة والهرمونات المشيمية مقاومة للأنسولين تكون أكثر وضوحًا في الأشهر الثلاثة الأخيرة. يُقترح تقييم مخاطر الإصابة بمرض السكري بدءًا من الزيارة الأولى قبل الولادة. يجب فحص النساء الأكثر عرضة للخطر على الفور. يمكن تأجيل الفحص للنساء الأقل عرضة للخطر حتى الأسبوع الرابع والعشرين إلى الثامن والعشرين من الحمل. النتائج المعملية

أ. جلوكوز البلازما أو المصل

A إن مستوى الجلوكوز في البلازما الذي يبلغ 126 مجم/ديسيلتر (7 مليمول/لتر) أو أعلى في أكثر من مناسبة بعد 8 ساعات على الأقل من الصيام هو تشخيص لمرض السكري (انظر الجدول 4-41). ترتبط مستويات الجلوكوز في البلازما أثناء الصيام التي تتراوح بين 100-125 مجم/ديسيلتر (69-56 مليمول/لتر) بزيادة خطر الإصابة بمرض السكري (ضعف تحمل الجلوكوز أثناء الصيام) 100-125

الجدول 4-41

المعايير التشخيصية لمرض السكري

	Normal Glucose Tolerance, mg/dL (mMol/L)	Prediabetes	Diabetes Mellitus ²
Fasting plasma glucose mg/dL (mmol/L)	<100 (5.6)	100–125 (5.6–6.9) (impaired fasting glucose)	≥126 (7.0)
Two hours after glucose load ¹ mg/dL (mmol/L)	<140 (7.8)	≥140.199 (7.8–11.0) (impaired glucose tolerance)	≥200 (11.1)
HbA _{1c} (%) (ADA criteria)	<5.7	5.7–6.4	≥6.5

إعطاء 75 جرام من الجلوكوز المذاب في 300 مل من الماء بعد صيام طوال الليل للأشخاص الذين كانوا يتناولون ما لا يقل عن 1-150 جرام من الكربوهيدرات يوميًا لمدة 3 أيام قبل الاختبار 200-150

يعتبر مستوى الجلوكوز في البلازما الصائم ≤ 126 مجم/ديسيلتر (70 مليمول) أو الهيموجلوبين التراكمي ≤ 6.5% تشخيصًا 2A لمرض السكري إذا تم تأكيده عن طريق الاختبار المتكرر

تعتبر الأعراض ومستوى الجلوكوز العشوائي < 200 ملغ/ديسيلتر (111 مليمول/لتر) تشخيصية، ولا توجد حاجة لإجراء اختبارات إضافية.

A1CB قياسات الهيموجلوبين .

عندما تكون مستويات الجلوكوز في البلازما ضمن النطاق الطبيعي، فإن حوالي 4-6% من الهيموجلوبين أ يحتوي على واحد أو كلا من الفالينات الطرفية الأمينية لسلاسل بيتا الخاصة به والتي يتم تحويلها إلى سكر بشكل لا رجعة فيه بواسطة الجلوكوز - يشار إليها باسم يرتفع جزء الهيموجلوبين 1 ج بشكل غير طبيعي لدى الأشخاص المصابين بداء السكري مع ارتفاع سكر. (HbA1c) الهيموجلوبين 1 ج الدم المزمّن. نظرًا لأن خلايا الدم الحمراء لها عمر افتراضي يصل إلى 120 يومًا، فإن قيمة الهيموجلوبين 1 ج تعكس مستويات الجلوكوز في البلازما على مدار الأسابيع الثمانية إلى الاثني عشر السابقة.

فحصًا قيمًا لدقة مراقبتهم. في المرضى الذين لا يراقبون HbA1c في المرضى الذين يراقبون مستويات الجلوكوز لديهم، توفر قيمة كاختبار HbA1c ضرورية لضبط العلاج. أيدت جمعية السكري الأمريكية استخدام HbA1c مستويات الجلوكوز لديهم، فإن قياسات تشخيصي لمرض السكري. تم اختيار قيمة حدية تبلغ 65% لأن خطر اعتلال الشبكية يزداد بشكل كبير فوق هذه القيمة. أقل من هو أمر طبيعي، والمرضى الذين لديهم مستويات تتراوح بين 57 و 64% يعتبرون معرضين لخطر كبير للإصابة بمرض السكري 57% (انظر الجدول 4-41).

c. اختبار تحمل الجلوكوز عن طريق الفم

إذا كان مستوى الهيموجلوبين السكري التراكمي أقل من 65% أو كان مستوى الجلوكوز في البلازما الصائم أقل من 126 مجم/ديسيلتر ولكن مع ذلك يشبهه في الإصابة بمرض السكري، فيمكن إجراء اختبار تحمل الجلوكوز الفموي الموحد (انظر الجدول (مليمول/لتر) 7) يجب ألا يأكل المريض أي شيء بعد منتصف الليل قبل يوم الاختبار. في صباح يوم الاختبار، يُعطى البالغون 75 جرامًا من (4-41) الجلوكوز في 300 مل من الماء؛ ويُعطى الأطفال 175 جرامًا من الجلوكوز لكل كيلوغرام من وزن الجسم المثالي. يتم استهلاك حمولة الجلوكوز في غضون 5 دقائق. يجب ألا يدخن المرضى أو يمارسوا نشاطًا أثناء الاختبار. يتم الحصول على عينات الدم لجلوكوز البلازما بعد 0 و 120 دقيقة من تناول الجلوكوز. يكون اختبار تحمل الجلوكوز الفموي طبيعيًا إذا كانت قيمة الجلوكوز في البلازما الوريدية الصائمة أقل من 100 مجم/ديسيلتر (56 مليمول/لتر) وانخفضت القيمة بعد ساعتين إلى أقل من 140 مجم/ديسيلتر (78 مليمول/لتر). تعتبر قيمة الصيام 126 مجم/ديسيلتر (7 مليمول/لتر) أو أعلى أو قيمة ساعتين أكبر من 200 مجم/ديسيلتر (111 مليمول/لتر) تشخيصًا لمرض السكري. المرضى الذين تبلغ قيمة ساعتين لديهم 140-199 مجم/ديسيلتر (78-111 مليمول/لتر) يعانون من ضعف تحمل الجلوكوز.

d. الكيتونات في البول أو الدم

وعلى الرغم من أن هذه (Ketostix أو Acetest) يمكن إجراء الكشف النوعي عن أجسام الكيتون من خلال اختبارات النيتروبروسيد الاختبارات لا تكتشف حمض بيتا هيدروكسي بوتيريك، الذي يفتقر إلى مجموعة الكيتون، إلا أن التقدير شبه الكمي لبيلة الكيتون التي يتم الحصول عليها بهذه الطريقة عادة ما يكون كافيًا للأغراض السريرية. تقيس العديد من المختبرات الآن حمض بيتا هيدروكسي

لاستخدام المرضى لقياس مستويات حمض بيتاهايدروكسي بوتيريك (FORA؛ Nova Max Plus) بوتيريك، وتتوفر أجهزة قياس، في عينات جلوكوز الدم الشعري. تتطلب مستويات بيتاهايدروكسي بوتيريك <06 ملليمول / لتر التقييم. المستوى <30 ملليمول / لتر والذي يعادل الكيتونات البولية المرتفعة جدًا، سيتطلب دخول المستشفى.

هـ . مراقبة ذاتية لنسبة الجلوكوز في الدم الشعري

تتوفر العديد من أجهزة قياس نسبة السكر في الدم لقياس نسبة السكر في الدم من عينات الدم الشعري. وكلها دقيقة، ولكنها تختلف فيما يتعلق بالسرعة والراحة وحجم عينات الدم المطلوبة والقدرة على الإبلاغ والتكلفة. وقد تم تصميم بعض الأجهزة للتواصل مع مضخة الأنسولين. وينبغي للمزودين والمرضى أن يكونوا على دراية بالقيود المفروضة على أنظمة مراقبة نسبة السكر في الدم. فشرائط مراقبة نسبة السكر في الدم لها تواريخ انتهاء صلاحية؛ ولا ينبغي استخدام الشرائط منتهية الصلاحية. ويمكن أن يؤثر التخزين غير السليم للشرائط (درجة حرارة عالية؛ زجاجة مفتوحة) على وظيفتها. ويمكن أن تؤدي الظروف التي تعوق الدورة الدموية إلى الأضباع، إلى خفض قياسات نسبة السكر في الدم بشكل مصطنع. وعندما يتم قياس مستويات الجلوكوز الشعري في مواقع بديلة مثل الساعد فقد يكون هناك تأخير من 5 إلى 20 دقيقة في استجابة الجلوكوز في الذراع فيما يتعلق باستجابة الجلوكوز في الإصبع. ولهذا السبب، لا ينبغي استخدام اختبار الموقع البديل عندما يتغير الجلوكوز بسرعة (على سبيل المثال، بعد الأكل أو في حالة الاشتباه في نقص سكر الدم).

و. أجهزة مراقبة الجلوكوز المستمرة

تستخدم هذه الأنظمة مستشعراً تحت الجلد يقيس تركيزات الجلوكوز في السائل الخلالي لمدة تتراوح بين 10 و14 يومًا. وتُظهر قد (CGM) الدراسات أن مرضى السكري من النوع الأول من الأطفال والبالغين الذين يستخدمون أجهزة مراقبة الجلوكوز المستمرة تحسنت لديهم السيطرة على الجلوكوز دون زيادة حدوث نقص السكر في الدم. يتم نقل بيانات الجلوكوز لاسلكيًا إلى الهواتف الذكية وشاشات مضخات الأنسولين. توجد أسهم اتجاهية تشير إلى معدل واتجاه تغير مستويات الجلوكوز، ويمكن ضبط التنبيهات هذه لتوصيل الأنسولين تلقائيًا بواسطة مضخة CGM لمستويات الجلوكوز المرتفعة والمنخفضة. يمكن استخدام البيانات من أجهزة ضخ الأنسولين تحت الجلد المستمر (أنظمة الحلقة المغلقة)

MEDICATIONS FOR HYPERGLYCEMIA

مستحضرات الأنسولين

وهناك أيضًا ستة نظائر للأنسولين (NPH) ومحايده بروتامين هاجيدورن (R) يتم توزيع الأنسولين البشري على شكل تركيبات عادية البشري. ثلاثة من النظائر سريعة المفعول: الأنسولين ليسبرو والأنسولين أسبارت والأنسولين جلولين؛ وثلاثة طويلة المفعول: الأنسولين جلارجين والأنسولين ديتيمير والأنسولين ديجلوديك. الأنسولين الحيواني غير متوفر في الولايات المتحدة. لا تزال

مستحضرات لحم الخنزير والبقر (الأيزوفان والمحايد و70/30 واللينت) متوفرة في أجزاء أخرى من العالم. معظم الأنسولين في ويتم توزيعه على شكل قوارير سعة 10 مل أو خراطيش سعة 03 مل أو (U100) الولايات المتحدة متوفر بتركيز 100 وحدة / مل أقلام يمكن التخلص منها مملوءة مسبقًا. يتوفر أيضًا العديد من الأنسولين بتركيزات أعلى في شكل قلم يمكن التخلص منه مملوء ؛ الأنسولين ليسبرو 200 (U200) ؛ الأنسولين ديجلوديك 200 وحدة/مل (U300) مسبقًا: الأنسولين جلارجين 300 وحدة / مل (الجدول 5-41، 6-41) (U500) ؛ والأنسولين العادي 500 وحدة/مل (U200) وحدة/مل.

الجدول 5-41

ملخص خصائص التوافر الحيوي للأنسولين

Insulin Preparations	Onset of Action	Peak Action	Effective Duration
Insulins lispro, aspart, glulisine	5–15 min	1–1.5 h	3–4 h
Human regular	30–60 min	2 h	6–8 h
Technosphere inhaled insulin	5–15 min	1 h	3 h
Human NPH	2–4 h	6–7 h	10–20 h
Insulin glargine	0.5–1 h	Flat	~24 h
Insulin detemir	0.5–1 h	Flat	17 h
Insulin degludec	0.5–1.5 h	Flat	>42 h

الجدول 6-41

بعض مستحضرات الأيسولين المتوفرة في الولايات المتحدة

Preparation	Species Source	Concentration
Short-acting insulins		
Insulin lispro (Humalog, Lyumjev, Lilly; Admelog, sanofi-aventis)	Human analog	U100 U200 (Humalog and Lyumjev only)
Insulin aspart , insulin aspart niacinamide (Novolog, Fiasp, Novo Nordisk)	Human analog	U100
Insulin glulisine (Apidra, sanofi-aventis)	Human analog	U100
Regular insulin (Humulin R, Lilly; Novolin R, Novo Nordisk)	Human	U100 U500 (Humulin R only)
Regular insulin inhaled (MannKind)	Human	—
Long-acting insulins		
NPH insulin (Humulin N, Lilly; Novolin N, Novo Nordisk)	Human	U100
Insulin glargine (Lantus, Toujeo, sanofi-aventis; Basaglar, Rezvoglar, Lilly; Semglee, ⁵⁷ Mylan)	Human analog	U100 U300 (Toujeo only)
Insulin detemir (Levemir, Novo Nordisk)	Human analog	U100
Insulin degludec (Tresiba, Novo Nordisk)	Human analog	U100, U200
Premixed insulins		

70 NPH/30 regular (Novolin, Novo Nordisk; Humulin, Lilly)	Human	U100
75/25 NPL, Lispro (Humalog mix 75/25, Lilly)	Human analog	U100
50/50 NPL, Lispro (Humalog mix 50/50, Lilly)	Human analog	U100
70/30 NPA, Aspart (Novolog mix 70/30, Novo Nordisk)	Human analog	U100
70/30 Degludec/Aspart (Ryzodeg, Novo Nordisk)	Human analog	U100

يتم الآن تصنيع جميع أنواع الأنسولين باستخدام تكنولوجيا إعادة التركيب؛ حيث يجب تبريدها وإعادتها إلى درجة حرارة الغرفة قبل الحقن مباشرة.

بروتامين ليسبرو محايد، NPL بروتامين أسبارت محايد، NPA،

تتضمن المستحضرات قصيرة المفعول الأنسولين البشري العادي وثلاثة نظائر سريعة المفعول للأنسولين (الجدول 41-5، 41-6) وكلها عبارة عن محاليل شفافة بدرجة حموضة محايدة. توجد جزيئات الأنسولين على شكل ثنائيات تتجمع في شكل سداسي في وجود أيونين من الزنك. يتم تثبيت السداسيات بشكل أكبر بواسطة مركبات فينولية مثل الفينول والميتاكريسول. تم تصميم الطفرات التي تم هندستها في نظائر الأنسولين سريعة المفعول لتعطيل التفاعلات الجزيئية المستقرة للثنائيات والسداسيات، مما يؤدي إلى امتصاص أسرع في الدورة الدموية بعد الحقن تحت الجلد.

1. الأنسولين العادي

الأنسولين العادي هو أنسولين زنك بلوري قابل للذوبان وقصير المفعول، يظهر تأثيره الخافض لسكر الدم في غضون 30 دقيقة بعد الحقن تحت الجلد، ويبلغ ذروته بعد حوالي ساعتين، ويستمر لمدة 5-7 ساعات عند إعطاء الكميات المعتادة (أي 5-15 وحدة) بالنسبة للأشخاص الذين يعانون من مقاومة شديدة للأنسولين والذين قد يحتاجون بخلاف ذلك إلى كميات كبيرة من محلول من الأنسولين العادي البشري في قارورة وقلم يمكن التخلص منه. يجب استخدام حقنة الأنسولين U500 الأنسولين، يتوفر مستحضر أو حقنة السل، فيجب على الطبيب ملاحظة U100 لقياس الجرعة عند استخدام القارورة. إذا تم استخدام حقنة الأنسولين U500 الجرعة بعناية في كل من الوحدات والحجم لتجنب الجرعة الزائدة. يتجنب القلم الذي يمكن التخلص منه مشكلة التحويل هذه وهو الأنسولين المركّز، له ملف عمل زمني، U500 زيادات قدرها 5 وحدات. الأنسولين العادي U500 ويصرف الأنسولين العادي NPH؛ فهو مشابه للأنسولين U100 مختلف عن الأنسولين العادي

عندما تكون هناك حاجة للأنسولين الوريدي (على سبيل المثال، في حالة المرضى المقيمين)، يتم استخدام الأنسولين العادي؛ وهو مفيد بشكل خاص في علاج الحمض الكيتوني السكري وأثناء إدارة الجلوكوز أثناء الجراحة

2. نظائر الأنسولين سريعة المفعول

الأنسولين أسبارت B29 مع اللايسين في B28 الأنسولين ليسبرو (هيومالوغ) هو نظير للأنسولين يتم فيه عكس البرولين في الموضع الأنسولين جلولينزين (أبيدرا) يختلف عن B28 (نوفولوج، أدملوج، فياسب) هو استبدال واحد للبرولين بحمض الأسبارتيك في الموضع بحمض B29 يتم استبداله بالليسين واللايسين في الموضع B3 الأنسولين البشري في أن حمض الأسباراجين الأميني في الموضع الجلوتاميك. عند حقنه تحت الجلد، تتفكك هذه النظائر الثلاثة بسرعة إلى مونومرات ويتم امتصاصها بسرعة كبيرة، وتصل إلى قيم الذروة في المصل في أقل من ساعة واحدة. لا تتداخل التغيرات في الأحماض الأمينية في هذه النظائر مع ارتباطها بمستقبل الأنسولين (FiASP) أو مع نصف العمر المتداول، أو مع مناعتها، والتي تتطابق جميعها مع الأنسولين البشري العادي. إن تركيبة الإنسولين أسبارت

التي تحتوي على النياسيناميد (فيتامين ب3) تتميز بسرعة امتصاصها وبدء عملها أسرع بحوالي 10 دقائق من تركيبة الإنسولين أسبارت التي يبدأ عملها أسرع بحوالي 11 دقيقة من تركيبة الإنسولين (Lyumjev) القياسية. وعلى نحو مماثل، هناك تركيبة الإنسولين ليسبرو، ليسبرو. تحتوي هذه التركيبة على السترات والتريپروستينيل. الأول يزيد من نفاذية الأوعية الدموية والثاني يحفز توسع الأوعية الدموية. وبالتالي يزيد من سرعة الامتصاص تحت الجلد.

وقد أثبتت التجارب السريرية أن الأوقات المثلى لحقن الأنسولين سريع المفعول قبل الأكل والأنسولين البشري العادي هي 15 دقيقة و45 دقيقة قبل الوجبة على التوالي. والأنسولين سريع المفعول أكثر ملاءمة حيث يمكن للمرضى الحقن مباشرة قبل الأكل ولا يتعين عليهم الانتظار كما هو الحال مع الأنسولين العادي. ومن المهم أن يتناول المرضى كمية كافية من الكربوهيدرات في وقت مبكر من الوجبة لتجنب انخفاض سكر الدم أثناء الوجبة. كما أن هذه النظائر لديها أقل قدر من التباين في الامتصاص: حوالي 5% تباين، مقارنة بـ 25% للأنسولين العادي. ومن السمات المرغوبة الأخرى لنظائر الأنسولين سريع المفعول أن مدة عملها تبلغ باستمرار حوالي 4 ساعات للجرعات الأكثر استخدامًا. وهذا يتناقض مع الأنسولين العادي، الذي تطول مدة عمله بشكل كبير عند استخدام جرعات أكبر.

تُعد النظائر سريعة المفعول هي الأنسولين المفضل لمضخات الأنسولين. وفي دراسة متقاطعة مزدوجة التعمية قارنت بين الأنسولين أقل وتحسن في HbA1c ليسبرو والأنسولين العادي في مضخات الأنسولين، كان لدى المرضى الذين يستخدمون الأنسولين ليسبرو قيم التحكم في الجلوكوز بعد الأكل بنفس معدل انخفاض سكر الدم.

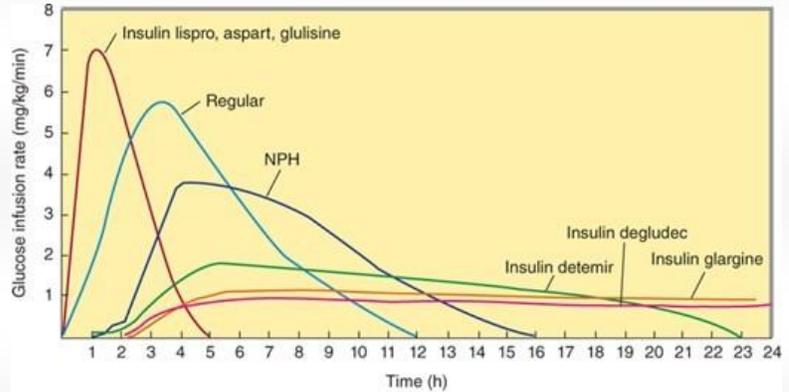
ب. مستحضرات الأنسولين طويلة المفعول

1. (بروتامين هاجيدورن المحايد، أو أيزوفان) NPH إنسولين

هو الأنسولين متوسط المفعول الذي يتأخر امتصاصه وبدء تأثيره عن طريق الجمع بين كميات مناسبة من الأنسولين NPH والأنسولين البروتامين بحيث لا يوجد أي منهما في صورة غير معقدة ("أيزوفان") (الجدول 41-5، 41-6). بعد الحقن تحت الجلد، تقوم في حوالي 2-4 ساعات، ويبلغ ذروته NPH إنزيمات الأنسجة البروتينية بتحلل البروتامين للسماح بامتصاص الأنسولين. يبدأ الأنسولين بعد 67 ساعة ويستمر لمدة 10-20 ساعة (الشكل 41-5)؛ وعادة ما يتم خلطه مع الأنسولين العادي أو ليسبرو أو أسبارت أو جلوليزين ويعطى مرتين إلى أربع مرات يوميًا لاستبدال الأنسولين. تنظم الجرعة ملف العمل؛ على وجه التحديد، تتمتع الجرعات الصغيرة بذروات أقل وأسبق ومدة عمل قصيرة والعكس صحيح للجرعات الكبيرة.

الشكل 41-5

مدى ومدة عمل أنواع مختلفة من الأنسولين كما هو موضح بمعدلات ضخ الجلوكوز (ملغ/كغ/دقيقة) المطلوبة للحفاظ على تركيز ثابت للجلوكوز. فترات العمل الموضحة نموذجية لجرعة متوسطة تتراوح بين 02 و03 وحدة/كغ. تزداد فترات عمل الأنسولين العادي بشكل كبير عند زيادة الجرعة NPH والأنسولين



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

2. الأنسولين جلارجين

الأنسولين جلارجين هو نظير للأنسولين قابل للذوبان و"بدون ذروة" (أي له تركيز بلازما واسع النطاق) وطويل المفعول. إن ربط أدى إلى إنشاء نظير قابل A21 وإحلال الجلايسين محل الأسباراجين في موضع B جزئيين من الأرجينين بالطرف الكربوكسيلي لسلسلة للذوبان في محلول حمضي ولكنه يترسب في درجة الحموضة الأكثر حيادية في الجسم بعد الحقن تحت الجلد. تذوب جزيئات الأنسولين الفردية ببطء بعيداً عن المستودع البلوري وتوفر مستوى منخفضاً ومستمرًا من الأنسولين المتداول. يتميز الأنسولين جلارجين ببداية بطيئة للعمل (05-1 ساعة) ومدة العمل الفعالة هي حوالي 24 ساعة. يتم إعطاء الجلارجين عادةً مرة واحدة يوميًا، على الرغم من أن بعض الأفراد شديدي الحساسية للأنسولين (الذين يحتاجون إلى جرعات صغيرة، أقل من حوالي 20 وحدة يوميًا) أو الأفراد المقاومين للأنسولين (الذين يحتاجون إلى جرعات كبيرة جدًا) يستفيدون من تقسيم الجرعة (مرتين في اليوم). للحفاظ على قابلية الذوبان، فإن التركيبة حمضية بشكل غير عادي (درجة الحموضة 4.0)، ولا ينبغي خلط الأنسولين جلارجين مع الأنسولين الأخرى. إذا تم إعطاؤه عن طريق حقنة، فيجب استخدام حقنة منفصلة لتقليل خطر التلوث وفقدان الفعالية لاحقًا. يبدو أن نمط امتصاص الأنسولين جلارجين مستقل عن الموقع التشريحي للحقن، ويرتبط هذا الدواء بمناعة أقل من الأنسولين البشري في الدراسات على الحيوانات. يتفاعل الجلارجين مع مستقبل الأنسولين مشابه لتفاعل الأنسولين الطبيعي ولا يظهر أي زيادة في النشاط التكاثري في لكن، (IGF1) المختبر. لديه ارتباط أكبر بستة إلى سبعة أضعاف من الأنسولين الطبيعي بمستقبل عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1 الأهمية السريرية لهذا غير واضحة.

3. انسولين ديتيمير

بالليسين (C14 سلسلة حمض دهني) ويرتبط حمض الميريستيك B30 في هذا الإنسولين، يتم إسقاط الثيونين الطرقي من موضع تعمل هذه التعديلات على إطالة مدة توفر النظير المحقون من خلال زيادة كل من التكتل الذاتي في الأنسجة تحت الجلد B29.

وارتباط الألبومين القابل للعكس. إن تقارب الإنسولين ديتيمير أقل بأربعة إلى خمسة أضعاف من تقارب الإنسولين القابل للذوبان لدى تبلغ مدة NPH من الإنسولين ديتيمير لها تركيز 2400 نانومول/مل مقارنة بـ 600 نانومول/مل لـ U100 البشر، وبالتالي فإن تركيبة عمل الإنسولين ديتيمير حوالي 17 ساعة بجرعات ذات صلة علاجية. يوصى بحقن الإنسولين مرة أو مرتين في اليوم لتحقيق تغطية وأنسولين NPH أساسية مستقرة. وقد تم الإبلاغ عن أن هذا الإنسولين لديه تباين دوائي ديناميكي أقل داخل المريض مقارنة بأنسولين جلارجين.

4. انسولين ديجلوديك

بحمض الهيكساديكانيوك عبر فاصل B29 وتم ربط الليسين في الموضع B30 في هذا النظير للأنسولين، تمت إزالة الثريونين في الموضع جاما الغلوتاميل. في المحلول وفي وجود الفينول والزنك، يكون الأنسولين في شكل ثنائيات الهيكسامير؛ ومع ذلك، عند حقنه تحت الجلد، فإنه يرتبط ذاتيًا بسلاسل متعددة الهيكسامير كبيرة تتكون من آلاف من ثنائيات الهيكسامير. تذوب السلاسل ببطء في الأنسجة تحت الجلد، ويتم إطلاق مونومرات الأنسولين بشكل ثابت في الدورة الدموية الجهازية. يبلغ عمر النصف للأنسولين 25 ساعة. يبدأ تأثيره في غضون 30-90 دقيقة، ومدة تأثيره أكثر من 42 ساعة. يتم حقن ديجلوديك بشكل عام مرة واحدة في اليوم. وفي أقلام مملوءة مسبقًا يمكن التخلص منها، U200 و U100، لتحقيق تغطية أساسية مستقرة. يتوفر الأنسولين ديجلوديك بتركيزين 5. الأنسولين ايكوديك

من الأنسولين بحمض B29 هذا هو نظير الأنسولين الأساسي الذي يتم إعطاؤه مرة واحدة في الأسبوع. يتم ربط الليسين في إلى C20 تؤدي مجموعة ثنائي الحمض (.B25H و B16H و A14E) هناك ثلاثة بدائل للأحماض الأمينية (.C20 icosanedioic (C20، 1,20 ارتباط قوي وقابل للعكس بالألبومين وبالتالي تأخير امتصاص الخلايا الجذعية، وتعمل بدائل الأحماض الأمينية على إضعاف تقارب مستقبلات الأنسولين وزيادة مقاومة التحلل.

6. مخاليط الإنسولين

يتطلب عدة ساعات للوصول إلى مستويات علاجية كافية، فإن استخدامه لدى مرضى NPH نظرًا لأن الأنسولين متوسط المفعول السكري يتطلب عادةً مكملات من الأنسولين سريع المفعول أو قصير المفعول قبل الوجبات. وللتيسير، يمكن خلط هذه المكملات ثم يتم، NPH معًا في نفس المحقنة قبل الحقن. يتم سحب الأنسولين العادي أو نظير الأنسولين سريع المفعول أولاً، ثم الأنسولين. حقن الخليط على الفور.

كوسيلة مساعدة للمرضى الذين يعانون من صعوبة في خلط الأنسولين (و30% عادي NPH 70%) تتوفر الأنسولينات المخلوطة مسبقًا، بسبب مشاكل بصرية أو عدم كفاية البراعة اليدوية. إن المستحضرات المخلوطة مسبقًا من نظائر الأنسولين سريعة المفعول (ليزيرو، ليست مستقرة بسبب تبادل نظير الأنسولين سريع المفعول مع الأنسولين العادي البشري في مركب البروتامين. وبالتالي NPH أسبارت) و، بمرور الوقت، يصبح المكون القابل للذوبان مزيحًا من نظير الأنسولين العادي وسريع المفعول بنسب متفاوتة. ولعلاج هذه المشكلة

تم تطوير الأنسولين الوسيط المكون من مركبات إيزوفان من البروتامين مع نظائر الأنسولين سريعة المفعول (بروتامين ليزيرو المحايد Humalog) والأنسولين ليزيرو متاحة الآن للاستخدام السريري NPL؛ أسبارت بروتامين). أصبحت التركيبات المخلوطة مسبقًا من [NPL] NPH/30% تتمتع هذه الخلطات ببداية أسرع لنشاط خفض الجلوكوز مقارنة بخليط 70 Humalog Mix 50/50 و Mix 75/25 من الأنسولين البشري العادي ويمكن إعطاؤها في غضون 15 دقيقة قبل أو بعد بدء تناول الوجبة. يتوفر الآن خليط مماثل 70% من تتمثل المزايا الرئيسية لهذه الخلطات الجديدة في (1) الأنسولين أسبارت بروتامين/30% من الأنسولين أسبارت إمكانية إعطاؤها في غضون 15 دقيقة من بدء تناول الوجبة و(2) أنها أكثر فعالية في تحقيق أهداف الجلوكوز مع ارتفاع الجلوكوز (1) بعد تناول وجبة غنية بالكربوهيدرات. لا يمكن خلط الأنسولين جلارجين والأنسولين ديتيمير في نفس المحقنة مع أنواع أخرى من الأنسولين. أنظمة توصيل الأنسولين

أ. حقن وإبر الأنسولين

تتوفر المحاقن البلاستيكية التي تستخدم لمرة واحدة مع الإبر المرفقة بأحجام 1 مل (100 وحدة)، و 0.5 مل (50 وحدة)، و 0.3 مل تحظى المحاقن "منخفضة الجرعة" بحجم 0.3 مل بشعبية كبيرة لأن العديد من مرضى السكري لا يتناولون أكثر من 30 (وحدة 30) وحدة من الأنسولين في حقنة واحدة، كما أن العلامات أسهل في القراءة. كما تتوفر أيضًا بعلامات نصف وحدة. تتوفر ثلاثة أطوال للإبر؛ ويفضل استخدام الإبر الأطول في المرضى الذين يعانون من زيادة الوزن/السمنة لضمان امتصاص الأنسولين. إذا كان الجلد نظيفًا فليس من الضروري استخدام الكحول. يوصى بتدوير المواقع لتجنب مشاكل الامتصاص بسبب تضخم الدهون بسبب الإفراط في استخدام مواقع الحقن.

ب. أقلام الأنسولين

تغني هذه الأقلام عن الحاجة إلى حمل قوارير الأنسولين والمحاقن. وتتوفر خراطيش الأنسولين الأسبارت والليسيرو للأقلام القابلة لإعادة الاستخدام (نوفو نورديسك، وميدترونك، وأوين مومفورد). كما تتوفر أقلام ذكية يمكن ربطها بالهاتف الذي للمريض وتساعد (U100، U500) على حساب الجرعات وتتبع الحقن. وتتوفر أيضًا أقلام مملوءة مسبقًا يمكن التخلص منها للأنسولين العادي، والأنسولين ليسبرو، والأنسولين أسبارت، والأنسولين جلوليزين، والأنسولين ديتيمير، والأنسولين جلارجين، والأنسولين ديجلوديك أنسولين ليسبرو، و70% أنسولين NPL/50% أنسولين ليسبرو، و50% NPL/25% عادي، و75% NPH/30% و70% NPH، وأسبارت بروتامين/30% أنسولين أسبارت، و70% أنسولين ديجلوديك/30% أنسولين أسبارت (الجدول 41-6)

ج. أجهزة حقن الأنسولين تحت الجلد بشكل مستمر (مضخات الأنسولين، CSII)

مضخات تعمل بالبطارية لضخ الأنسولين تحت Tandem و Insulet و Medtronic MiniMed في الولايات المتحدة، تصنع شركات الجلد بشكل مستمر. يبلغ حجم المضخات التي يتم ارتداؤها خارجيًا حجم جهاز النداء تقريبًا وهي تقوم بتوصيل الأنسولين قصير المفعول طوال اليوم والليل. يمكن فصل القسطرة التي تربط خزان الأنسولين بالقنية تحت الجلد، مما يسمح للمريض بإزالة المضخة

عبارة عن مضخة إلكترونية مقاومة للماء يمكن (OmniPod (Insulet Corporation). مؤقتًا (على سبيل المثال، للاستحمام)، التخلص منها حيث يتم دمج خزان الأنسولين ومجموعة التسريب في وحدة واحدة (جراب)، لذلك لا يوجد قسطرة. يقوم الجراب الموجود على الجلد، بتوصيل الأنسولين الأساسي والجرعة تحت الجلد بناءً على تعليمات يتم إرسالها لاسلكيًا من مساعد رقمي شخصي.

من أهم مميزات مضخة الأنسولين أنها تسمح بإنشاء ملف أساسي مخصص للمريض مما يسمح بتحكم أفضل في مستوى الجلوكوز أثناء الليل وبين الوجبات وإدارة التغيرات في مستوى السكر في الدم التي تحدث أثناء ممارسة الرياضة. تساعد البرامج المريض في حساب جرعات الأنسولين بناءً على قراءة الجلوكوز والكربوهيدرات التي يجب تناولها. تتبع مضخات الأنسولين الوقت المنقضي منذ آخر جرعة من الأنسولين وتقلل من خطر التصحيح الزائد وانخفاض سكر الدم اللاحق.

مناسب لمرضى السكري من النوع الأول الذين لديهم دافعية، ويميلون إلى العمل الميكانيكي، ولديهم معرفة كافية بمرض CSII إن علاج السكري (النظام الغذائي، وتأثير الأنسولين، وعلاج نقص السكر في الدم وارتفاع السكر في الدم)، والراغبين في مراقبة نسبة السكر في الحمض الكيتوني، والذي يمكن أن يحدث عند انقطاع CSII الدم أربع إلى ست مرات في اليوم. وتشمل المضاعفات المعروفة لـ توصيل الأنسولين، والتهابات الجلد. ومن العيوب الأخرى تكلفته والوقت الإضافي الذي يحتاجه الطبيب والطاقيم لبدء العلاج. يستخدم جميع المرضى تقريبًا نظائر الأنسولين سريعة المفعول في مضخاتهم.

عبارة عن مضخة لاصقة يمكن ارتداؤها ومصممة خصيصًا للأشخاص المصابين بداء السكري من النوع 2 الذين (VGo (MannKind يستخدمون نظام الأنسولين الأساسي/الجرعات السريعة. يستخدم الجهاز الأنسولين سريع المفعول وهو مضبوط مسبقًا لتوصيل أحد ثلاثة معدلات أساسية ثابتة ومستقرة (083 وحدة/ساعة [20 وحدة]، أو 125 وحدة/ساعة [30 وحدة]، أو 167 وحدة/ساعة [40 وحدة]) لمدة 24 ساعة (عند هذه النقطة يجب استبدال الجهاز). يمكنه أيضًا توصيل زيادات بمقدار وحدتين (حتى 36 وحدة) عبارة عن رقعة يمكن ارتداؤها (CeQur Simplicity (CeQur). بالضغط على زر لتغطية الوجبات وتصحيح نسبة السكر المرتفعة لمدة 3 أيام تحتوي على 200 وحدة من الأنسولين سريع المفعول وتوفر زيادات بمقدار وحدتين من الأنسولين سريع المفعول بالضغط على زر لتغطية الوجبات وتصحيح نسبة السكر المرتفعة.

د. أنظمة الحلقة المغلقة

وقد ثبت أن CSII لتوصيل الأنسولين تلقائيًا بواسطة مضخة CGM تم ابتكار خوارزميات لاستخدام بيانات الجلوكوز من أنظمة أنظمة الحلقة المغلقة هذه ("البنكرياس الاصطناعي") تقلل من انخفاض سكر الدم أثناء الليل وتخفف مستويات الهيموجلوبين ذو الحلقة المغلقة بيانات الجلوكوز من جهاز استشعار لضبط جرعات MiniMed 770 G السكري التراكمي. يستخدم جهاز الأنسولين الأساسية تلقائيًا كل 5 دقائق، مستهدفًا مستوى جلوكوز الاستشعار البالغ 120 مجم / ديسيلتر (67 مليمول / لتر). يتم تعليق توصيل الأنسولين عندما ينخفض مستوى جلوكوز الاستشعار إلى أقل من المستوى المستهدف أو من المتوقع أن ينخفض إلى مستوى جلوكوز الاستشعار البالغ 1125 مجم / ديسيلتر Tandem ControlIQ أقل من المستوى المستهدف. يستهدف جهاز

قيمة جلوكوز مبرمجة للمستخدم بين 100 و 150 مجم / ديسيلتر. لا يزال Omnipod 5 يستهدف جهاز (مليمول / لتر 625) المريض مسؤولاً عن حقن الأنسولين للوجبات والوجبات الخفيفة. كما طورت مجتمعات مرضى السكري من النوع الأول خوارزميات لضبط توصيل الأنسولين تلقائيًا بواسطة المضخات CGM مفتوحة المصدر للهواتف الذكية تستخدم بيانات الجلوكوز من أنظمة iPhone، Dexcom G6، مستشعر "Loop" يستخدم أحد هذه الأنظمة، المسمى (المفتوح APS، البنكرياس الاصطناعي المفتوح) Dexcom وتستخدم قياسات الجلوكوز بمستشعر iPhone على "Loop" يتم تنزيل وحدة التحكم Omnipod. ومضخة الأنسولين لم تتم الموافقة على استخدام أنظمة Omnipod لضبط توصيل الأنسولين الأساسي تلقائيًا على مضخة (أيضًا على) G6 المفتوحة هذه من قبل إدارة الغذاء والدواء APS.

هـ . الأنسولين المستنشق

تمت الموافقة على استخدام تركيبة مسحوق جاف من الأنسولين البشري العادي (أنسولين تكنوسفير، أفريزا) في البالغين المصابين بداء السكري. تتكون التركيبة من بلورات تتراوح من 2 إلى 25 ميكرومتر من المادة المساعدة، فوماريل ديكييتو بيبيرازين، والتي توفر مساحة سطح كبيرة لامتصاص البروتينات مثل الأنسولين. بعد الاستنشاق من الجهاز الصغير للاستخدام مرة واحدة، تظهر الدراسات الدوائية الحركية أن مستويات الذروة تصل إلى 12-15 دقيقة وتنخفض إلى خط الأساس في 3 ساعات، أسرع بشكل ملحوظ في البداية وأقصر في المدة من الأنسولين تحت الجلد. تظهر الدراسات الدوائية الديناميكية أن متوسط الوقت للوصول إلى أقصى تأثير مع الأنسولين المستنشق هو حوالي ساعة واحدة وينخفض إلى خط الأساس بحوالي 3 ساعات. على النقيض من ذلك، فإن متوسط الوقت للوصول إلى أقصى تأثير مع الأنسولين تحت الجلد ليس هو حوالي ساعتين وينخفض إلى خط الأساس بحوالي 4 ساعات. في التجارب، كان الأنسولين المستنشق مع الأنسولين الأساسي المحقون فعالاً في خفض الجلوكوز مثل الأنسولين سريع المفعول المحقون مع الأنسولين الأساسي. تم تصنيعه على هيئة خرطوشة ملونة للاستخدام مرة واحدة، تقدم 4 أو 8 أو 12 وحدة قبل الوجبة مباشرة. يوفر المصنع جدول تحويل الجرعات؛ يجب على المرضى الذين يحقنون ما يصل إلى 4 وحدات من نظير الأنسولين سريع المفعول استخدام خرطوشة 4 وحدات. يجب على أولئك الذين يحقنون 5-8 وحدات استخدام خرطوشة 8 وحدات. لجرعة 9-12 وحدة من الأنسولين سريع المفعول قبل الوجبة، يجب استخدام خرطوشة 4 وحدات وخرطوشة 8 وحدات أو خرطوشة 12 وحدة. كان التأثير الضار الأكثر شيوعًا للأنسولين المستنشق هو السعال، والذي أثر على 27٪ من مرضى التجربة. لوحظ انخفاض طفيف في الأشهر الثلاثة الأولى من الاستخدام، واستمر لأكثر من عامين من ([FEV1] حجم الزفير القسري في ثانية واحدة) وظائف الرئة المتابعة. يُمنع استخدام الأنسولين المستنشق للأشخاص الذين يدخنون أو أولئك الذين يعانون من أمراض الرئة المزمنة، مثل الربو، ومرض الانسداد الرئوي المزمن. يجب إجراء قياس التنفس لتحديد أمراض الرئة المحتملة قبل بدء العلاج. خلال التجارب السريرية كانت هناك حالات من سرطان الرئة لدى المرضى الذين كانوا يتناولون الأنسولين عن طريق الاستنشاق ولم تكن هناك حالة لدى المرضى الذين عولجوا باستخدام الدواء المقارن.

علم الأمراض المناعي لعلاج الأنسولين

IgA، IgD، IgE، IgG، و IgM. هناك نوعان رئيسيان من الاضطرابات المناعية لدى هؤلاء المرضى.

1. حساسية الأنسولين

حساسية الأنسولين، وهي نوع من فرط الحساسية الفورية، هي حالة نادرة حيث تحدث الشرى الموضعي أو الجهازية نتيجة لإطلاق الهيستامين من الخلايا البدينة في الأنسجة التي أصبحت حساسة للأجسام المضادة للأنسولين من النوع هـ. وفي الحالات الشديدة تحدث صدمة الحساسية المفرطة. ولأن الحساسية تكون غالباً للملوثات البروتينية غير المرتبطة بالأنسولين، فقد قللت الأنسولين البشري والتناظري بشكل ملحوظ من حدوث حساسية الأنسولين، وخاصة التفاعلات الموضعية.

2. مقاومة الأنسولين المناعية

والتي تعمل IgG يتطور لدى أغلب المرضى الذين يعالجون بالأنسولين مستوى منخفض من الأجسام المضادة للأنسولين من النوع على تحييد عمل الأنسولين إلى حد لا يُذكر. وفي حالات نادرة، يؤدي مستوى الأجسام المضادة للأنسولين إلى مقاومة الأنسولين وقد يكون مرتبطاً بعمليات مناعية ذاتية أخرى في الجسم مثل الذئبة الحمامية.

ضمور الشحم في مواقع الحقن

يؤدي حقن مستحضرات الأنسولين الحيوانية أحياناً إلى ضمور الأنسجة الدهنية تحت الجلد في موقع الحقن. ومنذ تطوير مستحضرات الأنسولين البشرية والتناظرية ذات الرقم الهيدروجيني المحايد، لم نشهد هذا النوع من المضاعفات المناعية تقريباً. يؤدي حقن هذه المستحضرات الأحدث مباشرة في المنطقة الضامرة غالباً إلى استعادة الخطوط الطبيعية.

تظل مشكلة تضخم الأنسجة الدهنية تحت الجلد قائمة إذا تم حقن الأنسولين بشكل متكرر في نفس الموقع. ومع ذلك، يمكن تصحيح هذه المشكلة عن طريق تجنب موقع الحقن المحدد.

MEDICATIONS FOR TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

تتوفر عدة فئات من عوامل خفض الجلوكوز للمرضى المصابين بداء السكري من النوع 2: (1) العوامل التي ترتبط بمستقبل السلفونيل يوريا وتحفز إفراز الأنسولين (السلفونيل يوريا، الميجليتينيدات، مشتقات ديفنيل ألانين)؛ (2) العوامل التي تخفض مستويات الجلوكوز من خلال تأثيرها على الكبد والعضلات والأنسجة الدهنية (بيجوانيدات، ثيازوليدينديونات)؛ (3) العوامل التي تبطئ بشكل أساسي الامتصاص المعوي للجلوكوز (مثبطات ألفا جلوكوزيداز)؛ (4) العوامل التي تحاكي تأثير الإنكريتين أو تطيل عمل الإنكريتين مثبطات ديبببتيديل، GLP1 محفزات مستقبلات/[GIP] بولي ببتيد الأنسولين المعتمد على الجلوكوز، GLP1 محفزات مستقبلات)

؛ و(6)[SGLTs] مثبطات ناقل الجلوكوز الصوديوم) ؛ (5) العوامل التي تمنع إعادة امتصاص الجلوكوز في الكلى [DPP4] بيتيداز 4 العوامل التي تعمل من خلال آليات أخرى أو غير محددة بشكل جيد (براملينيد، بروموكريبتين، كوليسيفيلام)

DRUGS THAT PRIMARILY STIMULATE INSULIN RELEASE BY BINDING TO THE SULFONYLUREA RECEPTOR SULFONYLUREAS

آلية العمل

إن العمل الرئيسي للسلفونيل يوريا هو زيادة إفراز الأنسولين من البنكرياس (الجدول 7-41). وهي ترتبط بمستقبلات السلفونيل يوريا عالية الألفة 140 كيلو دالتون المرتبطة بقناة البوتاسيوم الحساسة للأدينوزين ثلاثي الفوسفات الموجهة إلى الداخل في بيتاسيل (انظر الشكل 2-41). إن ارتباط السلفونيل يوريا يمنع تدفق أيونات البوتاسيوم عبر القناة ويؤدي إلى إزالة الاستقطاب. ويؤدي إزالة الاستقطاب إلى فتح قناة الكالسيوم ذات الجهد الكهربي ويؤدي إلى تدفق الكالسيوم وإطلاق الأنسولين المشكل مسبقًا.

الجدول 7-41

تنظيم إطلاق الأنسولين عند البشر

Stimulants of insulin release
Humoral: Glucose, mannose, leucine, arginine , other amino acids, fatty acids (high concentrations)
Hormonal: Glucagon , glucagon-like peptide 1 (7–37), glucose-dependent insulinotropic polypeptide, cholecystokinin, gastrin
Neural: β -Adrenergic stimulation, vagal stimulation
Drugs: Sulfonylureas, meglitinide, nateglinide , isoproterenol , acetylcholine
Inhibitors of insulin release
Hormonal: Somatostatin, insulin , leptin
Neural: α -Sympathomimetic effect of catecholamines
Drugs: Diazoxide , phenytoin , vinblastine , colchicine

، الطبعة السادسة، نيويورك، Greenspan FS، Gardner DG: Basic & Clinical Endocrinology، أعيد إنتاجه بإذن من
؛ McGraw Hill 2001: نيويورك

فعالية وأمان السلفونيل يوريا

يتم استقلاب السلفونيل يوريا عن طريق الكبد، وباستثناء الأستيوهيكساميد، تكون المستقلبات إما نشطة بشكل ضعيف أو غير نشطة. تفرز المستقلبات عن طريق الكلى، وفي حالة السلفونيل يوريا من الجيل الثاني، تفرز جزئيًا في الصفراء. نادرًا ما تحدث تفاعلات غير طبيعية، مع حدوث طفح جلدي أو سمية دموية (قلة الكريات البيض، قلة الصفائح) في أقل من 01٪ من الحالات. تتمتع السلفونيل يوريا من الجيل الثاني بتقارب أكبر لمستقلباتها مقارنة بعوامل الجيل الأول. وبالتالي فإن الجرعات الفعالة المنخفضة ومستويات البلازما لأدوية الجيل الثاني تقلل من خطر تفاعلات الأدوية بناءً على المنافسة على مواقع ربط البلازما أو عمل إنزيمات الكبد.

في الولايات المتحدة أن عدد الوفيات بسبب أمراض القلب (UGDP) في عام 1970، أفاد برنامج مجموعة مرضى السكري الجامعي والأوعية الدموية لدى مرضى السكري من النوع 2 الذين عولجوا بالتولبوتاميد كان مفرطًا مقارنة بالمرضى الذين عولجوا بالأنسولين أو أولئك الذين تلقوا علاجًا وهميًا. ونظرًا لعيوب التصميم، لم يتم قبول هذه الدراسة واستنتاجاتها بشكل عام. في المملكة المتحدة، لم تأثيرًا غير مرغوب فيه على القلب والأوعية الدموية لاستخدام (UKPDS) تجد دراسة مرض السكري المستقبلية في المملكة المتحدة السلفونيل يوريا في دراستهم الكبيرة طويلة الأمد. لا تزال السلفونيل يوريا موصوفة على نطاق واسع، وهناك ثلاثة منها متاحة في الولايات المتحدة.

الجيل الأول من مركبات السلفونيل يوريا

يتمتع عقار تولبوتاميد بشكل جيد ولكنه يستقلب بسرعة في الكبد. ومدة تأثيره قصيرة نسبيًا (6-10 ساعات)، ويبلغ عمر النصف للتخلص منه 4-5 ساعات، ومن الأفضل تناوله على جرعات مقسمة (على سبيل المثال، 500 مجم قبل كل وجبة). يحتاج بعض المرضى إلى قرص واحد أو قرصين فقط يوميًا. الجرعة القصوى هي 3000 مجم يوميًا. ونظرًا لعمر النصف القصير وتعطيله بواسطة الكبد، فهو آمن نسبيًا لكبار السن والمرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف الكلى.

الآن، نادرًا ما تُستخدم كلوربروباميد وتولازاميد وأستيوهيكساميد (لم تعد متوفرة في الولايات المتحدة) في الممارسة السريرية ولا تتم مناقشتها بشكل أكبر. يمكن العثور على معلومات ملصق الدواء الخاص بتولازاميد على

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>.

الجيل الثاني من السلفونيل يوريا

إن جليبيوريد، وجليبيزيد، وجليكلازيد، وجليمبيريد أقوى من تولبوتاميد بنحو 100 إلى 200 مرة. ويجب استخدامها بحذر في المرضى المصابين بأمراض القلب والأوعية الدموية أو في المرضى المسنين، حيث يشكل نقص سكر الدم خطورة خاصة عليهم.

يتم استقلاب جليبيوريد (يُسمى أيضًا جليبينكلاميد خارج الولايات المتحدة) في الكبد إلى منتجات ذات نشاط منخفض في خفض سكر الدم. الجرعة الأولية المعتادة هي 25 مجم/يوم أو أقل، ومتوسط جرعة الصيانة هي 5-10 مجم/يوم تُعطى كجرعة صباحية واحدة؛ ولا يُنصح بجرعات صيانة أعلى من 20 مجم/يوم. تتوفر تركيبة من جليبيوريد "المجهرية" (جليناز بريس تاب) في مجموعة متنوعة من أحجام الأقراص. ومع ذلك، هناك بعض الشكوك حول تكافؤها الحيوي مع التركيبات غير المجهرية، وتوصي إدارة الغذاء والدواء بالمراقبة الدقيقة لإعادة ضبط الجرعة عند التبديل من جرعات جليبيوريد القياسية أو من أدوية السلفونيل يوريا الأخرى.

يتم استقلاب الجليبيوريد في الكبد، وتتمتع المنتجات الأيضية للجليبيوريد بنشاط خافض لسكر الدم. وهذا يفسر لماذا تشير الاختبارات الخاصة بالمركب غير المستقلب إلى عمر نصف بلازما يبلغ 1-2 ساعة فقط، ومع ذلك فإن التأثيرات البيولوجية للجليبيوريد تستمر بوضوح لمدة 24 ساعة بعد جرعة صباحية واحدة في المرضى المصابين بداء السكري. يعد الجليبيوريد فريدًا من نوعه بين السلفونيل يوريا لأنه لا يرتبط فقط بمستقبلات السلفونيل يوريا على غشاء الخلية البائية البنكرياسية، بل يتم احتجازه أيضًا داخل الخلية البائية. وقد يساهم هذا أيضًا في تأثيره البيولوجي المطول على الرغم من عمر النصف الدائري القصير نسبيًا.

لا ينبغي استخدام جليبيوريد في المرضى الذين يعانون من فشل الكبد وأمراض الكلى المزمنة بسبب زيادة خطر الإصابة بنقص سكر الدم. المرضى المسنون معرضون بشكل خاص لخطر الإصابة بنقص سكر الدم.

إن عمر النصف للجليبيزيد هو الأقصر (2-4 ساعات) مقارنة بالسلفونيل يوريا الأكثر فعالية. يمكن أن يؤخر الطعام امتصاص هذا الدواء وإذا أمكن، يجب على المريض الانتظار لمدة 30 دقيقة قبل تناول الطعام. مع الاستخدام المزمن، تكون الأهمية السريرية لهذه التوصية أقل وضوحًا ويكون الدواء فعالًا حتى إذا تم تناوله قبل الوجبة مباشرة. الجرعة الأولية الموصى بها هي 5 ملغ / يوم، مع ما يصل إلى 15 ملغ / يوم يتم إعطاؤها كجرعة واحدة. عندما تكون هناك حاجة لجرعات يومية أعلى، فيجب تقسيمها وإعطاؤها قبل الوجبات. الجرعة اليومية الإجمالية القصوى التي يوصى بها المصنع هي 40 ملغ / يوم، على الرغم من أن بعض الدراسات تشير إلى أن التأثير العلاجي الأقصى يتحقق من خلال 15-20 ملغ من الدواء. يوفر مستحضر الإطلاق الممتد (جلوكوتترول إكس إل) تأثيرًا لمدة 24 ساعة بعد جرعة صباحية واحدة يوميًا (بحد أقصى 20 ملغ / يوم). ومع ذلك، يبدو أن هذه التركيبة قد ضحت بميلها الأقل إلى انخفاض سكر الدم الشديد مقارنة بالجليبيوريد الأطول تأثيرًا دون إظهار أي مزايا علاجية واضحة على الأخير (والتي يمكن الحصول عليها كدواء عام). يتم استقلاب ما لا يقل عن 90% من الجليبيزيد في الكبد إلى منتجات غير نشطة، ويتم إفراز الباقي دون تغيير في البول. لذلك فإن علاج الجليبيزيد هو بطلان في المرضى الذين يعانون من ضعف كبير في الكبد. نظرًا لقصر مدة تأثيره ومستقبلاته غير النشطة تمامًا، فمن الأفضل استخدامه بدلاً من الجليبيوريد في كبار السن والمرضى الذين يعانون من ضعف في الكلى.

يستخدم جليمبيريد كعلاج وحيد أو كعلاج مركب ويؤخذ مرة واحدة يوميًا. يحقق جليمبيريد خفض نسبة السكر في الدم بأقل جرعة من أي مركب سلفونيل يوريا. وقد ثبت أن جرعة واحدة يومية مقدارها 1 مجم فعالة، والجرعة اليومية القصوى الموصى بها هي 8

مجم. يبلغ عمر النصف لجليمبيريد في ظل ظروف الجرعات المتعددة من 5 إلى 9 ساعات. يستقلب بالكامل بواسطة الكبد إلى مستقلبات ذات نشاط ضعيف أو بدون نشاط

يبلغ عمر النصف للغليكلازايد (غير متوفر في الولايات المتحدة) 10 ساعات. الجرعة الأولية الموصى بها هي 40-80 مجم يوميًا مع أقصى جرعة 320 مجم يوميًا. عادة ما يتم تقسيم الجرعات الأعلى وإعطاؤها مرتين في اليوم. يتم استقلابه بالكامل بواسطة الكبد إلى مستقلبات غير نشطة

يعد انخفاض سكر الدم وزيادة الوزن من أكثر الآثار الجانبية شيوعًا لمركبات السلفونيل يوريا. يمكن لبعض السلفوناميدات (سلفيسوكسازول) والأدوية المضادة للفطريات الآزولية عن طريق الفم أن تمنع عملية التمثيل الغذائي للتولبوتاميد وتؤدي إلى انخفاض سكر الدم لفترة طويلة. يمكن أن يسبب الجليمبيريد أحيانًا احمرارًا بعد تناول الإيثانول، وهذا المركب يعزز قليلاً من تصفية الماء الحر

نظائر الميجليتينيد

الريباجلينيدي هو أول عضو في مجموعة الميجليتينيد من محفزات إفراز الأنسولين. تعمل هذه الأدوية على تعديل إطلاق الأنسولين في خلايا بيتا من خلال تنظيم تدفق البوتاسيوم عبر قنوات البوتاسيوم التي تمت مناقشتها سابقًا. هناك تداخل مع السلفونيل يوريا في مواقع عملها الجزيئية لأن الميجليتينيدات لها مواقع ارتباط مشتركان مع السلفونيل يوريا وموقع ارتباط فريد واحد

يتميز ريباغلينيدي ببداية سريعة للعمل، حيث يصل إلى ذروة التركيز والتأثير في غضون ساعة تقريبًا بعد الابتلاع، ولكن مدة العمل تتراوح، الكبد مع عمر نصف بلازما يبلغ ساعة واحدة. ونظرًا لبدايته السريعة CYP3A4 بين 4 إلى 7 ساعات. ويتم تصفيته بواسطة يُستطب ريباغلينيدي للاستخدام في التحكم في انحرافات الجلوكوز بعد الأكل. يجب تناول الدواء قبل كل وجبة بجرعات تتراوح بين 025 إلى 4 مجم (بحد أقصى 16 مجم/يوم)؛ ويشكل نقص سكر الدم خطرًا إذا تأخرت الوجبة أو تم تخطيها أو كانت تحتوي على كربوهيدرات غير كافية. ويمكن استخدامه في المرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف الكلى وكبار السن. يستخدم ريباغلينيدي كعلاج وحيد أو كعلاج مركب. لا يحتوي تركيبه على الكبريت، لذلك يمكن استخدام ريباغلينيدي في المرضى المصابين بداء السكري من النوع 2 الذين يعانون من حساسية شديدة للكبريت أو السلفونيل يوريا

الميتيجلينيدي (غير متوفر في الولايات المتحدة) هو مشتق من حمض البنزويل سكسينيك يرتبط بمستقبل السلفونيل يوريا وهو مشابه للريباجلينيدي في تأثيراته السريرية. وهو متوفر للاستخدام في اليابان

مشتق دي فينيل ألانين

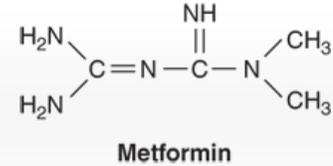
ناتيجلينيدي هو مشتق من ديفينيل ألانين ويحفز الإطلاق السريع والعابر للأنسولين من خلايا بيتا من خلال إغلاق المنطقة الحساسة لـ ATP.

قناة البوتاسيوم. يتم امتصاصه في غضون 20 دقيقة بعد تناوله عن طريق الفم مع وقت للوصول إلى التركيز الأقصى أقل من ساعة بنصف عمر حوالي ساعة واحدة. المدة الإجمالية للعمل حوالي 4 CYP3A4 و CYP2C9 واحدة ويتم استقلابه في الكبد بواسطة ساعات. يؤخذ قبل الوجبة ويقلل من ارتفاع مستويات الجلوكوز في الدم بعد الوجبة. يتوفر على شكل أقراص 60 و 120 مجم. يتم استخدام الجرعة المنخفضة في المرضى الذين يعانون من ارتفاعات خفيفة في الهيموجلوبين السكري التراكمي يُعد ناتيغليينيد فعالاً عند تناوله بمفرده أو بالاشتراك مع عوامل فموية غير مفرزة للكحول (مثل الميتفورمين). يُعد انخفاض سكر الدم التأثير السلبي الرئيسي. يمكن استخدامه في المرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف الكلى وكبار السن.

DRUGS THAT PRIMARILY LOWER GLUCOSE LEVELS BY THEIR ACTIONS ON THE LIVER, MUSCLE, & ADIPOSE TISSUE

البيجوانيدات

يظهر أدناه هيكل الميتفورمين



تنبع التأثيرات العلاجية للميتفورمين في المقام الأول من زيادة نشاط كيناز البروتين المنشط بأحادي فوسفات الأدينوزين في الكبد، مما يقلل من تكوين الجلوكوز في الكبد وتكوين الدهون. الميتفورمين هو ركيزة لناقل الكاتيون العضوي 1، والذي يتم التعبير عنه بكثرة في الخلايا الكبدية والأمعاء.

يبلغ عمر النصف للميتفورمين 3-15 ساعات، ولا يرتبط بروتينات البلازما، ولا يتم استقلابه، ويتم إفرازه عن طريق الكلى كمركب نشط. ونتيجة لحصار الميتفورمين لعملية تكوين الجلوكوز، قد يضعف الدواء عملية التمثيل الغذائي لحمض اللاكتيك في الكبد. وفي المرضى الذين يعانون من قصور كلوي، تتراكم البيجوانيد وبالتالي تزيد من خطر الإصابة بالحمض اللبني، والذي يبدو أنه من المضاعفات المرتبطة بالجرعة. يمكن استخدام الميتفورمين بأمان في المرضى الذين تتراوح معدلات الترشيح الكبيبي لديهم بين 60 و 45 مل/دقيقة لكل 173 متر مربع. ويمكن استخدامه بحذر في المرضى الذين لديهم معدل ترشيح كبيبي مستقر بين 45 و 30 مل/دقيقة لكل 173 متر مربع. يُمنع استخدامه إذا كان معدل الترشيح الكبيبي أقل من 30 مل/دقيقة لكل 173 متر مربع. لا ينبغي للمرضى الذين يعانون من فشل الكبد المعوض أن يأخذوا الميتفورمين بسبب زيادة خطر الإصابة بالحمض اللبني.

إن التوصية الحالية هي البدء في تناول الميتفورمين عند تشخيص الإصابة بمرض السكري من النوع الثاني. وقد أفادت دراسة مستقبلية لمرض السكري في المملكة المتحدة أن الميتفورمين يقلل من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وكذلك أمراض الأوعية

الدموية الدقيقة لدى المرضى المصابين بالسمنة المصابين بمرض السكري من النوع الثاني. كما يستخدم الميتفورمين مع عوامل غير الأنسولين (عن طريق الفم والحقن) والأنسولين لدى مرضى السكري من النوع الثاني الذين لا يكفيهم العلاج الأحادي. والميتفورمين مفيد في الوقاية من مرض السكري من النوع الثاني؛ وخلص برنامج الوقاية من مرض السكري إلى أن الميتفورمين فعال في منع ظهور مرض السكري من النوع الثاني لدى الأشخاص البدناء في منتصف العمر الذين يعانون من ضعف تحمل الجلوكوز وارتفاع سكر الدم أثناء الصيام. وتشير الدراسات الوبائية إلى أن استخدام الميتفورمين قد يقلل من خطر الإصابة ببعض أنواع السرطان

على الرغم من أن الجرعة القصوى الموصى بها هي 2550 مجم يوميًا، إلا أن الفائدة قليلة عند تناول جرعة إجمالية تبلغ 2000 مجم يوميًا. يبدأ العلاج عادةً بجرعة 500 مجم يوميًا مع وجبة الطعام ثم تزداد تدريجيًا إلى جرعات مقسمة. جداول الجرعات الشائعة هي مجم مرة أو مرتين يوميًا ثم تزداد إلى 1000 مجم مرتين يوميًا. الجرعة القصوى هي 850 مجم ثلاث مرات يوميًا 500

، الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للميتفورمين هي الآثار الجانبية للجهاز الهضمي (فقدان الشهية، والغثيان، والتقيؤ، وعدم الراحة في البطن والإسهال)، والتي تحدث في ما يصل إلى 20% من المرضى. وهي مرتبطة بالجرعة، وتميل إلى الحدوث في بداية العلاج، وغالباً ما تكون عابرة. يمكن أن يؤدي تناول الميتفورمين مع الطعام أو استخدام تركيبة ممتدة المفعول إلى تخفيف الأعراض. ومع ذلك، في 3-5% من المرضى، قد يتعين إيقاف العلاج بسبب الإسهال المستمر

يتداخل الميتفورمين مع امتصاص مركب فيتامين ب12 العامل الداخلي المعتمد على الكالسيوم في الأمعاء الدقيقة، وقد يحدث نقص فيتامين ب12 بعد سنوات عديدة من استخدام الميتفورمين. يجب مراعاة الفحص الدوري لنقص فيتامين ب12، وخاصة في المرضى الذين يعانون من اعتلال الأعصاب الطرفية أو فقر الدم كبير الخلايا. قد يمنع تناول الكالسيوم المتزايد سوء امتصاص فيتامين ب12 الناجم عن الميتفورمين

نادراً ما يحدث الحمض اللبني مع العلاج بالميتفورمين. ومن المرجح أن يحدث في حالات نقص الأكسجين في الأنسجة عندما يكون هناك زيادة في إنتاج حمض اللاكتيك وفي الفشل الكلوي عندما يكون هناك انخفاض في تصفية الميتفورمين. وقد شملت جميع الحالات المبلغ عنها تقريباً مرضى لديهم عوامل خطر مصاحبة كان من المفترض أن تمنع استخدامه (قصور الكلى أو الكبد أو القلب والجهاز التنفسي؛ إدمان الكحول). يمكن أن يحدث الفشل الكلوي الحاد نادراً في بعض المرضى الذين يتلقون عوامل التباين الإشعاعي لذلك يجب إيقاف علاج الميتفورمين مؤقتاً في يوم إعطاء التباين الإشعاعي واستئنافه بعد يوم أو يومين بعد التأكد من عدم تدهور وظائف الكلى. يجب فحص وظائف الكلى سنويًا على الأقل في المرضى الذين يتلقون علاج الميتفورمين، ويجب استخدام جرعات أقل (على سبيل المثال، 500 مجم مرتين في اليوم) في كبار السن الذين قد يكون لديهم احتياطي كلوي محدود وفي أولئك الذين لديهم معدل ترشيح كبيبي مقدر بين 30 و45 مل/دقيقة لكل 173 متر مربع

ثيازوليدنديونات

وهي أعضاء في عائلة مستقبلات (PPAR γ) الثيازوليدينونيونات هي ربيطات لمستقبلات جاما المنشطة بواسطة التكاثر البيروكسيومي التعبير عن PPAR γ هذه في العضلات والدهون والكبد. تعدل مستقبلات PPAR النواة الستيرويدية والغدة الدرقية. توجد مستقبلات الجينات المشاركة في استقلاب الدهون والجلوكوز، ونقل إشارة الأنسولين، وتمايز الخلايا الدهنية وغيرها من الأنسجة. تشمل وانخفاض مستويات الأحماض (GLUT 1 و GLUT 4) التأثيرات الملحوظة للثيازوليدينونيونات زيادة التعبير عن ناقل الجلوكوز الدهنية الحرة، وانخفاض إنتاج الجلوكوز في الكبد، وزيادة أديبونيكتين وانخفاض إطلاق الريزستين من الخلايا الدهنية، وزيادة تمايز الخلايا الدهنية السابقة إلى الخلايا الدهنية. وقد ثبت أيضًا أن الثيازوليدينونيونات تعمل على خفض مستويات مثبط منشط البلازمينوجين من النوع 1، وميتالوبروتيناز المصفوفة 9، والبروتين الخلاق، والإنترلوكين 6. يتوفر حاليًا نوعان من الثيازوليدينونيونات بيوجليبتازون وروزجليبتازون. لم يعد روزجليبتازون متاحًا في الولايات المتحدة وأوروبا. يتمثل تأثيرها السريري في خفض متطلبات الأنسولين (تحسين حساسية الأنسولين)

يتم امتصاصه في غضون ساعتين من الابتلاع؛ على الرغم من أن الطعام قد PPAR α و PPAR γ يحتوي بيوجليبتازون على بعض نشاط يؤخر الامتصاص، إلا أن التوافر البيولوجي الإجمالي لا يتأثر. ينخفض الامتصاص مع الاستخدام المصاحب لعوامل ربط الأحماض إلى مستقبلات نشطة. قد يتأثر التوافر البيولوجي للعديد من CYP2C8 و CYP3A4 الصفراوية. يتم استقلاب بيوجليبتازون بواسطة الأدوية الأخرى التي تتحلل أيضًا بواسطة هذه الإنزيمات بالعلاج بيوجليبتازون، بما في ذلك وسائل منع الحمل الفموية المحتوية على الإستروجين؛ يُصحح بأساليب إضافية لمنع الحمل. يمكن تناول بيوجليبتازون مرة واحدة يوميًا؛ الجرعة الأولية المعتادة هي 15-30 مجم / يوم، والحد الأقصى هو 45 مجم / يوم.

يتم امتصاص عقار روزجليبتازون بسرعة ويرتبط ارتباطًا وثيقًا بالبروتينات. يتم استقلابه في الكبد إلى نواتج أيضية نشطة بشكل يتم تناوله مرة أو مرتين يوميًا؛ الجرعة الإجمالية المعتادة CYP2C9 وبدرجة أقل بواسطة CYP2C8 طفيف، بشكل أساسي بواسطة هي 2-8 مجم

يعد كل من البيوجليبتازون والروزجليبتازون فعالين كعلاج أحادي أو علاج مركب

كما أن لهذه الأدوية بعض التأثيرات الإضافية بخلاف خفض مستوى الجلوكوز. حيث يعمل عقار بيوجليبتازون على خفض مستوى دون التأثير على الكوليسترول الكلي والكوليسترول (HDL) الدهون الثلاثية وزيادة مستوى الكوليسترول البروتيني الدهني عالي الكثافة ويعمل عقار روزجليبتازون على زيادة مستوى الكوليسترول الكلي والكوليسترول البروتيني (LDL) البروتيني الدهني منخفض الكثافة ولكن ليس له تأثير كبير على الدهون الثلاثية. وقد ثبت أن (LDL) الدهني عالي الكثافة والكوليسترول البروتيني الدهني منخفض الكثافة هذه الأدوية تعمل على تحسين السمات الكيميائية الحيوية والنسجية لمرض الكبد الدهني غير الكحولي. ويبدو أن لها تأثيرًا إيجابيًا على وظيفة بطانة الأوعية الدموية: حيث يعمل عقار بيوجليبتازون على تقليل تكاثر الخلايا البطانية بعد وضع الدعامة التاجية، كما ثبت أن عقار روزجليبتازون يعمل على تقليل البول الزلالي الدقيق. وفي المرضى غير المصابين بالسكري المقاومين للأنسولين والذين لديهم تاريخ حديث من السكتة الدماغية الإقفارية أو النوبة الإقفارية العابرة، قلل علاج بيوجليبتازون من خطر الإصابة بالسكتة الدماغية أو احتشاء عضلة القلب لاحقًا.

وقد أدت المخاوف المتعلقة بالسلامة والآثار الجانبية المزعجة إلى الحد بشكل كبير من استخدام هذه الفئة من الأدوية. وقد أشارت دراسة تحليلية للتجارب السريرية العشوائية التي أجريت على عقار روزيجليتازون إلى زيادة خطر الإصابة بالذبحة الصدرية أو احتشاء عضلة القلب. ونتيجة لذلك، تم تعليق استخدام عقار روزيجليتازون في أوروبا وتقييده بشدة في الولايات المتحدة. كما فشلت تجربة في تأكيد نتائج التحليل. وفي حين رفعت الولايات المتحدة القيود، أوقفت الشركة (RECORD دراسة) سريرية مستقبلية كبيرة لاحقة المصنعة استخدام عقار روزيجليتازون (أفانديا). ولا يزال العقار غير متاح في أوروبا وعدة دول أخرى.

يحدث احتباس السوائل في حوالي 3-4% من المرضى الذين يتناولون ثيازوليدنديون وحيثًا ويحدث بشكل متكرر (10-15%) في المرضى الذين يتناولون علاج الأنسولين المصاحب. يمكن أن يحدث قصور القلب، والأدوية موانع في المرضى الذين يعانون من حالة القلب من الدرجة الثالثة والرابعة لجمعية القلب في نيويورك (انظر الفصل 13). الودمة البقعية هي أحد الآثار الجانبية النادرة التي تتحسن عند التوقف عن تناول الدواء. تم وصف فقدان كثافة المعادن في العظام وزيادة كسور العظام غير النمطية في الأطراف عند النساء لكلا العقارين؛ ويفترض أن هذا يرجع إلى انخفاض تكوين الخلايا العظمية. تشمل الآثار الجانبية الأخرى فقر الدم، والذي قد يكون بسبب التأثير المخفف لزيادة حجم البلازما بدلاً من انخفاض كتلة خلايا الدم الحمراء. يحدث زيادة الوزن، وخاصة عند استخدامه مع السلفونيل يوريا أو الأنسولين. بعض زيادة الوزن هي احتباس السوائل ولكن هناك أيضًا زيادة في كتلة الدهون الكلية. في التجارب السريرية قبل السريرية، لوحظت أورام المثانة في الفئران الذكور على بيوجليتازون. أشارت التقارير السريرية الأولية إلى أن هذا قد يكون صحيحًا أيضًا لدى البشر. ومع ذلك، فشلت دراسة مراقبة استمرت 10 سنوات للمرضى الذين يتناولون بيوجليتازون في العثور على ارتباط بسرطان المثانة. كما فشل تحليل مجمع كبير متعدد السكان (101 مليون شخص على مدار 59 مليون سنة) في العثور على ارتباط بين التعرض التراكمي لبيوجليتازون أو روزيجليتازون ومعدل الإصابة بسرطان المثانة. وجدت دراسة أخرى قائمة على السكان، والتي جمعت 689616 سنة من المتابعة، أن بيوجليتازون وليس روزيجليتازون كان مرتبًا بزيادة خطر الإصابة بسرطان المثانة.

تم سحب عقار تروجليتازون، وهو أول عقار من هذه الفئة، بسبب حالات فشل كبدي مميت. ورغم أنه لم يتم الإبلاغ عن أن عقاري روزيجليتازون وبيوجليتازون يسببان تلف الكبد، إلا أنه لا يُنصح باستخدام العقارين في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد النشطة قبل العلاج بمقدار 25 مرة أعلى من المعدل الطبيعي. ويجب إجراء اختبارات (ALT) أو ارتفاع مستويات إنزيم ألانين أمينوترانسفيراز. وظائف الكبد قبل بدء العلاج وبشكل دوري بعد ذلك.

DRUGS THAT AFFECT ABSORPTION OF GLUCOSE

مثبطات ألفا جلوكوزيداز تعمل بشكل تنافسي على تثبيط إنزيمات ألفا جلوكوزيداز المعوية وتقلل من هجرة الجلوكوز بعد الوجبة عن طريق تأخير هضم وامتصاص النشا والسكريات الثنائية. يتوفر أكاربوز وميجليتول في الولايات المتحدة. يتوفر فوجليبيوز في اليابان وكوريا والهند. أكاربوز وميجليتول مثبطات قوية للجلوكوز أميليز والألفا أميليز والسكريز ولكن تأثيرهما على الأيزومالتاز أقل ونادرًا ما يكون على التريهاليز واللاكاز. يتمتع أكاربوز بالكتلة الجزيئية والسمات البنوية لرباعي السكريد ويتم امتصاص القليل جدًا منه. في المقابل، يتمتع الميجليتول بتشابه بنيوي مع الجلوكوز ويتم امتصاصه.

يبدأ العلاج بجرعة 50 مجم مرتين يوميًا قبل الوجبة مباشرة، مع زيادة تدريجية إلى 100 مجم ثلاث مرات يوميًا. يخفض مستويات الجلوكوز بعد الوجبة بنسبة 30-50%. يبدأ العلاج بميجليبتول بجرعة 25 مجم ثلاث مرات يوميًا. الجرعة المعتادة للصيانة هي 50 مجم ثلاث مرات يوميًا، ولكن قد يحتاج بعض المرضى إلى 100 مجم ثلاث مرات يوميًا. لا يتم استقلاب الدواء ويتم تصفيته عن طريق الكلى. لا ينبغي استخدامه في الفشل الكلوي

تشمل الآثار الجانبية البارزة لمثبطات ألفا جلوكوزيداز انتفاخ البطن والإسهال وآلام البطن، وتنتج عن ظهور الكربوهيدرات غير المهضومة في القولون والتي يتم تخميرها بعد ذلك إلى أحماض دهنية قصيرة السلسلة، مما يؤدي إلى إطلاق الغازات. تميل هذه الآثار الجانبية إلى الاختفاء مع الاستخدام المستمر لأن التعرض المزمّن للكربوهيدرات يحفز التعبير عن ألفا جلوكوزيداز في الصائم واللفائفي، مما يزيد من امتصاص الجلوكوز في الأمعاء الدقيقة البعيدة ويقلل من مرور الكربوهيدرات إلى القولون. على الرغم من عدم وجود مشكلة في العلاج الأحادي أو العلاج المركب مع البيجوانيد، إلا أن نقص السكر في الدم قد يحدث مع العلاج المتزامن بإفراز الأنسولين. يجب علاج نقص السكر في الدم بالجلوكوز (الديكستروز) وليس السكروز، الذي قد يتم منع تحلله. لوحظت زيادة في إنزيمات أمينوترانسفيراز الكبدية في التجارب السريرية مع الأكاربوز، وخاصة مع جرعات أكبر من 300 مجم / يوم. تختفي الشذوذ عند إيقاف الدواء

نادرًا ما يتم وصف هذه الأدوية في الولايات المتحدة بسبب آثارها الضارة البارزة على الجهاز الهضمي وفائدتها المتواضعة نسبيًا في خفض نسبة الجلوكوز

DRUGS THAT MIMIC INCRETIN EFFECT OR PROLONG INCRETIN ACTION

إن تناول الجلوكوز عن طريق الفم يؤدي إلى استجابة أعلى للأنسولين مقارنة بجرعة مكافئة من الجلوكوز يتم إعطاؤها عن طريق وبيتيد الأنسولينوتروبي GLP1 الوريد. وذلك لأن الجلوكوز عن طريق الفم يسبب إطلاق هرمونات الأمعاء ("الإنكريتينات")، وخاصة في المرضى GLP1 والتي تعمل على تضخيم إفراز الأنسولين الناتج عن الجلوكوز. وعندما يتم حقن، (GIP) المعتمد على الجلوكوز على الجلوكوز GLP1 المصابين ببدء السكري من النوع 2، فإنه يحفز إطلاق الأنسولين ويخفض مستويات الجلوكوز. ويعتمد تأثير حيث يكون إطلاق الأنسولين أكثر وضوحًا عندما تكون مستويات الجلوكوز مرتفعة ولكن أقل وضوحًا عندما تكون مستويات الجلوكوز أقل عرضة لخطر نقص السكر في الدم مقارنة بالسلفونيل يوريا. وبالإضافة إلى تأثيره المحفز GLP1 طبيعية. ولهذا السبب، فإن له عدد من التأثيرات البيولوجية الأخرى. فهو يثبط إفراز الجلوكاجون، ويؤخر إفراغ المعدة، ويقلل من موت GLP1 للأنسولين، فإن التغذية من خلال آلية الجهاز العصبي المركزي GLP1 الخلايا المبرمج لجزر البنكرياس البشرية في المزرعة. وفي الحيوانات، يثبط بجوع أقل. ومن غير الواضح ما إذا كان هذا مرتبطًا بشكل أساسي GLP1 يشعر مرضى السكري من النوع 2 الذين يتلقون العلاج ب على تعزيز إفراز الأنسولين، GLP1 مثل، GIP بتباطؤ إفراغ المعدة أو ما إذا كان هناك تأثير على الجهاز العصبي المركزي أيضًا. يعمل المعتمد على الجلوكوز

وبواسطة إنزيمات أخرى مثل إندوبيبتيداز 2411 ويتم تصفيته أيضًا (DPP4) بسرعة بواسطة ثنائي ببتيداز GLP1 4 يتحلل بواسطة الكلى. وبالتالي لا يمكن استخدام الببتيد الأصلي علاجيًا. كان أحد الأساليب لحل هذه المشكلة هو تطوير نظائر أو مشتقات، دولاجلوتيد - GLP1 لا تخضع لنفس التحلل الأنزيمي أو التصفية الكلوية. خمسة منشطات لمستقبلات GLP1 مستقرة أيضًا من إكسيناتيد (وإكسيناتيد)

وكان النهج الآخر هو تطوير. ssemaglutide و glixisenatide و liraglutide (XR) DPP4 وتتوفر الآن للاستخدام السريري مثبتات alogliptin عن طريق الفم وهي DPP4 اللذين يتم إطلاقهما داخليًا. وتتوفر ثلاثة مثبتات GIP و GLP1 وإطالة عمل DPP4 مثبتات مؤخرًا من السوق. ويتوفر مثبت إضافي وهو Saxagliptin في الولايات المتحدة. وقد تم سحب sitagliptin و linagliptin و teneligliptin و anagliptin و gemigliptin - الأخرى DPP4 في أوروبا. وقد تمت الموافقة على مثبتات vildagliptin خارج الولايات المتحدة والاتحاد الأوروبي (كوريا والهند وتايواند - gosogliptin و evogliptin و omarigliptin و trelagliptin). (واليابان وروسيا والعديد من دول أمريكا الجنوبية)

(GLP1) منبهات مستقبلات الببتيد الشبيه بالجلوكاجون 1

الأصلي واستبدال الجللايسين GLP1 إكسيناتيد، وهو مشتق من ببتيد إكسيندين4 في سم وحش جيل، له تشابه بنسبة 53% مع وهو متوفر في أقلام ذات جرعات ثابتة (5 ميكروجرام و10 ميكروجرام). يتم حقنه تحت الجلد في DPP4 لتقليل التحلل بواسطة غضون 60 دقيقة قبل الإفطار والعشاء. يصل إلى تركيز الذروة في غضون ساعتين تقريبًا مع مدة عمل تصل إلى 10 ساعات. يبدأ العلاج بجرعة 5 ميكروجرام مرتين يوميًا خلال الشهر الأول وإذا تم تحمله يمكن زيادته إلى 10 ميكروجرام مرتين يوميًا. إكسيناتيد ممتد المفعول هو مستحضر قلم يتم تناوله مرة واحدة أسبوعيًا يتم صرفه على شكل مسحوق (2 مجم). يتم تعليقه في المخفف المقدم قبل الحقن مباشرة. عند إضافة إكسيناتيد إلى علاج السلفونيل يوريا الموجود مسبقًا، قد يلزم تقليل جرعة السلفونيل يوريا لمنع انخفاض سكر الدم. يؤدي العلاج الأحادي باستخدام إكسيناتيد والعلاج المركب معه إلى انخفاض الهيموغلوبين السكري بنسبة 02- ويحدث فقدان للوزن في نطاق 2-3 كجم ويساهم في تحسين التحكم في الجلوكوز. وفي التجارب المقارنة، تعمل تركيبة الإطلاق 12% الممتد على خفض مستوى الهيموغلوبين السكري بنسبة أكبر قليلاً من المستحضر الذي يتم تناوله مرتين يوميًا. ويخضع إكسيناتيد للترشيح الكبيني، ولا تتم الموافقة على استخدام الدواء في المرضى الذين يقدر معدل الترشيح الكبيني لديهم بأقل من 30 مل/دقيقة لكل 173 متر مربع

تتطور الأجسام المضادة عالية المستوى ضد إكسيناتيد في حوالي 6% من المرضى، وقد لوحظ ضعف في الاستجابة لنسبة السكر في الدم لدى نصف هؤلاء المرضى

قابل للذوبان ومؤكسد بالأحماض الدهنية. يتم استبدال الليسين بالأرجينين في الموضع 34 ويتم ربط GLP1 ليراجلوتيد هو نظير C16 ولكن إضافة سلسلة أسيل GLP1 الدهني بالألفة لمستقبلات GLP1 بالليسين في الموضع 26. يحتفظ C16 سلسلة أسيل إلى الجزيء ويساهم في إطالة عمر النصف (حوالي 12 ساعة) DPP4 تسمح بالارتباط غير التساهمي بالألبومين، مما يعيق وصول ومدة العمل. يسمح عمر النصف بتناول جرعة واحدة يوميًا. يبدأ العلاج بجرعة 06 مجم ويزيد بعد أسبوع إلى 12 مجم يوميًا. إذا لزم

الأمر، يمكن زيادة الجرعة إلى 18 مجم يوميًا. في التجارب السريرية، يؤدي ليراجلوتيد إلى انخفاض في الهيموجلوبين السكري بنسبة 08-؛ يتراوح فقدان الوزن من صفر إلى 32 كجم. تمت الموافقة على ليراجلوتيد بجرعة 3 مجم يوميًا لفقدان الوزن لدى المرضى غير 15% المصابين بالسكري.

في دراسة متعددة الجنسيات أجريت بعد التسويق على 9340 مريضًا مصابًا بداء السكري من النوع 2 مع أمراض القلب والأوعية الدموية المعروفة، ارتبطت إضافة ليراجلوتيد بنتيجة أولية أقل للوفاة بسبب أسباب القلب والأوعية الدموية، أو احتشاء عضلة القلب كان لدى المرضى الذين تناولوا ليراجلوتيد مستويات. ($P = 001$)، نسبة الخطر 087) غير المميت، أو السكتة الدماغية غير المميتة أقل من الهيموجلوبين السكري، وفقدان الوزن بأكثر من 2 كجم، وانخفاض ضغط الدم الانقباضي، ونوبات أقل من نقص السكر في الدم الشديد.

على بدائل GLP1 البشري. يحتوي جزء IgG4 من Fc مرتبطين تساهميًا بقطعة GLP1 يتكون دواء دولاجلوتيد من جزيئين من نظائر يبلغ عمر النصف لدواء دولاجلوتيد حوالي 5 أيام. الجرعة المعتادة هي 075 مجم أسبوعيًا. DPP4 للأحماض الأمينية التي تقاوم تحلل exendin4 عن طريق الحقن تحت الجلد. الجرعة القصوى الموصى بها هي 45 مجم أسبوعيًا. يعتبر ليكسيسيناتيد نظيرًا اصطناعيًا ل بعمر نصف يبلغ 3 ساعات. وهو متوفر في قلمين بجرعة ثابتة (10 Cterminal حذف البرولين وإضافة 6 ليسينات إلى منطقة)، ميكروجرام و20 ميكروجرام). يتم حقن جرعة 10 ميكروجرام مرة واحدة يوميًا قبل الإفطار لمدة الأسبوعين الأولين، وإذا تم تحملها في نطاق HbA1c-04 يتم زيادة الجرعة بعد ذلك إلى 20 ميكروجرام يوميًا. تأثيره السريري هو تقريبًا نفس تأثير إكسيناتيد مع انخفاض يتراوح فقدان الوزن من 1 إلى 3 كجم. تحدث الأجسام المضادة للليكسيسيناتيد بشكل متكرر (70%) وحوالي 24% من المرضى 06% الذين لديهم أعلى مستويات الأجسام المضادة لديهم استجابة سكرية مخففة.

مع عمر نصف يبلغ حوالي أسبوع واحد. يحتوي على استبدال حمض ألفا أمينو GLP1 السيماجلوتيد هو نظير اصطناعي لل مرتبطة بالليسين في الموضع 26 والتي C18 وسلسلة حمض دهني DPP4 إيزوبيوتريك في الموضع 8 مما يجعل الجزيء مقاومًا لتحلل ترتبط بالألبومين، مما يفسر عمر النصف الطويل للدواء. يقدم القلم ذو الجرعة المنخفضة 025 مجم أو 05 مجم ويقدم القلم ذو الجرعة الأعلى 1 و2 مجم. التوصية هي البدء بجرعة 025 مجم لأول 4 أسابيع وإذا تم تحملها، قم بزيادة الجرعة إلى 05 مجم أسبوعيًا؛ يمكن زيادة الجرعة إلى جرعة 2 مجم بعد تناول جرعة 1 مجم لمدة 4 أسابيع لخفض الجلوكوز بشكل إضافي. يخفض العلاج الأحادي بالسيماجلوتيد والعلاج المركب الهيموجلوبين السكري من 15% إلى 18%. لوحظت زيادة في اعتلال الشبكية السكري في المجموعة المعالجة بالسيماجلوتيد في إحدى التجارب السريرية. يُعتقد أن هذا قد يكون ثانويًا لانخفاض نسبة الجلوكوز السريع مع الدواء. تمت الموافقة على سيماجلوتيد بجرعة 24 مجم يوميًا لفقدان الوزن لدى المرضى غير المصابين بالسكري.

مركب محب للدهون ومقاوم (SNAC) كابريلات [أمينو (هيدروكسي بنزويل)2]N8 ينتج عن السيماجلوتيد المضاف إليه صوديوم للتحلل البروتيني. وبالتالي يمكن إعطاؤه عن طريق الفم. تبلغ التوافر البيولوجي عن طريق الفم 04% إلى 1% فقط؛ وبالتالي يجب تناول السيماجلوتيد عن طريق الفم صائمًا مع كوب من الماء ويجب على المريض الانتظار لمدة نصف ساعة قبل تناول الطعام أو

الشراب أو تناول أدوية أخرى. الجرعة الأولية الموصى بها هي 3 مجم يوميًا للشهر الأول ثم تزداد إلى 7 مجم يوميًا. يمكن استخدام جرعة 14 مجم يوميًا لخفض الجلوكوز بشكل إضافي

هي الغثيان (11-40%)، والتقيؤ (4-13%)، والإسهال (9-17%). وتكون الآثار الجانبية شيعاً لمستقبلات من خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس. وينبغي نصح GLP1 الجانبية أكثر شيعاً عند تناول جرعات أعلى. وقد تزيد جميع مستقبلات المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية بالسعي إلى الحصول على رعاية طبية فورية إذا عانوا من آلام شديدة مستمرة في البطن غير مبررة وقد تم الإبلاغ عن حالات من ضعف وظائف الكلى وإصابة كلوية حادة لدى المرضى الذين يتناولون إكسيناتيد. وكان لدى بعض هؤلاء المرضى أمراض كلوية سابقة أو عوامل خطر أخرى للإصابة الكلوية. وأفاد عدد منهم أنهم يعانون من الغثيان والتقيؤ والإسهال، ومن المحتمل أن يكون نقص الحجم قد ساهم في تطور الإصابة الكلوية. يحفز كل من إكسيناتيد وليراجلوتيد أورام الخلايا الدرقية ولا تزال أهميتها للعلاج البشري غير، GLP1 عن عدد قليل جدًا من مستقبلات C (الجرابية) في القوارض. تعبر الخلايا الدرقية البشرية واضحة. ومع ذلك، لا ينبغي استخدام هذه الأدوية لدى الأشخاص الذين لديهم تاريخ طبي أو عائلي سابق للإصابة بسرطان الغدة من النوع 2 (MEN) الدرقية النخاعي أو متلازمة الأورام الغدد الصماء المتعددة

(GLP1) والبيبتيدي الشبيه بالجلوكاجون1 (GIP) مستقبلات الببتيد الأنسوليني المزدوج المعتمد على الجلوكوز

المرتبط ببقايا eicosanedioic مع حمض GIP 1,20 وهو نظير لهرمون GIP/GLP1 تيرزيباتيد هو ناهض مزدوج لمستقبلات الليسين في الموضع 20. كما يحتوي تسلسل الببتيد على بقايا حمض أميني غير مشفرة (حمض ألفا أمينو إيزوبيوتريك) في الموضعين 2 و13، ويتم أميدات النهاية الطرفية. ويؤدي الأسيلة إلى ربط الألبومين، مما يسمح بتأثير مطول وجرعة أسبوعية واحدة. الجرعة الأولية الموصى بها هي حقنة تحت الجلد بجرعة 25 مجم أسبوعيًا. وتزداد الجرعة إلى 5 مجم أسبوعيًا بعد 4 أسابيع. وإذا لزم الأمر خفض إضافي لمستوى الجلوكوز، فيمكن زيادة الجرعة بزيادة قدرها 25 مجم كل 4 أسابيع إلى جرعة قصوى تبلغ 15 مجم. أدى العلاج باستخدام تيرزيباتيد إلى انخفاض في الهيموجلوبين السكري التراكمي بنسبة 19% إلى 26% اعتمادًا على الجرعة. وتراوح متوسط فقدان الوزن من 62 إلى 129 كجم. لوحظت تأثيرات مفيدة على مستوى الدهون في الدم، وخفض ضغط الدم، والكبد الدهني. كما أن ملف، وقد حدثت الآثار الجانبية المعوية (الغثيان، والتقيؤ). GLP1 السلامة هو نفسه كما هو الحال مع منبهات مستقبلات والإسهال) بشكل أكثر تكرارًا عند الجرعات الأعلى. وفي التجارب السريرية، كان معدل التهاب البنكرياس أعلى قليلًا في المجموعة المعالجة مقارنة بالمجموعة المعالجة المقارنة (023 مقابل 011 مريضًا لكل 100 عام من التعرض)

(DPP4) مثبطات ديببتيديل ببتيديز 4

،% يتم إعطاء سيتاجليبين عن طريق الفم بجرعة 100 مجم مرة واحدة يوميًا، ويبلغ التوافر الحيوي عن طريق الفم أكثر من 85% ويصل إلى تركيزات الذروة في غضون 1-4 ساعات، ويبلغ عمر النصف له حوالي 12 ساعة. يتم إفرازه في المقام الأول في البول، جزئيًا عن طريق الإفراز الأنبوبي النشط للدواء. يكون التمثيل الغذائي الكبدي محدودًا ويتم التوسط فيه إلى حد كبير بواسطة الشكل تتمتع المستقبلات بنشاط ضئيل. يجب تقليل الجرعة في CYP2C8 وبدرجة أقل بواسطة، CYP3A4 المتماثل من السيتوكروم

المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى (50 مجم إذا كان معدل الترشيح الكبيبي المقدر 30-50 مل/دقيقة لكل 173 متر مربع و25 مجم إذا كان >30 مل/دقيقة لكل 173 متر مربع). أدى العلاج بالسيتاجليبتين إلى انخفاض في الهيموجلوبين السكري بنسبة 05-10%.

يُعطى ساكساجليبتين (غير متوفر في الولايات المتحدة) عن طريق الفم بجرعة 5-25 مجم يوميًا. يصل الدواء إلى تركيزاته القصوى في غضون ساعتين (4 ساعات لمستقلبه النشط). يرتبط الدواء بالبروتين بشكل طفيف ويخضع لعملية التمثيل الغذائي الكبدي بواسطة يكون المستقلب الرئيسي نشطًا، ويتم الإخراج عن طريق كل من المسارين الكلوي والكبدي. يبلغ عمر النصف النهائي CYP3A4/5 للبلازما ساكساجليبتين 25 ساعة و31 ساعة لمستقلبه النشط. يوصى بتعديل الجرعة للأفراد الذين يعانون من ضعف في وظائف مثل الكيتوكونازول وبعض مضادات الاختلاج والريفامبين CYP3A4/5 الكلى والاستخدام المتزامن لمثبطات أو محفزات قوية لـ والريفابوتين.

يخفض ليناجليبتين الهيموغلوبين السكري التراكمي بنسبة 04-06% عند إضافته إلى الميتفورمين أو السلفونيل يوريا أو البيوجليبتازون الجرعة هي 5 ملغ يوميًا عن طريق الفم، ونظرًا لأنه يتم إفرازه في المقام الأول عن طريق الصفراء، فلا يلزم تعديل الجرعة في الفشل الكلوي. يخفض ألوجليبتين الهيموغلوبين السكري التراكمي بنسبة 05-06% عند إضافته إلى الميتفورمين أو السلفونيل يوريا أو البيوجليبتازون. الجرعة المعتادة هي 25 ملغ يوميًا عن طريق الفم. تُستخدم جرعة 125 ملغ في المرضى الذين لديهم تصفية كرياتينين محسوبة تتراوح من 30 إلى 60 مل/دقيقة؛ والجرعة هي 625 ملغ للتصفية >30 مل/دقيقة. يخفض فيلداجليبتين (غير متوفر في الولايات المتحدة) مستويات الهيموغلوبين السكري التراكمي بنسبة 01% عند إضافته إلى النظام العلاجي لمرضى السكري من النوع 2 الجرعة هي 50 ملغ عن طريق الفم مرة أو مرتين يوميًا.

هو الاستعداد للإصابة بالتهاب البلعوم الأنفي أو عدوى الجهاز التنفسي العلوي. وقد تم DPP4 يبدو أن التأثير الضار الرئيسي لمثبطات الإبلاغ عن تفاعلات فرط الحساسية بما في ذلك الحساسية المفرطة والوذمة الوعائية وأمراض الجلد التقرحية مثل متلازمة ستيفنز جونسون. إن تواتر التهاب البنكرياس غير واضح. في التجارب السريرية، من بين 5902 مريض يتناولون ألوجليبتين، حدث التهاب البنكرياس في 11 (02%) وفي 5 من 5183 مريضًا يتلقون جميع المقارنات (أقل من 01%). تم الإبلاغ عن حالات فشل الكبد مع استخدام ألوجليبتين، ولكن من غير المؤكد ما إذا كان ألوجليبتين هو السبب. ومع ذلك، يجب إيقاف الدواء في حالة فشل الكبد. تم الإبلاغ عن حالات نادرة من اختلال وظائف الكبد، بما في ذلك التهاب الكبد، مع استخدام فيلداجليبتين؛ ويوصى بإجراء اختبارات الكيمياء الحيوية للكبد كل ربع سنة خلال السنة الأولى من الاستخدام ودوريًا بعد ذلك. قد يزيد ساكساجليبتين من خطر الإصابة ب قصور القلب (وجدت نسبة الخطر 127 في دراسة ما بعد التسويق). وفي دراسة كبيرة ما بعد التسويق، ارتبط الألوجليبتين بزيادة يمكن أن تسبب أحيانًا DPP4 طفيفة في معدل الإصابة ب قصور القلب. وقد أصدرت إدارة الغذاء والدواء تحذيرًا مفاده أن مثبطات آلامًا في المفاصل تختفي بعد التوقف عن تناول الدواء.

SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 (SGLT2) INHIBITORS

يتم ترشيح الجلوكوز بحرية بواسطة الكبيبات الكلوية وإعادة امتصاصه في الأنابيب القريبة من خلال عمل ناقلات الجلوكوز والصوديوم من إعادة امتصاص الجلوكوز، ويؤدي تثبيطه إلى حدوث جلوكوز في %90 (SGLT2) يمثل ناقل الجلوكوز والصوديوم 2 (SGLTs) كاناجليفلوزين SGLT2 البول وخفض مستويات الجلوكوز لدى مرضى السكري من النوع 2. تمت الموافقة على مثبطات وداباجليفلوزين وإمباغليفلوزين وإيرتوجليفلوزين للاستخدام السريري في الولايات المتحدة. تعمل هذه العوامل على تقليل عبء الجلوكوز في البول من عبء الجلوكوز في البلازما من ~180 مجم / ديسيلتر إلى ~40 مجم / ديسيلتر، وخفض الهيموجلوبين السكري HbA1c بنسبة 0.5-1% عند استخدامها بمفردها أو بالاشتراك مع عوامل فموية أخرى أو الأنسولين. تكون الفعالية أكبر عند مستويات يؤدي فقدان السرعات الحرارية إلى فقدان الوزن بشكل متواضع. SGLT2 الأعلى عندما يتم إفراز المزيد من الجلوكوز نتيجة لتثبيط يتراوح من 2 إلى 5 كجم

الجرعة المعتادة من كاناجليفلوزين هي 100 ملغ يوميًا ولكن يمكن استخدام ما يصل إلى 300 ملغ يوميًا في المرضى الذين لديهم وظائف كلوية طبيعية. جرعة داباغليفلوزين هي 10 ملغ يوميًا ولكن 5 ملغ يوميًا هي الجرعة الأولية الموصى بها للمرضى الذين يعانون من فشل الكبد. الجرعة المعتادة من إمباغليفلوزين هي 10 ملغ يوميًا ولكن يمكن استخدام جرعة أعلى تبلغ 25 ملغ يوميًا. الجرعة الأولية الموصى بها من إرتوجليفلوزين هي 5 ملغ ولكن يمكن زيادة الجرعة إلى 15 ملغ يوميًا إذا لزم الأمر خفض إضافي للجلوكوز

في دراسة كبيرة أجريت بعد التسويق على مرضى مصابين بداء السكري من النوع 2 يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية المعروفة، ارتبط إضافة إمباغليفلوزين بنتيجة أولية مركبة أقل بشكل ملحوظ للوفاة بسبب أسباب القلب والأوعية الدموية، أو احتشاء عضلة القلب غير المميت، أو السكتة الدماغية غير المميتة. تظل الآليات المتعلقة بالفائدة غير واضحة. ربما لعبت خسارة الوزن، وانخفاض ضغط الدم، وإدرار البول دورًا حيث كان هناك عدد أقل من الوفيات بسبب قصور القلب في المجموعة المعالجة، في حين ظلت معدلات احتشاء عضلة القلب دون تغيير. تم إجراء دراسة متعددة الجنسيات كبيرة مماثلة باستخدام كاناجليفلوزين في مرضى مصابين بداء السكري من النوع 2 مع خطر معروف أو متزايد للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. كان لدى المجموعة المعالجة بكاناجليفلوزين نتيجة أولية مركبة أقل للوفاة بسبب أسباب القلب والأوعية الدموية، أو احتشاء عضلة القلب غير المميت، في دراسة أجريت على 4744 مريضًا يعانون من قصور القلب من (P = 0.02، نسبة الخطر 0.86) أو السكتة الدماغية غير المميتة وكسر القذف أقل من 40%، قلل الداباجليفلوزين من (NYHA) الدرجة الثانية والثالثة والرابعة وفقًا لتصنيف جمعية القلب الأمريكية %90 في المجمل، كان 0.42 (P < 0.001) نسبة الخطر 0.74؛ قيمة) معدل الإصابة التراكمي لتفاقم قصور القلب أو الوفاة القلبية الوعائية من المرضى مصابين بالسكري؛ وكانت النتائج متماثلة لدى المرضى المصابين بالسكري وغير المصابين به

أيضًا فائدة في الحد من تطور بيلة الألبومين. وفي دراسة أجريت على مرضى مصابين بداء السكري من SGLT2 وقد أظهرت مثبطات وإفراز الألبومين البول يتراوح (إلى أقل من 90 مجم / كجم / 173 م 2 eGFR) النوع 2 مع مرض الكلى المزمن في المرحلة 2 إلى 3 من 300-5000 ميكروجرام ألبومين / جرام كرياتينين، وعلى مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين، قلل كاناجليفلوزين من خطر الإصابة بمرض الكلى في المرحلة النهائية، وخطر مضاعفة الكرياتينين في المصل، وخطر

الوفاة الكلوية. وفي دراسة متعددة الجنسيات أجريت على 4304 مريضًا يعانون من مرض الكلى المزمن، قلل داباغليفلوزين من خطر الإصابة بمرض الكلى في المرحلة النهائية أو الوفاة لأسباب كلوية وقلبية وعائية. ولم يكن ثلث المرضى في الدراسة مصابين بمرض السكري واستفادوا.

في مرض الكلى المزمن. كما يمكنها أن تزيد من نسبة الكرياتينين وتقلل من معدل SGLT2 وكما قد يتوقع المرء، تقل فعالية مثبتات الترشيح الكبيبي المقدر، وخاصة في المرضى الذين يعانون من ضعف الكلى. ولا ينصح باستخدامها بشكل عام في المرضى الذين يعانون من معدل ترشيح كبيبي مقدر أقل من 45 مل/دقيقة/173 متر مربع (للتحكم في نسبة السكر في الدم) كما أنها ممنوعة في المرضى الذين يعانون من معدل ترشيح كبيبي مقدر أقل من 30 مل/دقيقة/173 متر مربع. وأشارت دراسة أجريت على الداباجليفلوزين في مرض الكلى المزمن إلى أن الدواء آمن ومفيد للمرضى الذين يعانون من معدل ترشيح كبيبي مقدر منخفض يصل إلى 25 مل/دقيقة/173 متر مربع (للحصول على فوائد الكلى).

وتتمثل الآثار السلبية الرئيسية في زيادة حدوث العدوى الفطرية التناسلية والتهابات المسالك البولية التي تصيب حوالي 8-9% من المرضى. كما وردت تقارير عن حالات التهاب الحويضة والكلية وتسمم الدم التي تتطلب دخول المستشفى. كما وردت تقارير عن حالات التهاب اللفافة الناخري في العجان (غرغرينا فورنييه). ويمكن أن يؤدي ارتفاع نسبة السكر في البول إلى تقلص حجم الأوعية الدموية وانخفاض ضغط الدم.

،وقد تسبب عقار كاناجليفلوزين وإمباغليفلوزين في زيادة متواضعة في مستويات الكوليسترول الضار (4-8%). وفي التجارب السريرية كان لدى المرضى الذين يتناولون عقار داباغليفلوزين معدلات أعلى من سرطان الثدي (تسع حالات مقابل لا شيء في مجموعات المقارنة) وسرطان المثانة (تسع حالات مقابل حالة واحدة في مجموعة الدواء الوهمي). وتجاوزت معدلات الإصابة بالسرطان هذه المعدلات المتوقعة في مجموعة مرجعية من مرضى السكري من نفس الفئة العمرية. وقد ورد أن عقار كاناجليفلوزين يسبب انخفاضًا في كثافة المعادن في العظام في العمود الفقري القطني والورك. وفي تحليل مجمع لثماني تجارب سريرية (متوسط المدة 68 أسبوعًا) لوحظت زيادة في الكسور بنحو 30% لدى المرضى الذين يتناولون عقار كاناجليفلوزين. ومن المرجح أن يكون التأثير على العظام تأثيرًا فئويًا وليس مقتصرًا على عقار كاناجليفلوزين. كما لوحظت زيادة متواضعة في كسور الأطراف العلوية مع علاج كاناجليفلوزين. ومن غير المعروف ما إذا كان هذا يرجع إلى تأثير على قوة العظام أو مرتبطًا بالسقوط بسبب انخفاض ضغط الدم. أظهرت إحدى الدراسات المتعددة الجنسيات التي أجريت على عقار كاناجليفلوزين زيادة في خطر بتر الأطراف، وخاصة أصابع القدم. ولم يتم ملاحظة هذه الأخرى SGLT2 النتيجة في دراسات أخرى استخدمت هذا العقار أو مع مثبتات

في مرضى السكري من النوع الأول SGLT2 تم الإبلاغ عن حالات الحمض الكيتوني السكري مع الاستخدام غير المسموح به لمثبطات يتم تعليم مرضى السكري من النوع الأول إعطاء كمية أقل من الأنسولين إذا لم تكن مستويات الجلوكوز لديهم مرتفعة. نظرًا لأن مرضى قد يكون لديهم مستويات جلوكوز طبيعية، فقد يمتنعون عن تناول جرعات SGLT2 السكري من النوع الأول الذين يتناولون مثبتات في مرضى السكري من النوع الأول SGLT2 الأنسولين أو يقللونها إلى درجة تسبب الحمض الكيتوني. لذلك، لا ينبغي استخدام مثبتات وفي المرضى الذين تم تصنيفهم على أنهم مصابون بالسكري من النوع الثاني ولكنهم يعانون من نقص شديد في الأنسولين ومعرضون للكيتوزية.

OTHER GLUCOSE-LOWERING DRUGS

هو ببتيد يحتوي على 37 حمض أميني موجود في حبيبات IAPP. (أميلين، IAPP) براميلينتيدي هو نظير بولي ببتيد الأميلويد الجزري (؛ انظر الفصل 17 CGRP) إفراز الأنسولين ويفرز مع الأنسولين. وهو يتشابه بنسبة 46% تقريبًا مع الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين من إفراز الجلوكاجون، ويبطئ إفراغ المعدة IAPP ويعمل فسيولوجيًا كرد فعل سلبي على إفراز الأنسولين. عند الجرعات الدوائية، يقلل مع استبدالات البرولين في المواضع 25 و28 IAPP من خلال آلية بوساطة العصب المبهم، ويقلل الشهية مركزيًا. براميلينتيدي هو نظير و29. تجعل هذه التعديلات براميلينتيدي قابلاً للذوبان، وغير متجمع ذاتيًا، ومناسبًا للاستخدام الدوائي. تمت الموافقة على استخدام براميلينتيدي في مرضى النوع الأول والنوع الثاني المعالجين بالأنسولين. يتم امتصاصه بسرعة بعد الإعطاء تحت الجلد؛ تبلغ مستوياته ذروتها خلال 20 دقيقة، ولا تزيد مدة تأثيره عن 150 دقيقة. يتم استقلابه وإخراجه عن طريق الكلى، ولكن حتى في حالة انخفاض تصفية الكرياتينين لا يحدث تغيير كبير في التوافر البيولوجي. لم يتم تقييمه لدى مرضى غسيل الكلى.

يتم حقن براميلينتيدي قبل الأكل مباشرة؛ تتراوح الجرعات من 15 إلى 60 ميكروجرام تحت الجلد لمرضى النوع الأول ومن 60 إلى 120 ميكروجرام لمرضى النوع الثاني. يجب البدء في العلاج بهذا العامل بأقل جرعة ثم زيادتها إلى الأعلى. نظرًا لخطر انخفاض سكر الدم يجب تقليل جرعات الأنسولين السريعة أو قصيرة المفعول المتزامنة مع الوجبات بنسبة 50% أو أكثر عند البدء. يجب حقن براميلينتيدي باستخدام حقنة منفصلة لأنه لا يمكن خلطه مع الأنسولين. الآثار الجانبية الرئيسية لبراميلينتيدي هي انخفاض سكر الدم والأعراض المعوية المعوية، بما في ذلك الغثيان والقيء وفقدان الشهية. نظرًا لأن الدواء يبطئ إفراغ المعدة، فقد يكون التعافي من انخفاض سكر الدم مشكلة بسبب التأخير في امتصاص الكربوهيدرات سريعة المفعول.

يمكن لمرضى السكري من النوع الأول المختارين الذين يعانون من مشاكل ارتفاع سكر الدم بعد الأكل استخدام البراميلينتيدي بشكل فعال للسيطرة على ارتفاع الجلوكوز خاصة في حالة تناول وجبة غنية بالكربوهيدرات. لا يكون الدواء مفيدًا جدًا لمرضى السكري من النوع 2. SGLT2 أو مثبطات GLP1 الثاني الذين يمكنهم بدلاً من ذلك استخدام مستقبلات

تمت الموافقة على هيدروكلوريد كوليبيفيلام، وهو عقار يعمل على فصل الأحماض الصفراوية وخفض الكوليسترول، كعامل مضاد لارتفاع سكر الدم للمرضى المصابين بداء السكري من النوع 2 الذين يتناولون أدوية أخرى لخفض الجلوكوز أو لم يحققوا السيطرة الكافية مع النظام الغذائي وممارسة الرياضة. آلية العمل غير معروفة ولكن من المفترض أنها تنطوي على انقطاع الدورة الدموية هو مستقبل نووي له تأثيرات متعددة على استقلاب FXR. FXR المعوية الكبدية وانخفاض في تنشيط مستقبلات الفارنيزيد إكس، الكوليسترول والجلوكوز والأحماض الصفراوية. الأحماض الصفراوية هي ربيطة طبيعية لمستقبلات الفارنيزيد إكس. بالإضافة إلى ذلك قد يضعف الدواء امتصاص الجلوكوز. في التجارب السريرية، خفض تركيز الهيموجلوبين السكري التراكمي بنسبة 03-05%. تشمل الآثار الضارة الشكاوى المعوية (الإمساك وعسر الهضم وانتفاخ البطن). يمكن أن يؤدي أيضًا إلى تفاقم ارتفاع ثلاثي جليسيريد الدم الذي يحدث عادةً لدى مرضى السكري من النوع 2

أظهرت الدراسات العشوائية التي أجريت باستخدام عقار بروموكريبتين، وهو منشط للدوبامين، انخفاض مستوى الهيموجلوبين السكري التراكمي بنسبة 0-02% مقارنة بالقيمة الأساسية وبنسبة 04-05% مقارنة بالعقار الوهمي. ولا يُعرف الآلية التي يعمل بها على خفض مستويات الجلوكوز. ومن بين الآثار الجانبية الرئيسية الغثيان والتعب والدوار والقيء والصداع. إن فعالية الكوليسيفيلام والبروموكريبتين في خفض مستويات الجلوكوز متواضعة للغاية، واستخدامهما في مرض السكري أمر مشكوك فيه.

MANAGEMENT OF THE PATIENT WITH DIABETES

نظام غذائي

إن النظام الغذائي المتوازن والمغذي يظل عنصراً أساسياً في علاج مرض السكري. ومن المستحسن أن يتم تحديد نسب المغذيات الكبرى (الكربوهيدرات والبروتين والدهون) وفقاً لأنماط الأكل والتفضيلات والأهداف التي يتبعها المريض. وبشكل عام، يستهلك معظم مرضى السكري نحو 45% من السعرات الحرارية التي يتناولونها من الكربوهيدرات، و25-35% من الدهون، و10-35% من البروتينات. ومن الممكن أن يؤدي الحد من تناول الكربوهيدرات واستبدال بعض السعرات الحرارية بالدهون الأحادية غير المشبعة، مثل زيت الزيتون، أو زيت بذور اللفت (الكانولا)، أو الزيوت الموجودة في المكسرات والأفوكادو، إلى خفض مستويات الدهون الثلاثية وزيادة مستويات الكوليسترول الحميد. وقد ثبت أن نمط الأكل على الطريقة المتوسطية (نظام غذائي مكمل بالجوز واللوز والبندق وزيت الزيتون) يعمل على تحسين التحكم في نسبة السكر في الدم وخفض النقاط النهائية المشتركة للأحداث القلبية الوعائية والسكتة الدماغية. كما أن تقييد السعرات الحرارية وفقدان الوزن من الأهداف المهمة للمريض البدين المصاب بمرض السكري من النوع 2.

تعليم

إن تثقيف المريض وأفراد أسرته يشكل عنصراً بالغ الأهمية في الرعاية. ولا بد من إعلام المريض بنوع مرض السكري الذي يعاني منه والأسباب التي تدفعه إلى تحقيق مستويات الجلوكوز المستهدفة (انظر المربع: فوائد التحكم الصارم في نسبة السكر في الدم لدى وخاصة إذا كان المريض يتناول الأنسولين أو (BGM أو CGM) مرضى السكري). ولا بد من التأكيد على مراقبة نسبة الجلوكوز المحفزات الإفرازية عن طريق الفم والتي قد تسبب نقص سكر الدم. ولا بد أن يفهم المريض الذي يتناول الأنسولين ملف عمل الأنسولين في الوقت المناسب. ولا بد أن يعرف كيفية تحديد ما إذا كانت جرعة الأنسولين الأساسية صحيحة وكيفية ضبط جرعة الأنسولين سريع المفعول وفقاً لمحتوى الكربوهيدرات في الوجبات. ولا بد من مناقشة تعديلات الأنسولين في حالة ممارسة الرياضة والإصابة بالعدوى. ولا بد أيضاً من إعلام المريض وأفراد أسرته بعلامات وأعراض نقص سكر الدم.

فوائد التحكم الصارم في نسبة السكر في الدم لدى مرضى السكري

"أفادت دراسة عشوائية طويلة الأمد شملت 1441 مريضًا من النوع الأول في 29 مركزًا طبيًا في عام 1993 أن "التطبيع القريب لسكر الدم أدى إلى تأخير في ظهور المضاعفات الدقيقة والعصبية لمرض السكري وتباطؤ كبير في تقدم المضاعفات الدقيقة والعصبية لمرض السكري أثناء فترات المتابعة التي تصل إلى 10 سنوات (مجموعة أبحاث تجربة السيطرة على مرض السكري بنسبة (HbA1c) في المجموعة المعالجة بشكل مكثف، تم تحقيق متوسط الهيموجلوبين السكري. (1993، [DCCT] ومضاعفاته 89% HbA1c (طبيعي >6%) ومتوسط سكر الدم 155 مجم / ديسيلتر، بينما في المجموعة المعالجة تقليديًا، بلغ متوسط 72% / مع متوسط سكر الدم 225 مجم / ديسيلتر. على مدار فترة الدراسة، والتي بلغ متوسطها 7 سنوات، انخفض بنحو 100 مجم ديسيلتر.

وقد تم ملاحظة وجود خطر بنسبة 60% للإصابة باعتلال الشبكية السكري، واعتلال الكلية، واعتلال الأعصاب في مجموعة التحكم الضيقة مقارنة بمجموعة التحكم القياسية

مفهوم الذاكرة الجلوكوزية، والتي تتضمن الفوائد طويلة الأمد لأي فترة مهمة من التحكم في DCCT بالإضافة إلى ذلك، قدمت دراسة نسبة السكر في الدم. خلال فترة متابعة مدتها 6 سنوات، كان لدى كل من المجموعتين المعالجة بشكل مكثف والتقليدية مستويات مماثلة من التحكم في نسبة السكر في الدم، وكلاهما عانى من تقدم في سمك الطبقة الداخلية للشريان السباتي. ومع ذلك، كان لدى المجموعة المعالجة بشكل مكثف تقدم أقل بشكل ملحوظ في سمك الطبقة الداخلية

دراسة عشوائية مستقبلية كبيرة جدًا أجريت لدراسة تأثيرات (UKPDS) كانت دراسة المملكة المتحدة المستقبلية لمرض السكري التحكم المكثف في نسبة السكر في الدم باستخدام عدة أنواع من العلاجات وتأثيرات التحكم في ضغط الدم لدى مرضى السكري من النوع 2. تمت دراسة ما مجموعه 3867 مريضًا تم تشخيصهم حديثًا بمرض السكري من النوع 2 على مدار 10 سنوات. كان جزء كبير منهم يعانون من زيادة الوزن وارتفاع ضغط الدم. تم إعطاء المرضى علاجًا غذائيًا بمفرده أو علاجًا مكثفًا بالأنسولين أو الكلوربروباميد أو الجليبيريد أو الجليبيزيد. كان الميتفورمين خيارًا للمرضى الذين لم يستجيبوا بشكل كافٍ للعلاجات الأخرى. تمت إضافة التحكم الصارم في ضغط الدم كمتغير، مع مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات بيتا أو في بعض الحالات حاصرات قنوات الكالسيوم المتاحة لهذا الغرض

وقد تبين أن السيطرة الصارمة على مرض السكري، مع خفض الهيموغلوبين السكري من 91% إلى 7%، تقلل من خطر حدوث مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة بشكل عام مقارنة بما تم تحقيقه بالعلاج التقليدي (النظام الغذائي وحده في الغالب، والذي خفض الهيموغلوبين السكري إلى 79%). ولم يتم ملاحظة مضاعفات القلب والأوعية الدموية لأي علاج معين؛ حيث قلل علاج الميتفورمين وحده من خطر الإصابة بأمراض الأوعية الدموية الكبرى (احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية). وأشار التحليل الوبائي للدراسة إلى أن كل انخفاض بنسبة 1% في الهيموغلوبين السكري حقق انخفاضًا في المخاطر يقدر بنحو 37% للمضاعفات الدقيقة للأوعية الدموية، و21% لأي نقطة نهاية مرتبطة بالسكري والوفاة المرتبطة بالسكري، و14% لاحتشاء عضلة القلب

كما كان للسيطرة الصارمة على ارتفاع ضغط الدم تأثير كبير بشكل مدهش على أمراض الأوعية الدموية الدقيقة (وكذلك المضاعفات الأكثر تقليدية المرتبطة بارتفاع ضغط الدم) لدى هؤلاء المرضى. وأشار التحليل الوباي للنتائج إلى أن كل انخفاض بمقدار 10 مم زئبق في ضغط الدم الانقباضي حقق انخفاضاً في المخاطر بنسبة 13% لمضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة السكرية، و12% لأي مضاعفات مرتبطة بالسكري، و15% للوفاة المرتبطة بالسكري، و11% لاحتشاء عضلة القلب.

ظلت فوائد الإدارة المكثفة لنقاط النهاية السكرية، UKPDS أظهرت مراقبة ما بعد الدراسة أنه بعد 5 سنوات من إغلاق برنامج قائمة وأصبح انخفاض خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب كبيراً. كما ظلت فوائد العلاج بالميتفورمين قائمة

تظهر هذه الدراسات أن التحكم الصارم في نسبة السكر في الدم يفيد مرضى السكري من النوع الأول والنوع الثاني على حد سواء

الأهداف الجلايسيمي

تتضمن معايير جمعية السكري الأمريكية للتحكم المقبول أن يكون مستوى الهيموجلوبين السكري التراكمي أقل من 7% (53) مليمول/مول)، ومستويات الجلوكوز قبل الوجبة من 90 إلى 130 مليجرام/ديسيلتر (5 إلى 72 مليمول/لتر)، وذروة الجلوكوز بعد الوجبة أقل من 180 مليجرام/ديسيلتر (10 مليمول/لتر). وفي حين أن هدف الهيموجلوبين السكري التراكمي مناسب للأفراد الذين عولجوا بتدخلات نمط الحياة والعلاج بخفض سكر الدم، فقد يلزم تعديله للأفراد الذين عولجوا بالأنسولين أو مفرزات الأنسولين بسبب زيادة خطر إصابتهم بنقص سكر الدم. كما أن التحكم الأقل صرامة في نسبة السكر في الدم مناسب أيضاً للأطفال وكذلك المرضى الذين لديهم تاريخ من انخفاض سكر الدم الشديد.

انخفاض سكر الدم، وأمراض الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة الخطيرة، وأمراض أخرى مصاحبة (مثل مرض القلب التاجي)، ومتوسط قريباً من 8% مناسباً. يعد التحكم الأكثر صرامة في HbA1c العمر المتوقع المحدود. بالنسبة للمسنين والمرضى الضعيف، قد يكون نسبة السكر في الدم مناسباً للمرضى البالغين الذين تم تشخيص إصابتهم بمرض السكري حديثاً، والأمراض المصاحبة المحدودة لتصميم خطة إدارة مرض GMI و TIR يتم استخدام CGM، ومتوسط العمر المتوقع الطويل. بالنسبة للمرضى الذين يستخدمون HbA1c السكري، بالإضافة إلى

علاج

يجب أن يكون العلاج فردياً بناءً على نوع مرض السكري والاحتياجات المحددة لكل مريض

أ. مرض السكري من النوع الأول

في المرضى المصابين بداء السكري من النوع الأول، يسمح الجمع بين نظائر الأنسولين سريعة المفعول ونظائر الأنسولين طويلة المفعول باستبدال الأنسولين الفسيولوجي بشكل أكبر. قد يحتاج المريض الذي تم تشخيصه حديثاً إلى جرعات ضئيلة من الأنسولين

القاعدي والحقيقي لأنه لا يزال لديه إنتاج داخلي للأنسولين. في المرضى الذين يعانون من مرض السكري لمدة أطول، تعتمد احتياجات الأنسولين القاعدي على مدار 24 ساعة عادةً على العمر ووزن الجسم. قد يحتاج المراهق إلى ما يصل إلى 04 وحدة / كجم / يوم؛ والشباب (أقل من 25 عامًا) 035 وحدة / كجم / يوم؛ وكبار السن 025 وحدة / كجم / يوم. تختلف جرعة الوجبة بناءً على الوقت من اليوم وعمر المريض. يحتاج المراهقون والشباب عادةً إلى وحدة واحدة لكل 10 جرام من الكربوهيدرات. يحتاج كبار السن عادةً إلى وحدة واحدة تقريبًا لكل 15 جرامًا من الكربوهيدرات. يمكن حساب عامل التصحيح - مقدار الأنسولين المطلوب لخفض مستويات الجلوكوز بمقدار 50 مجم / ديسيلتر - من نسب الأنسولين إلى الكربوهيدرات. على سبيل المثال، إذا كانت هناك حاجة إلى وحدة واحدة لتناول 15 جرامًا من الكربوهيدرات، فإن وحدة واحدة ستخفض مستويات الجلوكوز بمقدار 50 مجم/ديسيلتر. وإذا كانت هناك حاجة إلى 15 وحدة من الأنسولين لتناول 15 جرامًا من الكربوهيدرات (أي وحدة واحدة لكل 10 جرامات من الكربوهيدرات)، فإن 15 وحدة من الأنسولين ستخفض مستويات الجلوكوز بمقدار 50 مجم/ديسيلتر ووحدة واحدة ستخفض مستويات الجلوكوز بمقدار 33 مجم/ديسيلتر. هذه قيم تقريبية ويجب أن تكون فردية.

يوضح الجدول 8-41 أنظمة نظائر الأنسولين سريعة المفعول والنظائر الأساسية التي قد تكون مناسبة لشخص وزنه 70 كجم مصاب بمرض السكري من النوع الأول. إذا كان المريض يستخدم مضخة الأنسولين، فقد يحتاج إلى معدل ضخ أساسي يبلغ 06 وحدة في الساعة طوال 24 ساعة باستثناء الفترة من الساعة 4:00 صباحًا إلى الساعة 8:00 صباحًا، حيث قد يكون معدل 07 وحدة في الساعة مناسبًا (ظاهرة الفجر). قد تكون النسب وحدة واحدة لكل 12 جرامًا من الكربوهيدرات بالإضافة إلى وحدة واحدة لكل 50 مجم/ديسيلتر (28 مليمول/لتر) من جلوكوز الدم فوق قيمة مستهدفة تبلغ 120 مجم/ديسيلتر (67 مليمول/لتر).

الجدول 8-41

أمثلة على أنظمة الأنسولين المكثفة باستخدام نظائر الأنسولين سريعة المفعول (الأنسولين ليسبرو، أو الأسبارت، أو الجلولين) أو الأنسولين ديتيمير، أو الجلارجين، أو الديجلوديك في رجل يزن 70 كجم مصاب بمرض السكري من النوع الأول، 1-3، NPH و

	Prebreakfast	Prelunch	Predinner	Bedtime
Rapid-acting insulin analog	5 U	4 U	6 U	—
NPH insulin	3 U	3 U	2 U	8–9 U
or				
Rapid-acting insulin analog	5 U	4 U	6 U	—
Insulin glargine or degludec	—	—	—	15–16 U
Insulin detemir	6–7 U	—	—	8–9 U

يفترض أن المريض يستهلك ما يقارب 75 جرامًا من الكربوهيدرات في وجبة الإفطار، و60 جرامًا في وجبة الغداء، و90 جرامًا في وجبة العشاء.

يمكن زيادة جرعة نظائر الأنسولين سريعة المفعول بمقدار 1 أو 2 وحدة إذا تم تناول كربوهيدرات إضافية (15-30 جم) أو إذا كان مستوى سكر الدم قبل الوجبة <170 مجم/ديسيلتر. ويمكن خلط نظائر الأنسولين سريعة المفعول في نفس المحقنة مع الأنسولين NPH.

يجب إعطاء الأنسولين جلارجين أو الأنسولين ديتيمير كحقنة منفصلة³

إن الأنظمة المغلقة المتاحة حاليًا تمكن المرضى من تحقيق أهداف سكر الدم بشكل أفضل مع انخفاض معدلات انخفاض سكر الدم. وينبغي تقديم هذه الأنظمة لمعظم المرضى المصابين بداء السكري من النوع الأول.

ب. داء السكري من النوع الثاني

يمكن أن يحدث تطبيع مستويات الجلوكوز مع فقدان الوزن وتحسين حساسية الأنسولين لدى المريض البدني المصاب بمرض السكري من النوع 2. من الضروري الجمع بين تقييد السرعات الحرارية وزيادة التمارين الرياضية إذا كان برنامج إنقاص الوزن ناجحًا. قد يحفز فهم العواقب طويلة المدى لمرض السكري غير الخاضع للسيطرة بعض المرضى على إنقاص الوزن. بالنسبة للمرضى المختارين يجب النظر في الخيارات الطبية أو الجراحية. أورليستات، فينترمين/تويراميت، لوركاسيرين (تم إزالته من السوق الأمريكية في فبراير بسبب زيادة حدوث السرطان)، نالتريكسون بالإضافة إلى بوبروبيون ممتد المفعول، ليراجلوتيد عالي الجرعة، وسيماجلوتيد هي 2020 ربط (RouxenY) أدوية إنقاص الوزن المعتمدة للاستخدام مع النظام الغذائي وممارسة الرياضة. عادة ما تؤدي جراحة السمنة

المعدة، التكميم المعدي، تحويل البنكرياس الصفراوي/تحويل الاثني عشر) إلى فقدان كبير للوزن ويمكن أن تؤدي إلى شفاء مرض السكري.

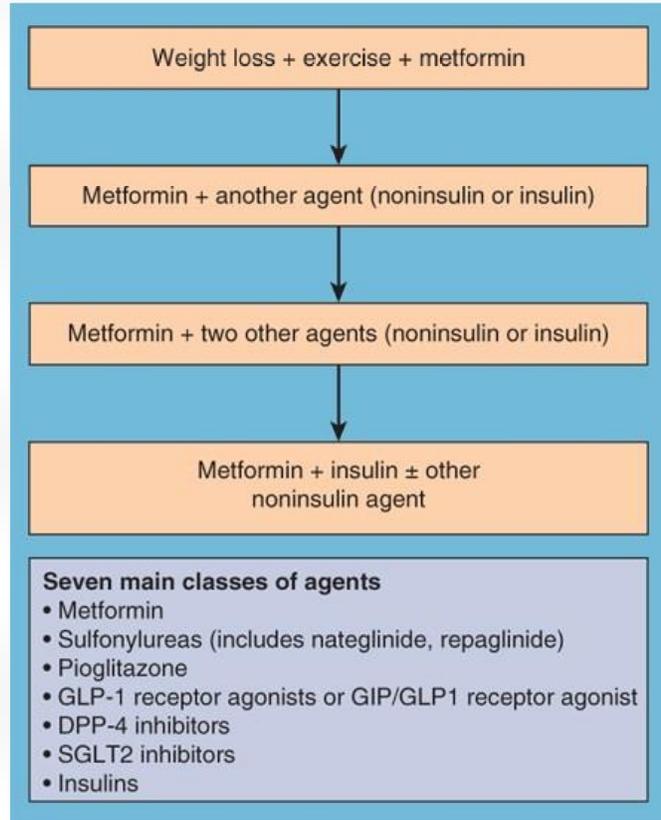
غالبًا ما يعاني المرضى غير البدناء المصابين بداء السكري من النوع 2 من زيادة في الدهون الحشوية - ما يسمى بالمرضى البدين الأيضي ذو الوزن الطبيعي. هناك تركيز أقل على فقدان الوزن لدى هؤلاء المرضى، لكن ممارسة الرياضة مهمة

قد تكون هناك حاجة إلى أدوية متعددة لتحقيق السيطرة على نسبة السكر في الدم (الشكل 41-6) في المرضى المصابين بداء السكري من النوع 2. ما لم يكن هناك موانع، يجب البدء بالعلاج الطبي مع تدخلات مكثفة في نمط الحياة (النظام الغذائي وممارسة الرياضة) وتعليم إدارة مرض السكري ذاتيًا، والميتفورمين. إذا لم تعد الأهداف المتعلقة بمستوى السكر في الدم تتحقق باستخدام الميتفورمين كعلاج وحيد، يتم إضافة عامل ثان. تشمل الخيارات السلفونيل يوريا، أو ريباجلينيد أو ناتيجلينيد، أو بيوجليتازون، أو منبهات أو الأنسولين. في اختيار، SGLT2 أو مثبطات DPP4، المزدوجة، أو مثبطات GIP/GLP1 أو منبهات مستقبلات GLP1 مستقبلات العامل الثاني، يجب مراعاة فعالية العامل، ومخاطر نقص السكر في الدم، والتأثير على الوزن، ووجود أمراض القلب والأوعية الدموية أو ذات فعالية معتدلة وجميع العوامل الأخرى ذات فعالية SGLT2 ومثبطات DPP4 أمراض الكلى، والآثار السلبية، والتكلفة. مثبطات عالية. السلفونيل يوريا والأنسولين لديهم خطر متزايد من نقص السكر في الدم. تسبب السلفونيل يوريا والأنسولين والبيوجليتازون ومثبطات GIP/GLP1 و GLP1 فهي محايدة للوزن، في حين تسبب مثبطات مستقبلات DPP4 زيادة الوزن. أما مثبطات الميتفورمين والبيوجليتازون بفوائد قلبية وعائية، كما تعمل مثبطات SGLT2 ومثبطات GLP1 فقدان الوزن. وتتمتع مثبطات مستقبلات SGLT2 على تأخير تطور اعتلال الكلية السكري. وتشمل عوامل الخطر الرئيسية الحمض اللبني مع الميتفورمين؛ وخطر الإصابة SGLT2 بالكسور، وفشل القلب، وسرطان المثانة المحتمل مع البيوجليتازون؛ والآثار الجانبية للجهاز الهضمي والتهاب البنكرياس مع مثبطات؛، والعدوى التناسلية DPP4؛ والتهاب البلعوم الأنفي وآلام المفاصل وردود الفعل التحسسية مع مثبطات GLP1 مستقبلات وكل هذه العوامل باهظة الثمن باستثناء الميتفورمين. SGLT2 والتهابات المسالك البولية، والحمض الكيتوني مع مثبطات والسلفونيل يوريا. في المرضى الذين يعانون من ارتفاع سكر الدم بعد تناول وجبة غنية بالكربوهيدرات، قد يكون من الكافي إعطاء مفرز قصير المفعول قبل تلك الوجبة للتحكم في مستويات الجلوكوز. قد يكون المرضى الذين يعانون من مقاومة الأنسولين الشديدة أو ناهض GLP1 مرشحين لاستخدام بيوجليتازون. قد يستفيد المرضى الذين يشعرون بقلق شديد بشأن زيادة الوزن من تجربة وهو محايد للوزن. يجب الأخذ في الاعتبار، DPP4 والتي تسبب فقدان الوزن، أو مثبط، SGLT2، أو مثبط، GIP/GLP1 مستقبلات وجود أمراض القلب والأوعية الدموية؛ فقد ثبت أن ليراجلوتيد وإمباغليفلوزين وكاناجليفلوزين قد أدى إلى تحسين النتائج القلبية كخيار ثانٍ للمرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية السكري أو قصور القلب. إذا كان العاملان SGLT2 الوعائية. يجب اعتبار مثبطات غير كافيين، تتم إضافة عامل ثالث، على الرغم من أن البيانات المتعلقة بفعالية مثل هذا العلاج المركب محدودة

الشكل 41-6

خوارزمية مقترحة لعلاج مرض السكري من النوع 2. الفئات الرئيسية السبع للعوامل هي الميتفورمين، السلفونيل يوريا (تشمل DPP4، المزدوجة، مثبطات GIP/GLP1 أو منبهات مستقبلات GLP1 ناتيجلينيد، ريباجلينيد)، بيوجليتازون، منبهات مستقبلات

الإنسولين. ضع في الاعتبار الفعالية، ومخاطر نقص سكر الدم، والتأثير على الوزن، والفوائد القلبية الوعائية، SGLT2 مثبطات والكلوية، والآثار الجانبية الرئيسية، والتكلفة. مثبطات ألفا جلوكوزيداز، كوليسيفيلام، براملينتين، وبروموكريبتين غير مشمولة بسبب وآخرون. إدارة ارتفاع سكر الدم في Fradkin J وD'Alessio DA وDavies MJ الفعالية المحدودة والآثار السلبية الكبيرة. (بيانات من والجمعية الأوروبية لدراسة مرض السكري (ADA) مرض السكري من النوع 2، 2018. تقرير إجماع من الجمعية الأمريكية للسكري (ديسمبر؛ 61 (12): 498-2461 Diabetologia 2018) (EASD)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

في التحكم في مستويات (GIP/GLP1 أو GLP1 الأديوية الفموية وحقن مستقبلات) عندما تفشل مجموعة العوامل غير الأنسولين الجلوكوز بشكل كافٍ، فيجب البدء في العلاج بالأنسولين. قد تكون أنظمة الأنسولين المختلفة فعالة. قد يؤدي إضافة الأنسولين الليلي المتوسط أو طويل المفعول إلى نظام العلاج إلى تحسين مستويات الجلوكوز في الصيام والتحكم الكافي أثناء النهار. إذا كانت مستويات الجلوكوز في النهار مشكلة، فقد يساعد الأنسولين المخلوط مسبقًا قبل الإفطار والعشاء. إذا لم يحقق هذا النظام التحكم الكافي أو أدى إلى معدلات غير مقبولة من نقص السكر في الدم، فيمكن البدء في نظام أكثر كثافة من الأنسولين القاعدي (الأنسولين القاعدي طويل

المفعول) مع نظير سريع المفعول قبل الوجبات. لقد ثبت أن الميتفورمين فعال عند دمجه مع العلاج بالأنسولين ويجب الاستمرار فيه. يمكن استخدام بيوجليبتازون مع الأنسولين، لكن هذا المزيج يرتبط بزيادة الوزن والوذمة الطرفية والبقعية. قد يكون الاستمرار في مفيديًا لبعض المرضى. يجب مراعاة التكلفة SGLT2 ومثبطات، DPP4 ومثبطات، GLP1 تناول السلفونيل يوريا، ومستقبلات. والتعقيد ومخاطر الأحداث السلبية عند تحديد الأدوية التي يجب الاستمرار في تناولها بمجرد بدء المريض في العلاج بالأنسولين المضاعفات الحادة لمرض السكري

أ. نقص سكر الدم

تعد تفاعلات نقص السكر في الدم من أكثر المضاعفات شيوعًا لعلاج الأنسولين. ويمكن أن تحدث أيضًا لدى أي مريض يتناول عوامل فموية تحفز إفراز الأنسولين (مثل السلفونيل يوريا، والميجليتينيد، ونظائر ديفنيل ألانين)، وخاصةً إذا كان المريض مسنًا أو يعاني من أمراض الكلى أو الكبد. تحدث بشكل أكثر تكرارًا مع استخدام السلفونيل يوريا طويلة المفعول

يؤدي التطور السريع لنقص سكر الدم لدى الأشخاص الذين لديهم وعي سليم بنقص سكر الدم إلى ظهور علامات فرط النشاط اللاإرادي - سواء كان متعاطفًا أو غير متعاطف

(تسارع القلب، خفقان القلب، التعرق، الارتعاش) والجهاز العصبي اللاودي (الغثيان، الجوع) - وقد يتطور إلى تشنجات وغيبوبة إذا لم يتم علاجه. في المرضى المعرضين لنوبات نقص السكر في الدم المتكررة أثناء التحكم الصارم في نسبة السكر في الدم، تكون إشارات التحذير اللاإرادية لنقص السكر في الدم أقل شيوعًا أو حتى غائبة. تسمى هذه الحالة المكتسبة الخطيرة عدم الوعي بنقص السكر في الدم. عندما يفتقر المرضى إلى العلامات التحذيرية المبكرة لانخفاض نسبة السكر في الدم، فقد لا يتخذون التدابير التصحيحية في الوقت المناسب. في المرضى الذين يعانون من نقص السكر في الدم المستمر وغير المعالج، قد تتطور مظاهر زيادة الأنسولين الارتباك، والضعف، والسلوك الغريب، والغيبوبة، والنوبات - وفي هذه المرحلة قد لا يتمكنون من الحصول على الأطعمة التي تحتوي على الجلوكوز أو بلعها بأمان. يمكن استعادة الوعي بنقص السكر في الدم عن طريق منع نوبات نقص السكر المتكررة. يجب على كل شخص مصاب بالسكري ويتلقى علاجًا بأدوية خافضة للسكر أن يحمل سوار تعريف أو قلادة أو بطاقة في المحفظة أو الحقبية بالإضافة إلى شكل من أشكال الجلوكوز سريع الامتصاص

، يتم تخفيف جميع أعراض نقص سكر الدم عن طريق إعطاء الجلوكوز. لتسريع الامتصاص، يجب إعطاء السكر البسيط أو الجلوكوز ويفضل أن يكون في صورة سائلة. لعلاج نقص سكر الدم الخفيف في المريض الواعي والقادر على البلع، يمكن إعطاء أقراص دكستروز أو جل الجلوكوز أو أي مشروب أو طعام يحتوي على السكر. إذا أدى نقص سكر الدم الأكثر شدة إلى فقدان الوعي أو الدهول، فإن العلاج المختار هو حقن 1 ملغ من الجلوكاجون إما تحت الجلد أو في العضل أو 3 ملغ من الجلوكاجون عن طريق الأنف للبالغين. قد يؤدي هذا إلى استعادة الوعي في غضون

دقيقة للسماح بتناول السكر. يجب استدعاء خدمات الطوارئ الطبية في حالة فقدان الوعي. يمكن لموظفي الطوارئ استعادة الوعي 15 عن طريق إعطاء 20-50 مل من محلول الجلوكوز بنسبة 50% عن طريق الحقن الوريدي على مدى 2-3 دقائق

ب. غيبوبة السكري

1. الحمض الكيتوني السكري

الحمض الكيتوني السكري هو حالة طبية طارئة تهدد الحياة ناجمة عن عدم كفاية أو غياب تعويض الأنسولين، والذي يحدث لدى الأشخاص المصابين بداء السكري من النوع الأول ونادرًا لدى المصابين بداء السكري من النوع الثاني. يحدث عادةً لدى مرضى النوع الأول الذين تم تشخيصهم حديثًا أو لدى أولئك الذين عانوا من انقطاع تعويض الأنسولين، ونادرًا ما يحدث لدى الأشخاص المصابين بداء السكري من النوع الثاني الذين يعانون من حالات متزامنة مرهقة بشكل غير عادي مثل الإنتان أو التهاب البنكرياس أو يتلقون علاجًا بالستيرويد بجرعات عالية. يحدث الحمض الكيتوني السكري بشكل أكثر تكرارًا لدى المرضى الذين يستخدمون مضخات الأنسولين. يعد ضعف الالتزام - إما لأسباب نفسية أو بسبب التعليم غير الكافي - أحد أكثر أسباب الحمض الكيتوني السكري شيوعًا خاصةً عندما تكون النوبات متكررة. تم الإبلاغ عن حالات الحمض الكيتوني السكري مع الاستخدام غير المسموح به لمثبطات لدى مرضى السكري من النوع الأول ومرضى النوع الثاني الذين ربما يعانون من نقص الأنسولين تمامًا SGLT2.

تشمل العلامات والأعراض الغثيان والقيء وألم البطن والتنفس العميق البطيء (كوسماول) والتغير في الحالة العقلية (بما في ذلك الغيبوبة) وارتفاع الكيتونات والجلوكوز في الدم والبول، وانخفاض درجة حموضة الدم الشرياني إلى أقل من 7.3، وانخفاض البيكربونات (مليمول / لتر 15).

يتضمن العلاج الأساسي للحمض الكيتوني السكري الترطيب الوريدي المكثف والعلاج بالأنسولين والحفاظ على مستويات البوتاسيوم وغيره من الإلكتروليتات. يعتمد العلاج بالسوائل والأنسولين على احتياجات المريض الفردية ويتطلب إعادة التقييم والتعديل بشكل متكرر. يجب إيلاء اهتمام وثيق للترطيب وحالة الكلى ومستويات الصوديوم والبوتاسيوم ومعدل تصحيح الجلوكوز في البلازما والتناضح في البلازما. يبدأ العلاج بالسوائل عمومًا بمحلول ملحي طبيعي. يجب استخدام الأنسولين البشري العادي للعلاج الوريدي بجرعة بداية معتادة تبلغ حوالي 0.1 وحدة/كجم/ساعة.

2. متلازمة فرط سكر الدم الناجم عن فرط الأسمولية

لدى الأشخاص المصابين بداء السكري من النوع 2، وتتميز (HHS) يتم تشخيص متلازمة فرط سكر الدم الناجم عن فرط الأسمولية بفرط سكر الدم الشديد والجفاف. وترتبط هذه المتلازمة بعدم كفاية الترطيب الفموي، وخاصة لدى المرضى المسنين؛ ومع أمراض أخرى؛ ومع استخدام الأدوية التي ترفع نسبة السكر في الدم أو تسبب الجفاف، مثل الفينيتوين والستيرويدات ومدرات البول وحاصرات قنوات الكالسيوم؛ ومع غسيل الكلى البريتوني وغسيل الكلى. وتتمثل العلامات التشخيصية في تدهور الحالة العقلية وحتى النوبات، وارتفاع نسبة الجلوكوز في البلازما إلى أكثر من 600 مجم/ديسيلتر، وارتفاع الأسمولية المحسوبة في المصل إلى أكثر من 320 مليمول/لتر. ولا يعاني الأشخاص المصابون بمتلازمة فرط الأسمولية من الحمض إلا إذا كان الحمض الكيتوني السكري موجودًا أيضًا.

حول إعادة الترطيب المكثف واستعادة توازن الجلوكوز والكهارل؛ ويجب مراقبة معدل تصحيح هذه المتغيرات عن HHS يتركز علاج. كتب. قد تكون هناك حاجة إلى علاج الأنسولين بجرعات منخفضة.

المضاعفات المزمنة لمرض السكري

تشمل المظاهر السريرية المتأخرة لمرض السكري عددًا من التغيرات المرضية التي تصيب الأوعية الدموية الصغيرة والكبيرة والأعصاب القحفية والظرافية والجلد والعين. تؤدي هذه الآفات إلى ارتفاع ضغط الدم ومرض الكلى المزمن في مرحلته النهائية والعمى والاعتلال العصبي اللاإرادي والظفرية وبتر الأطراف السفلية واحتشاء عضلة القلب والسكتات الدماغية الوعائية. ترتبط هذه المظاهر المتأخرة بمدة الحالة السكرية بعد بداية البلوغ والسيطرة على نسبة السكر في الدم. في مرض السكري من النوع الأول، يتطور مرض الكلى المزمن في مرحلته النهائية لدى ما يصل إلى 40٪ من المرضى، مقارنة بأقل من 20٪ من مرضى السكري من النوع الثاني. يتطور اعتلال الشبكية التكاثري في النهاية في كلا النوعين من مرض السكري ولكن انتشاره أعلى قليلاً لدى مرضى النوع الأول (25٪ بعد 15 عامًا من المدة). في مرضى السكري من النوع الأول، تشكل المضاعفات الناجمة عن مرض الكلى المزمن في مرحلته النهائية سببًا رئيسيًا للوفاة، في حين أن مرضى السكري من النوع الثاني هم أكثر عرضة للإصابة بأمراض الأوعية الدموية الكبرى التي تؤدي إلى احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية كأسباب رئيسية للوفاة. ويزيد تعاطي التبغ بشكل كبير من خطر حدوث مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة لدى مرضى السكري المقيمين في المستشفى.

يتألف التحصين النشط من إعطاء المستضد للمضيف لتحفيز تكوين الأجسام المضادة والمناعة الخلوية. يتم ممارسة التحصين لتحفيز الحماية ضد العديد من العوامل المعدية وقد يستخدم إما مواد غير نشطة (ميتة) أو عوامل حية مخففة (الجدول أ-1). تشمل السمات المرغوبة للمستضد المثالي الوقاية الكاملة من المرض، ومنع حالة الناقل، وإنتاج مناعة مطولة مع الحد الأدنى من التحسينات، وغياب السمية، والملاءمة للتحصين الجماعي (على سبيل المثال، غير مكلفة وسهلة الإدارة). التحصين النشط أفضل بشكل عام من التحصين السلبي - في معظم الحالات لأن مستويات الأجسام المضادة الأعلى تستمر لفترات أطول من الوقت، مما يتطلب تحصينًا أقل تكرارًا، وفي بعض الحالات بسبب تطور مناعة خلوية متزامنة. ومع ذلك، يتطلب التحصين النشط وقتًا للتطور يتم B، وبالتالي يكون غير نشط بشكل عام في وقت التعرض المحدد (على سبيل المثال، للتعرض عن طريق الحقن لالتهاب الكبد (والتحصين النشط في نفس الوقت لمنع المرض B [أجسام مضادة سلبية] لالتهاب الكبد IgG إعطاء).

Phytother Res. سليمان ف وآخرون: سلامة وسمية السليمارين، المكون الرئيسي في مستخلص شوكة الحليب: مراجعة محدثة

201933:1627؛.

SUMMARY Drugs Used for Diabetes					
	Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Adverse Effects
		INSULINS			

	<ul style="list-style-type: none"> • Rapid-acting: Lispro, aspart, glulisine, inhaled, lispro + tresprostinil & citrate regular, aspart + niacinamide • Short-acting: Regular • Intermediate-acting: NPH • Long-acting: Detemir, glargine, degludec, icodec 	Activate insulin receptor	Reduce circulating glucose	Type 1 and type 2 diabetes	Parenteral (SC or IV [regular]) • duration varies (see text) • Adverse effects: Hypoglycemia, weight gain, lipodystrophy (rare)
	SULFONYLUREAS				
	<ul style="list-style-type: none"> • Glipizide • Glyburide • Glimepiride 	Insulin secretagogues: Close K+	Reduce circulating glucose in patients with functioning beta cells	Type 2 diabetes	Oral • duration 10–24 h • Adverse effects: Hypoglycemia, weight gain
ACTIVE IMMUNIZATION					

Gliclazide¹

channels in beta cells •
increase insulin release

- Tolazamide, tolbutamide, chlorpropamide, acetohexamide: Older sulfonylureas, lower potency, greater toxicity; rarely used

MEGLITINIDE ANALOGS; D-PHENYLANALINE DERIVATIVE

- Repaglinide,
nateglinide
- Mitiglinide¹

Insulin secretagogue:
Similar to sulfonylureas
with some overlap in
binding sites

In patients with
functioning beta cells,
reduce circulating glucose

Type 2 diabetes

Oral • very fast onset of
action • duration 5–8 h,
nateglinide • 4 h •
Adverse effects:
Hypoglycemia

BIGUANIDES

- Metformin

Activates AMP kinase •
reduces hepatic and renal
gluconeogenesis

Decreases circulating
glucose

Type 2 diabetes

Oral • maximal plasma
concentration in 2–3 h •
Adverse effects:
Gastrointestinal
symptoms, lactic acidosis
(rare) • cannot use if
impaired renal/hepatic
function • heart failure
(HF), hypoxic/acidotic
states, alcoholism

ALPHA-GLUCOSIDASE INHIBITORS

- Acarbose,
miglitol
- Voglibose¹

Inhibit intestinal
 α -glucosidases

Reduce conversion of
starch and disaccharides to
monosaccharides • reduce
postprandial
hyperglycemia

Type 2 diabetes

Oral • rapid onset •
Adverse effects:
Gastrointestinal symptoms
• cannot use if impaired
renal/hepatic function,
intestinal disorders

THIAZOLIDINEDIONES

	<ul style="list-style-type: none"> • Pioglitazone, rosiglitazone¹ 	Regulate gene expression by binding to PPAR γ and PPAR- α	Reduce insulin resistance	Type 2 diabetes	Oral • long-acting (>24 h) <ul style="list-style-type: none"> • Adverse effects: Fluid retention, edema, anemia, weight gain, macular edema, bone fractures, especially in women • cannot use if HF, hepatic disease
GLUCAGON-LIKE POLYPEPTIDE-1 (GLP-1) RECEPTOR AGONISTS					
	<ul style="list-style-type: none"> • Dulaglutide, exenatide (and exenatide ER), liraglutide, lixisenatide¹, semaglutide 	Analogs of GLP-1: Bind to GLP-1 receptors	Reduce post-meal glucose excursions: Increase glucosemediated insulin release, lower glucagon levels, slow gastric emptying, decrease appetite	Type 2 diabetes, liraglutide only: obesity	Parenteral (SubC), (Oral: semaglutide only) <ul style="list-style-type: none"> • Adverse effects: Nausea, headache, vomiting, anorexia, mild weight loss, pancreatitis, Ccell tumors in rodents
DUAL GIP/GLP1 RECEPTOR AGONIST-4					
	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatide 	Analog of GIP:	Reduces post-meal glucose	Type 2	Parental (SC) • Adverse effects: Nausea,

فقيد*

وهو مستحضر من نبات إكيناسيا بوربوريا، ضد فيروسات، Echinaforce® النشاط القاتل للفيروسات في المختبر ل: Signer J et al: [PubMed: 32907596]. مجلة الفيروسات 2020؛ 17: 136. SARSCoV2 وEكورونا، بما في ذلك فيروس كورونا 229

	Binds to GIP and GLP1 receptors	excursions: Increases glucosemediated insulin release, lowers glucagon levels, slows gastric emptying, decreases appetite	diabetes	vomiting, diarrhea, anorexia, weight loss, pancreatitis, C-cell tumor in rodents
DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 (DPP-4) INHIBITORS				
<ul style="list-style-type: none"> Alogliptin, linagliptin, saxagliptin¹, sitagliptin, vildagliptin 	Block degradation of GLP-1, raise circulating GLP-1 levels	Reduces post-meal glucose excursions: Increases glucosemediated insulin release, lowers glucagon levels, slows gastric emptying, decreases appetite	Type 2 diabetes	<ul style="list-style-type: none"> Oral • half-life ~12 h • 24–h duration of action • Adverse effects: Rhinitis, upper respiratory infections, headaches, joint pain, pancreatitis, rare allergic reactions
SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 (SGLT2) INHIBITORS				
<ul style="list-style-type: none"> Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin 	Block renal glucose resorption	Increase glucosuria, lower plasma glucose levels	Type 2 diabetes	<ul style="list-style-type: none"> Oral • half-life ~10–14 h • Adverse effects: Genital and urinary tract infections, polyuria, pruritus, thirst, osmotic diuresis, constipation
ISLET AMYLOID POLYPEPTIDE ANALOG				
<ul style="list-style-type: none"> Pramlintide 	Analog of amylin: Binds to amylin receptors	Reduces post-meal glucose excursions: Lowers glucagon levels, slows gastric emptying, decreases appetite	Type 1 and type 2 diabetes	<ul style="list-style-type: none"> Parenteral (SC) • rapid onset • half-life ~48 min • Adverse effects: Nausea, anorexia, hypoglycemia, headache
BILE ACID SEQUESTRANT				
<ul style="list-style-type: none"> Colesevelam hydrochloride 	Bile acid binder: Lowers glucose through unknown mechanisms	Reduces glucose levels	Type 2 diabetes	<ul style="list-style-type: none"> Oral • 24-h duration of action • Adverse effects: Constipation, indigestion, flatulence
DOPAMINE AGONIST				

• Bromocriptine

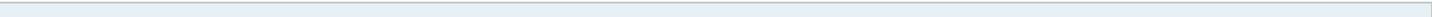
D2 receptor agonist:
Lowers glucose
through unknown
mechanism

Reduces glucose levels

Type 2 diabetes

Oral • 24-h action •
Adverse effects: Nausea,
vomiting, dizziness,
headache

¹Not available in the United States.





PREPARATIONS AVAILABLE*

GENERIC NAME	AVAILABLE IN US AS
SULFONYLUREAS	
Glimepiride	Generic, Amaryl
Glipizide	Generic, Glucotrol XL
Glyburide	Generic, Glynase
MEGLITINIDES	
Repaglinide	Generic (formerly available as Prandin)
D-PHENYLALANINE DERIVATIVE	
Nateglinide	Generic (formerly available as Starlix)
BIGUANIDE	
Metformin	Generic, Glutmetza (extended release), Riomet (solution), Riomet XR (solution) (formerly available as Glucophage)
METFORMIN COMBINATIONS	
Glipizide plus metformin	Generic
Glyburide plus metformin	Generic
Pioglitazone plus metformin	Generic, ACTOplus Met, ACTOplus Met XR
Saxagliptin plus metformin	Kombiglyze XR
Sitagliptin plus metformin	Janumet, Janumet XR
Linagliptin plus metformin	Jentadueto, Jentadueto XR
Alogliptin plus metformin	Generic, Kazano
Dapagliflozin plus metformin	Xigduo XR
Canagliflozin plus metformin	Invokamet
Empagliflozin plus metformin	Synjardy, Synjardy XR
Ertugliflozin plus metformin	Segluromet

THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE

Pioglitazone	Generic, Actos
--------------	----------------

THIAZOLIDINEDIONE COMBINATION

Pioglitazone plus glimepiride	Generic, Duetact
-------------------------------	------------------

Alogliptin plus pioglitazone	Generic, Oseni
------------------------------	----------------

ALPHA-GLUCOSIDASE INHIBITORS

Acarbose	Generic, Precose
----------	------------------

Miglitol	Generic, Glyset
----------	-----------------

GLUCAGON-LIKE POLYPEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS

Exenatide	Byetta, Bydureon
-----------	------------------

Liraglutide	Victoza
-------------	---------

Dulaglutide	Trulicity
-------------	-----------

Lixisenatide	Adlyxin
--------------	---------

Semaglutide	Ozempic, Rybelsus (oral)
-------------	--------------------------

GLP-1 RECEPTOR AGONIST INHIBITORS COMBINATION

Lixisenatide plus insulin glargine	Soliqua
------------------------------------	---------

DUAL GIP/GLP1 RECEPTOR AGONIST

Tirzepatide	Mounjaro
-------------	----------

DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS

Linagliptin	Tradjenta
-------------	-----------

Saxagliptin	Onglyza
-------------	---------

Sitagliptin	Januvia
-------------	---------

Alogliptin	Nesina
------------	--------

SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITORS

Canagliflozin	Invokana
---------------	----------

Dapagliflozin	Farxiga
---------------	---------

تشكل اللقاحات والمنتجات البيولوجية ذات الصلة مجموعة مهمة من العوامل التي تربط بين تخصصات علم الأحياء الدقيقة والأمراض المعدية وعلم المناعة وعلم الأدوية المناعية* وتوجد هنا قائمة بأهم المستحضرات المستخدمة في الولايات المتحدة، ويمكن للقارئ الذي يحتاج إلى معلومات أكثر اكتمالاً الرجوع إلى المصادر المدرجة في نهاية هذا الملحق. وفي وقت كتابة هذا المقال قيد التطوير، وكان العديد منها في المرحلة الثانية أو الثالثة من التجارب. راجع SARSCoV2 كانت العديد من اللقاحات ضد فيروس. في قسم المراجع للحصول على معلومات إضافية Lurie et al و Funk et al

شي سي وآخرون: مستخلص الجنكة بيلوبا في مرض الزهايمر: من آليات العمل إلى الممارسة الطبية. مجلة العلوم الطبية الدولية [PubMed: 2016-2004] ؛ 11: 2010107

Empagliflozin	Jardiance
Ertugliflozin	Steglatro
SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER INHIBITORS COMBINATION	
Dapagliflozin plus saxagliptin	Qtern
Empagliflozin plus linagliptin	Glyxambi
Empagliflozin plus linagliptin plus metformin	Trijardy XR
Ertugliflozin plus sitagliptin	Staglujan
<u>MISCELLANEOUS DRUGS</u> ISLET AMYLOID POLYPEPTIDE ANALOG	
Pramlintide	Symlin
BILE ACID SEQUESTRANT	
Colesevelam hydrochloride	Welchol
DOPAMINE RECEPTOR AGONIST	
Bromocriptine	Generic, Parlodel, Cycloset
GLUCAGON	

Glucagon

Generic

*See Table 41-5 for insulin preparations.

كان هذا المريض يعاني من مقاومة كبيرة للأنسولين، حيث كان يتناول حوالي 125 وحدة من الأنسولين يوميًا (وحدة واحدة تقريبًا لكل كيلوغرام). وكان قد تلقى تعليمًا محدودًا حول كيفية إدارة مرض السكري. وكان يعاني من اعتلال الأعصاب الطرفية، وبيلة بروتينية ومستويات منخفضة من الكوليسترول الحميد، وارتفاع ضغط الدم. وخضع المريض لتدخل متعدد العوامل استهدف وزنه ومستويات الجلوكوز وضغط الدم. ونصح الأطباء بالتوقف عن التدخين وقدموا له الدعم الاستشاري وأدوية الإقلاع عن التدخين. وحضر دروسًا منظمة لمرض السكري وتلقى تعليمات فردية من مربي مرضى السكري وأخصائي تغذية. وأعيد بدء العلاج بالميتفورمين وتم تخفيض وفقد المريض حوالي 8 كجم من وزنه على GLP1 جرعات الأنسولين. ثم أعطي المريض عقار إكسيناتيد، وهو ناهض لمستقبلات بنسبة 65% على HbA1c مدى السنوات الثلاث التالية وتمكن من التوقف عن تناول الأنسولين. وكان لديه سيطرة ممتازة مع نسبة لديه. تم تخفيض HbA1c مزيج من الميتفورمين والإكسيناتيد والجليمبيريد. ومع ذلك، استعاد المريض بعض الوزن وارتفعت نسبة بسبب اعتلال الكلية السكري. تم تحسين علاجه الخافض لضغط الدم SGLT2 جرعة الجليمبيريد وتم البدء في علاج مثبتات وانخفض إفراز ألبيومين البول إلى 1569 مجم / جرام من الكرياتينين. توضح هذه الحالة أهمية فقدان الوزن في تحقيق مستويات الجلوكوز المستهدفة لدى المريض البدين المصاب بداء السكري من النوع 2. كما توضح أن مجرد زيادة جرعة الأنسولين ليست فعالة دائمًا. قد يكون الجمع بين الميتفورمين وعوامل فموية أخرى وحقن غير الأنسولين خيارًا أفضل.

REFERENCES

مجموعة دراسة العمل على التحكم في مخاطر القلب والأوعية الدموية لدى مرضى السكري: تأثيرات خفض الجلوكوز المكثف لدى مرضى السكري من النوع 2. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 2008؛2545:358 [بب ميد: 18539917]

UKPDS) أدلر إيه آي وآخرون: ارتباط ضغط الدم الانقباضي بمضاعفات الأوعية الدموية الكبرى والصغيرة لمرض السكري من النوع 2. مجلة الطب البريطانية 2000؛412:321 (36):

التعاونية: التحكم المكثف في نسبة الجلوكوز في الدم والنتائج الوعائية لدى المرضى المصابين بداء السكري من ADVANCE مجموعة النوع 2. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2008؛2560:358 [PubMed: 18539916]

37؛2014: [PubMed: 24357215] S81: الجمعية الأمريكية للسكري: تشخيص وتصنيف مرض السكري. رعاية مرضى السكري 2014؛37:

الجمعية الأمريكية للسكري: تصنيف وتشخيص مرض السكري: معايير الرعاية في مرض السكري - 2023. رعاية مرضى السكري 2023؛36: [PubMed: 202346؛:S19. 36507649]

Bailey CJ, Day C: مستقبل الأدوية الجديدة لإدارة مرض السكري. Diabetes Res Clin Pract 2019؛155:107785؛. [PubMed: 31326453]

Bekiari E et al: العلاج بالبنكرياس الاصطناعي للمرضى الخارجيين المصابين بداء السكري من النوع الأول: مراجعة منهجية وتحليل. BMJ 2018؛361:k1310. [PubMed: 29669716]

Davies MJ et al: إدارة ارتفاع سكر الدم في مرضى السكري من النوع 2، 2018: تقرير إجماعي صادر عن الجمعية الأمريكية للسكري (ADA) (EASD). Diabetologia 2018؛61:2461. [PubMed: 30288571]

DeFronzo RA et al: Pioglitazone: The Negro, Cost-effectively Cure For Diab Vasc Dis Res 2019؛16:133. [PubMed: 30288571]

مجموعة أبحاث برنامج الوقاية من مرض السكري: الحد من الإصابة بمرض السكري من النوع 2 من خلال التدخل في نمط الحياة أو
[PubMed: 11832527]. الميتفورمين. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2002؛ 346: 393

تأثير التدخل متعدد العوامل على معدل الوفيات في مرض السكري من النوع 2. مجلة الطب الإنجليزية: Gaede P et al

تيرزباتيد مقابل سيماجلوتيد مرة واحدة: Firas JP et al [PubMed: 18256393] الجديدة 2008؛ 358: 580

أسبوعيًا في مرضى السكري من النوع 2. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 2021؛ 385: 503 [PubMed: 34170647]

تيليزوماب، في الأقارب المعرضين لخطر الإصابة بمرض السكري من النوع الأول. مجلة CD3، هيروولد كيه سي وآخرون: جسم مضاد ل
نيو إنجلاند الطبية 2019؛ 603: 381

كيتابتشي أو آخرون: ثلاثون عامًا من الخبرة الشخصية في الأزمات المرتبطة بفرط سكر الدم: الحمض الكيتوني السكري وحالة فرط
سكر الدم المفرطة الأسمولية. مجلة الغدد الصماء والتمثيل الغذائي السريرية 2008؛ 93: 1541 [PubMed: 18270259]

على تحسين حساسية الأنسولين وإفرازه، وتحمل Pioglitazone و Rosiglitazone يعمل عقارا: Miyazaki Y, DeFronzo RA
Diabetes Obes Metab 2008؛ 10: 1204. [PubMed: 18476983]

علاجات الإنكريتين: تسليط الضوء على السمات المشتركة والاختلافات في طرق عمل مستقبلات الببتيد الشبيهة: Nauck M
Diabetes Obes Metab 2016؛ 18: 203. [PubMed: 26489970]

Canagliflozin and renal results in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med
2019؛ 380: 2295. [PubMed: 30990260]

علم الصيدلة الجينية لاستجابة الميتفورمين: خطوة في الطريق نحو الطب الشخصي: Reitman ML et al
J Clin Invest 2007؛ 117: 1226. [PubMed: 17476355]

مراجعة منهجية للدراسات الرصدية حول العلاقة بين استخدام البيوجليتازون وسرطان المثانة. Diabet Med
2019؛ 36: 22. [PubMed: 30378165]

الحماض الكيتوني السكري: مشكلة أمنية يمكن التنبؤ بها واكتشافها والوقاية منها باستخدام مثبطات SGLT2.

[PubMed: 26294774]. رعاية مرضى السكري 2015؛38:1638

Switzer SM et al: العلاج المكثف بالأنسولين لدى مرضى السكري من النوع الأول. Endocrinol Metab Clin North Am 201241:89؛. [PubMed: 22575408]

،التحكم في نسبة السكر في الدم من خلال النظام الغذائي (UKPDS): مجموعة دراسة مرض السكري المستقبلية في المملكة المتحدة UKPDS: أو السلفونيل يوريا، أو الميتفورمين، أو الأنسولين لدى مرضى السكري من النوع 2: المتطلبات التدريجية للعلاجات المتعددة 49. JAMA 1999281:2005؛. [PubMed: 10359389]

التحكم الصارم في ضغط الدم وخطر حدوث مضاعفات (UKPDS): مجموعة دراسة مرض السكري المستقبلية في المملكة المتحدة UKPDS 38. BMJ 1998703 :317 ؛. [PubMed: 9732337]

Zelniker TA et al. للوقاية الأولية والثانوية من النتائج القلبية الوعائية والكلوية في مرض السكري من النوع 2 SGLT2 مثبطات. [PubMed: 30424892]. مراجعة منهجية وتحليل تلوي لتجارب النتائج القلبية الوعائية. لانسيت 2019؛ 393: 31

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

القسم الثامن: الأدوية العلاجية الكيميائية

INTRODUCTION TO ANTIMICROBIAL AGENTS

إن العوامل المضادة للميكروبات تقدم لنا بعضاً من أكثر الأمثلة دراماتيكية على التقدم الذي أحرزه الطب الحديث. فالعديد من الأمراض المعدية التي كانت تعتبر في الماضي غير قابلة للشفاء وربما مميتة يمكن الآن علاجها بفعالية باستخدام المضادات الحيوية والنشاط القوي والمميز للأدوية المضادة للميكروبات يرجع إلى انتقائيتها للأهداف التي إما أن تكون فريدة من نوعها بالنسبة للكائنات الحية الدقيقة بدائية النوى والفطريات أو التي تكون أكثر أهمية في هذه الكائنات منها في البشر. ومن بين هذه الأهداف إنزيمات تركيب جدران الخلايا البكتيرية والفطرية (الفصلان 43 و48)، والريوسوم البكتيري (الفصلان 44 و45)، والإنزيمات اللازمة لتركيب النوكليوتيدات وتضاعف الحمض النووي (الفصل 46)، وآلية تضاعف الفيروسات (الفصل 49). وبنقاش الفصل 47 المجموعة الخاصة من الأدوية المستخدمة في العدوى الفطرية. وبنقاش الفصل 50 المطهرات والمعقمات. ويلخص الفصل 51 الاستخدامات السريرية للعديد من العوامل المضادة للميكروبات.

إن المشكلة الرئيسية التي تهدد استمرار نجاح الأدوية المضادة للميكروبات هي تطور الكائنات الحية المقاومة. فقد كانت آليات مقاومة المضادات الحيوية موجودة قبل فترة طويلة من الاستخدام السريري للمضادات الحيوية. ولأن آليات المقاومة موجودة بالفعل في الطبيعة، فإن النتيجة الحتمية لاستخدام المضادات الحيوية هي اختيار الكائنات الحية الدقيقة المقاومة. ومنذ بداية عصر المضادات الحيوية، أدى استخدام المضادات الحيوية لدى المرضى والحيوانات إلى زيادة كبيرة في انتشار مسببات الأمراض المقاومة للأدوية. وفي السنوات الأخيرة، تطورت كائنات سلبية الجرام شديدة المقاومة ذات آليات مقاومة جديدة. وقد انتشرت بعض هذه السلالات على نطاق واسع نتيجة لتوجه المرضى إلى الرعاية الطبية في بلدان مختلفة.

لقد تم التركيز بشكل كبير على القضاء على سوء استخدام المضادات الحيوية لإبطاء موجة المقاومة. يتم إساءة استخدام المضادات الحيوية بطرق متنوعة، بما في ذلك استخدامها في المرضى الذين من غير المرجح أن يصابوا بعدوى بكتيرية، واستخدامها لفترات طويلة بشكل غير ضروري، واستخدام عوامل متعددة أو عوامل واسعة النطاق عندما لا تكون هناك حاجة إليها. تم استخدام كميات كبيرة من المضادات الحيوية في الزراعة لتحفيز النمو ومنع العدوى في الماشية، وقد أضاف هذا إلى ضغوط الانتقاء التي تؤدي إلى ظهور كائنات مقاومة. منذ عام 2017، لم تسمح الولايات المتحدة باستخدام المضادات الحيوية المهمة طبيياً لتعزيز النمو في الماشية. لدى كل من الأمم المتحدة ومنظمة الصحة العالمية برامج تهدف إلى تعزيز إدارة مضادات الميكروبات ومكافحة مقاومة المضادات الحيوية. ومع ذلك، حتى لو نجحت هذه البرامج، فسوف يستغرق الأمر سنوات قبل أن تظهر الفوائد

إن مقاومة المضادات الحيوية لها عواقب سلبية عديدة. إن انتشار الكائنات الحية المقاومة يدفع إلى استخدام المضادات الحيوية التي قد تكون ذات نطاق أوسع، وأقل فعالية، وأكثر سمية، أو أكثر تكلفة. ومن غير المستغرب أن ترتبط العدوى الناجمة عن مسببات الأمراض المقاومة للمضادات الحيوية بزيادة التكاليف، والمرض، والوفيات. وتقدر مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها أن أكثر من 28 مليون شخص في الولايات المتحدة يصابون بالعدوى كل عام بسبب البكتيريا المقاومة وأن 35 ألف شخص يموتون بسبب العدوى.

ولكن للأسف، مع تزايد الحاجة في السنوات الأخيرة، لم يواكب تطوير المضادات الحيوية الجديدة وتيرة النمو. ورغم الموافقة على عدد من العوامل المضادة للميكروبات الجديدة في العقد الماضي، فإن أغلبها يشبه الأدوية القديمة. وفي انتظار تحديد وتطوير أهداف ومركبات جديدة، فسوف نضطر إلى الاعتماد على عائلات الأدوية المتاحة حالياً. وفي مواجهة التطور المستمر لمقاومة البكتيريا، سوف يتطلب الأمر بذل جهود كبيرة للحفاظ على فعالية مجموعات الأدوية هذه.

في الفصول التالية، سوف نشير إلى الأدوية "الفعالة ضد الكائنات الحية الحساسة". وهذا يشير إلى أن بعض سلالات نوع بكتيري معين، اكتسبت مقاومة، ولكن سلالات أخرى لم تكتسبها؛ ولا تزال السلالات الأخيرة حساسة للدواء. وفي العديد من حالات العدوى، وخاصة تلك الخطيرة، فإن اختبار الحساسية أمر مهم.

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 42: العوامل المؤثرة على توازن المعادن في العظام

دانييل د. بيكلي

CASE STUDY

دراسة الحالة

لتقييم وإدارة هشاشة العظام المحتملة. لقد رأى طبيب (PCP) تم إحالة رجل يبلغ من العمر 65 عامًا إليك من طبيب الرعاية الأولية الرعاية الأولية الخاص به لتقييم آلام أسفل الظهر. أظهرت الأشعة السينية للعمود الفقري بعض التغيرات التنكسية في العمود الفقري القطني بالإضافة إلى العديد من التشوهات الإسفينية في العمود الفقري الصدري. المريض مدخن منذ فترة طويلة (حتى علبتين في اليوم) ويشرب من كأسين إلى أربعة أكواب من النبيذ مع العشاء، وأكثر في عطلات نهاية الأسبوع. يعاني من التهاب الشعب الهوائية المزمن، ويفترض أنه بسبب التدخين، وقد عولج في مناسبات عديدة بالبرينديزون عن طريق الفم لتفاقم التهاب الشعب الهوائية. وهو يتناول حاليًا 10 مجم / يوم من البرينديزون. يُظهر الفحص حداب العمود الفقري الصدري، مع بعض الرقة عند قرع للعمود الفقري القطني "ضمن (DEXA) القبض على العمود الفقري الصدري. إن قياس امتصاص الأشعة السينية ثنائية الطاقة

T الحدود الطبيعية"، لكن أخصائي الأشعة لاحظ أن القراءة قد تكون مضللة بسبب التغيرات التنكسية. يُظهر قياس الورك درجة (عدد الانحرافات المعيارية التي تختلف بها كثافة العظام المقاسة للمريض عن كثافة العظام لدى الشاب الطبيعي) في عنق الفخذ بمقدار -22. ما هي الفحوصات الإضافية التي يجب أخذها في الاعتبار، وما العلاج الذي يجب البدء به؟

BASIC PHARMACOLOGY

إن الكالسيوم والفوسفات، المكونان المعدنيان الرئيسيان للعظام، هما أيضاً من أهم المعادن بالنسبة للوظائف الخلوية العامة. وعلى هذا فقد طور الجسم آليات معقدة للحفاظ على توازن الكالسيوم والفوسفات بعناية (الشكل 1-42). ويوجد حوالي 98% من 1-2 كيلوجرام من الكالسيوم و85% من 1 كيلوجرام من الفوسفور في الإنسان البالغ في العظام، التي تشكل الخزان الرئيسي لهذه المعادن وهذا الخزان ديناميكي، حيث يتم إعادة تشكيل العظام باستمرار وتبادل المعادن العظمية بسهولة مع تلك الموجودة في السائل خارج الخلايا. كما تعمل العظام كداعم هيكل رئيسي للجسم وتوفر المساحة اللازمة لتكوين الدم. وهذه العلاقة أكثر من مجرد علاقة صدفة، حيث تؤثر عناصر نخاع العظام على العمليات الهيكلية تماماً كما تؤثر العناصر الهيكلية على العمليات المكونة للدم. وخلال الشيخوخة وفي الأمراض الغذائية مثل فقدان الشهية العصبي والسمنة، تتراكم الدهون في النخاع، مما يشير إلى تفاعل ديناميكي بين دهون النخاع والعظام. علاوة على ذلك، تم ربط العظام بأنها نسيج صماء يفرز هرمون أوستيوكالسين، والذي يحفز في شكله غير الكربوكسيلي إفراز الأنسولين، ووظيفة الخصيتين، وتحمل العضلات. يمكن أن تؤدي الشذوذ في توازن المعادن في العظام إلى مجموعة واسعة من الخلل الوظيفي الخلوي (على سبيل المثال، التكرز، والغيبوبة، وضعف العضلات)، واضطرابات في الدعم البنيوي للجسم (على سبيل المثال، هشاشة العظام مع الكسور)، وفقدان القدرة على تكوين الدم (على سبيل المثال، هشاشة العظام عند الأطفال).

الشكل 1-42

في المصل بشكل أساسي من (P) والفوسفور (Ca) الآليات المساهمة في توازن المعادن في العظام. يتم التحكم في تراكيز الكالسيوم وهرمون الغدة جار الدرقية، (FGF23) وعامل نمو الخلايا الليفية 23، (D) dihydroxyvitamin D خلال ثلاثة هرمونات، وهي 1,25 على زيادة (OH)2D وPTH 1,25 من خلال عملها على الامتصاص من الأمعاء ومن العظام وعلى الإخراج الكلوي. يعمل (PTH) على زيادة امتصاص الكالسيوم (OH)2D مدخلات الكالسيوم والفوسفور من العظام إلى المصل وتحفيز تكوين العظام. كما يعمل 1,25 من الكالسيوم ولكنه PTH من إفراز كل من الكالسيوم والفوسفور، بينما يقلل (OH)2D والفوسفات من الأمعاء. في الكلى، يقلل 1,25 هو منظم أقل أهمية لتوازن الكالسيوم، ولكن في (CT) إفراز الفوسفات من الكلى. الكالسيونين FGF23 يزيد من إفراز الفوسفور. يحفز التراكيز الدوائية يمكن أن يقلل من الكالسيوم والفوسفور في المصل عن طريق تثبيط امتصاص العظام وتحفيز إفرازهما الكلوي. قد من إفراز الكالسيوم في البول بشكل غير مباشر من خلال (OH)2D تغيير ردود الفعل التأثيرات الموضحة؛ على سبيل المثال، يزيد 1,25 زيادة امتصاص الكالسيوم من الأمعاء وتثبيط إفراز هرمون الغدة جار الدرقية وقد يزيد من إفراز الفوسفات في البول بسبب زيادة FGF23. امتصاص الفوسفات من الأمعاء وتحفيز إنتاج

، يدخل الكالسيوم والفوسفات إلى الجسم من الأمعاء. يوفر النظام الغذائي الأمريكي المتوسط 600-1000 ملغ من الكالسيوم يوميًا، ويتم امتصاص ما يقرب من 100-250 ملغ منها. تمثل هذه الكمية الامتصاص الصافي، لأن الامتصاص والإفراز يحدثان. على الرغم من أن الاثني عشر هو موقع أعلى معدل لامتصاص الكالسيوم، إلا أن الوقت الطويل الذي تبقى فيه محتويات الأمعاء في اللفائفي يجعله موقعًا لأكثر كمية من امتصاص الكالسيوم. كمية الفوسفور في النظام الغذائي الأمريكي هي نفسها تقريبًا مثل الكالسيوم. ومع ذلك، فإن كفاءة الامتصاص (خاصة في الصائم) أكبر، وتتراوح من 70% إلى 90%، اعتمادًا على المدخول. في الحالة المستقرة، يوازن إفراز الكلى للكالسيوم والفوسفات الامتصاص المعوي. بشكل عام، يتم إعادة امتصاص أكثر من 98% من الكالسيوم المصفي و85% من الفوسفات المصفي بواسطة الكلى. يتم تنظيم حركة الكالسيوم والفوسفات عبر الظهارة المعوية والكلوية عن كثب. يمكن أن يؤدي خلل في وظائف الأمعاء (على سبيل المثال، الإسهال غير الاستوائي) أو الكلى (على سبيل المثال، الفشل الكلوي المزمن) إلى خلل في توازن المعادن في العظام.

وعامل نمو الخلايا الليفية، (PTH) تعمل ثلاثة هرمونات كمنظمات رئيسية لاستقرار الكالسيوم والفوسفات: هرمون الغدة جار الدرقية (الشكل 42-2). يكون دور (1,25[OH]2D) وفيتامين د عبر مستقبله النشط 1,25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د، (FGF23) 23 أقل أهمية أثناء مرحلة البلوغ ولكنه قد يلعب دورًا أكبر أثناء الحمل والرضاعة. يشير مصطلح فيتامين د، عند (CT) الكالسيتونين استخدامه بدون فهرس، إلى كل من فيتامين د2 (إرغوكالسيفيرول) وفيتامين د3 (كوليالكالسيفيرول). ينطبق هذا أيضًا على مستقبلات فيتامين د2 ود3. يختلف فيتامين د2 ومستقبلاته عن فيتامين د3 ومستقبلاته فقط في السلسلة الجانبية حيث تحتوي على رابطة (الشكل 42-3). يعتبر فيتامين د هرمونًا أوليًا لأنه يجب استقلابه بشكل أكبر C24 ومجموعة ميثيل عند C22-23 مزدوجة بين لاكتساب النشاط البيولوجي (انظر الشكل 42-3). يتم إنتاج فيتامين د3 في الجلد تحت الأشعة فوق البنفسجية ب (على سبيل يخضع المنتج الأولي، وهو فيتامين د3 الأولي، لعملية ازمرة (7DHC) المثال، في ضوء الشمس) من سلفه، 7ديهيدروكوليستيرون على المسار إلى الكوليستيرون، وهي خطوة يتحكم فيها إنزيم اختزال 7ديهيدروكوليستيرون DHC حساسة للحرارة لفيتامين د3. 7 في الجلد وبالتالي كمية الركيزة المتاحة لإنتاج فيتامين د. سلف DHC في مستويات DHCR7 تتحكم مستويات وتنظيم (DHCR7) فيتامين د2 هو إرغوستيرون، الموجود في النباتات والفطريات (الفطر). يخضع لتحويل مماثل لفيتامين د2 مع الأشعة فوق البنفسجية ب. وبالتالي يأتي فيتامين د2 فقط من النظام الغذائي، في حين يأتي فيتامين د3 من الجلد أو النظام الغذائي، أو كليهما. إن عملية التمثيل الغذائي اللاحقة لهذين الشكلين من فيتامين د هي نفسها بشكل أساسي وتتبع الرسم التوضيحي لعملية التمثيل الغذائي لفيتامين د3 في

-الشكل 42

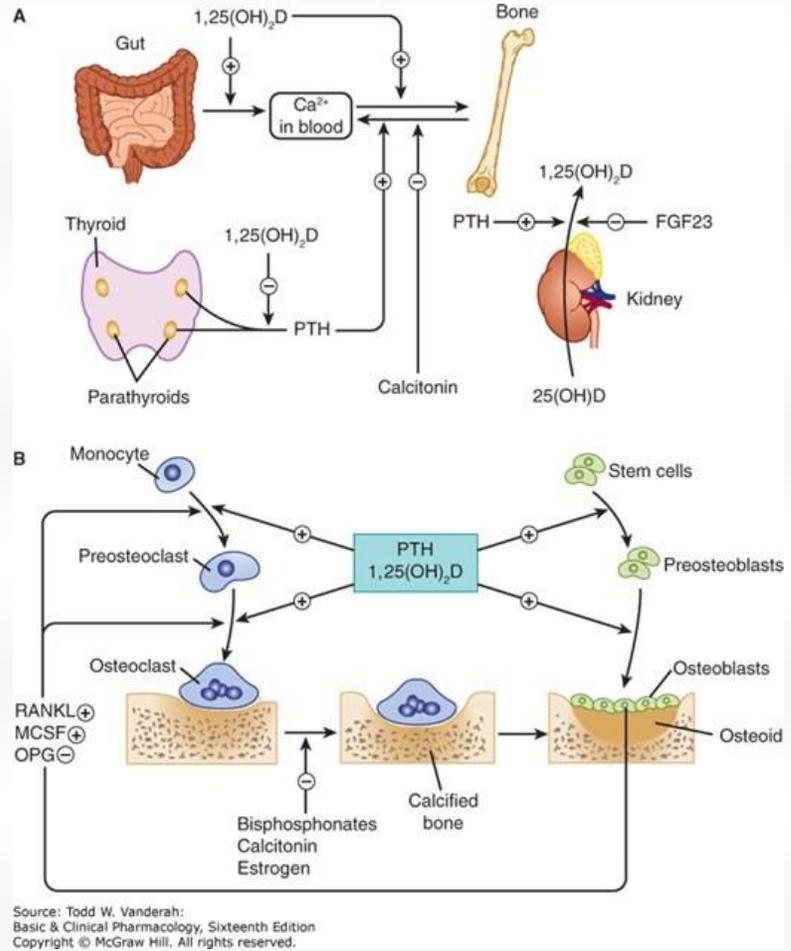
يقوم عدد من الإنزيمات في الكبد والأنسجة الأخرى (D[OH]25) الخطوة الأولى هي تحويل فيتامين د إلى 25ديهيدروكسي فيتامين د 3 إلى الهرمون النشط (OH)D الأكثر أهمية على الأقل في الكبد. ثم يتم استقلاب CYP2R1 25 بهذه الوظيفة، ومن بينها في (OH)D2 في الكلى وأماكن أخرى. يحفز هرمون الغدة جار الدرقية إنتاج 1,25 (1,25dihydroxyvitamin D (1,25[OH]2D) 1,25

(OH)2D مثبط. كما أن المستويات المرتفعة من الفوسفات والكالسيوم في الدم تمنع إنتاج FGF23 1,25 الكلى، في حين أن هرمون وهرمون الغدة جار الدرقية (يمنع ارتفاع الكالسيوم إنتاج FGF23 يحفز ارتفاع الفوسفات إنتاج) FGF23 جزئيًا من خلال تأثيراتها على والذي يبدأ (CYP24A1) مستوياته الخاصة عن طريق تحفيز إنزيم 24 هيدروكسيلاز (OH)2D هرمون الغدة جار الدرقية). ينظم 1,25 وكل هذا يتضافر لتقليل مستويات FGF23 وعن طريق تحفيز إنتاج PTH عن طريق قمع إنتاج (OH)2D عملية استقلاب 1,25 (OH)2D.

؛ ويختلف التحكم في هذا الإنتاج عن التحكم في الكلى، كما سيتم مناقشته لاحقًا. سيتم مناقشة (OH)2D تنتج أنسجة أخرى أيضًا 1,25 بالتفصيل لاحقًا (OH)2D و FGF23 1,25 و PTH التفاعل المعقد بين

الشكل 2-42

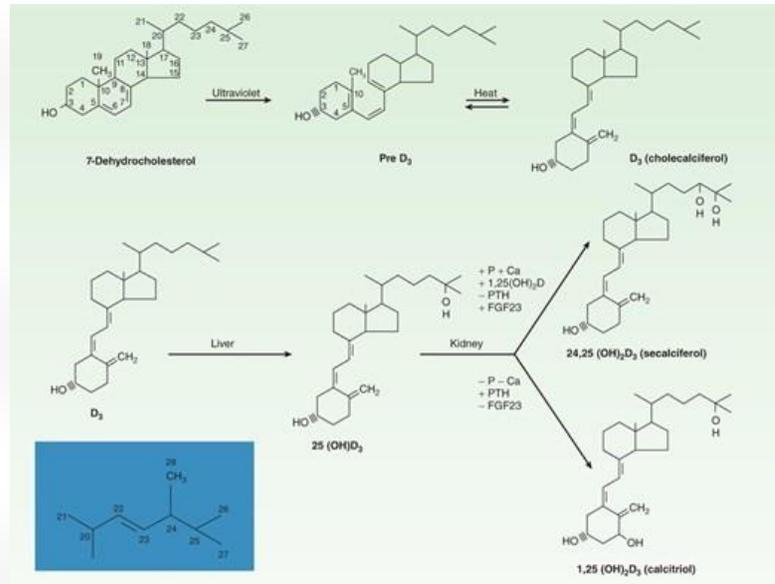
التفاعلات الهرمونية التي تتحكم في توازن المعادن في العظام. في الجسم (أ)، يتم إنتاج فيتامين د 1,25 ثنائي هيدروكسي الذي يحفز إنتاجه، وعامل نمو الخلايا الليفية 23 (PTH) بواسطة الكلى تحت سيطرة هرمون الغدة جار الدرقية (OH)2D (1,25) بدوره يثبط إنتاج هرمون الغدة جار الدرقية بواسطة الغدة جار الدرقية ويحفز إطلاق (OH)2D الذي يثبط إنتاجه. 1,25 (FGF23) هو المنظم الرئيسي لامتناس الكالسيوم والفوسفات المعوي. على مستوى العظام (ب)، ينظم (OH)2D من العظام. FGF23 1,25 تكوين العظام وامتصاصها، حيث يكون كل منهما قادرًا على تحفيز كلتا العمليتين (OH)2D كل من هرمون الغدة جار الدرقية و 1,25 يتم تحقيق ذلك من خلال تحفيزهما لتكاثر الخلايا ما قبل العظمية وتمايزها إلى خلايا عظمية، وهي الخلايا المكونة للعظام. كما يحفز هرمون الغدة جار الدرقية تكوين الخلايا العظمية بشكل غير مباشر عن طريق تثبيط إنتاج الخلايا العظمية للسكرستين، وهو بروتين التعبير عن (OH)2D (غير موضح). يحفز هرمون الغدة جار الدرقية و 1,25 wnt يمنع تكاثر الخلايا العظمية عن طريق تثبيط مسار RANKL، عمل OPG تمايز وتنشيط الخلايا العظمية الناقضة للعظم. يمنع MCSF بواسطة الخلايا العظمية، والتي تحفز مع RANKL الزائد إلى لين العظام بشكل غير مباشر عن طريق تثبيط إنتاج FGF23 يؤدي (OH)2D و PTH 1,25 وقد يتم تثبيطه بواسطة ربيطة RANKL أوستيوبروتيجينين؛ OPG عامل تحفيز مستعمرات البلاعم؛ MCSF. وخفض مستويات الفوسفات (OH)2D 1,25 KB لمستقبل تنشيط العامل النووي



الشكل 3-42

في الكبد وإلى $25(OH)D_3$ تحويل 7ديهيدروكوليستيرون إلى فيتامين د3 في الجلد واستقلابه اللاحق إلى 25هيدروكسي فيتامين د3 في الكلى. يتم التحكم في $24,25(OH)2D_3$ و $1,25(OH)2D_3$ ديهيدروكسي فيتامين د3 في المصل (Ca) والكالسيوم (P) استقلاب فيتامين د في المقام الأول على مستوى الكلى، حيث تعمل التركيزات العالية من الفوسفور (يشار إليه بعلامة ناقص [-])، ولكنها تعزز $25(OH)D_3$ على تثبيط إنتاج $1,25(OH)2D_3$ بالإضافة إلى عامل نمو الخلايا الليفية 23 $25(OH)2D_3$ إنتاج (PTH) $1,25(OH)2D_3$ (يشار إليه بعلامة زائد [+]). من ناحية أخرى، يحفز هرمون الغدة جار الدرقية $25(OH)2D_3$ إنتاج $24,25(OH)2D_3$

يوضح الملحق (المطلل) السلسلة الجانبية لإرغوستيرون وفيتامين د2 ومستقلبات فيتامين د2. 2D3(OH)ولكنه يثبط إنتاج 24,25 النشطة. يتم تحويل إرغوستيرون إلى فيتامين د2 (إرغوكالسيفيرون) عن طريق الأشعة فوق البنفسجية على غرار تحويل ديهيدروكوليستيرون إلى فيتامين د3. بدوره، يتم استقلاب فيتامين د2 إلى 25هيدروكسي فيتامين د2 و1,25ديهيدروكسي فيتامين د2 المقابلة D2 وD3 و24,25ديهيدروكسي فيتامين د2 عبر نفس الإنزيمات التي تستقلب فيتامين د3. في البشر، يكون لمستقلبات PTH، الكالسيوم؛ Ca، الفوسفور؛ P، تأثيرات بيولوجية متكافئة، على الرغم من اختلافها في الحركة الدوائية. +، التيسير؛ -، التثبيط؛ عامل نمو الخلايا الليفية 23، FGF23 هرمون الغدة جار الدرقية؟



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

ويحفز FGF23 على تثبيط إنتاج هرمون الغدة جار الدرقية، كما يفعل الكالسيوم، ولكنه يحفز إنتاج 2D(OH) باختصار: يعمل 1,25 في 2D(OH) وفي المقابل، يحفز هرمون الغدة جار الدرقية إنتاج 1,25. FGF23 الفوسفات إفراز كل من هرمون الغدة جار الدرقية و 2D(OH) الامتصاص المعوي للكالسيوم والفوسفات. ويعمل كل من 1,25 2D(OH) على تثبيطه. ويحفز 1,25 FGF23 حين يعمل على تعزيز تكوين العظام وامتصاصها جزئيًا عن طريق تحفيز تكاثر الخلايا العظمية والخلايا الناقضة للعظام وتمايزها. ويعمل PTH و FGF23، يعزز إفراز الفوسفات الكلوي، كما يفعل PTH على تعزيز الاحتفاظ الكلوي بالكالسيوم، ولكن 1,25 و 2D(OH) كل من إعادة امتصاص الفوسفات الكلوي. وتتحد حلقات التغذية الراجعة هذه للحفاظ على توازن الكالسيوم 2D(OH) في حين يعزز 1,25 والفوسفات.

تؤثر الهرمونات الأخرى - الكالسيونين، البرولاكتين، هرمون النمو، الأنسولين، عوامل النمو الشبيهة بالأنسولين، هرمون الغدة الدرقية، الجلوكوكورتيكويدات، والستيرويدات الجنسية - على توازن الكالسيوم والفوسفات في ظل ظروف فسيولوجية معينة ويمكن اعتبارها منظمات ثانوية. لا يؤدي نقص أو زيادة هذه المنظمات الثانوية ضمن نطاق فسيولوجي إلى حدوث اضطراب في توازن الكالسيوم والفوسفات كما هو الحال في حالات نقص أو زيادة هرمون الغدة جار الدرقية، وهرمون النمو اللبي 23، وفيتامين د. ومع ذلك، فإن بعض هذه المنظمات الثانوية - وخاصة الكالسيونين، الجلوكوكورتيكويدات، والإستروجينات - مفيدة علاجياً وسيتم مناقشتها في الأقسام اللاحقة.

بالإضافة إلى هذه المنظمات الهرمونية، فإن الكالسيوم والفوسفات أنفسهما، فإن أيونات أخرى مثل الصوديوم والفلورايد، ومجموعة متنوعة من الأدوية (البيسفوسفونات، ومضادات الاختلاج، ومختلف أدوية مكافحة فيروس نقص المناعة البشرية، ومدرات البول) تعمل أيضاً على تغيير توازن الكالسيوم والفوسفات.

PRINCIPAL HORMONAL REGULATORS OF BONE MINERAL HOMEOSTASIS

هرمون الغدة الجار درقية

هو هرمون ببتيدي أحادي السلسلة يتكون من 84 حمضاً أمينياً. يتم إنتاجه في الغدة جار الدرقية في (PTH) هرمون الغدة جار الدرقية مرحلة سابقة

تتكون الغدة جار الدرقية من 115 حمضًا أمينياً، ويتم تقسيم الأحماض الأمينية الطرفية الزائدة (31 حمضًا أمينياً) قبل الإفراز. يوجد داخل الغدة بروتياز حساس للكالسيوم قادر على تقسيم الهرمون السليم إلى شظايا، وبالتالي توفير آلية واحدة يحد بها الكالسيوم من والتي، عند تحفيزها بالكالسيوم، تقلل من (CaSR) إنتاج هرمون الغدة جار الدرقية. تتضمن آلية ثانية مستقبلات استشعار الكالسيوم الذي، CYP27B1 والإنزيم (VDR) إنتاج وإفراز هرمون الغدة جار الدرقية. تحتوي الغدة جار الدرقية أيضًا على مستقبل فيتامين د المتداول أو المنتج داخليًا من قمع إنتاج هرمون الغدة جار الدرقية. يحفز (OH)2D₃ وبالتالي تمكين 1,25(OH)2D₃ ينتج 1,25 أيضًا مستقبلات استشعار الكالسيوم، مما يجعل الغدة جار الدرقية أكثر حساسية للقمع بواسطة الكالسيوم. يوجد 1,25(OH)2D₃ النشاط البيولوجي في المنطقة الطرفية الأمينية لهرمون الغدة جار الدرقية بحيث يكون هرمون الغدة جار الدرقية الاصطناعي 134 (المتوفر على هيئة تيريبارتيد) نشطًا بالكامل ويُستخدم في علاج هشاشة العظام. ومع ذلك، تمت الموافقة على شكل كامل الطول من لعلاج قصور الغدة جار الدرقية. بالإضافة إلى ذلك، تمت الموافقة مؤخرًا على (rhPTH 184، Natpara) هرمون الغدة جار الدرقية نظير لهرمون الغدة جار الدرقية (ألبوبارتيد) يعمل بشكل مشابه جدًا لتيريبارتيد لعلاج هشاشة العظام. هناك نظائر أخرى لهرمون الغدة جار الدرقية قيد التطوير حاليًا. يؤدي فقدان أول حمضين أمينيين طرفيين إلى القضاء على معظم النشاط البيولوجي.

إن التصفية الأيضية للهرمون جار الدرقية السليم سريعة، حيث يتم قياس نصف زمن الاختفاء بالدقائق. وتحدث معظم التصفية في الكبد والكلية. أما شظايا الطرف الكربوكسيلي غير النشطة الناتجة عن استقلاب الهرمون السليم فتتمتع بتصفية أقل بكثير، وخاصة في الفشل الكلوي. وفي الماضي، كان هذا هو السبب وراء القيم المرتفعة للغاية للهرمون جار الدرقية التي لوحظت لدى مرضى الفشل الكلوي عندما تم قياس الهرمون بواسطة التحاليل المناعية الإشعاعية الموجهة ضد منطقة الطرف الكربوكسيلي. وفي الوقت الحالي، تتميز معظم تحاليل هرمون جار الدرقية بين هرمون جار الدرقية السليم 134 وشظايا كبيرة غير نشطة، بحيث يصبح من الممكن تقييم حالة هرمون جار الدرقية النشط بيولوجيًا بدقة أكبر لدى مرضى الفشل الكلوي. ومع ذلك، فإن شظايا هرمون جار الدرقية غير النشطة بيولوجيًا التي تم اكتشافها بواسطة تحاليل هرمون جار الدرقية "السليمة" الأحدث في الفشل الكلوي لا تزال تعقد عملية القياس.

ينظم هرمون الغدة جار الدرقية تدفق الكالسيوم والفوسفات عبر الأغشية الخلوية في العظام والكلية، مما يؤدي إلى زيادة الكالسيوم في المصل وانخفاض الفوسفات في المصل (انظر الشكل 42-1). في العظام، يزيد هرمون الغدة جار الدرقية من نشاط الخلايا العظمية وهي الخلايا المكونة للعظام، وكذلك نشاط وعدد الخلايا الناقضة للعظم، وهي الخلايا المسؤولة عن إعادة امتصاص العظام (انظر الشكل 42-2). ومع ذلك، فإن تحفيز الخلايا الناقضة للعظم ليس تأثيرًا مباشرًا. بل يعمل هرمون الغدة جار الدرقية على الخلايا على الخلايا RANKL يعمل (RANKL) العظمية لتحفيز أشكال قابلة للدوبان مرتبطة بالغشاء ومفرزة من بروتين يسمى ريبطة الناقضة للعظم وسلائف الخلايا الناقضة للعظم لزيادة كل من أعداد ونشاط الخلايا الناقضة للعظم. يزيد هذا الإجراء من إعادة تشكيل العظام، وهي تسلسل محدد من الأحداث الخلوية التي تبدأ بامتصاص العظام الناقضة للعظم ويتبعها تكوين العظام الناقضة لعلاج فرط امتصاص العظام لدى المرضى المصابين، RANKL، وهو جسم مضاد يثبط عمل Denosumab للعظم. تم تطوير بهشاشة العظام وبعض أنواع السرطان. كما يثبط هرمون الغدة جار الدرقية إنتاج وإفراز السكليروستين من الخلايا العظمية وقد تمت الموافقة مؤخرًا WNT السكليروستين هو أحد البروتينات العديدة التي تمنع تكاثر الخلايا العظمية عن طريق تثبيط مسار على الأجسام المضادة للسكليروستين (مثل روموسوزوماب) لعلاج هشاشة العظام. وعلى عكس هرمون الغدة جار الدرقية، لا يحفز

روموسوزوماب نشاط الخلايا الناقضة للعظم، بل يثبطه، على الأقل في البداية. وبالتالي، يزيد هرمون الغدة جار الدرقية بشكل مباشر وغير مباشر من تكاثر الخلايا العظمية، وهي الخلايا المسؤولة عن تكوين العظام. وعلى الرغم من أن هرمون الغدة جار الدرقية يعزز كل من امتصاص العظام وتكوين العظام، فإن التأثير الصافي لزيادة هرمون الغدة جار الدرقية هو زيادة امتصاص العظام. ومع ذلك، فإن إعطاء هرمون الغدة جار الدرقية الخارجي بجرعات منخفضة ومتقطعة يزيد من تكوين العظام دون تحفيز امتصاص العظام أولاً. قد بالإضافة إلى (IGF1) يكون هذا التأثير الابتنائي الصافي غير مباشر، ويشمل عوامل نمو أخرى مثل عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1 تثبيط السكليروسيتين كما هو مذكور أعلاه. أدت هذه التأثيرات الابتنائية إلى الموافقة على هرمون الغدة جار الدرقية المؤتلف 134 ونظيره من هرمون الغدة جار الدرقية تيريبارتيد وأبالوبارتيد، على التوالي، لعلاج هشاشة العظام. في الكلى، يحفز هرمون الغدة جار ويزيد من إعادة امتصاص الكالسيوم والمغنيسيوم في الأنابيب، ولكنه يقلل من إعادة امتصاص $2D(OH)$ الدرقية إنتاج 1,25 الفوسفات والأحماض الأمينية والبيكربونات والصدوديوم والكلوريد والكبريتات. وكما ذكرنا سابقاً، تمت الموافقة على هرمون الغدة جار جزئياً لهذه التأثيرات الكلوية، والتي تحد من علاج قصور الغدة جار الدرقية بالكالسيوم (Natpara، 184 rhPTH) الدرقية كامل الطول والكالسيترول القياسي.

فيتامين د

فيتامين د هو سيكوستيرويد ينتج في الجلد من ديهيدروكوليستيرون تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية. يوجد فيتامين د أيضاً في بعض الأطعمة ويستخدم كمكمل لمنتجات الألبان والأطعمة الأخرى. كل من الشكل الطبيعي (فيتامين د3، كوليكالسيفيرون) والشكل المشتق من النبات

(فيتامين د2، إرغوكالسيفيرون) موجود في النظام الغذائي. وكما ناقشنا سابقاً، تختلف هذه الأشكال في أن إرغوكالسيفيرون يحتوي على رابطة مزدوجة ومجموعة ميثيل إضافية في السلسلة الجانبية (انظر الشكل 42-3). يرتبط إرغوكالسيفيرون ومستقلباته بشكل أقل من وهو بروتين النقل الرئيسي لهذه المركبات في الدم، ولديهما مسار (DBP) كوليكالسيفيرون ومستقلباته بروتين رابط فيتامين د مختلف إلى حد ما في الهدم. ونتيجة لذلك، فإن عمر النصف الخاص بها أقصر من عمر مستقلبات كوليكالسيفيرون. وهذا يؤثر على استراتيجيات العلاج، كما سيتم مناقشته. ومع ذلك، فإن الخطوات الرئيسية في عملية التمثيل الغذائي والأنشطة البيولوجية للمستقلبات النشطة قابلة للمقارنة، لذلك باستثناء هذا فإن التعليقات التالية تنطبق بشكل جيد على كلا الشكلين من فيتامين د

فيتامين د هو مقدمة لعدد من المستقلبات النشطة بيولوجياً (انظر الشكل 42-3). يتم هيدروكسيل فيتامين د أولاً في الكبد والأنسجة (كالسيفيديول). وكما ذكرنا سابقاً، هناك عدد من الإنزيمات ذات نشاط 25هيدروكسيلاز. يتم تحويل هذا $D(OH)$ الأخرى لتكوين 25 dihydroxyvitamin D (كالستيرون) و $24,25(OH)$ المستقلب في الكلى إلى عدد من الأشكال الأخرى، وأفضلها دراسة هي 1,25 على التوالي. إن تنظيم عملية التمثيل الغذائي لفيتامين $CYP24A1$ و $CYP27B1$ بواسطة إنزيمات $[OH]2D$ سيكالسيفيرون، $24,25$ ، د، معقد، حيث يشمل الكالسيوم والفوسفات ومجموعة متنوعة من الهرمونات، وأهمها هرمون الغدة جار الدرقية، الذي يحفز وقد تم إثبات $2D(OH)$ بواسطة الكلى بينما يثبط أو يعزز في المقابل إنتاج $24,25(OH)$ الذي يثبط إنتاج 1,25، $FGF23$ وهرمون بشكل جيد لدى الأطفال والبالغين، $2D(OH)$ و $1,25(OH)D$ وهو الإنزيم الذي يعمل على هيدروكسيل $24,25$ ، $CYP24A1$ أهمية

مما يؤدي إلى (OH)2D الذين يعانون من طفرات غير فعالة في هذا الإنزيم، مما يؤدي إلى ظهور مستويات عالية من الكالسيوم و1,25 (OH)2D (كالسيفيدول) و1,25 (OH)D تلف الكلى بسبب تكلس الكلى والحصوات. ومن بين المستقلبات الطبيعية، فيتامين د، 25 لتوسيع فائدة هذا المستقلب (OH)2D (كالسيترول) متاح للاستخدام السريري (الجدول 1-42). تم تصنيع عدد من نظائر 1,25، لمجموعة متنوعة من الحالات غير الكلاسيكية. على سبيل المثال، يتم استخدام الكالسيبوترين (الكالسيبوترينول) لعلاج الصدفية وهو اضطراب جلدي تكاثري مفرط (انظر الفصل 61). تمت الموافقة على دوكسيراكلسيفيرول وباريكالسيتول لعلاج فرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي لدى المرضى المصابين بأمراض الكلى المزمنة. تمت الموافقة على إيديكالسيتول في اليابان لعلاج هشاشة العظام. يتم التحقيق في نظائر أخرى لعلاج الأورام الخبيثة المختلفة.

الجدول 1-42

فيتامين د ومستقلباته الرئيسية ونظائره

Chemical and Generic Names	Abbreviation
Vitamin D ₃ ; cholecalciferol	D ₃
Vitamin D ₂ ; ergocalciferol	D ₂
25-Hydroxyvitamin D ₃ ; calcifediol	25(OH)D ₃
1,25-Dihydroxyvitamin D ₃ ; calcitriol	1,25(OH) ₂ D ₃
24,25-Dihydroxyvitamin D ₃ ; secalciferol	24,25(OH) ₂ D ₃
Dihydrotachysterol	DHT
Calcipotriene (calcipotriol)	None
1 α -Hydroxyvitamin D ₂ ; doxercalciferol	1 α (OH)D ₂
19-nor-1,25-Dihydroxyvitamin D ₂ ; paricalcitol	19-nor-1,25(OH)D ₂

بألغة (OH)2D و24,25 (OH)D يرتبط هذا الجلوبيولين ألفا بـ 25 DBP. إن فيتامين د ومستقلباته تدور في البلازما مرتبطة بشكل وثيق بـ بألفة أقل. هناك أدلة متزايدة على أن الأشكال الحرة أو غير المرتبطة من هذه المستقلبات (OH)2D عالية مماثلة وفيتامين د و1,25 هي التي لها نشاط بيولوجي. وهذا له أهمية سريرية لأن المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد أو متلازمة الكلى لديهم مستويات أقل من

ترتفع مع العلاج بالإستروجين وخلال المراحل المتأخرة من الحمل. علاوة على ذلك، هناك العديد DBP في حين أن مستويات DBP لمستقلبات DBP في السكان مع تقارب مختلف لمستقلبات فيتامين د، وكما ذكرنا سابقًا، فإن تقارب DBP من الأشكال المختلفة من وبالتالي يمكن أن يختلف الأفراد فيما يتعلق بنسبة المستقلب الحر المتاح، بحيث قد يكون قياس D3 أقل من تقارب مستقلبات D2 تركيز المستقلب الإجمالي فقط مفضلًا فيما يتعلق بتقييم حالة فيتامين د. في الأشخاص الطبيعيين، يبلغ عمر النصف النهائي المحقون حوالي 23 يومًا، بينما يبلغ في الأشخاص المصابين بالانسداد الكلوي حوالي 42 يومًا. ربما يكون (OH)D25) للكلسيفيدول مشابهًا. أظهرت دراسات التتبع مع فيتامين د تصفية سريعة من الدم. يبدو أن الكبد هو العضو (OH)D25) عمر النصف لـ 24,25 في البشر (1,25[OH]D2) الرئيسي للتصفية. يتم تخزين فيتامين د الزائد في الأنسجة الدهنية. يشير التصفية الأيضية للكلسيتريول نتيجة DBP. بشكل سيئ بـ (OH)D25) أيضًا إلى معدل دوران سريع، مع نصف عمر نهائي يقاس بالساعات. ترتبط العديد من نظائر 1,25 لذلك، يكون تصفيتها سريعة جدًا، مع نصف عمر نهائي يبلغ دقائق. تتمتع هذه النظائر بتأثير فرط كالسيوم الدم وفرط كالسيوم البول. أقل من الكلسيتريول، وهو جانب مهم من استخدامها في علاج حالات مثل الصدفية وفرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي

هو المحفز الأكثر فعالية (OH)D25) لا تزال آلية عمل مستقلبات فيتامين د قيد البحث النشط. ومع ذلك، فقد ثبت جيدًا أن 1,25 يعمل على الأمعاء عن طريق تحفيز تخليق بروتين (OH)D25) لنقل الكالسيوم والفوسفات في الأمعاء وامتصاص العظام. ويبدو أن 1,25 وعن طريق تعديل تدفق الكالسيوم عبر الحافة (قناة الكالسيوم المعوية، TRPV6 على سبيل المثال، بروتين ربط الكالسيوم و) جديد (OH)D25) الفرشة والأغشية القاعدية الجانبية من خلال عمليات لا تتطلب جميعها تخليق بروتين جديد. إن التأثير الجزئي لـ 1,25 على العظام أكثر تعقيدًا وإثارة للجدل لأنه مباشر وغير مباشر. يُعزى الكثير من التأثير الهيكلي إلى توفير الكالسيوم والفوسفات الكافيين أن يحفز (OH)D25) من النظام الغذائي عن طريق تحفيز امتصاصهما في الأمعاء. ومع ذلك، مثل هرمون الغدة جار الدرقية، يمكن لـ 1,25 في الخلايا العظمية لتنظيم نشاط الخلايا العظمية الناقضة للعظام والبروتينات مثل أوستيوكالسين والفوسفاتيز القلوي، والتي RANKL هي محفزات أقل فعالية لنقل (OH)D25) و (OH)D24,25) قد تنظم عملية التمعدن بواسطة الخلايا العظمية. إن المستقلبات 25 الكالسيوم والفوسفات المعوي أو امتصاص العظام

، في جميع الأنسجة تقريبًا، وليس فقط في الأمعاء والعظام والكلية. ونتيجة لذلك (VDR) (OH)D25) توجد مستقبلات محددة لـ 1,25 تستهدف هذه الأنسجة المستهدفة غير الكلاسيكية دون زيادة الكالسيوم في (OH)D25) بُدلت جهود كبيرة لتطوير نظائر لـ 1,25 المصل. وتشمل هذه الإجراءات غير الكلاسيكية تنظيم إفراز هرمون الغدة جار الدرقية والأنسولين والرينين؛ وتنظيم وظيفة المناعة الفطرية والتكيفية من خلال التأثيرات على تمايز الخلايا الشجرية والخلايا التائية؛ وتعزيز وظيفة العضلات؛ وانتشار وتمايز عدد من

ونظائره آخذة في التوسع. وقد تم مؤخرًا العثور على (OH)2D الخلايا السرطانية. وبالتالي، فإن الفائدة السريرية المحتملة لـ 1,25، ومع ذلك، فإن الدور الفسيولوجي لهذا المستقبل لم يُفهم بالكامل بعد. (OH)2D مستقبل مختلف لـ 24,25

عامل نمو الخلايا الليفية 23

هو بروتين أحادي السلسلة يحتوي على 251 حمضًا أمينيًا، بما في ذلك تسلسل زعيم مكون (FGF23) عامل نمو الخلايا الليفية 23 (NaPi 2a 2c) عبر ناقلات فوسفات الصوديوم) وإعادة امتصاص الفوسفات (OH)2D من 24 حمضًا أمينيًا. وهو يُنتج إنتاج 1,25 المتداولة بشكل غير مناسب. في حين تم (OH)2D في الكلى ويمكن أن يؤدي إلى نقص فوسفات الدم وانخفاض مستويات 1,25 في الأصل في بعض الأورام المتوسطة، يبدو أن الخلايا العظمية وخلايا العظم في العظام هي الموقع الأساسي FGF23 التعرف على الجليكوزيلية لإفرازه، وهي الجليكوزيلية FGF23 وإن كان بمستويات أقل. يتطلب FGF23 لإنتاجه. يمكن للأنسجة الأخرى أيضًا إنتاج إلى ترسب غير طبيعي لفوسفات الكالسيوم في GALNT3 تؤدي الطفرات في جين GALNT3 التي يتوسطها جليكوزيل ترانسفيراز عادةً عن طريق FGF23 يتم تعطيل (OH)2D الأنسجة المحيطة بالمفصل (تكلس الورم) مع ارتفاع مستويات الفوسفات و1,25 وهي المشكلة، FGF23 في هذا الموقع إلى زيادة (R) (الأحماض الأمينية 176-179). تؤدي طفرات الأرجينين RXXR الانقسام في موقع الأساسية في الكساح الناجم عن نقص الفوسفات الجسمي السائد. يحدث مرض مماثل، وهو الكساح الناجم عن نقص الفوسفات ومع ذلك، فقد FGF23 وهو إنزيم إندوبيتيداز، والذي كان يُعتقد في البداية أنه يشق PHEX بسبب طفرات في (XLH) X المرتبط ب FGF23 غامضة. يرتبط FGF23 إلى زيادة مستويات PHEX ثبت أن هذا المفهوم غير صالح، ولا تزال الآلية التي تؤدي بها طفرات يجب أن يكون كل من كلوثو ومستقبل عامل نمو الخلايا Klothoα في وجود المستقبل الإضافي 1 و3 (FGFR) FGF بمستقبلات تؤثر على الخلايا العضلية FGF23 الليفية موجودين لإرسال الإشارات في معظم الأنسجة، على الرغم من أن المستويات العالية من مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات الفوسفات، FGF23 القلبية التي تفتقر إلى كلوثو. تؤدي الطفرات في كلوثو إلى تعطيل إشارات بواسطة FGF23 يتم تحفيز إنتاج GALNT3 أو FGF23 وهي ظاهرة تشبه إلى حد كبير الطفرات غير النشطة في (OH)2D و1,25 الموجود في الخلايا DMP1 والفوسفات ويتم تثبيطه بشكل مباشر أو غير مباشر بواسطة بروتين مصفوفة العاج (OH)2D و1,25، FGF23 وهشاشة العظام. تمت الموافقة مؤخرًا على جسم مضاد لـ FGF23 إلى زيادة مستويات DMP1 العظمية. تؤدي الطفرات في FGF23. ومن المرجح أن تمتد هذه الموافقة لتشمل أمراضًا أخرى تتميز بمستويات عالية من XLH بوروسوماب، لعلاج

وفيتامين د FGF23 تفاعل هرمون الغدة جار الدرقية وهرمون

يقدم الجدول 2-42 ملخصًا للتأثيرات الرئيسية لهرمون الغدة جار الدرقية وهرمون عامل النمو الفلوري 23 وفيتامين د على الأنسجة المستهدفة الرئيسية الثلاثة - الأمعاء والكلى والعظام. يتمثل التأثير الصافي لهرمون الغدة جار الدرقية في رفع مستوى الكالسيوم في ؛ ويتمثل التأثير الصافي لهرمون عامل النمو الفلوري 23 في تقليل (OH)2D المصل وتقليل الفوسفات في المصل وزيادة 1,25 ؛ ويتمثل التأثير الصافي لفيتامين د في رفع مستوى الكالسيوم والفوسفات مع تقليل هرمون (OH)2D الفوسفات في المصل و1,25 ويتم تنظيم توازن الكالسيوم والفوسفات من خلال حلقات تغذية مرتدة مهمة. يعد الكالسيوم أحد FGF23 الغدة جار الدرقية وزيادة

المنظمين الرئيسيين لإفراز هرمون الغدة جار الدرقية. فهو يرتبط بموقع جديد للتعرف على الأيونات وهو جزء من مستقبل مقترن والذي يستخدم نظام الرسول الثاني للفوسفواينوزيتيد لربط التغيرات في (CaSR) يسمى مستقبل استشعار الكالسيوم Gq بالبروتين تركيز الكالسيوم خارج الخلايا بالتغيرات في الكالسيوم الحر داخل الخلايا. مع ارتفاع مستويات الكالسيوم في المصل وتنشيط هذا المستقبل، ترتفع مستويات الكالسيوم داخل الخلايا وتثبط إفراز هرمون الغدة جار الدرقية. إن تثبيط الكالسيوم لإفراز هرمون الغدة جار الدرقية، إلى جانب تثبيط الرينين وإفراز الببتيد الأذيني المدر للصوديوم، هو عكس تأثير الكالسيوم في الأنسجة الأخرى مثل خلايا بيتا في البنكرياس، حيث يحفز الكالسيوم الإفراز. ينظم الفوسفات إفراز هرمون الغدة جار الدرقية بشكل مباشر وغير مباشر. إن أفعاله غير المباشرة هي نتيجة لتكوين معقدات مع الكالسيوم في المصل. ولأن تركيز الكالسيوم الحر المتأين خارج الخلايا هو الذي يتم اكتشافه بواسطة الغدة جار الدرقية، فإن الزيادة في مستويات الفوسفات في المصل تقلل من مستويات الكالسيوم المتأين، مما يؤدي إلى زيادة إفراز هرمون الغدة جار الدرقية. لا يزال من غير الواضح ما إذا كانت الغدة جار الدرقية تعبر عن مستقبلات الفوسفات التي تتوسط التأثير المباشر للفوسفات على إفراز هرمون الغدة جار الدرقية. إن مثل هذا التنظيم الارتجاعي مناسب للتأثير الصافي لهرمون الغدة جار الدرقية لرفع الكالسيوم في المصل وتقليل مستويات الفوسفات في المصل. وبالمثل، فإن الكالسيوم والفوسفات بمستويات المنتجة $2D(OH)$ التي تنتجها الكلى ويزيدان من كمية $24,25(OH)2D$ عالية يقللان من كمية $1,25$.

الجدول 2-42

على الأمعاء والعظام والكلية FGF23 وفيتامين د، و (PTH) تأثير هرمون الغدة جار الدرقية

	PTH	Vitamin D	FGF23
Intestine	Increased calcium and phosphate absorption (by increased 1,25(OH) ₂ D production)	Increased calcium and phosphate absorption by 1,25(OH) ₂ D	Decreased calcium and phosphate absorption by decreased 1,25(OH) ₂ production
Kidney	Decreased calcium excretion, increased phosphate excretion, stimulation of 1,25(OH) ₂ D production	Calcium and phosphate excretion may be decreased by 25(OH)D and 1,25(OH) ₂ D ₁	Increased phosphate excretion, decreased 1,25(OH) ₂ D production
Bone	Calcium and phosphate resorption increased by high doses. Low doses increase bone formation.	Increased calcium and phosphate resorption by 1,25(OH) ₂ D; bone formation may be increased by 1,25(OH) ₂ D	Decreased mineralization due to hypophosphatemia and low 1,25(OH) ₂ D levels
Net effect on serum levels	Serum calcium increased, serum phosphate decreased	Serum calcium and phosphate both increased	Decreased serum phosphate

تأثير مباشر. يزيد فيتامين د أيضًا بشكل غير مباشر من الكالسيوم في البول بسبب زيادة امتصاص الكالسيوم من الأمعاء وانخفاض 1 هرمون الغدة جار الدرقية.

يعمل ارتفاع الكالسيوم في المصل بشكل مباشر وغير مباشر عن طريق تقليل إفراز هرمون الغدة جار الدرقية. ويعمل ارتفاع الفوسفات يرفع مستويات الكالسيوم 1,25(OH)₂ ونظرًا لأن 1,25(OH)₂ وFGF23 في المصل بشكل مباشر وغير مباشر عن طريق زيادة مستويات له تأثير أقل، فإن تنظيم التغذية الراجعة هذا مناسب مرة أخرى. يثبط 1,25(OH)₂ والفوسفات في المصل، في حين أن 24,25 إفراز هرمون الغدة جار الدرقية بشكل مباشر (بغض النظر عن تأثيره على الكالسيوم في المصل) من خلال تأثير مثبط 1,25(OH)₂ وبالتالي فإن الإنتاج الداخلي لـ 1,25(OH)₂ وVDR وCYP27B1 مباشر على نسخ جين هرمون الغدة جار الدرقية. تعبر الغدة جار الدرقية عن كل من 1,25(OH)₂ داخل الغدة جار الدرقية قد يكون أكثر أهمية لتنظيم إفراز هرمون الغدة جار الدرقية من مستويات 1,25(OH)₂ المصل. وهذا يوفر حلقة تغذية مرتدة سلبية أخرى. في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي المزمن والذين يعانون من نقص إلى 1,25(OH)₂ يؤدي فقدان حلقة التغذية الراجعة التي يتوسطها 1,25(OH)₂، FGF23 بسبب ارتفاع مستويات 1,25(OH)₂ متكرر في إنتاج 1,25

جانب ضعف إفراز الفوسفات وامتصاص الكالسيوم المعوي إلى فرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي. يتم استغلال قدرة على تثبيط إفراز هرمون الغدة جار الدرقية بشكل مباشر باستخدام نظائر الكالسيترول التي لها تأثير أقل على الكالسيوم $1,25(OH)2D$ في المصل بسبب تأثيرها الأقل على امتصاص الكالسيوم المعوي. أثبتت مثل هذه الأدوية فائدتها في علاج فرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي المصاحب لأمراض الكلى المزمنة وقد تكون مفيدة في حالات مختارة من فرط نشاط الغدة جار الدرقية الأولي. يحفز مع تعزيز $1,25(OH)2D$ إنتاج $FGF23$ وهذا يكمل حلقة التغذية الراجعة السلبية حيث يثبط $FGF23$ أيضًا إنتاج $1,25(OH)2D$ في المراحل $FGF23$ ومع ذلك، فإن الارتفاع في $1,25(OH)2D$ ويحفز إنتاج $FGF23$ 1,25 نقص فوسفات الدم، مما يثبط بدوره إنتاج أو الفوسفات، ويبدو أنه لا يخضع لنفس $1,25(OH)2D$ المبكرة من الفشل الكلوي لا يزال غير قابل للتفسير ولا يرجع إلى زيادة في $1,25$ التحكم في ردود الفعل كما يعمل في ظل الظروف الفسيولوجية الطبيعية

على PTH على الرغم من أنه يبدو أنه يعزز من تأثير PTH، يثبط إفراز $FGF23$ أقل وضوحًا. فقد وجد أن PTH و $FGF23$ التفاعل بين في العظام $FGF23$ يعزز إنتاج PTH الكلى، على الأقل فيما يتعلق بإفراز الفوسفات. من ناحية أخرى، تم الإبلاغ عن أن

SECONDARY HORMONAL REGULATORS OF BONE MINERAL HOMEOSTASIS

يعمل عدد من الهرمونات على تعديل أفعال هرمون الغدة جار الدرقية وهرمون عامل النمو الليفي 23 وفيتامين د في تنظيم توازن المعادن في العظام. وبالمقارنة بتأثير هرمون الغدة جار الدرقية وهرمون عامل النمو الليفي 23 وفيتامين د، فإن التأثير الفسيولوجي لمثل هذا التنظيم الثانوي على توازن المعادن في العظام يكون طفيفًا. ومع ذلك، فإن العديد من هذه الهرمونات، بما في ذلك الكالسيتونين والجلوكوكورتيكويدات والإستروجينات، لها تأثيرات على آليات توازن المعادن في العظام والتي يمكن استغلالها علاجيًا

كالسيتونين

الكالسيتونين الذي تفرزه الخلايا المجاورة للجريب في الغدة الدرقية الثديية هو هرمون ببتيدي أحادي السلسلة يحتوي على 32 حمضًا أمينيًا ووزن جزيئي يبلغ 3600. الرابطة ثنائية الكبريتيد بين الموضعين 1 و7 ضرورية للنشاط البيولوجي. يتم إنتاج الكالسيتونين من سلائف بوزن جزيئي يبلغ 15000. الأشكال المتداولة من الكالسيتونين متعددة، تتراوح في الحجم من المونومر (الوزن الجزيئي 3600) إلى الأشكال ذات الوزن الجزيئي الظاهري 60000. ما إذا كانت هذه التباينات تشمل الأشكال السلائف أو الأوليغومرات المرتبطة تساهميًا غير معروفة. بسبب تباينها الكيميائي، يتم توحيد مستحضرات الكالسيتونين عن طريق الاختبار البيولوجي في الفئران. تتم MRC ويتم التعبير عنه بوحدات (MRC) مقارنة النشاط بمعيار يحافظ عليه مجلس البحوث الطبية البريطاني

يبلغ عمر النصف لمونومر الكالسيونين البشري حوالي 10 دقائق. ويبلغ عمر النصف للكالسيونين السلموني 40-50 دقيقة، مما يجعله أكثر جاذبية كعامل علاجي. ويحدث قدر كبير من التصفية في الكلى عن طريق التمثيل الغذائي؛ ويظهر القليل من الكالسيونين السليم في البول.

تتمثل التأثيرات الرئيسية للكالسيونين في خفض مستويات الكالسيوم والفوسفات في المصل من خلال التأثير على العظام والكلى. يثبط الكالسيونين امتصاص العظام بواسطة الخلايا الناقضة للعظام. وعلى الرغم من عدم إعاقة تكوين العظام في البداية بعد تناول الكالسيونين، إلا أنه مع مرور الوقت تقل كل من عملية تكوين العظام وامتصاصها. وفي الكلى، يقلل الكالسيونين من إعادة امتصاص الكالسيوم والفوسفات وكذلك إعادة امتصاص الأيونات الأخرى، بما في ذلك الصوديوم والبوتاسيوم والمغنيسيوم. كما تتأثر الأنسجة الأخرى غير العظام والكلى بالكالسيونين. يقلل الكالسيونين بكميات دوائية من إفراز الجاسترين ويقلل من إنتاج حمض المعدة مع زيادة إفراز الصوديوم والبوتاسيوم والكلوريد والماء في الأمعاء. يعد البنتاغاسترين محفزًا قويًا لإفراز الكالسيونين (كما هو الحال مع فرط كالسيوم الدم)، مما يشير إلى وجود علاقة فسيولوجية محتملة بين الجاسترين والكالسيونين. في الإنسان البالغ، لا تظهر أي مشكلة يمكن إثباتها بسهولة في حالات نقص الكالسيونين (استئصال الغدة الدرقية) أو زيادته (سرطان الغدة الدرقية النخاعي). ومع ذلك، فإن قدرة الكالسيونين على منع امتصاص العظام وخفض الكالسيوم في المصل تجعله دواءً مفيدًا لعلاج مرض باجيت وفرط كالسيوم الدم وهشاشة العظام، وإن كان دواءً أقل فعالية من العوامل الأخرى المتاحة مثل البايفوسفونيت

الجلوكوكورتيكويدات

تعمل هرمونات الجلوكوكورتيكويد على تغيير توازن المعادن في العظام عن طريق معارضة فيتامين د، وتحفيز نقل الكالسيوم المعوي وتحفيز إفراز الكالسيوم الكلوي، ومنع تكوين العظام، وتحفيز امتصاص العظام في البداية على الأقل. وعلى الرغم من أن هذه الملاحظات تؤكد التأثير السلبي للجلوكوكورتيكويدات على توازن المعادن في العظام، فقد أثبتت هذه الهرمونات فائدتها في عكس فرط أو في $2D[OH]$ كالسيوم الدم المرتبط بالأورام اللمفاوية والأمراض الحبيبية مثل الساركويد حيث يحدث إنتاج غير منظم لـ $1,25$ حالات التسمم بفيتامين د

يعد تناول الجلوكوكورتيكويدات لفترات طويلة سببًا شائعًا لهشاشة العظام لدى البالغين ويمكن أن يسبب توقف نمو الهيكل العظمي لدى الأطفال (انظر الفصل 39)

الاستروجينات

يمكن أن يمنع هرمون الاستروجين فقدان العظام المتسارع خلال فترة ما بعد انقطاع الطمث مباشرة ويزيد من كثافة العظام على الأقل بشكل مؤقت لدى النساء بعد انقطاع الطمث

الفرضية السائدة التي طرحت لتفسير هذه الملاحظات هي أن هرمون الاستروجين يقلل من تأثير هرمون الغدة جار الدرقية على إعادة الدم، ولكن هرمون الاستروجين ليس له تأثير مباشر $2D(OH)$ بناء العظام. يؤدي تناول هرمون الاستروجين إلى زيادة مستوى $1,25$

المتزايدة في الجسم الحي بعد العلاج بالإستروجين عن (OH)2D في المختبر. قد تنجم مستويات 1,25(OH)2D على إنتاج 1,25 انخفاض الكالسيوم والفوسفات في المصل وزيادة هرمون الغدة جار الدرقية. ومع ذلك، فإن هرمون الاستروجين يزيد أيضًا من إنتاج بواسطة الكبد، مما يزيد من التركيزات الكلية لمنتجات فيتامين د في الدورة الدموية دون زيادة المستويات الحرة بالضرورة. تم DBP العثور على مستقبلات هرمون الاستروجين في العظام، وللإستروجين تأثيرات مباشرة على إعادة تشكيل العظام. لاحظت تقارير حالات الرجال الذين يفتقرون إلى مستقبلات هرمون الاستروجين أو غير القادرين على إنتاج هرمون الاستروجين بسبب نقص الأروماتاز هشاشة العظام بشكل ملحوظ وفشل في إغلاق المشاش. وهذا يؤكد بشكل أكبر دور الإستروجين في نمو العظام، حتى عند الرجال. إن التطبيق العلاجي الرئيسي لإعطاء الإستروجين في اضطرابات توازن المعادن في العظام هو علاج أو الوقاية من هشاشة العظام بعد انقطاع الطمث. ومع ذلك، فقد تراجع استخدام الإستروجين على المدى الطويل بسبب المخاوف بشأن الآثار الضارة. تم تطوير للاحتفاظ بالتأثيرات المفيدة على العظام مع تقليل التأثيرات الضارة على الثدي (SERMs) منظمات مستقبلات الإستروجين الانتقائية والرحم والجهاز القلبي الوعائي (انظر المربع: علاجات هشاشة العظام والفصل 40)

علاجات هشاشة العظام

يخضع العظم لعملية إعادة تشكيل مستمرة تتضمن إعادة الامتصاص والتكوين. وأي عملية تعطل هذا التوازن من خلال زيادة إعادة امتصاص العظم نسبة إلى التكوين تؤدي إلى هشاشة العظام. وبشكل نقص إنتاج هرمون الغدد التناسلية سبباً رئيسياً لهشاشة العظام لدى الرجال والنساء. ويعتبر العلاج ببدائل الإستروجين في سن اليأس وسيلة راسخة للوقاية من هشاشة العظام لدى النساء ولكن العديد من النساء يخشين آثاره الضارة، وخاصة زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي نتيجة الاستمرار في استخدام الإستروجين (يمكن منع زيادة خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم عن طريق الجمع بين الإستروجين والبروجستين) ولا يعجبهن استمرار النزيف الحيضي الذي يصاحب هذا النوع من العلاج. وقد تضاعف الحماس الطبي لهذا العلاج مع إثبات أنه لا يحمي من أمراض القلب وقد يزيد من خطر الإصابة بها. وكان الوكسيفين أول من تمت الموافقة على استخدامه من بين منظمات مستقبلات الإستروجين الانتقائية للوقاية من هشاشة العظام. يتقاسم الوكسيفين بعض التأثيرات المفيدة للإستروجين على العظام دون زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي أو سرطان بطانة الرحم (قد يقلل في الواقع من خطر الإصابة بسرطان الثدي). وعلى الرغم من عدم فعاليته مثل الإستروجين في زيادة كثافة العظام، فقد ثبت أن الوكسيفين يقلل من كسور العمود الفقري

تم تطوير أشكال غير هرمونية من العلاج لهشاشة العظام أثبتت فعاليتها في تقليل خطر الإصابة بالكسور. وقد ثبت بشكل قاطع أن البيسفوسفونات مثل أليندرونات، وريسديرونات، وإيباندرونات، وزوليدرونات تعمل على زيادة كثافة العظام وتقليل الكسور على مدى 5 سنوات على الأقل عند استخدامها بشكل مستمر بجرعة 10 ملغ/يوم أو 70 ملغ/أسبوع لأليندرونات؛ و5 ملغ/يوم أو 35 ملغ/أسبوع للريزدرونات؛ و25 ملغ/يوم أو 150 ملغ/شهر للإيباندرونات؛ و5 ملغ سنوياً للزوليدرونات الوريدي. أشارت التجارب الجانبية بين أليندرونات والكالسيتونين (دواء آخر غير هرموني معتمد لهشاشة العظام) إلى فعالية أكبر لأليندرونات. يتم امتصاص البيسفوسفونات بشكل سيئ ويجب إعطاؤها على معدة فارغة أو عن طريق الوريد. عند الجرعات الفموية العالية المستخدمة في علاج مرض باجيت، يسبب أليندرونات تهيجاً في المعدة، ولكن هذه ليست مشكلة كبيرة عند الجرعات الموصى بها لهشاشة العظام

عندما يُطلب من المرضى تناول الدواء مع كوب من الماء والبقاء في وضع مستقيم. دينوسوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة وهو فعال جدًا في تثبيط تكوين الخلايا الناقضة للعظام ونشاطها. يتم إعطاء دينوسوماب بجرعات 60 مجم، RANKL موجه ضد تحت الجلد كل 6 أشهر. على عكس البايفوسفونات، عند إيقاف علاج دينوسوماب غالبًا ما يكون هناك زيادة في امتصاص العظام والتي لا يتم منعها جزئيًا إلا بعوامل مضادة للامتصاص مثل الزوليديرونات. ومع ذلك، تشير التجارب الأخيرة إلى أن علاج دينوسوماب يستمر في زيادة كثافة المعادن في العظام لمدة تصل إلى 10 سنوات، على عكس الهضبة التي شوهدت مع البايفوسفونات بعد بضع سنوات. كل هذه الأدوية تمنع امتصاص العظام مع تأثيرات ثانوية لمنع تكوين العظام. من ناحية أخرى يعمل عقار تيريبارتيد، وهو الشكل المعاد تركيبه من هرمون الغدة جار الدرقية 134، وأبالوباراتيد، وهو نظير لهرمون الغدة جار الدرقية، على تحفيز تكوين العظام وامتصاصها بشكل مباشر. ومع ذلك، يتم إعطاء عقار تيريبارتيد وأبالوباراتيد يوميًا عن طريق الحقن تحت الجلد. وفعاليتها في منع الكسور لا تقل عن فعالية البيسفوسفونات. وفي الآونة الأخيرة، تم تطوير أجسام مضادة للسكليروستين، وهو مثبط لتكوين العظام يتم إنتاجه في الخلايا العظمية. وقد تمت الموافقة الآن على عقار روموسوزوماب لعلاج هشاشة العظام. يتم حقن عقار روموسوزوماب شهريًا تحت الجلد بجرعات 210 ملجم لمدة عام واحد. ولا يتطلب الأمر تعديل وظائف الكلى. ومع ذلك، يحمل العقار تحذيرًا أسود يشير إلى أنه لا ينبغي استخدامه في المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالسكتة الدماغية أو أمراض الأوعية الدموية التاجية. ومن المهم أن يبدأ المرضى بعد العلاج لمدة عام واحد في تناول مضاد لامتنصاص العظام للحفاظ على العظام التي اكتسبوها. وفي جميع الحالات، يجب الحفاظ على تناول كمية كافية من الكالسيوم وفيتامين د، وعلاوة على ذلك، هناك أشكال أخرى عديدة من العلاج تستخدم في بلدان أخرى ولكنها غير متاحة في الولايات المتحدة. ففي أوروبا، استُخدم عقار رانيلات السترونشيوم، وهو عقار يبدو أنه يحفز تكوين العظام ويمنع ارتشافها، لعدة سنوات مع نتائج إيجابية في التجارب السريرية الكبيرة. ومع ذلك، لم يتم الحصول على الموافقة على استخدامه في الولايات المتحدة. وفي اليابان، تمت الموافقة لعلاج هشاشة العظام مع تأثيرات ضئيلة على الكالسيوم في المصل. وهو غير (OH)2D، على عقار إيديكالسيتول، وهو نظير لـ 1,25، متاح بعد في الولايات المتحدة

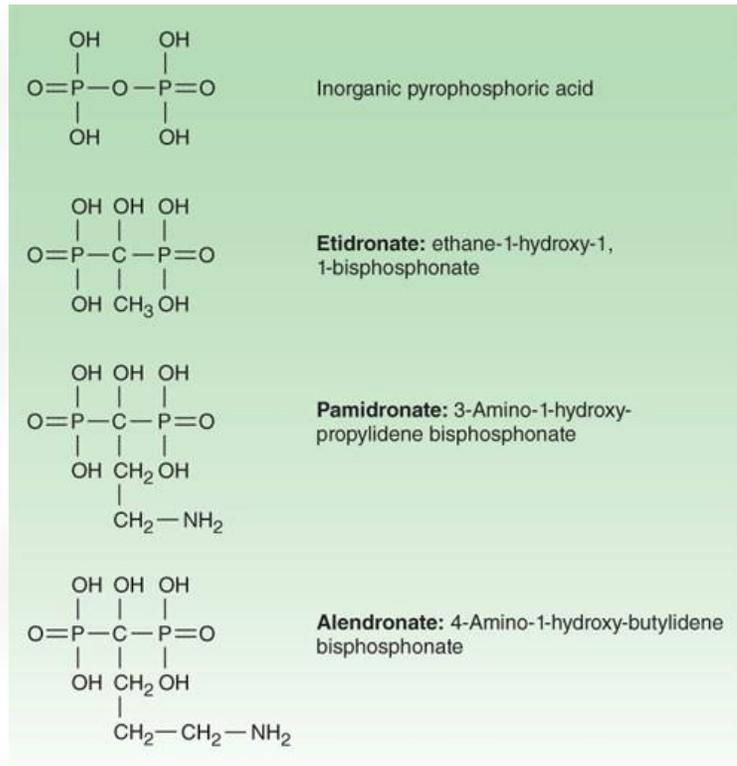
NONHORMONAL AGENTS AFFECTING BONE MINERAL HOMEOSTASIS

البيسفوسفونات

غير قابلة للتحلل المائي (الشكل 4-42) PCP برابطة POP البيسفوسفونات هي نظائر للبيروفوسفات حيث تم استبدال الرابطة، تشمل البيسفوسفونات المتوفرة حاليًا إيتيدرونات، وباميدرونات، وأليندرونات، وريسديرونات، وتيلودرونات، وإيباندرونات وزوليديرونات. مع تطور البيسفوسفونات الأكثر فعالية، نادرًا ما يتم استخدام إيتيدرونات

الشكل 4-42

بنية البايروفوسفات وأول ثلاثة مركبات ببسفوسفونيت - إيتيدرونات، وباميدرونات، وأليندرونات - التي تمت الموافقة على استخدامها في الولايات المتحدة.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

تشير نتائج الدراسات التي أجريت على الحيوانات والدراسات السريرية إلى أن أقل من 10% من الجرعة الفموية من هذه الأدوية يتم امتصاصها. ويقلل الطعام من الامتصاص بشكل أكبر، مما يستلزم تناولها على معدة فارغة. ومن الآثار الضارة الرئيسية للأشكال الفموية من الببسفوسفونات (ريزدرونات، أليندرونات، إيباندرونات) تهيج المريء والمعدة، مما يحد من استخدام هذا الطريق من قبل المرضى الذين يعانون من اضطرابات الجهاز الهضمي العلوي. يمكن تجنب هذا التعقيد عن طريق ضخ الباميدرونات، والزولدرونات والإيباندرونات. كما يسمح الجرعات الوريدية بدخول كمية أكبر من الدواء إلى الجسم ويقلل بشكل ملحوظ من تكرار الإغطاء (على سبيل المثال، يتم ضخ الزوليدرونات مرة واحدة في السنة). يتراكم ما يقرب من نصف الدواء الممتص في العظام؛ ويتم إفراز الباقي دون تغيير في البول. يتطلب انخفاض وظائف الكلى تقليل الجرعة. يعتمد جزء الدواء المحتجز في العظام على معدل دوران العظام؛ غالبًا ما يتم الاحتفاظ بالدواء في العظام لشهور أو سنوات.

تمارس البايفوسفونات تأثيرات متعددة على توازن المعادن في العظام، مما يجعلها مفيدة لعلاج فرط كالسيوم الدم المرتبط بالأورام الخبيثة، ومرض باجيت، وهشاشة العظام (انظر المربع: علاجات هشاشة العظام). وتعود فوائدها السريرية وسميتها جزئياً على الأقل إلى قدرتها على تأخير تكوين وتحلل بلورات هيدروكسيباتيت داخل وخارج الجهاز الهيكلي، فضلاً عن تثبيط نشاط الخلايا الناقضة للعظم. ويبدو أن بعض البايفوسفونات الأحدث تعمل على زيادة كثافة المعادن في العظام إلى ما يتجاوز فترة العامين المتوقعة لدواء $(OH)2D$ ، تقتصر تأثيراته على إبطاء امتصاص العظام. وقد يكون هذا بسبب تأثيراتها الخلوية الأخرى، والتي تشمل تثبيط إنتاج $1,25$ ، وتثبيط نقل الكالسيوم في الأمعاء، والتغيرات الأيضية في خلايا العظام مثل تثبيط تحلل الجلوكوز، وتثبيط نمو الخلايا، والتغيرات في نشاط الفوسفاتيز الحمضي والقلوي.

تعمل البيسفوسفونات الأمينية مثل أليندرونات وريسديرونات على تثبيط فارنيسيل بيروفوسفات سينثاز، وهو إنزيم في مسار ميفالونات يبدو أنه مهم لبقاء الخلايا الناقضة للعظم. كما تعمل أدوية الستاتين الخافضة للكوليسترول (مثل لوفاستاتين)، والتي تمنع تخليق ميفالونات (انظر الفصل 35)، على منع تخليق ميفالونات.

إن مسار الميفالونات يبدو مهمًا في وظيفة الخلايا العظمية ويوفر أهدافًا جديدة لتطوير الأدوية. وتختلف تأثيرات مسار الميفالونات اعتمادًا على البيسفوسفونات المستخدمة (فقط البيسفوسفونات الأمينية لها هذه الخاصية) وقد تكون مسؤولة عن بعض الاختلافات السريرية الملحوظة في تأثيرات البيسفوسفونات المختلفة على توازن المعادن في العظام.

باستثناء تحريض خلل التمعدين بسبب جرعات أعلى من الجرعات المعتمدة من الإيتيدرونات وتهيج المعدة والمريء بسبب البيسفوسفونات الفموية، فقد أثبتت هذه الأدوية خلوها بشكل ملحوظ من الآثار الضارة عند استخدامها بالجرعات الموصى بها لعلاج هشاشة العظام. يمكن تقليل تهيج المريء عن طريق تناول الدواء مع كوب كامل من الماء والبقاء في وضع مستقيم لمدة 30 دقيقة أو باستخدام الأشكال الوريدية من هذه المركبات. يرتبط التسريب الأولي من الزوليدرونات عادةً بعدة أيام من متلازمة تشبه أعراض الأنفلونزا والتي لا تتكرر عادةً مع التسريبات اللاحقة. من المضاعفات الأخرى، نالت نخر العظم في الفك اهتمامًا كبيرًا ولكنها نادرة في المرضى الذين يتلقون جرعات معتادة من البيسفوسفونات (ربما 1/100000 مريض سنويًا). هذا المضاعف أكثر شيوعًا عند استخدام جرعات وريدية عالية من الزوليدرونات للسيطرة على نقائل العظام وفرط كالسيوم الدم الناجم عن السرطان. وقد أثيرت مخاوف أيضاً بشأن الإفراط في تثبيط دوران العظام. وقد يكون هذا هو السبب وراء حدوث كسور تحت المدور في عظم الفخذ لدى المرضى الذين يتلقون علاجاً طويل الأمد بالبيسفوسفونات. ويبدو أن هذه المضاعفات نادرة، ويمكن مقارنتها بمضاعفات نخر العظم في الفك، ولكنها دفعت بعض السلطات إلى التوصية بـ "إجازة دوائية" بعد 5 سنوات من العلاج إذا كانت الحالة السريرية تستدعي ذلك (أي إذا لم يكن خطر الإصابة بالكسور في حالة التوقف عن تناول البيسفوسفونات مرتفعاً). ويأتي الدافع لإعادة تقييم نتائج العلاج المضاد للامتصاص بعد 5 سنوات من العلاج (3 سنوات للزوليدرونات) من ملاحظة أن هذه الآثار الجانبية النادرة نسبياً تصبح أكثر شيوعاً كلما امتد العلاج إلى ما بعد 5 سنوات.

دينوسوماب

ويمنع عمله. وكما ذكرنا سابقاً، يتم إنتاج RANKL إن عقار دينوسوماب عبارة عن جسم مضاد وحيد النسيلة مكتمل النمو يرتبط بـ بواسطة الخلايا العظمية وخلايا أخرى، بما في ذلك الخلايا الليمفاوية التائية. وهو يحفز تكوين الخلايا الناقضة للعظم من RANKL الموجود على الخلايا الناقضة للعظم وسلائف الخلايا الناقضة للعظم. ومن خلال التدخل في RANKL وهو مستقبل، خلال يثبط عقار دينوسوماب تكوين الخلايا الناقضة للعظم ونشاطها. وهو فعال على الأقل مثل البايوسفونينات القوية، RANKL وظيفية في تثبيط ارتشاف العظام، وقد تمت الموافقة عليه لعلاج هشاشة العظام بعد انقطاع الطمث وبعض أنواع السرطان (البروستاتا والثدي). ويتلخص التطبيق الأخير في الحد من تطور نقائل العظام أو فقدان العظام الناتج عن استخدام الأدوية التي تقمع وظيفة الغدد التناسلية. يتم إعطاء عقار دينوسوماب تحت الجلد كل 6 أشهر. ويبدو أن الدواء جيد التحمل، ولكن تظل هناك أربعة مخاوف مما يشير إلى أنه قد يكون هناك خطر متزايد للإصابة بالعدوى، RANKL أولاً، يعبر عدد من الخلايا في الجهاز المناعي أيضاً عن المرتبطة باستخدام دينوسوماب. ثانيًا، نظرًا لأن قمع دوران العظام باستخدام دينوسوماب يشبه ذلك الذي يحدثه البايوسفونيت القوي، فإن الخطر المحتمل لنخر العظم في الفك وكسور تحت المدور مماثل. ثالثًا، يمكن أن يؤدي دينوسوماب إلى نقص كالسيوم الدم المؤقت، وخاصة في المرضى الذين يعانون من فقدان العظام الملحوظ (ونهم العظام) أو آليات تنظيم الكالسيوم الضعيفة، بما في

ذلك مرض الكلى المزمن ونقص فيتامين د. ومع ذلك، يمكن استخدام دينوسوماب في المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى المتقدمة، على عكس البايفوسفونيت، حيث لا يتم تصفيته عن طريق الكلى، وله ميزة على البايفوسفونيت في أنه قابل للعكس بسهولة لأنه لا يترسب في العظام. ومع ذلك، عند استخدامه في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي، فإن الانتباه الدقيق لمستويات الكالسيوم في المصل أمر ضروري. رابعاً، لا يؤدي عقار دينوسوماب إلى موت الخلايا الناقضة للعظم، على عكس البيسفوسفونات، وبالتالي فإن انقطاع العلاج بعقار دينوسوماب قد يؤدي إلى زيادة كبيرة في امتصاص العظم، مما يعرض المريض لخطر الإصابة بكسور جديدة. والواقع أن الجهود المبذولة لمنع هذه الزيادة الكبيرة في امتصاص العظم باستخدام مضادات امتصاص قوية مثل الزوليدرونات لا تحقق سوى قدر جزئي من الفعالية.

أجسام مضادة للسكليروستين

في الخلايا العظمية. عندما يتم تنشيط مستقبلات WNT السكليروستين هو بروتين تنتجه الخلايا العظمية ويمنع عمل مستقبلات المختارة، فإنه يعزز إشارات البيتاكاتينين مما يزيد من تكاثر الخلايا العظمية. السكليروستين يمنع WNT بواسطة مستقبلات WNT مما يثبط تكوين العظام. تم تطوير أجسام مضادة للسكليروستين، والتي لم تتم الموافقة عليها من قبل إدارة الغذاء، WNT تنشيط والدواء الأمريكية إلا من قبل روموسوزوماب لعلاج هشاشة العظام. يعزز هذا الشكل من العلاج تكوين العظام ويمنع امتصاص العظام، على الرغم من أن آلية تأثيره على الخلايا العظمية الناقضة ليست مفهومة جيداً. يقتصر استخدام روموسوزوماب على عام واحد بعد ذلك يوصى بتحويل المرضى إلى مضاد لامتنصاص العظام لمنع فقدان العظام المكتسبة. في بعض التجارب التي أجريت على، وسكتة دماغية، والوفاة بسبب أمراض القلب والأوعية الدموية، (MI) هذا الدواء، بدأ أن هناك خطر متزايد للإصابة بنوبة قلبية وبالتالي توليد تحذير على شكل مربع أسود يمنع استخدامه في المرضى الذين أصيبوا بنوبة قلبية أو سكتة دماغية سابقة خلال العام الماضي.

محاكيات الكالسيوم

الموصوفة أعلاه (CaSR) سيناكالسيت هو أول ممثل لفئة جديدة من الأدوية التي تنشط مستقبلات استشعار الكالسيوم. إيتيلكالسيتيد هو أحد الأدوية التي تمت الموافقة عليها مؤخراً وأكثر فعالية إلى حد ما والتي تمت الموافقة عليها حالياً فقط لفرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي في مرضى الفشل الكلوي المزمن الذين يخضعون لغسيل الكلى. ينتشر مستقبل استشعار الكالسيوم، على نطاق واسع ولكنه يتركز بشكل أكبر في الغدة جار الدرقية. من خلال تنشيط مستقبل استشعار الكالسيوم في الغدة جار الدرقية تعمل هذه الأدوية على تثبيط إفراز هرمون الغدة جار الدرقية. تمت الموافقة على هذه الأدوية لعلاج فرط نشاط الغدة جار الدرقية كما تمت الموافقة على سيناكالسيت لعلاج سرطان الغدة جار الدرقية وفرط نشاط الغدة جار، (CKD) الثانوي في مرض الكلى المزمن الدرقية الأولي الشديد. في مرضى الفشل الكلوي المزمن الذين يحتاجون إلى غسيل الكلى، يمكن أن يحدث نقص كالسيوم الدم مع استخدام هذه الأدوية، وغالباً ما يكون الغثيان عاملاً مقيماً. كما يتم تطوير مضادات مستقبلات استشعار الكالسيوم وقد تكون مفيدة في حالات قصور الغدة جار الدرقية أو كوسيلة لتحفيز إفراز هرمون الغدة جار الدرقية المتقطع في علاج هشاشة العظام.

مدرات البول الثيازيدية

تتم مناقشة الكيمياء وعلم الأدوية لعائلة الأدوية الثيازيدية في الفصل 15. التطبيق الرئيسي للثيازيدات في علاج اضطرابات المعادن العظمية هو تقليل إفراز الكالسيوم الكلوي. قد تزيد الثيازيدات من فعالية هرمون الغدة جار الدرقية في تحفيز إعادة امتصاص الكالسيوم بواسطة الأنابيب الكلوية أو قد تعمل على إعادة امتصاص الكالسيوم بشكل ثانوي عن طريق زيادة إعادة امتصاص الصوديوم في الأنبوب القريب. في الأنبوب البعيد، تمنع الثيازيدات إعادة امتصاص الصوديوم عند السطح اللامي، مما يزيد من تبادل الكالسيوم والصوديوم عند الغشاء القاعدي الجانبي وبالتالي يعزز إعادة امتصاص الكالسيوم في الدم في هذا الموقع (انظر الشكل 15-4). أُثبتت الثيازيدات أنها مفيدة في تقليل فرط كالسيوم البول ومعدل تكوين حصوات البول لدى الأشخاص المصابين بفرط كالسيوم البول مجهول السبب. قد يكمن جزء من فعاليتها في تقليل تكوين الحصوات في قدرتها على تقليل إفراز الأوكسالات في البول وزيادة مستويات المغنيسيوم والزنك في البول، وكلاهما يمنع تكوين حصوات الأوكسالات الكالسيوم. ومن خلال تقليل خسائر الكالسيوم في البول، قد تدعم هذه الأدوية أيضًا علاج هشاشة العظام

فلوريد

لقد ثبت أن الفلورايد فعال في الوقاية من تسوس الأسنان، كما تم استخدامه في علاج هشاشة العظام. وقد نشأ كلا التطبيقين العلاجيين من الملاحظات البوائية التي أثبتت أن الأشخاص الذين يعيشون في مناطق تحتوي على مياه مفلورة بشكل طبيعي (1-2 جزء في المليون) كانوا أقل عرضة لتسوس الأسنان وكسور ضغط العمود الفقري مقارنة بالأشخاص الذين يعيشون في مناطق لا تحتوي على مياه مفلورة. يتراكم الفلورايد في العظام والأسنان، حيث قد يعمل على تثبيت بلورات هيدروكسيباتيت. وقد تفسر هذه الآلية فعالية الفلورايد في زيادة مقاومة الأسنان لتسوس الأسنان، ولكنها لا تفسر قدرته على تعزيز نمو العظام الجديدة

يبدو أن الفلورايد الموجود في مياه الشرب أكثر فعالية في منع تسوس الأسنان إذا تم تناوله قبل ظهور الأسنان الدائمة. ويبلغ التركيز الأمثل في إمدادات مياه الشرب 05-1 جزء في المليون. ويكون التطبيق الموضوعي أكثر فعالية إذا تم إجراؤه بمجرد ظهور الأسنان. ولا توجد فائدة إضافية كبيرة لإعطاء الفلورايد بعد تشكل الأسنان الدائمة بالكامل. ويؤدي زيادة الفلورايد في مياه الشرب إلى ظهور بقع على مينا الأسنان تتناسب مع التركيز الذي يزيد عن جزء في المليون

، كما تم تقييم الفلورايد لعلاج هشاشة العظام. أشارت نتائج الدراسات السابقة إلى أن الفلورايد وحده، دون مكملات الكالسيوم الكافية يسبب لين العظام. أظهرت الدراسات اللاحقة التي كانت مكملات الكالسيوم كافية فيها تحسناً في توازن الكالسيوم، وزيادة في معدن العظام، وزيادة في حجم العظام الإسفنجية. وعلى الرغم من هذه التأثيرات الواعدة للفلورايد على كتلة العظام، إلا أن الدراسات السريرية فشلت في إثبات انخفاض موثوق به في الكسور، وأظهرت بعض الدراسات زيادة في معدل الكسور. في الوقت الحاضر، لم على الفلورايد لعلاج أو الوقاية من هشاشة العظام، ومن غير المرجح أن يتم ذلك (FDA) توافق إدارة الغذاء والدواء الأمريكية

تشمل التأثيرات الضارة التي لوحظت . عند الجرعات العالية المستخدمة لاختبار تأثير الفلورايد على العظام . الغثيان والقيء، وفقدان الدم في الجهاز الهضمي، وآلام المفاصل، والتهاب المفاصل في نسبة كبيرة من المرضى. وعادة ما تستجيب مثل هذه التأثيرات لخفض الجرعة أو إعطاء الفلورايد مع الوجبات (أو كليهما)

رانيلات السترونشيوم

يتكون رانيلات السترونشيوم من ذرتين من السترونشيوم مرتبطتين بأيون عضوي، حمض الرانيليك. وعلى الرغم من عدم الموافقة على استخدامه في الولايات المتحدة، إلا أن هذا الدواء يستخدم في أوروبا لعلاج هشاشة العظام. ويبدو أن رانيلات السترونشيوم يمنع تمايز الخلايا الناقضة للعظم مع تعزيز موتها الخلوي، وبالتالي تثبيط امتصاص العظام. وفي الوقت نفسه، يبدو أن رانيلات السترونشيوم يعزز تكوين العظام. وعلى عكس البايفوسفونات، أو دينوسوماب، أو تيريبارتيد، ولكن على غرار روموسوزوماب، فإن رانيلات السترونشيوم تزيد من علامات تكوين العظام مع تثبيط علامات امتصاص العظام. وقد أثبتت التجارب السريرية الكبيرة فعاليتها في زيادة كثافة المعادن في العظام وتقليل الكسور في العمود الفقري والورك. والسموم المبلغ عنها حتى الآن مماثلة للدواء الوهمي.

CLINICAL PHARMACOLOGY

عادةً ما يعاني الأفراد المصابون باضطرابات في توازن المعادن في العظام من خلل في مستويات الكالسيوم في المصل أو البول (أو كليهما)، وغالبًا ما يصاحب ذلك مستويات غير طبيعية من الفوسفات في المصل. وقد تتسبب تركيزات المعادن غير الطبيعية هذه في حد ذاتها في ظهور أعراض تتطلب علاجًا فوريًا (على سبيل المثال، الغيبوبة في فرط كالسيوم الدم الخبيث، والتكزز في نقص كالسيوم الدم). وفي أغلب الأحيان، تعمل هذه التركيزات كمؤشرات على وجود اضطراب كامن في المنظمات الهرمونية (على سبيل المثال، فرط نشاط الغدة جار الدرقية الأولي، ونقص فيتامين د)، أو استجابة الأنسجة المستهدفة (على سبيل المثال، مرض الكلى المزمن)، أو إساءة استخدام الأدوية (على سبيل المثال، التسمم بفيتامين د). وفي مثل هذه الحالات، يكون علاج الاضطراب الكامن ذا أهمية قصوى.

نظرًا لأن العظام والأمعاء والكلية تلعب دورًا مركزيًا في توازن المعادن في العظام، فإن الحالات التي تغير توازن المعادن في العظام تؤثر عادةً على واحد أو أكثر من هذه الأنسجة بشكل ثانوي. يمكن أن تؤدي التأثيرات على العظام إلى هشاشة العظام (فقدان غير طبيعي للعظام؛ بقاء العظام طبيعية من الناحية النسيجية)، أو لين العظام (تكوين غير طبيعي للعظام بسبب التمعدن غير الكافي)، أو التهاب العظم الليفي (امتصاص عظمي مفرط مع استبدال تليفي لتجويفات الامتصاص والنخاع). تشمل العلامات الكيميائية الحيوية لإصابة من النوع الأول C و N الهيكل العظمي تغيرات في مستويات مصّل الإنزيم الهيكلي للفوسفاتيز القلوي، والأوستيوكالسين، والبروبيتيدات من الكولاجين (تعكس نشاط الخلايا العظمية)، ومستويات مصّل وبول الفوسفاتيز الحمضي المقاوم للتارتارات ومنتجات تحلل الكولاجين (تعكس نشاط الخلايا العظمية). تصاب الكلى بالمرض عندما يرتفع معدل الكالسيوم \times الفوسفات في المصل فوق النقطة التي يحدث عندها التكلس غير الطبيعي (التكلس الكلوي) أو عندما يتجاوز معدل الكالسيوم \times الألكالات (أو الفوسفات) في البول

التشبع، مما يؤدي إلى حصوات الكلى. تشمل المؤشرات المبكرة الدقيقة لمثل هذا التورط الكلوي كثرة التبول، والتبول الليلي، وقلة البول. لا يتم ملاحظة الأدلة الشعاعية لتكلس الكلى والحصوات بشكل عام إلا في وقت لاحق. من الأفضل متابعة درجة الفشل الكلوي التالي عن طريق مراقبة انخفاض تصفية الكرياتينين. من ناحية أخرى، يمكن أن يكون مرض الكلى المزمن سببًا رئيسيًا لأمراض العظام وفرط نشاط الغدة جار، FGF23 وزيادة مستويات، 2D(OH) بسبب التعامل المتغير مع الكالسيوم والفوسفات، وانخفاض إنتاج 1,25 الدرقية الثانوي. وبما أن الأمعاء هي مصدر الكالسيوم والفوسفات وكذلك فيتامين د الغذائي للجسم، فإن العديد من أمراض الأمعاء والإجراءات الجراحية تؤدي إلى سوء امتصاصها، مما يؤدي ثانويًا إلى أمراض الهيكل العظمي مثل هشاشة العظام وهشاشة العظام.

ABNORMAL SERUM CALCIUM & PHOSPHATE LEVELS

فرط كالسيوم الدم

يؤدي ارتفاع الكالسيوم في الدم إلى تثبيط الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك الغيبوبة، وقد يؤدي إلى الوفاة. ومن الأسباب الرئيسية (بخلاف العلاج بالثيازيد) فرط نشاط الغدة جار الدرقية والسرطان، مع أو بدون نقائل العظام. ومن الأسباب الأقل شيوعًا فرط، فيتامين د، والساركويد، وتسمم الغدة الدرقية، ومتلازمة الحليب القلوي، وقصور الغدة الكظرية، والتثبيث. وباستثناء فرط فيتامين د نادرًا ما تتطلب الاضطرابات الأخيرة خفضًا طارئًا للكالسيوم في المصل. وتستخدم عدة طرق لإدارة أزمة ارتفاع الكالسيوم في الدم.

إدرار البول الملحي

في حالة فرط كالسيوم الدم الشديد الذي يسبب أعراضًا، يلزم خفض سريع للكالسيوم المصل. وتشمل الخطوات الأولى إعادة الترطيب بالمحلول الملحي وإدرار البول بالفوروسيميد، على الرغم من عدم إثبات فعالية الفوروسيميد في هذا السياق. يعاني معظم المرضى الذين يعانون من فرط كالسيوم الدم الشديد من مكون كبير من آزوتيمية ما قبل الكلوي بسبب الجفاف، مما يمنع الكلى من تعويض ارتفاع الكالسيوم في المصل عن طريق إفراز المزيد من الكالسيوم في البول. لذلك، فإن التسريب الأولي لـ 500-1000 مل/ساعة من المحلول الملحي لعكس الجفاف واستعادة تدفق البول يمكن أن يقلل بحد ذاته من الكالسيوم في المصل بشكل كبير. تعمل إضافة مدر للبول العرووي مثل الفوروسيميد بعد إعادة الترطيب على تعزيز تدفق البول كما تمنع إعادة امتصاص الكالسيوم في الطرف الصاعد من حلقة هنلي (انظر الفصل 15). يعد مراقبة الضغط الوريدي المركزي أمرًا مهمًا لمنع تطور قصور القلب والوذمة الرئوية في الأشخاص المعرضين للإصابة. في العديد من الحالات، تكفي إدرار البول الملحي لخفض مستوى الكالسيوم في المصل إلى النقطة التي يمكن عندها التوصل إلى تشخيص أكثر دقة وعلاج للحالة الأساسية. وإذا لم يكن الأمر كذلك أو إذا كان العلاج الطبي لفرط كالسيوم الدم مطلوبًا لفترة أطول، فإن العوامل التالية متاحة (موضحة حسب الأفضلية)

البإيفوسفونات

تمت الموافقة على استخدام عقار باميدرونات، 60-90 مجم، يتم حقنه على مدى 2-4 ساعات، وعقار زوليدرونات، 4 مجم، يتم حقنه على مدى 15 دقيقة على الأقل، لعلاج فرط كالسيوم الدم الناتج عن الأورام الخبيثة، وقد حل محل عقار إيتيدرونات الأقل فعالية لهذا الغرض. تستمر تأثيرات البايفوسفونات عمومًا لأسابيع، ولكن يمكن تكرار العلاج بعد فترة 7 أيام إذا لزم الأمر وإذا لم يكن هناك اختلال في وظائف الكلى. يعاني بعض المرضى من متلازمة تشبه أعراض الأنفلونزا محدودة ذاتيًا بعد الحقن الأولي، ولكن الحقن اللاحق لا يسبب هذا التأثير الضار عمومًا. وقد ارتبطت الجرعات المتكررة من هذه الأدوية بتدهور وظائف الكلى، وكسور تحت المدور. غير النمطية لعظم الفخذ، ونخر العظم في الفك، ولكن هذه التأثيرات الضارة نادرة.

كالسيتونين

لقد ثبت أن الكالسيتونين مفيد كعلاج مساعد في بعض المرضى. نادرًا ما يعيد الكالسيتونين بمفرده الكالسيوم في المصل إلى مستواه (أو أكثر 200 MRC وحدة) الطبيعي، وغالبًا ما يتطور الرفض. ومع ذلك، فإن عدم سميته يسمح بإعطائه بشكل متكرر بجرعات عالية التأثير على الكالسيوم في المصل هو

تظهر الأعراض خلال 4-6 ساعات وتستمر لمدة 6-10 ساعات. يتوفر الكالسيوم (كالسيتونين السلمون) للإعطاء عن طريق الحقن والأنف.

نترات الجاليوم

تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء على نترات الغاليوم لعلاج فرط كالسيوم الدم الناتج عن الأورام الخبيثة. يعمل هذا الدواء على تثبيط امتصاص العظام. عند إعطاء جرعة 200 ملغ/م² من مساحة سطح الجسم يوميًا كحقن وريدي مستمر في 5% دكستروز لمدة 5 أيام، أثبتت نترات الغاليوم تفوقها على الكالسيتونين في تقليل الكالسيوم في المصل لدى مرضى السرطان. نظرًا للسمية الكلوية المحتملة، يجب أن يكون المرضى رطبين جيدًا وأن يكون لديهم ناتج كلوي جيد قبل بدء الحقن. ومع ذلك، نظرًا لسميته، نادرًا ما يتم استخدامه، خاصة مع توفر وسائل أفضل وأكثر أمانًا لتقليل مستويات الكالسيوم.

فوسفات

إن إعطاء الفوسفات عن طريق الوريد هو على الأرجح أسرع وأضمن طريقة لتقليل الكالسيوم في المصل، ولكنه إجراء خطير إذا لم يتم بشكل صحيح. يجب استخدام الفوسفات عن طريق الوريد فقط بعد فشل طرق العلاج الأخرى (البيسفوسفونات، والكالسيتونين وإدرار البول الملحي) في السيطرة على فرط الكالسيوم المصحوب بأعراض. يجب إعطاء الفوسفات ببطء (50 ملليمول أو 15 جرام من الفوسفور العنصري على مدى 6-8 ساعات) والتحول إلى الفوسفات عن طريق الفم (1-2 جرام / يوم من الفوسفور العنصري، كأحد الأملاح الموضحة أدناه) بمجرد اختفاء أعراض فرط الكالسيوم في الدم. تشمل مخاطر العلاج بالفوسفات عن طريق الوريد نقص الكالسيوم المفاجئ في الدم، والتكلس غير الطبيعي، والفشل الكلوي الحاد، وانخفاض ضغط الدم. يمكن أن يؤدي الفوسفات عن طريق الفم أيضًا إلى التكلس غير الطبيعي والفشل الكلوي إذا لم تتم مراقبة مستويات الكالسيوم والفوسفات في المصل بعناية، ولكن الخطر أقل ووقت البداية أطول بكثير. يتوفر الفوسفات في صورة فموية وريدية على شكل أملاح الصوديوم أو البوتاسيوم. الكميات المطلوبة لتوفير 1 جرام من الفوسفور العنصري هي كما يلي:

وريدي

مل 15 HyperPhosK، مل؛ أو 40 InPhos،

شفوي

فليت فوسفوسودا، 62 مل؛ أو نيوترافوس، 300 مل؛ أو كيه فوس نيتورال، 4 أقراص

الجلوكوكورتيكويدات

لا تلعب الجلو كوكورتيكويدات دورًا واضحًا في العلاج الفوري لفرط كالسيوم الدم. ومع ذلك، فإن فرط كالسيوم الدم المزمن الناتج عن الساركويد، والتسمم بفيتامين د، وبعض أنواع السرطان قد يستجيب للعلاج بالجلو كوكورتيكويد في غضون عدة أيام. يستخدم بريدنيزون بجرعات فموية تتراوح من 30 إلى 60 مجم يوميًا بشكل عام، على الرغم من أن الجرعات المكافئة من الجلو كوكورتيكويدات الأخرى فعالة. ومع ذلك، يختلف الأساس المنطقي لاستخدام الجلو كوكورتيكويدات في هذه الأمراض بواسطة الأنسجة غير (OH)2D (إن فرط كالسيوم الدم الناتج عن الساركويد وأمراض الحبيبات الأخرى يأتي نتيجة لزيادة إنتاج 1,25 الطبيعية نفسها).

(OH)2D يؤدي العلاج بالجلو كوكورتيكويد الموجه لتقليل الأنسجة الحبيبية إلى استعادة مستويات الكالسيوم في المصل و1,25 الطبيعية.

إن علاج فرط فيتامين د باستخدام الجلو كوكورتيكويدات ربما لا يغير من عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د بشكل كبير، ولكن من المعتقد أنه يقلل من نقل الكالسيوم المعوي بواسطة فيتامين د ويزيد من إفراز الكالسيوم عن طريق الكلى. ومع ذلك، لم يتم استبعاد تأثير الجلو كوكورتيكويدات على تقليل امتصاص العظام بواسطة فيتامين د. ربما يكون تأثير الجلو كوكورتيكويدات على فرط كالسيوم الدم في السرطان مزدوجًا. فالأورام الخبيثة التي تستجيب بشكل أفضل للجلو كوكورتيكويدات (أي المايلوما المتعددة والأمراض التكاثرية للمفاوية ذات الصلة) حساسة للتأثير التحللي للجلو كوكورتيكويدات. لذلك، قد يكون جزء من التأثير مرتبًا بانخفاض كتلة الورم ونشاطه. وقد ثبت أيضًا أن الجلو كوكورتيكويدات تمنع إفراز أو فعالية السيتوكينات التي ينتجها المايلوما المتعددة والسرطانات ذات الصلة التي تحفز امتصاص العظام. لا تستجيب الأسباب الأخرى لفرط كالسيوم الدم - وخاصة فرط نشاط الغدة جار الدرقية الأولى - للعلاج بالجلو كوكورتيكويد.

نقص كالسيوم الدم

إن السمات الرئيسية لنقص كالسيوم الدم هي عصبية عضلية: التكرز، والتنمل، وتشنج الحنجرة، وتقلصات العضلات، والنوبات، الأسباب الرئيسية لنقص كالسيوم الدم لدى البالغين هي قصور الغدة جار الدرقية، ونقص فيتامين د، وأمراض الكلى المزمنة وسوء الامتصاص. نقص المغنيسيوم هو سبب مهم آخر لنقص كالسيوم الدم بسبب تأثيره المثبط على إفراز هرمون الغدة جار الدرقية واستجابة الأنسجة. يمكن أن يتبع نقص المغنيسيوم الحاد الشرب المفرط لدى مدمني الكحول. يمكن أن يصاحب نقص كالسيوم الدم أيضًا تسريب الباي فوسفونيت القوية والدينوسوماب لعلاج هشاشة العظام، ولكن نادرًا ما يكون لهذا أهمية سريرية ما لم يكن المريض يعاني بالفعل من نقص كالسيوم الدم عند بدء التسريب أو يعاني من مرض مثل الفشل الكلوي المزمن الذي يمنع التنظيم الطبيعي لتوازن كالسيوم الدم. نقص كالسيوم الدم عند الأطفال حديثي الولادة هو اضطراب شائع يختفي عادة دون علاج. لا تزال أدوار هرمون الغدة جار الدرقية وفيتامين د والكالسيتونين في متلازمة حديثي الولادة قيد التحقيق. يمكن أن تؤدي عمليات نقل كميات كبيرة من الدم المضاف إليه السترات إلى نقص كالسيوم الدم الثانوي لتكوين مركبات السترات والكالسيوم. يشكل الكالسيوم وفيتامين د (أو مستقلباته) الدعامة الأساسية لعلاج نقص كالسيوم الدم. ومع ذلك، في المرضى الذين يعانون من قصور الغدة جار الدرقية، قد يكون تيريباراتيد أو ناتبارا مفيدًا (تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء على ناتبارا فقط لعلاج هذه الحالة).

الكالسيوم

يتوفر عدد من مستحضرات الكالسيوم للاستخدام الوريدي والعضلي والعموي. وتتوفر جلوسيبينات الكالسيوم (09 ملي مكافئ كالسيوم/مل) وجلوكونات الكالسيوم (045 ملي مكافئ كالسيوم/مل) وكلوريد الكالسيوم (136-068 ملي مكافئ كالسيوم/مل) للعلاج الوريدي. ويفضل استخدام جلوكونات الكالسيوم لأنها أقل تهيجًا للأوردة. وتشمل المستحضرات الفموية كربونات الكالسيوم (40 كالسيوم) ولاكتات الكالسيوم (13% كالسيوم) وفوسفات الكالسيوم (25% كالسيوم) وسترات الكالسيوم (21% كالسيوم). وغالبًا ما يكون كربونات الكالسيوم هو المستحضر المفضل نظرًا لارتفاع نسبة الكالسيوم فيه، وسهولة توفره (مثل تامز)، وانخفاض تكلفته وخصائصه المضادة للحموضة. وفي المرضى الذين يعانون من فرط حمضية، يجب إعطاء كربونات الكالسيوم مع الوجبات لزيادة الامتصاص، أو يجب تحويل المريض إلى سترات الكالسيوم، التي يتم امتصاصها بشكل أفضل إلى حد ما. تتوفر تركيبات من فيتامين د والكالسيوم، ولكن العلاج يجب أن يكون مصممًا خصيصًا للمريض الفرد والمرض الفردي، وهي المرونة التي تفقدها تركيبات الجرعات الثابتة.

يمكن علاج نقص كالسيوم الدم الشديد المصحوب بأعراض عن طريق التسريب البطيء لجرعة 5-20 مل من جلوكونات الكالسيوم يمكن أن يؤدي التسريب السريع إلى عدم انتظام ضربات القلب. من الأفضل علاج نقص كالسيوم الدم الأقل شدة بأشكال فموية 10%. كافية لتوفير ما يقرب من 1000-1500 مجم من الكالسيوم العنصري يوميًا. يجب تعديل الجرعة لتجنب فرط كالسيوم الدم وفرط كالسيوم البول.

فيتامين د

(كالسيترول)، 1-025 ميكروجرام يوميًا، هو المستقلب المفضل لفيتامين د (OH)2D3 عندما تكون سرعة التأثير مطلوبة، فإن 1,25 لأنه قادر على رفع مستوى الكالسيوم في المصل في غضون 24-48 ساعة. كما يرفع الكالسيترول مستوى الفوسفات في المصل، على الرغم من أن هذا التأثير لا يُلاحظ عادةً في وقت مبكر من العلاج. إن التأثيرات المشتركة للكالسيترول وجميع مستقلبات فيتامين د الأخرى ونظائرها على كل من الكالسيوم والفوسفات تجعل المراقبة الدقيقة لمستويات هذه المعادن مهمة بشكل خاص لمنع التكرس غير الطبيعي الثانوي لمنتج كالسيوم x فوسفات مرتفع بشكل غير طبيعي في المصل. نظرًا لأن اختيار المستقلب أو النظير المناسب لفيتامين د لعلاج نقص الكالسيوم في الدم على المدى الطويل يعتمد على طبيعة المرض الأساسي، فإن المزيد من المناقشة حول علاج فيتامين د توجد تحت عناوين الأمراض المحددة

فرط فوسفات الدم

إن فرط فوسفات الدم هو أحد المضاعفات الشائعة للفشل الكلوي، ويوجد أيضًا في جميع أنواع قصور الغدة جار الدرقية (مجهول FGF23 السبب، والجراحي، وقصور الغدة جار الدرقية الكاذب)، وتسمم فيتامين د، ومتلازمة التكرس الورمي النادرة (عادةً بسبب نقص النشاط بيولوجيًا). نادرًا ما يكون العلاج الطارئ لفرط فوسفات الدم ضروريًا، ولكن يمكن تحقيقه عن طريق غسيل الكلى أو حقن

الجلوكوز والأنسولين. بشكل عام، تتضمن السيطرة على فرط فوسفات الدم تقييد الفوسفات الغذائي بالإضافة إلى هلام ريب الفوسفات مثل سيفيلامير، أو كربونات اللانثانوم ومكملات الكالسيوم. نظرًا لإمكانية تسببها في حدوث أمراض العظام المرتبطة بالألمنيوم، فيجب استخدام مضادات الحموضة المحتوية على الألومنيوم باعتدال و فقط عندما تفشل التدابير الأخرى في السيطرة على فرط فوسفات الدم. في المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى المزمنة، تضاعف الحماض لاستخدام جرعات كبيرة من الكالسيوم للسيطرة على فرط فوسفات الدم بسبب خطر التلكس خارج الرحم.

نقص فوسفات الدم

يرتبط نقص فوسفات الدم بمجموعة متنوعة من الحالات، بما في ذلك فرط نشاط الغدة جار الدرقية الأولى، ونقص فيتامين د، وفرط النشطة بيولوجيًا (على سبيل المثال، الكساح المرتبط بنقص FGF23 كالسيوم البول مجهول السبب، والحالات المرتبطة بزيادة فوسفات الدم السائد والجسمي وهشاشة العظام الناجمة عن الورم)، وأشكال أخرى من إهدار الفوسفات الكلوي (على سبيل المثال متلازمة فانكوني)، والاستخدام المفرط لمواد ربط الفوسفات، والتغذية الوريدية ذات محتوى الفوسفات غير الكافي. قد يؤدي نقص ويتداخل، (ATP، على سبيل المثال) فوسفات الدم الحاد إلى انخفاض في مستويات الفوسفات العضوية عالية الطاقة داخل الخلايا، مع نقل الأكسجين الطبيعي للهيموجلوبين إلى الأنسجة عن طريق تقليل مستويات ثنائي فوسفوجليسيرات خلايا الدم الحمراء 2،3، ويؤدي إلى انحلال الريدات. ومع ذلك، نادرًا ما تُرى التأثيرات الحادة ذات الأهمية السريرية لنقص فوسفات الدم، ولا يُشار عادةً إلى العلاج الطارئ. تشمل التأثيرات طويلة المدى ضعف العضلات القريبة وتضخم العظام غير الطبيعي (هشاشة العظام). لذلك ينبغي تجنب نقص فوسفات الدم عند استخدام أشكال العلاج التي قد تؤدي إلى ذلك (على سبيل المثال، مواد ربط الفوسفات، وأنواع معينة من التغذية الوريدية) وعلاج الحالات التي تسبب ذلك، مثل الأشكال المختلفة من الكساح الناجم عن نقص فوسفات الدم. الأشكال الفموية من الفوسفات مدرجة أعلاه.

SPECIFIC DISORDERS INVOLVING BONE MINERAL-REGULATING HORMONES

فرط نشاط الغدة الدرقية الأولى

إن هذا المرض الشائع إلى حد ما، إذا كان مصحوبًا بأعراض، وفرط كالسيوم الدم، وفرط كالسيوم البول، وهشاشة العظام، وأمراض الكلى، فمن الأفضل علاجه جراحيًا. وقد جُرِّبَت الفوسفات والبيسفوسفونات عن طريق الفم ولكن لا يمكن التوصية بها. ومع ذلك يمكن للبيسفوسفونات حماية العظام، على الرغم من أنها لا تصحح فرط كالسيوم الدم، أو فرط كالسيوم البول. لا تتفاقم حالة نسبة كبيرة من المرضى الذين لا تظهر عليهم أعراض والذين يعانون من مرض خفيف ويمكن متابعتهم دون علاج، على الرغم من أن عددًا من هؤلاء المرضى ينتهي بهم الأمر إلى الحاجة إلى الجراحة. تمت الموافقة على العوامل المحاكية للكالسيوم سيناكالسيت وإيتيلكالسيتيد، التي تمت مناقشتها سابقًا، لعلاج فرط كالسيوم الدم الثانوي (كلاهما)، وسرطان الغدة الدرقية (سيناكالسيت)، وفرط كالسيوم الدم الأولي (سيناكالسيت) في المرضى الذين يعانون من فرط كالسيوم الدم الشديد والذين ليسوا مرشحين للجراحة. يبدأ

تناول سيناكالكسيت عادة بجرعة 30 مجم يوميًا عن طريق الفم، ويمكن زيادة هذه الجرعة إلى 90 مجم حسب التحمل والضرورة لخفض مستويات هرمون الغدة جار الدرقية والكالسيوم إلى نطاق مقبول. تمت الموافقة على تناول إيتيلكالسيتيد لمرضى غسيل الكلى وإعطائه عن طريق الوريد في وقت غسيل الكلى بجرعة تتراوح بين 25 و15 مجم حسب التحمل والضرورة للسيطرة على فرط نشاط مما يشير إلى أن (OH)D الغدة جار الدرقية الثانوي. غالبًا ما يرتبط فرط نشاط الغدة جار الدرقية الأولي بمستويات منخفضة من 25 نقص فيتامين د الخفيف قد يساهم في ارتفاع مستويات هرمون الغدة جار الدرقية، على الرغم من أن هذا قد يكون أيضًا بسبب تحفيز (OH)D والذي سيزيد من استقلاب 25، CYP24A1 والذي بدوره يحفز (OH)2D هرمون الغدة جار الدرقية لإنتاج 1,25 أثبتت مكملات فيتامين د في مثل هذه المواقف أنها آمنة فيما يتعلق بارتفاع مستويات الكالسيوم في المصل. (OH)2D و1,25 والبول، ولكن يجب مراقبة الكالسيوم مع ذلك عند تقديم مكملات فيتامين د. فرط كالسيوم الدم العائلي الناجم عن نقص كالسيوم هو حالة يمكن الخلط بينها وبين فرط نشاط الغدة جار الدرقية الأولي. يمكن أن تظهر هذه الحالة الحميدة عمومًا مع (FHH) الدم ارتفاع طفيف في مستويات هرمون الغدة جار الدرقية والكالسيوم. ومع ذلك، يكون إفراز الكالسيوم في البول منخفضًا، مع نسبة تصفية الكالسيوم/الكرياتينين دائمًا تقريبًا أقل من 0.02. ومع ذلك، يمكن أن يتداخل هذا المستوى المنخفض من تصفية الكالسيوم/الكرياتينين مع نتائج مماثلة في بعض المرضى الذين يعانون من فرط نشاط الغدة جار الدرقية الأولي مما يجعل التمييز صعبًا عندما يكون فرط نشاط الغدة جار الدرقية الأولي خفيفًا. التاريخ الطويل لفرط كالسيوم الدم والتاريخ العائلي لمثل هذا النوع من الأدلة المهمة لتشخيص فرط نشاط الغدة جار الدرقية العائلي. النقطة الأساسية هي تجنب الجراحة لهؤلاء الأفراد لأن الحالة لن يتم تصحيحها إلا بعد إزالة جميع الغدد جار الدرقية، مما يؤدي إلى قصور الغدة جار الدرقية

قصور الغدة الدرقية

في حالة نقص هرمون الغدة جار الدرقية (قصور جارات الدرقية مجهول السبب أو جراحي) أو استجابة الأنسجة المستهدفة غير الطبيعية لهرمون الغدة جارات الدرقية (قصور جارات الدرقية الكاذب)، ينخفض كالسيوم المصل ويرتفع فوسفات المصل. في مثل منخفضة عادةً، مما يعكس على الأرجح عدم تحفيز هرمون الغدة جارات الدرقية (OH)2D هؤلاء المرضى، تكون مستويات 1,25 بواسطة هرمون الغدة جارات الدرقية. تتمتع هياكل المرضى الذين يعانون من قصور جارات الدرقية مجهول (OH)2D لإنتاج 1,25 السبب أو جراحي بكثافة معادن عظمية طبيعية ولكن بمعدل دوران بطيء وجود عظام رديئة يمكن أن تزيد من خطر الإصابة بالكسور. يبدو أن عددًا من المرضى الذين يعانون من قصور جارات الدرقية الكاذب يعانون من التهاب العظم الليفي، مما يشير إلى أن مستويات هرمون الغدة جارات الدرقية الطبيعية أو المرتفعة الموجودة لدى مثل هؤلاء المرضى قادرة على التأثير على العظام ولكن ليس على الكلى. يتم التمييز بين قصور جارات الدرقية الكاذب وقصور جارات الدرقية مجهول السبب على أساس مستويات هرمون في المرضى الذين (أو الفوسفات CAMP أي انخفاض إفراز) الغدة جار الدرقية الطبيعية أو المرتفعة ولكن الاستجابة الكلوية الضعيفة. يعانون من قصور جارات الدرقية الكاذب

الهدف العلاجي الرئيسي لمرضى قصور الغدة جار الدرقية هو استعادة مستويات الكالسيوم والفوسفات الطبيعية في الدم. يتضمن العلاج القياسي استخدام الكالسيترول ومكملات الكالسيوم الغذائية. ومع ذلك، يصاب العديد من المرضى بفرط كالسيوم البول مع

(rhPTH) هذا النظام، مما يحد من القدرة على تصحيح نقص كالسيوم الدم. تمت الموافقة على هرمون الغدة جار الدرقية كامل الطول لعلاج قصور الغدة جار الدرقية ويقلل من الحاجة إلى جرعات كبيرة من الكالسيوم والكالسيتريول مع انخفاض خطر (Natpara، 184 فرط كالسيوم البول.

نقص فيتامين د الغذائي أو عدم كفايته

إن مستوى فيتامين د الذي يُعتقد أنه ضروري للصحة الجيدة مثير للجدل إلى حد ما. حيث يعمل فيتامين د على عدد كبير من أنواع الخلايا بخلاف تلك المسؤولة عن استقلاب العظام والمعادن، ولكن المستويات المثلى غير مؤكدة لهذه الأنسجة غير الهيكلية وتظل أعلى من 12 (OH)D مثيرة للجدل حتى بالنسبة لصحة الهيكل العظمي، والتي تم توليد معظم البيانات عنها. إن مستوى 25 نانوجرام/مل ضروري للوقاية من الكساح أو لين العظام. ومع ذلك، تشير البيانات الوبائية الكبيرة وبعض البيانات التجريبية المستقبلية إلى أن مستوى أعلى، مثل 20-30 نانوجرام/مل، مطلوب لتحسين امتصاص الكالسيوم المعوي، وتحسين تراكم والحفاظ على كتلة العظام، والحد من السقوط والكسور، ومنع مجموعة واسعة من الأمراض بما في ذلك مرض السكري وفرط نشاط الغدة جار الدرقية وأمراض المناعة الذاتية والسرطان. أوصت لجنة خبراء تابعة للأكاديمية الوطنية للطب بأن مستوى 20 نانوجرام/مل (50 نانومول) ،كافٍ، على الرغم من اعتبار ما يصل إلى 50 نانوجرام/مل (125 نانومول) آمنًا. بالنسبة للأفراد الذين تتراوح أعمارهم بين 1 و70 عامًا كان يُعتقد أن 600 وحدة دولية/يوم من فيتامين د كافية لتحقيق هذه الأهداف، على الرغم من اعتبار ما يصل إلى 4000 وحدة دولية التي قيمت (RCTs) آمنة. تستند هذه التوصيات في المقام الأول إلى بيانات من التجارب السريرية العشوائية الخاضعة للتحكم الوهمي السقوط والكسور؛ اعتُبرت البيانات الداعمة للتأثيرات غير الهيكلية لفيتامين د أولية للغاية لاستخدامها في توصياتهم بسبب نقص التجارب السريرية العشوائية الخاضعة للتحكم لهذه الإجراءات الأخرى. اعتبر عدد من خبراء فيتامين د الحد الأدنى من هذه التوصيات منخفضًا للغاية والحد الأعلى مقيّدًا للغاية، ونشرت جمعية الغدد الصماء مجموعة مختلفة من التوصيات تشير إلى أن 30 تم إكمال عدد من التجارب العشوائية، NAM هو الحد الأدنى الأكثر ملاءمة. منذ التقرير الأولي لـ (OH)D نانوجرام/مل لمستويات 25 (حوالي 30 نانوجرام/مل (OH)D متوسط مستويات 25) المضبوطة الكبيرة، عمومًا في مجموعات سكانية ذات حالة فيتامين د كافية (لا حوالي 30 نانوجرام/مل [OH]D أي مستويات 25) تشير هذه الدراسات إلى أن الأفراد الذين لديهم مستويات كافية من فيتامين د يستفيدون بشكل أكبر من مكملات فيتامين د فيما يتعلق بخفض خطر الإصابة بالكسور أو السقوط أو أمراض القلب والأوعية الدموية أو السرطان أو مرض السكري على الأقل خلال الإطار الزمني (5 سنوات أو أقل) للدراسة. يبدو من المعقول ما إذا كان الأفراد الذين أقل من 20 نانوجرام/مل أو الذين تمت دراستهم لفترات زمنية أطول سيستفيدون، لكن لم يتم توثيقه (OH)D لديهم مستويات 25 بشكل كافٍ من خلال تجارب عشوائية مضبوطة ذات حجم ومدة كافيين. ومع ذلك، لا يزال هذا الموضوع مثيرًا للجدل. من غير على الأقل فيما يتعلق بالمستويات الموصى بها المنخفضة من مكملات فيتامين د - نقص - NAM المرجح أن تصحح إرشادات. فيتامين د لدى الأفراد الذين يعانون من السمنة أو البشرة الداكنة أو القدرة المحدودة على التعرض لأشعة الشمس أو سوء الامتصاص يمكن علاج نقص فيتامين د أو عدم كفايته بجرعات أعلى (إما 2د أو 3د، 1000-4000 وحدة دولية/يوم أو 50000 وحدة دولية/أسبوع لعدة أسابيع). ولا يُشار إلى أي مستقبل آخر لفيتامين د، على الرغم من توفر كبسولات ممتدة المفعول تحتوي على 30 الكافية. ولأن (OH)D ويبدو أنها فعالة على الأقل مثل فيتامين د في استعادة مستويات 25 (OH)D 25 ميكروجرام من الكالسيفيديول

عمر النصف لمستقلبات فيتامين د3 في الدم أكبر من عمر نصف عمر فيتامين د2، فهناك مزايا لاستخدام فيتامين د3 بدلاً من مكملات فيتامين د2، على الرغم من أن هذه الاختلافات قد تكون غير ذات أهمية عند تناولها يوميًا أو أسبوعيًا. يجب أن يحتوي النظام الغذائي أيضًا على كميات كافية من الكالسيوم حيث تشير العديد من الدراسات إلى وجود تآزر بين الكالسيوم وفيتامين د فيما يتعلق بعدد من تأثيراتهما.

مرض الكلى المزمن

واحتباس $1,25(OH)2D$ تتمثل المضاعفات الرئيسية لمرض الكلى المزمن التي تؤثر على توازن المعادن في العظام في نقص إنتاج $1,25$ الفوسفات مع انخفاض مرتبط في مستويات الكالسيوم المؤن، وفرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي الناتج عن استجابة الغدة جار في وقت مبكر من هذا الاضطراب FGF23 ترتفع مستويات $1,25(OH)2D$ الدرقية لانخفاض الكالسيوم المؤن في المصل وانخفاض $1,25$ FGF23 بواسطة الكلى. علاوة على ذلك، يرتبط ارتفاع $1,25(OH)2D$ لأسباب غير واضحة، ويمكن أن يؤدي هذا إلى تقليل إنتاج $1,25$ في المراحل FGF23 بزيادة معدلات الإصابة والوفيات في مرض الكلى المزمن جزئيًا بسبب تأثيره على القلب. تؤدي الأجسام المضادة لـ $1,25$ قد يزيد من ارتفاع الفوسفات في المصل مع FGF23 ولكن تثبيط $1,25(OH)2D$ المبكرة من الفشل الكلوي إلى تطبيع مستويات $1,25$ إمكانية زيادة تكدس الأوعية الدموية، وهي مشكلة رئيسية في مرض الكلى المزمن، ولا يتم اعتمادها لهذا المرض. مع ضعف إنتاج يتم امتصاص كمية أقل من الكالسيوم من الأمعاء، ويتم امتصاص كمية أقل من العظام تحت تأثير هرمون الغدة جار $1,25(OH)2D$ الدرقية. ونتيجة لذلك، يحدث نقص كالسيوم الدم عادة، مما يزيد من تطور فرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي. تظهر العظام مزيجًا من لين العظام والتهاب العظم الليفي.

على النقيض من نقص الكالسيوم في الدم الذي يرتبط غالبًا بأمراض الكلى المزمنة، قد يصاب بعض المرضى بفرط الكالسيوم في الدم نتيجة الإفراط في العلاج بالكالسيوم. ومع ذلك، فإن السبب الأكثر شيوعًا لفرط الكالسيوم في الدم هو تطور فرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي الشديد (يشار إليه أحيانًا باسم فرط نشاط الغدة جار الدرقية الثالثي). في مثل هذه الحالات، يكون مستوى هرمون الغدة جار الدرقية في الدم مرتفعًا جدًا. تميل مستويات الفوسفاتيز القلوية في المصل أيضًا إلى الارتفاع. غالبًا ما يتطلب العلاج استئصال الغدة جار الدرقية. هناك ظرف أقل شيوعًا يؤدي إلى فرط الكالسيوم في الدم وهو تطور شكل من أشكال أمراض العظام يتميز بانخفاض كبير في نشاط خلايا العظام وفقدان عمل تخزين الكالسيوم في العظام (مرض العظام غير الديناميكي). في غياب وظائف الكلى، يتراكم أي كالسيوم يتم امتصاصه من الأمعاء في الدم. هؤلاء المرضى حساسون جدًا لتأثير فرط الكالسيوم في الدم لـ $1,25(OH)2D$ عادةً ما يكون لدى هؤلاء الأفراد مستويات عالية من الكالسيوم في المصل ولكن مستويات الفوسفاتيز القلوية وهرمون $1,25(OH)2D$ ، الغدة جار الدرقية طبيعية تقريبًا. قد تحتوي العظام لدى هؤلاء المرضى على نسبة عالية من الألمنيوم، وخاصة في جبهة التمدن. مما يمنع تمدن العظام الطبيعي، على الرغم من أن هذا التعقيد قد اختفى تقريبًا باستخدام الماء منزوع الأيونات أثناء غسيل الكلى ومع ذلك، تظل العظام غير الديناميكية مشكلة. لا يستجيب هؤلاء المرضى بشكل إيجابي لاستئصال جارات الدرقية. يرتبط الديلفيروكسامين، وهو عامل يستخدم لتخليق الحديد (انظر الفصل 57)، بالألمنيوم أيضًا ويُستخدم لعلاج هذا الاضطراب لدى

المرضى الذين يُفترض أنهم يعانون من زيادة في الألمنيوم أو الحديد. ومع ذلك، مع تقليل استخدام المواد الرابطة للفوسفات المحتوية على الألمنيوم واستخدام الماء منزوع الأيونات أثناء غسيل الكلى، فإن معظم حالات مرض العظام غير الديناميكية لا ترتبط بترسب الألمنيوم ولكنها تُعزى في بعض الحالات إلى فرط تثبيط إفراز هرمون الغدة الجار درقية.

مستحضرات فيتامين د

يعتمد اختيار مستحضر فيتامين د الذي سيتم استخدامه في حالة مرض الكلى المزمن على نوع ومدى مرض العظام وفرط نشاط الغدة لديهم إلى وضعها (OH)D2 (OH)D3 (OH)D3 الطبيعي (20-30 نانوجرام/مل) باستخدام فيتامين د. يعمل كالسيفيديول أو 1,25 الكالسيوم في الدم بسرعة ويعكس جزئيًا على الأقل فرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي والتهاب العظم الالتهابي. يكتسب العديد من المرضى الذين يعانون من ضعف العضلات وآلام العظام شعورًا أفضل بالعافية.

تمت الموافقة في الولايات المتحدة على استخدام نظيرين للكالسيتريول - دوكسيركالسيفيرون وباريكالسيتول - لعلاج فرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي في مرض الكلى المزمن. (في اليابان، تمت الموافقة على استخدام ماكسالكسيتول [22 أوكسالكسيتريول] لهذا الغرض). تتمثل ميزتهما الرئيسية في أن احتمالية تسببهما في فرط كالسيوم الدم [26،27 F61،25(OH)2D3] وفاليكالسيتريول أقل من احتمالية تسبب الكالسيتريول في أي انخفاض معين في هرمون الغدة جار الدرقية (وهذا أقل بالنسبة للفاليكالسيتريول). ويكون تأثيرهما الأعظم على المرضى الذين قد يؤدي استخدام الكالسيتريول لديهم إلى ارتفاع مستويات الكالسيوم في المصل بشكل غير مقبول.

بغض النظر عن الدواء المستخدم، فإن الانتباه الدقيق لمستويات الكالسيوم والفوسفات في المصل مطلوب. ويفضل أن يكون ناتج الكالسيوم × الفوسفات (بوحدة ملغ/ديسيلتر) أقل من 55 مع وجود كل من الكالسيوم والفوسفات في النطاق الطبيعي. ويجب استخدام تعديلات الكالسيوم في النظام الغذائي وحمام غسيل الكلى وتقييد الفوسفات (الغذائي ومع تناول روابط الفوسفات عن طريق الفم) جنبًا إلى جنب مع مستقبلات فيتامين د. إن مراقبة مستويات هرمون الغدة جار الدرقية والفوسفاتيز القلوية في المصل مفيدة في تحديد ما إذا كان العلاج يصحح أو يمنع فرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي. وفي المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى، تعتبر قيمة هرمون الغدة جار الدرقية التي تقارب ضعف الحد الأعلى الطبيعي مرغوبة لمنع مرض العظام غير الديناميكي. وعلى الرغم من عدم توفرها بشكل عام، فإن خزعات العظام عن طريق الجلد للقياس النسيجي الكمي قد تساعد في اختيار العلاج المناسب ومتابعة فعالية مثل هذا العلاج، وخاصة في الحالات المشتبه بها من مرض العظام غير الديناميكي. وعلى عكس التغيرات السريعة في قيم المصل، فإن التغيرات في مورفولوجيا العظام تتطلب شهرًا إلى سنوات. إن مراقبة مستويات فيتامين د في المصل مفيدة لتحديد مدى الالتصاق والامتصاص والتمثيل الغذائي.

ضمور العظم المعوي

يتسبب عدد من أمراض الجهاز الهضمي والكبد في اختلال توازن الكالسيوم والفوسفات، مما يؤدي في النهاية إلى أمراض العظام. ومع شيوع جراحة علاج السمنة، فمن المرجح أن تزداد هذه المشكلة. تظهر العظام لدى هؤلاء المرضى مزيًا من هشاشة العظام ولين

العظام. لا يحدث التهاب العظم اللبني، على النقيض من ضمور العظم الكلوي. يبدو أن السمة المشتركة المهمة في هذه المجموعة من فيتامين D (OH) الأمراض هي سوء امتصاص الكالسيوم وفيتامين د. قد يؤدي مرض الكبد، بالإضافة إلى ذلك، إلى تقليل إنتاج 25 د، على الرغم من أن أهميته لدى المرضى بخلاف أولئك الذين يعانون من فشل الكبد النهائي لا تزال موضع نزاع. تشير الأدلة الحديثة مما يساهم في تقليل D (OH) الذي يحول 25 هيدروكسيل فيتامين د إلى 25، CYP2R1 إلى أنه في حالة السمنة، ينخفض إنزيم الكبد لدى المرضى المصابين D (OH) في هذه الحالة. ومع ذلك، فإن التفسير الرئيسي لانخفاض مستويات D 25 (OH) مستويات 25 الحر طبيعيًا D (OH) بأمراض الكبد هو انخفاض إنتاج بروتين ربط فيتامين د، الناقل الرئيسي لمستقبلات فيتامين د في الدم. يكون 25 بشكل عام لدى المرضى المصابين بأمراض الكبد. ربما لا يقتصر سوء امتصاص فيتامين د على فيتامين د الخارجي حيث يفرز الكبد في الصفراء عددًا كبيرًا من مستقبلات فيتامين د ومقترناته التي يتم امتصاصها بشكل طبيعي في الجزء البعيد من الصائم واللفائفي. يمكن أن يؤدي التدخل في هذه العملية إلى استنزاف الجسم من مستقبلات فيتامين د الداخلية بالإضافة إلى الحد من امتصاص فيتامين د الغذائي.

في الحالات الخفيفة من سوء الامتصاص، يجب أن تكون الجرعات العالية من فيتامين د (25000-50000 وحدة دولية من مرة إلى في المصل إلى النطاق الطبيعي. لا يستجيب العديد من المرضى المصابين D (OH) ثلاث مرات في الأسبوع) كافية لرفع مستويات 25 بأمراض شديدة لفيتامين د. الخبرة السريرية مع المستقبلات الأخرى محدودة، ولكن تم استخدام كل من الكالسيترول والكالسيفيديول بنجاح بجرعات مماثلة لتلك الموصى بها لعلاج ضمور العظم الكلوي. من الناحية النظرية، يجب أن يكون الكالسيفيدول هو الدواء D (OH) 25 و D (OH) 24، 25 إلى D (OH) 1، 25 المفضل في ظل هذه الظروف، لأنه لا يوجد ضعف في التمثيل الغذائي الكلوي لـ 25 لدى هؤلاء المرضى. ومع ذلك، تمت الموافقة على الكالسيفيدول في الولايات المتحدة فقط للاستخدام في أمراض الكلى المزمنة مهمين في عكس مرض العظام. إن الحقن D (OH) 25 وفطر نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي. قد يكون كل من الكالسيترول و 25، 24 العضلي بفيتامين د قد يكون شكلاً بديلاً للعلاج، ولكن لا توجد حاليًا أي مستحضرات عضلية معتمدة من إدارة الغذاء والدواء متاحة في الولايات المتحدة. يظل الجلد مصدرًا جيدًا لإنتاج فيتامين د، على الرغم من الحاجة إلى الحرص على منع التعرض المفرط لأشعة الشمس فوق البنفسجية (أي تجنب حروق الشمس) لتقليل خطر الشيخوخة الضوئية وسرطان الجلد.

كما هو الحال في الأمراض الأخرى التي تمت مناقشتها، يجب أن يكون علاج خلل التنسج العظمي المعوي بفيتامين د ومستقبلاته مصحوبًا بمكملات الكالسيوم الغذائية المناسبة ومراقبة مستويات الكالسيوم والفوسفات في المصل

هشاشة العظام

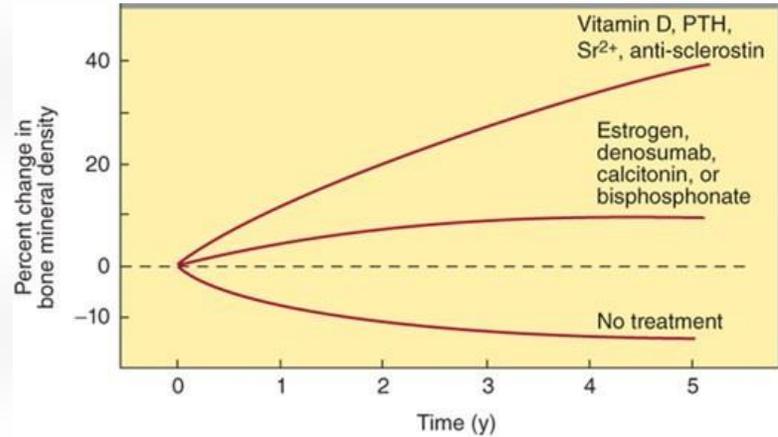
يُعرَّف مرض هشاشة العظام بأنه فقدان غير طبيعي للعظام مما يؤدي إلى الإصابة بالكسور. وهو أكثر شيوعًا بين النساء بعد انقطاع الطمث ولكنه يحدث أيضًا بين الرجال. وتقدر التكلفة الطبية المباشرة السنوية للكسور بين النساء والرجال الأكبر سنًا في الولايات المتحدة بما لا يقل عن 20 مليار دولار سنويًا وتزداد مع تقدم السكان في السن. يرتبط مرض هشاشة العظام غالبًا بفقدان وظيفة الغدد التناسلية كما هو الحال في انقطاع الطمث أو العلاج بمضادات الأندروجين كما هو الحال في علاج سرطان البروستاتا، ولكنه قد يحدث أيضًا كأثر سلبي للإعطاء طويل الأمد للجلوكوكورتيكويدات أو الأدوية الأخرى، بما في ذلك تلك التي تمنع إنتاج الستيرويدات

الجنسية؛ كمظهر من مظاهر مرض الغدد الصماء مثل تسمم الغدة الدرقية أو فرط نشاط الغدة جار الدرقية؛ كسمة من سمات متلازمة سوء الامتصاص؛ نتيجة لإدمان الكحول والتدخين؛ أو بدون سبب واضح (مجهول السبب). تظهر قدرة بعض العوامل على عكس فقدان العظام الناتج عن هشاشة العظام في الشكل 5-42، وقد تمت مناقشتها سابقاً في المربع المسمى علاج هشاشة العظام

وانخفاض نقل (OH)2D قد يصاحب الشكل الذي يحدث بعد انقطاع الطمث من هشاشة العظام انخفاض مستويات 1,25 الكالسيوم في الأمعاء. ويحدث هذا الشكل من هشاشة العظام بسبب انخفاض إنتاج هرمون الاستروجين ويمكن علاجه باستخدام هرمون الاستروجين (مع البروجستين عند النساء اللاتي لديهن رحم لمنع سرطان بطانة الرحم). ومع ذلك، فإن القلق من أن هرمون الاستروجين يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي ويفشل في الحد من تطور أمراض القلب أو قد يزيد بها بالفعل، أدى إلى تقليل الحماس لهذا الشكل من العلاج، على الأقل لدى الأفراد الأكبر سناً.

الشكل 5-42

،التغيرات النموذجية في كثافة المعادن في العظام مع مرور الوقت بعد بداية انقطاع الطمث، مع أو بدون علاج. في الحالة غير المعالجة، (PTH) وهرمون الغدة جار الدرقية (Sr^{2+}) يتم فقدان العظام أثناء الشيخوخة لدى كل من الرجال والنساء. يعزز كل من السترونشيوم وفيتامين د تكوين العظام ويمكن أن يزيد من كثافة المعادن في العظام لدى الأشخاص الذين يستجيبون لها طوال فترة العلاج، على الرغم من أن هرمون الغدة جار الدرقية وفيتامين د بجرعات عالية ينشطان أيضاً امتصاص العظام. توفر أجسام مضادة سكليروستين عملاً بنائياً خالصاً في علاج هشاشة العظام من خلال تعزيز تكوين العظام وتثبيط امتصاص العظام. في المقابل، يمنع هرمون الاستروجين والكالسيتونين والدينوسوماب والبيسفوسفونات امتصاص العظام. يؤدي هذا إلى زيادة مؤقتة في كثافة المعادن في العظام لأن تكوين العظام لا ينخفض في البداية. ومع ذلك، مع مرور الوقت، ينخفض كل من تكوين العظام وامتصاص العظام مع هذه العوامل المضادة للامتصاص النقية، وتصل كثافة المعادن في العظام إلى هضبة جديدة



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

البيسفوسفونات هي مثبتات قوية لامتصاص العظام. فهي تزيد من كثافة العظام وتقلل من خطر الإصابة بالكسور في الورك والعمود الفقري وأماكن أخرى. تمت الموافقة على أليندرونات، وريسديرونات، وإيباندرونات، وزوليدرونات لعلاج هشاشة العظام، باستخدام جداول جرعات يومية من أليندرونات، 10 ملغ/يوم، أو ريسديرونات، 5 ملغ/يوم، أو إيباندرونات، 25 ملغ/يوم؛ أو جداول أسبوعية من أليندرونات، 70 ملغ/أسبوع، أو ريسديرونات، 35 ملغ/أسبوع؛ أو جداول شهرية من إيباندرونات، 150 ملغ/شهر؛ أو حقن ربع سنوية (كل 3 أشهر) من إيباندرونات، 3 ملغ؛ أو تسريب سنوي من زوليدرونات، 5 ملغ. هذه الأدوية فعالة للرجال وكذلك النساء ولأسباب مختلفة لهشاشة العظام.

شبهية بالإستروجين (معدلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية، الفصل 40) والتي تمنع SERMs وكما ذكرنا سابقاً، فقد تم تطوير زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي والرحم المرتبط بالإستروجين مع الحفاظ على الفائدة للعظام. وقد تمت الموافقة على عقار لعلاج هشاشة العظام. ومثل عقار تاموكسيفين، يقلل عقار الوكسيفين من خطر الإصابة بسرطان الثدي. وهو SERM الوكسيفين يحمي من كسور العمود الفقري ولكن ليس كسور الورك - على عكس البايفوسفونات، ودينوسوماب، وتيريبارتيد، والتي تحمي من كليهما. لا يمنع عقار الوكسيفين الهبات الساخنة ويفرض نفس زيادة خطر الانسداد الوريدي الخثاري مثل الإستروجين. لمواجهة انخفاض نقل الكالسيوم المعوي المرتبط بهشاشة العظام، يجب استخدام علاج فيتامين د مع مكملات الكالسيوم الغذائية. أظهرت العديد من الدراسات الكبيرة أن مكملات فيتامين د (800 وحدة دولية/يوم) مع الكالسيوم تعمل على تحسين كثافة العظام وتقليل السقوط ومنع الكسور، على الرغم من أن الكالسيوم وفيتامين د يستخدمان عمومًا كمكملات مع أدوية أخرى في علاج هشاشة العظام. يزيدان من كتلة العظام ويقللان من الكسور. لم تتم الموافقة على استخدام هذه $\alpha(OH)D3$ كما ثبت أن الكالسيترول ونظيره 1 العوامل لهشاشة العظام من قبل إدارة الغذاء والدواء، على الرغم من استخدامها لهذا الغرض في بلدان أخرى. تمت الموافقة على نظيره في ذلك البلد $\alpha(OH)D3$ إيديكالسيترول للاستخدام في اليابان، ليحل إلى حد كبير محل استخدام $1,25(OH)2D$ 1.

تمت الموافقة على عقار تيريبارتيد، وهو الشكل المعاد تركيبه من هرمون الغدة جار الدرقية 134، لعلاج هشاشة العظام. يتم إعطاؤه بجرعة 20 ميكروجرام تحت الجلد يوميًا. يحفز عقار تيريبارتيد تكوين عظام جديدة، ولكن على عكس الفلورايد، يبدو هذا العظم الجديد طبيعيًا من الناحية البنيوية ويرتبط بانخفاض كبير في حدوث الكسور. تمت الموافقة على العقار لمدة عامين فقط من الاستخدام. التوصيات الحالية هي متابعة علاج تيريبارتيد بعقار مضاد للامتصاص. في الآونة الأخيرة تمت الموافقة على عقار ألبوباراتيد التناظري لهرمون الغدة جار الدرقية لعلاج هشاشة العظام. يتمتع هذا العقار بفعالية مماثلة على الأقل لتيريبارتيد في زيادة كثافة المعادن في العظام ومنع الكسور. مثل تيريبارتيد، يتم إعطاؤه تحت الجلد يوميًا ولكن بجرعات 80 ميكروجرام. يتم اختبار أنظمة توصيل أخرى مثل رقعة الإبرة عبر البشرة. مثل التيريبارتيد، تمت الموافقة على استخدام ألبوباراتيد لمدة عامين، مع التوصية أيضًا باتباع استخدامه مع عامل مضاد للامتصاص.

تمت الموافقة مؤخرًا على عقار روموسوزوماب، وهو جسم مضاد للسكليروستين، لعلاج هشاشة العظام. يتم إعطاؤه شهريًا بجرعات ملجم عن طريق الحقن تحت الجلد 210.

يتمتع عقار روموسوزوماب بتأثير قوي على كثافة المعادن في العظام، حيث يعمل على تحفيز تكوين العظام وتثبيت امتصاصها، ويقلل بشكل كبير من خطر الإصابة بالكسور. تمت الموافقة على العقار لعلاج لمدة عام واحد مع التوصية بمتابعته بعقار مضاد لامتصاص العظام.

تمت الموافقة على استخدام الكالسيتونين في علاج هشاشة العظام بعد انقطاع الطمث. وقد ثبت أنه يزيد من كتلة العظام ويقلل من الكسور، ولكن فقط في العمود الفقري. ولا يبدو أنه فعال مثل الأدوية الأخرى المذكورة أعلاه.

يتمتع بفعالية مماثلة لفعالية البيسفسوفونات في علاج هشاشة العظام بعد انقطاع RANKL إن عقار دينوسوماب، وهو مثبط ل الطمث. يتم إعطاؤه تحت الجلد كل 6 أشهر بجرعات 60 ملجم. ومثله كمثل البيسفسوفونات، فإنه يثبط امتصاص العظام وبالتالي تكوين العظام. كما يقلل عقار دينوسوماب من خطر الإصابة بالكسور الفقرية وغير الفقرية بنفس فعالية البيسفسوفونات القوية.

لم تتم الموافقة على استخدام رانيلات السترونشيوم في الولايات المتحدة لعلاج هشاشة العظام ولكن يتم استخدامه في أوروبا، عمومًا بجرعة 2 جرام/اليوم.

والجسم السائد والأمراض المرتبطة به X نقص فوسفات الدم المرتبط بالجين

تظهر هذه الاضطرابات عادة في مرحلة الطفولة على هيئة كساح ونقص فوسفات الدم، على الرغم من أنها قد تظهر أولاً لدى البالغين. النشطة بيولوجيًا، مما يؤدي إلى إهدار الفوسفات في FGF23 والجسم السائد، تتراكم X في كل من نقص فوسفات الدم المرتبط بالجين محل الأرجينين المطلوب للتحلل FGF23 البول ونقص فوسفات الدم. في نقص فوسفات الدم السائد، تحل الطفرات في جين بسبب طفرات في الجين الذي يشفر بروتين X يحدث نقص فوسفات الدم المرتبط بالجين. FGF23 البروتيني وتؤدي إلى زيادة استقرار لكن يبدو أن هذا لم يعد هو الحال. لين العظام، PHEX كان ركيزة مباشرة ل FGF23 وهو إندوبيتيداز. في البداية، كان يُعتقد أن PHEX في الخلايا FGF23 الناجم عن الورم هو متلازمة متشابهة ظاهريًا ولكنها مكتسبة لدى البالغين والتي تنتج عن الإفراط في التعبير عن مما يؤدي 2D(OH) يمنع امتصاص الكلى للفوسفات ويمنع إنتاج 1,25 FGF23 السرطانية. المفهوم الحالي لكل هذه الأمراض هو أن إلى الكساح عند الأطفال وهشاشة العظام عند البالغين. الفوسفات ضروري لتكوين العظام بشكل طبيعي؛ عندما تكون مخزونات الفوسفات ناقصة، تتطور صورة سريرية ومرضية تشبه الكساح المعتمد على فيتامين د. ومع ذلك، يفشل الأطفال المصابون في بواسطة الكلى 2D(OH) الاستجابة للجرعات القياسية من فيتامين د المستخدمة في علاج الكساح الغذائي. يساهم خلل في إنتاج 1,25 منخفضة نسبيًا لدرجة نقص الفوسفات الملحوظة. يوفر هذا المزيج من 2D(OH) في النمط الظاهري حيث تكون مستويات 1,25 في المصل الطبيعي الأساس المنطقي لعلاج هؤلاء 2D(OH) انخفاض الفوسفات في المصل وانخفاض أو انخفاض مستوى 1,25 المرضى بالفوسفات عن طريق الفم

وكالسيترول (025-2 ميكروجرام يوميًا). التقارير عن مثل هذا العلاج المركب مشجعة في هذا المرض المنهك (جرام يوميًا 3-1) بخلاف ذلك، على الرغم من أن العلاج المطول غالبًا ما يؤدي إلى فرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي. في الآونة الأخيرة تمت في (XLH) بوروسوماب للأطفال والبالغين المصابين بالكساح المرتبط بنقص الفوسفات في الدم FGF23 الموافقة على جسم مضاد

الأطفال تتراوح الجرعة من 08 إلى 2 مجم / كجم كل أسبوعين عن طريق الحقن تحت الجلد بناءً على مستويات الفوسفات في المصل. في البالغين تكون الجرعة 1 مجم / كجم حتى الحد الأقصى 90 مجم كل 4 أسابيع، مع تعديلها بناءً على مستويات الفوسفات في المصل.

الكساح الناتج عن نقص فيتامين د والكساح الوراثي المقاوم لفيتامين د

تظهر هذه الأمراض الجسدية المتنحية المختلفة بشكل واضح على شكل كساح الأطفال الذي لا يستجيب للجرعات التقليدية من فيتامين د.

الناجم عن طفرات في (OH)2D يرجع سبب الكساح الناتج عن نقص فيتامين د الزائف إلى نقص معزول في إنتاج 1,25 هيدروكسيلاز 25(OH)D1 α

(HVDRR) يتم علاج هذه الحالة بالكالسيترول (05-025 ميكروجرام يوميًا). يحدث الكساح الوراثي المقاوم لفيتامين د (CYP27B1) في حين HVDRR مرتفعة للغاية في (OH)2D بسبب طفرات في الجين الخاص بمستقبل فيتامين د. تكون مستويات المصل من 1,25 أنها منخفضة بشكل غير مناسب لمستوى الكالسيوم في الكساح الناقص من فيتامين د الزائف. وقد زُعم أن العلاج بجرعات كبيرة من، ويفترض أنهم لديهم مستقبل فيتامين د وظيفي جزئيًا، HVDRR الكالسيترول فعال في استعادة الكالسيوم الطبيعي في بعض مرضى على الرغم من أن العديد من المرضى مقاومون تمامًا لجميع أشكال فيتامين د. وقد ثبت أن حقن الكالسيوم والفوسفات تصحح بعد البلوغ، غالبًا ما تكون VDR الكساح لدى بعض الأطفال، على غرار الدراسات التي أجريت على الفئران والتي تم فيها حذف جين متطلبات العلاج أقل وقد لا تكون موجودة بعد الآن. هذه الأمراض نادرة.

فرط كالسيوم الدم مجهول السبب عند الأطفال

مسؤولة عن عدد من حالات فرط (OH)2D و 1,25(OH)D وهو الإنزيم الذي يحلل 25، CYP24A1 وقد وجد مؤخرًا أن الطفرات في كالسيوم الدم مجهول السبب عند الأطفال. ومع ذلك، فقد تم وصف هذه الطفرات أيضًا عند البالغين الذين يعانون من فرط كالسيوم وفي بعض النساء، تتطور الأعراض أثناء الحمل مع زيادة مستويات (OH)2D الدم غير المبرر سابقًا وارتفاع مستويات 1,25، وفي هذه المرحلة، لم يتم تحديد علاج نهائي، ولكن يجب تجنب مكملات فيتامين د. ويمكن إجراء التشخيص من 1,25(OH)2D. في الدم (OH)D إلى 25 (OH)2D خلال إيجاد نسبة منخفضة من 24,25

متلازمة الكلى

قد يفقد مرضى متلازمة الكلى نواتج أيض فيتامين د في البول، ويفترض أن ذلك يحدث بسبب فقدان البروتين الرابط لفيتامين د. وقد وقد يصاب بعضهم بأمراض العظام. ولم يتضح بعد ما هي قيمة (OH)D يكون لدى هؤلاء المرضى مستويات منخفضة للغاية من 25

علاج فيتامين د في هؤلاء المرضى، لأن التجارب العلاجية بفيتامين د (أو أي نواتج أيض فيتامين د) لم تُجرَ بعد. ولأن المشكلة لا تتعلق باستقلاب فيتامين د، فلا أحد يتوقع أي ميزة في استخدام نواتج أيض فيتامين د الأكثر تكلفة بدلاً من فيتامين د.

فرط كالسيوم البول مجهول السبب

تم تقسيم الأفراد الذين يعانون من فرط كالسيوم البول مجهول السبب، والذي يتميز بفرط كالسيوم البول وحصوات الكلى مع مستويات طبيعية من الكالسيوم في المصل وهرمون الغدة جار الدرقية، إلى ثلاث مجموعات: (1) فرط الامتصاص، وهم المرضى الذين يعانون من زيادة امتصاص الأمعاء للكالسيوم، مما يؤدي إلى ارتفاع الكالسيوم في المصل وانخفاض مستوى هرمون الغدة جار الدرقية وزيادة ثانوية في الكالسيوم في البول؛ (2) تسرب الكالسيوم الكلوي، وهم المرضى الذين يعانون من انخفاض أولي في إعادة امتصاص الكلى للكالسيوم المصفي، مما يؤدي إلى انخفاض مستوى الكالسيوم في المصل وارتفاع مستوى هرمون الغدة جار الدرقية في المصل؛ و(3) تسرب الفوسفات الكلوي، وهم المرضى الذين يعانون من انخفاض أولي في إعادة امتصاص الكلى للفوسفات، مما يؤدي وزيادة امتصاص الكالسيوم في الأمعاء وزيادة الكالسيوم المتأين في المصل وانخفاض مستوى هرمون $2D(OH)$ إلى زيادة إنتاج $1,25$ الغدة جار الدرقية وزيادة ثانوية في الكالسيوم في البول. هناك بعض الخلاف حول هذا التصنيف، والعديد من المرضى لا يتم تصنيفهم بسهولة. يعاني العديد من هؤلاء المرضى من نقص فوسفات الدم الخفيف، وقد تم استخدام الفوسفات عن طريق الفم بنجاح إلى حد ما في تقليل تكوين الحصوات. ومع ذلك، لم يتم تحديد دور واضح للفوسفات في علاج هذا الاضطراب ولا ينصح به.

يوصى بالعلاج بالهيدروكلوروثيازيد، حتى 50 مجم مرتين يوميًا، أو كلورثاليدون، 50-100 مجم يوميًا. لا ينبغي استخدام مدرات البول العروية مثل فوروسيميد وحمض الإيثانكربونيك لأنها تزيد من إفراز الكالسيوم في البول. السمية الرئيسية لمدرات البول الثيازيدية، إلى جانب نقص بوتاسيوم الدم ونقص المغنيسيوم وارتفاع سكر الدم، هي فرط كالسيوم الدم. نادرًا ما يكون هذا أكثر من ملاحظة كيميائية حيوية ما لم يكن المريض يعاني من مرض مثل فرط نشاط الغدة جار الدرقية الذي يتسارع فيه دوران العظام. وفقًا لذلك، يجب فحص المرضى بحثًا عن مثل هذه الاضطرابات قبل بدء العلاج بالثيازيد ومراقبة الكالسيوم في المصل والبول عند بدء العلاج.

يعد عقار ألوبورينول بديلاً للثيازيدات. تشير بعض الدراسات إلى أن فرط حمض اليوريك في البول يرتبط بفرط كالسيوم البول مجهول السبب وأن وجود كمية صغيرة من بلورات حمض اليوريك قد يؤدي إلى تكوين حصوات أكسالات الكالسيوم المميزة لفرط كالسيوم البول مجهول السبب. قد يقلل عقار ألوبورينول، بجرعة 100-300 مجم يوميًا، من تكوين الحصوات عن طريق تقليل إفراز حمض اليوريك.

OTHER DISORDERS OF BONE MINERAL HOMEOSTASIS

مرض باجيت في العظام

مرض باجيت هو اضطراب موضعي يصيب العظام ويتسم بامتصاص غير متحكم فيه للعظام الناقضة للعظام مع زيادة ثانوية في تكوين العظام بشكل غير منظم. إن سبب مرض باجيت غامض، على الرغم من أن بعض الدراسات تشير إلى أن الفيروس المرتبط بالحصبة

قد يكون متورطًا. المرض شائع إلى حد ما، على الرغم من أن مرض العظام المصحوب بأعراض أقل شيوعًا. تشير الدراسات الحديثة تعد المعايير الكيميائية الحيوية لارتفاع 2D(OH) إلى أن هذه العدوى قد تنتج عاملاً يزيد من تحفيز امتصاص العظام بمقدار 1,25 الفوسفاتيز القلوية في المصل وهيدروكسي برولين في البول مفيدة للتشخيص. جنبًا إلى جنب مع النتائج الإشعاعية المميزة ومسح العظام، توفر هذه التحديدات الكيميائية الحيوية علامات جيدة لمتابعة العلاج.

الهدف من العلاج هو تقليل آلام العظام وتثبيت أو منع مشاكل أخرى مثل التشوهات التدريجية والكسور وفقدان السمع وفشل القلب الناتج عن ارتفاع ضغط الدم وفرط كالسيوم الدم الناتج عن التثبيت. الكالسيوم والبيسفوسفونات هما العاملان الأولان لهذا المرض (MRC). يتم إعطاء الكالسيوم تحت الجلد أو في العضل بجرعات تتراوح بين 50 إلى 100 وحدة من مجلس البحوث الطبية كل يوم أو كل يومين. كما أن الاستنشاق عن طريق الأنف بجرعات تتراوح بين 200 إلى 400 وحدة يوميًا فعال أيضًا. وقد تم التوصية بجرعات أعلى أو أكثر تواترًا عندما يكون هذا النظام الأولي غير فعال يتطلب تحسن آلام العظام وانخفاض مستويات الفوسفاتيز القلوية في المصل وهيدروكسي برولين في البول أسابيع إلى أشهر. غالبًا ما يفقد المريض الذي يستجيب جيدًا في البداية الاستجابة للكالسيوم. لا يرتبط هذا الرفض بتطور الأجسام المضادة

تعتبر إتيديونات الصوديوم، والأليندرونات، والريزودرونات، والتيلودرونات، والزوليدرونات هي البيسفوسفونات المعتمدة حاليًا للاستخدام السريري في مرض باجيت في العظام في الولايات المتحدة، على الرغم من أن الإتيديونات نادرًا ما تستخدم بعد الآن لأن البيسفوسفونات الأخرى أكثر فعالية. يتم استخدام البيسفوسفونات الأخرى، بما في ذلك الباميدرونات، في بلدان أخرى. الجرعات الموصى بها من البيسفوسفونات هي إتيديونات، 5 مجم / كجم يوميًا؛ أليندرونات، 40 مجم / يوم؛ ريزودرونات، 30 مجم / يوم؛ والتيلودرونات، 400 مجم / يوم. هذه الجرعات أعلى من الجرعات المستخدمة لهشاشة العظام. يتم إعطاء الزوليدرونات على شكل تسريب 5 مجم، وإذا ظلت الفوسفاتيز القلوية مرتفعة بعد عدة أشهر، يمكن تكرار التسريب. يمكن توقع حدوث هدوء طويل الأمد (أشهر إلى سنوات) لدى المرضى الذين يستجيبون للبيسفوسفونات. لا ينبغي أن يتجاوز العلاج 6 أشهر لكل دورة ولكن يمكن تكرارها بعد 6 أشهر إذا لزم الأمر. السمية الرئيسية للإتيديونات هي تطور لين العظام وزيادة حدوث الكسور عندما يتم رفع الجرعة بشكل كبير فوق 5 ملغ / كغ يوميًا. لا تشترك البايفوسفونات الأحدث مثل الريزودرونات والأليندرونات في هذا التأثير الضار. يصاب بعض المرضى الذين عولجوا بالإتيديونات بألم في العظام مشابه في طبيعته لألم العظام الناتج عن لين العظام. يهدأ هذا بعد إيقاف الدواء التأثير الضار الرئيسي للأليندرونات والبايفوسفونات الأحدث هو تهيج المعدة عند استخدامها بهذه الجرعات العالية. هذا يمكن عكسه عند إيقاف الدواء.

أوكسالوريا معوية

قد يعاني المرضى الذين يعانون من متلازمة الأمعاء القصيرة وسوء امتصاص الدهون المصاحب لها من حصوات كلوية مكونة من الكالسيوم والأوكسالات. وعادة ما يكون لدى هؤلاء المرضى مستويات طبيعية أو منخفضة من الكالسيوم في البول ولكن مستويات مرتفعة من الأوكسالات في البول. ويعتقد أن أسباب تطور الأوكسالات في مثل هؤلاء المرضى ترجع إلى أمرين: أولاً، في تجويف الأمعاء يفشل الكالسيوم (الذي يرتبط الآن بالدهون) في الارتباط بالأوكسالات ولا يمنع امتصاصه؛ ثانياً، تنتج البكتيريا المعوية، التي تعمل على

زيادة إمداد المواد الغذائية التي تصل إلى القولون، كميات أكبر من الأوكسالات. ورغم أنه من المعتاد تجنب علاج المريض بحصوات أكسالات الكالسيوم بمكملات الكالسيوم، فإن هذا هو بالضبط ما يحدث مع المرضى الذين يعانون من أكسالات معوية. يرتبط الكالسيوم المعوي المتزايد بالأوكسالات الزائدة ويمنع امتصاصها. يمكن إعطاء كربونات الكالسيوم (1-2 جرام) يوميًا على جرعات مقسمة، مع مراقبة دقيقة للكالسيوم والأوكسالات في البول للتأكد من انخفاض الأوكسالات في البول دون زيادة خطيرة في الكالسيوم في البول.

INTRODUCTION

Phytother Res. شارما م وآخرون: فعالية عشبة إشنسا في نموذج ثلاثي الأبعاد للأنسجة الظهارية في مجرى الهواء البشري
201024:900. [PubMed: 19998417]

SUMMARY Major Drugs Used in Diseases of Bone Mineral Homeostasis				
Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Toxicities
VITAMIN D, METABOLITES, ANALOGS				
<ul style="list-style-type: none"> • Cholecalciferol (D₃) • Ergocalciferol (D₂) • Calcitriol • Calcifediol • Doxercalciferol • Paricalcitol • Calcipotriene 	Regulate gene transcription via the vitamin D receptor	Stimulate intestinal calcium absorption, bone resorption, renal calcium and phosphate reabsorption • decrease parathyroid hormone (PTH) • promote innate immunity • inhibit adaptive immunity	Osteoporosis, osteomalacia, renal failure, malabsorption, psoriasis	Hypercalcemia, hypercalciuria • the vitamin D preparations have much longer half-lives than the metabolites and analogs
BISPHOSPHONATES				

- Alendronate
- Risedronate
- Ibandronate
- Pamidronate

Suppress the activity of osteoclasts in part via inhibition of farnesyl

Inhibit bone resorption

Osteoporosis, bone metastases, hypercalcemia

Adynamic bone, possible renal failure, rare osteonecrosis of the

<ul style="list-style-type: none"> • Zoledronate 	pyrophosphate synthesis			jaw, rare subtrochanteric (femur) fractures
HORMONES				
<ul style="list-style-type: none"> • Teriparatide • Abaloparatide • Calcitonin • rhPTH1-84 (Natpara) 	These hormones act via their cognate G protein-coupled receptors • teriparatide , abaloparatide , and Natpara all share the same receptor	Teriparatide , abaloparatide , and Natpara stimulate bone turnover, increase 1,25(OH) ₂ D production, increase RANKL, decrease sclerostin, enhance calcium reabsorption from the kidney • calcitonin suppresses bone resorption and increases renal calcium excretion	Teriparatide and abaloparatide are used in osteoporosis • calcitonin is used for hypercalcemia and Paget disease, Natpara is used in hypoparathyroidism	Teriparatide , abaloparatide , Natpara may cause hypercalcemia and hypercalciuria
SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS (SERMS)				
<ul style="list-style-type: none"> • Raloxifene 	Interacts selectively with estrogen receptors	Inhibits bone resorption without stimulating breast or endometrial hyperplasia	Osteoporosis	Does not prevent hot flashes • increased risk of venous thromboembolism
RANK LIGAND (RANKL) INHIBITOR				
<ul style="list-style-type: none"> • Denosumab 	Monoclonal antibody • binds to RANKL and prevents it from stimulating osteoclast differentiation and function	Blocks bone resorption	Osteoporosis	May increase risk of infections; when discontinued bone resorption increases and may increase fracture risk
CALCIUM RECEPTOR AGONIST				
<ul style="list-style-type: none"> • Cinacalcet • Etelcalcetide 	Activates the calcium-sensing receptor	Inhibits PTH secretion	Hyperparathyroidism, primary and secondary	Nausea, hypocalcemia in CKD patients
MINERALS				
<ul style="list-style-type: none"> • Calcium, phosphate • Strontium 	Multiple physiologic actions through regulation of multiple enzymatic pathways	Strontium suppresses bone resorption and increases bone formation • calcium and phosphate required for bone mineralization	Osteoporosis • osteomalacia • deficiencies in calcium or phosphate	Ectopic calcification, renal stones, hypercalcemia
SCLEROSTIN ANTIBODY				
<ul style="list-style-type: none"> • Romosozumab 	Inhibits sclerostin	Stimulates bone formation	Osteoporosis	Possible increased risk of cardiovascular events and strokes

هاري دبليو لامبيريس؛ دانيال س. ماديكس

Seida JK et al: (Panax ginseng) والجنسغ الآسيوي (Panax quinquefolius) مستحضرات الجنسغ من أمريكا الشمالية: مراجعة منهجية للوقاية من نزلات البرد الشائعة لدى البالغين الأصحاء. Evid Based Complement Alternat Med 2011;15(1):282-290. [PubMed: 19592479]



PREPARATIONS AVAILABLE

PREPARATIONS AVAILABLE			
GENERIC NAME		AVAILABLE AS	
VITAMIN D, METABOLITES, AND ANALOGS			
Calcifediol (25(OH)D ₃)		Royaldee	
Calcitriol			
Oral		Generic, Rocaltrol	
Parenteral		Calcijex	
Cholecalciferol (D ₃) (vitamin D ₃)		Generic, Delta-D	
Doxercalciferol		Generic, Hectorol	
Ergocalciferol (D ₂) (vitamin D ₂ , calciferol)		Generic, Drisdol, others	
Paricalcitol		Generic, Zemplar	

CALCIUM	
Calcium acetate (25% calcium)	Generic, PhosLo
Calcium carbonate (40% calcium)	Generic, Tums, Cal-Sup, Os-Cal 500
Calcium chloride (27% calcium)	Generic
Calcium citrate (21% calcium)	Generic, Cal-C-Caps, Cal-Cee
Calcium glubionate (6.5% calcium)	Neo-Calglucon, Calcionate, Calciquid
Calcium gluceptate (8% calcium)	Generic

FGF23 ANTIBODY

<ul style="list-style-type: none"> Burosumab 	Blocks FGF23 binding	Increases serum phosphate and 1,25(OH) ₂ D levels by decreasing the inhibition by FGF23 on renal phosphate excretion and 1,25(OH) ₂ D production	XLH	Nephrocalcinosis, hyperphosphatemia
--	----------------------	--	-----	-------------------------------------

الملحق 1: اللقاحات والغلوبولينات المناعية وغيرها من المنتجات البيولوجية المعقدة

Calcium gluconate (9% calcium)	Generic
Calcium lactate (13% calcium)	Generic
Tricalcium phosphate (39% calcium)	Posture
PHOSPHATE AND PHOSPHATE BINDER	
Phosphate	
Oral: solution	Fleet Phospho-soda, K-Phos-Neutral, Neutra-Phos, Neutra-Phos-K
Sevelamer carbonate or HCl	Renagel, Renvela
Lanthanum carbonate	Fosrenol
BISPHOSPHONATES	
Alendronate sodium	Generic, Fosamax
Etidronate disodium	Generic, Didronel
Ibandronate sodium	Generic, Boniva
Pamidronate disodium	Generic, Aredia
Risedronate sodium	Actonel, Atelvia
Tiludronate disodium	Skelid
Zoledronic acid	Zometa, Reclast
OTHER DRUGS	
Abaloparatide	Tymlos
Burosumab	Crysvita
Calcitonin-salmon	Miacalcin, Calcimar, Salmonine

		Cinacalcet	Sensipar		
		Denosumab	Prolia, Xgeva		
		Etelcalcetide	Parsabiv		
		Gallium nitrate	Ganite		
		Recombinant human PTH 1-84	Natpara		
		Romozosumab	Evenity		

	Sodium fluoride	Generic	
	Teriparatide (1-34 active segment of PTH)	Forteo	

إجابة دراسة الحالة

هناك أسباب متعددة لهشاشة العظام لدى هذا المريض، بما في ذلك تاريخ التدخين المفرط، وإدمان الكحول المحتمل، والأمراض الالتهابية المزمنة التي يتم علاجها بالجلوكوكورتيكويدات. تعمل المستويات العالية من السيبتوكينات الناتجة عن الالتهاب المزمن على تنشيط الخلايا الناقضة للعظم. تزيد الجلوكوكورتيكويدات من خسائر الكالسيوم في البول، وتقمع تكوين العظام، وتمنع امتصاص الكالسيوم في الأمعاء، فضلاً عن تقليل إنتاج الغدد التناسلية، مما يؤدي إلى قصور الغدد التناسلية. يجب أن يشمل العلاج ومستويات الكالسيوم والكرياتينين في البول على مدار 24 ساعة، D(OH) قياس هرمون التستوستيرون في المصل، والكالسيوم، و25 (للتحقق من اكتمال جمع العينات)، مع العلاج المناسب لهذه الأسباب الثانوية، بالإضافة إلى بدء العلاج بالبيسفوسفونات أو دينوسوماب كعلاج أساسي.

REFERENCES

Bär L et al: 23 عوامل نمو الخلايا الليفية (FGF23) تنظيم عامل نمو الخلايا الليفية 23. FEBS Lett 2019;593:1879. [PubMed: 31199502]

DD: Extraskeletal actions of vitamin D. Ann NY Acad Sci 2016;1376:29.[PubMed: 27649525]

Bikle DD, Schwartz J: بروتين ربط فيتامين د، مستويات فيتامين د الكلي والحر في ظروف فسيولوجية ومرضية مختلفة. Front Endocrinol 10:317؛2019 (لوزان). [PubMed: 31191450]

Bikle DD: فيتامين د: مفاهيم أحدث حول استقلاله ووظيفته على المستوى الأساسي والسري. J Endo Soc 2020؛4:bvz038.

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسري، الطبعة السادسة عشر

Schergis JL et al: Panax ginseng in randomized controlled trial: A systematic review. Phytother Res 2013;27:949. [PubMed: 22969004]

Bouillon R: تحليل مقارن للإرشادات الغذائية لفيتامين د. Nat Rev Endocrinol 2017;13:466. [PubMed: 28387318]

Compston JE، McClung MR، Leslie WD: هشاشة العظام. Lancet 2019;393:364. [PubMed: 30696576]

هاجينو ه: إيديكالسيتول: نظير فيتامين د (3) النشط الذي تم تطويره حديثاً لعلاج هشاشة العظام. رأي الخبراء في فارماكوثر 2013;14:817.

[PubMed: 23477453]

Holick MF et al: تقييم وعلاج والوقاية من نقص فيتامين د: دليل الممارسة السريرية للجمعية الغدد الصماء. J Clin Endocrinol Metab 2011;91:96. [PubMed: 21646368]

Karsenty G: تحديث حول بيولوجيا أوستيوكالسين. Endocr Pract 2017;23:1270. [PubMed: 28704102]

Imel EA, White KE: الإدارة الدوائية لنقص فوسفات الدم المرتبط بـ X. Br J Clin Pharmacol 2019;85:1188. [PubMed: 30207609]

LeBoff MS et al: Supplemental Vitamin D and incidental crossovers in midlife and older adults. N Engl J Med 2022;387:299. [PubMed: 35939577]

مانسون جيه إي وآخرون: مجموعة أبحاث فيتال. مكملات فيتامين د والوقاية من السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2019؛33:380. [ببميد: 30415629]

Martin A, David V, Quarles LD: تنظيم ووظيفة مسارات الغدد الصماء FGF23/Klotho. Physiol Rev 2012;92:131. [PubMed: 22298654]

Martineau C et al: FAM57B2، وجزيئه المؤثر 25dihydroxyvitamin D3، يتطلب إصلاح كسر العظام الأمثل 24. J Clin Invest 2018;128:3546. [ببميد: 30010626]

McClung MR: Romosozumab لعلاج هشاشة العظام Osteoporosis Sarcopenia 2018;11:1. [PubMed: 30775535]

ميراخيموف إيه إي: فرط كالسيوم الدم الناتج عن الأورام الخبيثة: تحديث حول التسبب في المرض وإدارته. مجلة العلوم الطبية الأمريكية 2015؛7:483. [PubMed: 26713296]

Mosekilde L, Vestergaard P, Rejnmark L: الأدوية. التسبب في هشاشة العظام وعلاجها والوقاية منها عند الرجال. الأوعية. 2013;73:15. [PubMed: 23329464]

Nigwekar SU، Tamez H، Thadhani RI: العظام المعدنية (CKD-MBD). Bonekey Rep 20143:498. [PubMed: 24605215]

بالمراس سي وآخرون: الفعالية المقارنة للعوامل المحاكية للكالسيوم في علاج فرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي لدى البالغين
مراجعة منهجية. المجلة الأمريكية لأمراض الكلى
202076:321. [PubMed: 32475604]

Pittas AG et al: D2d Research Group. 2. مكملات فيتامين د والوقاية من مرض السكري من النوع 2. N Engl J Med
2019381:520. [PubMed: 31173679]

روس إيه سي وآخرون: تقرير عام 2011 بشأن المدخول الغذائي المرجعي للكالسيوم وفيتامين د من معهد الطب: ما يحتاج الأطباء إلى
معرفته.
J Clin Endocrinol Metab 201196:53. [PubMed: 21118827]

تاي واي كيه دي، تاباسكو جي، بيليزيكيان جيه: جودة العظام في قصور الغدة جار الدرقية. مينيرفا إندوكرينول 2021:325؛46
Bone Rep 20188:81. [PubMed: 29955625]

Zwolak P، Dudek AZ: النشاط المضاد للأورام لحمض الزوليدرونك والدينوسوماب. Anticancer Res 201333:2981. [PubMed: 23898050]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 43: بيتا لانتام ومضادات حيوية أخرى فعالة على جدار الخلية والغشاء

كاميل إي. بودوي؛ ليزا جي. وينستون

CASE STUDY

دراسة الحالة

تم نقل رجل يبلغ من العمر 45 عامًا إلى قسم الطوارئ في المستشفى المحلي بسيارة إسعاف. أفادت زوجته أنه كان في حالته الصحية الطبيعية حتى قبل 3 أيام عندما أصيب بحمى وسعال منتج. خلال آخر 24 ساعة، اشتكى من صداع ويزداد ارتباجه. أفادت زوجته أن تاريخه الطبي مهم فقط لارتفاع ضغط الدم، والذي يتناول له هيدروكلوروثيازيد وليزينوبريل، وأنه يعاني من حساسية تجاه أموكسيسيلين. تقول إنه أصيب بطفح جلدي منذ سنوات عديدة عندما وصف له أموكسيسيلين لعلاج التهاب الشعب الهوائية. في قسم الطوارئ، كان الرجل يعاني من الحمى (387 درجة مئوية [1017 درجة فهرنهايت])، وانخفاض ضغط الدم (90/54 مم زئبق) وسرعة التنفس (36/دقيقة)، وسرعة القلب (110/دقيقة). ليس لديه أي علامات على التهاب السحايا ولكنه موجه فقط نحو الشخص. تُظهر الأشعة السينية للصدر تصلب الرئة اليسرى السفلية بما يتفق مع الالتهاب الرئوي. لا يعتبر التصوير المقطعي المحوسب للرأس مهمًا في حالة وجود آفات أو ارتفاع ضغط الجمجمة. الخطة هي البدء في تناول المضادات الحيوية التجريبية وإجراء ثقب قطني لاستبعاد التهاب السحايا الجرثومي. ما هو نظام المضادات الحيوية الذي يجب وصفه لعلاج كل من الالتهاب الرئوي والتهاب السحايا؟ هل يؤثر تاريخ الطفح الجلدي الناتج عن تناول أموكسيسيلين على اختيار المضاد الحيوي؟ لماذا أو لماذا لا؟

BETA-LACTAM COMPOUNDS

PENICILLINS

تتشارك البنسلينات في خصائص الكيمياء وآلية العمل وعلم الأدوية والخصائص المناعية مع السيفالوسبورينات والمونوبكتامات والكاربابينيمات ومثبطات بيتا لاكتاماز * كلها مركبات بيتا لاكتام، سميت بهذا الاسم بسبب حلقة اللاكتام المكونة من أربعة أعضاء

كيمياء

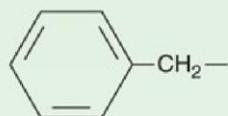
تتمتع جميع البنسلينات بالبنية الأساسية الموضحة في الشكل 1-43. حيث ترتبط حلقة ثيازوليدين (أ) بحلقة بيتا لاكتام (ب) تحمل بالمجموعة الأمينية. وتعتبر سلامة بنية (؛ الأمثلة الموضحة في الشكل R2-43) ويمكن ربط البدائل (RNH-) مجموعة أمينية ثانوية نواة حمض 6 أمينوبنسلانينك (الحلقتان أ و ب) ضرورية للنشاط البيولوجي لهذه المركبات. ويؤدي تحلل حلقة بيتا لاكتام بواسطة بيتا لاكتامازات بكتيرية إلى إنتاج حمض البنسلويك، الذي يفتقر إلى النشاط المضاد للبكتيريا

الشكل 1-43

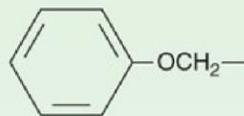
.في كل بنية هي حلقة بيتا لاكتام B الهياكل الأساسية لأربع عائلات من المضادات الحيوية من نوع بيتا لاكتام. الحلقة التي تحمل علامة البنسلينات قابلة للتعطيل بواسطة الأميدازات واللاكتامازات عند النقاط الموضحة. لاحظ أن الكاربامبينيمات لها تكوين كيميائي مختلف في حلقة اللاكتام مما يمنحها مقاومة لمعظم البيتا لاكتامازات الشائعة. تظهر البدائل لعائلات البنسلين والسيفالوسبورينات في الشكلين 2-43 و6-43 على التوالي

6-Aminopenicillanic acid

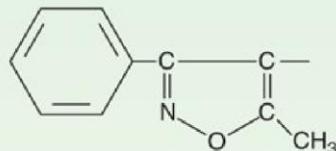
The following structures can each be substituted at the R to produce a new penicillin.



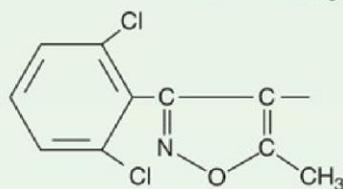
Penicillin G



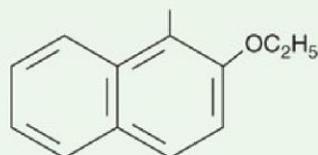
Penicillin V



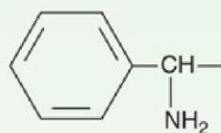
Oxacillin



Dicloxacillin



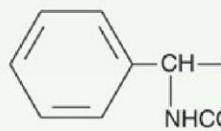
Nafcillin



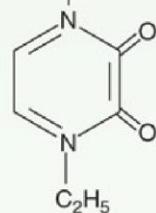
Ampicillin



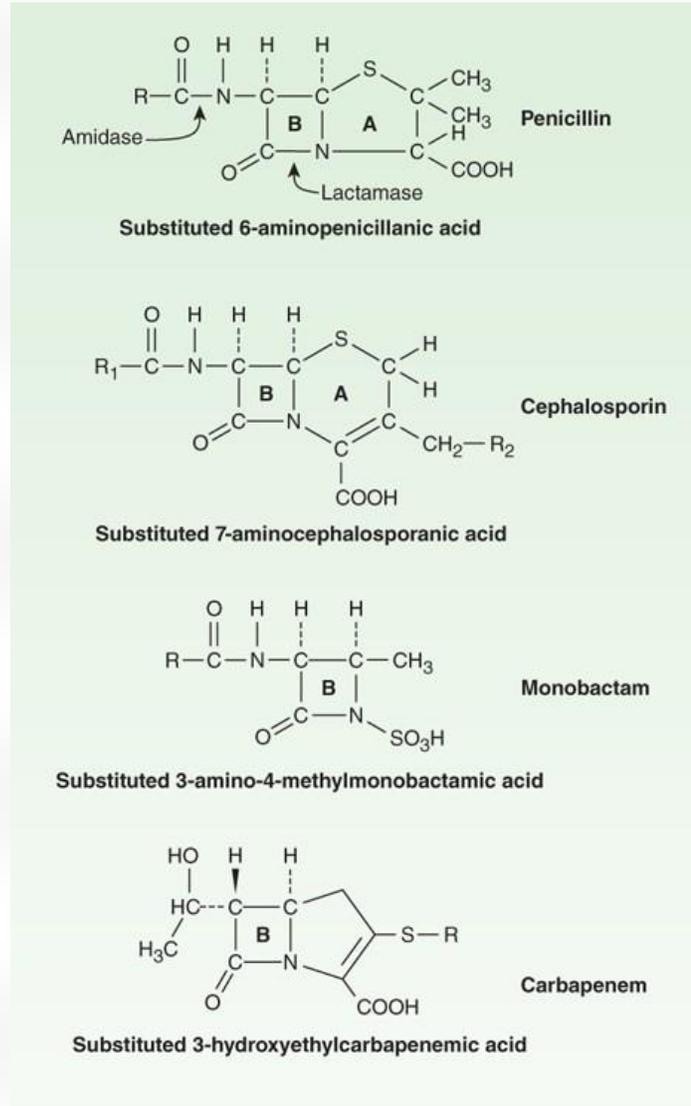
Amoxicillin



Piperacillin



(R المجموعات) السلاسل الجانبية لبعض البنسلينات



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

أ. التصنيف

تحدد بدائل مجموعة حمض 6 أمينوبنسلين الخواص الدوائية والمضادة للبكتيريا الأساسية للجزيئات الناتجة. يمكن تصنيف البنسلينات إلى واحدة من ثلاث مجموعات (أدناه). داخل كل من هذه المجموعات توجد مركبات مستقرة نسبيًا لحمض المعدة والديكلوكساسيلين، والأموكسيسيلين. تظهر السلاسل الجانبية V، ومناسبة للإعطاء عن طريق الفم، على سبيل المثال، البنسلين لبعض ممثلي كل مجموعة في الشكل 2-43.

1. (G على سبيل المثال، البنسلين) البنسلينات

تتمتع هذه المضادات الحيوية بأكبر قدر من النشاط ضد الكائنات الحية إيجابية الجرام، والمكورات سلبية الجرام، والبكتيريا اللاهوائية غير المنتجة للبيبتاكتاماز. ومع ذلك، فإن نشاطها ضد العصي سلبية الجرام ضئيل، وهي عرضة للتحلل المائي بواسطة البيبتاكتاماز.

2. البنسلينات المضادة للمكورات العنقودية (على سبيل المثال، نافسيلين)

العنقودية. وهي فعالة ضد العنقوديات والعقديات ولكنها ليست فعالة ضد المكورات β lactamases هذه البنسلينات مقاومة ل المعوية والبكتيريا اللاهوائية والمكورات والعصيات سلبية الجرام.

3. البنسلينات ذات الطيف الموسع (الأمينوبنسلينات والبنسلينات المضادة للزائفة الزنجارية)

تحتفظ هذه الأدوية بالطيف المضاد للبكتيريا الذي يتمتع به البنسلين، كما تتمتع بنشاط محسن ضد العصيات سلبية الجرام. ومع ذلك، فهي مثل البنسلين، عرضة نسبيًا للتحلل المائي بواسطة البيبتاكتاماز.

ب. وحدات البنسلين وتركيباته

تم تعريف نشاط البنسلين جي في الأصل بالوحدات. يحتوي بنسلين جي البلوري على حوالي 1600 وحدة لكل ملجم (1 وحدة = 06 ميكروجرام؛ 1 مليون وحدة من البنسلين = 06 جم). يتم وصف البنسلين شبه الاصطناعي بالوزن وليس بالوحدات. عادة ما يتم لأي بنسلين (أو مضاد ميكروبات آخر) بالميكروجرام / مل. يتم تصنيع معظم البنسلين (MIC) إعطاء الحد الأدنى من التركيز المثبط لكل مليون + K على هيئة ملح الصوديوم أو البوتاسيوم للحمض الحر. يحتوي بنسلين جي البوتاسيوم على حوالي 17 ملي مكافئ من ملي مكافئ / جم. توفر أملاح البروكايين وأملاح البنزائين 28 + Na وحدة من البنسلين (28 ملي مكافئ / جم). يحتوي نافسيلين على من البنسلين جي أشكالاً مستودعية للحقن العضلي. في الشكل البلوري الجاف، تكون أملاح البنسلين مستقرة لسنوات عند 4 درجات مئوية. تفقد المحاليل نشاطها بسرعة (على سبيل المثال، خلال 24 ساعة عند 20 درجة مئوية) ويجب تحضيرها طازجة للإعطاء.

آلية العمل

البنسلينات، مثل جميع المضادات الحيوية بيتا لاکتام، تمنع نمو البكتيريا عن طريق التدخل في تفاعل النقل الببتيدي لتخليق جدار الخلية البكتيرية. جدار الخلية هو طبقة خارجية صلبة تحيط بالغشاء السيتوبلازمي تمامًا (الشكل 3-43)، وتحافظ على سلامة الخلية وتمنع تحلل الخلية بسبب الضغط الأسموزي العالي. يتكون جدار الخلية من بوليمر معقد ومتشابك من السكريات المتعددة والببتيدات المعروفة باسم ببتيدوغليكان. يحتوي السكاريد المتعدد على سكريات أمينية متناوبة، نايتيل جلوكوزامين وحمض ناسيتيل ميوراميك (الشكل 4-43). يرتبط ببتيد من خمسة أحماض أمينية بسكر حمض ناسيتيل ميوراميك. ينتهي هذا الببتيد في دالانيل الألانين الطرفي في عملية تكوين ارتباط متشابك مع ببتيد قريب. تمنح الارتباطات (إنزيم، PBP) دالانين. يزيل بروتين ربط البنسلين تساهميًا، DA1aDA1a، المتشابكة جدار الخلية صلابته. ترتبط المضادات الحيوية بيتالاکتام، وهي نظائر بنيوية للركيزة الطبيعية يعمل هذا الارتباط على تثبيط تفاعل النقل الببتيدي (الشكل 4-5) ويوقف تخليق الببتيدوغليكان، وتموت PBPs بالموقع النشط ل الخلية. الآلية الدقيقة لموت الخلية غير مفهومة تمامًا، لكن الأوتوليسينات تشارك بالإضافة إلى تعطيل الارتباط المتبادل لجدار الخلية. تقتل المضادات الحيوية بيتالاکتام الخلايا البكتيرية فقط عندما تكون في طور النمو النشط وتخليق جدار الخلية.

الشكل 3-43

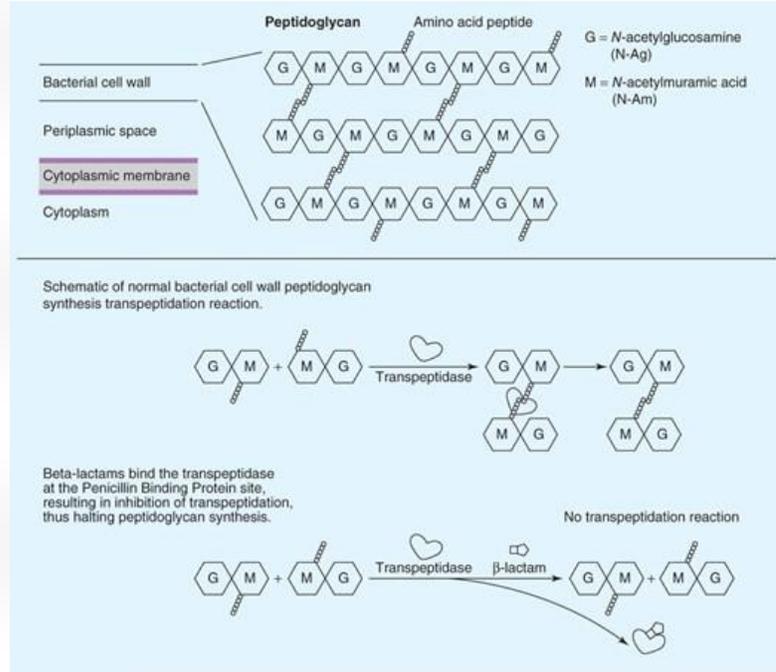
مخطط مبسط للغاية لغلاف الخلية لبكتيريا سلبية الجرام. يوجد الغشاء الخارجي، وهو عبارة عن طبقة ثنائية من الدهون، في الكائنات سلبية الجرام ولكن ليس إيجابية الجرام. يتم اختراقه بواسطة البورينات، وهي بروتينات تشكل قنوات توفر وصولاً محبباً للماء إلى الغشاء السيتوبلازمي. طبقة الببتيدوغليكان فريدة من نوعها في البكتيريا وهي أكثر سمكاً في الكائنات إيجابية الجرام منها في الكائنات هي بروتينات (PBPs) سلبية الجرام. يشكل الغشاء الخارجي وطبقة الببتيدوغليكان معاً جدار الخلية. البروتينات الرابطة للبنسلين غشائية تربط بين الببتيدوغليكان. توجد بيتالاکتامازات، إذا كانت موجودة، في الحيز المحيط بالسيتوبلازم أو على السطح الخارجي للغشاء السيتوبلازمي، حيث قد تدمر المضادات الحيوية بيتا لاکتام التي تخترق الغشاء الخارجي.

الشكل 4-43

تفاعل النقل الببتيدي في المكورات العنقودية الذهبية الذي يتم تثبيطه بواسطة المضادات الحيوية بيتا لاکتام. يتكون جدار الخلية (G) للبكتيريا إيجابية الجرام من سلاسل بوليمر ببتيدوغليكان طويلة تتكون من أمينوهيكسوزات متناوبة من النيستيل جلوكوزامين مع سلاسل جانبية من خماسي الببتيد مرتبطة (في المكورات العنقودية الذهبية) بجسور خماسية (M) وحمض النيستيل ميوراميك الجليسين. يختلف التركيب الدقيق للسلاسل الجانبية بين الأنواع. يوضح الرسم البياني أجزاء صغيرة من سلسلتين بوليمريتين من هذا القبيل وسلاسل الأحماض الأمينية الجانبية الخاصة بهما. يجب ربط هذه البوليمرات الخطية عن طريق النقل الببتيدي للسلاسل الجانبية عند النقاط المشار إليها بواسطة النجمة لتحقيق القوة اللازمة لبقاء الخلية.

الشكل 5-43

حمض النيسيتيل ميوراميك؛ M، مخطط لجدار خلية بكتيرية وتخليق طبيعي لببتيدوغليكان جدار الخلية عن طريق النقل الببتيدي؛ ناسيتيل جلوكوزامين. تعمل بيتالكتامات عن طريق ربط الناقل الببتيداز بموقع البروتين الرابط، G، أو NACGlc جلوكوز؛ Glc، للبنسلين، مما يؤدي إلى تثبيط النقل الببتيدي، وبالتالي إيقاف تخليق الببتيدوغليكان.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

مقاومة

ترجع مقاومة البنسلينات والبيتالكتامات الأخرى إلى واحدة من أربع آليات عامة: (1) تعطيل المضاد الحيوي بواسطة البيتالكتاماز تعديل بروتينات البلازما المستهدفة، (3) ضعف اختراق الدواء لبروتينات البلازما المستهدفة، و(4) تدفق المضاد الحيوي. يعد (2) إنتاج البيتالكتاماز الآلية الأكثر شيوعًا للمقاومة. تم التعرف على مئات من البيتالكتامازات المختلفة. بعضها، مثل تلك التي تنتجها المكورات العنقودية الذهبية، والمستدمية النزلية، والبكتيريا الحلزونية.

إن الإنفلونزا، والإشريكية القولونية، ضيقة نسبيًا في خصوصية الركيزة، مفضلة البنسلينات على السيفالوسبورينات. تقوم البيتا والبيتا لكتامازات ذات الطيف sp التي تنتجها الزائفة الزنجارية والإنتروباكترا AmpC لكتامازات أخرى، على سبيل المثال، بيتا لكتاماز بتحليل كل من السيفالوسبورينات والبنسلينات. تتمتع الكاربابينيمات بمقاومة عالية للتحلل، Enterbacteriales في (ESBLs) الممتد المائي بواسطة البنسلينات والسيفالوسبورينات، ولكنها تحلل بواسطة البيتا لكتامازات المعدنية والكاربابينيمات الأخرى.

المستهدفة المتغيرة الأساس لمقاومة الميثيسيلين في العنقوديات ومقاومة البنسلين في المكورات الرئوية PBP تشكل بروتينات ال ذات القدرة المنخفضة على الارتباط بالمضادات PBP ومعظم المكورات المعوية المقاومة. تنتج هذه الكائنات المقاومة بروتينات ال الحيوية من مجموعة بيتا لاكتام، ولا يتم تثبيطها إلا عند تركيزات عالية نسبيًا من الدواء، وغالبًا ما تكون غير قابلة للتحقيق سريريًا.

لا تحدث المقاومة بسبب ضعف اختراق المضادات الحيوية إلا في الأنواع سلبية الجرام بسبب الغشاء الخارجي غير المنفذ لجدار الخلية، وهو ما لا يحدث في البكتيريا إيجابية الجرام. تعبر المضادات الحيوية بيتا لاكتام الغشاء الخارجي وتدخل الكائنات سلبية الجرام عبر قنوات بروتينية في الغشاء الخارجي تسمى بورينات. يمكن أن يؤدي غياب القناة المناسبة أو انخفاض تنظيم إنتاجها إلى إضعاف دخول الدواء إلى الخلية بشكل كبير. عادةً ما لا يكون الاختراق الضعيف وحده كافياً لإضعاف المقاومة لأن المضادات الحيوية الكافية، تدخل الخلية في النهاية لتثبيط النمو. ومع ذلك، يمكن أن يصبح هذا الحاجز مهمًا في وجود بيتا لاكتاماز، حتى لو كان غير فعال نسبيًا طالما أنه يمكنه تحليل الدواء بشكل أسرع من دخوله إلى الخلية. قد تنتج الكائنات سلبية الجرام أيضًا مضخة تدفق، تتكون من مكونات بروتينية سيتوبلازمية ومحيطية تنقل بكفاءة بعض المضادات الحيوية بيتا لاكتام من المحيط عبر الغشاء الخارجي لجدار الخلية.

حركية الدواء

يختلف امتصاص الدواء الذي يتم تناوله عن طريق الفم بشكل كبير بالنسبة للبنسلينات الفردية، ويعتمد ذلك جزئيًا على ثباتها الحمضي وارتباطها بالبروتين

، إن امتصاص النافسلين في الجهاز الهضمي غير منتظم، لذا فهو غير مناسب للإعطاء عن طريق الفم. إن ديكلوكساسيلين، والأمبيسلين والأموكسيسيلين مستقرة حمضيًا ويتم امتصاصها جيدًا نسبيًا، حيث تنتج تركيزات في المصل تتراوح بين 4-8 ميكروجرام/مل بعد جرعة فموية 500 مجم. يضعف امتصاص معظم البنسلينات الفموية (الأموكسيسيلين استثناء) بالطعام، ويجب إعطاء الأدوية قبل أو بعد الوجبة بساعة إلى ساعتين على الأقل.

يُفضّل إعطاء البنسلين ج عن طريق الوريد بدلاً من الحقن العضلي بسبب التهيج والألم الموضعي الناتج عن الحقن العضلي بجرعات كبيرة. وتتراوح تركيزات البنسلين ج في المصل بعد 30 دقيقة من الحقن الوريدي ل 1 جرام من البنسلين ج (ما يعادل حوالي 16 مليون وحدة) بين 20-50 ميكروجرام/مل. ويوجد جزء بسيط فقط من إجمالي الدواء في المصل كدواء حر، ويتم تحديد تركيزه من خلال الارتباط بالبروتين. وعادةً ما تحقق البنسلينات عالية الارتباط بالبروتين (مثل النافسلين) تركيزات أقل من الدواء الحر في المصل مقارنة بالبنسلينات الأقل ارتباطًا بالبروتين (مثل البنسلين ج أو الأمبيسلين). وتنتشر البنسلينات على نطاق واسع في سائل الجسم والأنسجة مع بعض الاستثناءات. وهي جزيئات قطبية، لذا فإن تركيزاتها داخل الخلايا أقل بكثير من تلك الموجودة في السوائل خارج الخلايا.

تم تصميم البنسلينات من نوع بنزائين وبروكاين لتأخير الامتصاص، مما يؤدي إلى إطالة تركيزات الدم والأنسجة. تحافظ حقنة واحدة من البنسلين من نوع بنزائين في العضل على مستويات مصل أعلى من 002 ميكروجرام/مل لمدة 10 أيام، وهو ما يكفي لعلاج عدوى العقديات بيتا الانحلالية. بعد 3 أسابيع، تظل المستويات أعلى من 0003 ميكروجرام/مل، وهو ما يكفي لمنع معظم عدوى العقديات

بيتا الانحلالية. تعطي جرعة 600000 وحدة من البنسلين من نوع بروكاين تركيزات قصوى تتراوح بين 1-2 ميكروجرام/مل وتركيزات مفيدة سريريًا لمدة 12-24 ساعة بعد حقنة واحدة في العضل.

% إن تركيزات البنسلين في أغلب الأنسجة تساوي تركيزات المصل. كما يفرز البنسلين في البلغم وحليب الثدي بمستويات تتراوح بين 3 و15% من تركيزات المصل. أما اختراقه للعين والبروستاتا والجهاز العصبي المركزي فهو ضعيف. ومع ذلك، في حالة الالتهاب النشط للسحايا، كما هو الحال في التهاب السحايا الجرثومي، يمكن تحقيق تركيزات بنسلين تتراوح بين 1 و5 ميكروجرام/مل بجرعة يومية عن طريق الحقن تتراوح بين 18 و24 مليون وحدة. وهذه التركيزات كافية لقتل سلالات المكورات الرئوية والمكورات السحائية الحساسة.

يتم إفراز البنسلين بسرعة عن طريق الكلى، ويتم إفراز كميات صغيرة منه عن طريق طرق أخرى. يشكل الإفراز الأنبوبي حوالي 90% من الإفراز الكلوي، ويشكل الترشيح الكبيبي الباقي. يبلغ عمر النصف الطبيعي للبنسلين ج حوالي 30 دقيقة، ولكن في حالة الفشل الكلوي قد يصل إلى 10 ساعات. يتم إفراز الأمبيسلين والبنسلينات ذات الطيف الموسع بشكل أبطأ من البنسلين ج ويبلغ عمر النصف لها ساعة واحدة. بالنسبة للبنسلينات التي يتم تصفيتها عن طريق الكلى، يجب تعديل الجرعة وفقًا لوظائف الكلى، مع إعطاء ما يقرب من ربع إلى ثلث الجرعة الطبيعية إذا كان تصفية الكرياتينين 10 مل/دقيقة أو أقل (الجدول 1-43)

الجدول 1-43

إرشادات لتحديد جرعات بعض البنسلينات المستخدمة بشكل شائع

				Adjusted Dose as a Percentage of Normal Dose for Renal Failure Based on Creatinine Clearance (Cl _{cr})	
Antibiotic (Route of Administration)	Adult Dose	Pediatric Dose ⁵⁸	Neonatal Dose ⁵⁹	C _{cr} Approx 50 mL/min	C _{cr} Approx 10 mL/min
Penicillins					
Penicillin G (IV)	1–4 × 10 ⁶ units q4–6h	100,000–400,000 units/kg/d in 4–6 doses	100,000–150,000 units/kg/d in 2 or 3 doses	50–75%	25%
Penicillin V (PO)	0.25–0.5 g qid	25–75 mg/kg/d in 4 doses		None	None
Antistaphylococcal penicillins					
Cloxacillin, dicloxacillin (PO)	0.25–0.5 g qid	25–100 mg/kg/d in 4 doses		100%	100%
Nafcillin (IV)	1–2 g q4–6h	100–200 mg/kg/d in 4–6 doses	50–200 mg/kg/d in 2 or 3 doses	100%	100%
Oxacillin (IV)	1–2 g q4–6h	50–200 mg/kg/d in 4–6 doses	50–200 mg/kg/d in 2 or 3 doses	100%	100%
Extended-spectrum penicillins					
Amoxicillin (PO)	0.25–0.5 g tid	20–40 mg/kg/d in ⁶⁰ doses		66%	33%

Amoxicillin/potassium clavulanate (PO)	500/125 mg tid-875/125 mg bid	20–40 mg/kg/d in 3 doses		66%	33%
Piperacillin/tazobactam (IV)	3.375–4.5 g q4–6h	240–300 mg/kg/d in 3–4 doses ³	160–300 mg/kg/d in 2–4 doses ³	50–75%	25–33%

الاستخدامات السريرية

باستثناء الأموكسيسيلين، يجب إعطاء البنسلينات عن طريق الفم قبل أو بعد تناول الطعام بساعة أو ساعتين؛ ولا ينبغي إعطاؤها مع الطعام لتقليل ارتباطها ببروتينات الطعام وتعطيل الحمض. ويمكن إعطاء الأموكسيسيلينات دون مراعاة الوجبات. ويمكن رفع مستويات جميع البنسلينات في الدم عن طريق إعطاء بروينسيد في نفس الوقت، 05 جرام (10 مجم/كجم عند الأطفال) كل 6 ساعات عن طريق الفم، مما يضعف إفراز الأنابيب الكلوية للأحماض الضعيفة مثل مركبات بيتا لاكتام. لا ينبغي أبدًا استخدام البنسلينات، مثل جميع المضادات الحيوية المضادة للبكتيريا، للعدوى الفيروسية ويجب وصفها فقط عندما يكون هناك شك معقول أو إصابة موثقة بكائنات حساسة.

أ. البنسلين

البنسلين ج هو دواء مفضل للعدوى التي تسببها العقديات والمكورات السحائية وبعض المكورات المعوية والمكورات الرئوية الحساسة للبنسلين والمكورات العنقودية التي تم التأكد من أنها لا تنتج بيتا لاكتاماز وتريونيمي باليدوم وبعض أنواع اللولبيات الأخرى. وبعض أنواع كلوستريديوم

البكتيريا الشعاعية وبعض العصيات إيجابية الجرام الأخرى، والكائنات اللاهوائية سلبية الجرام غير المنتجة للبيتا لاكتاماز. اعتمادًا على الكائن الحي وموقع الإصابة وشدها، تتراوح الجرعات الفعالة بين 4 و24 مليون وحدة يوميًا تُعطى عن طريق الوريد في أربع إلى ست جرعات مقسمة. يمكن أيضًا إعطاء جرعات عالية من البنسلين ج عن طريق التسريب الوريدي المستمر

، وهو الشكل الفموي من البنسلين، فقط في حالات العدوى البسيطة بسبب توافره البيولوجي الضعيف نسبيًا، V يُستطبَّق البنسلين والحاجة إلى تناول الجرعة أربع مرات يوميًا، وطيفه المضاد للبكتيريا الضيق. وغالبًا ما يُستخدم الأموكسيسيلين (انظر أدناه) بدلاً منه

إن حقن البنزاثين بنسلين والبروكاين بنسلين جي في العضل يؤدي إلى مستويات منخفضة من الدواء ولكن طويلة الأمد. إن حقنة واحدة في العضل من البنزاثين بنسلين، 12 مليون وحدة، هي علاج فعال لالتهاب البلعوم العقدي بيتا الانحلالي. إذا تم إعطاؤها في العضل مرة واحدة كل 3-4 أسابيع، فإنها تمنع إعادة العدوى. البنزاثين بنسلين جي، 24 مليون وحدة في العضل مرة واحدة في الأسبوع لمدة 1-3 أسابيع، فعالة في علاج مرض الزهري. كان البروكاين بنسلين جي في السابق علاجًا شائع الاستخدام للالتهاب الرئوي والسلان الناتج عن المكورات الرئوية؛ ومع ذلك، نادرًا ما يتم استخدامه الآن لأن العديد من سلالات المكورات البنية مقاومة للبنسلين، والعديد من المكورات الرئوية تتطلب جرعات أعلى من البنسلين جي أو استخدام بيتا لاكتام أكثر قوة

B. البنسلينات المقاومة لبيتا لاكتاماز العنقوديات (الميثيسيلين، والنافسيلين، والأوكساسيلين، والأيزوكسازوليل بينسلينات)

تُستخدم هذه البنسلينات شبه الاصطناعية لعلاج العدوى التي تسببها المكورات العنقودية المنتجة للبيتا لاكتاماز، على الرغم من أن سلالات العقديات والمكورات الرئوية الحساسة للبنسلين حساسة أيضًا لهذه العوامل. كما أن سلالات الليستيريا المستوحدة والمكورات المعوية والسلالات المقاومة للميثيسيلين من المكورات العنقودية مقاومة للميثيسيلين. وقد انخفض الاستخدام التجريبي

لهذه الأدوية بشكل كبير بسبب زيادة معدلات مقاومة الميثيسيلين في المكورات العنقودية. ومع ذلك، بالنسبة للعدوى التي تسببها سلالات المكورات العنقودية الحساسة للميثيسيلين والمقاومة للبنسلين، تعتبر هذه الأدوية هي الأدوية المفضلة

إن البنسلين الإيزوكسازولي مثل الديكلوكساسيلين، بجرعة 05-025 جرام عن طريق الفم كل 4-6 ساعات (25-100 مجم/كجم/يوم للأطفال)، مناسب لعلاج التهابات العنقودية الموضعية الخفيفة إلى المتوسطة. هذه الأدوية مستقرة نسبيًا في الأحماض ولديها توافر حيوي معقول. ومع ذلك، فإن الطعام يتداخل مع الامتصاص، ويجب تناول الأدوية قبل أو بعد الوجبات بساعة واحدة

الميثيسيلين، أول بنسلين مضاد للمكورات العنقودية يتم تطويره، لم يعد يستخدم سريريًا بسبب ارتفاع معدلات الآثار الضارة. يعتبر أوكساسيلين ونافسيلين، 8-12 جرامًا / يوم، يتم إعطاؤهما عن طريق التسريب الوريدي المتقطع بجرعة 1-2 جرام كل 4-6 ساعات من الأدوية المفضلة للعدوى العنقودية الخطيرة مثل التهاب الشغاف، (مجم / كجم / يوم للأطفال 200-50)

c. البنسلينات ذات الطيف الموسع (أمينوبنسلينات، وكاربوكسينبنسلينات، وبيروبيدوبنسلينات)

تتمتع هذه الأدوية بنشاط أكبر من البنسلين ضد البكتيريا سالبة الجرام بسبب قدرتها المتزايدة على اختراق الغشاء الخارجي للبكتيريا سالبة الجرام. ومثل البنسلين ج، يتم تعطيلها بواسطة العديد من البيتا لاكتاماز

إن الأمينوبنسلينات، الأمبيسلين والأموكسيسيلين، لها طيف نشاط متشابه جدًا، لكن الأموكسيسيلين يمتص بشكل أفضل عن طريق الفم. الأموكسيسيلين، 250-500 مجم ثلاث مرات يوميًا، يعادل نفس الكمية من الأمبيسلين التي تُعطى أربع مرات يوميًا. يُعطى الأموكسيسيلين عن طريق الفم لعلاج التهاب الأذن والتهابات الجهاز التنفسي السفلي. الأمبيسلين والأموكسيسيلين هما أكثر المضادات الحيوية بيتا لاكتام الفموية نشاطًا ضد المكورات الرئوية ذات الحد الأدنى المثبط المرتفع للبنسلين وهما المضادات الحيوية بيتا لاكتام المفضلة لعلاج التهابات المشتبه في أنها ناجمة عن هذه السلالات. الأمبيسلين فعال ضد السلالات الحساسة، من شيفيلا، لكن يبدو أن الأموكسيسيلين أقل فعالية. يُعد الأمبيسلين، بجرعات تتراوح بين 4 إلى 12 جرامًا/يومًا عن طريق الوريد، مفضلًا لعلاج التهابات خطيرة التي تسببها الكائنات الحية الحساسة، بما في ذلك اللاهوائيات، والمكورات المعوية، واللاسترونيت والسلالات السلبية للبيتا لاكتاماز من المكورات والعصيات سلبية الجرام مثل الإشريكية القولونية والسالمونيلا. عادةً ما تكون السلالات غير المنتجة للبيتا لاكتاماز من المستدمية النزلية حساسة، ولكن السلالات المقاومة بسبب تغير بروتينات البلازما للجراثيم سلبية الجرام بدأت في الظهور. وبسبب إنتاج البيتا لاكتاماز بواسطة العصيات سلبية الجرام، لم يعد من الممكن استخدام الأمبيسلين، في العلاج التجريبي لالتهابات المسالك البولية وحمل التيفوئيد. لا يكون الأمبيسلين فعالًا ضد كليبسيلا، وانتروباكترا، وبايروجينوزا وسيتروباكترا، وسيراتيا

الإيجابية للإندول، وغيرها من الكائنات الهوائية سلبية الجرام التي توجد عادة في حالات العدوى Proteus وأنواع، marcescens، المكتسبة من المستشفيات. تنتج هذه الكائنات بشكل جوهري بيتا لاكتامازات تعمل على تعطيل الأمبيسلين

تم تطوير الكاربوكسي بنسلين، الكاربينيسيلين والتيكارسيلين، لتوسيع نطاق البنسلين ضد مسببات الأمراض سلبية الجرام، بما في ذلك

الجراثيم الزائفة الزنجارية؛ ومع ذلك، لا يتوفر أي من العقارين في الولايات المتحدة. إن عقار اليوريدوبينسيلين والبايراسيلين فعال ضد العديد من العصيات سلبية الجرام، مثل كليبسيلا نيومونيا والجراثيم الزائفة الزنجارية. يتوفر البايبيراسيلين فقط كتركيبية مشتركة مع مثبط بيتا لاكتاماز تازوباكتام. ونظرًا لميل الجراثيم الزائفة الزنجارية إلى تطوير مقاومة أثناء العلاج، فقد كان هناك اهتمام باستخدام عقار بيتا لاكتام مضاد للزائفة الزنجارية بالاشتراك مع أمينوغليكوزيد أو فلوروكينولون، وخاصة في حالات العدوى خارج المسالك البولية؛ ومع ذلك، فإن معظم البيانات السريرية لا تدعم العلاج المركب على العلاج بدواء واحد بمجرد توفر المزارع والحساسية.

تتوفر الأمبيسلين والأموكسيسيلين والبايراسيلين بالاشتراك مع أحد مثبطات بيتا لاكتاماز: سولباكتام أو حمض الكلافولانيك أو تازوباكتام. يؤدي إضافة مثبط بيتا لاكتاماز إلى توسيع نطاق نشاط هذه البنسلينات لتشمل سلالات المكورات العنقودية الذهبية المنتجة لبيتا لاكتاماز بالإضافة إلى بعض البكتيريا سالبة الجرام المنتجة لبيتا لاكتاماز (انظر مثبطات بيتا لاكتاماز). الآثار الجانبية

إن البنسلينات تتحملها أجسامنا بشكل جيد، ولكن لسوء الحظ فإن هذا قد يشجع على الاستخدام غير المناسب، وهو السبب الرئيسي لتطور المقاومة. وترجع أغلب الآثار الجانبية الخطيرة إلى فرط الحساسية. أما العوامل المحددة للمستضدات فهي نواتج تحلل البنسلينات، وخاصة حمض البنسلويك ونواتج التحلل القلوي المرتبط ببروتين المضيف. وكثيراً ما يكون تاريخ المريض فيما يتعلق بتفاعله مع البنسلين غير موثوق. فحوالي 5-8% من الناس يبلغون عن حساسية تجاه البنسلين، ولكن عدداً قليلاً فقط منهم سوف يصابون بتفاعل خطير عند إعطائهم البنسلين. وأقل من 1% من الأشخاص الذين تلقوا البنسلين من قبل دون وقوع حوادث سوف يصابون بتفاعل تحسسي عند إعطائهم البنسلين. ولكن بسبب احتمالية حدوث الحساسية المفرطة، فيجب إعطاء البنسلين بحذر أو إعطاء دواء بديل إذا كان لدى الشخص تاريخ من الحساسية الشديدة تجاه البنسلين. كما يمكن استخدام اختبار الجلد للبنسلين لتقييم فرط الحساسية من النوع الأول. وإذا كانت نتيجة اختبار الجلد سلبية، فيمكن لمعظم المرضى تلقي البنسلين بأمان.

تشمل التفاعلات التحسسية صدمة الحساسية (نادرة جداً - 0.05% من المتلقين)؛ تفاعلات من نوع داء المصل (نادرة الآن - الشرى والحمي وتورم المفاصل والوذمة الوعائية والحكة وضعف الجهاز التنفسي التي تحدث بعد 7-12 يوماً من التعرض)؛ ومجموعة متنوعة من الطفح الجلدي. قد تحدث أيضًا آفات الفم والحمي والتهاب الكلى الخلالي (رد فعل مناعي ذاتي لمجمع بروتين البنسلين) وفرط الحمضات وفقر الدم الانحلالي واضطرابات الدم الأخرى والتهاب الأوعية الدموية. يمكن علاج معظم المرضى الذين يعانون من حساسية البنسلين بأدوية بديلة. ومع ذلك، إذا لزم الأمر (على سبيل المثال، علاج التهاب الشغاف المعوي أو الزهري العصبي)، يمكن تحقيق إزالة التحسس بزيادة جرعات البنسلين تدريجيًا في المرضى الذين يعانون من فرط الحساسية من النوع 1

في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي، يمكن أن يسبب البنسلين بجرعات عالية نوبات. يرتبط النافسلين بقلة العدلات والتهاب الكلية الخلالي، يمكن أن يسبب الأوكساسيلين التهاب الكبد، والميثيسيلين يسبب عادة التهاب الكلية الخلالي (ولم يعد يستخدم لهذا السبب). قد تؤدي الجرعات الكبيرة من البنسلين التي يتم إعطاؤها عن طريق الفم إلى اضطراب في الجهاز الهضمي، وخاصة الغثيان والقيء والإسهال. يرتبط البنسلين، إلى جانب العديد من المضادات الحيوية الأخرى، بتطور التهاب القولون بسبب عدوى كلوستريديوم ديفيسيل. قد تحدث عدوى ثانوية بالكانديدا في البلعوم الفموي (القلاع) والمهبل. يمكن أن يرتبط الأمبيسلين

والأموكسيسيلين بطفح جلدي عند وصفهما في حالة الأمراض الفيروسية، وخاصة أثناء الإصابة بفيروس إبشتاين بار الحاد، ولكن قد يكون معدل حدوث الطفح الجلدي أقل مما تم الإبلاغ عنه في الأصل. ارتبط استخدام بايبيراسيلينتا زوباكتام مع الفانكوميسين بزيادة حدوث إصابة الكلى الحادة مقارنة بعوامل بيتا لكتام البديلة مع الفانكوميسين.

يتوجه المؤلفون بالشكر إلى الدكتور هنري ف. تشامبرز والدكتور دانيال ديك على مساهمتهما في هذا الفصل في الإصدارات السابقة*

CEPHALOSPORINS & CEPHAMYCINS

السيفالوسبورينات تشبه البنسلينات ولكنها أكثر استقرارًا للعديد من إنزيمات البيتا لكتاميز البكتيرية، وبالتالي، لديها طيف أوسع من النشاط. ومع ذلك، فإن سلالات الإشريكية القولونية والكلبسيلا التي تعبر عن إنزيمات البيتا لكتاميز ذات الطيف الموسع والتي يمكنها ومن *L. monocytogenes* تحليل معظم السيفالوسبورينات تشكل مصدر قلق سريري متزايد. السيفالوسبورينات ليست فعالة ضد بين السيفالوسبورينات المتاحة، فقط السيفتارولين له بعض النشاط ضد المكورات المعوية عند إعطائه كدواء منفرد.

كيمياء

إن نواة السيفالوسبورينات، حمض 7 أمينو سيفالوسبورانيك (الشكل 43-6)، تشبه إلى حد كبير حمض 6 أمينو بنيسيلانك (انظر R1 و R2 الشكل 43-1). إن النشاط المضاد للميكروبات الجوهري للسيفالوسبورينات الطبيعية منخفض، ولكن ارتباط مجموعات المختلفة أدى إلى إنتاج مئات المركبات القوية، وكثير منها ذو سمية منخفضة. وقد تم تصنيف السيفالوسبورينات تقليديًا إلى أربع مجموعات أو أجيال رئيسية، اعتمادًا بشكل أساسي على طيف النشاط المضاد للميكروبات. لا تتناسب العديد من السيفالوسبورينات التي تم تطويرها مؤخرًا مع مجموعات التصنيف التقليدية. يتم توضيح خصائصها الفريدة وأطياف نشاطها أدناه.

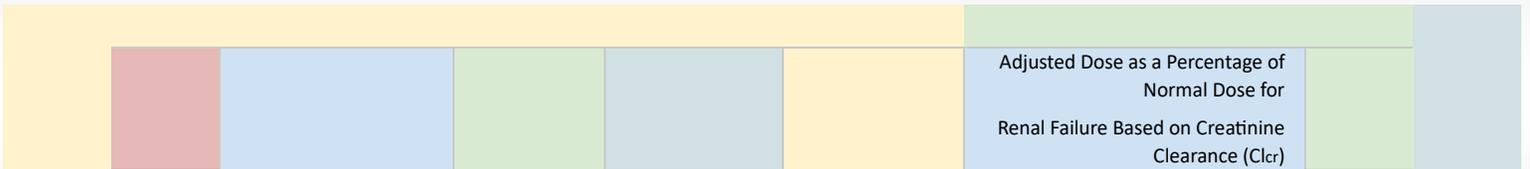
الشكل 43-6

عبارة عن بدائل في نواة حمض 7 أمينو سيفالوسبورينيك الموضحة في الأعلى R2 و R1 هياكل بعض السيفالوسبورينات. هياكل

تحتوي هذه الهياكل على بدائل إضافية غير موضحة 1

FIRST-GENERATION CEPHALOSPORINS

LA: Handbook of Drug , 20th ed. American Society of Hospital Pharmacists, 2018.



	Antibiotic (Route of Administration)	Adult Dose	Pediatric Dose ¹	Neonatal Dose ²	C lcr Approx 50 mL/min	C lcr Approx 10 mL/min		
	First-generation cephalosporins							

تشمل السيفالوسبورينات من الجيل الأول السيفازولين، والسيفادروكسيل، والسيفاليكسين، والسيفالوثين، والسيفابيرين والسيفرادين. السيفازولين والسيفاليكسين هما العقاران الوحيدان المتوفران في الولايات المتحدة. هذه العقاقير فعالة للغاية ضد المكورات إيجابية الجرام، مثل العقديات والمكورات العنقودية. السيفالوسبورينات التقليدية ليست فعالة ضد سلالات المكورات العنقودية المقاومة للميثيسيلين؛ ومع ذلك، تم تطوير مركبات جديدة لها نشاط ضد السلالات المقاومة للميثيسيلين (انظر أدناه) حساسة للجيل الأول من السيفالوسبورينات، لكن النشاط ضد *Proteus mirabilis* و *K pneumoniae* و *E coli* غالبًا ما تكون ضعيف. عادةً ما تكون البكتيريا اللاهوائية إيجابية الجرام (مثل الببتوكوكس والببتوستربتوتوكوكس) حساسة، لكن *Acinetobacter sp* و *Citrobacter sp* و *S marcescens* و *Enterobacter sp* الإيجابية للإندول و *Proteus* وأنواع *aeruginosa* البكتيريا العصوية الهشة ليست كذلك. الحركية الدوائية والجرعات

أ. شفوي

السيفاليكسين هو دواء الجيل الأول الذي يتم تناوله عن طريق الفم والذي يستخدم على نطاق واسع في الولايات المتحدة الأمريكية بعد تناول جرعات فموية مقدارها 500 ملجم، تصل مستويات المصل القصى إلى 15-20 ميكروجرام/مل. عادة ما يكون تركيزه في البول مرتفعًا جدًا، ولكن في معظم الأنسجة تكون المستويات متفاوتة وأقل عمومًا من تركيزه في المصل. عادة ما يتم إعطاء السيفاليكسين بجرعات فموية مقدارها 025-05 جرام أربع مرات يوميًا (25-100 ملجم/كجم/يوم في طب الأطفال). يتم الإخراج بشكل أساسي عن طريق الترشيح الكببي والإفراز الأنبوبي في البول. قد تزيد الأدوية التي تمنع الإفراز الأنبوبي، مثل بروبنيسيد، من مستويات المصل بشكل كبير. في المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى، يجب تقليل الجرعة (الجدول 2-43)

الجدول 2-43

المبادئ التوجيهية لتحديد جرعات بعض السيفالوسبورينات والكاربابينيمات المستخدمة بشكل شائع

Cephalexin (PO)	0.25–0.5 g qid	50–100 mg/kg/d in 4 doses		50%	25%
Cefazolin (IV)	0.5–2 g q8h	50–150 mg/kg/d in 3 or 4 doses	50–150 mg/kg/d in 2 or 3 doses	50%	25%
Second-generation cephalosporins					
Cefoxitin (IV)	1–2 g q6–8h	75–150 mg/kg/d in 3 or 4 doses		50–75%	25%
Cefotetan (IV)	1–2 g q12h	60–100 mg/kg/d in 2 doses		50%	25%
Cefuroxime (IV)	0.75–1.5 g q8h	50–100 mg/kg/d in 3 or 4 doses		66%	25–33%
Third- and fourth-generation cephalosporins including ceftaroline fosamil					
Cefotaxime (IV)	1–2 g q6–12h	100–200 mg/kg/d in 4–6 doses	100–200 mg/kg/d in 2 doses	50%	25%
Ceftazidime (IV)	1–2 g q8–12h	100–300 mg/kg/d in 3 doses	100–150 mg/kg/d in 2 or 3 doses	50%	25%
Ceftriaxone (IV)	1–4 g q24h	50–100 mg/kg/d in 1 or 2 doses	50 mg/kg/d qd	None	None
Cefepime (IV)	0.5–2 g q8–12h	100–150 mg/kg/d in 2 or 3 divided doses	60–150 mg/kg/d in 2 or 3 doses	50%	25%
Ceftaroline fosamil (IV)	600 mg q8–12h			50–66%	33%
Cephalosporin-β-lactamase inhibitor combinations					
Ceftazidime-avibactam (IV)	2.5 g q8h	120–150 mg/kg/d in 3 doses ⁴		25–50%	6.25–12.5%
Ceftolozane-tazobactam (IV)	1.5 g q8h	60 mg/kg/d in 3 doses ⁵	60 mg/kg/d in 3 doses ⁵	25–50%	Not studied
Carbapenems					
Ertapenem (IM or IV)	1 g q24h	30 mg/kg/d in 2 doses		100% ³	50%

لا ينبغي أن تتجاوز الجرعة الإجمالية جرعة البالغين 1.

الجرعة الموضحة هي خلال الأسبوع الأول من الحياة. يجب زيادة الجرعة اليومية بنحو 33-50% بعد الأسبوع الأول من الحياة 2
يجب استخدام نطاق الجرعة الأقل للأطفال حديثي الولادة الذين يقل وزنهم عن 2 كجم. بعد الشهر الأول من الحياة، يمكن
استخدام جرعات الأطفال

مل/دقيقة < 30 Clcr من الجرعة ل 350%

على مكون السيفنازيديم Dose يعتمد 4

تتعتمد الجرعة 5 على مكون السيفتولوزان

تتعتمد الجرعة على مكون إيميبيينيم

ب. الحقن الوريدي

سيفازولين هو الجيل الأول الوحيد من السيفالوسبورينات التي يتم تناولها عن طريق الحقن والذي لا يزال قيد الاستخدام بشكل عام
بعد التسريب الوريدي لجرعة 1 جرام، يبلغ المستوى الأقصى من سيفازولين حوالي 185 ميكروجرام/مل. الجرعة الوريدية المعتادة
من سيفازولين للبالغين هي 05-2 جرام في الوريد كل 8 ساعات. يمكن أيضًا إعطاء سيفازولين عن طريق العضل. يتم الإخراج عن طريق
الكلى، ويجب إجراء تعديلات على الجرعة في حالة ضعف وظائف الكلى

Arch Intern Med. دور الإرشاد الصيدلاني في منع الآثار الجانبية للأدوية بعد دخول المستشفى: Schnipper JL et al
2006;166:565. [PubMed: 16534045]

ريد ك: الثوم يخفف ضغط الدم لدى الأفراد المصابين بارتفاع ضغط الدم، وينظم مستويات الكوليسترول في المصل، ويحفز المناعة
S. [PubMed: 26764326] تحليل تلوي ومراجعة محدثة. مجلة التغذية 2016؛ 146 (ملحق): 389

Imipenem (IV)	0.25–0.5 g q6–8h	60–100 mg/kg/d in 3 or 4 doses	50–75 mg/kg/d in 2 or 3 doses	75%	50%
Meropenem (IV)	1 g q8h (2 g q8h for meningitis)	60–120 mg/kg/d in 3 doses (maximum of 2 g q8h)	40–90 mg/kg/d in 2 or 3 doses	66%	50%
Meropenem- vaborbactam (IV)	4 g q8h (2 g meropenem, 2 g vaborbactam)			50%	16%

الاستخدامات السريرية

يمكن استخدام الأدوية الفموية لعلاج التهابات المسالك البولية والالتهابات العنقودية أو العقدية، بما في ذلك التهاب النسيج الخلوي أو خراج الأنسجة الرخوة. ومع ذلك، لا ينبغي الاعتماد على السيفالوسبورينات الفموية في حالات الالتهابات الجهازية الخطيرة.

يتغلغل السيفازولين جيدًا في معظم الأنسجة. وهو دواء مفضل للوقاية الجراحية والعديد من الالتهابات العنقودية والعقدية التي تتطلب العلاج الوريدي. يمكن استخدام السيفازولين لعلاج الالتهابات الناجمة عن الإشريكية القولونية أو الرئوية عندما يكون الكائن الحي عرضة للإصابة. لا يخترق السيفازولين الجهاز العصبي المركزي ولا يمكن استخدامه لعلاج التهاب السحايا. يتحمل السيفازولين بشكل أفضل من البنسلينات المضادة للمكورات العنقودية، وقد ثبت أنه فعال في علاج الالتهابات العنقودية الخطيرة، مثل بكتيريا الدم. يمكن استخدامه أيضًا في المرضى الذين يعانون من حساسية خفيفة للبنسلين بخلاف فرط الحساسية الفوري.

SECOND-GENERATION CEPHALOSPORINS

تشمل أعضاء الجيل الثاني من السيفالوسبورينات سيفاكلور، وسيفاماندول، وسيفونيسيد، وسيفوروكسيم، وسيفبروزيل، ولوراكاريف، وسيفورانيد - والتي تتوفر منها سيفاكلور وسيفوروكسيم وسيفبروزيل في الولايات المتحدة - والسيفاميسينات ذات الصلة هيكلية، سيفوكسيتين وسيفوتيتان، والتي لها نشاط ضد اللاهوائيات. هذه مجموعة غير متجانسة مع اختلافات في النشاط، والدوائية والسمية. بشكل عام، تكون السيفالوسبورينات من الجيل الثاني نشطة نسبيًا ضد الكائنات الحية التي تثبطها أدوية الجيل الأول، ولكن بالإضافة إلى ذلك، لديها تغطية سلبية الجرام ممتدة. عادةً ما تكون كليسيلا (بما في ذلك تلك المقاومة للسيفالوسبورينات من الجيل الأول) حساسة. السيفوروكسيم والسيفاكلور نشطان ضد المستدمية النزلية ولكن ليس ضد السيراتيا أو ب. على النقيض من ذلك، فإن السيفوكسيتين والسيفوتيتان فعالان ضد البكتيريا العصوية الهشة وبعض وكما هو الحال مع عوامل الجيل الأول، لا H. influenzae. ولكنه أقل نشاطًا ضد Serratia إن السيفوكسيتين فعال ضد سلالات وبالمقارنة مع السيفالوسبورينات الأخرى، يظهر P aeruginosa يوجد عضو في هذه المجموعة فعال ضد المكورات المعوية أو، البيانات السريرية محدودة Klebsiella sp. و E coli السيفوكسيتين ثباتًا محسّنًا في وجود بيتا لاكتامازات ذات طيف ممتد تنتجها ولكنها قد تقدم بديلاً للكاربابينيمات في علاج بعض الالتهابات الناجمة عن هذه الكائنات الحية. قد تظهر السيفالوسبورينات من

ولكن الطفريات المقاومة التي تعبر عن بيتا لاكتاماز كروموسومي يحلل هذه Enterobacter sp الجيل الثاني نشاٲًا في المختبر ضد Enterobacter المركبات (والسيفالوسبورينات من الجيل الثالث) يتم اختيارها بسهولة؛ لا ينبغي استخدام هذه الأدوية لعلاج عدوى

الحركية الدوائية والجرعات

A. شفوي

يُستخدم سيفوروكسيم أكسيتيل بشكل شائع في الولايات المتحدة الأمريكية. الجرعة المعتادة للبالغين هي 250-500 مجم عن طريق الفم مرتين يوميًا؛ ويجب إعطاء الأطفال 20-40 مجم/كجم/يوم بحد أقصى 1 جرام/يوم. لا يمكن التنبؤ بفعالية هذه الأدوية ضد المكورات الرئوية غير الحساسة للبنسلين

B. الحقن الوريدي

بعد حقن 1 جرام في الوريد، تكون مستويات المصل 75-125 ميكروجرام/مل لمعظم السيفالوسبورينات من الجيل الثاني. الإعطاء العضلي مؤلم ويجب تجنبه. تختلف الجرعات وفترات الجرعات حسب العامل المحدد (انظر الجدول 43-2). هناك اختلافات في نصف العمر، وارتباط البروتين، والفاصل الزمني بين الجرعات. يتم تصفية جميعها عن طريق الكلى وتتطلب تعديل الجرعة في الفشل الكلوي.

الاستخدامات السريرية

إن السيفالوسبورينات الفموية من الجيل الثاني فعالة ضد البكتيريا المستدمية النزلية المنتجة للبيتا لاكتاماز أو موراكسيلا كاتاراليس وقد استخدمت في المقام الأول لعلاج التهاب الجيوب الأنفية والتهاب الأذن والتهابات الجهاز التنفسي السفلي. وبسبب نشاطها ضد البكتيريا اللاهوائية (بما في ذلك العديد من سلالات البكتيريا العصوية الهشة)، يمكن استخدام السيفوكسيتين والسيفوتيتان لعلاج الالتهابات اللاهوائية المختلطة مثل التهاب الصفاق والتهاب الرتج ومرض التهاب الحوض. يستخدم السيفوروكسيم أحيانًا لعلاج الالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع لأنه فعال ضد البكتيريا المستدمية النزلية المنتجة للبيتا لاكتاماز والعديد من المكورات الرئوية. وعلى الرغم من أن السيفوروكسيم يعبر حاجز الدم في المخ، إلا أنه أقل فعالية في علاج التهاب السحايا من السيفترياكسون أو السيفوتاكسيم ولا ينبغي استخدامه

THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS

تشمل عوامل الجيل الثالث سيفويرازون، سيفوتاكسيم، سيفنازيديم، سيفتروكسيم، سيفترياكسون، سيفكسيم، سيفبودوكسيم، بروكسيتيل، سيفدينير، سيفديتورين بيفوكسيل، سيفتيتوتين، وموكسالكتام. لم تعد سيفويرازون، سيفتروكسيم، سيفديتورين وموكسالكتام متوفرة تجاريًا في الولايات المتحدة

النشاط المضاد للميكروبات

وبالمقارنة بعوامل الجيل الثاني، فإن هذه الأدوية لها تغطية أوسع للجراثيم سلبية الجرام، وبعضها قادر على عبور حاجز الدم في الدماغ. وقد تكون أدوية الجيل الثالث فعالة ضد سيتروباكترا، وس. مارسيسنس، وبروفيدنسيا. وهي فعالة أيضًا ضد سلالات الهيموفيلوس والنيسرية المنتجة للبيتالاكتاماز. والسيفتازيديم هو العامل الوحيد الذي يتمتع بنشاط مفيد ضد الجراثيم الزنجارية. ومثل أدوية الجيل الثاني، يتم تحليل السيفالوسبورينات من الجيل الثالث بواسطة بيتالاكتاماز أمب سي، وهي ليست فعالة بشكل موثوق ضد أنواع إنتروباكترا، والتي عادةً ما يكون لديها إنتاج بيتالاكتاماز أمب سي قابل للتحريض. كما تنتج سيراتيا، وبروفيدنسيا وأسينيتوباكترا، وسيتروباكترا أيضًا جينًا مشفرًا كروموسوميًا.

السيفالوسبوريناز الذي، عندما يتم التعبير عنه بشكل منتظم، يمكن أن يمنح مقاومة للجيل الثالث من السيفالوسبورينات السيفيكسيم، والسيفدينير، والسيفتيبوتين، والسيفبودوكسيم بروكسيتيل هي عوامل فموية تمتلك نشاطًا مشابهًا باستثناء أن السيفيكسيم والسيفتيبوتين أقل نشاطًا بكثير ضد المكورات الرئوية ولديهما نشاط ضعيف ضد المكورات العنقودية الذهبية.

الحركية الدوائية والجرعات

يؤدي التسريب الوريدي لجرعة 1 جرام من السيفالوسبورين عن طريق الحقن إلى إنتاج مستويات في المصل تتراوح بين 60-140 ميكروجرام/مل. تخترق السيفالوسبورينات الجيل الثالث سوائل الجسم والأنسجة بشكل جيد، وعند إعطائها عن طريق الوريد تصل إلى مستويات في السائل النخاعي كافية لتثبيط معظم مسببات الأمراض الحساسة.

تختلف فترات نصف العمر لهذه الأدوية وفترات الجرعات اللازمة بشكل كبير: يمكن حقن سيفترياكسون (نصف العمر 7-8 ساعات) مرة واحدة كل 24 ساعة بجرعة 15-50 مجم/كجم/يوم. جرعة واحدة يومية 1 جرام كافية لمعظم الالتهابات الخطيرة، مع التوصية بجرعة 2 جرام كل 12 ساعة لعلاج

يُنصح بإعطاء جرعة 2 جرام كل 24 ساعة لعلاج التهاب الشغاف أو التهاب العظم والنقي. يمكن إعطاء الأدوية المتبقية في المجموعة (نصف العمر 1-17 ساعة) كل 6-8 ساعات بجرعات تتراوح بين 2 و12 جرام/يوم، اعتمادًا على شدة العدوى. يمكن إعطاء سيفكسيم عن طريق الفم (200 مجم مرتين يوميًا أو 400 مجم مرة واحدة يوميًا) لعلاج التهابات المسالك البولية. نظرًا للمقاومة المتزايدة، لم يعد يُنصح بإعطاء سيفكسيم لعلاج التهاب مجرى البول والتهاب عنق الرحم الناتجين عن السيلان غير المعقد. يُعد سيفترياكسون العضلي هو النظام العلاجي المفضل لعلاج التهابات السيلان. الجرعة للبالغين من سيفبودوكسيم بروكسيتيل هي 200-400 مجم مرتين يوميًا؛ وسيفتيفوتين 400 مجم مرة واحدة يوميًا؛ وسيفدينير 300 مجم/12 ساعة. يتم إفراز سيفترياكسون بشكل رئيسي من خلال القناة الصفراوية، ولا يتطلب تعديل الجرعة في حالة ضعف وظائف الكلى. أما السيفالوسبورينات من الجيل الثالث الأخرى فتفرز عن طريق الكلى، وبالتالي تتطلب تعديل الجرعة في حالة قصور وظائف الكلى.

الاستخدامات السريرية

تستخدم السيفالوسبورينات من الجيل الثالث لعلاج مجموعة واسعة من الالتهابات الخطيرة التي تسببها الكائنات الحية المقاومة للعديد من الأدوية الأخرى. ومع ذلك، فإن السلالات التي تعبر عن بيتا لكتامازات ذات طيف ممتد ليست حساسة. يجب تجنب السيفالوسبورينات من الجيل الثالث في علاج عدوى الأنتروباكتري - حتى لو كانت العزلة السريرية تبدو حساسة في المختبر - بسبب ظهور المقاومة. تمت الموافقة على سيفترياكسون وسيفوتاكسيم لعلاج التهاب السحايا، بما في ذلك التهاب السحايا الناجم عن المكورات الرئوية والمكورات السحائية والمستدمية النزلية والعصيات المعوية السلبية الحساسة، ولكن ليس عن طريق المستوحدة السيفترياكسون وسيفوتاكسيم هما السيفالوسبورينات الأكثر نشاطًا ضد سلالات المكورات الرئوية غير الحساسة للبنسلين ويوصى بهما للعلاج التجريبي للالتهاب الخطير الذي قد تسببه هذه السلالات. قد لا يستجيب التهاب السحايا الناجم عن سلالات من ميكروجرام/مل حتى لهذه العوامل، ويوصى بإضافة $MIC > 1$ (MIC) المكورات الرئوية ذات تركيزات البنسلين المثبطة المثبطة المحدود الفانكوميسين. تشمل المؤشرات المحتملة الأخرى العلاج التجريبي لتسمم الدم في كل من المرضى ذوي المناعة الكافية والمرضى الذين يعانون من ضعف المناعة وعلاج الالتهابات التي يكون السيفالوسبورين هو الدواء الأقل سمية المتاح لها.

FOURTH-GENERATION CEPHALOSPORINS

سيفيبيم هو السيفالوسبورين الوحيد المتاح من الجيل الرابع. وهو أكثر مقاومة للتحلل المائي بواسطة البيتا لكتاماز الكروموسومية (على سبيل المثال، تلك التي تنتجها إنتروباكتري). ومع ذلك، مثل مركبات الجيل الثالث، يتم تحلله بواسطة البيتا لكتامازات ذات طيف S aureus و Enterobacteriales و P aeruginosa ممتد. يتمتع سيفيبيم بنشاط جيد ضد Haemophilus و Neisseria sp. وهو نشط للغاية ضد pneumoniae. عن طريق الكلى وله عمر نصف يبلغ ساعتين، وخصائصه الدوائية تشبه إلى حد كبير خصائص السيفنازيديم. ومع ذلك، على عكس السيفنازيديم، يتمتع السيفنازيديم بنشاط جيد ضد معظم سلالات العقديات غير الحساسة للبنسلين، وهو مفيد في علاج عدوى إنتروباكتري. الجرعة القياسية لسيفيبيم هي 1-2 جرام يتم حقنها كل 12 ساعة؛ ومع ذلك، عند علاج العدوى الأكثر تعقيدًا بسبب

الزائفة الزنجارية أو في حالة ضعف المناعة، يتم زيادة الجرعات عادةً إلى 2 جرام كل 8 ساعات. نظرًا لنشاطه واسع النطاق، يُستخدم سيفيفيم بشكل شائع تجريبيًا في المرضى الذين يعانون من نقص العدلات المصحوب بالحمى، بالاشتراك مع عوامل أخرى

السيفالوسبورينات الفعالة ضد المكورات العنقودية المقاومة للميثيسيلين

تم تطوير المضادات الحيوية بيتالاکتام ذات النشاط ضد المكورات العنقودية المقاومة للميثيسيلين. سيفتارولين فوساميل، وهو الدواء الأولي للمستقلب النشط سيفتارولين، هو أول دواء من هذا النوع يتم اعتماده للاستخدام السريري في الولايات المتحدة. لقد زاد والذي يتوسط مقاومة الميثيسيلين في المكورات العنقودية، مما يؤدي إلى نشاط سيفتارولين من ارتباطه ببروتين ربط البنسلين 2 مبيد للجراثيم ضد هذه السلالات. لديه بعض النشاط في المختبر ضد المكورات المعوية وطيف واسع من الجرام سالبة الجرام مماثل أو الكائنات الحية المنتجة للبيتالاکتام ذات الطيف الموسع. تمت الموافقة على AmpC لسيفترياكسون. إنه غير فعال ضد سيفتارولين حاليًا لعلاج التهابات الجلد والأنسجة الرخوة والالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع بجرعة 600 مجم يتم حقنها كل ساعة. تم استخدامه لعلاج التهابات المعقدة مثل بكتيريا الدم والتهاب الشغاف والتهاب العظم والنقي، في بعض الأحيان 12 بالاشتراك مع عوامل أخرى وغالبًا بجرعة متزايدة تبلغ 600 مجم كل 8 ساعات. يبلغ عمر النصف الطبيعي حوالي 27 ساعة؛ يتم إفراز سيفتارولين في المقام الأول عن طريق الكلى ويتطلب تعديل الجرعة في حالة ضعف وظائف الكلى

السيفالوسبورينات الممزوجة مع مثبطات البيتا لاکتاماز

تم تطوير تركيبات جديدة من مثبطات بيتا لاکتاماز السيفالوسبورين لمكافحة العدوى السلبية الجرام المقاومة؛ راجع القسم التالي لمزيد من المعلومات حول مثبطات بيتا لاکتاماز. تمت الموافقة على سيفولوزانبيتازوباكتام وسيفتازيديمافيباكتام من قبل إدارة الغذاء والدواء لعلاج التهابات البطنية المعقدة والتهابات المسالك البولية المعقدة والالتهاب الرئوي الجرثومي المكتسب من المستشفى *P aeruginosa* والمرتبطة بجهاز التنفس الصناعي. يتمتع كلا العاملين بنشاط قوي في المختبر ضد الكائنات سلبية الجرام، بما في ذلك المنتجة لبيتا لاکتاماز ممتد الطيف. في حين أن أيًا من العاملين ليس فعالًا ضد الكائنات المنتجة *Enterobacteriales* وAmpC و لميتالو بيتا لاکتاماز، فقد يكون سيفتازيديمافيباكتام خيارًا للكائنات المنتجة للكاربابينيماز. نظرًا للنشاط المحدود ضد مسببات الأمراض اللاهوائية، فيجب الجمع بين كليهما مع الميترونيدازول عند علاج التهابات البطنية المعقدة. يتمتع كلا العقارين بنصف عمر قصير يتراوح بين 2 إلى 3 ساعات ويتم تناول الجرعة كل 8 ساعات. يتم إفراز كل منهما في المقام الأول عن طريق الكلى ويتطلب تعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من ضعف التصفية الكلوية

السيفالوسبورينات

يتوفر سيفالوسبورين جديد يسمى سيفيدروكول لعلاج الكائنات الحية سلبية الجرام المقاومة للبيتالاکتاماز. يعمل سيفيدروكول، مثل غيره من السيفالوسبورينات، عن طريق الارتباط ببروتينات ربط البنسلين، وبالتالي تثبيط تخليق جدار الخلية. وهو يختلف عن غيره من البيتا لاکتام، التي تعتمد على النقل السلبي عبر قنوات البورين في جدار الخلية البكتيرية، حيث يرتبط سيفيدروكول بناقل الحديد النشطة ويتم ضخه إلى الخلية البكتيرية بتركيز عالٍ. بالإضافة إلى هذا النقل النشط، يكون سيفيدروكول مستقرًا في وجود جميع أنواع

،البيبتالاكتاماز، بما في ذلك تلك المسؤولة عن مقاومة الأدوية المتعددة، مثل ميتالوييتا لاكتاماز. وبسبب هذه الخصائص الفريدة المقاومة Enterobacterales يتمتع سيفيدروكول بنشاط قوي في المختبر ضد الكائنات الحية سلبية الجرام الهوائية، بما في ذلك ومع ذلك، يحمل عقار سيفيروكول تحذيراً بأنه يرتبط. Acinetobacter baumannii، و Pseudomonas aeruginosa للأدوية، و بزيادة معدل الوفيات لدى المرضى المصابين بعدوى سلبية الجرام المقاومة للكاربابينيم استناداً إلى نتائج إحدى التجارب السريرية وبالتالي، يشير ملصق الدواء إلى أنه ينبغي حجز عقار سيفيروكول للظروف التي لا توجد فيها خيارات علاجية بديلة أو محدودة. ولا يُتوقع أن يكون له نشاط ضد الكائنات إيجابية الجرام أو اللاهوائية

ADVERSE EFFECTS OF CEPHALOSPORINS

A. حساسية

مثل البنسلينات، قد تثير السيفالوسبورينات مجموعة متنوعة من تفاعلات فرط الحساسية، بما في ذلك الحساسية المفرطة والحمى والطفح الجلدي والتهاب الكلى وقلّة الكريات البيضاء وفقر الدم الانحلالي. المرضى الذين يعانون من الحساسية المفرطة الموثقة للبنسلين لديهم خطر متزايد للتفاعل مع السيفالوسبورينات مقارنة بالمرضى الذين ليس لديهم تاريخ من حساسية البنسلين. ومع ذلك، فإن النواة الكيميائية للسيفالوسبورينات مختلفة بشكل كافٍ عن تلك الموجودة في البنسلينات بحيث يتحمل العديد من الأفراد الذين لديهم تاريخ من حساسية البنسلين السيفالوسبورينات. بشكل عام، فإن تواتر الحساسية المتبادلة بين المجموعتين من الأدوية منخفض (حوالي 1٪). يبدو أن الحساسية المتبادلة أكثر شيوعاً بين البنسلين والأمينوبنسلينات والسيفالوسبورينات من الجيل مماثلة. لا ينبغي للمرضى الذين لديهم تاريخ من الحساسية المفرطة للبنسلينات أن يتلقوا R1 المبكر، والتي تشترك في سلاسل جانبية السيفالوسبورينات من الجيل الأول أو الثاني، في حين يجب إعطاء السيفالوسبورينات من الجيل الثالث والرابع بحذر، ويفضل أن يكون ذلك في بيئة مراقبة

B. سمية

يمكن أن يؤدي التهيج الموضعي إلى حدوث ألم بعد الحقن العضلي والتهاب الوريد الخثاري بعد الحقن الوريدي. قد تحدث سمية كلوية، بما في ذلك التهاب الكلية الخلالي ونخر أنبوبي، بشكل غير شائع

،قد تسبب السيفالوسبورينات التي تحتوي على مجموعة ميثيل ثيوتيترازول نقص بروثرومبين الدم واضطرابات النزيف. تاريخياً تضمنت هذه المجموعة سيفاماندول وسيفميتازول وسيفوبيرازون؛ ومع ذلك، فإن سيفوتيتان هو العامل الوحيد المحتوي على ميثيل ثيوتيترازول المستخدم في الولايات المتحدة. يمكن أن يمنع تناول فيتامين ك عن طريق الفم، 10 مجم مرتين أسبوعياً، هذه المشكلة غير الشائعة. يمكن للأدوية التي تحتوي على حلقة ميثيل ثيوتيترازول أيضاً أن تسبب تفاعلات شبيهة بالديسلفرام؛ وبالتالي، يجب تجنب الكحول والأدوية التي تحتوي على الكحول

OTHER BETA-LACTAM DRUGS

MONOBACTAMS

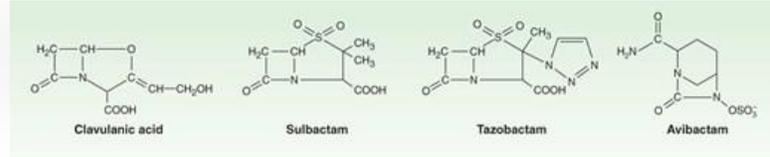
المونوباكتام هي أدوية ذات حلقة بيتا لآكتام أحادية الحلقة (انظر الشكل 43-1). يقتصر طيف نشاطها على الكائنات الحية سلبية وعلى عكس المضادات الحيوية بيتا لآكتام الأخرى، ليس لها نشاط ضد البكتيريا (*P aeruginosa* بما في ذلك) الجرام الهوائية، إيجابية الجرام أو اللاهوائية. أرتريونام هو المونوباكتام الوحيد المتوفر في الولايات المتحدة. له تشابهات بنوية مع السيفنازيديم وطيفه سلبي الجرام مشابه لطيف السيفالوسبورينات من الجيل الثالث. وهو مستقر للعديد من البيتا لآكتاماز، مع استثناءات وبيتا لآكتاماز ذات طيف ممتد. وهو يخترق السائل النخاعي جيدًا. يُعطى أرتريونام عن طريق الوريد AmpC ملحوظة وهي بيتا لآكتاماز كل 8 ساعات بجرعة 1-2 جرام، مما يوفر مستويات مصل قصوى تبلغ 100 ميكروجرام/مل. يبلغ عمر النصف 1-2 ساعة ويطول بشكل كبير في الفشل الكلوي.

يتحمل المرضى المصابون بحساسية البنسلين عقار أرتريونام دون حدوث تفاعل. ومن الجدير بالذكر أنه بسبب تشابهه البنيوي مع عقار سيفنازيديم، فهناك احتمالية لحدوث تفاعل متبادل؛ ويجب استخدام أرتريونام بحذر في حالة وجود حساسية شديدة موثقة تجاه سيفنازيديم. تحدث طفح جلدي عرضي وارتفاع في مستويات إنزيمات أمينوترانسفيراز المصل أثناء تناول أرتريونام، ولكن السمية الشديدة نادرة. وفي المرضى الذين لديهم تاريخ من الحساسية المفرطة للبنسلين، يمكن استخدام أرتريونام لعلاج الالتهابات الخطيرة. مثل الالتهاب الرئوي والتهاب السحايا والانتان الناجم عن مسببات الأمراض سلبية الجرام الحساسة.

BETA-LACTAMASE INHIBITORS (CLAVULANIC ACID, SULBACTAM, TAZOBACTAM, AVIBACTAM, & VABORBACTAM)

إن مثبطات البيتا لآكتاماز التقليدية (حمض الكلافولانك، والسولباكتام، والتازوباكتام) تشبه جزيئات البيتا لآكتاماز (الشكل 43-7)، إلا أن تأثيرها المضاد للبكتيريا ضعيف للغاية. وهي مثبطات قوية للعديد من البيتا لآكتامازات البكتيريا، ولكن ليس كلها، ويمكنها حماية البنسلينات القابلة للتحلل المائي من التعطيل بواسطة هذه الإنزيمات. إن مثبطات البيتا لآكتاماز التقليدية هي الأكثر نشاطًا ضد البيتا مثل تلك التي، (على وجه الخصوص [TEM] البيتا لآكتامازات العناصر القابلة للنقل المشفرة بالبلازميد) لآكتامازات الفئة أ من أمبلر. تنتجها المكورات العنقودية، والمستدمية النزلية، والنسيريا البنية، والسالمونيلا، والشيجيلا، والإشريكية القولونية، والكليسييا الرئوية *P. marcescens* و *Citrobacter sp* و *Enterobacter sp* إنها ليست مثبطات جيدة لفئة سي بيتا لآكتاماز التي تنتجها والتي عادة ما تكون مشفرة كروموسوميًا وقد تكون قابلة للتحريض. ومع ذلك، فإنها تثبط بيتا لآكتاماز الكروموسومية ل *P. aeruginosa* مثبطات بيتا لآكتاماز غير بيتا لآكتاماز الجديدة أفيباكتام وفابورباكتام فعالة ضد فئة أمبلر أ وفئة أمبلر B *M. catarrhalis* و *B. fragilis* والتي يمكن أن تمنح مقاومة الكاربابينيم وقد OXA48 سي بيتا لآكتاماز. أفيباكتام له نشاط ضد بعض فئة أمبلر د بيتا لآكتاماز، مثل تم تحديدها في عزلات كليبسيلا نيومونيا شديدة المقاومة. رليباكتام هو مثبط آخر لبيتا لآكتاماز وقد تمت الموافقة على استخدامه في avibactam. تركيبة جرعة ثابتة مع إيميبينيميسيلاتين الكاربابينيم؛ ومن المتوقع أن يكون له نشاط مماثل ل

مثبطات البيتالاكتاماز.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

تتوفر مثبطات بيتالاكتاماز فقط في تركيبات ثابتة مع البنسلينات والسيفالوسبورينات المحددة. (التركيبات الثابتة المتوفرة في الولايات المتحدة مدرجة في قائمة المستحضرات المتوفرة). يعمل المثبط على توسيع طيف بيتالاكتام المرافق له بشرط أن يكون الخمول ضد كائن حي معين ناتجًا عن التدمير بواسطة بيتالاكتاماز وأن يكون المثبط نشطًا ضد بيتالاكتاماز المنتج. وبالتالي، يكون أمبيسيلين سولباكتام نشطًا ضد المكورات العنقودية الذهبية المنتجة للبيتالاكتاماز والمستدمية النزلية ولكن ليس ضد سيراتيا، التي تنتج بيتالاكتاماز لا يثبطه سولباكتام. وبالمثل، إذا كانت سلالة من الزائفة الزنجارية مقاومة للبايبراسيلين، فهي أيضًا مقاومة للبايبراسيلين. آزوباكتام لأن تازوباكتام لا يثبط البيتالاكتاماز الكروموسومي الذي تنتجه الزائفة الزنجارية.

تُستخدم تركيبات مثبطات بيتالاكتام وبيتالاكتاماز بشكل متكرر كعلاج تجريبي للعدوى الناجمة عن مجموعة واسعة من مسببات الأمراض المحتملة لدى المرضى الذين يعانون من ضعف المناعة أو الذين لا يعانون من ضعف المناعة. يتم إجراء التعديلات اللازمة لقصور الكلى بناءً على مكونات بيتالاكتام.

CARBAPENEMS

ترتبط الكربابنيمات هيكليًا بمضادات حيوية أخرى من فئة البيتا لكتام (انظر الشكل 1-43). تم ترخيص استخدام الإرتابنيم والإيميبينيم والميروينيم؛ كان الدوريبينيم مشابهًا في طيف تأثيره للإيميبينيم والميروينيم ولكنه لم يعد متاحًا في الولايات المتحدة. يتمتع الإيميبينيم، أول عقار من هذه الفئة، بطيف واسع مع نشاط جيد ضد معظم العصي سلبية الجرام، بما في ذلك الجراثيم إيجابية الجرام، والجراثيم اللاهوائية. إنه مقاوم لمعظم البيتا لكتامازات ولكن ليس الكربابنيمات السيرينية ولا بيتا لكتامازات الميتالو. إن المكورات المعوية البرازية، وسلالات المكورات العنقودية المقاومة للميثيسيلين، وكلوستريديديز ديفيسيل، وبوركهولديا سياسيا وستينوتروفوموناس مالتوفيليا مقاومة. يتم تعطيل الإيميبينيم بواسطة ديهيدروبوتيديز في الأنابيب الكلوية. وبالتالي، يتم إعطاؤه مع مثبط ديهيدروبوتيداز الكلوي، سيلاستاتين، للاستخدام السريري. إن دوريبينيم وميروينيم يشبهان إيميبينيم ولكن لديهما نشاط أكبر قليلاً ضد الجراثيم الهوائية سلبية الجرام ونشاط أقل قليلاً ضد الجراثيم إيجابية الجرام. لا تتحلل بشكل كبير بواسطة ديهيدروبوتيداز الكلوي ولا تتطلب مثبطًا. على الرغم من نشاطها واسع النطاق، يمكن أن تتحلل الكربابنيمات بواسطة الكائنات الحية شديدة ونتيجة CRE المقاومة، مثل مسببات الأمراض سلبية الجرام المنتجة للكربابنيم، وغالبًا ما تكون إنترأكترالز المقاومة للكربابنيم، أو لذلك، تم تطوير منتجات مركبة جديدة. أول من حصل على موافقة إدارة الغذاء والدواء كان ميروينيمفايورباكتام، والذي يمكنه

استعادة نشاط ميروبيينيم ضد بعض منتجي بيتا لاكتاماز. كما يحتفظ مزيج الجرعة الثابتة من إيميبيينيم وريليباكتام بالنشاط ضد هذه P الكائنات الحية شديدة المقاومة للأدوية. على عكس الكاربابينيمات الأخرى، لا يمتلك الإرتابيينيم نشاطًا ملحوظًا ضد أنواع *aeruginosa* و *Acinetobacter* الكلى.

تتغلغل الكاربابينيمات في أنسجة الجسم وسوائله بشكل جيد، بما في ذلك السائل النخاعي لجميع الأدوية باستثناء الإرتابيينيم؛ والبيانات محدودة فيما يتعلق بنفاذ الميروبيينيم فابورباكتام إلى الجهاز العصبي المركزي. يتم تصفية جميع الكاربابينيمات عن طريق الكلى، ويجب تقليل الجرعة في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي. الجرعة المعتادة من الإيميبيينيم هي 05-025 جرام تعطى عن طريق الوريد كل 6-8 ساعات (نصف العمر ساعة واحدة). الجرعة المعتادة للبالغين من الميروبيينيم هي 05-1 جرام تعطى عن طريق الوريد كل 8 ساعات؛ وعند دمجها مع الفابورباكتام، تكون الجرعة المعتادة 4 جرام (2 جرام من الميروبيينيم و 2 جرام من الفابورباكتام) تُعطى على شكل تسريب لمدة 3 ساعات كل 8 ساعات. الجرعة المعتادة للبالغين من الدوربيينيم هي 05 جرام تُعطى على شكل تسريب لمدة ساعة أو 4 ساعات كل 8 ساعات. يتمتع عقار إيرتابينيم بأطول عمر نصفي (4 ساعات) ويتم إعطاؤه بجرعة يومية مقدارها 1 جرام عن طريق الوريد أو العضل. يسبب عقار إيرتابينيم عن طريق الحقن العضلي تهيجًا، ويمكن خلط العقار مع 1% من الليدوكاين لإعطائه بهذه الطريقة.

يُستطبّق الكاربابينيم لعلاج العدوى التي تسببها كائنات حساسة مقاومة للأدوية الأخرى المتاحة، مثل البكتيريا الزنجارية، وعلاج العدوى الهوائية واللاهوائية المختلطة. وتتمتع الكاربابينيمات بفاعلية ضد العديد من سلالات المكورات الرئوية غير الحساسة للبنسلين. وتتمتع الكاربابينيمات بفاعلية عالية في علاج عدوى الإنتروباكترا لأنها تقاوم التدمير بواسطة البيتا لاكتاماز التي تنتجها هذه الكائنات. وتشير الخبرة السريرية والبيانات إلى أن الكاربابينيمات هي أيضًا العلاج المفضل للعدوى الخطيرة التي تسببها البكتيريا سالبة الجرام المنتجة للبيتا لاكتاماز واسع الطيف. ولا يتمتع الإرتابيينيم بفاعلية كافية ضد البكتيريا الزنجارية ولا ينبغي استخدامه لعلاج العدوى التي تسببها هذه الكائنات. وقد يكون الإيميبيينيم أو الميروبيينيم أو الدوربيينيم، مع أو بدون أمينوغليكوزيد، علاجًا فعالًا للمرضى الذين يعانون من نقص العدلات المصحوب بالحمى.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا للكاربابينيمات - والتي تميل إلى أن تكون أكثر شيوعًا مع الإيميبيينيم - هي الغثيان والقيء والإسهال والطفح الجلدي وردود الفعل في مواقع الحقن. قد تؤدي المستويات المفرطة من الإيميبيينيم في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي إلى نوبات صرع. من غير المرجح أن يسبب الميروبيينيم والإرتابيينيم نوبات صرع مقارنة بالإيميبيينيم. قد يكون المرضى الذين يعانون من % حساسية البنسلينات لديهم حساسية من الكاربابينيمات، ولكن يُعتقد أن معدل التفاعل المتبادل أقل من 1

يعد تيبيبيينيم بيفوكسيل هيدروبروميد أحد الكاربابينيمات المتاحة عن طريق الفم والتي تخضع للدراسة في التجارب السريرية. وإذا تمت الموافقة عليه في الولايات المتحدة، فسوف يكون الخيار الفموي الأول في فئة الكاربابينيمات. ونظرًا لطيفها الواسع من الجرام سالب، فمن المرجح أن تلعب دورًا في علاج التهابات المسالك البولية التي تسببها الكائنات الحية المقاومة للمضادات الحيوية الفموية الأخرى. وقد يكون مفيدًا أيضًا في علاج الالتهابات الناتجة عن الشيغيلا المقاومة للأدوية والسالمونيلا التيفية.

GLYCOPEPTIDE ANTIBIOTICS

فانكوميسين

الفانكوميسين هو مضاد حيوي معزول من البكتيريا المعروفة الآن باسم أميكولاتوبسيس أورينتاليس. وهو فعال بشكل أساسي ضد البكتيريا إيجابية الجرام بسبب وزنه الجزيئي الكبير وعدم قدرته على اختراق أغشية الخلايا سلبية الجرام. المنتج الوريدي قابل للذوبان في الماء ومستقر لمدة 14 يومًا في التلاجة بعد إعادة تكوينه

آليات العمل وأساس المقاومة

من خماسي الببتيدوغلليكان الناشئ DAaDAa يثبط الفانكوميسين تخليق جدار الخلية من خلال الارتباط بقوة بالطرف (الشكل 43-8). وهذا يثبط الترانسجليليكوزيلاز، مما يمنع المزيد من استطالة الببتيدوغلليكان والترابط المتبادل. وبالتالي يضعف الببتيدوغلليكان، وتصبح الخلية عرضة للتحلل. كما يتلف غشاء الخلية، مما يساهم في التأثير المضاد للبكتيريا

الشكل 43-8

حمض النيسيتيل ميوراميك؛ M، مخطط لجدار خلية بكتيرية وتخليق طبيعي لببتيدوغلليكان جدار الخلية عن طريق النقل الببتيدي؛ لببتيد الأحماض DAlanine (DAa DAa) ناسيتيل جلوكوزامين. يرتبط الفانكوميسين بالطرف G، أو NAcGlc جلوكوز؛ Gic، الأمينية، مما يمنع الارتباط المتبادل لجدار الخلية

في كتلة بناء الببتيدوغلليكان حيث يتم DAaDAa إن مقاومة الفانكوميسين في المكورات المعوية ترجع إلى تعديل موقع ارتباط الطرفي بدلاكتات. ويؤدي هذا إلى فقدان الرابطة الهيدروجينية الحرجة التي تسهل الارتباط عالي الألفة للفانكوميسين DAa استبدال (MIC) بهدفه وفقدان النشاط. توجد هذه الآلية أيضًا في سلالات نادرة من المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للفانكوميسين والتي اكتسبت عوامل مقاومة المكورات المعوية. الآلية الأساسية لانخفاض حساسية الفانكوميسين في سلالات، ≥ 16 mcg/mL للفانكوميسين غير معروفة تمامًا. ومع ذلك، فإن هذه السلالات (MIC = 4–8 mcg/mL) المكورات العنقودية الذهبية المتوسطة والتي تعمل كمواقع DAaDAa قد غيرت عملية التمثيل الغذائي لجدار الخلية مما يؤدي إلى جدار خلية سميك مع زيادة أعداد بقايا ربط نهائية للفانكوميسين. يتم حجز الفانكوميسين داخل جدار الخلية بواسطة هذه الأهداف الزائفة وقد لا يكون قادرًا على الوصول إلى موقع عمله

النشاط المضاد للبكتيريا

الفانكوميسين قاتل للبكتيريا إيجابية الجرام بتركيزات تتراوح بين 05-10 ميكروجرام/مل. يتم قتل معظم المكورات العنقودية المسببة للأمراض، بما في ذلك تلك التي تنتج بيتا لكتاماز وتلك المقاومة للنافسيلين والميثيسيلين، بتركيز 2 ميكروجرام/مل أو أقل. يقتل الفانكوميسين المكورات العنقودية ببطء نسبيًا فقط إذا كانت الخلايا تنقسم بنشاط؛ المعدل أقل من معدل البنسلين سواء في

Enterococcus المختبر أو في الجسم الحي. الفانكوميسين متأزر في المختبر مع الجنتاميسين والستريptomيسين ضد سلالات التي لا تظهر مستويات عالية من مقاومة الأمينوغليكوزيد. الفانكوميسين فعال ضد العديد من Enterococcus faecalis و Enterococcus faecium C difficile. من اللاهوائيات إيجابية الجرام بما في ذلك

حركية الدواء

يتم امتصاص الفانكوميسين بشكل ضعيف من القناة المعوية ويتم إعطاؤه عن طريق الفم فقط لعلاج التهاب القولون الناجم عن كلوستريديوم ديفيسيل. يجب إعطاء الجرعات الوريدية عن طريق الوريد. ينتج التسريب الوريدي لمدة ساعة واحدة من 1 جرام مستويات دموية تتراوح من 15 إلى 30 ميكروجرام / مل لمدة 1 إلى 2 ساعة. يتم توزيع الدواء على نطاق واسع في الجسم، بما في ذلك الأنسجة الدهنية. يتم تحقيق مستويات السائل النخاعي من 7 إلى 30% من تركيزات المصل المتزامنة إذا كان هناك التهاب سحائي. يتم إفراز تسعين بالمائة من الدواء عن طريق الترشيح الكبلي. في وجود قصور كلوي، قد يحدث تراكم ملحوظ (الجدول 3-43). في المرضى الذين يعانون من نقص وظائف الكلى، يبلغ عمر النصف للفانكوميسين 6-10 أيام. تتم إزالة كمية كبيرة من الفانكوميسين أثناء عملية غسيل الكلى القياسية باستخدام غشاء عالي التدفق. تقليدياً، استخدم الأطباء والمؤسسات مراقبة الأدوية العلاجية من أثناء عملية غسيل الكلى القياسية باستخدام غشاء عالي التدفق. ومع ذلك، كان الهدف الحركي الدوائي المرتبط بالفعالية السريرية هو نسبة $AUC:MIC \geq 400$ mg/L. خلال مراقبة مستويات القاع. ومع ذلك، كان الهدف الحركي الدوائي المرتبط بالفعالية السريرية هو نسبة كان من الصعب قياس ذلك في الممارسة السريرية؛ ومع ذلك، أصبحت المزيد من الأدوات مثل الآلات الحاسبة عبر الإنترنت أو برامج قد تكون مفضلة لتحسين الوقت عند الأهداف المناسبة مع تقليل AUC الحرائك الدوائية متاحة. تشير الإرشادات إلى أن مراقبة احتمالية الإصابة بالسمية الكلوية (انظر الجدول 433)

الجدول 3-43

المبادئ التوجيهية لجرعات المضادات الحيوية المثبطة لجدار الخلية الأخرى المستخدمة عادة

Antibiotic (Route of Administration)	Adult Dose	Pediatric Dose ¹	Neonatal Dose ²	Adjusted Dose as a Percentage of Normal Dose for Renal Failure Based on Creatinine Clearance (Cl _{cr})	
				Cl _{cr} Approx 50 mL/min	Cl _{cr} Approx 10 mL/min
Glycopeptides					
Vancomycin (IV) ⁶¹	30–60 mg/kg/d in 2–3 doses	40–60 mg/kg/d in 3 or 4 doses	15 mg/kg load, then 20–30 mg/kg/d in 2 doses	40%	10%
Telavancin (IV)	10 mg/kg daily			75%	50%
Dalbavancin (IV)	1500 mg × 1	18–22.5 mg/kg × 1	22.5 mg/kg × 1	None >30 mL/min	75%
Oritavancin (IV)	1200 mg × 1			None >30 mL/min	Not studied
Lipopeptides (IV)					
Daptomycin	4–6 mg/kg IV daily ⁶²	4–10 mg/kg daily		None >30 mL/min	50%

⁶¹ Dose varies based on achievement of pharmacokinetic targets, such as trough concentration or AUC:MIC ratio.

⁶² Doses used in clinical practice are often higher; typically 8–10 mg/kg daily, sometimes as high as 12 mg/kg daily.

لا ينبغي أن تتجاوز الجرعة الإجمالية جرعة البالغين 1.

الجرعة الموضحة هي خلال الأسبوع الأول من الحياة. يجب زيادة الجرعة اليومية بنحو 33-50% بعد الأسبوع الأول من الحياة 2
يجب استخدام نطاق الجرعة الأقل للأطفال حديثي الولادة الذين يقل وزنهم عن 2 كجم. بعد الشهر الأول من الحياة، يمكن
استخدام جرعات الأطفال

بالنسبة لتصفية الكرياتينين، يتم تقليل الجرعة وفقًا لذلك في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي. بالنسبة للمرضى الذين يتلقون
غسيل الكلى، فإن نظام الجرعات الشائع هو جرعة تحميل 1 جرام تليها 500 مجم بعد كل جلسة غسيل كلوي، ولكن قد يتم تعديل
ذلك بناءً على تركيزات الحضيض في المصل

يُستخدم الفانكوميسين عن طريق الفم، بجرعة 05-0125 جرام كل 6 ساعات، لعلاج التهاب القولون الناجم عن بكتيريا كلوستريديوم
ديفيسيل، لكن الإرشادات الحديثة تعبر عن تفضيل استخدام فيداكسومييسين بسبب انخفاض معدلات الانتكاس

تحدث تفاعلات عكسية مع إعطاء الفانكوميسين عن طريق الحقن بشكل متكرر إلى حد ما. معظم التفاعلات طفيفة نسبيًا وقابلة
للعكس. يسبب الفانكوميسين تهيجًا للأنسجة، مما يؤدي إلى التهاب الوريد في موقع الحقن. قد تحدث قشعريرة وحمى. نادرًا ما
تحدث تسممات الأذن، لكن لا يزال من الممكن مواجهة تسمم الكلى بانتظام مع المستحضرات الحالية، وخاصة مع مستويات
الحضيض العالية. يؤدي إعطاء دواء آخر سام للأذن أو الكلى، مثل الأمينوغليكوزيد، إلى زيادة خطر هذه التسممات. يمكن تقليل
تسمم الأذن عن طريق الحفاظ على تركيزات المصل القصوى أقل من 60 ميكروجرام / مل. من بين التفاعلات الأكثر شيوعًا الاحمرار

Clinical Uses

Important indications for parenteral **vancomycin** are bloodstream infections and endocarditis caused by methicillin-resistant staphylococci. However, **vancomycin** is not as effective as an antistaphylococcal penicillin for treatment of serious infections such as endocarditis caused by methicillinsusceptible strains. **Vancomycin** in combination with **gentamicin** is an alternative regimen for treatment of enterococcal endocarditis in a patient with serious penicillin allergy. **Vancomycin** (in combination with **cefotaxime**, **ceftriaxone**, or **rifampin**) is also recommended for treatment of meningitis suspected or known to be caused by a penicillin-resistant strain of pneumococcus. The recommended dosage in a patient with normal renal function is 30–60 mg/kg/d in two or three divided doses. The traditional dosing regimen in adults with normal renal function is 1 g every 12 hours (~30 mg/kg/d); however, this dose typically will not achieve the trough concentrations or AUC:MIC ratio recommended for serious infections. For serious infections (see below), a starting dose of 45–60 mg/kg/d should be given with titration of the dose to achieve trough levels of 15–20 mcg/mL or AUC:MIC ratio of 400–600 mcg*h/mL. The dosage in children is 40–60 mg/kg/d in three or four divided doses. Clearance of **vancomycin** is directly proportional

المرتبط بالتسريب الناجم عن إطلاق الهيستامين. يمكن منعه إلى حد كبير عن طريق إطالة فترة التسريب إلى 1-2 ساعة (يفضل) أو المعالجة المسبقة بمضاد الهيستامين مثل ديفينهيدرامين

TEICOPLANIN

تيكوبلانين هو مضاد حيوي غليكوببتيدي يشبه إلى حد كبير الفانكوميسين من حيث آلية العمل وطيف التأثير المضاد للبكتيريا. وعلى عكس الفانكوميسين، يمكن إعطاؤه عن طريق العضل وكذلك عن طريق الوريد. يتمتع تيكوبلانين بنصف عمر طويل (45-70 ساعة)، مما يسمح بإعطائه مرة واحدة يوميًا. هذا الدواء متوفر في أوروبا ولكن لم تتم الموافقة على استخدامه في الولايات المتحدة

تيلافانسين

يعتبر التيلافانسين من الببتيدات الليبوغليكوببتيدية شبه الاصطناعية المشتقة من الفانكوميسين. يتميز التيلافانسين بنشاطه ضد البكتيريا إيجابية الجرام وله نشاط في المختبر ضد العديد من السلالات ذات الحساسية المنخفضة للفانكوميسين. يتميز التيلافانسين من DALaDALa بالتين للعمل. مثل الفانكوميسين، يثبط التيلافانسين تخليق جدار الخلية عن طريق الارتباط بالطرف الببتيدوغليكان في جدار الخلية النامية. بالإضافة إلى ذلك، فإنه يزيد من نفاذية الغشاء ويعطل إمكانات غشاء الخلية البكتيرية. يبلغ عمر النصف للتلافانسين حوالي 8 ساعات، مما يدعم الجرعة الوريدية مرة واحدة يوميًا. تمت الموافقة على الدواء لعلاج التهابات الجلد والأنسجة الرخوة المعقدة والالتهاب الرئوي المكتسب من المستشفى بجرعة 10 مجم / كجم عن طريق الوريد يوميًا. على عكس علاج الفانكوميسين، لا يلزم مراقبة مستويات التيلافانسين في المصل. في التجارب السريرية، ارتبط التيلافانسين بسمية كلوية كبيرة وقلق بشأن زيادة الوفيات المرتبطة بضعف الكلى، مما أدى إلى تحذيرات مربعة. من المحتمل أن يكون مسبباً للتشوهات الخلقية، لذلك يجب تجنب إعطائه للنساء الحوامل

دالبافانسين وأوريتافانسين

يعد كل من دالبافانسين وأوريتافانسين من الببتيدات الليبوغليكوببتيدية شبه الاصطناعية المشتقة من التيكوبلانين. يعمل دالبافانسين وأوريتافانسين على تثبيط تخليق جدار الخلية من خلال نفس آلية عمل الفانكوميسين والتيكوبلانين؛ ويعمل الأوريتافانسين من خلال آليات إضافية، بما في ذلك تعطيل نفاذية غشاء الخلية وتثبيط تخليق الحمض النووي الريبي. وبالمقارنة مع الفانكوميسين، يتمتع كلا أقل ضد العديد من البكتيريا إيجابية الجرام بما في ذلك المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين MIC العاملين بقيم يتمتع الأوريتافانسين (VRE) والفانكوميسين. لا يعمل دالبافانسين ضد معظم سلالات المكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين بنشاط في المختبر ضد المكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين، لكن فائدته السريرية في علاج عدوى المكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين لا تزال غير واضحة. يتمتع كلا العاملين بنصف عمر طويل للغاية يتجاوز 10 أيام، مما يسمح بإعطائهما عن طريق الوريد مرة واحدة في الأسبوع. تمت الموافقة على دالبافانسين وأوريتافانسين لعلاج التهابات الجلد والأنسجة الرخوة. تدعم البيانات السريرية المحدودة استخدام دالبافانسين لعلاج التهابات مجرى الدم غير المعقدة المرتبطة بالقسطرة، على الرغم من عدم اعتماده من قبل إدارة الغذاء والدواء لهذا الغرض. تمت الموافقة على دالبافانسين في الأصل كجرعتين، مرة واحدة أسبوعيًا عن طريق الوريد

ولكن أظهرت دراسة لاحقة من المرحلة الثالثة قارنت بين نظام الجرعتين، (مجم في اليوم الأول و500 مجم في اليوم الثامن 1000) مع جرعة وريدية واحدة 1500 مجم أن نظام الجرعة الواحدة ليس أقل شأناً. سمحت نتائج هذه الدراسة بتحديث التصنيف، مما جعل كل من دالبافانسين وأوريتافانسين مناسبين لعلاجات الجرعة الواحدة لالتهابات الجلد والأنسجة الرخوة المعقدة. تمت دراسة دالبافانسين لعلاج التهاب العظم والنقي، بما في ذلك تجربة تلقى فيها المرضى جرعتين وريديتين أسبوعيتين من 1500 مجم وحقنوا معدل شفاء بنسبة 97٪. الفرق العملي بين العقارين هو وقت التسريب: يمكن إعطاء دالبافانسين على مدار 30 دقيقة، بينما يجب إعطاء أوريتافانسين على مدار 3 ساعات. ولا يتطلب أي منهما تعديل الجرعة في حالات ضعف وظائف الكلى أو الكبد الخفيف إلى المتوسط، ولا يمكن إزالة أي منهما عن طريق غسيل الكلى.

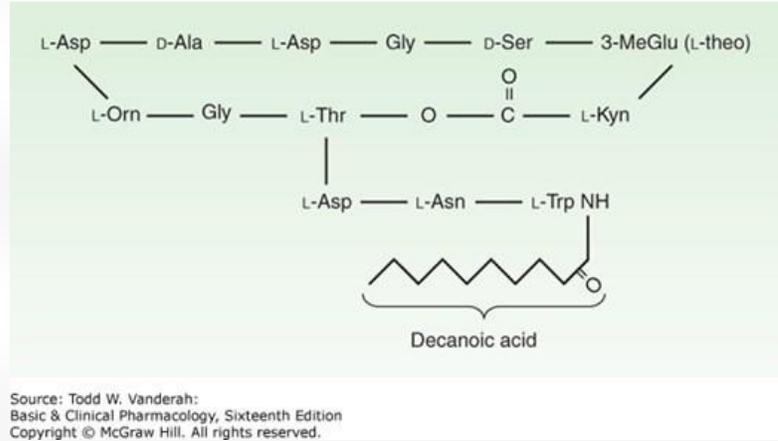
OTHER CELL WALL- OR MEMBRANE-ACTIVE AGENTS

دابتوميسين

(الشكل 9-43). طيف *Streptomyces roseosporus* دابتوميسين هو منتج جديد من منتجات تخمير الببتيد الدهني الحلقي ل نشاطه مشابه لطيف نشاط الفانكوميسين باستثناء أنه قد يكون نشطاً ضد سلالات مقاومة للفانكوميسين من المكورات المعوية والمكورات العنقودية الذهبية. في المختبر، يكون نشاطه القاتل للجراثيم أسرع من الفانكوميسين. الآلية الدقيقة للعمل غير مفهومة تمامًا، ولكن من المعروف أنه يرتبط بغشاء الخلية عن طريق إدخال ذيله الدهني المعتمد على الكالسيوم. يؤدي هذا إلى استقطاب غشاء الخلية مع تدفق البوتاسيوم وموت الخلايا السريع (الشكل 10-43). يتم تصفية دابتوميسين عن طريق الكلى. الجرعات المعتمدة هي 4 مجم / كجم / جرعة لعلاج التهابات الجلد والأنسجة الرخوة و 6 مجم / كجم / جرعة لعلاج بكتيريا الدم والتهاب الشغاف مرة واحدة يوميًا للمرضى الذين لديهم وظائف كلوية طبيعية وكل يومين في المرضى الذين يعانون من تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل / دقيقة. بالنسبة للعدوى الخطيرة، يوصي العديد من الخبراء باستخدام 8-10 ملغ / كجم / جرعة. ويبدو أن هذه الجرعات الأعلى آمنة وجيدة التحمل، على الرغم من عدم وجود أدلة تدعم زيادة الفعالية. وفي التجارب السريرية، لم يكن دابتوميسين أقل فعالية من الفانكوميسين. ويمكن أن يسبب اعتلال عضلي، ويجب مراقبة مستويات فوسفوكيناز الكرياتينين أسبوعيًا. يعمل الفاعل رئويًا بالسطح الرئوي على مقاومة دابتوميسين، ولا ينبغي استخدامه لعلاج الالتهاب الرئوي. يمكن أن يسبب دابتوميسين أيضًا التهابًا تحسسيًا في المرضى الذين يتلقون علاجًا مطولاً (> 2 أسابيع). تم الإبلاغ عن فشل العلاج بالاقتران مع زيادة الحد الأدنى المثبت مع مضاد للدابتوميسين أثناء العلاج. غالبًا ما يكون دابتوميسين بديلاً فعالاً للفانكوميسين، وأحياناً كعلاج وحيد، أو قد يتم دمجه بكتيري ثانياً، مثل بيتا لاكتام.

الشكل 9-43

بنية الدابتوميسين. (كين، تريبتوفان منزوع الأمين)



الشكل 10-43

آلية عمل دابتومييسين المقترحة. يرتبط دابتومييسين أولاً بالغشاء السيتوبلازمي (الخطوة 1) ثم يشكل معقدات بطريقة تعتمد على الكالسيوم (الخطوات 2 و3). يتسبب تكوين المعقدات في فقدان سريع للبتواسيوم الخلوي، ربما عن طريق تكوين المسام واستقطاب الغشاء. يتبع ذلك توقف تخليق الحمض النووي والبروتين مما يؤدي إلى موت الخلية. لا يحدث تحلل الخلايا.

فوسفومييسين

فوسفومييسين تروميتامول، وهو ملح مستقر من فوسفومييسين (فوسفونومييسين)، يثبط مرحلة مبكرة جداً من تخليق جدار الخلية البكتيرية. وهو نظير للفوسفواينول بيروفات، ولا يرتبط هيكلياً بأي عامل مضاد للميكروبات آخر. وهو يثبط إنزيم إينول بيروفات ترانسفيراز السيتوبلازمي عن طريق الارتباط التساهمي ببقايا السيستين في الموقع النشط ومنع إضافة الفوسفواينول بيروفات إلى وهو مقدمة لحمض UDPNacetylmuramic، هذا التفاعل هو الخطوة الأولى في تكوين حمض UDPNacetylglucosamine. والذي يوجد فقط في جدران الخلايا البكتيرية. يتم نقل الدواء إلى الخلية البكتيرية عن طريق أنظمة نقل Nacetylmuramic، الجلسرين الفوسفات أو الجلوكوز 6 فوسفات. تحدث المقاومة بسبب النقل غير الكافي للدواء إلى الخلية.

الفوسفومييسين فعال ضد كل من الكائنات الحية إيجابية الجرام وسلبية الجرام عند تركيزات ≤ 125 ميكروجرام/مل. يجب إجراء اختبارات الحساسية في وسط نمو مضاف إليه جلوكوز 6 فوسفات لتقليل المؤشرات الإيجابية الكاذبة للمقاومة. يحدث التأثر في المختبر عندما يتم دمج الفوسفومييسين مع المضادات الحيوية بيتا لاكتام أو الأمينوغليكوزيدات أو الفلوروكينولون.

يتوفر فوسفومييسين تروميتامول في كل من الصيغ الفموية والحقنوية. حالياً، تمت الموافقة على المستحضر الفموي فقط للاستخدام في الولايات المتحدة. يبلغ التوافر البيولوجي الفموي حوالي 40%. تبلغ تركيزات الذروة في المصل 10 ميكروجرام/مل و30

ميكروجرام/مل بعد جرعة فموية 2 جرام أو 4 جرام على التوالي. يبلغ عمر النصف حوالي 4 ساعات. يتم إفراز الدواء النشط عن طريق الكلى، مع تركيزات في البول تتجاوز الحد الأدنى المثبط لمعظم مسببات الأمراض في المسالك البولية.

تمت الموافقة على استخدام الفوسفومييسين كجرعة واحدة 3 جرام لعلاج التهابات المسالك البولية السفلية غير المعقدة لدى النساء. تشير البيانات المحدودة في تقارير الحالات إلى فعاليته لدى الذكور المصابين بالتهاب المسالك البولية والتهاب البروستاتا؛ في هذه الحالات، تم إعطاء جرعة 3 جرام كل 3 أيام لمدة 9 أيام عند علاج التهاب المسالك البولية أو يومًا لعلاج التهاب البروستاتا. هناك نقص في البيانات التي تدعم استخدام الفوسفومييسين عن طريق الفم لعلاج التهاب الحويضة 21 والكلية. يبدو أن الدواء آمن للاستخدام أثناء الحمل.

باسيتراسين

الباسيتراسين هو مزيج من الببتيدات الحلقية تم الحصول عليه لأول مرة من سلالة تريسي من العصيات الرقيقة في عام 1943. وهو فعال ضد الكائنات الحية الدقيقة إيجابية الجرام. يثبط الباسيتراسين تكوين جدار الخلية عن طريق التدخل في إزالة الفسفرة أثناء دورة الناقل الدهني الذي ينقل وحدات الببتيدوغليكان إلى جدار الخلية النامية. لا توجد مقاومة متبادلة بين الباسيتراسين والأدوية المضادة للميكروبات الأخرى.

يعد الباسيتراسين ساقًا للكلية بدرجة كبيرة عند تناوله عن طريق الجهاز، ولا يُستخدم إلا موضعيًا (الفصل 61). يمتص الباسيتراسين بشكل ضعيف، ويؤدي الاستخدام الموضعي إلى نشاط مضاد للبكتيريا موضعيًا. يستخدم الباسيتراسين، 500 وحدة/جم في قاعدة مرهم (غالبًا ما يتم دمجها مع بوليميكسين أو نيومايسين)، لعلاج الالتهابات الناتجة عن النباتات البكتيرية المختلطة في الآفات السطحية للجلد أو على الأغشية المخاطية. يرتبط الباسيتراسين عادةً بفرط الحساسية ولا ينبغي وضعه على الجروح لغرض منع العدوى.

سيكلوسيرين

وهو قابل للذوبان في الماء وغير مستقر للغاية عند درجة *Streptomyces orchidaceous* السيكلوسيرين هو مضاد حيوي تنتجه الحموضة الحمضية. يثبط السيكلوسيرين العديد من الكائنات الحية إيجابية الجرام وسلبية الجرام، ولكنه يستخدم بشكل حصري تقريبًا لعلاج السل الناجم عن سلالات من المتفطرة السلية المقاومة للعوامل الأولية (انظر الفصل 47). السيكلوسيرين هو نظير بنيوي للدالانين ويمنع دمج الدالانين في خماسي الببتيد الببتيدوغليكان عن طريق تثبيط ألانين راسيماز، الذي يحول اللالانين إلى دالانين، ودالانيل دالانين ليجاز. بعد تناول 025 جرام من السيكلوسيرين، تصل مستويات الدم إلى 20-30 ميكروجرام/مل - وهو ما يكفي لتثبيط العديد من سلالات المتفطرة والبكتيريا سلبية الجرام. يتم توزيع الدواء على نطاق واسع في الأنسجة. يتم إفراز معظم الدواء في شكل نشط في البول. الجرعة لعلاج مرض السل هي 05 إلى 1 جرام/اليوم مقسمة على جرعتين أو ثلاث جرعات.

يسبب السيكلوسيرين سمية خطيرة مرتبطة بالجرعة في الجهاز العصبي المركزي مع الصداع والرعشة والدهان الحاد والتشنجات. إذا تم الحفاظ على الجرعات الفموية أقل من 075 جرام / يوم، فيمكن عادة تجنب مثل هذه التأثيرات.

TJ et al: Pharmacy benefit manager reform. Lessons from Ohio. JAMA 2019;322:299.[PubMed: 31219507]

orge G, Hagenlocker Brian: E-Prescribing, AMA Journal of Ethics, June, 2006.

رامبالدي أ وآخرون: شوك الحليب لعلاج أمراض الكبد الناجمة عن الكحول و/أو فيروس التهاب الكبد ب أو ج. قاعدة بيانات كوكرين
Syst Rev 20074:CD003620.

PENICILLINS

<ul style="list-style-type: none"> • Penicillin G 	Prevents bacterial cell wall synthesis by binding to and inhibiting cell wall transpeptidases	Rapid bactericidal activity against susceptible bacteria	Streptococcal infections, meningococcal infections, neurosyphilis	IV administration • rapid renal clearance (half-life 30 min, so requires dosing every 4 h) • Toxicity: Immediate hypersensitivity, rash, seizures
--	---	--	---	---

- Penicillin V: Oral, low systemic levels limit widespread use

- Benzathine penicillin, procaine penicillin: Intramuscular, long-acting formulations

- Nafcillin, oxacillin: Intravenous, added stability to staphylococcal β -lactamase, biliary clearance

- Ampicillin, amoxicillin, piperacillin: Greater activity versus gram-negative bacteria; addition of β -lactamase inhibitor restores activity against many lactamase-producing bacteria

CEPHALOSPORINS

<ul style="list-style-type: none"> • Cefazolin 	Prevents bacterial cell wall synthesis by binding to and inhibiting cell wall transpeptidases	Rapid bactericidal activity against susceptible bacteria	Skin and soft tissue infections, urinary tract infections, surgical prophylaxis	IV administration • renal clearance (half-life 1.5 h) • given every 8 h • poor penetration into the central nervous system (CNS) • Toxicity: Rash, drug fever
---	---	--	---	---

- Cephalexin: Oral, first-generation drug used for treating skin and soft tissue infections and urinary tract infections

- Cefuroxime: Oral and intravenous, second-generation drug, improved activity versus pneumococcus and Haemophilus influenzae

- **Cefotetan, cefoxitin:** Intravenous, second-generation drugs, activity versus *Bacteroides fragilis* allows for use in abdominal/pelvic infections

- **Ceftriaxone:** Intravenous, third-generation drug, mixed clearance with long half-life (6 hours), good CNS penetration, many uses including pneumonia, meningitis, pyelonephritis, and gonorrhea

- **Cefotaxime:** Intravenous, third-generation, similar to **ceftriaxone**; however, clearance is renal and half-life is 1 hour

- **Ceftazidime:** Intravenous, third-generation drug, poor gram-positive activity, good activity versus *Pseudomonas aeruginosa*

- **Cefepime:** Intravenous, fourth-generation drug, broad activity with improved stability to chromosomal β -lactamases

- **Ceftaroline:** Intravenous, active against methicillin-resistant staphylococci, broad gram-negative activity not including *Pseudomonas aeruginosa*

- **Ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam:** Intravenous, cephalosporin- β -lactamase inhibitor combination drugs, broad activity with improved stability to chromosomal β -lactamase and some extended-spectrum β -lactamases

CARBAPENEMS

- **Imipenem-cilastatin**

Prevents bacterial cell wall synthesis by binding to and

Rapid bactericidal activity against susceptible

Serious infections such as pneumonia and sepsis

IV administration • renal clearance (half-life 1 h), dosed every 6–8 h, cilastatin added to prevent hydrolysis by renal dehydropeptidase

- Toxicity: Seizures especially in renal

باراسرامبوريا س، مورفي س: اتجاهات الإنفاق على الوصفات الطبية، 2016-2021، واشنطن العاصمة، مكتب مساعد الوزير
للتخطيط والتقييم، وزارة الصحة والخدمات الإنسانية الأمريكية، سبتمبر 2022
RabanaRuiz Y et al: استخدام الإنزيم المساعد Q10؛ 10 (بازل) 2021؛ 10 Q10 استخدام الإنزيم المساعد:
755. [PubMed: 34068578]

	inhibiting cell wall transpeptidases	bacteria		failure or with high doses (>2 g/d)
<ul style="list-style-type: none"> • Meropenem, meropenem-vaborbactam: Intravenous, similar activity to imipenem; stable to renal dehydropeptidase, lower incidence of seizures 				
<ul style="list-style-type: none"> • Ertapenem: Intravenous, longer half-life allows for once-daily dosing, lacks activity versus <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Acinetobacter</i> 				
MONOBACTAMS				
<ul style="list-style-type: none"> • Aztreonam 	Prevents bacterial cell wall synthesis by binding to and inhibiting cell wall transpeptidases	Rapid bactericidal activity against susceptible bacteria	Infections caused by aerobic, gram-negative bacteria in patients with immediate hypersensitivity to penicillins	IV administration • renal clearance half-life 1.5 h • dosed every 8 h • Toxicity: No cross-allergenicity with penicillins
GLYCOPEPTIDE				
<ul style="list-style-type: none"> • Vancomycin 	Inhibits cell wall synthesis by binding to the dAla-d-Ala terminus of nascent peptidoglycan	Bactericidal activity against susceptible bacteria, slower kill than -lactam antibiotics	Infections caused by gram-positive bacteria including sepsis, endocarditis, and meningitis • <i>C difficile</i> colitis (oral formulation)	Oral, IV administration • renal clearance (half-life 6 h) • starting dose of 30 mg/kg/d in two or three divided doses in patients with normal renal function • trough concentrations of 10–15 mcg/mL sufficient for most infections • Toxicity: “Red man” syndrome • nephrotoxicity
<ul style="list-style-type: none"> • Teicoplanin: Intravenous, similar to vancomycin except that long half-life (45–70 h) permits once-daily dosing 				
<ul style="list-style-type: none"> • Dalbavancin: Intravenous, very long half-life (>10 days) permits once-weekly dosing 				
<ul style="list-style-type: none"> • Oritavancin: Intravenous, very long half-life (>10 days) permits once-weekly dosing 				
<ul style="list-style-type: none"> • Telavancin: Intravenous, once-daily dosing 				

		LIPOPEPTIDE				
	<ul style="list-style-type: none"> • Daptomycin 	Binds to cell membrane, causing depolarization and rapid cell death	Bactericidal activity against susceptible bacteria • more rapidly bactericidal than vancomycin	Infections caused by gram-positive bacteria including sepsis and endocarditis	IV administration • renal clearance (half-life 8 h) • dosed once daily • inactivated by pulmonary surfactant so cannot be used to treat pneumonia • Toxicity: Myopathy • monitoring of weekly creatine phosphokinase levels recommended	



GENERIC NAME	AVAILABLE AS
PENICILLINS	
Amoxicillin	Generic, Amoxil, others
Amoxicillin/potassium clavulanate*	Generic, Augmentin
Ampicillin	Generic
Ampicillin/sulbactam sodium†	Generic, Unasyn
Dicloxacillin	Generic, Dynapen
Nafcillin	Generic, Nallpen
Oxacillin	Generic, Bactocill
Penicillin G	Generic, Pfizerpen
Penicillin G benzathine	Bicillin L-A
Penicillin G procaine	Generic
Penicillin V	Generic, V-Cillin, Pen-Vee K, others
Piperacillin and tazobactam sodium‡	Zosyn
CEPHALOSPORINS & OTHER BETA-LACTAM DRUGS	
Narrow-spectrum (first-generation) cephalosporins	
Cefadroxil	Generic
Cefazolin	Generic, Ancef, Kefzol
Cephalexin	Generic, Keflex, others
Intermediate-spectrum (second-generation) cephalosporins	
Cefaclor	Generic
Cefotetan	Generic, Cefotan
Cefoxitin	Generic
Cefprozil	Generic
Cefuroxime	Generic, Ceftin, Zinacef

العلاج غير الدوائي مقابل العلاج الدوائي للمرضى البالغين المصابين باضطراب الاكتئاب الشديد: دليل الممارسة: Qaseem A et al: السريرية من الكلية الأمريكية للأطباء. Ann Intern Med 2016;350:164-71. [PubMed: 26857948]

Broad-spectrum (third- & fourth-generation) cephalosporins	
Cefdinir	Generic
Cefepime	Generic, Maxipime
Cefixime	Suprax
Cefotaxime	Generic, Claforan
Cefpodoxime proxetil	Generic
Ceftaroline fosamil	Teflaro
Ceftazidime	Generic, Fortaz, Tazicef
Ceftazidime/avibactam ⁵	Avycaz
Ceftibuten	Generic, Cedax
Ceftolozane/tazobactam	Zerbaxa
Ceftriaxone	Generic, Rocephin
Monobactam & Carbapenems	
Aztreonam	Generic, Azactam, Cayston
Ertapenem	Generic, Invanz
Imipenem/cilastatin	Generic, Primaxin IM, Primaxin IV
Imipenem/cilastatin-relebactam	Recarbrio
Meropenem	Generic, Merrem IV
Meropenem-vaborbactam±	Vabomere IV

OTHER DRUGS DISCUSSED IN THIS CHAPTER	
Cycloserine	Generic
Dalbavancin	Dalvance
Daptomycin	Generic, Cubicin
Fosfomycin	Monurol
Oritavancin	Orbactiv
Telavancin	Vibativ

[†] Clavulanate content varies with the formulation; see package insert.

[†] Sulbactam content is half the [ampicillin](#) content.

[‡] Tazobactam content is 12.5% of the [piperacillin](#) content.

[§] Avibactam content is 25% of the [ceftazidime](#) content.

Tazobactam content is half the ceftolozane content.

[‡] Vaborbactam content is equal to the [meropenem](#) content.

CASE STUDY ANSWER

An intravenous third-generation cephalosporin ([ceftriaxone](#) or [cefotaxime](#)) with adequate penetration into inflamed meninges that is active against the common bacteria that cause community-acquired pneumonia and meningitis in middle-aged adults (pneumococcus and meningococcus) should be ordered. [Vancomycin](#) also should be administered until culture and sensitivity results are available in case the patient is infected with a resistant pneumococcus. Although the patient has a history of rash to [amoxicillin](#), the presentation was not consistent with an anaphylactic reaction. The aminopenicillins are frequently associated with rashes that are not caused by type I hypersensitivity. In this instance, cross-reactivity with a cephalosporin is unlikely—particularly with a third-generation drug—and the patient presents with life-threatening illness necessitating appropriate and proven antibiotic coverage.

REFERENCES

Biek D et al: Ceftaroline fosamil: A novel broad-spectrum cephalosporin with expanded gram-positive activity. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(Suppl 4):iv9. [[PubMed: 21115457](#)]

Billeter M et al: [Dalbavancin](#): A novel once-weekly lipoglycopeptide antibiotic. *Clin Infect Dis* 2008;46:577. [[PubMed: 18199045](#)]

Boucher HW et al: Once-weekly [dalbavancin](#) versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med* 2014;370:2169. [[PubMed: 24897082](#)]

Carpenter CF, Chambers HF: [Daptomycin](#): Another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;38:994. [[PubMed: 15034832](#)]

Castells M et al: Penicillin allergy. *N Engl J Med* 2019;381:2338. [[PubMed: 31826341](#)]

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>.

Chang C et al: Overview of penicillin allergy. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2012;43:84.

Chovel-Sella A et al: The incidence of rash after [amoxicillin](#) treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics* 2013;131:1424.

Corey GR et al: Single-dose [oritavancin](#) versus 7-10 days of [vancomycin](#) in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: The SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis* 2015;60:254. [[PubMed: 25294250](#)]

DePestel DD et al: استخدام السيفالوسبورين في علاج المرضى الذين يعانون من حساسية البنسلين: J Am Pharm Assoc 2008;48:530.

فاولر ف. ج. وآخرون: دابتوميسين مقابل العلاج القياسي لبكتيريا الدم والتهاب الشغاف الناجم عن المكورات العنقودية الذهبية [PubMed: 16914701]. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2006؛ 355: 653

Jacoby GA, MunozPrice LS: 352:380؛2005 مجلة نيو إنجلاند الطبية الجديدة. [PubMed: 15673804]

جونسون وآخرون: المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية الصادرة عن جمعية الأمراض المعدية الأمريكية وجمعية علم الأوبئة الصحية الأمريكية: 2021
Clin Infect Dis 2021;73:e1029. لدى البالغين Clostridioides difficile إرشادات التحديث المركزة حول إدارة عدوى [PubMed: 34164674]

Keating GM, Perry CM: Ertapenem: مراجعة لاستخدامه في علاج الالتهابات البكتيرية: Drugs 2005;65:2151. [PubMed: 16225376]

Kerneis S et al: سيفوكسيتين كمضاد حيوي موفر للكاربابينيم لعلاج العدوى التي تسببها الإشريكية القولونية المنتجة للبيتالاكتاماز: Infect Dis 2015;47:789. واسع الطيف والكلبسيولة الرئوية

ليونارد إس إن، ريباك إم جيه: تيلافانسين: مضاد للميكروبات ذو آلية عمل متعددة الوظائف لعلاج الالتهابات الخطيرة إيجابية الجرام [PubMed: 18363530]. العلاج الدوائي 2008؛ 458: 28

on HD et al: Antimicrobial resistance. JAMA 2016;316:1193. [PubMed: 27654605]

نوسكين جي ايه وآخرون: الاتجاهات الوطنية في معدلات الإصابة بالمكورات العنقودية الذهبية: التأثير على العبء الاقتصادي ومعدل الوفيات على مدى فترة 6 سنوات [PubMed: 17918074]. ديس 2007؛ 45: 1132

بورتسموث س وآخرون: سيفيدروكول مقابل إيميبينيميسيلاستاتين لعلاج التهابات المسالك البولية المعقدة الناجمة عن مسببات الأمراض البولية سلبية الجرام: تجربة عشوائية مزدوجة التعمية من المرحلة الثانية. لانسييت إنفيكت ديس 2018؛ 18: 1319 [PubMed: 30509675]

لعلاج التهاب العظم والنقي لدى المرضى البالغين: تجربة سريرية عشوائية للفعالية والأمان. مندى Rappo U et al: Dalbavancin
الأمراض المعدية المفتوح
[PubMed: 30648126]. 6: من سنة 2018331

المراقبة العلاجية للفانكوميسين لعلاج عدوى المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين الخطيرة: دليل Rybak M et al: دليل
إجماع منقح ومراجعة من الجمعية الأمريكية لصيدلة النظام الصحي، وجمعية الأمراض المعدية الأمريكية، وجمعية الأمراض المعدية
للأطفال، وجمعية صيدلة الأمراض المعدية. Am J Health Syst Pharm 202077:835. [PubMed: 32191793]

سيفارت دي إم وآخرون: المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للفانكوميسين في الولايات المتحدة، 2006-2002. Clin Infect Dis
200846:668. [PubMed: 18257700]

استخدام سيفيفيم لعلاج البكتيريا المعوية المنتجة للبيتالاكتاماز من نوع Tamma PD et al: AmpC. Clin Infect Dis
201357:781. [PubMed: 23759352]

فان دوين د، وبونومو آر إيه: سيفتازيديم/أفيباكتام وسيفتولوزان/تازوباكتام: تركيبات الجيل الثاني من بيتالاكتام/بيتالاكتاماز. كلين
Infect Dis 2016234:63. [PubMed: 27098166]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

، الفصل 44: التتراسيكلينات، الماكروليدات، الكلينداميسين، الكلورامفينيكول

ستربتوغرامينات، أوكسازوليدينونات، وبلوروميوتيلينات

كاميل إي. بودوي؛ ليزا جي. وينستون

CASE STUDY

دراسة الحالة

تذهب امرأة تبلغ من العمر 22 عامًا إلى عيادة الكلية الطبية تشكو من وجود إفرازات مهبلية منذ أسبوعين. لم تعان من الحمى أو آلام
في البطن. مارست الجنس المهبل مع رجلين في الأشهر الستة الماضية واستخدمت الواقي الذكري بشكل متقطع. يتم إجراء فحص

الحوض وتبين وجود إفرازات مخاطية قيحية من قناة عنق الرحم. لا يوجد ألم في حركة عنق الرحم. يتم الحصول على عينة بول أولية لفحص الكلاميديا والسيلان باستخدام اختبار تضخيم الحمض النووي. يتم طلب اختبار الحمل أيضًا، وتبلغ المريضة أنها انقطعت عنها الدورة الشهرية الأخيرة". في انتظار هذه النتائج، يتم اتخاذ القرار بعلاجها افتراضياً من التهاب عنق الرحم الكلاميدي " ما هي خيارات العلاج المحتملة لعدوى الكلاميديا المحتملة؟ كيف يؤثر الحمل على قرار العلاج؟

*إن الأدوية الموصوفة في هذا الفصل تعمل على تثبيط تخليق البروتين البكتيري من خلال الارتباط بالريبوسومات والتدخل فيها ومعظم هذه الأدوية تعمل على تثبيط نمو البكتيريا، ولكن القليل منها يعمل على قتل البكتيريا ضد بعض الكائنات الحية. ومن الشائع أن تظهر مقاومة للتيتراسيكلينات القديمة والماكروليدات. وباستثناء التيجيسيكلين والإيرافاسيكلين والستربتوجرامينات، يمكن تناول هذه المضادات الحيوية عن طريق الفم.

يتوجه المؤلفون بالشكر إلى الدكتور هنري ف. تشامبرز، والدكتور دانيال إتش ديك، دكتور صيدلة، على مساهماتهما في الإصدارات السابقة.

TETRACYCLINES

:تمتتع جميع التتراسيكلينات بالبنية الأساسية الموضحة في الصفحة التالية

التتراسيكلينات الحرة هي مواد بلورية أمفوتيرية ذات قابلية ذوبان منخفضة. وهي متوفرة على شكل هيدروكلوريدات، وهي أكثر قابلية للذوبان. مثل هذه المحاليل حمضية ومستقرة إلى حد ما. التتراسيكلينات تتفاعل مع أيونات معدنية ثنائية التكافؤ، مما قد يتداخل مع امتصاصها ونشاطها. التيجيسيكلين هو جليسيكسين ومشتق شبه صناعي من مينوسيكلين، والأوماداسايكلين هو مشتق اصطناعي من أمينوميثيلسيكلين من مينوسيكلين، والإيرافاسيكلين هو نظير بنيوي للتيجيسيكلين يصنف على أنه فلوروسيكلين

آلية العمل والنشاط المضاد للميكروبات

التتراسيكلينات هي مضادات حيوية واسعة الطيف تعمل على تثبيط تخليق البروتين. تدخل التتراسيكلينات إلى الكائنات الحية الدقيقة جزئيًا عن طريق الانتشار السلبي وجزئيًا عن طريق عملية النقل النشط المعتمدة على الطاقة. تركز الكائنات الحية الحساسة الدواء من الريبوسوم البكتيري، مما يمنع 5S داخل الخلايا. بمجرد دخولها إلى الخلية، ترتبط التتراسيكلينات بشكل عكسي بالوحدة الفرعية 30 (الشكل 1-44). يمنع هذا إضافة الأحماض الأمينية إلى mRNAribosome بموقع المستقبل على مجمع aminoacyl-tRNA ارتباط الببتيد النامي

الشكل 1-44

خطوات تخليق البروتين البكتيري وأهداف العديد من المضادات الحيوية. تظهر الأحماض الأمينية على شكل دوائر مرقمة. يظهر المشحونة التي تحمل الحمض tRNA في الخطوة 1، ترتبط وحدة S و30 مع وحدات الفرعية S 50 الريبوسومي mRNA 70 مجمع، الببتيديل في موقع المانح، مع الأحماض الأمينية من 1 إلى 5 tRNA ثم يرتبط. S الأميني 6 بموقع المستقبل على الريبوسوم 70 غير المشحون المتبقي tRNA بسلسلة الأحماض الأمينية النامية بالحمض الأميني 6 (تكوين الرابطة الببتيدية، الخطوة 2). يتم إطلاق الخاص بها إلى موقع الببتيديل (الانتقال tRNA في موقع المانح (الخطوة 3)، وتنتقل سلسلة الأحماض الأمينية 6 الجديدة مع (M) والماكروليدات (C) الخطوة 4). تظهر مواقع ربط المضادات الحيوية تخطيطيًا على شكل مثلثات. يرتبط الكلورامفينيكول وتمنع ارتباط S بالوحدة الفرعية 30 (T) ويمنعان تكوين الرابطة الببتيدية (الخطوة 2). ترتبط التتراسيكلينات S بالوحدة الفرعية 50 المشحونة الواردة (الخطوة 1) tRNA وحدة.

إن التتراسيكلينات فعالة ضد العديد من البكتيريا إيجابية الجرام وسلبية الجرام، بما في ذلك بعض البكتيريا اللاهوائية، والريكتسيا والكلاميديا، والميكوبلازما. وبالنسبة للكائنات الحية الحساسة، قد تعزى الاختلافات في الفعالية السريرية إلى سمات الامتصاص والتوزيع والإخراج للأدوية الفردية. وقد تكون السلالات المقاومة للتتراسيكلينات حساسة للدوكسيسايكلين والمينوسايكلين، وهما ركائز ضعيفة لمضخة التدفق، عندما تكون هذه هي آلية المقاومة. وعلى نحو مماثل، تحتفظ الأدوية ذات الطيف الأوسع، تيجيسايكلين وإيرافاسايكلين، وأوماداسايكلين، بنشاطها ضد السلالات المقاومة للتتراسيكلينات، سواء كانت آلية المقاومة ترجع إلى الحماية الريبوسومية أو تدفق الدواء.

مقاومة

وقد تم وصف ثلاث آليات لمقاومة نظائر التتراسيكلين: (1) ضعف التدفق أو زيادة التدفق الخارجي بواسطة مضخة بروتين النقل النشط؛ (2) حماية الريبوسوم بسبب إنتاج البروتينات التي تتداخل مع ارتباط التتراسيكلين بالريبوسوم؛ و(3) التعطيل الأنزيمي. وأهم مقاومة Tet(AE) هذه الآليات هي إنتاج مضخة التدفق والحماية الريبوسومية. إن الأنواع سلبية الجرام المعبرة عن مضخة التدفق للتتراسيكلينات الأقدم والدوكسيسايكلين والمينوسايكلين. ومع ذلك، فهي حساسة لتيجيسايكلين وإيرافاسايكلين وأوماداسايكلين، وهي للمكورات العنقودية المقاومة للتتراسيكلين ولكن ليس [Tet(K)] ليست ركائز لهذه المضخات. وبالمثل، تمنح مضخة مختلفة للدوكسيسايكلين أو المينوسايكلين أو التيجيسايكلين أو الإيرافاسايكلين أو أوماداسايكلين، والتي لا يعد أي منها ركيزة مضخة. ينتج بروتين الذي يعبر عنه الجرام إيجابي المقاومة للتتراسيكلين والدوكسيسايكلين والمينوسايكلين، ولكن ليس Tet(M) الحماية الريبوسومي Tet(M) للتيجيسايكلين أو الإيرافاسايكلين أو الأوماداسايكلين - والتي، بسبب البدائل الضخمة، لها تأثير معوق مكاني على ارتباط الريبوسوم. التيجيسايكلين والإيرافاسايكلين والأوماداسايكلين هي ركائز لمضخات تدفق الأدوية المتعددة المشفرة كروموسوميًا في مما يفسر المقاومة الجوهرية لهذه الكائنات ومقاومتها لجميع التتراسيكلينات، *Pseudomonas aeruginosa* و *Proteus sp* الأخرى.

حركية الدواء

تختلف التتراسيكلينات في امتصاصها بعد تناولها عن طريق الفم وفي إخراجها. حيث يبلغ الامتصاص بعد تناولها عن طريق الفم حوالي للتتراسيكلين والديميكوسايكلين (لا يستخدمان عادة كمضاد حيوي؛ انظر أدناه) و95-100% للدوكسيسايكلين 60-70% والمينوسايكلين. ويتم امتصاص التيجيسايكلين والإيرافاسايكلين بشكل ضعيف عن طريق الفم ويجب إعطاؤهما عن طريق الوريد. وتبلغ التوافر البيولوجي للأوماداسايكلين حوالي 35%، وبالتالي فإن التركيبة الفموية تعادل ثلاثة أضعاف الجرعة الوريدية. ويبقى جزء من جرعة التتراسيكلين التي يتم تناولها عن طريق الفم في تجويف الأمعاء، ويغير من البكتيريا المعوية، ويخرج في البراز. ويحدث الامتصاص؛ $(Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{2+}, Al^{3+})$ بشكل رئيسي في الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة ويضعف بسبب الكاتيونات متعددة التكافؤ ومنتجات الألبان ومضادات الحموضة، التي تحتوي على كاتيونات متعددة التكافؤ؛ ودرجة الحموضة القلوية. يجب تناول التتراسيكلين والديميكوسايكلين والأوماداسايكلين على معدة فارغة، في حين لا يتأثر امتصاص الدوكسيسايكلين والمينوسايكلين بالطعام. يتم تصنيع محاليل الدوكسيسايكلين والمينوسايكلين المخزنة خصيصًا للإعطاء عن طريق الوريد.

ترتبط التتراسيكلينات بنسبة 40-80% بروتينات المصل، باستثناء أوماداسايكلين، الذي يرتبط بالبروتينات بنسبة 20% فقط. تنتج الجرعات الفموية من هيدروكلوريد التتراسيكلين 500 ملغ كل 6 ساعات مستويات ذروة في الدم تتراوح من 4 إلى 6 ميكروغرام/مل. يتم تحقيق مستويات ذروة تتراوح من 2 إلى 4 ميكروغرام/مل بجرعة 200 ملغ من الدوكسيسايكلين أو المينوسايكلين. فيما يلي تركيزات الذروة المستقرة في المصل بعد جرعات قياسية من التتراسيكلينات الأخرى: تيجيسايكلين 06 ميكروغرام/مل؛ إيرافاسايكلين 18 ميكروغرام/مل؛ وأوماداسايكلين 2 ميكروغرام/مل للحقن الوريدي و09 ميكروغرام/مل للإعطاء عن طريق الفم. تنتشر التتراسيكلينات على نطاق واسع في الأنسجة وسوائل الجسم باستثناء السائل النخاعي، حيث تكون التركيزات 10-25% من تلك الموجودة في المصل تعبر التتراسيكلينات المشيمة وتفرز أيضًا في حليب الثدي. ونتيجة لعملية الاستقلاب مع الكالسيوم، ترتبط التتراسيكلينات بالعظام والأسنان النامية وتتسبب في إتلافها.

قد يؤدي تناول الكاربامازيبين والفينيتوين والباربيتورات والكحول المزمن إلى تقصير عمر النصف للتتراسيكلين والدوكسيسايكلين. والإيرافاسايكلين بنسبة 50% بسبب تحريض الإنزيمات الكبدية التي تستقلب الأدوية.

تفرز التتراسيكلينات بشكل رئيسي في الصفراء والبول. وتتجاوز تركيزاتها في الصفراء تركيزاتها في المصل بعشرة أضعاف. ويعاد امتصاص بعض الأدوية المفترزة في الصفراء من الأمعاء (الدورة الدموية المعوية الكبدية) وقد تساهم في الحفاظ على مستويات المصل. وتفرز عشرة إلى خمسين في المائة من التتراسيكلينات المختلفة في البول، وذلك بشكل رئيسي عن طريق الترشيح الكبيبي. وتفرز عشرة إلى أربعين في المائة من الدواء في البراز. وعلى النقيض من التتراسيكلينات الأخرى، يتم التخلص من الدوكسيسايكلين والتيجيسايكلين عن طريق آليات غير كلوية ولا تتراكم بشكل كبير في الفشل الكلوي، ولا تتطلب تعديل الجرعة.

تم تصنيف التتراسيكلينات الأقدم على أنها قصيرة المفعول (التتراسيكلين، وكذلك العوامل الزراعية كلورتتراسيكلين وأوكسيتتراسيكلين)، أو متوسطة المفعول (ديميكوسايكلين)، أو طويلة المفعول (دوكسيسايكلين ومينوسايكلين) بناءً على نصف عمر المصل 6-8 ساعات ساعة، و16-18 ساعة، على التوالي. تتمتع تيجيسايكلين، وإيرافاسايكلين، وأوماداسايكلين بنصف عمر طويل يبلغ 20، 36، و12 ساعة، على التوالي. وعلى الرغم من نصف العمر المطول هذا، يتطلب تيجيسايكلين وإيرافاسايكلين تناول جرعتين يوميًا للحفاظ على تركيزات مصل كافية؛ ومع ذلك، يمكن تناول أوماداسايكلين مرة واحدة يوميًا بعد جرعة التحميل الأولية. يسمح الامتصاص الكامل

تقريبًا والإفراز البطيء للدوكسيسيسكلين والمينوسيسكلين بتناول جرعة واحدة يوميًا لبعض المؤشرات، ولكن وفقًا للاتفاقية، يتم تناول هذين العقارين عادةً مرتين يوميًا.

الاستخدامات السريرية

التتراسيكلين هو الدواء المفضل في علاج معظم الالتهابات التي تسببها بكتيريا الريكتسيا وبكتيريا البوريليا، بما في ذلك حمى جبال روكي المرقطة ومرض لايم. تستخدم التتراسيكلينات بشكل تفضيلي لعلاج أنابلازما فاجوسيتوفيلوم وإيرليخيا. كما تعد التتراسيكلينات أدوية ممتازة لعلاج الميكوبلازما الرئوية والكلاميديا وبعض البكتيريا الحلزونية. تستخدم في أنظمة علاجية مركبة لعلاج مرض قرحة المعدة والاثني عشر الناجم عن بكتيريا هيليكوباكتر بيلوري. يمكن استخدامها في أنواع مختلفة من الالتهابات البكتيرية إيجابية الجرام وسلبية الجرام، بما في ذلك عدوى الفيبريو، بشرط ألا يكون الكائن الحي مقاومًا. في الكوليرا الحساسة، توقف التتراسيكلينات بسرعة طرح الفيبريو، لكن مقاومة التتراسيكلينات تشكل مشكلة. تظل التتراسيكلينات فعالة في الالتهابات الكلاميديا، بما في ذلك الأمراض المنقولة جنسيًا. كما أن الدوكسيسيسكلين هو عامل بديل موصى به من قبل مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها لعلاج الزهري الأولي والثانوي لدى المرضى الذين يعانون من حساسية البنسلين. كما يُستطب استخدام التتراسيكلين - بالاشتراك مع مضادات حيوية أخرى لعلاج الطاعون، والتولاريميا، والبروسيليا، والبارتونيليا. تُستخدم التتراسيكلينات أحيانًا في علاج أو الوقاية من العدوى الأولية، مثل تلك الناجمة عن المتصورة المنجلية (انظر الفصل 52). وتشمل الاستخدامات الأخرى علاج حب الشباب، وتفاقم التهاب الشعب الهوائية، والالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع، وداء البريميات، وبعض العدوى الفطرية غير السلية (مثل المتفطرة البحرية). كانت التتراسيكلينات تُستخدم سابقًا لعلاج مجموعة متنوعة من العدوى الشائعة، بما في ذلك التهاب المعدة والأمعاء الجرثومي والتهابات المسالك البولية. ومع ذلك، فإن العديد من سلالات البكتيريا المسببة لهذه العدوى أصبحت الآن مقاومة، وقد حلت عوامل أخرى محل التتراسيكلينات إلى حد كبير.

يمكن أن يقضي المينوسيسكلين، 100 ملغ عن طريق الفم مرتين يوميًا لمدة 5 أيام، على حالة حامل السحايا، ولكن بسبب الآثار الجانبية ومقاومة العديد من سلالات السحايا، يفضل استخدام السيروفولوكساسين أو الريفامبين. نادرًا ما يستخدم الديميكولوسيكليين كمضاد للبكتيريا، ولكنه يستخدم بشكل غير قانوني في علاج الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد لإدرار البول بسبب تثبيطه للهرمون المضاد لإدرار البول في الأنابيب الكلوية (انظر الفصل 15).

إن عقار تيجيسيسكلين، وهو أول عقار من مركبات الجلايسيل سيكلين يصل إلى الممارسة السريرية، ونظائره التي تم تطويرها لاحقًا مثل إيرافاسيكلين وأوماداسايكلين، لها العديد من الخصائص الفريدة التي تستحق النظر فيها بعيدًا عن التتراسيكلينات الأقدم. إن نطاق نشاطها واسع جدًا، والعديد من السلالات المقاومة للتتراسيكلين عرضة للإصابة لأنها لا تتأثر بمحددات المقاومة الشائعة. تشمل الكائنات الحية الحساسة المكورات العنقودية الذهبية السلبية للتخثر والمكورات العنقودية الذهبية، بما في ذلك السلالات المقاومة للميثيسيلين والفانكوميسين المتوسط والفانكوميسين؛ والمكورات العنقودية الحساسة للبنسلين والمقاومة؛ والمكورات المعوية، بما في ذلك السلالات المقاومة للفانكوميسين؛ والعصيات إيجابية الجرام؛ والبكتيريا المعوية؛ والسلالات المقاومة للأدوية المتعددة من .؛ والبكتيريا اللاهوائية، سواء إيجابية الجرام أو سلبية الجرام؛ والريكتسيا، والكلاميديا، والليجيونيليا Acinetobacter نوع

مقاومة بشكل *P aeruginosa* و *Providencia sp* و *Proteus* ؛ والبكتيريا المتفطرة سريعة النمو. ومع ذلك، فإن *pneumophila* جوهري.

يتم إعطاء تيجيسيكين، المصمم للإعطاء عن طريق الوريد فقط، بجرعة تحميل 100 مجم، ثم 50 مجم كل 12 ساعة. يتوفر إيرافاسيكين للاستخدام عن طريق الوريد فقط. يتم إعطاؤه بجرعة 1 مجم/كجم كل 12 ساعة؛ يجب تعديلها إلى 15 مجم/كجم كل ساعة عند إعطائه مع أدوية أخرى قوية 12

مثل ريفامبين. يتوفر أوماداسيكين في كل من الصيغ الوريدية والفموية؛ يجب إعطاء الشكل الوريدي بجرعة 100، CYP3A محفزات مجم مرتين يوميًا في اليوم الأول، ثم مرة واحدة يوميًا بعد ذلك. يمكن إعطاء الشكل الفموي بجرعة 450 مجم مرة واحدة يوميًا في اليومين الأول والثاني، ثم 300 مجم يوميًا بعد ذلك. كما هو الحال مع جميع التتراسيكلينات، فإن اختراق الأنسجة والخلايا بهذه العوامل ممتاز؛ وبالتالي، فإن حجم التوزيع كبير جدًا وتركيزات المصل القسوى منخفضة. يتم الإخراج في المقام الأول عن طريق الصفراوي، ولا يلزم تعديل الجرعة للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي. بالإضافة إلى تأثيرات فئة التتراسيكلين، فإن التأثير الضار الرئيسي لتيجيسيكين هو الغثيان، والذي يحدث في ما يصل إلى ثلث المرضى، والقيء أحيانًا؛ كان الغثيان هو التأثير الضار الأكثر شيوعًا للإيرافاسيكين والأوماداسيكين أيضًا، ولكن يبدو أنه أقل شيوعًا

تمت الموافقة على استخدام التيجيسيكين لعلاج عدوى الجلد وبنيّة الجلد، والعدوى داخل البطن، والالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع. ومع ذلك، في تحليل تلوي للتجارب السريرية، ارتبط التيجيسيكين بزيادة صغيرة ولكنها مهمة في خطر الوفاة مقارنة بالمضادات الحيوية الأخرى المستخدمة لعلاج هذه العدوى. كان الخطر المتزايد أكثر وضوحًا في الالتهاب الرئوي المكتسب من إلى (FDA) المستشفى والمرتببط بجهاز التنفس الصناعي، ولكن لوحظ أيضًا في عدوى أخرى. دفع هذا إدارة الغذاء والدواء الأمريكية إصدار تحذير من الصندوق الأسود بأن التيجيسيكين يجب حذره للحالات التي لا تكون فيها العلاجات البديلة مناسبة. نظرًا لأن تركيزات الدواء النشط في البول والمصل منخفضة نسبيًا، فقد لا يكون التيجيسيكين فعالاً في التهابات المسالك البولية أو بكتيريا الدم الأولية. يتمتع التيجيسيكين بنشاط في المختبر ضد مجموعة واسعة من مسببات الأمراض المقاومة للأدوية المتعددة (على سبيل المثال، المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين، والجراثيم سلبية الجرام المنتجة لإنزيم بيتا لاكتاماز ممتد الطيف والأسينيتوباكتر). ومع ذلك، فإن فعاليته السريرية في العدوى بالكائنات الحية المقاومة للأدوية المتعددة، مقارنة بالعوامل الأخرى، غير واضحة.

تمت الموافقة على عقار إيرافاسيكين لعلاج التهابات البطنية المعقدة بناءً على تجربتين من المرحلة الثالثة أظهرتا عدم النقص في فعالية الأدوية المقارنة (إرتابينيم في إحدى الدراسات، وميروينيم في الأخرى) لهذا الغرض. ومثله كمثّل تيجيسيكين، يحتفظ العقار بنشاطه ضد العديد من الكائنات الحية المقاومة للأدوية المتعددة. وتشير الدراسات المخبرية إلى أنه قد يكون أقوى من تيجيسيكين بمرتين إلى أربع مرات، لكن الدراسات السريرية لم تكتمل بعد. ومن الجدير بالذكر أنه لا ينبغي استخدام إيرافاسيكين لعلاج التهابات المسالك البولية لأنه فشل في إظهار عدم النقص في فعالية الأدوية المقارنة (ليفوفلوكساسين أو إرتابينيم) في تجربتين منفصلتين من المرحلة الثالثة.

تمت الموافقة على عقار أوماداسيكلين لعلاج الالتهاب الرئوي الجرثومي المكتسب من المجتمع والالتهابات الجلدية البكتيرية الحادة والتهابات بنية الجلد بناءً على تجربتين مختلفتين من المرحلة الثالثة أظهرتا عدم الدونية مقارنة بالعقاقير المقارنة (موكسيفلوكساسين ولايزوليد على التوالي). وعلى غرار عقاري تيجيسيكلين وإيرافاسيكلين، لا يتأثر عقار أوماداسيكلين بآليات المقاومة الأكثر شيوعًا؛ وبالتالي، يحتفظ بنشاطه ضد مجموعة واسعة من مسببات الأمراض المقاومة للأدوية القديمة. ويختلف عن عقاري تيجيسيكلين وإيرافاسيكلين في ارتباطه بالبروتينات الأقل بكثير وتوافره كتركيبية فموية. ومن الجدير بالذكر أن الإعطاء المتزامن مع أي طعام يؤدي إلى انخفاض كبير في امتصاص الشكل الفموي، لذلك يجب إعطاء عقار أوماداسيكلين بعد 4 ساعات على الأقل وساعتين قبل أي طعام أو سائل بخلاف الماء. مثل غيرها من التتراسيكلينات، فإن امتصاصها ينخفض عند تناولها مع الكالسيوم وكاتيونات معدنية أخرى، لذلك يجب إعطاء المكملات الغذائية مثل مضادات الحموضة أو الفيتامينات المتعددة قبل أو بعد أوماداسيكلين بـ 4 ساعات على الأقل.

A. الجرعة عن طريق الفم

الجرعة الفموية لتتراسيكلين هيدروكلوريد هي 025-05 جرام أربع مرات يوميًا للبالغين و25-50 مجم/كجم/يوم للأطفال (من سن 8 سنوات فأكثر). في حالة العدوى الجهازية الشديدة، يوصى بالجرعة الأعلى، على الأقل خلال الأيام القليلة الأولى. جرعة الدوكسيسيسيكلين هي 100 مجم مرة أو مرتين يوميًا؛ جرعة المينوسايكلين هي 100 مجم مرتين يوميًا؛ جرعة صيانة أوماداسيكلين هي 300 مجم مرة واحدة يوميًا. الدوكسيسيسيكلين هو التتراسيكلين الفموي المفضل لمعظم المؤشرات لأنه جيد التحمل بشكل عام، ويمكن إعطاؤه مرتين يوميًا، ولا يتأثر امتصاصه بشكل كبير بالطعام. جميع التتراسيكلينات تتفاعل مع المعادن ولا ينبغي إعطاؤها عن طريق الفم مع الحليب أو مضادات الحموضة أو كبريتات الحديدوز. لتجنب ترسبها في العظام أو الأسنان النامية، يجب تجنب استخدام التتراسيكلينات في النساء الحوامل والأطفال الذين تقل أعمارهم عن 8 سنوات إلا في ظروف غير عادية، على سبيل المثال، علاج حمى الجبال الصخرية المشتبه بها.

B. الجرعة الوريدية

يتوفر الدوكسيسيسيكلين والمينوسايكلين للحقن الوريدي ويتم إعطاؤهما بنفس جرعات التركيبات الفموية؛ الجرعة الوريدية المستمرة من أوماداسايكلين هي 100 مجم يوميًا، وهي أقل من الجرعة الفموية بسبب التوافر البيولوجي الفموي المحدود. وكما هو موضح سابقًا يتوفر التيجيسايكلين والإيرافاسيكلين فقط في أشكال قابلة للحقن الوريدي. لا ينصح بالحقن العضلي بسبب الألم والالتهاب في موقع الحقن.

الآثار الجانبية

إن تفاعلات فرط الحساسية (حمى الدواء، طفح جلدي) للتتراسيكلينات نادرة. وترجع معظم الآثار الجانبية إلى السمية المباشرة للدواء أو إلى تغيير البكتيريا

A. الآثار الجانبية على الجهاز الهضمي

الغثيان والقيء والإسهال هي الأسباب الأكثر شيوعًا للتوقف عن تناول التتراسيكلينات. ترجع هذه التأثيرات إلى تهيج موضعي مباشر في الجهاز الهضمي. نادرًا ما تسبب التتراسيكلينات الفموية تقرحات في المريء، لذا يجب توجيه المرضى لتناولها مع 8 أونصات من الماء والبقاء في وضع مستقيم لمدة 30 دقيقة على الأقل بعد كل جرعة.

تعمل التتراسيكلينات على تغيير البكتيريا المعوية الطبيعية، مع قمع الكائنات القولونية الحساسة والنمو المفرط للزائفة الزنجارية، والبروتوس،

المكورات العنقودية، والقولونيات المقاومة، والكلوستريديا، والمبيضات. وقد يؤدي هذا إلى اضطرابات وظيفية معوية، وحكة شرجية وداء المبيضات المهبلية أو الفموي، أو التهاب القولون الناجم عن كلوستريديويدز ديفيسيل. ومع ذلك، قد يكون خطر التهاب القولون الناجم عن كلوستريديويدز ديفيسيل أقل مع التتراسيكلينات مقارنة بالمضادات الحيوية الأخرى.

B. البنى العظمية والأسنان

ترتبط التتراسيكلينات بسهولة بالكالسيوم المترسب في العظام أو الأسنان حديثة التكوين عند الأطفال الصغار. وعند إعطاء التتراسيكلينات أثناء الحمل، يمكن أن تترسب في أسنان الجنين، مما يؤدي إلى الفلورسنت وتغير اللون وخلل تنسج مينا الأسنان. كما يمكن أن تترسب في العظام، حيث قد تسبب تشوهات أو تثبيط النمو. وبسبب هذه التأثيرات، يتم تجنب التتراسيكلينات بشكل عام أثناء الحمل. وإذا تم إعطاء الدواء لفترات طويلة للأطفال الذين تقل أعمارهم عن 8 سنوات، فقد تحدث تغييرات مماثلة.

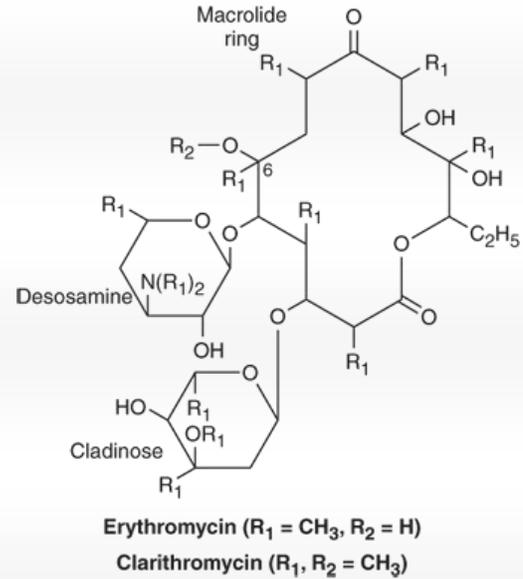
C. السموم الأخرى

قد تؤدي التتراسيكلينات إلى إضعاف وظائف الكبد، وخاصة أثناء الحمل، وفي المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد السابقة، وعند إعطاء جرعات عالية عن طريق الوريد. وقد تم الإبلاغ عن نخر الكبد مع جرعات يومية تبلغ 4 جرام أو أكثر عن طريق الوريد. وقد نُسبت الحمض الأنبوبي الكلوي ومتلازمة فانكوني إلى إعطاء مستحضرات التتراسيكلين القديمة. قد تسبب التتراسيكلينات التي يتم إعطاؤها مع مدرات البول سمية كلوية. قد تتراكم التتراسيكلين والمينوسيكليين إلى مستويات سامة في المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى. يمكن أن يؤدي الحقن الوريدي إلى تجلط وريدي. يسبب الحقن العضلي تهيجًا موضعيًا مؤلمًا ويجب تجنبه. عادةً ما تسبب التتراسيكلينات التي يتم إعطاؤها بشكل منتظم حساسية لأشعة الشمس أو الأشعة فوق البنفسجية، وخاصة في الأشخاص ذوي البشرة الفاتحة. لوحظت الدوخة والدوار والطنين، وخاصة مع الجرعات العالية أو الإعطاء المطول للمينوسيكليين. قد تحدث هذه الأعراض أيضًا مع جرعات أعلى من الدوكسيسيكليين.

MACROLIDES

الماكروليدات هي مجموعة من المركبات وثيقة الصلة التي تتميز بحلقة لكتون كبيرة الحجم (تحتوي عادةً على 14 أو 16 ذرة) ترتبط بها سكريات منقوصة الأكسجين. تم الحصول على النموذج الأولي للدواء، الإريثروميسين، والذي يتكون من جزأين سكريين مرتبطين

Saccharopolyspora والتي تسمى الآن Streptomyces erythreus بحلقة لاکتون مكونة من 14 ذرة، في عام 1952 من كلاريثروميسين وأزيثروميسين مشتقات شبه صناعية من الإريثروميسين erythraea.



إريثروميسين

كيميااء

يظهر التركيب العام للإريثروميسين من خلال حلقة الماكروليد والسكريات ديسوسامين وكلادينوز. وهو ضعيف الذوبان في الماء (01%) ولكنه يذوب بسهولة في المذيبات العضوية. المحاليل مستقرة إلى حد ما عند 4 درجات مئوية ولكنها تفقد نشاطها بسرعة عند 20 درجة مئوية وعند درجة الحموضة الحمضية. وعادة ما يتم توزيع الإريثروميسين على شكل إسترات وأملاح

آلية العمل والنشاط المضاد للميكروبات

قد يكون التأثير المضاد للبكتيريا للإريثروميسين والماكروليدات الأخرى مثبتًا أو قاتلاً للبكتيريا، وخاصةً عند التركيزات الأعلى، للكائنات الريبوسومي RNA الحية الحساسة. يتم تعزيز النشاط عند درجة الحموضة القلوية. يحدث تثبيط تخليق البروتين عن طريق الارتباط بـ يقع موقع الارتباط بالقرب من مركز ببتيديل ترانسفيراز، ويتم منع استطالة سلسلة الببتيد (أي الترانسببتيد) عن طريق حجب 50S عن الريبوسوم. يثبط الإريثروميسين أيضًا تكوين الوحدة الفرعية peptidyltRNA نفق خروج البوليببتيد. نتيجة لذلك، يتم فصل (انظر الشكل 1-44) الريبوسومية 50

الإريثروميسين فعال ضد السلالات الحساسة من الكائنات الحية إيجابية الجرام، وخاصة المكورات الرئوية، والعقديات، والمكورات العنقودية، والكورينباكتيريا. الميكوبلازما الرئوية، واللاموفيليا، والكلاميديا تراكوماتيس، والكلاميدوفيليا الببغائية، والكلاميدوفيليا الرئوية، والجرثومة الحلزونية البوابية، والليستيريا المستوحدة، وبعض أنواع المتفطرات (المتفطرة الكانساسية، والمتفطرة السكرية) حساسة أيضًا. الكائنات الحية سلبية الجرام مثل النيسرية، والبورديتيلا الشاهوقية، والبارتونيليا هنسيلي، والبارتونيليا كوينتانا، وكذلك بعض أنواع الريكتسيا، وال تريبونما.

تعتبر البكتيريا الشاحبة وأنواع الكامبيلوباكتر حساسة للإصابة. أما البكتيريا المستدمية النزلية فهي أقل عرضة للإصابة إلى حد ما.

إن مقاومة الإريثروميسين عادة ما تكون مشفرة بالبلازميد. وقد تم تحديد ثلاث آليات عامة: (1) انخفاض نفاذية غشاء الخلية أو لإستراتيات تعمل على تحلل الماكروليدات؛ و(3) تعديل موقع ارتباط (Enterobacteriales بواسطة) التدفق النشط؛ (2) إنتاج الريبوسوم (ما يسمى بالحماية الريبوسومية) عن طريق الطفرة الكروموسومية أو عن طريق ميثيلاز قابل للتحريض بواسطة الماكروليد أو تكويني. إن التدفق وإنتاج الميثيلاز هما أهم آليات المقاومة في الكائنات إيجابية الجرام. تحدث المقاومة المتبادلة بين الإريثروميسين والماكروليدات الأخرى. كما يمنح إنتاج الميثيلاز التكويني مقاومة للمركبات غير المرتبطة هيكلًا ولكنها متشابهة ميكانيكيًا مثل والتي تشترك في نفس، (MLStype B) ما يسمى ماركولايدلينكوساميدستربتوتوجرامين، أو مقاومة) الكلينداميسين وستربتوتوجرامين ب موقع ارتباط الريبوسوم. نظرًا لأن المركبات غير الماكروليدية هي محفزات ضعيفة للميثيليز، فإن السلالات التي تعبر عن ميثيليز قابلة للتحريض سوف تبدو عرضة للإصابة في المختبر. ومع ذلك، يمكن استبعاد الطفرات التكوينية المقاومة وظهورها أثناء العلاج بالكلينداميسين.

حركية الدواء

يتم تدمير قاعدة الإريثروميسين بواسطة حمض المعدة ويجب إعطاؤه مع طلاء معوي. يتداخل الطعام مع الامتصاص. تعتبر تركيبات الستيرات والإيثيل سكسينات مقاومة للحمض إلى حد ما ويتم امتصاصها بشكل أفضل إلى حد ما. تنتج جرعة وريدية 500 ملغ من إريثروميسين لأكثويونات تركيزات في المصل تبلغ 10 ميكروغرام / مل بعد ساعة واحدة من الجرعة. يبلغ عمر النصف في المصل حوالي 15 ساعة بشكل طبيعي و 5 ساعات في المرضى الذين يعانون من انقطاع البول. لا يلزم تعديل الفشل الكلوي. لا يتم إزالة الإريثروميسين عن طريق غسيل الكلى. تفرز كميات كبيرة من الجرعة المعطاة في الصفراء، ويتم إفراز 5٪ فقط في البول. يتم توزيع الدواء الممتص على نطاق واسع باستثناء الدماغ والسائل النخاعي. يتم امتصاص الإريثروميسين بواسطة كريات الدم البيضاء متعددة الأشكال والبلعميات. يعبر المشيمة ويصل إلى الجنين.

الاستخدامات السريرية

كان الإريثروميسين دواءً تقليديًا مفضلًا في بعض أنواع العدوى البكتيرية (مثل الخناق والحمى الصفراء) وفي حالات العدوى الكلاميديا التنفسية أو الوليدية أو العينية أو التناسلية. وفي حين تم استخدامه في علاج الالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع لأن طيف نشاطه يشمل المكورات الرئوية والمكورات الرئوية واللاموفيليا، فإن الماكروليدات الأحدث أكثر تحملاً ويتم اختيارها بشكل أكثر شيوعًا. تزداد مقاومة الماكروليدات في المكورات الرئوية والمكورات الرئوية. كان الإريثروميسين مفيدًا أيضًا كبديل للبنسلين في الأفراد الذين يعانون

من حساسية البنسلين مع العدوى الناجمة عن المكورات العنقودية والعقدية. أدى ظهور مقاومة الإريثروميسين في المكورات العنقودية وفي سلالات العقديات من المجموعة أ إلى جعل الماكروليدات أقل جاذبية كعوامل خط أول لعلاج التهاب البلعوم والتهابات الجلد والأنسجة الرخوة. تمت دراسة الإريثروميسين كوقاية ضد التهاب الشغاف أثناء الإجراءات السنوية عند الأفراد المصابين بأمراض صمامات القلب والذين لا يستطيعون تحمل الأموكسيسيلين من الخط الأول، ولكن يوصى بعوامل أخرى يمكن تحملها بشكل أفضل، مثل السيفاليكسين، والأزيثروميسين، والكلاريثروميسين، أو الدوكسيسيكليين

الجرعة الفموية من قاعدة إريثروميسين أو ستيرات هي 025-05 جرام كل 6 ساعات (للأطفال، 40 مجم/كجم/يوم). جرعة إريثروميسين إيثيل سكسينات هي 04-08 جرام كل 6 ساعات. يتم أحياناً الجمع بين قاعدة إريثروميسين الفموية (1 جرام) مع النيوميسين الفموي أو كاناميسين للتخضير قبل الجراحة للقولون. الجرعة الوريدية من إريثروميسين لكتوبيونات هي 05-10 جرام كل 6 ساعات للبالغين و15-20 مجم/كجم/يوم مقسمة كل 6 ساعات للأطفال 6

L. pneumophila. يوصى باستخدام الجرعة الأعلى عند علاج الالتهاب الرئوي الناتج عن

الآثار الجانبية

فقدان الشهية والغثيان والقيء والإسهال من الأعراض الشائعة. عدم تحمل الجهاز الهضمي، والذي يرجع إلى التحفيز المباشر لحركة الأمعاء، هو سبب شائع لاختيار بديل للإريثروميسين. قد يكون هذا التأثير الجانبي مرغوباً بالفعل في بعض الظروف، مما يؤدي إلى استخدام الإريثروميسين خارج نطاق المسموح به لعلاج المرضى الذين يعانون من شلل المعدة

يمكن أن تسبب الإريثروميسينات، وخاصة تركيبة الإستولات القديمة، التهاب الكبد الصفراوي الحاد (الحمى واليرقان واختلال وظائف الكبد)، ربما كرد فعل فرط الحساسية. تشمل ردود الفعل التحسسية الأخرى الحمى وزيادة الحمضات والطفح الجلدي

تعمل مستقبلات الإريثروميسين على تثبيط إنزيمات السيتوكروم بي 450، وبالتالي تزيد من تركيزات العديد من الأدوية في المصل، بما في ذلك مضادات الفطريات الآزولية، ومضادات التخثر المباشرة، والوارفارين، والسيكلوسبورين، والميثيل بريدنيزولون. يزيد الإريثروميسين من تركيزات الديجوكسين الفموي في المصل عن طريق زيادة توافره البيولوجي

كلاريثروميسين

يُشتق الكلاريثروميسين من الإريثروميسين بإضافة مجموعة ميثيل، وقد تحسن استقراره الحمضي وامتصاصه عن طريق الفم مقارنة بالإريثروميسين. آلية عمله هي نفسها آلية عمل الإريثروميسين. يتوفر الكلاريثروميسين فقط كمستحضر عن طريق الفم. يتشابه كلاريثروميسين والإريثروميسين فيما يتعلق بالنشاط المضاد للبكتيريا باستثناء أن الكلاريثروميسين أكثر نشاطاً ضد معقد المتفطرة الطيرية (انظر الفصل 47). يتمتع الكلاريثروميسين أيضاً بنشاط ضد المتفطرة الجذامية، والتوكسوبلازما جوندي، والمستدمية النزلية. كما أن العقديات والمكورات العنقودية المقاومة للإريثروميسين مقاومة أيضاً للكلاريثروميسين

تنتج جرعة 500 ملغ من الكلايثرومييسين تركيزات في المصل تتراوح بين 2-3 ميكروجرام/مل. يسمح عمر النصف الأطول للكلايثرومييسين (6 ساعات) مقارنة بالإريثروميسين بتناول الجرعة مرتين يوميًا. الجرعة الموصى بها هي 250-500 ملغ عن طريق الفم مرتين يوميًا أو 1000 ملغ من التركيبة ذات الإطلاق الممتد مرة واحدة يوميًا. يخترق الكلايثرومييسين معظم الأنسجة جيدًا، بتركيزات تساوي أو تفوق تركيزات المصل.

، يتم استقلاب الكلايثرومييسين في الكبد ويتم التخلص منه جزئيًا في البول. كما أن المستقلب الرئيسي، 14هيدروكسي كلايثرومييسين له نشاط مضاد للبكتيريا ويتم التخلص منه في البول. يوصى بتقليل الجرعة (على سبيل المثال، جرعة تحميل 500 مجم، ثم 250 مجم مرة أو مرتين يوميًا) للمرضى الذين يعانون من تطهير الكرياتينين أقل من 30 مل / دقيقة. كلايثرومييسين لديه تفاعلات دوائية مماثلة لتلك الموصوفة للإريثروميسين.

.تتمثل مزايا كلايثرومييسين مقارنة بإريثروميسين في انخفاض معدل حدوث عدم تحمل الجهاز الهضمي وتكرار الجرعات الأقل.

أزيثروميسين

الأزيثروميسين، وهو مركب حلقي من 15 ذرة لآكتون مكاروليد، مشتق من الإريثروميسين عن طريق إضافة نيتروجين مئيل إلى حلقة اللاكتون. طيف نشاطه وآلية عمله واستخداماته السريرية مماثلة لتلك الخاصة بالكلايثرومييسين. يمكن إعطاء الأزيثروميسين عن طريق الفم أو عن طريق الوريد. الأزيثروميسين فعال ضد معقد المافيوم والتوكسوبلازما. الأزيثروميسين أقل نشاطًا قليلًا من الإريثروميسين والكلايثرومييسين ضد المكورات العنقودية والعقدية وأكثر نشاطًا قليلًا ضد المستدمية النزلية. الأزيثروميسين نشط للغاية ضد الكلاميديا.

يختلف الأزيثروميسين عن الإريثروميسين والكلايثرومييسين بشكل رئيسي في الخواص الحركية الدوائية. تنتج جرعة 500 ملغ من الأزيثروميسين تركيزات منخفضة نسبيًا في المصل تبلغ حوالي 04 ميكروجرام / مل. ومع ذلك، يخترق الأزيثروميسين معظم الأنسجة (باستثناء السائل النخاعي) والخلايا البلعمية بشكل جيد للغاية، حيث تتجاوز تركيزات الأنسجة تركيزات المصل بمقدار 10 إلى 100 ضعف. يتم إطلاق الدواء ببطء من الأنسجة (نصف عمر الأنسجة من 2 إلى 4 أيام) لإنتاج نصف عمر إخراج يقرب من 3 أيام. تسمح هذه الخصائص الفريدة بالجرعة مرة واحدة يوميًا وتقصير مدة العلاج في العديد من الحالات. على سبيل المثال، جرعة واحدة 1 جرام من الأزيثروميسين هي خيار بديل لعلاج التهاب عنق الرحم الكلاميدي والتهاب مجرى البول (الخيار المفضل هو دورة مدتها 7 أيام من الدوكسيسيسيكين). يستخدم الأزيثروميسين، كجرعة تحميل 500 ملغ، تليها جرعة يومية واحدة 250 ملغ لمدة 4 أيام قادمة، عادة بمفرده أو بالاشتراك مع مضاد حيوي بيتالاکتام لعلاج الالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع.

يتم امتصاص الأزيثروميسين بسرعة ويتم تحمله جيدًا عن طريق الفم. لا تغير مضادات الحموضة التي تحتوي على الألومنيوم والمغنيسيوم التوافر البيولوجي ولكنها تؤخر الامتصاص وتقلل من تركيزات المصل القصوى. نظرًا لأنه يحتوي على حلقة لآكتون مكونة من 15 عضوًا (وليس 14 عضوًا)، فإن الأزيثروميسين لا يعطل إنزيمات السيتوكروم بي 450، وبالتالي فهو خالٍ من التفاعلات الدوائية التي تحدث مع الإريثروميسين والكلايثرومييسين.

في تخطيط القلب بسبب تأثيرها على قنوات البوتاسيوم. وقد QT تؤدي المضادات الحيوية من مجموعة الماكروليد إلى إطالة فترة إلى عدم انتظام ضربات القلب. وقد أشارت دراسات حديثة إلى أن الأزيثروميسين قد يرتبط بزيادة طفيفة في خطر QT يؤدي إطالة فترة الوفاة القلبية.

فيداكسومييسين

المعروف سابقًا) Clostridium difficile سيتم مناقشة فيداكسومييسين، وهو ماکروليد يمتص بشكل ضئيل ويستخدم لعلاج عدوى في الفصل 50، (Clostridium difficile) باسم

KETOLIDES

الكيتوليدات عبارة عن مركبات ماکروليدية شبه صناعية مكونة من 14 حلقة، وتختلف عن الإريثروميسين عن طريق استبدال مجموعة تمت الموافقة على التيليثروميسين لعلاج الالتهاب الرئوي الجرثومي المكتسب من المجتمع، لكنه Lcladinose كيتو بالسكر المحايد 3 وSaurus وSpneumoniae وStreptococcus pyogenes لم يعد متاحًا في الولايات المتحدة. وهو فعال في المختبر ضد Neisseria وH. pylori وChlamydia sp وL. pneumophila وMycoplasma sp وMoraxella catarrhalis وHinfluenzae وB. fragilis وT. gondii وB. gonorrhoeae وبعض أنواع البكتيريا غير السلية. العديد من السلالات المقاومة للماکروليدات عرضة B. fragilis وT. gondii وB. gonorrhoeae للكيتوليدات لأن التعديل البنيوي لهذه المركبات يجعلها ركائز ضعيفة للمقاومة بوساطة مضخة التدفق، وهي ترتبط بالريبوسومات لبعض الأنواع البكتيرية بألفة أعلى من الماکروليدات

تبلغ التوافر الحيوي للتيليثروميسين عن طريق الفم 57%، كما أن اختراق الأنسجة والخلايا جيد بشكل عام. يتم استقلاب التيليثروميسين في الكبد ويتم التخلص منه عن طريق مزيج من الطرق الصفراوية والبولية للإفراز. يتم إعطاؤه بجرعة يومية واحدة تبلغ وقد CYP3A4 مجم، مما يؤدي إلى تركيزات ذروة في المصل تبلغ حوالي 2 ميكروجرام/مل. وهو مثبط قابل للعكس لنظام إنزيم 800 قليلاً. في QTc يطيل فترة

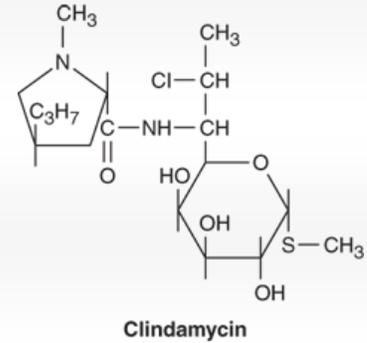
في الولايات المتحدة الأمريكية، تم استخدام التيليثروميسين فقط لعلاج الالتهاب الرئوي الجرثومي المكتسب من المجتمع بعد أن تم التعرف على أن التيليثروميسين يمكن أن يسبب التهاب الكبد وفشل الكبد. كما يُمنع استخدام التيليثروميسين في المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الشديد لأنه قد يؤدي إلى تفاقم هذه الحالة

سوليثروميسين هو فلوروكيتوليد جديد غير معتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، وقد تمت دراسته في تجربتين سريريتين من المرحلة الثالثة وأظهر عدم الدونية عند مقارنته بموكسيفلوكساسين في علاج الالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع. كانت الجرعة المستخدمة عبارة عن جرعة تحميل 800 مجم عن طريق الفم أو الوريد، تليها 400 مجم يوميًا لمدة إجمالية 5 أيام. ارتبطت التركيبة الوريدية بمعدلات أعلى من التفاعلات المرتبطة بالتسريب مقارنة بموكسيفلوكساسين. على غرار تيليثروميسين، يحتفظ سوليثروميسين بنشاطه في المختبر ضد البكتيريا المقاومة للماکروليد، بما في ذلك المكورات الرئوية والمكورات العنقودية والمكورات المعوية والكلاميديا التراخوماتيس والنيسرية البنية. يفتقر تركيبه الكيميائي إلى مجموعة السلسلة الجانبية للبيريدين إيميدازول، والتي

يُعتقد أنها تساهم في سمية تيليثروميسين الكبدية. ورغم عدم ملاحظة حدوث سمية كبدية شديدة في التجارب السريرية من المرحلة الثانية أو الثالثة، فقد أدرجت لجنة مراجعة إدارة الغذاء والدواء عن مخاوفها من عدم دراسة هذا التأثير الضار المحتمل بشكل كافٍ في التجارب السريرية، ورفضت الموافقة على عقار سوليثروميسين لعلاج الالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع حتى استكمال المزيد من تحليلات السلامة. وكان هناك اهتمام إضافي بفعالية سوليثروميسين في علاج الأمراض المنقولة جنسياً؛ ومع ذلك، فشلت نتائج تجربة المرحلة الثالثة في المرضى المصابين بالعدوى الناجمة عن النيسرية البنية مع أو بدون المتدثرة الحثرية المصاحبة في إظهار عدم الدونية مقارنة بالنظام القياسي لسيفترياكسون مع أزيثروميسين. ومن غير الواضح مكان سوليثروميسين في العلاج في المستقبل.

CLINDAMYCIN

Streptomyces lincolnensis كليندامايسين هو مشتق بديل للكور من لينكومايسين، وهو مضاد حيوي يتم تصنيعه بواسطة



آلية العمل والنشاط المضاد للبكتيريا

يثبط الكليندامايسين، مثل الإريثروميسين، تخليق البروتين عن طريق التدخل في تكوين معقدات البدء وتفاعلات نقل الأمينوأسيل من الريبوسوم البكتيري هو نفسه موقع ارتباط الإريثروميسين. يتم تثبيط العقديات S موقع ارتباط الكليندامايسين بالوحدة الفرعية 50 والمكورات العنقودية والمكورات الرئوية بواسطة الكليندامايسين بتركيز 05-5 ميكروجرام / مل. المكورات المعوية والكائنات الحية الهوائية سلبية الجرام مقاومة. غالبًا ما تكون البكتيريا العصوية وغيرها من اللاهوائيات حساسة، على الرغم من أن معدلات المقاومة قد تكون في ازدياد، وخاصة في اللاهوائيات سلبية الجرام. ترجع مقاومة الكليندامايسين، والتي تمنح عمومًا مقاومة متبادلة للماكوليدات، إلى (1) طفرة في موقع مستقبل الريبوسوم؛ (2) تعديل المستقبل بواسطة ميثيلاز معبر عنه بشكل تكويبي (انظر القسم الخاص بمقاومة الإريثروميسين، أعلاه)؛ و(3) التعطيل الأنزيمي للكليندامايسين. الأنواع الهوائية سلبية الجرام مقاومة جوهريًا بسبب ضعف نفاذية الغشاء الخارجي.

حركية الدواء

الجرعات الفموية من الكليندامايسين، 03-015 جرام كل 8 ساعات (10-20 مجم/كجم/يوم للأطفال)، تعطي مستويات مصل 2-3 ميكروجرام/مل. عند إعطائها عن طريق الوريد، تعطي 600 مجم من الكليندامايسين كل 8 ساعات مستويات 5-15 ميكروجرام/مل. يرتبط الدواء بنسبة 90% بالبروتين. يخترق الكليندامايسين جيداً معظم الأنسجة، مع كون الدماغ والسائل النخاعي استثناءات مهمة. يخترق جيداًخراجات ويتم امتصاصه وتركيزه بنشاط بواسطة الخلايا البلعمية. يتم استقلاب الكليندامايسين بواسطة الكبد، ويتم إفراز كل من الدواء النشط ومستقلباته النشطة في الصفراء والبول. يبلغ عمر النصف حوالي 3 ساعات لدى البالغين، ويزداد إلى 6 ساعات لدى المرضى الذين يعانون من انقطاع البول. لا يلزم تعديل الجرعة في حالة الفشل الكلوي

الاستخدام السريري

يُستخدم الكليندامايسين لعلاج التهابات الجلد والأنسجة الرخوة التي تسببها العقديات والمكورات العنقودية. وقد يكون فعالاً ضد سلالات المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين المكتسبة من المجتمع، على الرغم من تزايد المقاومة. طورت العديد من سلالات العقديات من المجموعة ب مقاومة، وتزايد المقاومة أيضاً بين العقديات من المجموعة أ. يُستخدم عادةً بالاشتراك مع مضاد حيوي بيتالكتام لعلاج متلازمة الصدمة السامة أو التهاب اللغافة النخرية الناجم عن العقديات من المجموعة أ. في هذا السياق، يقتصر استخدام الكليندامايسين عادةً على الجرعة الأولية 48

ساعة من العلاج بغرض تثبيط إنتاج السموم. كما يُستطَبَق الكليندامايسين لعلاج الالتهابات التي تسببها البكتيريا الحساسة 72 وغيرها من البكتيريا اللاهوائية. ويُستخدم الكليندامايسين، في بعض الأحيان بالاشتراك مع أمينوغليكوزيد أو *Bacteroides* sp سيفالوسبورين، لعلاج الجروح النافذة في البطن والأمعاء؛ والالتهابات التي تنشأ في الجهاز التناسلي الأنثوي، مثل الإجهاض الإنتاني، أو خراجات الحوض، أو مرض التهاب الحوض؛ وخراجات الرئة واللثة. وقد أوصى الكليندامايسين تاريخياً للوقاية من التهاب الشغاف لدى المرضى الذين يعانون من أمراض صمامات القلب المحددة والذين يخضعون لإجراءات طب الأسنان معينة ولديهم حساسية كبيرة للبنسلين؛ ومع ذلك، فقد تم حذفه من الإرشادات بسبب ارتباطه بعدوى المطثية العسيرة. يعتبر كليندامايسين بالإضافة إلى من الدرجة *Pneumocystis jiroveci* بريماكين بديلاً فعالاً لتريميثوبريم سلفاميثوكسازول لعلاج الالتهاب الرئوي الناتج عن بكتيريا المتوسطة إلى الشديدة لدى مرضى متلازمة نقص المناعة المكتسبة (الإيدز). كما يستخدم بالاشتراك مع بيريميثامين لعلاج داء المقوسات الدماغية المرتبط بالإيدز

الآثار السلبية

الآثار الجانبية الشائعة هي الإسهال والغثيان والطفح الجلدي. قد يحدث ضعف في وظائف الكبد (مع أو بدون اليرقان) وقلّة العدلات في بعض الأحيان. يعتبر تناول الكليندامايسين عامل خطر للإصابة بالإسهال والتهاب القولون بسبب المطثية العسيرة

STREPTOGRAMINS

MECHANISM OF ACTION & ANTIBACTERIAL ACTIVITY

كوينوبريستيندالفوبريستين هو مزيج من اثنين من الستربتوجرامينات - كوينوبريستين، وهو ستربتوجرامين ب، ودالفوبريستين، وهو ستربتوجرامين أ - بنسبة 30:70. تشترك الستربتوجرامينات في نفس موقع الارتباط الريبوسومي مع الماكروليدات والكليندامايسين وبالتالي تمنع تخليق البروتين بنفس الطريقة. كوينوبريستيندالفوبريستين قاتل للجراثيم بسرعة لمعظم الكائنات الحية الحساسة والتي تموت ببطء. كوينوبريستيندالفوبريستين فعال ضد المكورات إيجابية الجرام، بما في ذلك *Enterococcus faecium*، باستثناء سلالات العقديات المقاومة للأدوية المتعددة، وسلالات المكورات الرئوية المقاومة للبنسلين، وسلالات المكورات العنقودية ترجع المقاومة إلى (*Enterococcus faecalis* ولكن ليس *E faecium*) الحساسية والمقاومة للميثيسيلين، و أو التعطيل الأنزيمي للدالفوبريستين، أو التدفق الخارجي، (MLSB مقاومة نوع) تعديل موقع ربط الكوينوبريستين

حركية الدواء

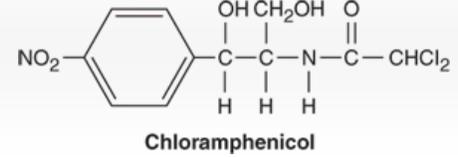
يتم إعطاء كوينوبريستيندالفوبريستين عن طريق الوريد بجرعة 75 مجم/كجم كل 8-12 ساعة. وتبلغ ذروة تركيزات المصل بعد تسريب 75 مجم/كجم على مدار 60 دقيقة 3 ميكروجرام/مل لكوينوبريستين و7 ميكروجرام/مل لدالفوبريستين. ويتم استقلاب كوينوبريستين ودالفوبريستين بسرعة، حيث يبلغ عمر النصف 085 و07 ساعة على التوالي. ويتم الإخراج بشكل أساسي عن طريق البراز. ولا يلزم تعديل الجرعة في حالات الفشل الكلوي أو غسيل الكلى البريتوني أو غسيل الكلى. ومع ذلك، قد لا يتحمل المرضى الذين يعانون من قصور الكبد الدواء بالجرعات المعتادة، وذلك بسبب زيادة المساحة تحت منحنى تركيز كل من العقاقير الأصلية والمستقلبات. وقد يستلزم هذا خفض الجرعة إلى 75 مجم/كجم كل 12 ساعة أو 5 مجم/كجم كل 8 ساعات. يعمل كوينوبريستين بشكل كبير، والذي يستقلب الوارفارين والديازيبام والكويتيابين والسيمفاستاتين CYP3A4 ودالفوبريستين على تثبيط والسيكلوسبورين، من بين العديد من الأدوية الأخرى. قد يكون من الضروري تقليل جرعة العوامل ذات النوافذ العلاجية الضيقة، مثل السيكلوسبورين أو التاكروليموس

الاستخدامات السريرية والآثار الجانبية

تمت الموافقة على كوينوبريستيندالفوبريستين لعلاج الالتهابات التي تسببها العنقوديات أو العقديات. وهو فعال أيضًا ضد سلالات والتي تقاومه بطبيعتها، ربما بسبب آلية مقاومة من النوع *E faecalis*، ولكن ليس *E faecium*، مقاومة للفانكوميسين من السمية الرئيسية هي الأحداث المرتبطة بالتسريب، مثل الألم في موقع التسريب، ومتلازمة آلام المفاصل والعضلات. *efflux* type. يستخدم كوينوبريستيندالفوبريستين على نطاق محدود في الولايات المتحدة بسبب توافر بدائل أفضل تحملاً

CHLORAMPHENICOL

الكلورامفينيكول البلوري هو مركب محايد ومستقر له البنية التالية:



إنه قابل للذوبان في الكحول ولكنه ضعيف الذوبان في الماء. سكسينات الكلورامفينيكول، المستخدم للإعطاء عن طريق الحقن، قابل للذوبان في الماء بدرجة عالية. يتم تحلله في الجسم الحي مع تحرير الكلورامفينيكول الحر.

آلية العمل والنشاط المضاد للميكروبات

إن الكلورامفينيكول هو مثبط لتخليق البروتين الميكروبي وهو مضاد للبكتيريا ضد معظم الكائنات الحية الحساسة. فهو يرتبط بشكل من الريبوسوم البكتيري (انظر الشكل 44-1) ويمنع تكوين الرابطة الببتيدية (الخطوة 2). إن S عكسي بالوحدة الفرعية 50 الكلورامفينيكول هو مضاد حيوي واسع الطيف فعال ضد كل من الكائنات الحية إيجابية الجرام وسلبية الجرام الهوائية واللاهوائية وهو فعال أيضًا ضد ريكتسيا. يتم تثبيط معظم البكتيريا إيجابية الجرام عند تركيزات تتراوح من 1 إلى 10 ميكروجرام/مل، ويتم تثبيط العديد من البكتيريا سلبية الجرام عند تركيزات تتراوح من 02 إلى 5 ميكروجرام/مل. إن المستدمية النزلية، والنيسرية السحائية، وبعض سلالات البكتيريا العصوية شديدة الحساسية؛ وبالنسبة لهذه الكائنات الحية، قد يكون الكلورامفينيكول قاتلاً للبكتيريا.

قد تنشأ مقاومة منخفضة المستوى للكلورامفينيكول من مجموعات كبيرة من الخلايا الحساسة للكلورامفينيكول عن طريق اختيار الطفرات الأقل نفاذية للدواء. وترجع المقاومة ذات الأهمية السريرية إلى إنتاج أسيتيل ترانسفيراز الكلورامفينيكول، وهو إنزيم مشفر بالبلازميد يعمل على تعطيل الدواء.

حركية الدواء

الجرعة المعتادة من الكلورامفينيكول هي 50-100 مجم/كجم/يوم مقسمة كل 6 ساعات. لم يعد متوفرًا في الولايات المتحدة الأمريكية كتركيبة فموية، ونادرًا ما يتم استخدام المنتج الوريدي. التركيبة الوريدية هي دواء أولي، سكسينات الكلورامفينيكول، والذي يتم تحليله لإنتاج الكلورامفينيكول الحر، مما يعطي مستويات في الدم أقل إلى حد ما من تلك التي يتم تحقيقها مع الدواء المعطى عن طريق الفم. يتم توزيع الكلورامفينيكول على نطاق واسع في جميع الأنسجة وسوائل الجسم تقريبًا، بما في ذلك الجهاز العصبي المركزي والسائل النخاعي، بحيث قد يكون تركيز الكلورامفينيكول في أنسجة المخ مساويًا لتركيزه في المصل. يخترق الدواء أغشية الخلايا بسهولة.

يتم إبطال مفعول معظم الدواء إما عن طريق الاقتران بحمض الجلوكورونيك (في الكبد بشكل أساسي) أو عن طريق الاختزال إلى أمينات أربل غير نشطة. يتم التخلص من الكلورامفينيكول النشط، حوالي 10٪ من الجرعة الإجمالية التي يتم إعطاؤها، ومنتجات تحلله غير النشطة في البول. يتم إفراز كمية صغيرة من الدواء النشط في الصفراء والبراز. لا توجد تعديلات محددة للجرعات الموصى بها في قصور الكلى أو الكبد؛ ومع ذلك، سوف يتراكم الدواء ويجب استخدامه بحذر إضافي في هذه الحالات. كما أن الأطفال حديثي الولادة الذين تقل أعمارهم عن أسبوع والأطفال الخدج يتخلصون من الكلورامفينيكول بشكل غير فعال، ويجب تقليل الجرعة إلى 25 مجم / كجم / يوم.

الاستخدامات السريرية

نظرًا للسمية المحتملة ومقاومة البكتيريا وتوافر العديد من البدائل الفعالة الأخرى، فقد تم استخدام الكلورامفينيكول نادرًا في الولايات المتحدة لسنوات عديدة. يمكن اعتباره لعلاج الالتهابات الخطيرة التي تسببها البكتيريا الريكتسية مثل التيفوس وحمى جبال روكي المرقطة. وهو بديل لمضاد حيوي بيتا لاكتام لعلاج التهاب السحايا الجرثومي الذي يحدث لدى المرضى الذين يعانون من تفاعلات فرط الحساسية الشديدة للبنسلين.

الآثار الجانبية

يصاب البالغون أحيانًا باضطرابات في الجهاز الهضمي، بما في ذلك الغثيان والقيء والإسهال. ونادرًا ما تحدث هذه الأعراض عند الأطفال. وقد تحدث داء المبيضات الفموي أو المهبلي نتيجة لتغير البكتيريا الطبيعية

يسبب الكلورامفينيكول عادة تثبيطًا عكسيًا مرتبطًا بالجرعة لإنتاج خلايا الدم الحمراء عند جرعات تتجاوز 50 مجم / كجم / يوم بعد أسبوع. فقر الدم اللاتنسجي، وهو نتيجة نادرة (1 من 24000-40000 دورة علاجية) لتناول الكلورامفينيكول بأي طريقة، هو 1-2 تفاعل فردي لا علاقة له بالجرعة، على الرغم من أنه يحدث بشكل متكرر مع الاستخدام المطول. يميل فقر الدم اللاتنسجي إلى أن يكون غير قابل للعكس ويمكن أن يكون مميتًا، على الرغم من أنه قد يستجيب لزرع نخاع العظم أو العلاج المثبط للمناعة. نظرًا لشدة هذا التفاعل، يتم تضمين تحذير في الملصق الأمريكي

يفتقر الأطفال حديثو الولادة إلى آلية فعالة لربط حمض الجلوكورونيك لتحلل وإزالة سموم الكلورامفينيكول. وبالتالي، عندما يتم إعطاء الأطفال جرعات أعلى من 50 مجم / كجم / يوم، قد يتراكم الدواء، مما يؤدي إلى متلازمة الطفل الرمادي، مع القيء والترهل وانخفاض حرارة الجسم واللون الرمادي والصدمة وانهايار الأوعية الدموية. لتجنب هذا التأثير السام، يجب استخدام الكلورامفينيكول بحذر عند الأطفال ويجب تحديد الجرعة إلى 50 مجم / كجم / يوم (أو أقل خلال الأسبوع الأول من الحياة) عند الأطفال المولودين في موعدهم 25 مجم / كجم / يوم عند الأطفال الخدج

يثبط الكلورامفينيكول الإنزيمات الميكروسومية الكبدية التي تستقلب العديد من الأدوية. ويطيل عمر نصف عمر هذه الأدوية، وتزداد تركيزات الفينيتوين والتولبوتاميد والكلوربروباميد والوارفارين في المصل

OXAZOLIDINONES

MECHANISM OF ACTION & ANTIMICROBIAL ACTIVITY

لينزوليد هو أحد أعضاء فئة أوكسازوليدينون من مضادات الميكروبات الاصطناعية. وهو فعال ضد الكائنات الحية إيجابية الجرام بما في ذلك العنقوديات، والعقديات، والمكورات المعوية، والمكورات اللاهوائية إيجابية الجرام، والقضبان إيجابية الجرام مثل كورينباكتيريا، ونوكارديا، ول. وهو في المقام الأول عامل مضاد للبكتيريا ولكنه قاتل للبكتيريا ضد العقديات. وهو فعال أيضًا ضد المتفطرة السلية.

،يثبط لينزوليد تخليق البروتين عن طريق منع تكوين مجمع الريبوسوم الذي يبدأ تخليق البروتين. لا يؤدي موقع ارتباطه الفريد إلى أي مقاومة متبادلة مع فئات الأدوية الأخرى. تحدث S، للوحدة الفرعية 50 الموجود على الحمض النووي الريبي الريبوسومي 23 S. المقاومة بسبب طفرة في موقع ارتباط لينزوليد على الحمض النووي الريبي الريبوسومي 23

حركية الدواء

إن اللينزوليد متاح حيويًا بنسبة 100% بعد تناوله عن طريق الفم وله عمر نصفي يتراوح بين 4 إلى 6 ساعات. يتم استقلابه عن طريق التمثيل الغذائي المؤكسد، مما ينتج عنه مستقبلين غير نشطين. إنه ليس محفزًا ولا مثبطًا لأنزيمات السيتوكروم بي 450. يبلغ متوسط %إلى حوالي 60-70 (CSF) تركيزات الذروة في المصل 18 ميكروجرام/مل بعد جرعة فموية 600 مجم؛ تصل تركيزات السائل النخاعي من مستوى المصل. الجرعة الموصى بها لمعظم المؤثرات هي 600 مجم مرتين يوميًا، إما عن طريق الفم أو عن طريق الوريد

الاستخدامات السريرية

تمت الموافقة على استخدام لاينزوليد لعلاج عدوى الإشريكية البرازية المقاومة للغانكوميسين، والالتهاب الرئوي المرتبط بالرعاية الصحية، والالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع، والتهابات الجلد والأنسجة الرخوة المعقدة وغير المعقدة الناجمة عن البكتيريا إيجابية الجرام الحساسة. وتشمل الاستخدامات غير المسموح بها ل لاينزوليد علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة وعدوى النوكارديا

الآثار السلبية

السمية الرئيسية للينزوليد هي سمية دموية؛ والتأثيرات قابلة للعكس وخفيفة عمومًا. قلة الصفائح هي المظهر الأكثر شيوعًا، (يُرى في حوالي 3% من دورات العلاج)، وخاصةً عندما يُعطى الدواء لمدة أطول من أسبوعين. قد يحدث أيضًا فقر الدم وقلة العدلات وهو أكثر شيوعًا في المرضى الذين لديهم استعداد لقمع نخاع العظم أو كامن وراءه. تم الإبلاغ عن حالات اعتلال الأعصاب البصرية والمحيطية والحمض اللبني مع دورات مطولة من لينزوليد. يُعتقد أن هذه الآثار الجانبية مرتبطة بتثبيط لينزوليد لتخليق البروتين في الميتوكوندريا. هناك تقارير حالات عن متلازمة السيروتونين (انظر الفصل 16) تحدث عندما يُعطى لينزوليد مع أدوية السيروتونين

وغالبًا ما تكون مضادات الاكتئاب الانتقائية من نوع مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين. أصدرت إدارة الغذاء والدواء تحذيرًا بشأن استخدام الدواء مع عوامل السيروتونين.

تيديزوليد هو المكون النشط من دواء تيديزوليد فوسفات، وهو من الجيل التالي من أوكسازوليدونون، ذو فاعلية عالية ضد البكتيريا، إيجابية الجرام، بما في ذلك المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين، والمكورات المعوية المقاومة للبانكومايسين والمكورات العنقودية، والبكتيريا اللاهوائية إيجابية الجرام. تبلغ نسبة التوافر البيولوجي عن طريق الفم 91%، وقد وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء بجرعة 200 مجم عن طريق الفم أو الوريد مرة واحدة يوميًا لمدة 6 أيام لعلاج عدوى الجلد والأنسجة الرخوة. تشمل المزايا المحتملة مقارنة بليزوليد زيادة الفعالية ضد المكورات العنقودية وعمر نصف أطول يبلغ 12 ساعة، مما يسمح بتناول جرعة واحدة يوميًا. لا توجد حاجة لتعديل الجرعة في حالات ضعف الكلى أو الكبد. على الرغم من أن التجارب العشوائية تقتصر على 6 أيام من العلاج، إلا أن الأدلة من تقارير الحالات وسلسلة الحالات تشير إلى انخفاض خطر تثبيط نخاع العظم مع إطالة مدة العلاج. يُعتقد أن مخاطر السمية السيروتونينية أقل، لكن الاستخدام المصاحب مع مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين لم يتم تقييمه رسميًا يرتبط تيديزوليد بالبروتين (70-90%) أكثر من ليزوليد (31%). تُعد تركيزات البلازما مؤشرًا جيدًا لتركيزات الأنسجة حيث يخترق جيدًا الأنسجة العضلية والدهنية والرئوية؛ هناك بيانات محدودة فيما يتعلق باختراق تيديزوليد للسائل الدماغي الشوكي.

PLEUROMUTILINS

هو عامل مضاد للبكتيريا جديد تمت الموافقة عليه في عام 2019 لعلاج الالتهاب الرئوي؛ وهو أول عامل جهازى متاح في Lefamulin في الخمسينيات من القرن الماضي، ولكن في السابق كان pleuromutilin للاستخدام البشري. تم اكتشاف فئة pleuromutilin فئة يستخدم فقط في الطب البيطري.

MECHANISM OF ACTION & ANTIBACTERIAL ACTIVITY

وبالتالي تثبيط تخليق البروتين البكتيري. آلية عمله فريدة من نوعها حيث يعمل الليفامولين عن طريق الارتباط بالريبوسوم 50 يتسبب في إغلاق جيب الارتباط حول جزيء الدواء، مما يمنع الحمض النووي الريبي الناقل للبكتيريا من الارتباط بشكل مناسب. له و Streptococcus pneumoniae نشاط مبيد للجراثيم ضد الكائنات الحية التي تُرى عادةً في التهابات الجهاز التنفسي السفلي مثل Mycoplasma pneumoniae و Legionella pneumophila ومسببات الأمراض غير النمطية مثل Haemophilus influenzae، له أيضًا نشاط في المختبر ضد معظم الكائنات الحية إيجابية الجرام الهوائية. Chlamydia pneumoniae و S pneumoniae و Staphylococcus aureus و Enterococcus faecium و S pyogenes بما في ذلك قد يكون له أيضًا نشاط ضد بعض الكائنات. Mycoplasma genitalium و Neisseria gonorrhoeae و Chlamydia trachomatis و Pseudomonas aeruginosa و Enterococcus faecalis من الجدير بالذكر أن الليفامولين يفتقر إلى النشاط ضد من الكائنات سلبية الغرام Enterobacteriales ومجموعة Acinetobacter baumannii، و aeruginosa.

مقاومة

حتى الآن، يبدو أن خطر إحداه طفرات مقاومة بكتيرية باستخدام الليفامولين منخفض، ولكن تم ملاحظة طفرات مقاومة في المختبر. ومن غير الواضح مدى شيوع المقاومة السريية، ولكن بعض الآليات المحتملة للمقاومة تشمل تغيير موقع الهدف الريبوسومي والتدفق النشط من موقع العمل.

الحركية الدوائية والآثار الجانبية

يتوفر الليفامولين في شكلين، وريديًا وفمويًا. وهو متاح حيويًا بنسبة 25%، لذا فإن جرعة 600 ملغ عن طريق الفم تعادل تقريبًا ملغ تُعطى عن طريق الوريد، مع امتصاص مثالي في حالة عدم تناول الطعام (قبل ساعة واحدة على الأقل أو بعد ساعتين من 150 تناول الوجبة). وهو مرتبط بالبروتين بنسبة 95-97% ويفرز في المقام الأول من خلال التمثيل الغذائي الكبدي عبر مسار إنزيم يبلغ عمر النصف للإزالة حوالي 8 ساعات، لذا يتم إعطاء الجرعة القياسية مرتين يوميًا؛ وقد تتطلب الجرعة تعديلًا في CYP3A4. حالة ضعف الكبد الشديد. تشمل الآثار الجانبية الشائعة التي شوهدت في التجارب السريية تفاعلات موقع الحقن للتركيبية الوريدية واضطرابات الجهاز الهضمي، وخاصة الغثيان والإسهال، للتركيبية الفموية. يجب تجنب الليفامولين أثناء الحمل لأن الدراسات على الحيوانات أظهرت زيادة خطر التشوهات الخلقية. لم تتم دراسته على البشر الحوامل حتى الآن.

الاستخدام السريي

في وقت كتابة هذه المقالة، تمت الموافقة على استخدام الليفامولين لعلاج المرضى البالغين المصابين بالالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع فقط، وذلك استنادًا إلى نتائج تجربتين سريريتين عشوائيتين اعتبر فيهما الليفامولين أقل فعالية من الموكسيسيفلوكساسين وهناك اهتمام باستخدامه المحتمل لعلاجات أخرى، مثل التهابات الجلد وبنية الجلد أو الأمراض المنقولة جنسيًا استنادًا إلى نشاطه في المختبر وبعض النجاح في تجارب المرحلة الثانية.

ليفنسون دي آر: ثغرات في الرقابة على تضارب المصالح في قرارات الأدوية الموصوفة في برنامج الرعاية الطبية، وزارة الصحة
oighhsgov/oei/reports/oei051000450pdf. والخدمات الإنسانية، مكتب المفتش العام، مارس/آذار 2013

<ul style="list-style-type: none"> Quinupristindalfopristin 	Prevents bacterial protein synthesis by binding to the 50S ribosomal subunit	Rapid bactericidal activity against most susceptible bacteria	Infections caused by staphylococci or vancomycin-resistant strains of enterococci	<ul style="list-style-type: none"> IV hepatic clearance dosed every 8–12 h cytochrome P450 inhibitor Toxicity: Severe infusion-related myalgias and arthralgias
CHLORAMPHENICOL				
	Prevents bacterial protein synthesis by binding to the 50S ribosomal subunit	Bacteriostatic activity against susceptible bacteria	Use is rare in the developed world because of serious toxicities	<ul style="list-style-type: none"> IV hepatic clearance (half-life 2.5 h) dosage is 50–100 mg/kg/d in four divided doses Toxicity: Dose-related anemia, idiosyncratic aplastic anemia, gray baby syndrome
OXAZOLIDINONES				
<ul style="list-style-type: none"> Linezolid 	Prevents bacterial protein synthesis by binding to the 23S ribosomal RNA of 50S subunit	Bacteriostatic activity against susceptible bacteria	Infections caused by methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci	<ul style="list-style-type: none"> Oral, IV hepatic clearance (half-life 6 h) dosed twice-daily Toxicity: Duration-dependent bone marrow suppression, neuropathy, and optic neuritis serotonin syndrome may occur when coadministered with other serotonergic drugs (eg, selective serotonin reuptake inhibitors)
<p>Tedizolid: Oral and IV; longer half-life (12 h) so dosed once daily; increased efficacy versus staphylococci; approved for use in skin and soft tissue infections.</p>				
PLEUROMUTILINS				

• Lefamulin

Prevents bacterial protein synthesis by binding to the 50S ribosomal subunit

Bactericidal activity against most susceptible bacteria; bacteriostatic against some

Community-acquired pneumonia

Oral, IV • hepatic clearance (half-life 8 h) • dosed twice daily • cytochrome P450 3A4 substrate • Toxicity: Infusion-related reactions and gastrointestinal disturbances



ARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Chloramphenicol	Generic, Chloromycetin
TETRACYCLINES	
Demeclocycline	Generic, Declomycin
Doxycycline	Generic, Vibramycin, others
Minocycline	Generic, Minocin, others
Tetracycline	Generic, others
Tigecycline	Generic, Tygacil
Eravacycline	Xerava
Omadacycline	Nuzyra
MACROLIDES	
Azithromycin	Generic, Zithromax
Clarithromycin	Generic, Biaxin
Erythromycin	Generic, others
LINCOMYCIN	
Clindamycin	Generic, Cleocin
STREPTOGRAMINS	
Quinupristin and dalfopristin	Synercid
OXAZOLIDINONES	
Linezolid	Generic, Zyvox
Tedizolid	Sivextro
PLEUROMUTILIN	
Lefamulin	Xenleta

REFERENCES

- Barrera CM et al: فعالية وأمان السوليثرومييسين الفموي مقابل الموكسيفلوكساسين الفموي لعلاج الالتهاب الرئوي الجرثومي: المكتسب من المجتمع: دراسة عالمية، مزدوجة التعمية، متعددة المراكز، عشوائية، خاضعة للتحكم النشط، غير دونية لانسيت 2016؛ 16: 421 (SOLITAIREORAL).
- بينافينت وآخرون: الاستخدام طويل الأمد لتيديزوليد في التهابات العظام والمفاصل: الفوائد بين أدوية أوكسازوليدينون. المضادات الحيوية 2021؛ 10:53.
- تشوبرا آي، روبرتس إم: المضادات الحيوية من مجموعة التتراسيكلين: طريقة العمل، والتطبيقات، والبيولوجيا الجزيئية، وعلم الأوبئة [PubMed: 11381101]. لمقاومة البكتيريا. مجلة ميكروبيول مول بيول ريف 2001؛ 232:65.
- De Vriese AS et al: تثبيط تخليق البروتين الميتوكوندري بواسطة الليزوليد. Clin Infect Dis 200642:1111. [PubMed: 16575728]
- درايدن إم إس: الحركية الدوائية والديناميكيات الدوائية لليزوليد في العلاج السريري. مجلة الكيمياء المضادة للميكروبات 2011(4)66:57.
- File Jr. TM et al: SOLITAIREIV: دراسة عشوائية مزدوجة التعمية ومتعددة المراكز تقارن بين فعالية وأمان عقار سوليثرومييسين. Clin Infect Dis 201663:1007. [PubMed: 27448679]
- هانكوك: آليات عمل المضادات الحيوية الحديثة ضد مسببات الأمراض إيجابية الجرام. مجلة لانسيت للعدوى والالتهابات 20055:209. [PubMed: 15792738]
- Leclerq R: آليات مقاومة الماكروليدات واللينكوساميدات: طبيعة عناصر المقاومة وتداعياتها السريرية. Clin Infect Dis 200234:482. [PubMed: 11797175]
- Lee M et al: Linezolid الجديدة الإنجليزية الطب الإنجليزية الجديدة على نطاق واسع. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 2012367:1508. [PubMed: 23075177]
- Livermore DM: Tigecycline: ما هو، وأين ينبغي استخدامه؟ J Antimicrob Chemother 200556:611. [PubMed: 16120626]

موران جي جيه وآخرون: عدوى المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين بين المرضى في قسم الطوارئ. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2006؛ 355:666. [PubMed: 16914702]

موران جي جيه وآخرون: تيديزوليد لمدة 6 أيام مقابل لايزوليد لمدة 10 أيام لعلاج التهابات البكتيرية الحادة في الجلد وبنية الجلد. تجربة عشوائية مزدوجة التعمية من المرحلة الثالثة، بدون نقص. لانسيت 2014؛ 14: 696 (ESTABLISH2).

O'Riordan W et al: Omadacycline الطبية. مجلة نيو إنجلاند الجلد. علاج التهابات البكتيرية الحادة في الجلد وبنية الجلد. 2019380:528. [PubMed: 30726689]

Prokocimer P et al: فوسفات تيديزوليد مقابل لايزوليد لعلاج التهابات البكتيرية الحادة في الجلد وبنية الجلد. JAMA 2013309:559. [PubMed: 23403680]

سولومكين جيه وآخرون: تقييم فعالية وأمان الإيرافاسيكلين مقابل الإرتابنيم في التهابات البطنية المعقدة في دراسة الجرام. تجربة سريرية عشوائية: (IGNITE 1) العدوى السلبية المعالجة باستخدام عقار إيرافاسيكلين. JAMA Surg 2017224: 152. [PubMed: 27851857]

Solomkin J et al: نتائج المرحلة 3، تجربة عشوائية متعددة المراكز، استباقية حول استخدام الإيرافاسيكلين مقابل IGNITE4. Clin Infect Dis 201969:921. [PubMed: 30561562]

ستيتس ر وآخرون: أوماداسايكلين لعلاج التهاب الرئوي الجرثومي المكتسب من المجتمع. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 2019؛ 380: 517. [PubMed: 30726692]

Tasina E et al: فعالية وأمان التيجيسايكلين لعلاج الأمراض المعدية: تحليل تلو. Lancet Infect Dis 201111:834. [PubMed: 21784708]

فان بامبيكي ف: نهضة المضادات الحيوية ضد التهابات الصعبة: التركيز على الأوريتافانسين والكتوليدات والكينولونات الجديدة. آن 2014؛ 46:512. [PubMed: 25058176]

Veve M, Wagner J: Lefamulin: مراجعة لمضاد حيوي جديد واعد من مجموعة pleuromutilin. *Pharmacother* 2018;38:935-.

واين را وآخرون: أزيثروميسين وخطر الوفاة بسبب أمراض القلب والأوعية الدموية. *مجلة نيو إنجلاند الطبية* 2012؛ 366:1881-366. [PubMed: 22591294]

ويلسون دبليو آر وآخرون: الوقاية من التهاب الشغاف المعدي الناجم عن مجموعة العقديات الخضراء: بيان علمي من جمعية القلب الأمريكية. *143؛2021:التوزيع e963. [PubMed: 33853363]*

Woytowish MR, Rowe AS: الأهمية السريرية لتسمم السيروتونين المرتبط باللينيزوليدا. *Ann Pharmacother* 2013;47:388- [PubMed: 23424229]

Zuckerman JM: الماكروليدات والكتوليدات: أزيثروميسين، كلاريثروميسين، تيليثرومييسين. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:621- [PubMed: 15308279]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 45: الأمينوغليكوزيدات والسبيكتينومييسين

كاميل إي. بودوي؛ ليزا جي. وينستون

CASE STUDY

دراسة الحالة

تم إدخال رجل يبلغ من العمر 45 عامًا ولا يوجد لديه تاريخ طبي مهم إلى وحدة العناية المركزة منذ 10 أيام بعد إصابته بحروق من الدرجة الثالثة في أكثر من 40٪ من جسده. كان مستقرًا نسبيًا حتى آخر 24 ساعة. الآن، يعاني من الحمى (395 درجة مئوية [1031 درجة فهرنهايت])، وارتفع عدد خلايا الدم البيضاء لديه من 8500 إلى 20000/مم³. كما عانى من نوبة من انخفاض ضغط الدم استجابت لحقنة سائلة. تم الحصول على مزارع الدم في وقت الحمى، والنتائج معلقة. يشعر طبيب العناية (مم زئبق 86/50) يتضمن *Pseudomonas aeruginosa* المركزة بالقلق بشأن عدوى مجرى الدم ويقرر العلاج بعلاج مركب تجريبي موجه ضد

العلاج المركب توبراميسين. وزن المريض 70 كجم (154 رطلاً) ويبلغ معدل تصفية الكرياتينين المقدر 90 مل / دقيقة. كيف ينبغي تحديد جرعة توبراميسين باستخدام جرعات يومية واحدة أو تقليدية؟ كيف ينبغي مراقبة كل نظام لمعرفة مدى فعاليته وسميته؟

الأدوية الموصوفة في هذا الفصل هي مثبطات بكتيرية لتخليق البروتين والتي تتداخل مع وظيفة الريبوسوم* هذه العوامل مفيدة بشكل رئيسي ضد الكائنات الحية الدقيقة سلبية الغرام الهوائية

يتوجه المؤلفون بالشكر إلى الدكتور هنري ف. تشامبرز، والدكتور دانيال إتش ديك، دكتور صيدلة، على مساهماتهما في الإصدارات السابقة.

AMINOGLYCOSIDES

تشمل الأمينوغليكوزيدات الستربتوميسين والنيومايسين والكاناميسين والأميكاسين والجنتاميسين والتوبراميسين والسيسومييسين والنتيليميسين والبلازوميسين وغيرها. وتستخدم على نطاق واسع بالاشتراك مع عوامل أخرى لعلاج الكائنات المقاومة للأدوية؛ على سبيل المثال، تستخدم مع مضاد حيوي من مجموعة البيتا لاکتام في حالات العدوى الخطيرة بالبكتيريا سلبية الجرام، ومع مضاد حيوي من مجموعة البيتا لاکتام أو فانكوميسين لعلاج التهاب الشغاف بالبكتيريا إيجابية الجرام، ومع عامل أو أكثر لعلاج العدوى بالبكتيريا المتفطرة مثل السل.

الخصائص العامة للأمينوغليكوزيدات

أ. الخصائص الفيزيائية والكيميائية

تحتوي الأمينوغليكوزيدات على حلقة سداسية، إما ستربتيدين (في الستربتوميسين) أو 2ديوكسيستربتيتامين (في الأمينوغليكوزيدات الأخرى)، والتي ترتبط بها سكريات أمينية مختلفة عن طريق روابط غليكوزيدية (الشكلان 1-45 و2-45). وهي قابلة للذوبان في الماء ومستقرة في المحلول، وأكثر نشاطًا في درجة الحموضة القلوية منها في درجة الحموضة الحمضية

الشكل 1-45

بنية الستربتوميسين

الشكل 2-45

هيكل العديد من المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية. الحلقة الثانية هي 2ديوكسيستربتيتامين. يمكن رؤية التشابه بين الكاناميسين والأميكاسين وبين الجنتاميسين والنتيليميسين والتوبراميسين. تشبه الحلقة الثانية والثالثة للبلازوميسين الهيكل الأخرى؛ فهي تشترك

مثل الأميكاسين. تختلف الحلقة الأولى عن الأميكاسين في أنها غير مشبعة. تشير R في نفس مجموعة حمض هيدروكسي أمينوبوتيريك الأرقام الدائرية على جزيء الكاناميسين إلى نقاط هجوم إنزيمات الترانسفيراز البكتيرية التي تتوسطها البلازميد والتي يمكنها تعطيل هذا الدواء.

و ،

أسيتيل ترانسفيراز؛ ،

فوسفوترانسفيراز؛ ،

أدينيل ترانسفيراز. أميكاسين مقاوم للتعديل عند ،

و ،

في حين أن البلازوميسين مقاوم للتعديل عند

و ،

ب. آلية العمل

لقد تمت دراسة طريقة عمل الستريتومايسين عن كثب أكثر من دراسة طريقة عمل الأمينوغليكوزيدات الأخرى، ولكن يُعتقد أن جميع الأمينوغليكوزيدات تعمل بشكل مشابه. الأمينوغليكوزيدات هي مثبطات غير قابلة للعكس لتخليق البروتين. الحدث الأولي هو الانتشار السلبي عبر قنوات البورين عبر الغشاء الخارجي (الشكل 3-43). ثم يتم نقل الدواء بنشاط عبر غشاء الخلية إلى السيتوبلازم من خلال عملية تعتمد على الأكسجين. يوفر التدرج الكهروكيميائي عبر الغشاء الطاقة لهذه العملية، ويتم ربط النقل بمضخة البروتون تمنع درجة الحموضة المنخفضة خارج الخلية والظروف اللاهوائية النقل عن طريق تقليل التدرج. يمكن تعزيز النقل عن طريق الأدوية النشطة لجدار الخلية مثل البنسلين أو الفانكوميسين؛ قد يكون هذا التعزيز هو أساس تأزر تلك المضادات الحيوية مع الأمينوغليكوزيدات.

يتم تثبيط تخليق البروتين بواسطة الأمينوغليكوزيدات. داخل الخلية، ترتبط الأمينوغليكوزيدات ببروتينات الريبوسومات الفرعية 30 مما يتسبب mRNA بثلاث طرق على الأقل (انظر الشكل 3-45): (1) التدخل في مجمع البدء لتكوين الببتيد؛ (2) القراءة الخاطئة لـ في دمج الأحماض الأمينية غير الصحيحة في الببتيد وينتج عنه بروتين غير وظيفي؛ و(3) تفكك البوليسومات إلى أحاديات غير وظيفية. تحدث هذه الأنشطة في وقت واحد تقريبًا، والتأثير الكلي غير قابل للعكس ويؤدي إلى موت الخلية.

الآليات المفترضة لعمل الأمينوغليكوزيدات في البكتيريا. يظهر تخليق البروتين الطبيعي في اللوحة العلوية. وقد تم وصف ثلاثة تأثيرات للأمينوغليكوزيدات على الأقل، كما هو موضح في اللوحة السفلية: منع تكوين مجمع البدء؛ والترميز الخاطئ للأحماض الأمينية في قد يحدث منع حركة الريبوسوم بعد تكوين مجمع بدء mRNA؛ ومنع النقل على mRNA سلسلة الببتيد الناشئة بسبب سوء قراءة Trevor AT، مع ريبوسوم واحد فقط عليها، وهو ما يسمى أحادي الصبغي. (أعيد إنتاجه بإذن من mRNA واحد، مما يؤدي إلى سلسلة Katzung BG، Masters SB: Pharmacology: Examination & Board Review، 6th ed. New York, NY: McGraw Hill 2002 ؛) c. آليات المقاومة

تم تحديد ثلاث آليات رئيسية للمقاومة: (1) إنتاج إنزيم ترانسفيراز يعمل على تعطيل الأمينوغليكوزيد عن طريق الأدينيلات أو الأسيثلة أو الفسفرة. هذا هو النوع الرئيسي من المقاومة التي يتم مواجهتها سريريًا. (2) هناك ضعف في دخول الأمينوغليكوزيد إلى الخلية. قد ينتج هذا عن طفرة أو حذف بروتين بورين يشارك في نقل وصيانة التدرج الكهروكيميائي أو من ظروف النمو التي لا تعمل فيها عملية النقل المعتمدة على الأكسجين. (3) قد يتم حذف أو تغيير بروتين المستقبل الموجود على الوحدة الفرعية الريبوسومية نتيجة لطفرة 30S.

d. الحركية الدوائية والجرعات مرة واحدة يوميًا

تُمتص الأمينوغليكوزيدات بشكل سيئ للغاية من الجهاز الهضمي السليم، ويتم إفراز الجرعة الفموية بالكامل تقريبًا في البراز بعد تناولها عن طريق الفم. ومع ذلك، قد يتم امتصاص الأدوية إذا كانت هناك تقرحات. تُعطى الأمينوغليكوزيدات عادةً عن طريق الوريد على شكل تسريب لمدة 30-60 دقيقة. بعد الحقن العضلي، يتم امتصاص الأمينوغليكوزيدات جيدًا، مما يعطي تركيزات قصوى في الدم في غضون 30-90 دقيقة. بعد مرحلة توزيع قصيرة، تكون تركيزات الذروة في المصل مماثلة لتلك التي تأتي بعد الحقن الوريدي. يبلغ عمر النصف الطبيعي للأمينوغليكوزيدات في المصل 2-3 ساعات، ويزداد إلى 24-48 ساعة في المرضى الذين يعانون من ضعف كبير في وظائف الكلى. تتم إزالة الأمينوغليكوزيدات جزئيًا وغير منتظم عن طريق غسيل الكلى - على سبيل المثال، 40-60٪ للجنتاميسين وأقل فعالية عن طريق غسيل الكلى البريتوني. الأمينوغليكوزيدات هي مركبات شديدة الاستقطاب لا تدخل الخلايا بسهولة. إن مستويات الأمينوغليكوزيدات في السائل النخاعي تكون مرتفعة إلى حد كبير في الجهاز العصبي المركزي والعين. ومع وجود التهاب نشط، تصل مستويات السائل النخاعي إلى 20% من مستويات البلازما، وفي التهاب السحايا عند حديثي الولادة، قد تكون المستويات أعلى. ويتطلب الأمر الحقن داخل القراب الشوكي أو داخل البطينات لمستويات عالية في السائل النخاعي. وحتى بعد الإعطاء عن طريق الحقن، لا تكون تركيزات الأمينوغليكوزيدات مرتفعة في معظم الأنسجة باستثناء قشرة الكلى. كما أن التركيز في معظم الإفرازات متواضع؛ ففي الصفراء، قد يصل المستوى إلى 30% من تركيزه في الدم. ومع العلاج المطول، قد يؤدي الانتشار في السائل الجنبلي أو الزليلي إلى تركيزات تتراوح بين 50% و90% من تركيز البلازما.

تقليدياً، يتم إعطاء الأمينوغليكوزيدات في جرعتين أو ثلاث جرعات مقسمة بالتساوي يوميًا للمرضى الذين لديهم وظائف كلوية طبيعية. ومع ذلك، قد يكون إعطاء الجرعة اليومية بالكامل في حقنة واحدة مفضلًا في العديد من الحالات السريرية لسببين على الأقل. تظهر الأمينوغليكوزيدات قتلاً يعتمد على التركيز؛ أي أن التركيزات الأعلى تقتل نسبة أكبر من البكتيريا وتقتل بمعدل أسرع. كما أن لها تأثير ما بعد المضاد الحيوي كبير، بحيث يستمر النشاط المضاد للبكتيريا بعد الوقت الذي يكون فيه الدواء القابل للقياس موجوداً. يمكن أن يستمر التأثير ما بعد المضاد الحيوي للأمينوغليكوزيدات لعدة ساعات. وبسبب هذه الخصائص، قد يكون لكمية إجمالية معينة من الأمينوغليكوزيد فعالية أفضل وسمية أقل عند إعطائها كجرعة كبيرة واحدة مقارنة بإعطائها كجرعات أصغر متعددة.

عند تناولها مع مضاد حيوي فعال لجدار الخلية (مثل البيتا لكتام أو فانكوميسين)، قد تظهر الأمينوغليكوزيدات قدرة تآزرية على قتل بعض البكتيريا. ويكون تأثير الأدوية مجتمعة أكبر من التأثير المتوقع لكل دواء على حدة؛ أي أن تأثير القتل الناتج عن الجمع يكون أكثر من مجرد تأثير مضاف. وقد يكون هذا التآزر مهمًا في بعض الحالات السريرية، مثل التهاب الشغاف.

تعتمد التأثيرات الضارة للأمينوغليكوزيدات على الوقت والتركيز. ومن غير المرجح أن تحدث السمية حتى يتم الوصول إلى تركيز حد معين، ولكن بمجرد الوصول إلى هذا التركيز، يصبح الوقت بعد هذا الحد حرجًا. هذه العتبة غير محددة بدقة، ولكن التركيز المنخفض فوق 2 ميكروغرام/مل يمكن التنبؤ به بالسمية. عند الجرعات ذات الصلة السريرية، يكون الوقت الإجمالي فوق هذه العتبة أكبر مع جرعات أصغر متعددة من الدواء مقارنة بجرعة كبيرة واحدة.

تشير العديد من الدراسات السريرية إلى أن جرعة واحدة يومية من الأمينوغليكوزيد فعالة بنفس القدر - وربما أقل سمية - من جرعات أصغر متعددة. لذلك، يوصي العديد من الخبراء بإعطاء الأمينوغليكوزيدات كجرعة يومية واحدة في معظم الحالات السريرية. ومع ذلك، لا تزال فعالية تناول جرعة واحدة من الأمينوغليكوزيد يوميًا في العلاج المركب لالتهاب الشغاف المعوي والتهاب الشغاف العنقودي في المرضى الذين لديهم صمام اصطناعي غير محددة، ولا يزال يُنصح بإعطاء جرعات أقل مرتين أو ثلاث مرات يوميًا. في المقابل، تدعم البيانات المحدودة تناول جرعة واحدة يوميًا في التهاب الشغاف العنقودي. كما أن دور تناول جرعة واحدة يوميًا في الحمل والسمنة وفي الأطفال حديثي الولادة غير محدد جيدًا.

إن إعطاء الجرعة مرة واحدة يوميًا له مزايا عملية محتملة. على سبيل المثال، لا تكون هناك حاجة إلى تحديد تركيزات المصل بشكل متكرر ما لم يتم إعطاء الأمينوغليكوزيد لأكثر من ثلاثة أيام. إن إعطاء الدواء مرة واحدة يوميًا بدلاً من ثلاث مرات يوميًا يتطلب جهدًا أقل. كما أن إعطاء الجرعة مرة واحدة يوميًا أكثر جدوى للعلاج في العيادات الخارجية.

يتم تصفية الأمينوغليكوزيدات عن طريق الكلى، ويتناسب الإخراج بشكل مباشر مع تصفية الكرياتينين. لتجنب التراكم والمستويات السامة، يتم تجنب تناول جرعة واحدة يوميًا من الأمينوغليكوزيدات في حالة ضعف وظائف الكلى. يجب أيضًا مراقبة وظائف الكلى المتغيرة بسرعة، والتي قد تحدث مع إصابة الكلى الحادة، لتجنب تناول جرعة زائدة أو جرعة أقل. بشرط تجنب هذه المزالق، فإن تناول جرعة واحدة يوميًا من الأمينوغليكوزيد يكون آمنًا وفعالًا. إذا كانت تصفية الكرياتينين < 60 مل / دقيقة، فيوصى بجرعة يومية واحدة من 5-7 مجم / كجم من جنتاميسين أو توبراميسين (15 مجم / كجم لأميكاسين وبلازوميسين). بالنسبة للمرضى الذين يعانون من تصفية الكرياتينين > 60 مل / دقيقة، يوصى بالجرعة التقليدية كما هو موضح أدناه. ومن الجدير بالذكر أن بلازوميسين تمت

دراسته باستخدام استراتيجية الجرعة الممتدة أو الجرعة اليومية فقط؛ تم توضيح المعلومات المحددة حول الجرعات ومراقبة الأدوية العلاجية في قسم بلازوميسين التالي. مع الجرعة اليومية الواحدة، لا يلزم التحقق من تركيزات المصل بشكل روتيني حتى اليوم الثاني أو الثالث من العلاج، اعتماداً على استقرار وظائف الكلى والمدة المتوقعة للعلاج. في معظم الظروف، ليس من الضروري التحقق من تركيزات الذروة؛ قد يكون هناك استثناء عند ضمان تركيزات ذروة عالية بما يكفي لعلاج الالتهابات الناجمة عن مسببات الأمراض المقاومة للأدوية. الهدف هو إعطاء الدواء بحيث تكون تركيزات >1 ميكروجرام / مل موجودة بين 18 و 24 ساعة بعد الجرعة. يوفر هذا وقتاً كافياً لحدوث غسل الدواء قبل إعطاء الجرعة التالية. تم تطوير العديد من المخططات البيانية والتحقق من صحتها لمساعدة الأطباء السريريين في الجرعة اليومية الواحدة (على سبيل المثال، مرجع فريمان، مخطط هارتفورد)

في حالة الجرعات التقليدية، يجب إجراء تعديلات لمنع تراكم الدواء والسمية لدى المرضى الذين يعانون من قصور كلوي. إما أن يتم الحفاظ على جرعة الدواء ثابتة وزيادة الفاصل الزمني بين الجرعات، أو يتم الحفاظ على الفاصل الزمني ثابتاً وتقليل الجرعة. تم إنشاء مخططات وصيغ تربط مستويات الكرياتينين في المصل بالتعديلات في أنظمة العلاج التقليدية. بالنسبة لنظام الجرعات التقليدي، مرتين أو ثلاث مرات يومياً، يجب تحديد تركيزات المصل القصوى من عينة دم تم الحصول عليها بعد 30-60 دقيقة من الجرعة وتركيزات أدنى من عينة تم الحصول عليها قبل الجرعة التالية مباشرة. يجب تعديل جرعات الجنتاميسين والتوبراميسين للحفاظ على مستويات الذروة بين 5 و 10 ميكروجرام / مل (عادة بين 8 و 10 ميكروجرام / مل في حالات العدوى الأكثر خطورة) ومستويات أدنى ميكروجرام / مل (>1 ميكروجرام / مل هو الأمثل) <2

هـ . الآثار السلبية

،إن جميع الأمينوغليكوزيدات سامة للأذن والكلى. ومن المرجح أن تحدث السمية الأذنية والكولية عند استمرار العلاج لأكثر من 5 أيام وجرعات أعلى، وفي كبار السن، وفي حالة القصور الكلوي. كما أن الاستخدام المتزامن مع مدرات البول العروية (مثل فوروسيميد، أو بوميتانيد، أو حمض الإيثانكرينيك) أو غيرها من العوامل المضادة للميكروبات السامة للكلى (مثل فانكوميسين أو أمفوتريسين) يمكن أن يزيد من السمية الكولية ويجب تجنبها إن أمكن. ويمكن أن تظهر السمية الأذنية إما على شكل تلف سمعي، مما يؤدي إلى طنين الأذن وفقدان السمع عالي التردد في البداية، أو على شكل تلف دهليزي مع دوام، وترنح، وفقدان التوازن. ويمكن التعرف على السمية الكولية من خلال ارتفاع مستويات الكرياتينين في المصل أو انخفاض معدل الترشيح الكبيبي المقدر، على الرغم من أن المؤشر الأقدم يمكن أن يكون زيادة في تركيزات الأمينوغليكوزيد في المصل. النيومايسين، كاناميسين، وأميكاسين هي العوامل الأكثر احتمالاً للتسبب في تلف السمع. الستربتومايسين والجنتاميسين هما الأكثر سمية للدهليز. النيومايسين، توبراميسين، وجنتاميسين هي الأكثر سمية للكلى. قد يرتبط البلازوميسين بمعدلات أقل من السمية الأذنية والكولية مقارنة بالأمينوغليكوزيدات القديمة؛ ومع ذلك، نظراً لكونها الأمينوغليكوزيد الأحدث، فإن الخبرة السريرية محدودة

في الجرعات العالية جداً، يمكن للأمينوغليكوزيدات أن تنتج تأثيراً شبيهاً بالكوراريل مع حصار عصبي عضلي يؤدي إلى شلل الجهاز التنفسي. وعادةً ما يكون هذا الشلل قابلاً للعكس باستخدام جلوكونات الكالسيوم، عند إعطائه على الفور، أو النيوستجمين. نادراً ما تحدث فرط الحساسية

و. الاستخدامات السريرية

تُستخدم الأمينوغليكوزيدات في الغالب ضد البكتيريا سلبية الجرام الهوائية، وخاصةً عندما يكون هناك قلق بشأن مسببات الأمراض المقاومة للأدوية أو في المرضى المصابين بأمراض خطيرة. يُستخدم توبراميسين وجنتاميسين دائمًا تقريبًا مع مضاد حيوي بيتا لاكتام لتوسيع التغطية التجريبية والاستفادة من التأزر المحتمل بين هاتين الفئتين من الأدوية. غالبًا ما يتم إعطاء أميكاسين وستربتوميسين مع مضادات حيوية أخرى لعلاج العدوى الفطرية. لا يزال من غير الواضح ما إذا كان سيتم إعطاء بلازوميسين بمفرده أو مع عوامل أخرى. كما تم استخدام تركيبات البنسلينامينوغليكوزيد لتحقيق نشاط مبيد للجراثيم في علاج التهاب الشغاف المعوي وتقصير مدة العلاج لالتهاب الشغاف العقدي الأخرى. نظرًا للسمية، يتم استخدام هذه التركيبات بشكل أقل عندما تكون الأنظمة البديلة متاحة على سبيل المثال، في حالة التهاب الشغاف المعوي، تشير الدراسات إلى أن الجمع بين الأمبسلين والسيفترياكسون هو نظام علاجي فعال مع مخاطر أقل للتسمم الكلوي. عند استخدام الأمينوغليكوزيدات، يعتمد اختيار العامل والجرعة على العدوى التي يتم علاجها وقابلية العزل.

ستربتوميسين

إن النشاط المضاد للميكروبات *Streptomyces griseus* تم عزل الستربتومايسين (انظر الشكل 1-45) من سلالة من الستربتومايسين نموذجي لنشاط الأمينوغليكوزيدات الأخرى، كما هي الحال مع آليات المقاومة. ظهرت المقاومة في معظم الأنواع، مما يحد من الفائدة الحالية للستربتومايسين، باستثناءات مدرجة أدناه. تتطور مقاومة الريبوسوم للستربتومايسين بسهولة، مما يحد من دوره كعامل وحيد. الاستخدامات السريرية

أ. العدوى الفطرية

يستخدم الستربتومايسين بشكل أساسي كعامل ثانوي لعلاج مرض السل. الجرعة هي 15 مجم/كجم/يوم بحد أقصى 1 جرام/يوم (20-مجم/كجم/يوم للأطفال)، ويمكن إعطاؤه عن طريق العضل أو الوريد. يجب استخدامه فقط بالاشتراك مع عوامل أخرى لمنع 40 ظهور المقاومة. راجع الفصل 47 للحصول على معلومات إضافية حول استخدام الستربتومايسين في العدوى بالبكتيريا الفطرية.

ب. العدوى غير السلية

في حالات الطاعون، والتولاريميا، و(أحيانًا) البروسيلا، يمكن إعطاء الستربتومايسين، 1 جرام مرتين يوميًا (15 مجم/كجم مرتين يوميًا للأطفال)، عن طريق الحقن العضلي مع التتراسيكلين عن طريق الفم.

يُعد البنسلين بالإضافة إلى الستربتومايسين فعالاً في علاج التهاب الشغاف المعوي وفي علاج التهاب الشغاف المعوي الناتج عن العقديات الخضراء لمدة أسبوعين؛ ومع ذلك، بالنسبة للسلالات الحساسة، يُستخدم الجنتاميسين بشكل أكثر شيوعًا عند اختيار الأمينوغليكوزيد كعلاج مساعد. يحتفظ الستربتومايسين بنشاطه ضد بعض أنواع العقديات المعوية المقاومة للجنتاميسين (وبالتالي

مقاومة أيضًا للنيوتيلميسين والتوبراميسين والأميكاسين)، لذا يظل الستربتومايسين عاملاً بديلاً محتملاً لعلاج عدوى العقديات المعوية غير الحساسة للجنتاميسين

الآثار الجانبية

قد يؤدي فرط الحساسية للستربتومايسين إلى الحمى والطفح الجلدي وغيرها من الأعراض التحسسية. يحدث هذا غالبًا مع دورة علاج مطولة (على سبيل المثال، لمرض السل)

إن الألم في موضع الحقن أمر شائع ولكنه ليس شديدًا عادةً. إن التأثير السام الأكثر خطورة الناتج عن الستربتومايسين هو اضطراب وظيفة الدهليزي - الدوار وفقدان التوازن. إن تكرار وشدة هذا الاضطراب يتناسبان مع عمر المريض ومستويات الدواء في الدم ومدّة الإعطاء. قد يحدث خلل في وظيفة الدهليز بعد بضعة أسابيع من مستويات الدم المرتفعة بشكل غير عادي (على سبيل المثال، في الأفراد الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى) أو أشهر من مستويات الدم المنخفضة نسبيًا. تميل سمية الدهليزي إلى أن تكون غير قابلة للعكس. يمكن أن يسبب الستربتومايسين الذي يتم إعطاؤه أثناء الحمل الصمم عند الأطفال حديثي الولادة

جنتاميسين

(انظر الشكل 2-45) معزولة من ميكرومونسورا C2 و C1a و C1، الجنتاميسين عبارة عن خليط من ثلاثة مكونات وثيقة الصلة بوريوريا. وهو فعال ضد كل من الكائنات إيجابية الجرام وسلبية الجرام، والعديد من خصائصه تشبه خصائص الأمينوغليكوزيدات الأخرى.

النشاط المضاد للميكروبات

كبريتات الجنتاميسين، 2-10 ميكروجرام/مل، تمنع في المختبر العديد من سلالات المكورات العنقودية والبكتيريا سلبية الجرام، بما في ذلك جميع الأمينوغليكوزيدات، ليس لها نشاط ضد البكتيريا اللاهوائية. *Enterobacterales* و *P aeruginosa* ذلك

مقاومة

إن العقديات والمكورات المعوية مقاومة نسبيًا للجنتاميسين بسبب فشل الدواء في اختراق الخلية. ومع ذلك، فإن الجنتاميسين بالاشتراك مع بعض البنسلينات أو الفانكوميسين ينتج تأثيرًا قاتلاً للجراثيم قويًا، والذي يرجع جزئيًا إلى زيادة امتصاص الدواء الذي يحدث مع تثبيط تخليق جدار الخلية. تظهر مقاومة الجنتاميسين بسرعة في العنقوديات أثناء العلاج الأحادي بسبب اختيار الطفرات النفاذة. مقاومة الريبوسوم نادرة. بين البكتيريا سلبية الجرام، تكون المقاومة في أغلب الأحيان بسبب إنزيمات تعديل الأمينوغليكوزيد المشفرة بالبلازميد. البكتيريا سلبية الجرام المقاومة للجنتاميسين عادة ما تكون عرضة للأميكاسين، وهو أكثر مقاومة لنشاط الإنزيم المعدل. إن الإنزيم المعوي الذي يعدل الجنتاميسين هو إنزيم ثنائي الوظيفة يثبط أيضًا نشاط الأميكاسين والنيوتيلميسين والتوبراميسين

ولكن ليس الستريتومييسين؛ يتم تعديل الأخير بواسطة إنزيم مختلف. ولهذا السبب، فإن بعض البكتيريا المعوية المقاومة للجنتاميسين تكون حساسة للستريتومييسين.

الاستخدامات السريرية

أ. الحقن العضلي أو الوريدي

يستخدم الجنتاميسين بشكل أساسي في حالات العدوى الشديدة التي تسببها البكتيريا سالبة الجرام والتي من المرجح أن تكون مقاومة *Acinetobacter sp* و *Proteus sp* و *Serratia marcescens* و *Enterobacter sp* و *P aeruginosa* للأدوية الأخرى، وخاصة وعادة ما يستخدم بالاشتراك مع عامل ثانٍ لأن الأمينوغليكوزيد وحده قد لا يكون فعالاً في علاج العدوى خارج *Klebsiella sp* المسالك البولية. لا ينبغي استخدام الأمينوغليكوزيدات كعوامل منفردة لعلاج التهاب الرئوي لأن اختراق أنسجة الرئة المصابة ضعيف والظروف المحلية لانخفاض درجة الحموضة وانخفاض ضغط الأكسجين تساهم في النشاط المحدود. يتم إعطاء الجنتاميسين 5-7 مجم / كجم / يوم تقليدياً عن طريق الوريد في ثلاث جرعات متساوية، ولكن الإعطاء مرة واحدة يوميًا يكون بنفس الفعالية لبعض الكائنات الحية وأقل سمية (انظر أعلاه).

يمكن أيضًا الإشارة إلى استخدام الجنتاميسين، بالاشتراك مع مضاد حيوي فعال في جدار الخلية، في علاج التهاب الشغاف الناجم عن البكتيريا إيجابية الجرام (العقديات، والمكورات العنقودية، والمكورات المعوية) كما تمت مناقشته سابقًا.

ب. الإعطاء الموضعي والعين

تم استخدام الكريمات والمراهم والمحاليل التي تحتوي على 01-03% من كبريتات الجنتاميسين لعلاج الحروق المصابة أو الجروح أو الآفات الجلدية وفي محاولات لمنع عدوى القسطرة الوريدية. إن فعالية المستحضرات الموضعية لهذه المؤشرات غير واضحة. يتم تعطيل الجنتاميسين الموضعي جزئيًا عن طريق الإفرازات القيحية. يمكن حقن الجنتاميسين داخل العين لعلاج بعض التهابات العين.

ج. الحقن داخل القراب الشوكي

تم علاج التهاب السحايا الناجم عن البكتيريا سلبية الجرام عن طريق الحقن داخل النخاع الشوكي من كبريتات الجنتاميسين، 1-10 ملغ يوم. ومع ذلك، لم يكن الجنتاميسين داخل النخاع الشوكي أو داخل البطن مفيدًا في الأطفال حديثي الولادة المصابين بالتهاب / السحايا، وكان الجنتاميسين داخل البطن سامًا، مما أثار تساؤلات حول فائدة هذا الشكل من العلاج. علاوة على ذلك، فإن توافر الجيل الثالث من السيفالوسبورينات لالتهاب السحايا الناجم عن البكتيريا سلبية الجرام جعل هذا العلاج عتيقًا في معظم الحالات. يمكن استخدامه في حالات التهاب السحايا المقاوم للأدوية أو المقاوم للعلاج أو الحساسية الشديدة للبيتا لاكتام.

الآثار الجانبية

إن السمية الكلوية عادة ما تكون قابلة للعكس عند التوقف عن تناول الدواء. وهي تحدث في 5-25% من المرضى الذين يتناولون الجنتاميسين لمدة أطول من 3-5 أيام. وتتطلب هذه السمية، على أقل تقدير، تعديل نظام الجرعات ويجب أن تدفع إلى إعادة النظر، في الحاجة إلى الدواء إذا كان هناك عامل بديل أقل سمية. إن قياس مستويات الجنتاميسين في المصل أمر ضروري. أما السمية الأذنية والتي تميل إلى أن تكون غير قابلة للعكس، فتتجلى بشكل رئيسي في خلل في الدهليز. كما يمكن أن يحدث فقدان السمع أيضًا. يتم تحديد السمية الأذنية جزئيًا وراثيًا، حيث تم ربطها بطفرات نقطية في الحمض النووي للميتوكوندريا، وتحدث في 1-5% من المرضى الذين يتناولون الجنتاميسين لأكثر من 5 أيام. إن ردود الفعل فرط الحساسية للجنتاميسين نادرة.

توبراميسين

يتمتع هذا الأمينوغليكوزيد (انظر الشكل 45-2) بطيف مضاد للبكتيريا مماثل لطفيل الجنتاميسين. وعلى الرغم من وجود بعض المقاومة المتبادلة بين الجنتاميسين والتوبراميسين، إلا أنها غير متوقعة في السلالات الفردية. لذا، فإن اختبارات حساسية المختبر المنفصلة ضرورية.

أ. الحقن العضلي أو الوريدي

إن الخواص الدوائية للتوبراميسين متطابقة تقريبًا مع تلك الخاصة بالجنتاميسين. الجرعة اليومية للتوبراميسين هي 5-7 ملغ/كجم عضليًا أو وريديًا، مقسمة تقليديًا إلى ثلاث جرعات متساوية وتُعطى كل 8 ساعات، ولكن الآن غالبًا ما تُعطى كجرعة يومية واحدة. إن مراقبة مستويات الدم في حالات القصور الكلوي هي دليل أساسي للجرعة المناسبة.

S. يتمتع توبراميسين بنفس طيف مضادات البكتيريا تقريبًا مثل جنتاميسين باستثناءات قليلة. يكون جنتاميسين أكثر نشاطًا قليلاً ضد حساسة لكل من *Enterococcus faecalis* ؛ و *P. aeruginosa* ؛ ويكون توبراميسين أكثر نشاطًا قليلاً ضد *marcescens* مقاومة للتوبراميسين. بخلاف ذلك، يمكن استخدام الجنتاميسين والتوبراميسين *E. faecium* الجنتاميسين والتوبراميسين، ولكن بالتبادل سريريًا.

مثل الأمينوغليكوزيدات الأخرى، يعتبر التوبراميسين سامًا للأذن والكلية. قد تكون سمية التوبراميسين للكلية أقل قليلاً من سمية الجنتاميسين.

ب. الاستنشاق والإدارة العينية

تم تصنيع توبراميسين في محلول (300 ملغ في 5 مل) للاستنشاق لعلاج التهابات الجهاز التنفسي السفلي التي تسببها الزائفة الزنجارية والتي تعقد التليف الكيسي. يوصى بالدواء بجرعة 300 ملغ بغض النظر عن عمر المريض أو وزنه لإعطائه مرتين يوميًا في دورات متكررة لمدة 28 يومًا من العلاج، تليها 28 يومًا من التوقف عن العلاج. يبلغ متوسط تركيزات المصل بعد ساعة واحدة من الاستنشاق ميكروجرام / مل؛ وبالتالي، نادرًا ما تحدث سمية كلوية وسمية أذنية. يجب توخي الحذر عند إعطاء توبراميسين للمرضى الذين يعانون من اضطرابات كلوية أو دهليزية أو سمعية موجودة مسبقًا. يتوفر توبراميسين أيضًا كمرهم وقطرات للعين بنسبة 0.3% لعلاج التهابات العين السطحية. تؤدي هذه التركيبات إلى امتصاص جهازي ضئيل ومن غير المرجح أن تسبب آثارًا جانبية جهازية.

أميكاسين

الأميكاسين هو مشتق شبه صناعي من الكاناميسين؛ وهو أقل سمية من الجزيء الأصلي (انظر الشكل 45-2). وهو مقاوم للعديد من الإنزيمات التي تعطل عمل الجنتاميسين والتوبراميسين، وبالتالي، يمكن استخدامه ضد بعض الكائنات الحية الدقيقة المقاومة للأدوية، الأخيرة. يتم تثبيط العديد من البكتيريا سلبية الجرام، بما في ذلك العديد من سلالات بروتيوس، والزائفة الزنجارية، والإنتروباكتر والسرانيا، بواسطة 1-20 ميكروجرام/مل من الأميكاسين في المختبر. بعد حقن 500 مجم من الأميكاسين كل 12 ساعة (15 مجم/كجم/يوم) في العضل، تكون مستويات الذروة في المصل 10-30 ميكروجرام/مل

عادة ما تكون سلالات المتفطرة السلية المقاومة للأدوية المتعددة، بما في ذلك السلالات المقاومة للستريتومايسين، حساسة للأميكاسين. وقد تكون السلالات المقاومة للكاناميسين مقاومة متبادلة للأميكاسين. تبلغ جرعة الأميكاسين لمرض السل 10-15 مجم/كجم/يومًا كحقنة مرة واحدة يوميًا أو مرتين أو ثلاث مرات أسبوعيًا ودائمًا بالاشتراك مع أدوية أخرى تكون العزلة حساسة لها مثل جميع الأمينوغليكوزيدات، فإن الأميكاسين سام للكلى والأذن (خاصة للجزء السمي من العصب الثامن). يجب مراقبة تركيبات المصل. تبلغ تركيبات المصل القصى المستهدفة لنظام الجرعات كل 12 ساعة 20-40 ميكروجرام/مل، ويجب الحفاظ على مستويات منخفضة بين 4 و8 ميكروجرام/مل

NETILMICIN

يشترك نيتيلميسين في العديد من الخصائص مع جنتاميسين وتوبراميسين. ومع ذلك، فإن إضافة مجموعة إيثيل إلى الموضع 1 أمينو من حلقة 2 ديوكسي ستريتامين (الحلقة الثانية، انظر الشكل 45-2) يحمي جزيء نيتيلميسين من التحلل الأنزيمي عند الموضع 3 أمينو (الحلقة الثانية) و2 هيدروكسيل (الحلقة الثالثة). وبالتالي، قد يكون نيتيلميسين فعالاً ضد بعض البكتيريا المقاومة للجنتاميسين والمقاومة للتوبراميسين

الجرعة (5-7 ملغ/كغ/يوم) وطرق الإعطاء هي نفسها المستخدمة في علاج الجنتاميسين. يمكن استبدال النيتيلميسين إلى حد كبير بالجنتاميسين أو توبراميسين ولكنه لم يعد متاحًا في الولايات المتحدة

نيوميسين، كاناميسين، وباروموميسين

النيوميسين، كاناميسين، وباروموميسين لها خصائص دوائية مماثلة

النشاط المضاد للميكروبات والمقاومة

إن الأدوية من مجموعة النيوميسين فعالة ضد البكتيريا إيجابية الجرام وسلبية الجرام وبعض أنواع البكتيريا. أما البكتيريا الزنجارية والعقديات فهي مقاومة بشكل عام. إن آليات العمل المضاد للبكتيريا والمقاومة هي نفسها كما هو الحال مع الأمينوغليكوزيدات الأخرى. وقد ساهم الاستخدام الواسع النطاق السابق لهذه الأدوية في تحضير الأمعاء للجراحة الاختيارية في اختيار الكائنات الحية المقاومة. إن المقاومة المتبادلة بين الكاناميسين والنيوميسين كاملة وقد تؤدي إلى مقاومة متبادلة للأميكاسين

حركية الدواء

مثل جميع الأمينوغليكوزيدات، يتم امتصاص أدوية مجموعة النيوميسين بشكل ضعيف من الجهاز الهضمي. بعد تناولها عن طريق الفم، يتم قمع البكتيريا المعوية الحساسة، ويتم إفراز الدواء في البراز. يتم إفراز أي دواء ممتص بشكل أساسي من خلال الترشيح الكببي في البول.

الاستخدامات السريرية

يقتصر استخدام النيومايسين عمومًا على الاستخدام الموضعي والفموي بسبب السمية المرتبطة بالاستخدام عن طريق الحقن ومعدلات المقاومة الأعلى مقارنة بالأمينوغليكوزيدات الأخرى. يقتصر استخدام الكاناميسين على علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة، على الرغم من أنه قد يتم تفضيل عوامل بديلة، مثل أميكاسين. لم يعد متاحًا في الولايات المتحدة. لقد ثبت أن الباروموميسين فعال ضد داء الليشمانيات الحشوي عند إعطائه عن طريق الحقن (انظر الفصل 52) ويمكن استخدامه موضعياً لداء الليشمانيات الجلدي. يمكن استخدام الباروموميسين لعلاج عدوى إنتاميبا هيستوليتيكا المعوية ويستخدم أحياناً لعلاج العدوى المعوية بالطفيليات الأخرى.

أ. الإدارة الموضعية

وقد تم استخدام محاليل تحتوي على 1-5 ملغ/مل من النيومايسين على الأسطح المصابة أو حقنها في المفاصل أو التجويف الجنبي أو الفراغات النسيجية أو تجاويف الخراج حيث توجد العدوى. ويجب أن تقتصر الكمية الإجمالية للدواء المعطى بهذه الطريقة على 15 ملغ/كغ/يوم لأنه عند الجرعات العالية قد يتم امتصاص كمية كافية من الدواء لإنتاج سمية جهازية. ومع ذلك، لم يتم إثبات فعالية التطبيق الموضعي بهذه الطريقة. يمكن تطبيق المراهم، والتي غالبًا ما يتم صياغتها على هيئة تركيبة من النيومايسين والبولي ميكسين والباسيتراسين، على آفات الجلد المصابة أو في المنخرين لقمع المكورات العنقودية، ولكنها غير فعالة إلى حد كبير.

ب. الإعطاء عن طريق الفم

في التحضير لجراحة الأمعاء الاختيارية، يمكن إعطاء 1 جرام من النيومايسين عن طريق الفم كل 6-8 ساعات لمدة 1-2 يوم، وغالبًا ما يتم دمجه مع 1 جرام من قاعدة الإريثروميسين. يقلل هذا من البكتيريا الهوائية المعوية مع تأثير ضئيل على اللاهوائيات. في اعتلال الدماغ الكبدي، يمكن قمع البكتيريا القولونية عن طريق إعطاء 1 جرام كل 6-8 ساعات مع تقليل تناول البروتين، وبالتالي تقليل إنتاج الأمونيا. تم استبدال استخدام النيومايسين لاعتلال الدماغ الكبدي إلى حد كبير باللاكتولوز والأدوية الأخرى الأقل سمية. تمت مناقشة استخدام الباروموميسين في علاج عدوى الأوليات في الفصل 52.

ج. الحقن الوريدي والعضلي

، عند استخدامه عن طريق الوريد، تكون الجرعة القياسية للكاناميسين 15 مجم/كجم/يوم مقسمة على جرعتين إلى ثلاث جرعات ،بينما لعلاج السل، عادة ما يتم إعطاء 15 مجم/كجم عن طريق العضل كجرعة يومية واحدة. في حالة الإعطاء مرة واحدة يوميًا تكون تركيزات الذروة للكاناميسين عادة بين 35 و 45 ميكروجرام/مل، بينما يجب أن تكون التركيزات المنخفضة غير قابلة للكشف الآثار الجانبية

جميع أعضاء مجموعة النيوميسين لها سمية كلوية وسمية أذنية كبيرة. تتأثر الوظيفة السمعية أكثر من الوظيفة الدهليزية. قد يحدث صمم، وخاصة عند البالغين الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى وارتفاع مستويات الدواء لفترة طويلة أدى الامتصاص المفاجئ للكاناميسين الذي تم حقنه بعد العملية الجراحية من تجويف الصفاق (3-5 جرام) إلى حدوث حصار عصبي عضلي يشبه الكورار وتوقف التنفس. يمكن أن يعمل جلوكونات الكالسيوم والنيوستيجمين كمضادات. قد يؤدي استخدام المراهم المحتوية على النيومايسين على الجلد والعينين إلى تهيج أو تفاعلات حساسية

بلازوميسين

يعتبر البلازوميسين أحدث الأمينوغليكوزيدات التي حصلت على موافقة إدارة الغذاء والدواء لعلاج التهابات المسالك البولية المعقدة وهو جزيء صناعي مشتق من السيزوميسين، وهو أمينوغليكوزيد لم يعد متوفرًا. وقد أسفرت التعديلات البنيوية المختلفة عن مركب أقل تأثيرًا بأغلب الإنزيمات المعدلة للأمينوغليكوزيدات، وبالتالي الاحتفاظ بنشاطه ضد مسببات الأمراض المقاومة أقل بمقدار ضعفين إلى أربعة MICs ويظهر Enterobacteriales للأمينوغليكوزيدات. ويبدو أن له نشاطًا قويًا مماثلًا في المختبر ضد عند مقارنته بالجنتاميسين والتوبراميسين والأميكاسين. وله (P aeruginosa مثل) أضعاف ضد العصيات سلبية الجرام غير المخمرة نشاط مماثل للجنتاميسين ضد المكورات العنقودية. وتعطي جرعة 15 مجم / كجم تركيزات ذروة وقاع متوسطة تبلغ 113 ميكروجرام / مل و 043 ميكروجرام / مل على التوالي. يبلغ عمر النصف 3-4 ساعات، ويُعطى كجرعة وريدية واحدة يومية 15 مجم/كجم، تُحقن على مدى 30-60 دقيقة. لا يُنصح بالأنظمة التقليدية مرتين أو ثلاث مرات يوميًا، حتى في المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى. وعلى هذا النحو، فإن مراقبة الأدوية العلاجية أكثر مباشرة، وتتطلب مراقبة مستويات القاع فقط، بدلاً من الذروة والقاع. مستوى القاع المستهدف هو >3 ميكروجرام/مل لمنع السمية الكلوية، والتي تبدو أكثر شيوعًا عندما تتجاوز مستويات القاع هذه القيمة. من المرجح أن يحتاج المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى إلى تعديلات في الجرعة عندما يكون تصفية الكرياتينين المقدر >60 مل/دقيقة. هذه المعلمات الرقابية هي الأكثر قابلية للتطبيق عند علاج المؤشرات المعتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواء لالتهابات المسالك البولية المعقدة. ونظرًا للخبرة المحدودة، يظل من غير الواضح ما إذا كانت أهداف الحركة الدوائية المعدلة ستكون ضرورية لعلاج المؤشرات غير المصرح بها

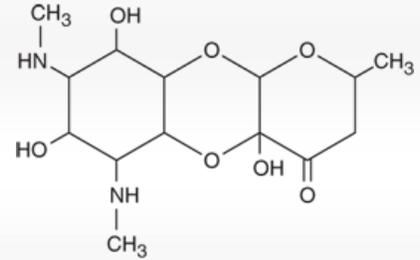
أظهرت إحدى التجارب السريرية الرئيسية في المرحلة الثالثة للبلازوميسين عدم الدونية السريرية عند مقارنة البلازوميسين بالميريدينيم لعلاج عدوى المسالك البولية المزمنة، بما في ذلك التهاب الحويضة والكلية. كان لدى حوالي 30٪ من المشاركين كائنات حية مقاومة لعامل واحد على الأقل في ثلاث فئات مختلفة على الأقل من المضادات الحيوية. قارنت تجربة سريرية صغيرة إضافية في المرحلة

المقاومة للكارباينيم Enterobacterales الثالثة بين البلازوميسين والكولستين، في أنظمة مشتركة لمختلف الالتهابات الناجمة عن حدثت النتيجة الأولية، وهي مركب من الوفاة والمضاعفات المرتبطة بالمرض بعد 28 يومًا، في عدد أقل من المرضى الذين (CRE). تلقوا البلازوميسين (4 من 17، أو 24%) مقارنة بالكوليسيتين (10 من 20، أو 50%). كانت هناك أيضًا معدلات أقل لإصابة الكلى الحادة مع البلازوميسين مقارنة بالكوليسيتين. في حين أن هذه البيانات محدودة للغاية، إلا أنها تشير إلى أن البلازوميسين قد يكون بديلاً مفيداً للمرضى الذين لديهم خيارات علاجية قليلة للمضادات الحيوية بسبب مقاومة الأدوية

بسبب الخبرة السريرية المحدودة، فمن غير الواضح ما إذا كان ملف سمية البلازوميسين سيكون مماثلاً للأمينوغليكوزيدات الأخرى ومع ذلك، لم يتم ملاحظة أي سمية أذنية أو سمية كلوية في التجارب المبكرة. في تجربة المرحلة 3، كانت هناك معدلات أعلى من الآثار الضارة المرتبطة بالكلى في المجموعة التي تلقت البلازوميسين مقارنة بالميرامين (36% و 13% على التوالي)، ولكن معظم المشاركين الذين يعانون من سمية كلوية تعافوا تمامًا من الكلى في وقت زيارة المتابعة النهائية

SPECTINOMYCIN

سبكتينومييسين هو مضاد حيوي من مجموعة الأمينوسيكليوتول وهو مرتبط هيكليًا بالأمينوغليكوزيدات. وهو يفتقر إلى السكريات الأمينية والروابط الجليكوسيدية



Spectinomycin

إن السبكتينومييسين فعال في المختبر ضد العديد من الكائنات الحية إيجابية الجرام وسلبية الجرام، ولكنه يستخدم بشكل شبه حصري كعلاج بديل لمرض السيلان المقاوم للأدوية أو مرض السيلان لدى المرضى المصابين بحساسية البنسلين. يتم تثبيط غالبية عزلات المكورات البنية بواسطة 6 ميكروجرام/مل من السبكتينومييسين. قد تكون سلالات المكورات البنية مقاومة للسبكتينومييسين، ولكن لا توجد مقاومة متبادلة مع الأدوية الأخرى المستخدمة في مرض السيلان. والجدير بالذكر أنه لا ينصح به لعلاج عدوى المكورات البنية البلعومية بسبب معدلات الفشل العالية بغض النظر عن قابلية العلاج في المختبر. يتم امتصاص السبكتينومييسين بسرعة بعد الحقن العضلي. النظام القياسي هو جرعة واحدة من 2-4 جرام/يوم (40 مجم/كجم عند الأطفال). الألم في موقع الحقن شائع، والحمى والغثيان يحدثان أحيانًا. تم ملاحظة سمية الكلى وفقر الدم نادرًا. لم يعد السبكتينومييسين متاحًا للاستخدام في الولايات المتحدة

Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
AMINOGLYCOSIDES & SPECTINOMYCIN				
• Gentamicin	Prevents bacterial protein synthesis by binding to the 30S ribosomal subunit	Bactericidal activity against susceptible bacteria • synergistic effects against gram-positive bacteria when combined with β lactams or vancomycin • concentration-dependent killing and a significant post-antibiotic effect	Sepsis caused by aerobic gramnegative bacteria • synergistic activity in endocarditis caused by streptococci, staphylococci, and enterococci	IV • renal clearance (half-life 2.5 h) • conventional dosing 1.3–1.7 mg/kg q8h with goal peak levels 5–8 mcg/mL • trough levels <2 mcg/mL • once-daily dosing at 5–7 mg/kg as effective and may have less toxicity than conventional dosing • Toxicity: Nephrotoxicity (reversible), ototoxicity (irreversible), neuromuscular blockade

Tobramycin: Intravenous; more active than **gentamicin** versus *Pseudomonas*; may also have less nephrotoxicity •

Amikacin: Intravenous; resistant to many enzymes that inactivate **gentamicin** and **tobramycin**; higher doses and target peaks and troughs than **gentamicin** and **tobramycin** •

Plazomicin: Intravenous; resistant to many enzymes that inactivate **gentamicin** and **tobramycin**; more active versus CRE; once-daily dosing only; no target peak levels; higher target trough levels acceptable •

Streptomycin: Intramuscular, widespread resistance limits use to specific indications such as tuberculosis and enterococcal endocarditis •

Neomycin: Oral or topical, poor bioavailability; used before bowel surgery to decrease aerobic flora •

Spectinomycin: Intramuscular; sole use is for treatment of antibiotic-resistant gonococcal infections or gonococcal infections in penicillin-allergic patients; not available in the USA •

يتمتع المريض بوظائف كلوية طبيعية، وبالتالي، فهو مؤهل لجرعة واحدة يوميًا. يمكن إعطاء توبراميسين كحقنة واحدة يوميًا بجرعة 350-490 مجم (5-7 مجم/كجم). يرتبط مستوى المصل بين 15 و6 ميكروجرام/مل الذي يتم قياسه بعد 8 ساعات من التسريب بمستوى قاع مناسب. بدلاً من ذلك، يمكن تقسيم نفس الجرعة اليومية الإجمالية وإعطائها كل 8 ساعات، كاستراتيجية تقليدية للجرعات. مع الجرعات التقليدية، يجب مراقبة تركيزات الذروة والقاع مع تركيز الذروة المستهدف 5-10 ميكروجرام/مل وتركيز القاع المستهدف >2 ميكروجرام/مل

REFERENCES

- Baddour L et al: التهاب الشغاف المعدي عند البالغين: التشخيص والعلاج بالمضادات الحيوية وإدارة المضاعفات. *Circulation* 2015;132:1435-49. [PubMed: 26373316]
- Busse HJ et al: التأثير القاتل للبكتيريا للستربتوميسين: نفاذية الغشاء الناتجة عن إدخال بروتينات مترجمة بشكل خاطئ إلى الغشاء. *J Gen Microbiol* 1992;138:623-31. [PubMed: 1375-623]
- Cheer SM et al: Tobramycin (TOBI) المستنشق (Tobi) لدى *Pseudomonas aeruginosa* مراجعة لاستخدامه في علاج عدوى. *Drugs* 2003;63:2501-11. [PubMed: 14609360]
- فريمان سي دي وآخرون: الجرعة اليومية للأمينوغليكوزيدات: مراجعة وتوصيات للممارسة السريرية. *مجلة الكيمياء المضادة للميكروبات* 1997;39:677-84. [PubMed: 9222035]
- Curr Opin Infect Dis جاكسون جيه وآخرون: الأمينوغليكوزيدات: كيف ينبغي لنا استخدامها في القرن الحادي والعشرين؟ *Clin Infect Dis* 2013;61:516-22. [PubMed: 24141453]
- Le T, Bayer AS: العلاج بالمضادات الحيوية المركبة لالتهاب الشغاف المعدي. *Clin Infect Dis* 2003;36:615-22. [PubMed: 12594643]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 46: السلفوناميدات والتريميثوبريم والكينولونات

كاميل إي. بودوي؛ ليزا جي. وينستون

CASE STUDY

دراسة الحالة

حضرت امرأة تبلغ من العمر 59 عامًا إلى عيادة الرعاية العاجلة ولديها تاريخ من التبول المتكرر والألم لمدة 4 أيام. كانت تعاني من الحمى والقشعريرة وألم في الخصرة خلال اليومين الماضيين. نصحتها طبيبتها بالحضور فورًا إلى العيادة للتقييم. في العيادة، كانت تعاني من الحمى (385 درجة مئوية [1013 درجة فهرنهايت]) ولكنها مستقرة بخلاف ذلك وذكرت أنها لا تعاني من أي غثيان أو قيء اختبار غمس البول إيجابي لإستراز الكريات البيضاء. تم طلب تحليل البول وزراعة البول. تاريخها الطبي السابق مهم لثلاثة التهابات في المسالك البولية في العام الماضي. كانت كل حلقة غير معقدة، وتم علاجها بتريميثوبريم سلفاميثوكسازول، وتم حلها على الفور تعاني أيضًا من هشاشة العظام التي تتناول مكمل الكالسيوم يوميًا. تم اتخاذ القرار بعلاجها بالمضادات الحيوية عن طريق الفم لعدوى المسالك البولية المعقدة مع المتابعة الدقيقة. بالنظر إلى تاريخها، ما هو الخيار التجريبي المعقول للمضاد الحيوي؟ اعتمادًا على اختيار المضاد الحيوي، هل هناك تفاعلات دوائية محتملة؟

ANTIFOLATE DRUGS

SULFONAMIDES

كيمياء

في الشكل 46-1. يتم إنتاج (PABA) تظهر الصبغ الأساسية للسلفوناميدات وتشابهها البنيوي مع حمض البامينوبنزويك السلفوناميدات ذات الخصائص الفيزيائية والكيميائية والدوائية والمضادة للبكتيريا المختلفة عن طريق ربط البدائل بمجموعة الأميدو في نواة السلفانيلاميد* تميل السلفوناميدات إلى أن تكون أكثر قابلية للذوبان في (NH₂) - أو مجموعة الأمينو (SO₂-NH-R) القلوية منها في درجة الحموضة الحمضية. يمكن تحضير معظمها كأملح صوديوم، والتي تستخدم للإعطاء عن طريق الوريد.

الشكل 1-46

بنية بعض السلفوناميدات وحمض البامينوبنزويك
آلية العمل والنشاط المضاد للميكروبات

لا تستطيع الكائنات الحية الحساسة للسلفوناميدات، على عكس الثدييات، استخدام حمض الفوليك الخارجي ولكن يجب أن تقوم وبالتالي فإن هذا المسار (الشكل 2-46) ضروري لإنتاج البيورينات وتخليق الأحماض النووية. وباعتبارها نظائر PABA بتخليقه من تعمل السلفوناميدات على تثبيط إنزيم ديهيدروبتيرووات سينثاز و PABA بنويوية ل إنتاج حمض الفوليك. تعمل السلفوناميدات على تثبيط كل من البكتيريا إيجابية الجرام، مثل المكورات العنقودية، والبكتيريا، المعوية سلبية الجرام، مثل الإشريكية القولونية، والكلبسيلة الرئوية، والسالمونيلا، والشيجيلا، والإنتروباكترا، وكذلك النوكارديا والكلاميديا التراخومية، وبعض الأوليات. لا يتم تثبيط الريكتسيا بواسطة السلفوناميدات ولكن بدلاً من ذلك قد يتم تحفيز نموها. النشاط ضعيف ضد اللاهوائيات. الزائفة الزنجارية مقاومة جوهرياً للمضادات الحيوية السلفوناميدية

الشكل 2-46

تأثيرات السلفوناميدات والتريميثوبريم

يؤدي الجمع بين السلفوناميد مع مثبط اختزال ثنائي هيدروفولات (تريميثوبريم أو بيريميثامين) إلى حدوث نشاط تآزري بسبب التثبيط المتسلسل لتخليق حمض الفوليك (انظر الشكل 2-46)

مقاومة

وتعتمد، مثل الثدييات، على مصادر خارجية لحمض PABA، تفتقر بعض البكتيريا إلى الإنزيمات اللازمة لتخليق حمض الفوليك من الفوليك؛ وبالتالي، فهي ليست عرضة للسلفوناميدات. قد تحدث مقاومة السلفوناميد أيضاً نتيجة لطفرات (1) تسبب الإفراط في إنتاج أو (2) تسبب إنتاج إنزيم تخليق حمض الفوليك الذي لديه تقارب منخفض للسلفوناميدات، أو (3) تضعف نفاذية PABA، السلفوناميد. غالباً ما يتم ترميز إنزيم ديهيدروبتيرووات سينثاز ذو تقارب منخفض للسلفوناميد على بلازميد قابل للانتقال ويمكنه الانتشار بسرعة وعلى نطاق واسع. يمكن أن تظهر أيضاً طفرات ديهيدروبتيرووات سينثاز المقاومة للسلفوناميد تحت ضغط انتقائي

حركية الدواء

يمكن تقسيم السلفوناميدات إلى ثلاث مجموعات رئيسية: (1) السلفوناميدات الفموية القابلة للامتصاص؛ (2) السلفوناميدات الفموية غير القابلة للامتصاص؛ و(3) السلفوناميدات الموضعية. يتم امتصاص السلفوناميدات الفموية القابلة للامتصاص من المعدة، والأمعاء الدقيقة وتنتشر على نطاق واسع في الأنسجة وسوائل الجسم (بما في ذلك الجهاز العصبي المركزي والسائل النخاعي)

والمشيمة، والجنين. يتراوح ارتباطها بالبروتين من 20% إلى أكثر من 90%. تتراوح التركيزات العلاجية في نطاق 40-100 ميكروجرام/مل من الدم. تبلغ مستويات الدم ذروتها عمومًا بعد 2-6 ساعات من تناولها عن طريق الفم.

يتم أستلة جزء من الدواء الممتص أو تحويله إلى غلوكورونيد في الكبد. ثم يتم إفراز السلفوناميدات والنواتج الأيضية غير النشطة في البول، وذلك بشكل أساسي عن طريق الترشيح الكبيبي. يجب تقليل جرعة السلفوناميدات في المرضى الذين يعانون من فشل كلوي كبير.

الاستخدامات السريرية

نادرًا ما تُستخدم السلفوناميدات كعوامل منفردة. أصبحت العديد من سلالات الأنواع التي كانت حساسة سابقًا، بما في ذلك المكورات السحائية والمكورات الرئوية والمكورات العنقودية والمكورات البنية، مقاومة الآن. التركيبة الثابتة للتريميثوبريم سلفاميثوكسازول هي Pneumocystis الدواء المفضل للعدوى مثل الالتهاب الرئوي الناتج عن المتكيسة الرئوية الجيروفيسية (المعروفة سابقًا باسم وداء المقوسات وداء النوكاردي (jirovecii)).
أ. العوامل القابلة للامتصاص عن طريق الفم

السلفاميثوكسازول هو عامل قابل للامتصاص يستخدم بشكل شائع؛ ومع ذلك، فهو متوفر فقط في الولايات المتحدة الأمريكية كتركيبة بجرعة ثابتة من تريميثوبريم سلفاميثوكسازول. تتم مناقشة الجرعات النموذجية والمؤشرات أدناه

إن إعطاء السلفاديازين مع البيريميثامين هو العلاج الأولي لعلاج داء المقوسات الحاد. إن استخدام السلفاديازين بالإضافة إلى البيريميثامين، وهو مثبط قوي لإنزيم اختزال ثنائي هيدروفولات، هو علاج تآزري لأن هذه الأدوية تمنع الخطوات المتسلسلة في مسار تخليق حمض الفوليك (انظر الشكل 46-2). ومع ذلك، كانت هناك تحديات دورية في تصنيع البيريميثامين وتوريده وتسعيه في الولايات المتحدة. في بعض الحالات، حصل الأطباء على منتج مركب من خلال الصيدليات المتخصصة أو العوامل البديلة الموصوفة، مثل تريميثوبريم سلفاميثوكسازول. السلفادوكسين هو سلفوناميد طويل المفعول يتم تصنيعه مع البيريميثامين (فانسيدار). لم يعد هذا المزيج متاحًا تجاريًا في الولايات المتحدة ولكن يمكن العثور عليه في أجزاء أخرى من العالم حيث تم استخدامه كعلاج ثانوي للملاريا (انظر الفصل 52)

ب. العوامل غير القابلة للامتصاص عن طريق الفم

يستخدم السلفاسالازين (ساليسيلازوسلفايبيريدين) في علاج مرض التهاب الأمعاء (انظر الفصل 62)

ج. العوامل الموضعية

محلول أو مرهم سلفاسيتاميد الصوديوم للعين فعال في علاج التهاب الملتحمة الجرثومي ولكنه يعتبر عاملًا ثانويًا بسبب احتمالية حدوث تفاعلات حساسية. يتوفر سلفوناميد آخر، أسيتات مافينيد، للاستخدام الموضعي ولكن يمكن امتصاصه من مواقع الحروق

يعمل الدواء ومستقلبه الأساسي على تثبيط أنزيم الكربونيك أنهيدراز ويمكن أن يسبب الحمض الأيضي، وهو أحد الآثار الجانبية التي تحدث من فائدته. سلفاديازين الفضة هو سلفوناميد موضعي أقل سمية تم استخدامه على نطاق واسع للوقاية من عدوى جروح الحروق؛ ومع ذلك، فقد يبطل التئام الجروح، وقد تكون المنتجات التي لا تحتوي على الفضة مفضلة.

الآثار الجانبية

تاريخيًا، كانت الأدوية التي تحتوي على مجموعة سلفوناميد، بما في ذلك السلفات المضادة للميكروبات، ومدرات البول، والديازوكسيد، وعوامل خفض سكر الدم من مجموعة السلفونيل يوريا، تعتبر مسببة للحساسية المتبادلة. ومع ذلك، تشير الأدلة الأحدث إلى أن التفاعل المتبادل غير شائع وأن العديد من المرضى الذين يعانون من حساسية تجاه السلفوناميدات غير المضادة للمضادات الحيوية يتحملون المضادات الحيوية من مجموعة السلفوناميد. الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي الحمى والطفح الجلدي. والتهاب الجلد التقشري والحساسية للضوء والشرى والغثيان والقيء والإسهال والصعوبات المرتبطة بالمسالك البولية (انظر أدناه) متلازمة ستيفنز جونسون، على الرغم من ندرتها نسبيًا (>1% من دورات العلاج)، هي نوع خطير بشكل خاص وربما مميت من طفح الجلد والأغشية المخاطية المرتبط باستخدام السلفوناميد. وتشمل الآثار الجانبية الأخرى التهاب الفم، والتهاب الملتحمة، والتهاب المفاصل، واضطرابات تكوين الدم (انظر أدناه)، والتهاب الكبد، وندراً التهاب الشرايين العقدي والدهان.

أ. اضطرابات المسالك البولية

قد تترسب السلفوناميدات في البول، وخاصة عند درجة الحموضة المحايدة أو الحمضية، مما يؤدي إلى ظهور بلورات في البول، أو ظهور دم في البول، أو حتى انسداد في البول. ونادراً ما تكون هذه مشكلة مع السلفوناميدات القابلة للذوبان (على سبيل المثال السلفيسوكسازول). السلفاديازين والسلفاميثوكسازول غير قابلين للذوبان نسبيًا في البول الحمضي ويمكن أن يسببا ظهور بلورات في البول، وخاصة عند إعطائهما بجرعات كبيرة أو إذا كان تناول السوائل ضعيفًا. يتم علاج ظهور بلورات في البول عن طريق إعطاء بيكربونات الصوديوم لجعل البول والسوائل قلوية لزيادة تدفق البول. كما ثبت أن السلفوناميدات متورطة في التهاب الكلى التحسسي واضطرابات الكلى الأخرى.

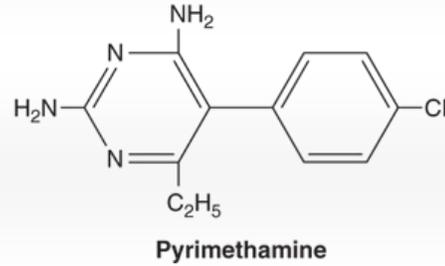
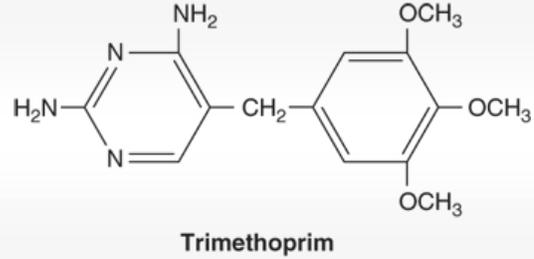
ب. اضطرابات تكوين الدم

يمكن أن تسبب السلفوناميدات فقر الدم الانحلالي أو اللاتنسيجي، أو قلة الكريات البيضاء، أو قلة الصفيحات، أو تفاعلات ابيضاض الدم. وقد تثير السلفوناميدات تفاعلات انحلالية لدى المرضى الذين يعانون من نقص إنزيم جلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجينيز. كما أن تناول السلفوناميدات قرب نهاية الحمل يزيد من خطر الإصابة باليرقان النووي لدى الأطفال حديثي الولادة.

TRIMETHOPRIM & TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE MIXTURES

آلية العمل

إن تريميثوبريم، وهو تريميثوكسي بنزيل بيريميدين، يثبط بشكل انتقائي إنزيم اختزال حمض ثنائي هيدروفوليك البكتيري، والذي يحول حمض ثنائي هيدروفوليك إلى حمض رباعي هيدروفوليك، وهي الخطوة التي تؤدي إلى تخليق البيورينات وفي النهاية إلى الحمض النووي (انظر الشكل 2-46). إن تريميثوبريم مثبط أقل كفاءة بكثير لإنزيم اختزال حمض ثنائي هيدروفوليك الثديي. إن الجمع بين تريميثوبريم والسلفاميثوكسازول غالبًا ما يكون قاتلاً للبكتيريا، مقارنة بالنشاط المضاد للبكتيريا الذي يقوم به السلفوناميد وحده.



مقاومة

قد تنشأ مقاومة التريميثوبريم نتيجة لانخفاض نفاذية الخلايا، أو الإفراط في إنتاج إنزيم اختزال ثنائي هيدروفولات، أو إنتاج إنزيم اختزال متغير مع انخفاض ارتباط الدواء. وقد تنشأ المقاومة عن طريق الطفرة، على الرغم من أنها في أغلب الأحيان ترجع إلى إنزيمات اختزال ثنائي هيدروفولات المقاومة للتريميثوبريم المشفرة بالبلازميد. وقد يتم ترميز هذه الإنزيمات المقاومة داخل الترانسبوزونات الموجودة على البلازميدات المتراكفة التي تظهر نطاقاً واسعاً من المضيفين، وهو ما يفسر الانتشار السريع والواسع النطاق لمقاومة التريميثوبريم بين العديد من الأنواع البكتيرية.

حركية الدواء

يتم إعطاء تريميثوبريم عادة عن طريق الفم، بمفرده أو بالاشتراك مع سلفاميثوكسازول، الذي له عمر نصف مماثل. يمكن أيضاً إعطاء تريميثوبريم سلفاميثوكسازول عن طريق الوريد. يتم امتصاص تريميثوبريم جيداً من الأمعاء ويتم توزيعه على نطاق واسع في سائل الجسم والأنسجة، بما في ذلك السائل الدماغي الشوكي.

نظرًا لأن تريميثوبريم أكثر قابلية للذوبان في الدهون من سلفاميثوكسازول، فإن حجم توزيعه أكبر من الدواء الأخير. لذلك، عندما يتم إعطاء جزء واحد من تريميثوبريم مع 5 أجزاء من سلفاميثوكسازول (النسبة في التركيبة)، فإن تركيزات البلازما القصوى تكون بنسبة وهي النسبة المثالية للتأثيرات المشتركة لهذه الأدوية في المختبر. يتم إفراز حوالي 30-50% من السلفوناميد و 50-60% من، من 1:20 تريميثوبريم (أو المستقلبات الخاصة بهما) في البول خلال 24 ساعة. يجب تقليل الجرعة إلى النصف للمرضى الذين يعانون من تصفية الكرياتينين من 15-30 مل / دقيقة.

يتركز تريميثوبريم (قاعدة ضعيفة) في سائل البروستاتا وسوائل المهبل، وهما أكثر حمضية من البلازما. وبالتالي، فإن له نشاطًا مضادًا للبكتيريا في سائل البروستاتا والمهبل أكثر من العديد من الأدوية المضادة للميكروبات الأخرى.

الاستخدامات السريرية

أ. تريميثوبريم عن طريق الفم

يمكن إعطاء تريميثوبريم بمفرده (100 مجم مرتين يوميًا) في حالات التهابات المسالك البولية الحادة. العديد من الكائنات الحية المكتسبة من المجتمع تكون عرضة للتركيزات العالية الموجودة في البول (200-600 ميكروجرام/مل)؛ ومع ذلك، فقد زادت معدلات المقاومة بمرور الوقت.

ب. تريميثوبريم سلفاميثوكسازول عن طريق الفم (TMP/SMZ)

إن تركيبة تريميثوبريم سلفاميثوكسازول هي علاج فعال لمجموعة واسعة من الالتهابات بما في ذلك الالتهاب الرئوي الناجم عن البكتيريا الجيروفيلية، والتهاب المسالك البولية.

العدوى، والتهاب البروستاتا، وبعض الالتهابات التي تسببها سلالات حساسة من الشيغيلا والسالمونيلا والميكوبكتيريا غير السلبية وهو فعال ضد معظم سلالات المكورات العنقودية الذهبية، الحساسة للميثيسيلين والمقاومة للميثيسيلين، وضد مسببات الأمراض في الجهاز التنفسي مثل

، ومع ذلك (Mycoplasma pneumoniae ولكن ليس) وMoraxella catarrhalis و Haemophilus sp (حتى 30% أو أكثر) والمكورات الرئوية المقاومة لـ E coli يجب مراعاة الانتشار المتزايد لسلالات قبل استخدام هذا المزيج للعلاج التجريبي لالتهابات المسالك البولية العلوية أو الالتهاب trimethoprim sulfamethoxazole. بشكل شائع لعلاج التهابات الجلد والأنسجة الرخوة غير المعقدة Trimethoprim sulfamethoxazole الرئوي. يستخدم

إن تناول قرص واحد من قوة مضاعفة (يحتوي كل قرص على 160 مجم من تريمتوبريم بالإضافة إلى 800 مجم من سلفاميثوكسازول) كل 12 ساعة يعد علاجًا فعالاً لالتهابات المسالك البولية والتهاب البروستاتا والتهابات الجلد والأنسجة الرخوة غير المعقدة والالتهابات التي تسببها سلالات حساسة من الشيغيلا والسالمونيلا. ويمكن علاج التهابات العظام والمفاصل التي تسببها المكورات العنقودية الذهبية بشكل فعال، وعادةً بجرعات تتراوح بين 8 و 10 مجم/كجم يوميًا من مكون تريمتوبريم. وقد يعمل قرص واحد من قوة مفردة (يحتوي على 80 مجم من تريمتوبريم بالإضافة إلى 400 مجم من سلفاميثوكسازول) يُعطى ثلاث مرات أسبوعيًا كوقاية من التهابات المسالك البولية المتكررة لدى بعض النساء. والجرعة للأطفال الذين يعالجون من داء الشيغيلا أو التهاب المسالك البولية أو التهاب الأذن الوسطى هي 8 مجم/كجم من تريمتوبريم يوميًا و 40 مجم/كجم من سلفاميثوكسازول يوميًا مقسمة كل 12 ساعة.

Stenotrophomonas أو Nocardia وبعض مسببات الأمراض الأخرى، مثل P. jirovecii يمكن علاج العدوى ببكتيريا بجرعات عالية من التركيبة عن طريق الفم أو الوريد (بجرعات تعتمد على مكون تريمتوبريم بجرعات 15-20، maltophilia في المرضى الذين يعانون من ضعف المناعة من خلال عدد من الأنظمة منخفضة P. jirovecii مجم/كجم/يوم). يمكن الوقاية من الجرعات مثل قرص واحد بقوة مضاعفة يوميًا أو ثلاث مرات أسبوعيًا

ج. تريمتوبريم سلفاميثوكسازول عن طريق الوريد

يمكن إعطاء محلول من الخليط يحتوي على 80 ملغ من تريمتوبريم بالإضافة إلى 400 ملغ من سلفاميثوكسازول لكل 5 مل مخفف في 125 مل من جلوكوز 5% في الماء عن طريق التسريب الوريدي على مدى 60-90 دقيقة. إنه العامل المفضل للالتهاب الرئوي الناجم عن المتكيسة الرئوية المتوسطة إلى الشديدة. يمكن أيضًا استخدام تريمتوبريم سلفاميثوكسازول لعلاج بكتيريا الدم السلبية الجرام التي تسببها الكائنات الحية الحساسة. قد يكون بديلاً فعالاً للعدوى التي تسببها بعض الأنواع المقاومة للأدوية المتعددة مثل الشيغيلا؛ أو التيفوئيد. إنه العلاج البديل المفضل لعدوى الليستيريا الخطيرة في المرضى غير القادرين Serratia و Enterobacter. على تحمل الأمبسلين. الجرعة هي 10-20 ملغ / كجم / يوم من مكون تريمتوبريم

د. بيريميثامين عن طريق الفم مع سلفوناميد

يستخدم البيريميثامين والسلفاديازين في علاج داء المقوسات. جرعة السلفاديازين هي 1-15 جرام أربع مرات يوميًا، مع إعطاء البيريميثامين كجرعة تحميل 200 مجم تليها جرعة يومية واحدة 50-75 مجم. يجب إعطاء الليوكوفورين، المعروف أيضًا باسم حمض الفولينيك، 10 مجم عن طريق الفم كل يوم، لتقليل تثبيط نخاع العظم الذي يحدث مع البيريميثامين. يوصي بعض الأطباء السريريين باستخدام تريميثوبريم سلفاميثوكسازول كخيار بديل إذا لم يكن البيريميثامين متاحًا.

في علاج ملاريا المنجل، تم استخدام مزيج من البيريميثامين مع السلفادوكسين (فانسيدار) (انظر الفصل 52)، ولكن ظهرت المقاومة لهذا المزيج في العديد من أجزاء العالم؛ ولم يعد متاحًا تجاريًا في الولايات المتحدة.

الآثار السلبية

ينتج تريميثوبريم الآثار الضارة المتوقعة لدواء مضاد لحمض الفوليك، وخاصة فقر الدم الضخم الأرومات، وقلّة الكريات البيض، وقلّة الكريات الحبيبية. قد يسبب مزيج تريميثوبريم سلفاميثوكسازول جميع التفاعلات غير المرغوب فيها المرتبطة بالسلفوناميدات يحدث الغثيان والقيء والحمى الناتجة عن الدواء والتهاب الأوعية الدموية وتلف الكلى واضطرابات الجهاز العصبي المركزي في بعض الأحيان. يعاني مرضى الإيدز والالتهاب الرئوي الناجم عن المتكيسات الرئوية من تواتر مرتفع بشكل خاص من التفاعلات غير المرغوب فيها لتريميثوبريم سلفاميثوكسازول، وخاصة الحمى والطفح الجلدي وقلّة الكريات البيض والإسهال وارتفاع إنزيمات أمينوترانسفيراز الكبد وفرط بوتاسيوم الدم ونقص صوديوم الدم. يثبط تريميثوبريم إفراز الكرياتينين في الأنبوب الكلوي البعيد، مما يؤدي إلى ارتفاع طفيف في الكرياتينين في المصل دون ضعف معدل الترشيح الكبيبي. من المهم التمييز بين هذا التأثير غير السام والسمية الكلوية الحقيقية التي قد تسببها السلفوناميدات.

يتوجه المؤلفون بالشكر إلى الدكتور هنري ف. تشامبرز، والدكتور دانيال إتش ديك، دكتور صيدلة، على مساهماتهما في الإصدارات* السابقة.

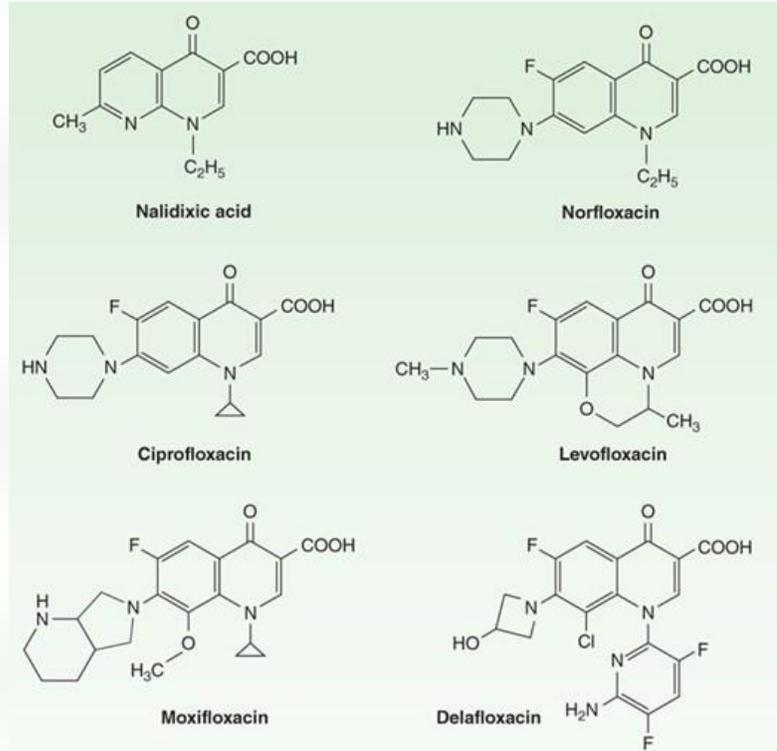
DNA GYRASE INHIBITORS

FLUOROQUINOLONES

الكينولونات ذات الأهمية السريرية هي نظائر مفلورة صناعية لحمض الناليديكسيك (الشكل 3-46). وهي فعالة ضد مجموعة متنوعة من البكتيريا إيجابية الجرام وسلبية الجرام.

الشكل 3-46

بنية حمض الناليديكسيك وبعض الفلوروكينولونات



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

آلية العمل

يمنع تثبيط IV والتوبوايزوميراز (DNA gyrase) II تمنع الكينولونات تخليق الحمض النووي للبكتيريا عن طريق تثبيط توبوايزوميراز استرخاء الحمض النووي الموجب الالتفاف والذي هو مطلوب للنسخ والتضاعف الطبيعي. يتداخل تثبيط توبوايزوميراز DNA الجيراز مع فصل الحمض النووي الكروموسومي المتماثل إلى الخلايا الابنة المعنية أثناء انقسام الخلايا. في حين أن جميع الكينولونات لها IV نشاط في كلا الموقعين المستهدفين، فإن معظمها لديها تقارب أعلى لأحدهما أو الآخر. يمكن أن يفسر هذا الاختلافات في أطياف هو الهدف الأساسي للكائنات إيجابية IV هو الهدف الأساسي للكائنات سلبية الجرام والتوبوايزوميراز DNA النشاط حيث أن جيراز الجرام. يتمتع الديلافلوكساسين بتقارب متوازن بشكل فريد لكلا الموقعين المستهدفين، مما قد يساهم في طيف نشاطه الأوسع وتقليل احتمالية تحريض المقاومة، وكلاهما يناقش بمزيد من التفصيل في وقت لاحق من الفصل.

النشاط المضاد للبكتيريا

لم تحقق الكينولونات السابقة مثل حمض الناليديكسيك مستويات مضادة للبكتيريا في الجسم وكانت مفيدة فقط في علاج التهابات المسالك البولية السفلية. وقد حسنت المشتقات المفلورة (سيروفلوكساسين وليفوفلوكساسين وغيرهما؛ الشكل 46-3 والجدول 46-1) النشاط المضاد للبكتيريا بشكل كبير مقارنة بحمض الناليديكسيك وحققت مستويات قاتلة للبكتيريا في الدم والأنسجة. وفي حين (1) توجد معظم الفلوروكينولونات في أشكال زويترويونية في الجسم الحي، فإن ديفلوكساسين أنيوني عند درجة حموضة محايدة ولا يحمل أي شحنة عند درجة حموضة حمضية. ويبدو أن هذا يساهم في اختراق أفضل ونشاط أكثر قوة في البيئات الحمضية، وهو ما يُرى عادةً في الالتهابات ذات العبء البكتيري المرتفع، مثل سائل الخراج.

الجدول 1-46

الخصائص الدوائية لبعض الفلوروكينولونات

Drug	Half-Life (h)	Oral Bioavailability (%)	Peak Serum Concentration (mcg/mL)	Oral Dose (mg)	Primary Route of Excretion
Ciprofloxacin	3-5	70	2.4	500 twice daily	Renal
Delafloxacin	4-8	59	7.5	450 twice daily	Renal and nonrenal
Gemifloxacin	8	70	1.6	320 once daily	Renal and nonrenal
Levofloxacin	5-7	95	5.7	500 once daily	Renal
Moxifloxacin	9-10	>85	3.1	400 once daily	Nonrenal
Norfloxacin	3.5-5	80	1.5	400 twice daily	Renal
Ofloxacin	5-7	95	2.9	400 twice daily	Renal

تم تطوير الفلوروكينولونات في الأصل بسبب نشاطها الممتاز ضد البكتيريا الهوائية سلبية الجرام؛ وكانت أقدم العوامل ذات نشاط محدود ضد الكائنات إيجابية الجرام. وقد تحسن نشاط الأعضاء اللاحقة للمجموعة ضد المكورات إيجابية الجرام. والنشاط النسبي ضد الأنواع سلبية الجرام مقابل إيجابية الجرام مفيد للتمييز بين هذه العوامل. والنورفلوكساسين، الذي لم يعد متاحًا في الولايات المتحدة، هو الأقل نشاطًا بين الفلوروكينولونات ضد كل من الكائنات سلبية الجرام وإيجابية الجرام، مع تركيزات مثبطة دنيا أعلى بأربعة إلى ثمانية أضعاف من تلك الموجودة في السيروفلوكساسين. يشكل السيروفلوكساسين والإينوكساسين واللوميفلوكساسين والليفوفلوكساسين والأوفلوكساسين والبفلوكساسين مجموعة من العوامل المماثلة التي تمتلك نشاطًا سلبيًا ممتازًا ونشاطًا متوسطًا إلى جيد ضد البكتيريا إيجابية الجرام. السيروفلوكساسين والليفوفلوكساسين هما العاملان من هذه المجموعة اللذان يستخدمان بشكل p و Enterobacter sp، منهجي في الولايات المتحدة. عادة ما تكون أدنى تركيز مثبط للمكورات والعصيات سلبية الجرام، بما في ذلك

ميكروجرام/مل. عادة ما 1-2 ≤، Campylobacter jejuni، و Haemophilus sp، و Neisseria meningitidis، و aeruginosa الحساسة للميثيسيلين حساسة لهذه الفلوروكينولونات، ولكن سلالات المكورات العنقودية المقاومة S aureus تكون سلالات للميثيسيلين غالبًا ما تكون مقاومة. عند علاج عدوى المكورات العنقودية، تُستخدم الفلوروكينولونات عادةً بالاشتراك مع عامل نشط ثانٍ، مثل ريفامبين، لمنع ظهور المقاومة أثناء العلاج. تميل المكورات المعوية إلى أن تكون أقل حساسية من المكورات العنقودية، مما يحد من فعالية الفلوروكينولونات في العدوى التي تسببها هذه الكائنات. سيبروفلوكساسين هو العامل الأكثر نشاطًا في هذه المجموعة P ضد الكائنات سلبية الجرام، وخاصةً

يتمتع الليفوفلوكساسين، وهو الليفوزيم الموجود في الأوفلوكساسين، بنشاط أكبر من السيبروفلوكساسين ضد الكائنات aeruginosa. الحية إيجابية الجرام، وخاصة العقديّة الرئوية. بالإضافة إلى نشاطه القوي ضد الكائنات الحية إيجابية الجرام، والذي تمت مناقشته أدناه، يتمتع الديلافلوكساسين بنشاط مماثل للسيبروفلوكساسين P aeruginosa. ضد الكائنات الحية سلبية الجرام، بما في ذلك

تشكل الغاتيفلوكساسين والجيميفلوكساسين والموكسيفلوكساسين والديلافلوكساسين مجموعة من الفلوروكينولونات ذات النشاط المحسن ضد الكائنات الحية إيجابية الجرام، وخاصة المكورات الرئوية وبعض المكورات العنقودية. الموكسيفلوكساسين والديلافلوكساسين هما العقاران الوحيدان اللذان يتوفران في الولايات المتحدة الأمريكية بمستحضرات جهازية. وعلى الرغم من أن الحد الأدنى المثبط لهذه العوامل ضد المكورات العنقودية أقل من تلك الخاصة بالسيبروفلوكساسين (والمركبات الأخرى المذكورة في الفقرة أعلاه)، فإنه من غير المعروف ما إذا كان النشاط المحسن كافيًا للسماح باستخدام هذه المجموعة من المضادات الحيوية لعلاج العدوى الناجمة عن سلالات مقاومة للسيبروفلوكساسين. وعند مقارنتها بالفلوروكينولونات الأخرى، فإن الديلافلوكساسين يتمتع بنشاط أقوى بثلاث إلى خمس مرات في المختبر ضد معظم الكائنات الحية إيجابية الجرام بما في ذلك المكورات الرئوية والمكورات العنقودية بيتا انحلالية والمكورات العنقودية الذهبية الحساسة والمقاومة للميثيسيلين. إن ديلافلوكساسين هو العامل الوحيد من بين هذه العوامل الذي يتمتع بنشاط مماثل للسيبروفلوكساسين ضد الكائنات الحية سلبية الجرام. كما أن الفلوروكينولونات نشطة ضد عوامل الالتهاب الرئوي غير النمطي (مثل الميكوبلازما والكلاميديا) وضد مسببات الأمراض داخل الخلايا مثل الليجيونيليا وبعض المتفطرات، بما في ذلك المتفطرة السلية ومجمع المتفطرة الطيرية. يتمتع موكسيفلوكساسين بنشاط متواضع ضد البكتيريا اللاهوائية؛ يتمتع ديلافلوكساسين بنشاط في المختبر ضد اللاهوائيات، ولكن الفعالية السريرية لم تثبت بعد. وعلى عكس ديلافلوكساسين، يفتقر موكسيفلوكساسين إلى نشاط ملحوظ ضد الزائفة الزنجارية. وبسبب السمية عند تناوله عن طريق الجهاز، فإن الغاتيفلوكساسين متاح فقط كمحلول للعين في الولايات المتحدة.

مقاومة

أثناء العلاج بالفلوروكينولون، تظهر الكائنات الحية المقاومة في حوالي 1 من كل 107-109 كائنات حية، وخاصة بين المكورات العنقودية، والزائفة الزنجارية، والسراتية مارسيسنس. ويبدو أن المقاومة الناشئة للديلافلوكساسين تحدث بمعدل أقل، حوالي 1 من كل 1011-109 كائن حي في دراسة أجريت على سلالات المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين. وترجع المقاومة الناشئة في أغلب الأحيان إلى طفرة نقطية واحدة أو أكثر في منطقة ربط الكينولون بالإنزيم المستهدف (جيزاز الحمض النووي أو توبوايزوميراز الرابع) أو إلى تغير في نفاذية الكائن الحي. ومن غير المرجح أن يتطور الديلافلوكساسين إلى مقاومة سريرية بسبب الطفرات النقطية

مقارنة بالفلوروكينولونات الأخرى، لأنه يتمتع بنفس التقارب لكلا إنزيمي توبوايزوميراز. ومع ذلك، يبدو أن هناك آليات إضافية تفسر السهولة النسبية التي تتطور بها المقاومة في البكتيريا شديدة الحساسية. وقد تم وصف نوعين من المقاومة التي تتوسطها البلازميدات من الفلوروكينولونات. أما النوع الثاني فهو عبارة عن نوع من أسيتيل DNA gyrase التي تحمي Qnr، إن النوع الأول يستخدم بروتينات ترانسفيراز الأمينوغليكوزيد القادر على تعديل السيروفلووكساسين. وكلا الآليتين تمنحان مقاومة منخفضة المستوى قد تسهل الطفرات النقطية التي تمنح مقاومة عالية المستوى وقد ترتبط أيضًا بمقاومة فئات أخرى من الأدوية المضادة للبكتيريا. وقد تم وصف هذه الأنماط من المقاومة التي تتوسطها البلازميدات لجميع الفلوروكينولونات الحديثة، بما في ذلك ديفلوكساسين في المختبر؛ ونظراً للخبرة المحدودة، فمن غير الواضح كيف ستساهم في النتائج السريرية مع ديفلوكساسين. إن مقاومة أحد الفلوروكينولونات وخاصة إذا كانت مقاومة عالية المستوى، تمنح عموماً مقاومة متقاطعة لجميع الأعضاء الآخرين في هذه الفئة؛ ويبدو أن الاستثناء الرئيسي هو ديفلوكساسين، الذي يحتفظ بنشاطه ضد الكائنات إيجابية الجرام المقاومة للفلوروكينولون. هناك تقارير عن ظهور مقاومة ناشئة للديفلوكساسين، ومع ذلك، يجب تأكيد الحساسية عند علاج الالتهابات الخطيرة، وخاصة في المرضى الذين يعانون من التهابات سابقة مقاومة للفلوروكينولون أو التعرض المسبق المكثف للمضادات الحيوية

حركية الدواء

بعد تناوله عن طريق الفم، يتم امتصاص الفلوروكينولونات بشكل جيد. معظمها لها توافر حيوي بين 80% و 95%. ديفلوكساسين هو 59% فقط من التوافر الحيوي؛ الجرعة عن طريق الفم (450 ملغ) أعلى من الوريد (300 ملغ). جميع الفلوروكينولونات موزعة على نطاق واسع في سوائل الجسم والأنسجة (انظر الجدول 1-46). تتراوح أعمار النصف في المصل من 3 إلى 10 ساعات. تسمح أعمار النصف الطويلة نسبياً لليفلوكساسين والجيميفلوكساسين والموكسيفلوكساسين بتناول جرعة واحدة يومياً. يضعف الامتصاص عن طريق الفم بواسطة الكاتيونات ثنائية التكافؤ وثلاثية التكافؤ، بما في ذلك تلك الموجودة في مضادات الحموضة. لذلك يجب تناول الفلوروكينولونات عن طريق الفم قبل ساعتين أو بعد 4-6 ساعات من أي منتجات تحتوي على هذه الكاتيونات. تركيزات المصل الدواء المعطى عن طريق الوريد مماثلة لتركيزات الدواء المعطى عن طريق الفم. يتم التخلص من معظم الفلوروكينولونات باستثناء الموكسيفلوكساسين، عن طريق الآليات الكلوية، إما عن طريق الإفراز الأنبوبي أو الترشيح الكبيبي (انظر الجدول 1-46). يلزم تعديل الجرعة للمرضى الذين يعانون من تصفية الكرياتينين <50 مل/دقيقة، ويعتمد التعديل الدقيق على درجة ضعف الكلى والفلوروكينولونات المحددة المستخدمة. يتطلب الديفلوكساسين تعديل الجرعة الكلوية للتركيبية الوريدية فقط عندما تكون تصفية الكرياتينين <30 مل/دقيقة؛ لا ينصح باستخدام الأشكال الوريدية أو الفموية في الفشل الكلوي في المرحلة النهائية (تصفية الكرياتينين مل/دقيقة أو غسيل الكلى). لا يلزم تعديل الجرعة للفشل الكلوي بالنسبة للموكسيفلوكساسين لأنه يتم استقلابه في الكبد؛ يجب <15 استخدام بحذر في المرضى الذين يعانون من فشل كبدي

الاستخدامات السريرية

إن الفلوروكينولونات (باستثناء الموكسيفلوكساسين، الذي يحقق مستويات منخفضة نسبياً في البول) فعالة في علاج التهابات المسالك البولية التي تسببها العديد من الكائنات الحية، بما في ذلك الزائفة الزنجارية. كما أن هذه العوامل فعالة في علاج الإسهال البكتيري الناجم عن الشيغيلا والسالمونيلا والإشريكية القولونية السامة والكامبيلوباكتري. وتستخدم الفلوروكينولونات (باستثناء

النورفلوكساسين، الذي لا يحقق تركيزات جهازية كافية) في علاج التهابات الأنسجة الرخوة والعظام والمفاصل وفي التهابات البطن والجهاز التنفسي، بما في ذلك الالتهابات التي تسببها الكائنات الحية المقاومة للأدوية المتعددة مثل الزائفة الزنجارية والإنتروباكت والسيروفلوكساسين هو عقار مفضل للوقاية من الجمرة الخبيثة وعلاجها؛ والفلوروكينولونات الأحدث فعالة في المختبر، كما وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على استخدام الليفوفلوكساسين للوقاية من الجمرة الخبيثة

لم يعد يُنصح باستخدام السيروفلوكساسين والليفوفلوكساسين لعلاج عدوى المكورات البنية في الولايات المتحدة، حيث أصبحت المقاومة شائعة الآن. ولم يعد يُنصح باستخدام الجيميفلوكساسين كعلاج بديل بسبب توافره المحدود. في البداية، بدأ الديلافلوكساسين واعدًا في المختبر ضد سلالات المكورات البنية المقاومة للسيروفلوكساسين؛ ومع ذلك، فشل في التجارب السريرية في إظهار نشاط مماثل للعلاج القياسي، سيفترياكسون. توصي مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها في الولايات المتحدة باستخدام الليفوفلوكساسين كخيار علاجي بديل لالتهاب مجرى البول الكلاميدي أو التهاب عنق الرحم. يُستخدم السيروفلوكساسين أو الليفوفلوكساسين أو الموكسيسيفلوكساسين أحيانًا كجزء من نظام علاج السل والعدوى الفطرية غير السلية. البيانات السريرية للديلافلوكساسين ضد المتفطرات غير السلية غير متوفرة، لكنه يُظهر نشاطًا واعدًا في المختبر. تعتبر هذه العوامل مناسبة للقضاء على المكورات السحائية من الحاملين لها وللوقاية من العدوى البكتيرية في المرضى الذين يعانون من نقص العدلات بسبب علاج السرطان

بفضل نشاطها الإيجابي المعزز ضد العوامل المسببة للالتهاب الرئوي غير النمطية (الكلاميديا والميكوبلازما والليجيونيلا)، فإن الليفوفلوكساسين والجيميفلوكساسين والموكسيسيفلوكساسين. أو ما يسمى بالفلوروكينولونات التنفسية. فعالة في علاج التهابات الجهاز التنفسي السفلي. كما وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على استخدام الديلافلوكساسين لهذا الغرض، وهو يتمتع بنشاط مماثل أو أقوى ضد هذه الكائنات غير النمطية الآثار السلبية

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا للفلوروكينولونات هي الغثيان والقيء والإسهال. في بعض الأحيان، قد يحدث صداع أو دوخة أو أرق أو طفح جلدي أو اختبارات وظائف الكبد غير الطبيعية. تم الإبلاغ عن حساسية للضوء مع لوميفلوكساسين وبفلوكساسين. قد يحدث مع جاتيفلوكساسين وليفوفلوكساسين وجيميفلوكساسين وموكسيسيفلوكساسين؛ يجب تجنب هذه الأدوية أو QTC إطالة فترة المعروفة أو نقص بوتاسيوم الدم غير المصحح؛ في أولئك الذين يتلقون QTC استخدامها بحذر في المرضى الذين يعانون من إطالة فترة (مثل بروكيناميد) أو الفئة 3 (سوتالول وإيبوتيليد وأمبودارون)؛ وفي المرضى الذين يتلقون أدوية مضادة لاضطراب النظم من الفئة 1 (مثل إريثروميسين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات). ارتبط عقار جاتيفلوكساسين بارتفاع QTC أدوية أخرى معروفة بزيادة فترة سكر الدم لدى مرضى السكري وانخفاض سكر الدم لدى المرضى الذين يتناولون أيضًا أدوية خافضة لسكر الدم عن طريق الفم وبسبب هذه التأثيرات الخطيرة (بما في ذلك الوفيات)، تم سحب عقار جاتيفلوكساسين من الأسواق في الولايات المتحدة في عام

في النماذج الحيوانية، قد تتسبب الفلوروكينولونات في إتلاف الغضروف النامي وتسبب اعتلال المفاصل. وبالتالي، لم يُوصَ بهذه الأدوية كعوامل خط أول للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 عامًا. ومع ذلك، هناك إجماع على أنه يمكن استخدام الفلوروكينولونات في الأطفال إذا لزم الأمر (على سبيل المثال، لعلاج العدوى الزنجارية في المرضى المصابين بالتليف الكيسي). يمكن أن يكون التهاب الأوتار، وهو أحد المضاعفات لدى البالغين، خطيرًا بسبب خطر تمزق الأوتار. تشمل عوامل الخطر لالتهاب الأوتار التقدم في السن، وقصور الكلى، واستخدام الستيرويدات المتزامنة. يجب تجنب الفلوروكينولونات أثناء الحمل في غياب بيانات محددة توثق سلامتها. نادرًا ما ارتبطت بتشريح الأبر أو تمزقه، وخاصة في المرضى الذين يعانون من تصلب الشرايين أو ارتفاع ضغط الدم. كما ارتبطت الفلوروكينولونات التي يتم تناولها عن طريق الفم أو الوريد بالاعتلال العصبي المحيطي والسمية العصبية المركزية، مثل الانفعال أو ضعف الذاكرة أو الانتباه. قد تحدث هذه السمية العصبية في أي وقت أثناء العلاج بالفلوروكينولونات وقد تستمر بعد التوقف عن تناول الدواء. وفي بعض الحالات، قد تكون السمية العصبية دائمة. وعلى الرغم من أن العديد من الآثار الجانبية المذكورة غير شائعة، فإن إدارة الغذاء والدواء تتطلب تضمين تحذيرات السلامة لجميع الفلوروكينولونات، مشيرة إلى أنه يجب الاحتفاظ بهذه العوامل للمرضى الذين ليس لديهم خيارات بديلة، وخاصة في حالات العدوى الأقل شدة مثل التهابات الجهاز التنفسي العلوي أو التهاب المثانة غير المعقد.

SUMMARY Sulfonamides, Trimethoprim, and Fluoroquinolones

Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
FOLATE ANTAGONISTS				
<ul style="list-style-type: none"> Trimethoprim-sulfamethoxazole 	Synergistic combination of folate antagonists blocks purine production and nucleic acid synthesis	Bactericidal activity against susceptible bacteria	Urinary tract infections • soft tissue infections • bone and joint infections • <i>P jirovecii</i> pneumonia • toxoplasmosis • nocardiosis	Oral, IV • renal clearance (half-life 8 h) • dosed every 8–12 h • formulated in a 5:1 ratio of sulfamethoxazole to trimethoprim • Toxicity: Rash, fever, bone marrow suppression, hyperkalemia, nephrotoxicity
<ul style="list-style-type: none"> <i>Sulfadiazine</i>: Oral; first-line therapy for toxoplasmosis when combined with <i>pyrimethamine</i> 				
<ul style="list-style-type: none"> <i>Trimethoprim</i>: Oral; used alone only for lower urinary tract infections; may be safely prescribed to patients with sulfonamide allergy 				
<ul style="list-style-type: none"> <i>Pyrimethamine</i>: Oral; first-line therapy for toxoplasmosis when combined with <i>sulfadiazine</i>; coadminister with <i>leucovorin</i> to limit bone marrow toxicity 				
<ul style="list-style-type: none"> <i>Pyrimethamine-sulfadoxine</i>: Oral; some activity against malaria but resistance limits use 				
FLUOROQUINOLONES				
<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacin 	Inhibits DNA replication by binding to DNA gyrase and topoisomerase IV	Bactericidal activity against susceptible bacteria	Urinary tract infections • gastroenteritis • osteomyelitis • anthrax	Oral, IV • mixed clearance (half-life 4 h) • dosed every 12 h • divalent and trivalent cations impair oral absorption • Toxicity: Gastrointestinal upset, neurotoxicity, tendinitis
<ul style="list-style-type: none"> <i>Levofloxacin</i>: Oral, IV; L-isomer of <i>ofloxacin</i>; once-daily dosing; renal clearance; “respiratory” fluoroquinolone with improved activity versus pneumococcus 				
<ul style="list-style-type: none"> <i>Moxifloxacin</i>: Oral, IV; “respiratory” fluoroquinolone; once-daily dosing; improved activity versus anaerobes and M tuberculosis; hepatic clearance results in lower urinary levels so use in urinary tract infections is not recommended 				
<ul style="list-style-type: none"> <i>Delafloxacin</i>: Oral, IV; “next-generation” fluoroquinolone; more potent activity versus gram-positive organisms including pneumococcus and staphylococcus; similar activity to <i>ciprofloxacin</i> versus gram-negative organisms, including <i>P aeruginosa</i> 				



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
GENERAL-PURPOSE SULFONAMIDES	
Sulfadiazine	Generic
SULFONAMIDES FOR SPECIAL APPLICATIONS	
Mafenide	Generic, Sulfamylon
Silver sulfadiazine	Generic, Silvadene
Sulfacetamide sodium (ophthalmic)	Generic
TRIMETHOPRIM	
Trimethoprim	Generic, Proloprim, Trimpex
Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole, TMP-SMZ)	Generic, Bactrim, Septra, others
PYRIMETHAMINE	
Pyrimethamine	Generic, Daraprim
Pyrimethamine-sulfadoxine	Generic, Fansidar
FLUOROQUINOLONES	
Ciprofloxacin	Generic, Cipro, Cipro I.V., Ciloxan (ophthalmic)
Delafloxacin	Baxdela
Levofloxacin	Levaquin, Quixin (ophthalmic)
Moxifloxacin	Generic, Avelox, others
Norfloxacin	Noroxin
Ofloxacin	Generic, Floxin, Ocuflax (ophthalmic), Floxin Otic (otic)

إجابة دراسة الحالة

إن استخدام الفلوروكينولون الذي يحقق مستويات جيدة في البول والجهاز (سيروفلوكساسين أو ليفوفلوكساسين) سيكون خيارًا معقولاً لعلاج عدوى المسالك البولية المعقدة التي تعاني منها هذه المريضة. ونظرًا لاحتمال وجود كائن مقاوم للفلوروكينولون، فإن جرعة واحدة من عامل حقني مثل سيفترياكسون (يعطى عن طريق الوريد أو العضل) ستكون معقولة في انتظار نتائج المزرعة التي تؤكد حساسية الفلوروكينولون. إن تعرضها الأخير لدورات متعددة من تريميثوبريم سلفاميثوكسازول يزيد من فرص إصابتها بعدوى المسالك البولية مع عزل مقاوم لهذا المضاد الحيوي. يجب إخبار المريضة بتناول الفلوروكينولون عن طريق الفم قبل ساعتين أو بعد 4 ساعات من تناول مكملات الكالسيوم، حيث يمكن للكابتونات ثنائية التكافؤ وثلاثية التكافؤ أن تضعف بشكل كبير امتصاص الفلوروكينولون عن طريق الفم.

REFERENCES

- والالتواء البطني الناجم عن الفلوروكينولونات: الآثار الجانبية غير الشائعة للأدوية المستخدمة QT برياسوليس أ وآخرون: إطالة فترة بشكل شائع. [PubMed: 22156660] طب القلب 2011؛103:120
- Cohen JS: الاعتلال العصبي المحيطي المرتبط بالفلوروكينولونات. Ann Pharmacother 200135:1540. [PubMed: 11793615]
- ديفيدسون ر وآخرون: مقاومة الليفوفلوكساسين وفشل علاج الالتهاب الرئوي الناتج عن المكورات الرئوية. مجلة الطب الإنجليزي 2002346:747. [PubMed: 11882730]
- جوبتا كيه وآخرون: المبادئ التوجيهية الدولية للممارسة السريرية لعلاج التهاب المثانة الحاد غير المعقد والتهاب الحويضة والكلية لدى النساء. Clin Infect Dis 201152:103. [PubMed: 202070:1758]
- Iregui A et al: ظهور المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للديلافلوكساسين في بروكلين، نيويورك. Clin Infect Dis 202070:1758. [PubMed: 31412357]
- Jorgensen SCJ et al: Delafloxacin: Place in therapy and review of microbiologic, clinical, and pharmacologic properties. Infect Dis Ther 2018;7:197. [PubMed: 29605887]

Keating GM, Scott LJ: Moxifloxacin: مراجعة لاستخدامه في علاج الالتهابات البكتيرية. Drugs 200464:2347. [PubMed: 15456331]

Metlay JP et al: تشخيص وعلاج البالغين المصابين بالالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع. دليل الممارسة السريرية الرسمي. للجمعية الأمريكية لأأمراض الصدر وجمعية الأمراض المعدية الأمريكية. Am J Respir Crit Care Med 2019200:e45. [PubMed: 31573350]

Mwenya DM et al: تأثير عقار كوتريموكسازول على انتقال ومقاومة المضادات الحيوية لبكتيريا *Streptococcus pneumoniae* لدى الأطفال المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية في زامبيا و *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother 201054:3756. [PubMed: 20585110]

Nouira S et al: المضادات الحيوية القياسية مقابل المضادات الحيوية الأحدث في علاج التفاقم الحاد الشديد لمرض الانسداد. الرئوي المزمن: تجربة عشوائية للتريميثوبريم سلفاميثوكسازول مقابل السيبروفلوكساسين. Clin Infect Dis 201051:143. [PubMed: 20536364]

RodriguezMartinez JM et al: مقاومة الكينولون بواسطة البلازميد: تحديث. J Infect Chemother 201117:149. [PubMed: 20886256]

Scheld WM: الحفاظ على فعالية فئة الفلوروكينولون: مراجعة العوامل المؤثرة. Emerg Infect Dis 20039:1. [PubMed: 12533274]

Schmitz GR et al: تجربة عشوائية محكمة على تريميثوبريم سلفاميثوكسازول لعلاج الخراجات الجلدية غير المعقدة لدى المرضى المعرضين لخطر الإصابة بعدوى المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين المرتبطة بالمجتمع. Ann Emerg Med 201056:283. [PubMed: 20346539]

Strom BL et al: غياب التفاعل المتبادل بين المضادات الحيوية السلفوناميدية وغير السلفوناميدية. مجلة نيو إنجلاند الطبية. 2003349:1628. [PubMed: 14573734]

تالان دي إيه وآخرون: انتشار وتحليل عوامل الخطر للإصابة بعدوى الإشريكية القولونية المقاومة للتريميثوبريم سلفاميثوكسازول
Clin Infect Dis 2008;47:1150-1155. [PubMed: 18808361]

Workowski KA et al: 2015. إرشادات علاج الأمراض المنقولة جنسياً، MMWR Recomm Rep 2015;64:(RR03):1-11. [PubMed: 26042815]

Ziganshina LE et al: 2013. قاعدة بيانات كوكرين (يُفترض أنها حساسة للأدوية). Syst Rev 2013(6):CD004795.

كتاب كاتزونج لعلم الأدوية الأساسي والسرييري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 47: الأدوية المضادة للبكتيريا

كاميل إي. بودوي؛ ليزا جي. وينستون

CASE STUDY

دراسة الحالة

يأتي رجل يبلغ من العمر 60 عامًا إلى قسم الطوارئ بتاريخ شهرين من التعب وفقدان الوزن (10 كجم) والحمى والتعرق الليلي والسعال المنتج. يعيش حاليًا مع أصدقائه وكان بلا سكن بشكل متقطع، ويقضي وقتًا في الملاجئ. يبلغ عن شربه حوالي ست زجاجات بيرة يوميًا. في قسم الطوارئ، تُظهر الأشعة السينية للصدر تسللاً قميًا يمينيًا. نظرًا للاشتباه الكبير في الإصابة بالسل الرئوي، يتم وضع المريض في عزل الجهاز التنفسي. تُظهر مسحة البلغم الأولى العديد من العصيات المقاومة للحمض، وتعود نتيجة اختبار فيروس نقص المناعة البشرية بنتيجة إيجابية. ما هي الأدوية التي يجب البدء في تناولها لعلاج السل الرئوي المفترض؟ هل يعاني المريض من خطر متزايد للإصابة بتسمم الدواء؟ إذا كان الأمر كذلك، فما هي الأدوية التي من المحتمل أن تسبب التسمم؟

إن البكتيريا الفطرية مقاومة بطبيعتها لمعظم المضادات الحيوية* ولأنها تنمو ببطء أكثر من البكتيريا الأخرى، فإن المضادات الحيوية الأكثر نشاطًا ضد الخلايا سريعة النمو تكون غير فعالة نسبيًا. كما يمكن أن تكون خلايا البكتيريا الفطرية خاملة، وبالتالي مقاومة للعديد من الأدوية أو تموت ببطء شديد. إن جدار الخلية الفطرية الغني بالدهون غير منفذ للعديد من العوامل. تعد أنواع البكتيريا الفطرية مسببات أمراض داخل الخلايا، والكائنات الحية التي تعيش داخل الخلايا البلعمية غير قادرة على الوصول إلى الأدوية التي تخترق هذه الخلايا بشكل سيئ. أخيرًا، تشتهر البكتيريا الفطرية بقدرتها على تطوير المقاومة. هناك حاجة إلى تركيبات من عقارين أو أكثر للتغلب

على هذه العقبات ومنع ظهور المقاومة أثناء مسار العلاج. إن استجابة العدوى الفطرية للعلاج الكيميائي بطيئة، ويجب إعطاء العلاج لـشهور أو سنوات، اعتمادًا على الأدوية المستخدمة. يتم وصف الأدوية المستخدمة لعلاج السل والعدوى الفطرية غير النمطية والجذام في هذا الفصل.

يتوجه المؤلفون بالشكر إلى الدكتور هنري ف. تشامبرز، والدكتور دانيال إتش ديك، دكتور صيدلة، على مساهمتهما في الإصدارات* السابقة.

DRUGS USED IN TUBERCULOSIS

وريفامبين، (INH) يتألف نظام العلاج التقليدي الأولي الذي يستمر من 6 إلى 9 أشهر لمرض السل القابل للتأثر بالأدوية من إيزونيازيد، (أو ريفاميسين آخر)، وبيرازيناميد، وإيثامبوتول. ويتكون نظام العلاج الأحدث الذي يستمر لمدة 4 أشهر من ريفابنتين وموكسيفلوكساسين، وإيزونيازيد، وبيرازيناميد (الجدول 1-47). وفي النظام التقليدي، يعتبر إيزونيازيد وريفامبين أكثر الأدوية فعالية وسوف يؤدي تناول تركيبة إيزونيازيدريفامبين لمدة 9 أشهر إلى علاج 95-98% من حالات السل الناجمة عن سلالات قابلة للتأثر بالأدوية. ويوصى بمرحلة أولية مكثفة من العلاج خلال الشهرين الأولين من كل من النظامين التقليدي والجديد بسبب انتشار السلالات المقاومة. وتسمح إضافة بيرازيناميد خلال هذه المرحلة المكثفة بتقليل المدة الإجمالية للعلاج. في الممارسة العملية، يبدأ العلاج عادة بنظام علاجي رباعي الأدوية يتكون من إما إيزونيازيد وريفامبين وبيرازيناميد وإيثامبوتول أو ريفابنتين وموكسيفلوكساسين وإيزونيازيد وبيرازيناميد حتى يتم تحديد قابلية العزلة السريرية للعلاج. وفي العزلات الحساسة للعلاج، تتكون مرحلة الاستمرار من أربعة أشهر إضافية مع إيزونيازيد وريفامبين أو شهرين إضافيين مع ريفابنتين وموكسيفلوكساسين وإيزونيازيد (الجدول 2-47). ولا يضيف إيثامبوتول أو غيره من الأدوية بشكل كبير إلى النشاط الإجمالي للنظام العلاجي (أي أنه لا يمكن تقليل مدة العلاج أكثر إذا تم استخدام دواء آخر)، ولكن يتم تضمين الدواء الرابع في النظام العلاجي التقليدي في حالة إثبات مقاومة العزلة للإيزونيازيد أو ريفامبين أو كليهما. إذا تم البدء في العلاج التقليدي بعد أن أصبح من المعروف أن العزلة حساسة للإيزونيازيد والريفامبين، فلا داعي لإضافة الإيثامبوتول. يبلغ معدل انتشار مقاومة الإيزونيازيد بين العزلات السريرية في الولايات المتحدة حوالي 10%. بلغ معدل انتشار المقاومة لكل من الإيزونيازيد والريفامبين (المسمى مقاومة الأدوية المتعددة) 19% في الولايات المتحدة في عام 2017، وظل مستقرًا لمدة 20 عامًا تقريبًا. تعد مقاومة الأدوية المتعددة أكثر انتشارًا في العديد من الأجزاء الأخرى من العالم. تعد مقاومة الريفامبين وحده نادرة.

الجدول 1-47

المضادات الحيوية المستخدمة في علاج مرض السل

Drug	Typical Adult Dosage ¹
First-line agents	
Ethambutol	15–25 mg/kg/d
Isoniazid	300 mg/d
Moxifloxacin	400 mg/d
Pyrazinamide	25 mg/kg/d
Rifampin	600 mg/d
Rifapentine	1200 mg once daily
Second-line agents	
Amikacin	15 mg/kg/d
Aminosalicylic acid	8–12 g/d
Bedaquiline	400 mg/d
Capreomycin	15 mg/kg/d
Clofazimine	200 mg/d
Cycloserine	500–1000 mg/d, divided
Ethionamide	500–750 mg/d
Levofloxacin	500–750 mg/d
Linezolid	600 mg/d
Pretomanid	200 mg/d

Rifabutin ²	300 mg/d
Streptomycin	15 mg/kg/d

على افتراض أن وظائف الكلى طبيعية1

ملغ/يوم إذا تم استخدامه بالتزامن مع مثبط البروتياز أو كوبيسيسينات؛ 600 ملغ/يوم مع إيفافيرينز 2150

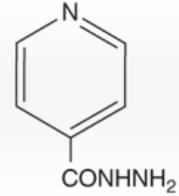
الجدول 2-47

العلاج الموصى به لمرض السل الحساس للأدوية

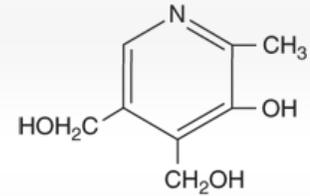
4-Month Regimen	Intensive Phase (duration = 8 weeks)		Continuation Phase (duration = 9 weeks)		Comments
	Drugs	Dosing Interval	Drugs	Dosing Interval	
1	RPT MOX INH PZA	7 days per week	RPT MOX INH	7 days per week	Noninferior to standard 6-month regimen for drug-susceptible pulmonary tuberculosis in persons age 12 and older who weigh at least 40 kg.
6-9-Month Regimen (in order of preference)	Intensive Phase (min duration = 8 weeks)		Continuation Phase (min duration = 18 weeks) ⁶³		Comments
	Drugs	Dosing Interval	Drugs	Dosing Interval	
1	INH RIF PZA EMB	7 days per week ⁶⁴	INH RIF	7 days per week ²	Preferred regimen.
2	INH RIF PZA EMB	7 days per week ²	INH RIF	3 days per week	Preferred alternative if less frequent DOT is needed.

3	INH RIF PZA EMB	3 days per week	INH RIF	3 days per week	Caution in patients with HIV and/or cavitory disease due to concerns for treatment failure, relapse, drug resistance.
4	INH RIF PZA EMB	7 days per week × 2 weeks, then 2 days per week × 6 weeks	INH RIF	2 days per week	Avoid in patients with HIV or those with smear-positive and/or cavitory disease.

الإيزونيازيد هو الدواء الأكثر فعالية لعلاج السل الناتج عن سلالات حساسة. وهو عبارة عن جزيء صغير (وزن جزيئي 137) يذوب بحرية في الماء. ويتضح التشابه البنوي بينه وبين البيريدوكسين أدناه.



Isoniazid



Pyridoxine

في المختبر، يثبط الإيزونيازيد معظم عصيات السل عند تركيز 02 ميكروجرام/مل أو أقل وهو قاتل للبكتيريا التي تنمو بنشاط في عصيات السل. وهو أقل فعالية ضد البكتيريا غير السلية. يخترق الإيزونيازيد الخلايا البلعمية ويكون فعالاً ضد الكائنات الحية خارج الخلايا وداخلها.

آلية العمل وأساس المقاومة

يثبط الإيزونيازيد تخليق أحماض المايكوليك، وهي مكونات أساسية لجدران خلايا البكتيريا الفطرية. الإيزونيازيد هو دواء أولي يتم تنشيطه بواسطة كاتالاز بيروكسيدز البكتيريا الفطرية. يشكل الشكل المنشط من الإيزونيازيد معقدًا تساهميًا مع بروتين حامل أسيل وكاسا، وهو بروتين حامل بيتاكتيتو أسيل، والذي يمنع تخليق حمض المايكوليك. ترتبط مقاومة الإيزونيازيد بالطفرات التي (AcpM) katG؛ طفرة أو حذف جين NADH الذي يشفر اختزال بروتين حامل أسيل معتمد على inha، تؤدي إلى الإفراط في التعبير عن وهو جين يشارك في حماية الخلية من الإجهاد التأكسدي؛ والطفرات في ahpC، طفرات المحفز التي تؤدي إلى الإفراط في التعبير عن KatG عن مقاومة منخفضة المستوى للإيزونيازيد ومقاومة متصالبة للإيثيوناميد. تعبر طفرات inha يعبر المنتجون الزائدون لـ kasa. عن مقاومة عالية المستوى للإيزونيازيد وغالبًا ما لا تكون مقاومة متبادلة للإيثيوناميد.

توجد الطفرات المقاومة للأدوية عادة في مجموعات البكتيريا الحساسة بنسبة 1 عصبية لكل 106. ونظرًا لأن الآفات السلية غالبًا ما تحتوي على أكثر من 108 عصبية سلية، فإن الطفرات المقاومة يتم اختيارها بسهولة إذا تم إعطاء إيزونيازيد أو أي دواء آخر كعامل منفرد. إن استخدام عقارين يعملان بشكل مستقل معًا أكثر فعالية بكثير. إن احتمالية أن تكون العصبية مقاومة في البداية لكلا

العقارين هي تقريبًا 1 في 106 × 106، أو 1 في 1012، وهي عدة أوامر من حيث الحجم أكبر من عدد الكائنات الحية المسببة للعدوى وبالتالي، يجب دائمًا استخدام عاملين نشطين على الأقل (أو أكثر في حالات معينة) لعلاج السل النشط لمنع ظهور المقاومة أثناء العلاج.

حركية الدواء

يتم امتصاص الإيزونيازيد بسهولة من الجهاز الهضمي، ويفضل أن يكون ذلك على معدة فارغة؛ وقد تنخفض تركيزاته القسوى بنسبة تصل إلى 50% عند تناولها مع وجبة دسمة. وتصل جرعة 300 ملغ عن طريق الفم (5 ملغ/كجم عند الأطفال) إلى تركيزات بلازما قسوى تبلغ 3-5 ميكروغرام/مل في غضون ساعة إلى ساعتين. ينتشر الإيزونيازيد بسهولة في جميع سوائل وأنسجة الجسم. ويتراوح تركيزه في الجهاز العصبي المركزي والسائل النخاعي بين 20% و100% من تركيزاته في المصل في نفس الوقت.

يتم تحديد استقلاب الإيزونيازيد، وخاصة الأسيثلة بواسطة ناسيتيل ترانسفيراز الكبد، وراثيًا (انظر الفصل 4). متوسط تركيز البلازما إن تركيز الإيزونيازيد في الأسيثلات السريعة هو حوالي ثلث إلى نصف تركيزه في الأسيثلات البطيئة، ومتوسط عمر النصف أقل من ساعة واحدة وثلاث ساعات على التوالي. إن التصفية السريعة للإيزونيازيد بواسطة الأسيثلات السريعة لا تكون لها عادة أي عواقب علاجية عندما يتم إعطاء جرعات مناسبة يوميًا، ولكن قد تحدث تركيزات أقل من العلاجية إذا تم إعطاء الدواء بجرعة أسبوعية واحدة أو إذا كان هناك سوء امتصاص.

تفرز مستقلبات الإيزونيازيد وكمية صغيرة من الدواء غير المتغير في البول. لا يلزم تعديل الجرعة في الفشل الكلوي. لا يتم تحديد تعديل الجرعة بشكل جيد في المرضى الذين يعانون من قصور كبدي سابق شديد ويجب أن يسترشد بتركيزات المصل إذا كان من المتوقع تقليل الجرعة. يثبط الإيزونيازيد العديد من إنزيمات السيتوكروم بي 450، مما يؤدي إلى زيادة تركيزات الأدوية مثل الفينيتوين والكاربامازيبين والبنزوديازيبينات. ومع ذلك، عند استخدامه مع ريفامبين، وهو محفز قوي لإنزيم السيتوكروم بي، فإن تركيزات هذه الأدوية عادة ما تنخفض.

الاستخدامات السريرية

الجرعة النموذجية من الإيزونيازيد هي 5 ملغ/كغ/يوم؛ والجرعة النموذجية للبالغين هي 300 ملغ تُعطى مرة واحدة يوميًا. ويمكن استخدام ما يصل إلى 10 ملغ/كغ/يوم للعدوى الخطيرة أو إذا كان سوء الامتصاص مشكلة. ويمكن استخدام جرعة 15 ملغ/كغ، أو ملغ، في نظام جرعات مرتين إلى ثلاث مرات أسبوعيًا بالاشتراك مع عامل مضاد للسل ثانٍ (على سبيل المثال، ريفامبين، 600 900 ملغ). يُنصح باستخدام البيريدوكسين، 25-50 ملغ/يوم، لأولئك الذين يعانون من حالات تسبق الاعتلال العصبي، وهو أحد الآثار الضارة للإيزونيازيد. يُعطى الإيزونيازيد عادةً عن طريق الفم ولكن يمكن إعطاؤه عن طريق الحقن بنفس الجرعة.

يُستطب أيضًا استخدام الإيزونيازيد كعامل وحيد لعلاج السل الكامن. الجرعة هي 300 مجم/يوم (5 مجم/كجم/يوم) أو 900 مجم مرتين أسبوعيًا، وتستمر عادةً لمدة 9 أشهر. الآثار الجانبية

ترتبط نسبة حدوث وشدة التفاعلات غير المرغوب فيها للإيزونيازيد بالجرعة ومدة الإعطاء

A. التفاعلات المناعية

تظهر أحياناً حمى وطفح جلدي. كما تم الإبلاغ عن إصابة المريض بمرض الذئبة الحمامية الجهازية الناجم عن تناول الأدوية

B. السمية المباشرة

إن التهاب الكبد الناجم عن الإيزونيازيد هو التأثير السام الرئيسي الأكثر شيوعاً. وهذا يختلف عن الزيادات الطفيفة في إنزيمات نقل الأمين في الكبد (حتى ثلاثة أو أربعة أضعاف المعدل الطبيعي)، والتي لا تتطلب وقف الدواء والتي تُرى في 10-20% من المرضى، الذين لا تظهر عليهم الأعراض عادةً. يحدث التهاب الكبد السريري مع فقدان الشهية والغثيان والقيء واليرقان وألم الربع العلوي الأيمن في من متلقي الإيزونيازيد ويمكن أن يكون مميتاً، خاصة إذا لم يتم إيقاف الدواء على الفور. يرتبط التهاب الكبد الناجم عن 1% الإيزونيازيد بأدلة نسيجية على تلف الخلايا الكبدية ونخرها. يعتمد خطر الإصابة بالتهاب الكبد على العمر. نادراً ما يحدث تحت سن عامًا، في 03% من أولئك الذين تتراوح أعمارهم بين 21 و 35 عامًا، و 12% من أولئك الذين تتراوح أعمارهم بين 36 و 50 عامًا، و 20% في أولئك الذين تتراوح أعمارهم بين 50 عامًا وما فوق. إن خطر الإصابة بالتهاب الكبد يكون أكبر لدى الأفراد الذين يعانون من 23% اضطرابات تعاطي الكحول وربما أثناء الحمل وفترة ما بعد الولادة. إن تطور التهاب الكبد الناتج عن الإيزونيازيد يمنع الاستمرار في استخدام الدواء.

يُلاحظ اعتلال الأعصاب الطرفية في 10-20% من المرضى الذين يتناولون جرعات تزيد عن 5 ملغ/كغ/يوم، ولكن نادراً ما يُرى مع الجرعة القياسية للبالغين 300 ملغ. من المرجح أن يحدث اعتلال الأعصاب الطرفية في الأسيتلات البطيئة والمرضى الذين يعانون من حالات مؤهبة مثل سوء التغذية واضطراب تعاطي الكحول والسكري والإيدز ومرض الكلى في المرحلة النهائية. يحدث اعتلال الأعصاب بسبب نقص نسبي في البيريدوكسين. يعزز الإيزونيازيد إفراز البيريدوكسين، ويمكن عكس هذه السمية بسهولة عن طريق تناول البيريدوكسين بجرعة منخفضة تصل إلى 10 ملغ/يوم. تشمل سمية الجهاز العصبي المركزي، وهي أقل شيوعاً، فقدان الذاكرة والذهان والترنح والنوبات. قد تستجيب هذه التأثيرات أيضاً للبيريدوكسين.

تشمل التفاعلات الأخرى المتنوعة تشوهات الدم، وإثارة فقر الدم الناجم عن نقص البيريدوكسين، والطين، وعدم الراحة في الجهاز الهضمي.

ريفامبين

والتي لها، Amycolatopsis rifamycinica، الريفامبين هو مشتق شبه صناعي من الريفاميسين، وهو مضاد حيوي تنتجه البكتيريا وهو فعال في المختبر ضد الكائنات الحية إيجابية الجرام، وبعض Streptomyces mediterranei. عدة أسماء سابقة بما في ذلك والميكوبكتيريا، والكلاميديا. يتم تثبيط الكائنات الحية، Haemophilus و Neisseria الكائنات الحية سلبية الجرام، مثل أنواع الحساسية بنسبة >1 ميكروجرام/مل. توجد الطفرات المقاومة في جميع التجمعات الميكروبية بنسبة 1 من كل 106 كائن حي تقريباً

ويتم اختيارها بسرعة إذا تم استخدام الريفامبين كدواء منفرد، وخاصة في مريض مصاب بعدوى نشطة. لا توجد مقاومة متصالبة، لفئات أخرى من الأدوية المضادة للميكروبات، ولكن توجد مقاومة متصالبة لمشتقات ريفاميسين الأخرى، على سبيل المثال ريفابوتين وريفابتين.

آلية العمل والمقاومة والحركية الدوائية

من بوليميراز الحمض النووي الريبي المعتمد على الحمض النووي البكتيري، وبالتالي يثبط تخليق β يرتبط الريفامبين بالوحدة الفرعية β الجين المسؤول عن الوحدة الفرعية، rpoB الحمض النووي الريبي. تنشأ المقاومة من أي من الطفرات النقطية العديدة المحتملة في من بوليميراز الحمض النووي الريبي. تؤدي هذه الطفرات إلى انخفاض ارتباط الريفامبين ببوليميراز الحمض النووي الريبي. لا يرتبط بوليميراز الحمض النووي الريبي البشري بالريفامبين ولا يتم تثبيطه بواسطة الريفامبين. الريفامبين قاتل للبكتيريا المتفطرة. يخترق بسهولة معظم الأنسجة ويخترق الخلايا البلعمية. يمكنه قتل الكائنات الحية التي يصعب الوصول إليها من قبل العديد من الأدوية الأخرى، مثل الكائنات الحية داخل الخلايا وتلك المحصورة في الخراجات وتجويفات الرئة.

يتمص الريفامبين جيداً بعد تناوله عن طريق الفم ويفرز بشكل رئيسي من خلال الكبد إلى الصفراء. ثم يخضع لإعادة تدوير معوي كبدي، حيث يتم إفراز الجزء الأكبر منه في صورة مستقلب منزوع الأستيل في البراز وكمية صغيرة تفرز في البول. لا يلزم تعديل الجرعة في حالة القصور الكلوي أو الكبدي. تؤدي الجرعات المعتادة إلى مستويات مصل تتراوح بين 5-7 ميكروجرام/مل. ينتشر الريفامبين على نطاق واسع في سوائل الجسم والأنسجة. يرتبط الدواء بالبروتين بدرجة عالية نسبياً، ولا يتم تحقيق تراكيزات كافية في السائل النخاعي إلا في وجود التهاب السحايا

مما يزيد من إزالة العديد من، (A4 و3، 2D6، 2C19، 2C9، CYP1A2) يحفز الريفامبين بقوة معظم أشكال السيتوكروم بي 450 الأدوية الأخرى بما في ذلك الميثادون، ومضادات التخثر، والسيكلوسبورين، وبعض مضادات الاختلاج، ومثبطات البروتياز، وبعض مثبطات النسخ العكسي غير النوكليوسيدية، ومثبطات نقل خيوط الإنديغرين، وموانع الحمل، ومجموعة أخرى (انظر الفصلين 4 و67). يؤدي الإعطاء المتزامن للريفامبين إلى انخفاض كبير في مستويات هذه الأدوية في المصل

الاستخدامات السريرية

A. العدوى الفطرية

يجب إعطاء ريفامبين، عادة 600 ملغ/يوم (10 ملغ/كغ/يوم) عن طريق الفم، مع إيزونيازيد أو غيره من الأدوية المضادة للسلسلة للمرضى المصابين بالسلسلة النشط لمنع ظهور البكتيريا المقاومة للأدوية. في بعض دورات العلاج، يتم إعطاء ريفامبين 600 ملغ مرتين أسبوعياً. ريفامبين، 600 ملغ يومياً أو مرتين أسبوعياً لمدة 6 أشهر، فعال أيضاً بالاشتراك مع عوامل أخرى في بعض الالتهابات الفطرية غير النمطية وفي الجذام. ريفامبين، 600 ملغ يومياً لمدة 4 أشهر كدواء منفرد، هو علاج فعال ومفضل لمرض السل الكامن

B. مؤشرات أخرى

يستخدم الريفامبين في علاج التهابات البكتيرية الأخرى. يمكن القضاء على عدوى المكورات السحائية بجرعة فموية مقدارها 600 مجم مرتين يوميًا لمدة يومين. يستخدم الريفامبين بجرعة 20 مجم/كجم (بحد أقصى 600 مجم) مرة واحدة يوميًا لمدة 4 أيام كوقاية في مخالطي الأطفال المصابين بمرض المستدمية النزلية من النوع ب. يستخدم العلاج المركب بالريفامبين أيضًا لعلاج التهابات العنقودية الذهبية الخطيرة مثل التهاب العظم والنقي والتهابات المفاصل الاصطناعية والتهاب الشغاف الصمامي الاصطناعي.

الآثار الجانبية

يُضفي الريفامبين لونًا برتقاليًا غير ضار على البول والعرق والدموع. (قد تتلخخ العدسات اللاصقة اللينة بشكل دائم). تشمل الآثار الضارة الطفح الجلدي وقلّة الصفائح والتهاب الكلية. قد يسبب الريفامبين اليرقان الصفراوي والتهاب الكبد أحيانًا، ويسبب عادةً بيلة بروتينية خفيفة السلسلة. إذا تم تناوله أقل من مرتين أسبوعيًا، فقد يسبب الريفامبين متلازمة تشبه الأنفلونزا تتميز بالحمى والقشعريرة وآلام العضلات وفقر الدم وقلّة الصفائح. ارتبط استخدامه بنخر أنبوبي حاد.

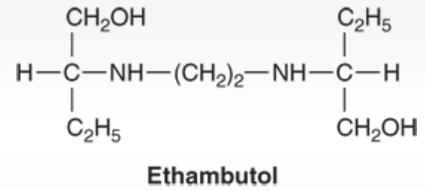
ريفابنتين

وكما هو الحال مع جميع الريفاميسينات، فهو مثبط لبوليميراز MAC الريفابنتين هو نظير للريفامبين. وهو فعال ضد كل من السل و الحمض النووي الريبي البكتيري، والمقاومة المتبادلة بين الريفامبين والريفابنتين كاملة. ومثله كمثّل الريفامبين، فإن الريفابنتين محفز قوي لإنزيمات السيتوكروم بي 450، وله نفس ملف التفاعل الدوائي؛ ومع ذلك، عندما يتم إعطاء الريفابنتين بشكل متقطع، يكون تحفيز استقلاب الأدوية الأخرى أقل وضوحًا مقارنة بالريفامبين. والسمية مماثلة لسمية الريفامبين. يبلغ عمر النصف لإفراز الريفابنتين ومستقلبه النشط ميكروبيولوجيًا، 25 ديس أسيتيل ريفابنتين، 13 ساعة. ويمكن الآن استخدام الريفابنتين كجزء من نظام علاج لمدة أشهر لمرض السل الرئوي الحساس للأدوية. يجب إعطاؤه بجرعة 1200 مجم مرة واحدة يوميًا بالاشتراك مع إيزونيازيد وبيرازيناميد وموكسيفلوكساسين. وقد وجد أن هذا النظام ليس أقل شأنًا من العلاج القياسي لمدة 6 أشهر للمرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 12 عامًا فأكثر والذين يزنون 40 كجم على الأقل، بما في ذلك المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية الذين يتلقون أو يخططون لبدء العلاج المضاد للفيروسات القهقرية القائم على إيفافيرينز. نُشرت هذه الدراسة بعد أحدث إرشادات علاج مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها لعام 2016، ولكنها ستُدمج في المراجعة التالية وهي الأساس للإرشادات المؤقتة المنشورة في عام 2022. جرعات متقطعة

وقد استُخدم ريفابنتين، عندما يُعطى بجرعة 600 مجم (10 مجم/كجم) مرة أو مرتين أسبوعيًا، لعلاج السل الناجم عن سلالات حساسة للريفامبين أثناء مرحلة الاستمرار (أي بعد أول شهرين من العلاج، ومن الناحية المثالية، بعد تحويل مزارع البلغم إلى سلبية)؛ ومع ذلك، فقد انخفضت فعالية هذا النظام مقارنة بالنظام القياسي القائم على الريفامبين. توصي إرشادات العلاج الحالية بعدم استخدامه. وعلى وجه الخصوص، يجب تجنب استخدامه في المرضى الأكثر عرضة للفشل، بما في ذلك أولئك الذين لديهم مزارع إيجابية في نهاية مرحلة العلاج المكثف وأولئك الذين لديهم دليل على وجود تجويف في صور الأشعة السينية للصدر أو في المرضى المصابين بعدوى فيروس نقص المناعة البشرية بسبب معدل الانتكاس المرتفع بشكل غير مقبول مع الكائنات الحية المقاومة للريفامبين. يعد ريفابنتين بالاشتراك مع إيزونيازيد، وعادةً ما يتم تناول كل منهما بجرعة 900 مجم مرة واحدة أسبوعيًا لمدة 3 أشهر أثبت ريفابنتين مع إيزونيازيد، بجرعة (LTBI) علاجًا فعالاً قصير المدى لعدوى السل الكامنة، (جرعة في المجموع لكل منهما 12) يومية لمدة شهر، فعاليته ضد عدوى الجهاز التنفسي السفلي لدى مرضى فيروس نقص المناعة البشرية. يجب توخي الحذر بشكل خاص لتجنب تفاعلات الأدوية، حيث أن الإعطاء المتزامن للريفابنتين يمكن أن يؤدي إلى مستويات أقل من العلاج للعديد من العوامل المضادة للفيروسات القهقرية.

إيثامبوتول

الإيثامبوتول هو مركب صناعي قابل للذوبان في الماء وقابل للحرارة، وهو المتماثل الديكستروي للهيكل الموضح أدناه، ويتم توزيعه على شكل ملح ثنائي هيدروكلوريد.



آلية العمل والاستخدامات السريرية

تشارك أرابينوزيل ترانسفيرازات embCAB يثبط الإيثامبوتول أرابينوزيل ترانسفيرازات المتفطرات، والتي يتم ترميزها بواسطة أويرون في تفاعل البلمرة للأرابينوجليكان، وهو مكون أساسي لجدار الخلية الفطرية. ترجع مقاومة الإيثامبوتول إلى الطفرات التي تؤدي إلى يتم تثبيط السلالات الحساسة من المتفطرة السلية. embB أو داخل الجين البنيوي emb الإفراط في التعبير عن منتجات جين وغيرها من المتفطرات في المختبر بواسطة الإيثامبوتول، 1-5 ميكروجرام/مل.

يتمص الإيثامبوتول جيدًا من الأمعاء. بعد تناول 25 مجم / كجم، يصل مستوى الدم إلى ذروة 2-5 ميكروجرام / مل في غضون 2-4 ساعات. يتم إفراز حوالي 20٪ من الدواء في البراز و 50٪ في البول في شكل غير متغير. يتراكم الإيثامبوتول في الفشل الكلوي، ويجب تقليل الجرعة من يومية إلى ثلاث مرات أسبوعيًا إذا كان تصفية الكرياتينين >30 مل / دقيقة. يعبر الإيثامبوتول حاجز الدم في الدماغ فقط عندما تكون السحايا ملتهبة. تركيزات في السائل النخاعي متفاوتة للغاية، تتراوح من 4٪ إلى 64٪ من مستويات المصل في حالة التهاب السحايا.

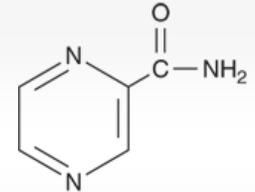
كما هو الحال مع جميع الأدوية المضادة للسل، تظهر مقاومة الإيثامبوتول بسرعة عند استخدام الدواء بمفرده. لذلك، يتم إعطاء الإيثامبوتول دائمًا بالاشتراك مع أدوية أخرى مضادة للسل. عادة ما يتم إعطاء هيدروكلوريد الإيثامبوتول، 15-25 مجم / كجم كجرعة يومية واحدة بالاشتراك مع إيزونيازيد وريفامبين وبيرازيناميد أثناء المرحلة المكثفة الأولية من علاج السل النشط. يمكن استخدام الجرعة الأعلى لعلاج التهاب السحايا السلي. تم استخدام جرعات أعلى مع أنظمة الجرعات المتقطعة للعلاج المباشر - على سبيل المثال، 25-30 مجم / كجم ثلاث مرات أسبوعيًا أو 50 مجم / كجم تُعطى مرتين أسبوعيًا. يستخدم الإيثامبوتول أيضًا؛ *M. kansasii* أو *Mycobacterium avium* (MAC) بالاشتراك مع عوامل أخرى لعلاج الالتهابات الفطرية غير السلية، مثل مجمع الجرعة النموذجية لهذه الالتهابات هي 15 مجم / كجم مرة واحدة يوميًا.

الآثار الجانبية

نادرًا ما تحدث فرط الحساسية للإيثامبوتول. وأكثر الآثار الجانبية الخطيرة شيوعًا هو التهاب العصب خلف المقلة، مما يؤدي إلى فقدان حدة البصر وعمى الألوان الأحمر والأخضر. ومن المرجح أن يحدث هذا التأثير الجانبي المرتبط بالجرعة عند جرعات 25 مجم/كجم/يوم تستمر لعدة أشهر. وعند 15 مجم/كجم/يوم أو أقل، تحدث اضطرابات بصرية في حوالي 2% من المرضى، وعادةً بعد شهر واحد على الأقل من العلاج. يوصي الخبراء بإجراء اختبارات حدة البصر والتمييز بين الألوان الأساسية والشهوية، مع الاهتمام بشكل خاص بالمرضى الذين يتناولون جرعات أعلى أو يعانون من ضعف وظائف الكلى. يُمنع استخدام الإيثامبوتول نسبيًا في الأطفال الصغار جدًا بحيث لا يسمح لهم بتقييم حدة البصر والتمييز بين الألوان الأحمر والأخضر.

بيرازيناميد

هو قريب من النيكوتيناميد، ويستخدم فقط لعلاج مرض السل. وهو مستقر وقابل للذوبان قليلاً في الماء. وهو غير (PZA) البيرازيناميد نشط عند درجة حموضة محايدة، ولكن عند درجة حموضة 5.5 فإنه يثبط عصيات السل بتركيزات تبلغ حوالي 20 ميكروجرام/مل. يتم امتصاص الدواء بواسطة الخلايا البلعمية ويمارس نشاطه ضد البكتيريا المتفطرة الموجودة في البيئة الحمضية للليزومات.



Pyrazinamide (PZA)

آلية العمل والاستخدامات السريرية

يتم تحويل البيرازيناميد إلى حمض البيرزينويك - الشكل النشط للدواء - بواسطة بيرازيناميداز المتفطرة، والذي يتم ترميزه بواسطة يعطل حمض البيرزينويك عملية التمثيل الغذائي لأغشية الخلايا المتفطرة ووظائف النقل. قد تكون المقاومة بسبب ضعف pnca. إلى شكله النشط PZA التي تعيق تحويل pnca امتصاص البيرازيناميد أو الطفرات في

يتم تحقيق تركيزات مصل 30-50 ميكروغرام/مل بعد 1-2 ساعة من الإعطاء عن طريق الفم بجرعات 25 ملغ/كغ/يوم. يمتص البيرازيناميد جيداً من الجهاز الهضمي وينتشر على نطاق واسع في أنسجة الجسم، بما في ذلك السحايا الملتهبة. يبلغ عمر النصف 8-11 ساعة. يتم استقلاب المركب الأصلي بواسطة الكبد، ولكن يتم تصفية المستقلبات عن طريق الكلى؛ لذلك، يجب إعطاء 11 جرعة 25-35 ملغ/كغ ثلاث مرات أسبوعياً (وليس يومياً) في مرضى غسيل الكلى وأولئك الذين تقل تصفية الكرياتينين لديهم عن 30 مل/دقيقة. في المرضى الذين يتمتعون بوظائف كلوية طبيعية، تُستخدم جرعة 30-50 ملغ/كغ لأنظمة العلاج ثلاث مرات أسبوعياً أو مرتين أسبوعياً.

يعتبر البيرازيناميد عقاراً مهماً يستخدم في الخط الأمامي بالاشتراك مع الإيزونيازيد والريفامبين في دورات علاجية قصيرة (أي 6 أشهر أو أقل) كعامل "معقم" فعال ضد الكائنات الحية المتبقية داخل الخلايا والتي قد تسبب الانتكاس. تتطور مقاومة عصيات السل للبيرازيناميد بسهولة إلى حد ما، ولكن لا توجد مقاومة متبادلة مع الإيزونيازيد أو غيره من الأدوية المضادة للبكتيريا.

الآثار الجانبية

، السمية الكبدية (في 1-5% من المرضى)، والغثيان، والتقيؤ، والحمى الناتجة عن الدواء PZA تشمل الآثار الجانبية الرئيسية ل والحساسية للضوء، وفرط حمض البوليك في الدم. تحدث هذه الآثار الجانبية بشكل موحد ولا تشكل سبباً لوقف العلاج إذا لم تظهر الأعراض على المرضى.

الفلوروكينولونات

بالإضافة إلى نشاطها ضد العديد من البكتيريا إيجابية الجرام وسلبية الجرام (التي تمت مناقشتها في الفصل 46)، فإن السيبروفلوكساسين والليفوفلوكساسين والجاتيفلوكساسين والموكسيفلوكساسين تمنع سلالات السل عند تركيزات >2 ميكروغرام/مل. كما أنها نشطة ضد المتفطرات غير النمطية. الموكسيفلوكساسين هو الأكثر نشاطاً ضد السل في المختبر. يميل الليفوفلوكساسين إلى أن يكون أكثر نشاطاً قليلاً من السيبروفلوكساسين ضد السل، في حين أن السيبروفلوكساسين أكثر نشاطاً قليلاً ضد المتفطرات غير النمطية. البيانات السريرية غير متوفرة فيما يتعلق بالديلافلوكساسين؛ ومع ذلك، يبدو أن نشاطه في المختبر ضد المتفطرات أكبر من نشاط الليفوفلوكساسين.

إن الفلوروكينولونات تشكل إضافة مهمة للأدوية المتاحة لعلاج السل. وقد كانت هذه الأدوية مخصصة تقليدياً للسلالات المقاومة أو للمرضى الذين لا يتحملون الأدوية الأولية، ولكن يمكن استخدام الموكسيفلوكساسين بشكل أكثر تكراراً لعلاج أولي بعد أن أظهرت البيانات الحديثة عدم الدونية لنظام العلاج لمدة أربعة أشهر (الموكسيفلوكساسين، والريفابنتين، والإيزونيازيد، والبيرازيناميد) مقارنة بالعلاج القياسي لمرض السل الرئوي القابل للأدوية. إن المقاومة، والتي قد تنتج عن واحدة من عدة طفرة نقطية واحدة في وحدة الجيراز أ، تتطور بسرعة إذا تم استخدام الفلوروكينولون كعامل وحيد؛ وبالتالي، يجب استخدام الدواء مع اثنين أو أكثر من العوامل النشطة الإضافية. وعادةً ما تشير المقاومة لفلوروكينولون واحد إلى مقاومة الفئة. ومع ذلك، قد يحتفظ الموكسيفلوكساسين ببعض النشاط في السلالات المقاومة للأوفلوكساسين. تبلغ جرعة الليفوفلوكساسين 500-750 مجم مرة واحدة يومياً، ويزيدها بعض الأطباء

إلى 1000 مجم يوميًا إذا تم تحملها. تبلغ جرعة الموكسيسيفلوكساسين 400 مجم مرة واحدة يوميًا. ويوصي بعض الخبراء بفحص تركيزات المصل القسوى. المستويات المتوقعة بعد حوالي ساعتين من تناول الجرعة هي 8-12 ميكروجرام/مل لليوفلوكساسين و3-5 ميكروجرام/مل للموكسيسيفلوكساسين.

SECOND-LINE DRUGS FOR TUBERCULOSIS

عادة ما يتم النظر في الأدوية البديلة المدرجة أدناه فقط (1) في حالة مقاومة عوامل الخط الأول؛ (2) في حالة فشل الاستجابة السريرية للعلاج التقليدي؛ و(3) في حالة العلاج الخطير الذي يحد من الآثار الجانبية للدواء. ومع ذلك، يمكن اختيار لينزوليد كبديل لدواء الخط الأول بسبب ملف السمية الأكثر ملاءمة في مريض معين. من المرغوب فيه الحصول على إرشادات الخبراء إذا كان العلاج بأدوية الخط الثاني مطلوبًا. بالنسبة للعديد من الأدوية المدرجة في النص التالي، لم يتم تحديد الجرعة وظهور المقاومة والسمية. طويلة الأمد بشكل كامل.

لينزوليد

إن عقار لينزوليد (الذي تمت مناقشته في الفصل 44) يثبط سلالات السل في المختبر بتركيزات تتراوح بين 4-8 ميكروجرام/مل ويحقق تركيزات جيدة داخل الخلايا، وهو فعال في نماذج الفئران من السل. وقد استُخدم لينزوليد بالاشتراك مع أدوية أخرى من الخط الثاني والثالث لعلاج المرضى المصابين بالسل الناجم عن سلالات مقاومة للأدوية المتعددة. ومؤخرًا، يوصى باستخدامه بالاشتراك مع بيداكوليلين وبريتومانيد لعلاج السل الرئوي المقاوم للأدوية المتعددة بجرعة 1200 مجم مرة واحدة يوميًا لمدة 6 أشهر. وقد تم الإبلاغ عن آثار جانبية كبيرة، بما في ذلك تثبيط نخاع العظم واعتلال الأعصاب الطرفية والبصرية غير القابل للعكس، مع دورات العلاج المطولة، لذلك يفضل بعض الخبراء استخدام جرعة يومية أقل تبلغ 600 مجم، أو تعديل الجرعة بناءً على مستويات الأدوية العلاجية. وتشير بعض البيانات إلى أن جرعة 600 مجم كافية وقد تحد من حدوث هذه الآثار الجانبية. يوصي الخبراء بتناول مكملات البيريدوكسين للمرضى الذين يعالجون باللينزوليد. وعادة ما يتم تجنب اللينزوليد لدى المرضى الذين يتناولون عوامل السيروتونين المصاحبة بسبب القلق من متلازمة السيروتونين.

ريفابوتين

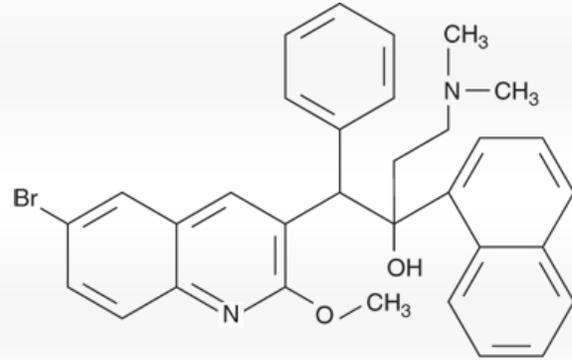
يشترك الريفابوتين من الريفاميسين وهو قريب من الريفامبين. وله نشاط كبير ضد المتفطرة السلية، والمتفطرة المتفطرة المتفطرة، والمتفطرة المتفطرة المتفطرة (انظر أدناه). ونشاطه مماثل لنشاط الريفامبين، كما أن المقاومة المتبادلة مع الريفامبين شبه كاملة. وقد تبدو بعض السلالات المقاومة للريفامبين حساسة للريفابوتين في المختبر، ولكن من غير المرجح أن تحدث استجابة سريرية لأن هو نفسه. والريفابوتين هو ركيزة ومحفز لإنزيمات السيتوكروم بي 450. نظرًا لأنه محفز، rpoB الأساس الجزيئي للمقاومة، وهو طفرة أقل فعالية، غالبًا ما يستخدم ريفابوتين بدلاً من ريفامبين لعلاج مرض السل في المرضى المصابين بعدوى فيروس نقص المناعة البشرية الذين يتلقون علاجًا مضافًا للفيروسات القهقرية باستخدام مثبط البروتياز، أو مثبط النسخ العكسي غير النوكليوسيدي (مثل

إيفافيرينز)، أو مثبط نقل سلسلة الإنتيجرينز (مثل دولوتيفرافير)، وهي أدوية أيضًا عبارة عن ركائز لسيتوكروم بي 450 أو غلوكورونوزيل (UGT) ترانسفيراز يو دي بي.

الجرعة النموذجية من ريفابوتين هي 300 ملغ/يوم ما لم يكن المريض يتناول مثبطات البروتياز، وفي هذه الحالة يجب تقليل الجرعة عادة إلى النصف. إذا تم استخدام إيفافيرينز (محفز السيتوكروم بي 450)، فإن الجرعة الموصى بها من ريفابوتين هي 600 ملغ/يوم. قد يتراكم ريفابوتين في حالة ضعف الكلى الشديد، ويجب تقليل الجرعة إلى النصف إذا كان تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل/دقيقة يرتبط ريفابوتين بمعدلات مماثلة من السمية الكبدية أو الطفح الجلدي مقارنة بالريفامبين؛ يمكن أن يسبب أيضًا نقص الكريات البيض وقلة الصفائح والتهاب العصب البصري.

بيداكويلين

في عام 2012 على عقار بيداكويلين، وهو ثنائي أريل كوينولين، كان أول عقار بآلية (FDA) عندما وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في البكتيريا الفطرية (ATP) عمل جديدة ضد السل يتم اعتماده منذ عام 1971. يثبط بيداكويلين إنزيم أدينوسين 5' ثلاثي الفوسفات وله نشاط في المختبر ضد كل من العصيات المتكاثرة وغير المتكاثرة، وله نشاط مبيد للجراثيم ومعقم في النموذج الفأري لمرض السل MmpL5، تم الإبلاغ عن مقاومة متبادلة بين بيداكويلين وكوفازيمين، ربما عن طريق زيادة تنظيم مضخة التدفق متعددة الركائز.



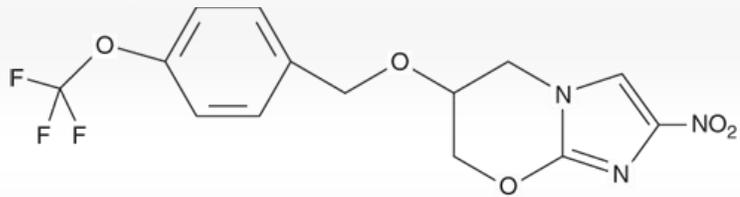
Bedaquiline

تزداد ذروة تركيز البلازما والتعرض للبيداكويلين في البلازما بمقدار الضعف تقريبًا عند تناوله مع طعام غني بالدهون. يرتبط البيداكويلين ويتم إفرازه بشكل أساسي عن طريق P450 ارتباطًا كبيرًا بالبروتين (<99٪)، ويتم استقلابه بشكل أساسي من خلال نظام السيتوكروم والذي يكون أقل نشاطًا من أربع إلى ست مرات من (M2) البراز. يبلغ متوسط عمر النصف النهائي للبيداكويلين ومستقلبه الرئيسي حيث قوة مضادة للبكتيريا، حوالي 55 شهرًا. ربما تعكس مرحلة الإخراج الطويلة هذه الإطلاق البطيء للبيداكويلين ومستقلبه الرئيسي هو الإنزيم الرئيسي المشارك في استقلاب البيداكويلين، وتسبب مثبطات أو محرضات هذا CYP3A4. من الأنسجة الطرفية (M2) الإنزيم القوية تفاعلات دوائية مهمة سريريًا.

وتنص التوصيات الحالية على ضرورة إدراج عقار بيداكويلين في أنظمة العلاج للمرضى المصابين بالسل الرئوي المقاوم للأدوية المتعددة، وذلك استناداً إلى التحليلات التلوية التي أظهرت تحسناً في احتمالات نجاح العلاج وانخفاض خطر الوفاة لدى المرضى، الذين تلقوا عقار بيداكويلين. والجرعة الموصى بها من عقار بيداكويلين هي 400 ملغ مرة واحدة يومياً عن طريق الفم لمدة أسبوعين تليها 200 ملغ ثلاث مرات في الأسبوع لمدة 22 أسبوعاً عن طريق الفم مع الطعام من أجل تعظيم الامتصاص. وأكثر الآثار الجانبية شيوعاً، والتي تحدث بمعدلات 25% أو أكثر، هي الغثيان وآلام المفاصل والصداع. وقد ارتبط عقار بيداكويلين بالسمية الكبدية والوفيات المرتبطة بها. وينبغي أن يقتصر QTc والسمية القلبية. وقد أصدرت إدارة الغذاء والدواء تحذيراً يتعلق بخطر إطالة فترة استخدامه على المرضى الذين ليس لديهم خيارات علاجية مفضلة، وأن يستخدم بحذر مع المرضى الذين يعانون من عوامل خطر أخرى لاضطرابات التوصيل القلبي.

بريتومانيد

تمت الموافقة على عقار بريتومانيد من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 2019، وهو مركب من مركبات نيتروإيميدازولوكسازين وعضو في فئة نيتروإيميدازول. وهو مرتبط بالديلامانيد، وهو عقار معتمد في عدد من البلدان، ولكن ليس حالياً، في الولايات المتحدة، لعلاج السل المقاوم للأدوية المتعددة. تتطلب مركبات نيتروإيميدازول الاختزال الكيميائي لتكون نشطة والتنشيط الانتقائي في الكائنات الحية الدقيقة مسؤول عن الافتقار النسبي للسمية للخلايا المضيفة. يبدو أن بكتيريا السل تقلل من نشاط بريتومانيد في ظل الظروف الهوائية واللاهوائية، كما أن بريتومانيد له نشاط ضد كل من البكتيريا المتكاثرة النشطة والكامنة السل. عندما يتكاثر الكائن الحي بنشاط في ظل ظروف هوائية، يثبط البريتومانيد إنتاج جدار الخلية عن طريق منع تخليق حمض المايكوليك. عندما لا يتكاثر السل في ظل ظروف لاهوائية، يبدو أن القتل يتم بواسطة إطلاق أكسيد النيتريك، الذي له تأثيرات سامة محتملة متعددة على البكتيريا الفطرية داخل الخلايا. يتم تناول البريتومانيد عن طريق الفم بجرعة 200 مجم يومياً بنصف عمر يبلغ ؛ يجب تجنب الإطعام المتزامن مع محفزات CYP3A4 حوالي 16 ساعة. يتم استقلابه من خلال مسارات متعددة، جزئياً بواسطة القوة بسبب خطر المستويات دون العلاجية. يفرز البريتومانيد في كل من البول والبراز CYP3A4.



Pretomanid

تم تطوير عقار بريتومانيد خصيصاً لعلاج السل المقاوم للأدوية. ويوصي به مركز السيطرة على الأمراض لعلاج السل الرئوي المقاوم للأدوية على نطاق واسع أو المقاوم للأدوية على نطاق واسع أو المقاوم للأدوية المتعددة غير المستجيب للعلاج عند إعطائه بالاشتراك مع عقار لايزوليد وبيداكويلين لمدة 6 أشهر. وعند إعطائه كدواء واحد لمتطوعين أصحاء، بدأ أن عقار بريتومانيد جيد التحمل، مع حدوث الصداع والآثار الجانبية المعدية المعوية بشكل أكثر شيوعاً. وعند إعطائه بالاشتراك مع عقار لايزوليد

ويبدأ كويلين، تضمنت الآثار الجانبية اعتلال الأعصاب والصداع وحب الشباب وفقر الدم وأعراض الجهاز الهضمي وارتفاع إنزيمات الكبد والطفح الجلدي وفرط أميلاز الدم. وكان يُعتقد أن عقار لاينزوليد مسؤول عن العديد من هذه الآثار؛ ومع ذلك، فقد ارتبط عقار بريتومايد أيضًا بارتفاع إنزيمات الكبد، ويوصى بالمراقبة الروتينية أثناء العلاج. وقد لوحظ إطالة فترة كيو تي مع هذا النظام وهو تأثير معروف لعقار لاينزوليد، لذلك يوصى بمراقبة تخطيط القلب الروتيني. وتشمل السموم الأخرى التي تم الإبلاغ عنها في أقل من 5% من المشاركين في الدراسة التهاب البنكرياس، وارتفاع فوسفوكيناز الكرياتين، واضطرابات الشوارد، والنوبات 5%

ستربتوميسين

تم مناقشة آلية عمل الستربتومايسين، وهو أمينوغليكوزيد، وغيرها من الخصائص الدوائية في الفصل 45. الجرعة النموذجية للبالغين هي 1 جرام/يوم (15 مجم/كجم/يوم). إذا كان تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل/دقيقة أو كان المريض على غسيل الكلى، تكون الجرعة 15 مجم/كجم مرتين أو ثلاث مرات في الأسبوع. يتم تثبيط معظم العصيات السلية بواسطة الستربتومايسين، 1-10. والمتفطرة الكنسية مقاومة (MAC) ميكروجرام/مل، في المختبر. الأنواع غير السلية من المتفطرات بخلاف مجمع المتفطرة الطيرية تحتوي جميع التجمعات الكبيرة من العصيات السلية على بعض الطفرات المقاومة للستربتومايسين. في المتوسط، يمكن توقع مقاومة 1 من كل 108 من العصيات السلية للستربتومايسين بمستويات تتراوح من 10 إلى 100 ميكروجرام/مل. قد تكون المقاومة مما يغير S، الريبوسومي 16 RNA الذي يشفر rrs أو جين S12 الذي يشفر بروتين الريبوسوم rpsL نتيجة لطفرة نقطية إما في جين موقع ربط الريبوسوم.

يتغلغل الستربتومايسين داخل الخلايا بشكل ضعيف ويكون فعالاً بشكل أساسي ضد العصيات السلية خارج الخلية. يخترق الدواء حاجز الدم في الدماغ ويحقق تركيزات علاجية مع السحايا الملتهبة.

A. الاستخدام السريري في مرض السل

يستخدم كبريتات الستربتومايسين عندما تكون هناك حاجة إلى دواء قابل للحقن وفي علاج العدوى المقاومة للأدوية الأخرى. الجرعة المعتادة هي 15 مجم/كجم/يوم عن طريق العضل أو الوريد يوميًا للبالغين (20-40 مجم/كجم/يوم للأطفال، لا تتجاوز 1 جرام) لعدة أسابيع، تليها 15 مجم/كجم مرتين أو ثلاث مرات أسبوعيًا لعدة أشهر. يتم الوصول إلى تركيزات مصل تبلغ حوالي 40 ميكروجرام/مل بعد 30-60 دقيقة من الحقن العضلي بجرعة 15 مجم/كجم. يتم إعطاء أدوية أخرى دائمًا في تركيبة لمنع ظهور المقاومة.

B. الآثار الجانبية

إن عقار ستربتومايسين سام للأذن والكلى. ومن بين الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً الدوار وفقدان السمع وقد يكونان دائمين. وترتبط السمية بالجرعة، ويزداد الخطر لدى كبار السن. وكما هو الحال مع جميع الأمينوغليكوزيدات، يجب تعديل الجرعة وفقاً لوظائف الكلى (انظر الفصل 45). ويمكن تقليل السمية عن طريق الحد من العلاج إلى ما لا يزيد عن 6 أشهر كلما أمكن ذلك.

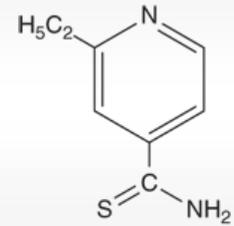
كاناميسين وأميكاسين

تتم مناقشة المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية في الفصل 45. كان يستخدم الكاناميسين لعلاج مرض السل الناجم عن سلالات مقاومة للستربتومايسين، ولكنه لم يعد متاحًا في الولايات المتحدة، وحلت محله بدائل أقل سمية (على سبيل المثال، الكاربينومايسين). (والأميكاسين).

يلعب الأميكاسين دورًا مهمًا في علاج مرض السل بسبب انتشار السلالات المقاومة للأدوية المتعددة. انتشار السلالات المقاومة للأميكاسين منخفض، وتظل معظم السلالات المقاومة للأدوية المتعددة عرضة للأميكاسين. يتم تثبيط السل عند تركيزات 1 ميكروجرام/مل أو أقل. كما أن الأميكاسين فعال ضد المتفطرات غير النمطية. لا توجد مقاومة متبادلة بين الستربتومايسين والأميكاسين، ولكن مقاومة الكاناميسين غالبًا ما تشير إلى مقاومة الأميكاسين أيضًا. يتم الوصول إلى تركيزات ذروة في المصل تتراوح بين 30-60 ميكروجرام/مل بعد 30-60 دقيقة من التسريب الوريدي أو الحقن العضلي بجرعة 15 مجم/كجم. يُستطب الأميكاسين لعلاج 30-45 السل المشتبه به أو المعروف أنه ناجم عن سلالات مقاومة للستربتومايسين أو مقاومة للأدوية المتعددة. يجب استخدام هذا الدواء مع دواء واحد على الأقل ويفضل دواءين أو ثلاثة أدوية أخرى تكون العينة المعزولة حساسة لها لعلاج الحالات المقاومة للأدوية. الجرعة الموصى بها هي 15 ملغ / كغ مرة واحدة يوميًا في البداية، تليها جرعات متقطعة مرتين أو ثلاث مرات في الأسبوع.

إيثيوناميد

الإيثيوناميد مرتبط كيميائيًا بالإيزونيازيد ويمنع أيضًا تخليق أحماض المايكوليك. وهو ضعيف الذوبان في الماء و متاح للاستخدام عن طريق الفم فقط. يتم استقلابه بواسطة الكبد.



Ethionamide

يتم تثبيط معظم عصيات السل في المختبر بواسطة إيثيوناميد، 25 ميكروجرام/مل أو أقل. كما يتم تثبيط بعض الأنواع الأخرى من المتفطرات بواسطة إيثيوناميد، 10 ميكروجرام/مل. يتم تحقيق تركيزات مصل الدم في البلازما والأنسجة التي تبلغ حوالي 1-5 ميكروجرام/مل بجرعة 1 جرام/يوم. تركيزات السائل النخاعي مساوية لتلك الموجودة في المصل.

يتم إعطاء الإيثيوناميد بجرعة أولية مقدارها 250 مجم مرة واحدة يوميًا، ثم تزداد الجرعة بمقدار 250 مجم إلى الجرعة الموصى بها وهي 1 جرام/يوم (أو 15 مجم/كجم/يوم)، إذا أمكن. ورغم أن الجرعة 1 جرام/يوم مرغوبة نظرًا، إلا أن تحملها ضعيف بسبب تهيج المعدة والأعراض العصبية، وغالبًا ما تقتصر الجرعة اليومية المسموح بها على 500-750 مجم. كما أن الإيثيوناميد سام للكبد. ويمكن تخفيف الأعراض العصبية باستخدام البيريدوكسين.

تتطور مقاومة الإيثيوناميد كعامل وحيد بسرعة في المختبر وفي الجسم الحي. وقد تكون هناك مقاومة متبادلة منخفضة المستوى بين الإيزونيازيد والإيثيوناميد.

كابريومييسين

يؤدي الحقن اليومي بجرعة 15 Streptomyces capreolus الكابريومييسين هو مضاد حيوي مثبط لتخليق بروتين الببتيد ينتج مجم/كجم عن طريق العضل إلى مستويات ذروة في المصل تتراوح بين 35-45 ميكروجرام/مل بعد ساعتين من الجرعة. هذه التركيزات في المختبر مثبطة للعديد من البكتيريا، بما في ذلك سلالات السل المقاومة للأدوية المتعددة.

الكابريومييسين (15 مجم/كجم/يوم) هو عامل قابل للحقن لعلاج السل المقاوم للأدوية. عادة ما تكون سلالات السل المقاومة للستربتومييسين عرضة للكابريومييسين، على الرغم من أن بعض البيانات تشير إلى مقاومة متبادلة مع سلالات مقاومة للأميكاسين tlyA أو eis أو rrs والكاناميسين. ترتبط مقاومة الكابريومييسين، عندما تحدث، بطفرات في جينات

الكابريومييسين سام للكلى والأذن. يحدث طنين في الأذن وصمم واضطرابات في الدهليز. يسبب الحقن ألمًا موضعيًا كبيرًا وقد تتطور خراجات معقمة.

الجرعة النموذجية من الكابريومييسين هي 15 مجم/كجم/يوم في البداية، ثم يتم تقليلها إلى مرتين أو ثلاث مرات أسبوعيًا بعد تحقيق استجابة أولية مع جدول الجرعات اليومي. قد يقلل نظام الجرعات المتقطع من خطر السمية

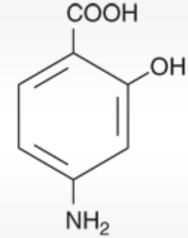
سيكلوسيرين

السيكلوسيرين - وهو نظير بنيوي للدالانين - يثبط تخليق جدار الخلية، كما تمت مناقشته في الفصل 43. تعمل تركيزات 15-20 ميكروجرام/مل على تثبيط العديد من سلالات السل. الجرعة المعتادة من السيكلوسيرين في مرض السل هي 05-1 جرام/يوم مقسمة على جرعتين فمويتين. يتم توزيع الدواء على نطاق واسع في الأنسجة، بما في ذلك الجهاز العصبي المركزي. يتم تصفية هذا الدواء عن طريق الكلى، ويجب تقليل الجرعة إلى النصف إذا كان تصفية الكرياتينين أقل من 50 مل/دقيقة. بدلاً من ذلك، يمكن تقليلها إلى 500 مجم ثلاث مرات أسبوعيًا.

إن التأثيرات السامة الأكثر خطورة هي الاعتلال العصبي المحيطي واختلال وظائف الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك الاكتئاب والذهان. يجب إعطاء البيريدوكسين، 100 ملغ أو أكثر يوميًا، مع السيكلوسيرين لأن هذا يخفف من السمية العصبية. تحدث التأثيرات الضارة، الأكثر شيوعًا خلال الأسبوعين الأولين من العلاج، في 25٪ أو أكثر من المرضى، وخاصة عند الجرعات العالية التي تؤدي إلى تركيزات الذروة < 35 ميكروجرام / مل. يمكن تقليل التأثيرات الضارة عن طريق مراقبة تركيزات الذروة في المصل. يتم الوصول إلى التركيز الأقصى بعد 2-4 ساعات من تناول الجرعة. النطاق الموصى به لتركيزات الذروة هو 20-35 ميكروجرام / مل

(PAS) حمض الأمينوساليسيليك

حمض أمينوساليسيليك هو مضاد لتخليق حمض الفوليك وهو فعال بشكل شبه حصري ضد السل. وهو مشابه هيكليًا لحمض ويُعتقد أن له آلية عمل مماثلة للسلفوناميدات (انظر الفصل 46). في الولايات المتحدة الأمريكية، يتوفر (PABA) البامينوزويك حمض أمينوساليسيليك تجاريًا في عبوة 4 جرام من حبيبات الإطلاق البطيء. ومن أجل حماية سلامة الطلاب الإطلاق البطيء، يجب إعطاء الحبيبات بالرش على صلصة التفاح أو الزبادي أو مزجها في عصير الفاكهة وابتلاعها كاملة.



Aminosalicilic acid (PAS)

عادة ما يتم تثبيط عصيات السل في المختبر بواسطة حمض الأمينوساليسيليك، 1-5 ميكروجرام/مل. تؤدي تركيبة حبيبات حمض الأمينوساليسيليك إلى تحسين الامتصاص من الجهاز الهضمي. ومن المتوقع أن تكون مستويات الذروة في المصل 20-60 ميكروجرام/مل بعد 6 ساعات من جرعة فموية 4 جرام. الجرعة هي 8-12 جرام/يوم عن طريق الفم للبالغين و300 مجم/كجم/يوم للأطفال، يتم إعطاؤها في جرعتين أو ثلاث جرعات مقسمة. يتم توزيع الدواء على نطاق واسع في الأنسجة وسوائل الجسم باستثناء نشط وجزئيًا كمركب أسيتيلي PAS السائل الدماغي الشوكي. يتم إفراز حمض الأمينوساليسيليك بسرعة في البول، جزئيًا على شكل ومنتجات أيضية أخرى. لتجنب التراكم في ضعف الكلى، تكون الجرعة القصوى 4 جرام مرتين يوميًا عندما يكون تصفية الكرياتينين مل/دقيقة. يتم الوصول إلى تركيزات عالية جدًا من حمض الأمينوساليسيليك في البول، مما قد يؤدي إلى بلورات في البول <30

يُستخدم حمض أمينوساليسيليك بشكل غير متكرر في الولايات المتحدة الأمريكية لأن الأدوية الفموية الأخرى أكثر تحملاً. الأعراض المعوية المعوية شائعة ولكنها تحدث بشكل أقل تكرارًا مع حبيبات الإطلاق البطيء؛ ويمكن تقليلها بإعطاء الدواء مع الوجبات ومضادات الحموضة. قد يحدث تفرح هضمي ونزيف. غالبًا ما تحدث تفاعلات فرط الحساسية التي تتجلى في الحمى وآلام المفاصل والطفح الجلدي وتضخم الكبد والطحال والتهاب الكبد وتضخم الغدد وقلة الكريات البيض بعد 3-8 أسابيع من علاج حمض أمينوساليسيليك، مما يجعل من الضروري إيقاف الإعطاء مؤقتًا أو بشكل دائم.

DRUGS ACTIVE AGAINST NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA

إن العديد من حالات العدوى التي تظهر في الممارسة السريرية في الولايات المتحدة الأمريكية ناجمة عن بكتيريا غير سلية، كانت تعرف سابقًا باسم "البكتيريا غير النمطية". تتمتع هذه الكائنات بخصائص مختبرية مميزة، وهي موجودة في البيئة، ولا تنتقل عادةً من شخص إلى آخر. وكقاعدة عامة، تكون هذه الأنواع من البكتيريا أقل تأثيرًا بالأدوية المضادة للسل من البكتيريا السلية. وقد تكون العوامل مثل الماكروليدات والسلفوناميدات والتتراسيكلينات، التي ليست فعالة ضد البكتيريا السلية، فعالة في علاج العدوى التي تسببها البكتيريا

غير السلوية. كما أن ظهور المقاومة أثناء العلاج يمثل مشكلة مع هذه الأنواع من البكتيريا السلوية، ويجب علاج العدوى النشطة بمجموعات من الأدوية. ويرد في الجدول 3-47 عدد قليل من مسببات الأمراض النموذجية، مع العرض السريري والأدوية التي غالبًا ما تكون حساسة لها. تستجيب البكتيريا السلوية للريفامبيسين والإيثامبوتول، وتستجيب جزئيًا للإيزونيازيد، ومقاومة تمامًا للبيرازيناميد. العلاج التقليدي لعدوى الميكوبلازما كانساسي هو مزيج من ثلاثة أدوية وهي إيزونيازيد وريفامبيسين وإيثامبوتول.

الجدول 3-47

السمات السريرية وخيارات العلاج للعدوى بالبكتيريا غير النمطية

Species	Clinical Features	Treatment Options
M kansasii	Resembles tuberculosis	Amikacin, clarithromycin, ethambutol, isoniazid, moxifloxacin, rifampin, streptomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole
M marinum	Granulomatous cutaneous disease	Amikacin, clarithromycin, ethambutol, doxycycline, levofloxacin, minocycline, rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole
M scrofulaceum	Cervical adenitis in children	Amikacin, erythromycin (or other macrolide), rifampin, streptomycin (Surgical excision is often curative and the treatment of choice.)
M avium complex (MAC)	Pulmonary disease in patients with chronic lung disease; disseminated infection in AIDS	Amikacin, azithromycin, clarithromycin, ethambutol, moxifloxacin, rifabutin
M chelonae	Abscess, sinus tract, ulcer; bone, joint, tendon infection	Amikacin, doxycycline, imipenem, linezolid, macrolides, tobramycin
M fortuitum	Abscess, sinus tract, ulcer; bone, joint, tendon infection	Amikacin, cefoxitin, ciprofloxacin, doxycycline, imipenem, minocycline, moxifloxacin, ofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole
M ulcerans	Skin ulcers	Clarithromycin, isoniazid, streptomycin, rifampin, minocycline, moxifloxacin (Surgical excision may be effective.)

في انتشار المرض في المراحل المتأخرة من M intracellulare وMavium الذي يتضمن كلاً من، (MAC) Mavium يتسبب مركب أقل تأثيراً بكثير من بكتيريا السل بمعظم الأدوية المضادة للسل. ويتطلب MAC مركب (أقل من 50/ميكرو لتر CD4 عدد خلايا) الإيدز. قمع العدوى استخدام مجموعات من العوامل

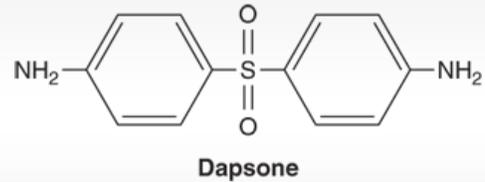
إن الأزيثروميسين، 500-600 مجم مرة واحدة يوميًا، أو الكلاريثروميسين، 500 مجم مرتين يوميًا، بالإضافة إلى الإيثامبوتول، 15 مجم/كجم/يوم، هو نظام فعال لعلاج المرض المنتشر. ويوصى بعض الخبراء باستخدام عامل ثالث، وخاصة ريفابوتين، 300 مجم مرة واحدة يوميًا. وقد تم سرد العوامل الأخرى التي قد تكون مفيدة في الجدول 3-47. الأزيثروميسين والكلاريثروميسين هما العقاقير أقل من 50/ميكرو لتر إذا لم CD4 الوقائية المفضلة لمنع انتشار بكتيريا المتفطرات الطيرية في المرضى المصابين بالإيدز وعدد خلايا بسرعة مع العلاج المضاد للفيروسات القهقرية. وقد ثبت أن الريفابوتين بجرعة يومية CD4 يكن من المتوقع أن يرتفع عدد خلايا واحدة 300 مجم يقلل من حدوث بكتيريا المتفطرات الطيرية في الدم ولكنه أقل فعالية من الماكروليدات. كما تسبب المتفطرات MAC الطيرية أيضًا مرضًا رئويًا، وهو أكثر شيوعًا بين كبار السن، مع انتشار أعلى بين النساء. لا يحتاج جميع الأشخاص الذين تم عزلهم إلى العلاج، وعادةً ما يتم تقديم العلاج عند استيفاء معايير سريرية وشعاعية محددة. عندما يكون الكائن الحي حساسًا للماكروليدات، يتم استخدام مزيج من أزيثروميسين (أو كلاريثروميسين) بالإضافة إلى ريفامبين وإيثامبوتول

DRUGS USED IN LEPROSY

لم يتم زراعة بكتيريا الجذام في المختبر مطلقًا، ولكن النماذج الحيوانية، مثل النمو في باطن أقدام الفئران المحقونة، سمحت بتقييم الأدوية في المختبر. يتم هنا تقديم الأدوية ذات الاستخدام السريري الأوسع فقط

DAPSONE & OTHER SULFONES

تم استخدام العديد من الأدوية التي ترتبط ارتباطًا وثيقًا بالسلفوناميدات بشكل فعال في العلاج طويل الأمد لمرض الجذام. وأكثرها استخدامًا هو الدابسون (ثنائي أمينو ثنائي فينيل سلفون). مثل السلفوناميدات، فإنه يثبط تخليق حمض الفوليك. يمكن أن تظهر المقاومة في مجموعات كبيرة من المتفطرة الجذامية، على سبيل المثال، في الجذام الجذامي، وخاصة إذا تم إعطاء جرعات منخفضة. لذلك، يوصى بمزيج من الدابسون والريفامبين والكوفازيمين للعلاج الأولي للجذام الجذامي. يستخدم مزيج من الدابسون بالإضافة إلى الريفامبين بشكل شائع للجذام مع عبء كائن حي أقل. يمكن أيضًا استخدام الدابسون للوقاية من وعلاج الالتهاب الرئوي الناتج عن المتكيسة الجذوية لدى الأشخاص المصابين بالإيدز وأنواع أخرى من ضعف المناعة



يتم امتصاص السلفونات بشكل جيد من الأمعاء وتنتشر على نطاق واسع في جميع سوائل وأنسجة الجسم. يبلغ عمر النصف على M. leprae للدابسون 1-2 يوم، ويميل الدواء إلى البقاء في الجلد والعضلات والكبد والكلية. قد يحتوي الجلد المصاب بشدة بـ، عدة أضعاف الدواء الموجود في الجلد الطبيعي. تفرز السلفونات في الصفراء ويعاد امتصاصها في الأمعاء. يكون الإخراج في البول متغيرًا ومعظم الدواء المفرز مؤستل. في الفشل الكلوي، قد يتعين تعديل الجرعة. الجرعة المعتادة للبالغين في مرض الجذام هي 100 مجم يوميًا. بالنسبة للأطفال، تكون الجرعة أقل نسبيًا، اعتمادًا على الوزن.

عادة ما يتحمل الجسم الدابسون بشكل جيد. يصاب العديد من المرضى ببعض انحلال الدم، وخاصة إذا كانوا يعانون من نقص إنزيم جلوكوز-6-فوسفات ديهيدروجينيز. كما أن وجود الميتهيموغلوبين في الدم أمر شائع ولكنه لا يكون ذا أهمية سريرية عادة. وقد يحدث عدم تحمل الجهاز الهضمي والحمى والحكة والطفح الجلدي. أثناء العلاج بالدابسون للجذام الوري، غالبًا ما يتطور التهاب الحمى العقدي الجذامي، وهو رد فعل التهابي مناعي. من الصعب أحيانًا التمييز بين ردود الفعل تجاه الدابسون ومظاهر المرض الأساسي. يمكن قمع التهاب الحمى العقدي الجذامي بواسطة الثاليدوميد (انظر الفصل 55)

ريفامبين

إن عقار ريفامبين (انظر المناقشة السابقة) بجرعة 600 ملجم يوميًا فعال للغاية في علاج الجذام، ويُعطى مع عقار آخر على الأقل لمنع ظهور المقاومة. وحتى جرعة 600 ملجم شهريًا قد تكون مفيدة في العلاج المركب

كلوفازيمين

الكلوفازيمين هو صبغة فينازين تستخدم في علاج الجذام متعدد العصبية، والذي يعرف بأنه وجود مسحة إيجابية من أي موقع للعدوى. لم يتم تحديد آلية عمله بشكل واضح. امتصاص الكلوفازيمين من الأمعاء متغير، ويتم إفراز جزء كبير من الدواء في البراز. يتم تخزين الكلوفازيمين على نطاق واسع في الأنسجة الشبكية البطانية والجلد، ويمكن رؤية بلوراته داخل الخلايا الشبكية البطانية البلعمية. يتم إطلاقه ببطء من هذه الرواسب، لذلك قد يكون عمر النصف في المصل شهرين. الجرعة الشائعة من الكلوفازيمين هي 100-200 مجم / يوم عن طريق الفم. التأثير الضار الأكثر بروزًا هو تغير لون الجلد والملتحممة. الآثار الجانبية المعوية شائعة 100-200 مجم / يوم عن طريق الفم. هذا الدواء لم يعد متاحًا تجاريًا، ولكن يمكن الحصول عليه من خلال برامج راسخة. على سبيل المثال، تم إنشاء برنامج دواء جديد في الولايات المتحدة من خلال برنامج مرض هانسن الوطني. بالنسبة للعدوى الأخرى، يجب على مقدمي الخدمات (IND) تجريبي فردي. وعلى الصعيد الدولي، يمكن لوزارات الصحة تقديم الطلبات مباشرة إلى منظمة IND الاتصال بإدارة الغذاء والدواء لطلب الصحة العالمية.

Primary Traditional First-Line Antituberculous Drugs

Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
ISONIAZID	Inhibits synthesis of mycolic acids, an essential component of mycobacterial cell walls	Bactericidal activity against susceptible strains of <i>M tuberculosis</i>	First-line agent for tuberculosis • treatment of latent infection • less active against nontuberculous mycobacteria	Oral, IV • hepatic clearance (half-life 1 h) • reduces levels of phenytoin • <i>Toxicity</i> : Hepatotoxic, peripheral neuropathy (give pyridoxine to prevent)
RIFAMYCINS				
• Rifampin	Inhibits DNA-dependent RNA polymerase, thereby blocking production of RNA	Bactericidal activity against susceptible bacteria and mycobacteria • resistance rapidly emerges when used as a single drug in the treatment of active infection	First-line agent for tuberculosis • nontuberculous mycobacterial infections • eradication of meningococcal colonization, staphylococcal infections	Oral, IV • hepatic clearance (half-life 3.5 h) • potent cytochrome P450 inducer • turns body fluids orange color • <i>Toxicity</i> : Rash, nephritis, thrombocytopenia, cholestasis, influenza-like syndrome with intermittent dosing
• Rifabutin : Oral; similar to rifampin but less cytochrome P450 induction and fewer drug interactions				
• Rifapentine : Oral; long-acting analog of rifampin that may be given once daily as part of a 4-month treatment of tuberculosis; it may be given weekly in select cases during the continuation phase of tuberculosis treatment or for treatment of latent tuberculosis				
PYRAZINAMIDE	Not fully understood; see text • pyrazinamide is converted to the active pyrazinoic acid under acidic conditions in macrophage lysosomes	Bacteriostatic activity against susceptible strains of <i>M tuberculosis</i> • may be bactericidal against actively dividing organisms	“Sterilizing” agent used during first 2 months of therapy • allows total duration of therapy to be shortened to 6 months	Oral • hepatic clearance (half-life 9 h), but metabolites are renally cleared so use three doses weekly if creatinine clearance <30 mL/min • <i>Toxicity</i> : Hepatotoxic, hyperuricemia
ETHAMBUTOL	Inhibits mycobacterial arabinosyl transferases, which are involved in the polymerization reaction of arabinoglycan, an essential component of the mycobacterial cell wall	Bacteriostatic activity against susceptible mycobacteria	Given in four-drug initial combination therapy for tuberculosis until drug sensitivities are known • also used for nontuberculous mycobacterial infections	Oral • mixed clearance (half-life 4 h) • dose must be reduced in renal failure • <i>Toxicity</i> : Retrobulbar neuritis



PREPARATIONS AVAILABLE*

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
DRUGS USED IN TUBERCULOSIS	
Aminosalicilic acid	Paser
Bedaquiline fumarate	Sirturo
Capreomycin	Capastat
Ethambutol	Generic, Myambutol
Ethionamide	Trecator, Trecator-SC
Isoniazid	Generic
Moxifloxacin	Generic
Pretomanid	Generic, Dovprela
Pyrazinamide	Generic
Rifabutin	Generic, Mycobutin
Rifampin	Generic, Rifadin, Rimactane
Rifapentine	Priftin
Streptomycin	Generic
DRUGS USED IN LEPROSY	
Clofazimine	Lamprene
Dapsone	Generic

*Drugs used against nontuberculous mycobacteria are listed in [Chapters 43, 44, 45, 46](#).

إجابة دراسة الحالة

يجب أن يبدأ المريض في العلاج بأربعة أدوية باستخدام أحد نظامين: ريفامبين، وإيزونيازيد، وبيرازيناميد، وإيثامبوتول أو ريفابنتين لفيروس نقص (ART) وإيزونيازيد، وبيرازيناميد، وموكسيسيفلوكساسين. يجب أيضًا أن يبدأ في العلاج المضاد للفيروسات القهقرية المناعة البشرية. إذا تم اختيار النظام الأخير المضاد للسل، فيجب أن يبدأ في العلاج المضاد للفيروسات القهقرية القائم على إيفافيرينز. بالنسبة لأي علاج آخر للفيروسات القهقرية، يجب أن يتلقى المريض ريفامبين، وإيزونيازيد، وبيرازيناميد، وإيثامبوتول. إذا تم استخدام نظام مضاد للفيروسات القهقرية قائم على مثبطات البروتياز لعلاج فيروس نقص المناعة البشرية، فيجب أن يحل ريفابوتين محل ريفامبين بسبب التفاعلات الدوائية بين ريفامبين ومثبطات البروتياز. إذا تم اختيار دولوتيفرافير، فيجب إعطاؤه مرتين يوميًا بسبب التفاعل مع ريفامبين؛ وبدلاً من ذلك، يمكن استخدام ريفابوتين بدلاً من ريفامبين، ويمكن تناول جرعة من دولوتيفرافير مرة واحدة يوميًا. ويتعرض المريض لخطر متزايد للإصابة بالتسمم الكبدي من كل من الإيزونيازيد والبيرازيناميد نظرًا لتاريخه في تعاطي الكحول.

REFERENCES

- إرشادات مؤقتة: نظام ريفابنتين وموكسيسيفلوكساسين لمدة 4 أشهر لعلاج مرض السل الرئوي القابل للأدوية: Carr W et al: MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71(16):2285-2291. [PubMed: 35202353]

إرشادات مؤقتة من مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها لاستخدام (CDC) مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها لعلاج مرض السل المقاوم للأدوية [BPAL] بيداكويلين، وبريتومانيد، ولايزوليد] بريتومانيد كجزء من نظام علاجي. تم الوصول إليه في 3 أغسطس 2022. <https://www.cdc.gov/tb/topic/drtb/bpal/default.htm>

إرشادات مؤقتة لمراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها بشأن استخدام (CDC) مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013;62(1):1-10. [PubMed: 23302815]

توصيات لاستخدام نظام إيزونيازيد ريفابنتين مع المراقبة المباشرة لعلاج عدوى (CDC) مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60(16):1650-1659. [PubMed: 22157884]

تحديث: بيانات الأحداث الضارة والتوصيات المنقحة للجمعية الأمريكية لأمراض (CDC) مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها، الصدر/مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها ضد استخدام ريفامبين وبيرازيناميد لعلاج عدوى السل الكامنة - الولايات المتحدة 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 200352:735. [ببميد: 12904741]

مركز كاري الدولي لمرض السل ووزارة الصحة العامة في كاليفورنيا، 2016: السل المقاوم للأدوية: دليل البقاء للأطباء، الطبعة الثالثة [1305].

Gillespie SH et al: النشاط المبكر للقاتل للبكتيريا لمزيج من الموكسيفلوكساسين والإيزونيازيد في مرض السل الرئوي الإيجابي. J Antimicrob Chemother 200556:1169. [PubMed: 16223939]

Griffith DE et al: تشخيص وعلاج والوقاية من مرض البكتيريا المتفطرة غير السلية: ATS/IDSA بيان رسمي من: Am J Respir Crit Care Med 2007175:367. [PubMed: 17277290]

Hugonnet JE et al: Meropenemclavulanate فعال ضد البكتيريا السلية المقاومة للأدوية على نطاق واسع. Science 2009323:1215. [PubMed: 19251630]

er RM et al: Latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2002;347:1860. [PubMed: 12466511]

KinzigSchippers M et al: لتخصيص جرعات Nacetyltransferase type 2 هل ينبغي لنا استخدام النمط الجيني ل: Antimicrob Agents Chemother 200549:1733. [PubMed: 15855489]

Lee M et al: Linezolid علاج مرض السل المزمن المقاوم للأدوية على نطاق واسع. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 2012367:1508. [PubMed: 23075177]

Nahid P et al.: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Subseptic Tuberculosis. Clin Infect Dis 2016;63:e147. [PubMed: 27516382]

Nahid P et al: دليل إكلينيكي رسمي من ATS/CDC/ERS/IDSA. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:e93.

[PubMed: 31729908]

Sulochana S et al: النشاط المختبري للفلوروكينولونات ضد المتفطرة السلية. J Chemother 2005;17:169. [PubMed: 15920901]

اختبار التوبركولين المستهدف وعلاج عدوى السل الكامنة. Am J Respir Crit Care Med 2000(2 الجزء 4):161:S221. [PubMed: 10764341]

Zhang Y, Yew WW: آليات مقاومة الأدوية في Mycobacterium tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2009;13:1320. [PubMed: 19861002]

Zumla A et al: 368:745:2013 مجلة نيو إنجلاند الطبية - مرض السل. [PubMed: 23425167]
كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 48: العوامل المضادة للفطريات

ثيورا كانونيكاً؛ جينيفر إس. موليكين؛ هاري ديليو. لامبيريس؛ دانيال إس. ماديكس

CASE STUDY

دراسة الحالة

المريض رجل أمريكي من أصل أفريقي يبلغ من العمر 37 عامًا ويعيش في سان خوسيه، كاليفورنيا. تم سجنه مؤخرًا بالقرب من بيكرسفيلد، كاليفورنيا وعاد إلى أوكلاند منذ حوالي 3 أشهر. يعاني حاليًا من صداع شديد ورؤية مزدوجة منذ شهر. لديه درجة حرارة 23 درجة مئوية.

درجة مئوية (1015 درجة فهرنهايت)، ويكشف الفحص البدني عن تصلب الرقبة وشلل العصب القحفي السادس الأيمن 386 التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ طبيعي، ويكشف البزل القطني عن 330 خلية دم بيضاء مع 20٪ من الخلايا الحمضية والبروتين 75 والجلوكوز 20. اختبار فيروس نقص المناعة البشرية سلبي، واختبار الجلد للسل سلبي، ومستضد الكريبتوكوكال في السائل الدماغي الشوكي سلبي، وصبغة جرام في السائل الدماغي الشوكي سلبية. يتلقى المريض علاجًا تجريبيًا لالتهاب السحايا

الجرثومي بالفانكوميسين والسيفترياكسون، ولم يتحسن بعد 72 ساعة من العلاج. بعد 3 أيام، تم التعرف على العفن الأبيض ينمو من مزعة السائل الدماغي الشوكي. ما هو العلاج الطبي الأكثر ملاءمة الآن؟

وقد زادت حالات العدوى الفطرية لدى البشر بشكل كبير من حيث الانتشار والشدة في السنوات الأخيرة، ويرجع ذلك أساساً إلى التقدم في الجراحة وعلاج السرطان وعلاج المرضى الذين خضعوا لزراعة الأعضاء الصلبة ونخاع العظم، ووباء فيروس نقص المناعة البشرية، والاستخدام المتزايد للعلاج بالمضادات الحيوية واسعة النطاق في المرضى المصابين بأمراض خطيرة* وقد أدت هذه التغييرات إلى زيادة أعداد المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالعدوى الفطرية

على مدى سنوات عديدة، كان الأمفوتريسين ب هو العقار الوحيد الفعال المضاد للفطريات المتاح للاستخدام الجهازى. ورغم فعاليته العالية في علاج العديد من الالتهابات الخطيرة، إلا أنه سام للغاية أيضاً. وفي العقود القليلة الماضية، شهدت المعالجة الدوائية للأمراض الفطرية ثورة من خلال إدخال عقاقير الأزول غير السامة نسبياً (سواء كانت تركيباتها فموية أو حقنية) والإكينوكاندين (المتوفرة للإعطاء عن طريق الحقن فقط). وتوفر العوامل الجديدة في هذه الفئات علاجاً أكثر استهدافاً وأقل سمية من العوامل القديمة مثل الأمفوتريسين ب للمرضى الذين يعانون من التهابات فطرية جهازية خطيرة. ويجري إعادة النظر في العلاج المركب وأصبحت تركيبات جديدة من العوامل القديمة متاحة. ومن المؤسف أن ظهور الكائنات المقاومة للأزول والإكينوكاندين، فضلاً عن ارتفاع عدد المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالعدوى الفطرية، خلق تحديات جديدة

،الأدوية المضادة للفطريات المتاحة حالياً تنقسم إلى الفئات التالية: الأدوية الجهازية (عن طريق الفم أو الحقن) للعدوى الجهازية والأدوية الجهازية الفموية للعدوى المخاطية الجلدية، والأدوية الموضعية للعدوى المخاطية الجلدية

في ذكرى 2020-1962*

SYSTEMIC ANTIFUNGAL DRUGS FOR SYSTEMIC INFECTIONS

AMPHOTERICIN B

الأمفوتريسين أ. Streptomyces nodosus الأمفوتريسين أ و ب عبارة عن مضادات حيوية مضادة للفطريات يتم إنتاجها بواسطة غير مستخدم سريريًا.

الكيمياء والحركية الدوائية

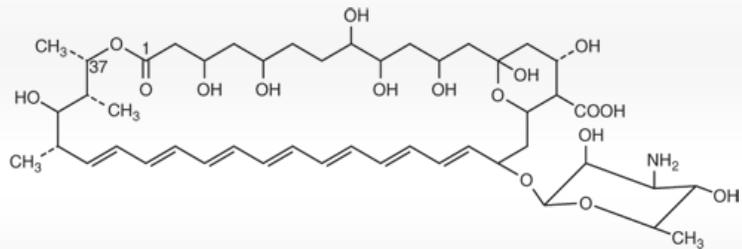
الأمفوتريسين ب هو بوليين ماكروليد أمفوتيري (بوليين = يحتوي على العديد من الروابط المزدوجة؛ ماكرولايد = يحتوي على حلقة لاكتون كبيرة مكونة من 12 ذرة أو أكثر). وهو غير قابل للذوبان تقريباً في الماء وبالتالي يتم تحضيره كمعلق غرواني للأمفوتريسين ب

وديكوسي كولات الصوديوم للحقن الوريدي. تم تطوير العديد من التركيبات حيث يتم تعبئة الأمفوتريسين ب في نظام توصيل مرتبط بالدهون (الجدول 1-48 والإطار: تركيبة الدهون للأمفوتريسين ب)

التركيب الدهني للأمفوتريسين ب

غالبًا ما يكون العلاج باستخدام أمفوتريسين ب محدودًا بسبب السمية، وخاصة ضعف الكلى الناجم عن الدواء. وقد أدى هذا إلى تطوير تركيبات الأدوية الدهنية على افتراض أن الدواء المغلف بالدهون يرتبط بغشاء الثدييات بشكل أقل سهولة، مما يسمح باستخدام جرعات فعالة من الدواء مع سمية أقل. تغلف مستحضرات الأمفوتريسين الليبوسومية الدواء النشط في مركبات توصيل الدهون، على النقيض من المعلقات الغروانية، والتي كانت في السابق الأشكال الوحيدة المتاحة. يرتبط الأمفوتريسين بالدهون في هذه المركبات بتقارب بين الإرغوستيرون الفطري وتلك الخاصة بالكوليسترول البشري. تعمل المركبة الدهنية بعد ذلك كخزان للأمفوتريسين، مما يقلل من الارتباط غير النوعي بأغشية الخلايا البشرية. يسمح هذا الارتباط التفضيلي بتقليل السمية دون التضحية بالفعالية ويسمح باستخدام جرعات أكبر. علاوة على ذلك، تحتوي بعض الفطريات على ليبازات قد تحرر الأمفوتريسين ب. الحر مباشرة في موقع العدوى

تتوفر الآن ثلاث تركيبات من هذا القبيل ولها خصائص دوائية مختلفة كما هو موضح في الجدول 1-48. وعلى الرغم من أن التجارب السريرية أظهرت سمية مختلفة للكلى والتسريب لهذه المستحضرات مقارنة بالأمفوتريسين ب العادي، إلا أنه لا توجد تجارب تقارن بين التركيبات المختلفة مع بعضها البعض. وقد أشارت دراسات محدودة في أفضل الأحوال إلى تحسن معتدل في الفعالية السريرية لتركيبات الدهون مقارنة بالأمفوتريسين ب التقليدي. وفي البيئات المحدودة الموارد، قد لا تكون مستحضرات الأمفوتريسين الدهنية متاحة بسبب التكلفة، وقد انخفض استخدام منتجات الأمفوتريسين ب بسبب توافر الإكينوكاندين وعوامل الأزول المولدة، والتي تعد فعالة للغاية وأفضل تحملاً، وخاصة في المرضى الذين يتلقون العلاج الكيميائي للسرطان، وفي المرضى الذين تلقوا زراعة الأعضاء أو نخاع العظام



Amphotericin B

الجدول 1-48

خصائص الأمفوتريسين ب التقليدي وبعض تركيبات الدهون

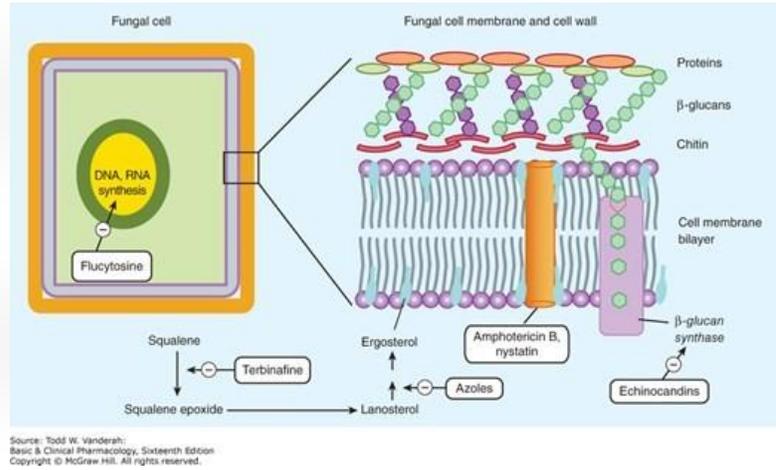
Drug	Physical Form	Dosing (mg/kg/d)	C _{max}	Clearance	Nephrotoxicity	Infusional Toxicity	Daily Cost (\$)
Conventional formulation							
Fungizone	Micelles	1	—	—	—	—	24
Lipid formulations							
AmBisome	Spheres	3-5	↑	↓	↓	↓	1300
Amphotec	Disks	5	↓	↑	↓	↑(?)	660
Abelcet	Ribbons	5	↓	↑	↓	↓(?)	570

لا يمكن استخدامه لعلاج الأمراض الجهازية. يؤدي الحقن الوريدي بجرعة 06 ملغ/كغ/يوم من أمفوتريسين ب إلى مستويات دموية، متوسطة تتراوح بين 03-1 ميكروغرام/مل؛ يرتبط الدواء بنسبة تزيد عن 90% بروتينات المصل. وعلى الرغم من استقلابه في الغالب فإن بعض أمفوتريسين ب يفرز ببطء في البول على مدى عدة أيام. يبلغ عمر النصف في المصل حوالي 15 يومًا. لا يؤثر ضعف الكبد، وضعف الكلى وغسيل الكلى على تركيزات الدواء، وبالتالي لا يلزم تعديل الجرعة. يتم توزيع الدواء على نطاق واسع في معظم الأنسجة ولكن يتم الوصول إلى 2-3% فقط من مستوى الدم في السائل النخاعي، وبالتالي يتطلب أحيانًا العلاج داخل النخاع لبعض أنواع التهاب السحايا الفطري.

آليات العمل والمقاومة

إن الأمفوتريسين ب انتقائي في تأثيره القاتل للفطريات لأنه يستغل الاختلاف في التركيب الدهني لأغشية الخلايا الفطرية والثديية. يوجد الإرغوستيرول، وهو ستيروول غشاء الخلية، في غشاء خلايا الفطريات، في حين أن الستيروول السائد في البكتيريا والخلايا البشرية هو الكوليسترول. يرتبط الأمفوتريسين ب بالإرغوستيرول ويغير نفاذية الخلية عن طريق تكوين مسام مرتبطة بالأمفوتريسين ب في غشاء الخلية (الشكل 1-48). وكما تشير كيميائه، يتحد الأمفوتريسين ب بشغف مع الدهون (الإرغوستيرول) على طول الجانب المزدوج الرابطة من بنيته ويرتبط بجزيئات الماء على طول الجانب الغني بالهيدروكسيل. تسهل هذه الخاصية البرمائية تكوين المسام بواسطة جزيئات الأمفوتريسين المتعددة، مع الأجزاء المحبة للدهون حول الجزء الخارجي من المسام والمناطق المحبة للماء التي تبطن الجزء الداخلي. تسمح المسام بتسرب الأيونات والجزيئات الكبيرة داخل الخلايا، مما يؤدي في النهاية إلى موت الخلايا. يحدث بعض الارتباط بالستيروولات الغشائية البشرية، وربما يكون هذا هو السبب وراء السمية البارزة للدواء.

أهداف الأدوية المضادة للفطريات. باستثناء الفلوسيتوزين (وربما الجريزوفولفين، غير الموضح)، تستهدف جميع مضادات الفطريات المتوفرة حاليًا غشاء الخلية الفطرية أو جدار الخلية.



تحدث مقاومة الأمفوتريسين ب إذا تعطل ارتباط الإرغوستيرول، إما عن طريق تقليل تركيز الإرغوستيرول في الغشاء أو عن طريق تعديل جزيء الستيروول المستهدف لتقليل تقاربه مع الدواء.

النشاط المضاد للفطريات والاستخدامات السريرية

يظل الأمفوتريسين ب العامل المضاد للفطريات الذي يتمتع بأوسع طيف من الفعالية. فهو فعال ضد الخميرة ذات الأهمية السريرية بما في ذلك المبيضات البيضاء والمستخفيات النيوفورمانية؛ والكائنات الحية المسببة للفطريات المتوطنة، بما في ذلك الهيستوبلازما كابسولاتوم، والبلاستوميسز ديرماتيتيديس، والكوكسيديوديس إيميتيس؛ والعفن الممرض، مثل الأسبرجيلوس فوميغاتوس وعوامل داء الفطريات المخاطية. بعض الفطريات

B. مقاومة داخلية للأمفوتريسين *Pseudallescheria boydii* و *Candida lusitanae* تظهر الكائنات الحية مثل

نظرًا لطيف نشاطه الواسع وتأثيره المبيد للفطريات، يظل الأمفوتريسين ب عاملاً مفيداً لجميع أنواع العدوى الفطرية المهددة للحياة تقريباً، على الرغم من أن عوامل أحدث وأقل سمية حلت محله إلى حد كبير في معظم الحالات. غالبًا ما يستخدم الأمفوتريسين ب كعلاج تحريض أولي لتقليل العبء الفطري بسرعة ثم يتم استبداله بأحد أدوية الأزول الأحدث (الموصوفة أدناه) للعلاج المزمن أو منع الانتكاس. يعد هذا العلاج التحريضي مهمًا بشكل خاص للمرضى الذين يعانون من ضعف المناعة وأولئك الذين يعانون من الالتهاب الرئوي الفطري الشديد أو التهاب السحايا الكريبتوكوكس الشديد أو العدوى المنتشرة بأحد الفطريات المتوطنة مثل داء الهيستوبلازما أو داء الكوكسيديا. بمجرد إثارة الاستجابة السريرية، غالبًا ما يستمر هؤلاء المرضى في العلاج الصياني باستخدام الأزول؛ قد يكون العلاج مدى الحياة في المرضى المعرضين لخطر كبير لانتكاسة المرض. لعلاج مرض فطري جهازي، يتم إعطاء الأمفوتريسين ب عن طريق التسريب الوريدي البطيء بجرعة 1-05 مجم / كجم / يوم. إن العلاج بالحقن الشوكي لعلاج التهاب السحايا الفطري غير مقبول ويحمل صعوبات تتعلق بالحفاظ على وصول السائل النخاعي. وبالتالي، فإن العلاج بالحقن الشوكي باستخدام الأمفوتريسين ب

يتم استبداله بشكل متزايد بعلاجات أخرى، ولكنه يظل خيارًا في حالات عدوى الجهاز العصبي المركزي الفطرية التي لم تستجيب لعوامل أخرى.

وقد تم استخدام الإعطاء الموضعي أو الموضعي للأمفوتريسين ب بنجاح. ويمكن علاج قرح القرنية الفطرية والتهاب القرنية بالقطرات الموضعية وكذلك بالحقن المباشر تحت الملتحمة. كما تم علاج التهاب المفاصل الفطري بالحقن الموضعي الإضافي مباشرة في المفصل. وتستجيب فطريات المبيضات لغسل المثانة بالأمفوتريسين ب، وقد ثبت أن هذا الطريق لا يسبب سمية جهازية كبيرة.

الآثار السلبية

يمكن تقسيم سمية الأمفوتريسين ب إلى فئتين عريضتين: ردود الفعل الفورية، المرتبطة بتسريب الدواء، وتلك التي تحدث بشكل أبطأ

A. السمية المرتبطة بالتسريب

إن التفاعلات المرتبطة بالتسريب شائعة للغاية وتتكون من الحمى والقشعريرة وتشنجات العضلات والقيء والصداع وانخفاض ضغط الدم. ويمكن تخفيف هذه التفاعلات عن طريق إبطاء معدل التسريب أو تقليل الجرعة اليومية. ويمكن أن يكون العلاج المسبق باستخدام خافضات الحرارة أو مضادات الهيستامين أو الميبيريدين أو الكورتيكوستيرويدات مفيدًا. عند بدء العلاج، يقوم العديد من الأطباء بإعطاء جرعة اختبارية مقدارها 1 مجم عن طريق الوريد لقياس شدة التفاعل. ويمكن أن يكون هذا بمثابة دليل لنظام الجرعات الأولي واستراتيجية العلاج المسبق.

B. السمية التراكمية

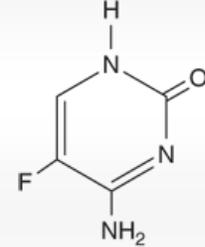
إن تلف الكلى هو التفاعل السام الأكثر أهمية. يحدث ضعف الكلى في جميع المرضى تقريبًا الذين عولجوا بجرعات كبيرة سريريًا من الأمفوتريسين. درجة الأزوتيمية متغيرة وغالبًا ما تستقر أثناء العلاج، ولكنها قد تكون خطيرة بما يكفي لتتطلب غسيل الكلى. يرتبط المكون القابل للعكس بانخفاض تدفق الدم الكلوي ويمثل شكلًا من أشكال الفشل الكلوي قبل الكلوي. ينتج المكون غير القابل للعكس عن إصابة الأنابيب الكلوية والخلل الوظيفي اللاحق. يحدث الشكل غير القابل للعكس من سمية الكلى للأمفوتريسين عادةً في حالة الإعطاء لفترات طويلة (جرعة تراكمية > 4 جرام). تتجلى سمية الكلى عادةً في شكل حموضة الأنابيب الكلوية وهدر شديد للبووتاسيوم والمغنيسيوم. هناك بعض الأدلة على أن المكون قبل الكلوي يمكن تخفيفه بتحميل الصوديوم، ومن الشائع إعطاء حقن محلول ملحي طبيعي مع جرعات يومية من الأمفوتريسين ب

في بعض الأحيان، قد تظهر اضطرابات في اختبارات وظائف الكبد، كما تظهر درجات متفاوتة من فقر الدم بسبب انخفاض إنتاج إريثروبويتين بواسطة الخلايا الأنبوبية الكلوية التالفة. بعد العلاج داخل النخاع الشوكي باستخدام الأمفوتريسين، قد تحدث نوبات صرع والتهاب العنكبوت الكيميائي، وغالبًا ما تكون مصحوبة بعواقب عصبية خطيرة.

فلوسيتوزين

الكيمياء والحركية الدوائية

في عام 1957 أثناء البحث عن عوامل مضادة للورم جديدة. وعلى الرغم من خلوه من خصائص (5FC) تم اكتشاف فلوسيتوزين مضادة للسرطان، فقد أصبح من الواضح أنه عامل مضاد للفطريات قوي. فلوسيتوزين هو نظير بيريميدين قابل للذوبان في الماء. طيف تأثيره أضيّق بكثير من طيف تأثير الأمفوتريسين ب. (5FU) مرتبط بالعامل الكيميائي 5فلورويوراسيل



Flucytosine

يتوفر فلوسيتوزين حاليًا في أمريكا الشمالية فقط في تركيبة فموية. الجرعة هي 100 مجم / كجم / يوم مقسمة على جرعات للمرضى الذين لديهم وظائف كلوية طبيعية. يتم امتصاصه جيدًا (> 90%)، وتبلغ تركيزاته في المصل ذروتها بعد 1-2 ساعة من الجرعة الفموية. يرتبط بشكل ضعيف بالبروتين ويخترق جيدًا جميع حجرات سائل الجسم، بما في ذلك السائل الدماغي الشوكي. يتم التخلص منه عن طريق الترشيح الكبيبي بنصف عمر 3-4 ساعات ويتم إزالته عن طريق غسيل الكلى. ترتفع مستوياته بسرعة مع ضعف الكلى ويمكن أن تؤدي إلى السمية. من المرجح أن تحدث السمية في المرضى المصابين بالإيدز والذين يعانون من قصور كلوي. يجب قياس تركيزات الذروة في المصل بشكل دوري في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي والحفاظ عليها بين 50 و 100 ميكروجرام / مل

آليات العمل والمقاومة

ثم إلى FU يتم امتصاص الفلوسيتوزين بواسطة الخلايا الفطرية عن طريق إنزيم نفاذية السيتوزين. يتم تحويله داخل الخلايا أولاً إلى 5 مما يثبط تخليق الحمض النووي، (FUTP) وثلاثي فوسفات فلورويوريدين (FdUMP) أحادي فوسفات 5فلوروديوكسي يوريدين والحمض النووي الريبي على التوالي (انظر الشكل 1-48). لا تستطيع الخلايا البشرية تحويل الدواء الأصلي إلى مستقلباته النشطة، مما يؤدي إلى سمية انتقائية

وقد تم إثبات التأزر مع الأمفوتريسين ب في المختبر وفي الجسم الحي. وقد يكون ذلك مرتبطًا بزيادة اختراق الفلوسيتوسين عبر الأغشية الخلوية الفطرية النافذة بسبب الأمفوتريسين. كما تم ملاحظة التأزر مع أدوية الأزل في المختبر، على الرغم من أن الآلية غير واضحة.

يُعتقد أن المقاومة تحدث من خلال التمثيل الغذائي المتغير للفلوسيتوزين، وعلى الرغم من ندرتها في العزلات الأولية، إلا أنها تتطور بسرعة أثناء العلاج الأحادي بالفلوسيتوزين

الاستخدامات السريرية والآثار الجانبية

وبعض أنواع الكانديدا والعفن الديموطائي الذي يسبب داء C يقتصر طيف نشاط الفلوسيتوسين على النيوفورمانات الكروموبلاستومايس.

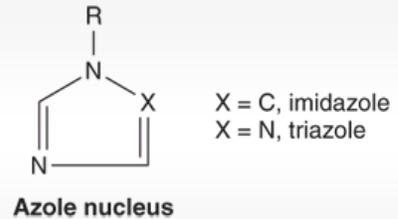
نادراً ما يُستخدم الفلوسيتوسين كعامل منفرد نظرًا لتأزره الواضح مع عوامل أخرى ولتجنب تطور المقاومة الثانوية. في الوقت الحاضر، يقتصر الاستخدام السريري على العلاج المركب مع الأمفوتريسين ب لعلاج التهاب السحايا الناتج عن الكريبتوكونازول، أو مع الإيتراكونازول لعلاج داء الكروموبلاستوما. كما أن استخدام الفلوسيتوسين كعلاج وحيد لالتهابات المسالك البولية الناتجة عن المبيضات المقاومة للفلوكونازول محدود.

تنتج التأثيرات الضارة للفلوسيتوزين عن عملية التمثيل الغذائي (ربما عن طريق البكتيريا المعوية) للمركب السام المضاد للأورام، فلورويوراسيل. تعد سمية نخاع العظم مع فقر الدم وقلة الكريات البيض وقلة الصفائح الدموية من أكثر التأثيرات الضارة شيوعًا مع حدوث خلل في إنزيمات الكبد بشكل أقل تكرارًا. يمكن أن يحدث شكل من أشكال التهاب الأمعاء السام. يبدو أن هناك نافذة علاجية ضيقة، مع زيادة خطر السمية عند مستويات الدواء الأعلى وتطور المقاومة بسرعة عند تركيزات دون العلاجية. قد يكون استخدام قياسات تركيز الدواء مفيدًا في تقليل حدوث التفاعلات السامة، خاصة عند الجمع بين الفلوسيتوسين وعوامل سامة للكلية مثل أمفوتريسين ب.

AZOLES

الكيمياء والحركية الدوائية

الأزولات هي مركبات صناعية يمكن تصنيفها إما على أنها إيميدازول أو تريازول وفقًا لعدد ذرات النيتروجين في حلقة الأزل الخماسية كما هو موضح أدناه. تتكون الإيميدازولات من كيتوكونازول وميكونازول وكلوتريمازول (الشكل 2-48). يتم استخدام العقارين الأخيرين الآن في العلاج الموضعي فقط. تشمل التريازولات إيتراكونازول وفلوكونازول وفوريكونازول وإيزافوكونازول وبوساكونازول. هناك تريازولات أخرى قيد الدراسة حاليًا.



الشكل 2-48

الصيغ البنوية لبعض الأزولات المضادة للفطريات

إن علم الأدوية الخاص بكل من الأزولات فريد من نوعه ويفسر بعض الاختلافات في الاستخدام السريري. يلخص الجدول 2-48 الاختلافات بين ستة من الأزولات.

الجدول 2-48

الخصائص الدوائية لسبعة أدوية آزولية جهازية

	Water Solubility	Absorption	CSF: Serum Concentration Ratio	t _{1/2} (hours)	Elimination	Formulations
Ketoconazole	Low	Variable	<0.1	7–10	Hepatic	Oral
Itraconazole	Low	Variable	<0.01	24–42	Hepatic	Oral, IV
Fluconazole	High	High	>0.7	22–31	Renal	Oral, IV
Voriconazole	High	High	>0.21	6	Hepatic	Oral, IV
Posaconazole	Low	High	—	25	Hepatic	Oral, IV
Isavuconazole	High	High	—	130	Hepatic	Oral, IV
Oteseconazole	Low	High	—	3,312	Fecal	Oral

آليات العمل والمقاومة

إن النشاط المضاد للفطريات للأدوية الآزولية ينشأ عن انخفاض تخليق الإرغوستيروول عن طريق تثبيط إنزيمات السيتوكروم بي 450 الفطرية (انظر الشكل 1-48). وتنشأ السمية الانتقائية للأدوية الآزولية عن تقاربها الأكبر مع إنزيمات السيتوكروم بي 450 الفطرية مقارنة بإنزيمات السيتوكروم بي 450 البشرية. وتُظهر الإيميدازولات درجة أقل من الانتقائية من التريازولات، وهو ما يفسر ارتفاع معدل تفاعلاتها الدوائية وآثارها الضارة.

تحدث مقاومة الأزولات من خلال آليات متعددة. وفي الماضي كانت هذه الظاهرة نادرة، ولكن الآن يتم الإبلاغ عن أعداد متزايدة من السلالات المقاومة، مما يشير إلى أن الاستخدام المتزايد لهذه العوامل للوقاية والعلاج قد يؤدي إلى مقاومة الأدوية السريرية في بعض الحالات.

الاستخدامات السريرية والآثار السلبية والتفاعلات الدوائية

إن طيف تأثير الأدوية المحتوية على الآزول واسع، حيث يشمل العديد من أنواع المبيضات، والفطريات النيوفورمانية، والفطريات المتوطنة (الفطريات اللمفاوية، والفطريات الكوكسيدية، والهستوبلازما)، والفطريات الجلدية، وفي حالة الإيتراكونازول والبوساكونازول والإيزافوكونازول والفوريكونازول، حتى عدوى الرشاشيات. وهي مفيدة أيضًا في علاج الكائنات الحية المقاومة P. boydii. للأمفوتريسين بشكل جوهري مثل

كجموعة، تعتبر الأزولات غير سامة نسبيًا. وأكثر الآثار الجانبية شيوعًا هي اضطراب الجهاز الهضمي الطفيف نسبيًا. وقد تم الإبلاغ عن أن جميع الأزولات تسبب خللًا في إنزيمات الكبد، ونادرًا جدًا التهاب الكبد السريري. تتم مناقشة الآثار الجانبية الخاصة بكل عامل على حدة أدناه.

جميع الأدوية الآزولية معرضة للتفاعلات الدوائية لأنها تؤثر على نظام إنزيم السيتوكروم بي 450 لدى الثدييات إلى حد ما. فيما يلي أهم التفاعلات

كيتوكونازول

كان الكيتوكونازول أول أزول فموي تم طرحه للاستخدام السريري. ويتميز عن التريازولات بقدرته الأكبر على تثبيط إنزيمات السيتوكروم بي 450 الثديية؛ أي أنه أقل انتقائية لإنزيمات السيتوكروم بي 450 الفطرية مقارنة بالأزولات الأحدث. ونتيجة لذلك، فقد خرج الكيتوكونازول الجهازي من الاستخدام السريري في الولايات المتحدة ولم تتم مناقشته بالتفصيل هنا. ولم يعد يُنصح به لعلاج عدوى الأظافر أو الجلد الفطرية.

إيتراكونازول

يتوفر عقار إيتراكونازول في تركيبات فموية وريدية ويستخدم بجرعة 100-400 مجم/يوم. ويزداد امتصاص الدواء من الكبسولات عند تناول الطعام وانخفاض درجة الحموضة في المعدة. ومثله كمثل غيره من الأزولات القابلة للذوبان في الدهون، يتفاعل عقار إيتراكونازول مع الإنزيمات الميكروسومية الكبدية، وإن كان بدرجة أقل من الكيتوكونازول. ومن بين التفاعلات الدوائية المهمة انخفاض التوافر البيولوجي لعقار إيتراكونازول عند تناوله مع ريفاميسينات (ريفامبين، ريفابوتين، ريفابنتين). ولا يؤثر عقار إيتراكونازول على تخليق الستيرويدات الثديية، كما أن تأثيراته على استقلاب الأدوية الأخرى التي يتم تنقيتها من الكبد أقل كثيرًا من تأثيرات عقار الكيتوكونازول. ورغم أن عقار إيتراكونازول يُظهر نشاطاً مضاداً للفطريات، إلا أن فعاليته قد تكون محدودة بسبب انخفاض التوافر البيولوجي. وقد استخدمت تركيبات أحدث، بما في ذلك السائل الفموي والمستحضرات الوريدية، السيكلوديكتين كجزء حامل لتعزيز الذوبان والتوافر البيولوجي. مثل الكيتوكونازول، يتغلغل الإيتراكونازول بشكل ضعيف في السائل الدماغي الشوكي. الإيتراكونازول هو الأزول المفضل لعلاج الأمراض الناجمة عن الفطريات ثنائية الشكل الهيستوبلازما، والبلاستوميسيس، والسبوروثريكس. الإيتراكونازول له نشاط ضد فطريات الرشاشيات، ولكن تم استبداله بالفوريكونازول باعتباره الأزول المفضل لعلاج داء الرشاشيات. يستخدم الإيتراكونازول على نطاق واسع في علاج فطريات الجلد وفطريات الأظافر.

فلوكونازول

يتميز الفلوكونازول بقدرة عالية على الذوبان في الماء ونفاذية جيدة للسائل النخاعي الشوكي. وعلى عكس الكيتوكونازول والإيتراكونازول، فإن التوافر الحيوي للفلوكونازول عن طريق الفم مرتفع. كما أن التفاعلات الدوائية أقل شيوعًا لأن الفلوكونازول له أقل تأثير من بين جميع الأزولات على إنزيمات الميكروسومات الكبدية. ونظرًا لقلّة التفاعلات مع إنزيمات الكبد وتحمل الجهاز الهضمي الأفضل، فإن الفلوكونازول يتمتع بأوسع مؤشر علاجي بين الأزولات، مما يسمح بجرعات أكثر قوة في مجموعة متنوعة من الالتهابات الفطرية. يتوفر الدواء في تركيبات فموية ووريدية ويستخدم بجرعة تتراوح بين 100 و800 مجم/يوم

الفلوكونازول هو الأزول المفضل في علاج التهاب السحايا بالمكورات العنقودية والوقاية الثانوية منه. وقد ثبت أن الفلوكونازول الوريدي يعادل الأمفوتريسين ب في علاج داء المبيضات في مرضى وحدة العناية المركزة الذين لديهم تعداد طبيعي لخلايا الدم البيضاء، على الرغم من أن الإكينوكاندينات قد يكون لها نشاط متفوق في هذا الصدد. الفلوكونازول هو العامل الأكثر استخدامًا لعلاج داء المبيضات المخاطي الجلدي. يقتصر النشاط ضد الفطريات ثنائية الشكل بشكل أساسي على مرض الكوكسيديا، وخاصة التهاب السحايا، حيث غالبًا ما تلغي الجرعات العالية من الفلوكونازول الحاجة إلى الأمفوتريسين ب داخل النخاع الشوكي. لا يظهر الفلوكونازول أي نشاط ضد الرشاشيات أو الفطريات الخيطية الأخرى

لقد ثبت أن الاستخدام الوقائي للفلوكونازول يقلل من الأمراض الفطرية لدى متلقي زراعة نخاع العظم ومرضى الإيدز، إلا أن ظهور الفطريات المقاومة للفلوكونازول أثار المخاوف بشأن هذا المؤشر

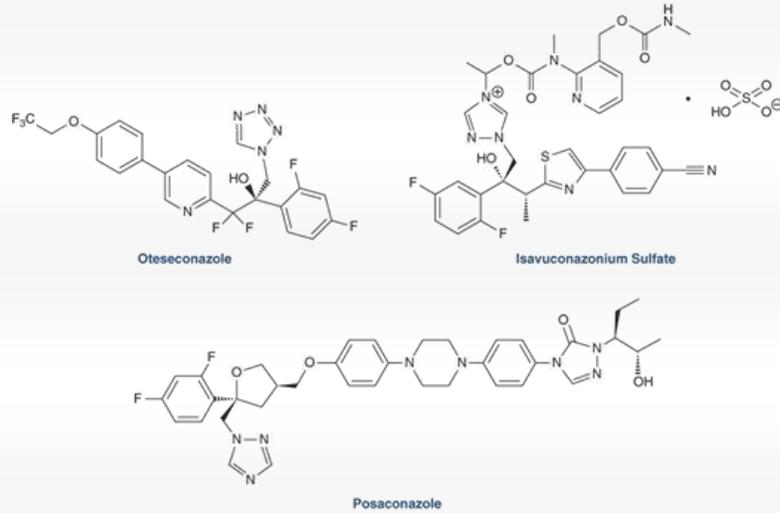
فوريكونازول

يتوفر دواء فوريكونازول في شكل حقن وريدي وفموي. والجرعة الموصى بها هي 400 ملغ/يوم. ويتم امتصاص الدواء جيدًا عن طريق الفم، حيث يتجاوز التوافر البيولوجي 90%، ويظهر ارتباطًا أقل بالبروتين من الإيتراكونازول. ويحدث التمثيل الغذائي في الكبد بشكل الثديي، ويتطلب الأمر تقليل جرعة عدد من الأدوية عند بدء تناول CYP3A4 أساسي. ويعد فوريكونازول مثبطًا سريريًا مهمًا لإنزيم وتشمل السميات الملحوظة الطفح. HMGCoA فوريكونازول. وتشمل هذه الأدوية السيكلوسبورين والتاكروليموس ومثبطات إنزيم الجلدي وارتفاع مستويات الإنزيمات الكبدية. وتعد اضطرابات الرؤية شائعة، حيث تحدث في ما يصل إلى 30% من المرضى الذين يتلقون فوريكونازول عن طريق الوريد، وتشمل عدم وضوح الرؤية وتغيرات في رؤية الألوان أو سطوعها. وعادة ما تحدث هذه التغيرات البصرية فورًا بعد تناول جرعة من فوريكونازول وتختفي في غضون 30 دقيقة. ويلاحظ التهاب الجلد التحسسي للضوء بشكل شائع لدى المرضى، كما تم الإبلاغ عن سرطانات الجلد لدى المرضى الذين يتلقون علاجًا فمويًا مزمنًا. تشمل السميات النادرة التسمم بالفلورايد (التهاب مؤلم في العظام مرتبط بارتفاع مستويات الفلورايد في الدم)

يعتبر فوريكونازول مشابهًا للإيتراكونازول في طيف تأثيره، حيث يتمتع بنشاط ممتاز ضد المبيضات (بما في ذلك بعض الأنواع المقاومة للفلوكونازول مثل المبيضات كروسي) والفطريات ثنائية الشكل. يعتبر فوريكونازول أقل سمية من الأمفوتريسين ب وهو العلاج المفضل لمرض الرشاشيات الغازية وبعض العفن البيئي. قد يتنبأ قياس مستويات فوريكونازول بالسمية والفعالية السريرية، وخاصة في المرضى الذين يعانون من ضعف المناعة. يجب أن تكون مستويات الحد الأدنى العلاجي بين 1 و5 ميكروجرام/مل

كانديدا أوريس، مسبب مرضي مكتسب مقاوم للأدوية المتعددة

إن فطريات المبيضات أوريس هي مسببات مرضية ناشئة مقاومة للأدوية المتعددة، وقد تسببت في حدوث التهابات شديدة بما في ذلك داء المبيضات في الدم وغيرها من التهابات المبيضات الغازية، وترتبط بتفشي المرض داخل المستشفيات في جميع أنحاء العالم، بما في ذلك شرق وجنوب آسيا، وأمريكا الجنوبية، وجنوب أفريقيا، والمملكة المتحدة، والولايات المتحدة الأمريكية. يمكن أن يستمر الكائن الحي في البيئة، وقد يستمر المرضى في إيواء الكائن الحي على جلدهم لفترات طويلة من الزمن بعد الإصابة (ربما إلى أجل غير مسمى)، مما يجعل احتواء تفشي المرض (غالبًا في وحدات العناية المركزة) أمرًا صعبًا. عادةً ما يكون الكائن الحي مقاومًا لجميع عوامل الآزول؛ كما أن العديد من العزلات مقاومة أيضًا للأمفوتريسين ب. العلاج المفضل لحالات المبيضات الخطيرة هو عدوى أوريس هي إكينوكاندين، على الرغم من وصف مقاومة للإكينوكاندين



بوساكونازول

كان عقار بوساكونازول متوفرًا في الأصل في تركيبة فموية سائلة فقط، ويستخدم بجرعة 800 مجم/يوم، مقسمة إلى جرعتين أو أربع جرعات. يتحسن الامتصاص عند تناوله مع وجبات غنية بالدهون. يتوفر الآن شكل وريدي من عقار بوساكونازول وشكل أقراص ممتد المفعول مع توافر حيوي أعلى. يتم توزيع عقار بوساكونازول بسرعة في الأنسجة، مما يؤدي إلى مستويات عالية في الأنسجة ولكن مستويات منخفضة نسبيًا في الدم. يوصى بقياس مستويات عقار بوساكونازول في المرضى الذين يعانون من التهابات فطرية غازية خطيرة (خاصة التهابات العفن)؛ يجب أن تكون مستويات بوساكونازول الثابتة بين 05 و15 ميكروجرام/مل. تم توثيق تفاعلات مثل التاكروليموس والسايكلوسبورين CYP3A4 مع زيادة مستويات ركائز

بوساكونازول هو العضو الأوسع نطاقاً في عائلة الآزول، حيث يتمتع بنشاط ضد معظم أنواع المبيضات والأسبرجيلوس. وهو أول آزول يتمتع بنشاط كبير ضد عوامل فطريات الموكورميكوز. وهو مرخص حالياً للعلاج الإنقاذي في داء الرشاشيات الغازي، وكذلك للحماية من الالتهابات الفطرية أثناء العلاج الكيميائي التحريضي لسرطان الدم، وللمرضى الذين خضعوا لزرع نخاع العظم الخيفي والذين يعانون من مرض الطعم مقابل المضيف. ومن الآثار الجانبية النادرة لبوساكونازول فرط الألدوستيرونية، والذي يمكن أن يسبب ارتفاع ضغط الدم ونقص بوتاسيوم الدم.

إيزافوكونازول (كبريتات إيزافوكونازول)

كبريتات إيزافوكونازونيوم هي دواء أولي من مجموعة تريازول الأحدث، إيزافوكونازونيوم؛ 186 ملجم من الدواء الأولي القابل للذوبان في الماء يعادل 100 ملجم من إيزافوكونازونيوم. وهو متوفر على شكل كبسولات فموية عالية التوافر الحيوي وتركيبية وريدية. بعد جرعة تحميل لمدة يومين تبلغ 372 ملجم تُعطى كل 8 ساعات، تُعطى كبريتات إيزافوكونازونيوم كجرعة يومية واحدة تبلغ 372 ملجم. لا يؤثر الطعام بشكل كبير على الامتصاص الفموي لكبريتات إيزافوكونازونيوم. لم يثبت أن قياس مستويات إيزافوكونازونيوم القوية (مثل ريتونافير) أو المحفزات (مثل ريفامبين) A4 مفيد. لا يُنصح بالإعطاء المتزامن مع مثبطات 3

يتمتع عقار إيزافوكونازول بنطاق مضاد للفطريات مماثل لنطاق عقار بوساكونازول. وهو مرخص حالياً لعلاج داء الرشاشيات الغازي وداء الفطريات المخاطية الغازي. البيانات المستمدة من التجارب السريرية المنشورة محدودة. تشير الأدلة الأولية إلى أنه أفضل تحملاً من عقار فوريكونازول.

أوتيسيكونازول

أوتيسيكونازول هو مضاد للفطريات من مجموعة التترازول وله فعالية ضد معظم أنواع المبيضات، بما في ذلك السلالات المقاومة للفلوكونازول مثل كانديدا جلابراتا وكانديدا كروساي. يتوفر أوتيسيكونازول على شكل أقراص فموية بجرعة 150 مجم. يبلغ عمر النصف حوالي 138 يوماً. لا يخضع أوتيسيكونازول لعملية أيض كبيرة، ويتم التخلص من حوالي 56% منه في البراز عن طريق الإخراج الصفراوي مع التخلص من 26% أخرى في البول.

على غرار أدوية الآزول الأخرى، يعمل عقار أوتيسيكونازول على تثبيط إنزيمات السيتوكروم بي 450 الفطرية، مما يؤدي إلى انخفاض تخليق الإرغوستيروول وتراكم الستيروولات الميثيلي 14، والتي بعضها سام للفطريات. يتمتع عقار أوتيسيكونازول بتقارب أقل بكثير مع إنزيمات السيتوكروم بي البشري مقارنة بمضادات الفطريات من مجموعة التريازول، مما يؤدي إلى انخفاض احتمالية السمية والآثار الضارة المرتبطة بها.

حصلت أوتيسيكونازول على موافقة إدارة الغذاء والدواء لعلاج داء المبيضات المهبلية المتكرر لدى الإناث غير القادرات على الإنجاب. يتم تعريف داء المبيضات المهبلية المتكرر في الدراسات السريرية بأنه ≥ 3 نوبات من داء المبيضات المهبلية في فترة 12 شهراً. من الجدير بالذكر أن أوتيسيكونازول ممنوع في النساء الحوامل والمرضعات بسبب المخاطر المحتملة على الجنين أو الرضيع بناءً على الدراسات التي أجريت على الحيوانات.

بالنسبة للمرضى المؤهلين الذين لديهم تاريخ من داء المبيضات المهبطي المتكرر، تمت الموافقة على استخدام نظامين مختلفين (أوتيسيكونازول فقط أو أوتيسيكونازول/فلوكونازول). بالنسبة لنظام أوتيسيكونازول فقط، يتم إعطاء أوتيسيكونازول بجرعة 600 مجم في اليوم الأول، و450 مجم في اليوم الثاني، و150 مجم مرة واحدة أسبوعيًا لمدة 11 أسبوعًا (الأسابيع من 2 إلى 12). بالنسبة لنظام فلوكونازول/أوتيسيكونازول، يتم إعطاء فلوكونازول بجرعة 150 مجم في الأيام 1 و4 و7، يليه أوتيسيكونازول بجرعة 150 مجم يوميًا في الأيام من 14 إلى 20، يليه أوتيسيكونازول بجرعة 150 مجم أسبوعيًا لمدة 11 أسبوعًا (الأسابيع من 4 إلى 14). وفي التجارب السريرية الثلاث التي أدت إلى موافقة إدارة الغذاء والدواء، ثبت أن كلا النظامين العلاجيين فعالان في علاج داء المبيضات الفرجي المهبطي المتكرر ومنع حدوث نوبات مستقبلية خلال فترة المتابعة بعد العلاج (حتى الأسبوع 48).

بشكل عام، يعتبر أوتيسيكونازول جيد التحمل للغاية. تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا بين المرضى الذين عولجوا بأوتيسيكونازول الصداع والغثيان. في أقل من 2% من المرضى، لوحظت ارتفاعات مؤقتة في فوسفوكيناز الكرياتينين في الدم (≤ 10 أضعاف الحد الأعلى قد يؤدي الاستخدام المتزامن لأوتيسيكونازول مع ركائز (BRCP) الطبيعي). أوتيسيكونازول هو مثبط لبروتين مقاومة سرطان الثدي (مثل روزوفاستاتين) إلى زيادة خطر الآثار الجانبية المرتبطة بهذه الأدوية BRCP.

ECHINOCANDINS

الكيمياء والحركية الدوائية

الإكينوكاندينات عبارة عن ببتيدات دورية كبيرة مرتبطة بحمض دهني طويل السلسلة. الكاسبوفونجين والميكافونجين والأنيديولافونجين هي العوامل الوحيدة المرخصة في هذه الفئة من مضادات الفطريات، على الرغم من أن أدوية أخرى قيد البحث النشط. هذه العوامل فعالة ضد المبيضات والأسبرجيلوس، ولكنها ليست فعالة ضد الفطريات المبيضة النيوفورمانات أو العوامل المسببة لداء الزيجومايكوزيس وداء الفطريات المخاطية.

تتوفر الإكينوكاندينات في تركيبات وريدية فقط. يتم إعطاء كاسبوفونجين بجرعة تحميل واحدة 70 مجم، تليها جرعة يومية 50 مجم كاسبوفونجين قابل للذوبان في الماء ومرتبطة بشدة بالبروتين. يبلغ عمر النصف 9-11 ساعة، ويتم إفراز المستقلبات عن طريق الكلى والجهاز الهضمي. لا يلزم تعديل الجرعة إلا في وجود قصور كبدى حاد. يُظهر ميكافونجين خصائص مماثلة

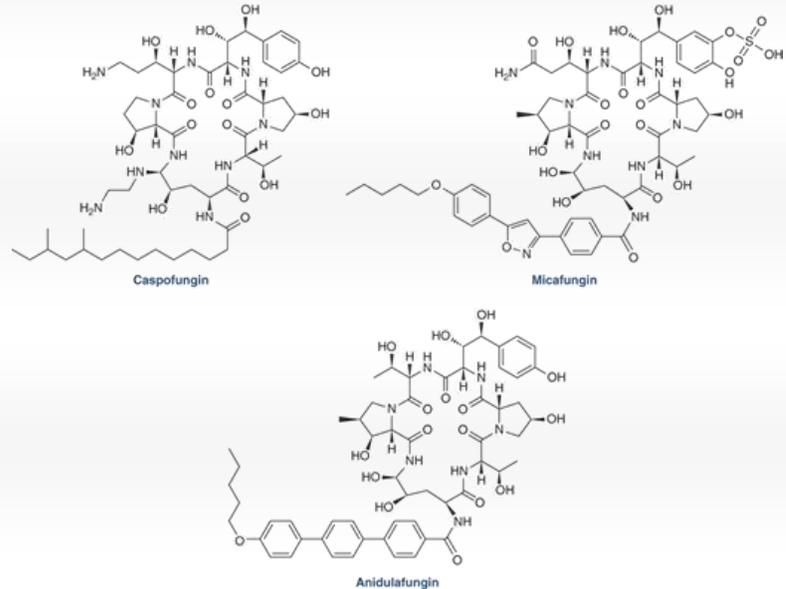
مع عمر نصف 11-15 ساعة ويستخدم بجرعة 150 ملغ / يوم لعلاج داء المبيضات المريئي، و100 ملغ / يوم لعلاج داء المبيضات في الدم، و50 ملغ / يوم للوقاية من الالتهابات الفطرية. يبلغ عمر النصف للأنيديولافونجين 24-48 ساعة. لداء المبيضات المريئي يتم إعطاؤه عن طريق الوريد بجرعة 100 ملغ في اليوم الأول و50 ملغ / يوم بعد ذلك لمدة 14 يومًا. لداء المبيضات في الدم، يوصى بجرعة تحميل 200 ملغ مع 100 ملغ / يوم بعد ذلك لمدة 14 يومًا على الأقل بعد آخر مزرة دم إيجابية.

آلية العمل

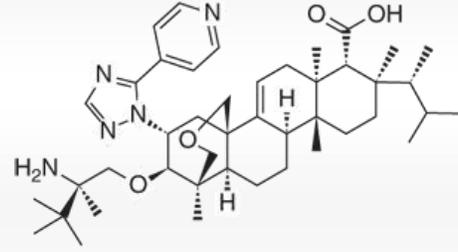
تعمل الإكينوكاندينات على مستوى جدار الخلية الفطرية عن طريق تثبيط تخليق بيتا (1-3) جلوكان (انظر الشكل 48-1). ويؤدي هذا إلى تعطل جدار الخلية الفطرية وموت الخلية.

الاستخدامات السريرية والآثار الجانبية

يُرخص حاليًا استخدام كاسبوفونجين لعلاج عدوى المبيضات المنتشرة والجلدية المخاطية، وكذلك لعلاج مضاد للفطريات تجريبيًا أثناء نقص العدلات المصحوب بالحمى، وقد حل محل الأمفوتريسين ب إلى حد كبير في حالة هذا الأخير. ومن الجدير بالذكر أن كاسبوفونجين مرخص للاستخدام في داء الرشاشيات الغازي فقط كعلاج إنقاذي للمرضى الذين فشلوا في الاستجابة للأمفوتريسين ب وليس كعلاج أساسي. يُرخص استخدام ميكافونجين لعلاج داء المبيضات المخاطي الجلدي، ومرض المبيضات في الدم، والوقاية من عدوى المبيضات في مرضى زراعة نخاع العظم. تمت الموافقة على استخدام أنيدولافونجين في داء المبيضات المريئي وداء المبيضات الغازي، بما في ذلك داء المبيضات في الدم.



إن عوامل إكينوكاندين جيدة التحمل للغاية، مع حدوث آثار جانبية طفيفة في الجهاز الهضمي واحمرار الجلد بشكل غير متكرر. وقد لوحظت إنزيمات الكبد المرتفعة لدى العديد من المرضى الذين يتلقون كاسبوفونجين مع السيكلوسبورين، ويجب تجنب هذا المزيج وقد ثبت أن ميكافونجين يزيد من مستويات النيفيديبين والسيكلوسبورين والسيروليموس. لا يبدو أن أنيدولافونجين له تفاعلات دوائية كبيرة، ولكن قد يحدث إطلاق الهيستامين أثناء التسريب الوريدي. إن مقاومة إكينوكاندين ذات الأهمية السريرية هي مصدر قلق ناشئ خاصة مع عدوى المبيضات الغازية في المرضى الذين يعانون من ضعف المناعة



Ibrexafungerp

الترينويدات الثلاثية
الكيمياء والحركية الدوائية

يظهر هذا Ibrexafungerp الترينويدات هي فئة جديدة من العوامل المضادة للفطريات. أول مضاد للفطريات في هذه الفئة هو العامل نشاطًا مبيدًا للفطريات يعتمد على التركيز ضد معظم أنواع المبيضات بما في ذلك العزلات المقاومة للأزول. بالإضافة إلى ذلك على شكل أقراص فموية بجرعة Ibrexafungerp 150 نشاطًا في المختبر ضد أنواع الرشاشيات. يتوفر Ibrexafungerp يظهر يليه الجلوكورونيد، CYP3A4 مجم. يبلغ عمر النصف حوالي 20 ساعة. يحدث التمثيل الغذائي عن طريق الهيدروكسيل بواسطة والكبريتات لمستقلب غير نشط مهيدروكسيل. يتم إفراز المستقلبات في المقام الأول عن طريق البراز مع إفراز 51٪ منها كدواء غير متغير.

آلية العمل

في جدار الخلية الفطرية، مما يؤدي إلى $\beta(1-3)\text{glucan}$ على غرار الإكينوكاندينات، تعمل الترينويدات الثلاثية على تثبيط تخليق زعزعة استقرار جدار الخلية الفطرية مما يؤدي إلى موت الخلية (انظر الشكل 1-48)

الاستخدامات السريرية والآثار الجانبية

حصلت إيبريكسافونجيريبي على موافقة إدارة الغذاء والدواء لعلاج داء المبيضات المهبلي لدى الإناث البالغات والأطفال بعد سن البلوغ. لهذا الغرض، يتم تناول إيبريكسافونجيريبي بجرعة 300 مجم عن طريق الفم مرتين يوميًا بإجمالي جرعتين. ومن الجدير بالذكر أن استخدام إيبريكسافونجيريبي ممنوع في المرضى الحوامل لأنه قد يسبب ضررًا للجنين بناءً على نتائج الدراسات على الحيوانات. ونظرًا

لعدم وجود بيانات كافية في هذا الوقت، فمن المستحسن التحقق من حالة الحمل لدى المريضات اللاتي لديهن القدرة على الإنجاب قبل البدء في تناول إيبريكسافونجرب.

بشكل جيد للغاية. وتشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا الإسهال والغثيان والقيء ibrexafungerp بشكل عام، يتحمل الجسم عقار ولا يمكن CYP3A4 بالتفاعلات الدوائية التي يسببها ibrexafungerp يتأثر عقار، CYP3A4 وآلام البطن والدوار. وبسبب استقلاب CYP3A. المتوسطة إلى القوية مثل ريفامبين ويتطلب تعديل الجرعة إذا تم تناوله مع مثبطات CYP34 تناوله مع مثبطات

أدوية جديدة مضادة للفطريات قيد التحقيق

.وهو أريلاميدين جديد، في الدراسات ما قبل السريرية، ATI2307. الأدوية التالية في مرحلة ما قبل السريرية أو التجارب السريرية المبكرة وهو تركيبة فموية من encochleated amphotericin B، و manogepix، وهو دواء أولي من Fosmanogepix، olorofim، وهو عامل إكينوكاندين جديد طويل المفعول، و Rezafungin، في المرحلة 2 من التجارب السريرية، amphotericin B، وهو تريازول مستنشق، يخضع حاليًا للمرحلة، opelconazole، وهو مثبط جديد لتخليق البيريميدين، و تجارب سريرية 3

ORAL SYSTEMIC ANTIFUNGAL DRUGS FOR MUCOCUTANEOUS INFECTIONS

جريزوفولفين

الجريزوفولفين هو عقار مضاد للفطريات غير قابل للذوبان، مشتق من نوع من أنواع البنسليوم. ولا يستخدم إلا في العلاج الجهازى لفطريات الجلد (انظر الفصل 61). ويعطى في صورة ميكروكريستالين فموي بجرعة تصل إلى 1 جرام/يوم. ويتحسن الامتصاص عند إعطائه مع الأطعمة الدهنية. ولا تزال آلية عمل الجريزوفولفين على المستوى الخلوي غير واضحة، ولكنه يترسب في الجلد حديث التكوين حيث يرتبط بالكيراتين، فيحمي الجلد من الإصابة بعدوى جديدة. ولأن عمله هو منع إصابة هذه الهياكل الجلدية الجديدة فيجب إعطاء الجريزوفولفين لمدة تتراوح بين 2 إلى 6 أسابيع لعلاج التهابات الجلد والشعر للسماح باستبدال الكيراتين المصاب بالهياكل المقاومة. وقد تتطلب التهابات الأظافر العلاج لعدة أشهر للسماح بإعادة نمو الظفر المحمي الجديد، وغالبًا ما يتبع ذلك الانتكاس. تشمل الآثار الجانبية متلازمة الحساسية التي تشبه مرض المصل، وتفاعلات جلدية خطيرة، ومتلازمة تشبه الذئبة والتسمم الكبدي، والتفاعلات الدوائية مع الوارفارين والفينوباربيتال. تم استبدال الجريزوفولفين إلى حد كبير بأدوية مضادة للفطريات أحدث مثل إيتراكونازول وتريبنافين

تريبنافين

تريبنافين هو أليامين صناعي متوفر في تركيبة فموية ويستخدم بجرعة 250 ملغ/يوم. ويستخدم في علاج فطريات الجلد، وخاصة فطريات الأظافر (انظر الفصل 61). ومثله كمثل الجريزوفولفين، فإن تريبنافين هو دواء كيراتوفيلي، ولكن على عكس الجريزوفولفين

يثبط، P450 فهو قاتل للفطريات. ومثله كمثل أدوية الآزول، فإنه يتداخل مع تخليق الإرغوستيرول، ولكن بدلاً من التفاعل مع نظام تيربينافين إنزيم سكوالين إيبوكسيديز الفطري (انظر الشكل 48-1). وهذا يؤدي إلى تراكم ستيروول سكوالين، وهو سام للكائن الحي. يحقق قرص واحد بجرعة 250 ملغ يُعطى يوميًا لمدة 12 أسبوعًا معدل شفاء يصل إلى 90% من فطريات الأظافر وهو أكثر فعالية من الجريزوفولفين أو إيتراكونازول. الآثار الجانبية نادرة، وتتكون في المقام الأول من اضطراب الجهاز الهضمي والصداع، ولكن تم الإبلاغ. ولم يثبت حتى الآن أي تفاعلات دوائية كبيرة P450 عن سمية كبدية خطيرة. لا يبدو أن تيربينافين يؤثر على نظام

TOPICAL ANTIFUNGAL THERAPY

نيستاتين

النيستاتين هو ماكروليد بولين يشبه إلى حد كبير الأمفوتريسين ب. وهو سام للغاية للإعطاء عن طريق الحقن ويستخدم موضعياً فقط. يتوفر النيستاتين حالياً في الكريمات والمراهم والتحاميل وأشكال أخرى للتطبيق على الجلد والأغشية المخاطية. لا يتم امتصاصه بدرجة كبيرة من الجلد أو الأغشية المخاطية أو الجهاز الهضمي. ونتيجة لذلك، فإن النيستاتين له سمية قليلة، على الرغم من أن استخدامه عن طريق الفم غالباً ما يكون محدوداً بسبب الطعم غير السار

النيستاتين فعال ضد معظم أنواع الكانديدا ويستخدم عادة لقمع عدوى المبيضات الموضعية. بعض المؤشرات الشائعة تشمل مرض القلاع الفموي البلعومي، وداء المبيضات المهبلية، والتهابات المبيضات بين الأغشية المخاطية

TOPICAL AZOLES

إن أكثر نوعين من الأزولات استخداماً موضعياً هما كلوتريمازول وميكونازول؛ وهناك العديد من الأنواع الأخرى المتاحة (انظر المستحضرات المتاحة). وكلاهما متاح بدون وصفة طبية ويُستخدم غالباً لعلاج داء المبيضات الفرجي المهبلية. وتتوفر أقراص كلوتريمازول الفموية لعلاج مرض القلاع الفموي وهي بديل لطيف المذاق للنيستاتين. وفي صورة كريم، يكون كلا العاملين مفيدتين. لعلاج الالتهابات الجلدية الفطرية، بما في ذلك سعفة الجسم، وسعفة القدم، وسعفة الفخذ، والامتصاص ضئيل، والآثار الضارة نادرة تتوفر أيضاً أشكال موضعية وشامبو من الكيتوكونازول وهي مفيدة في علاج التهاب الجلد الدهني والتهاب الجلد الصدفي. تتوفر العديد من الأزولات الأخرى للاستخدام الموضعي (انظر المستحضرات المتوفرة)

TOPICAL ALLYLAMINES

تيربينافين ونفتيفين عبارة عن أليلامينات متوفرة ككريمات موضعية (انظر الفصل 61). وكلاهما فعال لعلاج سعفة الفخذ وسعفة الجسم. تيربينافين متوفر بدون وصفة طبية؛ نفتيفين هو دواء بوصفة طبية في الولايات المتحدة

Ogal M et al: Echinacea تجربة الجهاز التنفسي: تجريبية المضادات الحيوية عند الأطفال من خلال الوقاية من عدوى الجهاز التنفسي: تجربة Echinacea. Eur J Med Res 2021;26:33. [PubMed: 33832544]

Summary Antifungal Drugs				
Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
POLYENE MACROLIDE				
<ul style="list-style-type: none"> Amphotericin B 	Forms pores in fungal membranes (which contain ergosterol) but not in mammalian (cholesterol-containing) membranes	Loss of intracellular contents through pores is fungicidal <ul style="list-style-type: none"> broad spectrum of action 	Localized and systemic candidemia <ul style="list-style-type: none"> Cryptococcus Histoplasma Blastomyces Coccidioides Aspergillus 	Oral form is not absorbed <ul style="list-style-type: none"> IV for systemic use intrathecal for fungal meningitis topical for ocular and bladder infections duration, days Toxicity: Infusion reactions renal impairment Interactions: Additive with other renal toxic drugs
<ul style="list-style-type: none"> Lipid formulations: Lower toxicity, higher doses can be used 				
PYRIMIDINE ANALOG				
	Interferes with DNA and	Synergistic with	Cryptococcus and	Oral <ul style="list-style-type: none"> duration, hours renal excretion Toxicity:

27552619]

CD006888: نيكولاي إس بي وآخرون: الجنكة بيلوبا لعلاج العرج المتقطع. قاعدة بيانات كوكرين للأنظمة 2013:6

• Fluocytosine	RNA synthesis selectively in fungi	amphotericin • systemic toxicity in host due to DNA and RNA effects	chromoblastomycosis infections	Myelosuppression
AZOLES				
• Ketoconazole	Blocks fungal P450 enzymes and interferes with ergosterol synthesis	Poorly selective • also interferes with mammalian P450 function	Broad spectrum but toxicity restricts use to topical therapy	Oral, topical • Toxicity and interactions: Interferes with steroid hormone synthesis and phase I drug metabolism
• Itraconazole	Same as for ketoconazole	Much more selective than ketoconazole	Broad spectrum: Candida, Cryptococcus, blastomycosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis	Oral and IV • duration, 1–2 d • poor entry into central nervous system (CNS) • Toxicity and interactions: Low toxicity
• Fluconazole, voriconazole, posaconazole, isavuconazole, oteseconazole: Fluconazole has excellent CNS penetration, used in fungal meningitis				
ECHINOCANDINS				
• Caspofungin	Blocks β -glucan synthase	Prevents synthesis of fungal cell wall	Fungicidal Candida sp • also used in aspergillosis	IV only • duration, 11–15 h • Toxicity: Minor gastrointestinal effects, flushing • Interactions: Increases cyclosporine levels (avoid combination)
• Micafungin, anidulafungin: Micafungin increases levels of nifedipine, cyclosporine, sirolimus; anidulafungin is relatively free of this interaction				
ALLYLAMINE				

	<ul style="list-style-type: none"> • Terbinafine 	Inhibits epoxidation of squalene in fungi • increased levels are toxic to fungi	Reduces ergosterol • prevents synthesis of fungal cell membrane	Mucocutaneous fungal infections	<ul style="list-style-type: none"> Oral • duration, days • Toxicity: Gastrointestinal upset, headache, hepatotoxicity • Interactions: None reported
TRITERPENOIDS					
	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrexafungerp 	Blocks β -glucan synthase	Prevents synthesis of fungal cell wall	Fungicidal Candida sp • In vivo activity against Aspergillus sp.	<ul style="list-style-type: none"> Oral only • duration, days • Toxicity: Fetal toxicity (avoid during pregnancy), gastrointestinal upset, and dizziness • Interactions: Avoid moderate to strong CYP34 inducers



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Amphotericin B	
Conventional formulation	Generic
Lipid formulations	Abelcet, AmBisome
Anidulafungin	Eraxis
Butenafine	Mentax
Butoconazole	Gynazole-1
Caspofungin	Cancidas
Clotrimazole	Generic, Lotrimin, Mycelex, others
Econazole	Generic, Ecoza
Fluconazole	Generic, Diflucan
Flucytosine	Generic, Ancobon
Griseofulvin	Grifulvin, Gris-Peg
Ibrexafungerp	Brexafemme
Itraconazole	Generic, Sporanox, Onmel
Ketoconazole	Generic, Nizoral, others
Micafungin	Mycamine
Miconazole	Generic, Oravig, Micatin
Naftifine	Naftin
Natamycin	Natacyn
Nystatin	Generic
Oteseconazole	Vivjoa
Oxiconazole	Generic, Oxistat, others

إجابة دراسة الحالة

المرضى من *Coccidioides immitis* تم التعرف على العفن الذي تم عزله لاحقًا من السائل الدماغي الشوكي للمريض على أنه أصل أفريقي وجنوب شرق آسيوي وكذلك المرضى الذين يعانون من ضعف المناعة معرضون لخطر متزايد للإصابة بأشكال مزمنة من داء الكوكسيديا مثل التهاب السحايا وثيق الصلة في *C. posadasii* هو فطر ثنائي الشكل ينمو في تربة وادي سان جواكين في كاليفورنيا، في حين تم العثور على *immitis* أماكن أخرى في المناطق الصحراوية في جنوب غرب الولايات المتحدة الأمريكية، وأجزاء من المكسيك، وأمريكا الوسطى والجنوبية. بدأ العلاج عن طريق الفم باستخدام الفلوكونازول بجرعة 800 ملغ/يوم، واختفى الصداع والحمى والرؤية المزدوجة لدى المريض في غضون 7 أيام. قد يحتاج المرضى الذين يعانون من فشل العلاج باستخدام الفلوكونازول إلى العلاج باستخدام الأمفوتريسين ب عن طريق الحقن الشوكي. بشكل عام، يتطلب التهاب السحايا الكوكسيدي علاجًا مدى الحياة بسبب ارتفاع معدل الانتكاس مع توقف العلاج، وهو مميت بنسبة 100٪ بدون علاج مضاد للفطريات.

REFERENCES

- Ashbee HR et al: العوامل المضادة للفطريات: إرشادات من الجمعية البريطانية لعلم الفطريات (TDM) مراقبة الأدوية العلاجية: J Antimicrob Chemother 2014;69:1162-1169. [PubMed: 24379304]
- كيسيلهايم إيه إس وآخرون: التكلفة المرتفعة للأدوية الموصوفة طبيًا في الولايات المتحدة. أصول وآفاق الإصلاح JAMA 2016; 316: 858. [PubMed: 26742659]
- مراجعة الأهمية السريرية لتفاعلات الأدوية مع عشبة سانت جون: Nicolussi S et al: Br J Pharmacol 2020;121:177-187. [PubMed: 31742659]

Posaconazole	Noxafil
Sulconazole	Exelderm
Terbinafine	Generic, Lamisil
Terconazole	Generic, Terazol 3, Terazol 7
Tioconazole	Vagistat 1, Monistat 1
Tolnaftate	Generic, Aftate, Tinactin, others
Voriconazole	Generic, Vfend

كورنلي أو إيه وآخرون: بوساكونازول مقابل فلوكونازول أو إيتراكونازول للوقاية في المرضى الذين يعانون من نقص العدلات. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2007؛ 356: 348. [PubMed: 17251531]

أنشطة كاسبوفونجين، إيتراكونازول، بوساكونازول، رافوكونازول، فوريكونازول، وأمفوتريسين ب ضد 448 عينة: Diekema DJ et al: J Clin Microbiol 200341:3623. [PubMed: 12904365]

تفشي فطريات المبيضات أورييس والسيطرة عليه في بيئة العناية المركزة. مجلة نيو إنجلاند الطبية. Eyre DW et al: 2018379:1322. [PubMed: 30281988]

اختراق الأنسجة للعوامل المضادة للفطريات: Felton T et al: Clin Microbiol Rev 2014:27:68. [PubMed: 24396137]

Voriconazole versus amphotericin B for primary treatment of invasive aspergillosis. N Herbrecht R et al: Engl J Med 2002;347:408. [PubMed: 12167683]

مثبط غلوكان سينثيز ثلاثي التربينويد الفموي الأول من نوعه. مجلة الفطريات (بازل): Jallow S, Govender N: Ibrexafungerp: 20217:163. [PubMed: 33668824]

لاموث ف، لويس ر. إ، ديميتريوس ب. ك: عوامل مضادة للفطريات قيد البحث لعلاج الفطريات الغازية: منظور سريري Clin Infect Dis 202275:534. [PubMed: 34986246]

المفاهيم الحالية في علم الأدوية المضادة للفطريات: Lewis RE: Mayo Clin Proc 201186:805. [PubMed: 21803962]

Maertens JA et al: Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mold disease causing aspergillus and other filamentous fungi. Lancet 2016;387:760. [PubMed: 26684607]

McCarty TP, Pappas PG: خط أنابيب مضاد للفطريات. Front Cell Infect Microbiol 2021;23-11:732. [PubMed: 34552887]

Nett JE, Andes DR: العوامل المضادة للفطريات: طيف النشاط، وعلم الأدوية، والمؤثرات السريرية. Infect Dis Clin North Am 2016;30:51. [PubMed: 26739608]

Pasqualotto AC, Denning DW: علاجات جديدة وناشئة للعدوى الفطرية. J Antimicrob Chemother 2008;61:i19. [PubMed: 18063600]

Perlin DS: 1573 :74؛ 2014. الأدوية. إدارة المريض. الأثار المترتبة على إدارة المريض. المقاومة إكينوكاندين واختبارات الحساسية والوقاية: الآثار المترتبة على إدارة المريض. الأدوية 2014؛ 74 :1573. [PubMed: 25255923]

Rogers TR: علاجات داء الزيجومايكوسيس: الخيارات الحالية والجديدة. J Antimicrob Chemother 2008;61:i35. [PubMed: 18063603]

57؛ 2019. ميد مايكول. S328: فان ديل وآخرون: الأدوية المضادة للفطريات: ما الذي يحمله المستقبل؟ 2019؛ 57

WongBeringer A et al: التركيبات دهنية من الأمفوتريسين ب: الفعالية السريرية والسمية. Clin Infect Dis 1998;27:603. [PubMed: 9770163]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 49: العوامل المضادة للفيروسات

شارون صفيرين

CASE STUDY

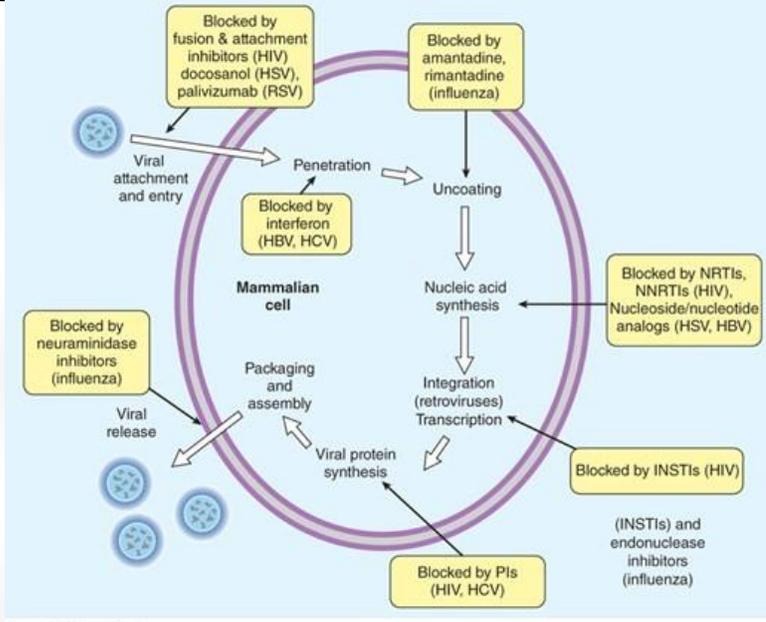
دراسة الحالة

تم إحالة امرأة بيضاء تبلغ من العمر 35 عامًا، والتي أثبتت الاختبارات مؤخرًا أنها إيجابية لكل من مستضد سطح فيروس نقص للتقييم. إنها تشعر بتحسن بشكل عام ولكنها ذكرت أنها تدخن 25 علبة في العام. تشرب B، المناعة البشرية وفيروس التهاب الكبد زجاجات بيرة أسبوعيًا ولا تعاني من حساسية معروفة للأدوية. لديها تاريخ من تعاطي الهيروين وتتلقى حاليًا الميثادون. يكشف 3-4 الفحص البدني عن علامات حيوية طبيعية ولا توجد أي تشوهات. يبلغ عدد خلايا الدم البيضاء 5800 خلية / مم³ مع تفاضل ،خلية / مم³ 278 3 CD4 طبيعي، والهيموجلوبين 118 جم / ديسيلتر، وجميع اختبارات الكبد ضمن الحدود الطبيعية، وعدد خلايا نسخة / مل. ما هي الاختبارات المعملية الأخرى التي يجب طلبها؟ ما هي الأدوية المضادة 110000 (HIV RNA) والحمل الفيروسي للفيروسات القهقرية التي ستبدأ بها؟

الفيروسات طفيليات إجبارية داخل الخلايا؛ ويعتمد تكاثرها في المقام الأول على العمليات التركيبية في الخلية المضيفة. لذلك، لكي تكون العوامل المضادة للفيروسات فعالة، يجب أن تمنع دخول الفيروس إلى الخلية أو خروجه منها أو أن تكون نشطة داخل الخلية المضيفة. ونتيجة لذلك، قد تتداخل مثبطات تكاثر الفيروسات غير الانتقائية مع وظيفة الخلية المضيفة وتؤدي إلى السمية.

بدأ التقدم في العلاج الكيميائي المضاد للفيروسات في أوائل الخمسينيات، عندما أدى البحث عن عقاقير مضادة للسرطان إلى إنتاج العديد من المركبات الجديدة القادرة على تثبيط تخليق الحمض النووي الفيروسي. كان العاملان المضادان للفيروسات من الجيل ضعيفي الخصوصية (أي أنهما يثبطان الحمض النووي للخلايا المضيفة، trifluorothymidine و iododeoxyuridine الأول، 5 وكذلك الحمض النووي الفيروسي) مما جعلهما سامين للغاية للاستخدام الجهازي. ومع ذلك، فإن كلا العاملين فعالان عند استخدامهما موضعياً لعلاج التهاب القرنية الناتج عن الهربس.

لقد قدمت معرفة آليات تكاثر الفيروسات رؤى ثاقبة حول الخطوات الحاسمة في دورة حياة الفيروس والتي يمكن أن تكون بمثابة أهداف محتملة للعلاج المضاد للفيروسات. ركزت الأبحاث الحديثة على تحديد العوامل ذات الانتقائية الأكبر والفعالية الأعلى وفيروس (HSV) والاستقرار في الجسم الحي والسمية المنخفضة. العلاج المضاد للفيروسات متاح الآن لفيروس الهربس البسيط والإنفلونزا (HBV) وفيروس التهاب الكبد (HCV) وفيروس التهاب الكبد (VZV) وفيروس الحمق النطاقي (CMV) تضخم الخلايا تشترك الأدوية المضادة للفيروسات في الخاصية (RSV) وفيروس الجهاز التنفسي المخلوي (HIV) وفيروس نقص المناعة البشرية المشتركة المتمثلة في كونها مضادة للفيروسات؛ فهي فعالة فقط ضد الفيروسات المتكاثرة ولا تؤثر على الفيروسات الكامنة. في حين تتطلب بعض الالتهابات علاجًا أحاديًا لفترات قصيرة من الزمن (مثل فيروس الهربس البسيط والإنفلونزا)، تتطلب أخرى علاجًا متعدد في الأمراض المزمنة مثل التهاب الكبد الفيروسي والعدوى بفيروس نقص المناعة البشرية، يعد (HIV) الأدوية لفترات غير محددة تثبيط تكاثر الفيروس بشكل قوي أمرًا بالغ الأهمية في الحد من مدى الضرر الجهازي.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

ACRONYMS & OTHER NAMES

يتطلب تكاثر الفيروسات عدة خطوات (الشكل 1-49). ومن المحتمل أن تستهدف العوامل المضادة للفيروسات أيًا من هذه الخطوات.

الشكل 1-49

المواقع الرئيسية لعمل الأدوية المضادة للفيروسات. ملاحظة: من المفترض أن إنترفيرون ألفا له مواقع عمل متعددة. (تمت إعادة Trevor AJ، Katzung BG، Masters SB: Pharmacology: Examination & Board Review، 9th ed. NY McGrawHill، 2010)

3TC	Lamivudine
A Z T	Zidovudine (previously azidothymidine)
CMV	Cytomegalovirus
CYP	Cytochrome P450
d4T	Stavudine
ddC	Zalcitabine
ddI	Didanosine
EBV	Epstein-Barr virus
FTC	Emtricitabine
HBeAg	Hepatitis e antigen
HBV, HCV	Hepatitis B virus, C virus
HHV-6, -8	Human herpesvirus-6, human herpesvirus-8
HIV	Human immunodeficiency virus
HSV	Herpes simplex virus
INSTI	Integrase strand transfer inhibitor
NNRTI	Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor
NRTI	Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor
P I	Protease inhibitor
RSV	Respiratory syncytial virus

SVR	Sustained viral response
UGT1A1	UDP-glucuronosyltransferase 1A1
VZV	Varicella-zoster virus

AGENTS TO TREAT HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV) & VARICELLA-ZOSTER VIRUS (VZV) INFECTIONS

،تم ترخيص ثلاثة نظائر نيوكليوسيدية فموية لعلاج عدوى فيروس الهربس البسيط وفيروس الحماق النطاقي: الأسيكلوفير والفالاسيكلوفير، والفامسيكلوفير. لديهم تأثيرات متشابهة

آليات العمل والمؤشرات المماثلة للاستخدام السري (الجدول 1-49)؛ وكلها جيدة التحمل

24120035]

Agent	Treatment of First Episode	Treatment of Recurrent Episodes	Suppression
Genital Herpes			
Acyclovir, oral ¹	400 mg tid × 7–10 days	800 mg tid × 2 days or 800 mg bid × 5 days × 5 days	400 mg bid _{2,3}
Famciclovir, oral ¹	250 mg tid × 7–10 days	1000 mg bid × 1 day or 125 mg bid × 5 days or 500 mg once then 250 mg bid × 2 days ²	250 mg bid _{2,3}
Valacyclovir, oral ¹	1000 mg bid × 7–10 days	500 mg bid × 3 days or 1 g qd × 5 days	500–1000 mg ₂
Orolabial herpes			
Acyclovir, oral ¹	400 mg tid × 7–10 days or 200 mg 5 times daily	400 mg tid × 5 days	400 mg bid ₂
Famciclovir, oral ¹	250 mg tid or 500 mg bid × 7–10 days	1500 mg once or 750 mg bid × 1 day	500 mg bid
Valacyclovir, oral ¹	1 g bid × 7–10 days	2 g bid × 1 day	500–1000 mg qd
Severe HSV infection, treatment			
Acyclovir, IV ¹	5–10 mg/kg q8h × 7–14 days		
Herpes encephalitis, treatment			

Acyclovir, IV ¹	10 mg/kg q8h × 14–21 days		
Neonatal HSV infection, treatment			
Acyclovir, IV ¹	20 mg/kg q8h × 14–21 days		
Varicella infection, treatment			
Acyclovir, oral ¹	20 mg/kg (maximum 800 mg) qid × 5 days		
Valacyclovir, oral ¹	20 mg/kg (maximum, 1 g) tid × 5 days		
Zoster infection, treatment			
Acyclovir, oral ¹	800 mg 5 times daily × 7 days		
Famciclovir, oral ¹	500 mg tid × 7 days		

الجدول 1-49

(HSV) العوامل المستخدمة في علاج أو منع عدوى فيروس الهربس البسيط (VZV) وفيروس جدري الماء.

تعديل الجرعة ضروري في حالة القصور الكلوي 1-

قد تكون هناك حاجة لجرعات أعلى في المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية أو الذين يعانون من ضعف المناعة²

يجب أن يبدأ العلاج القمعي للنساء الحوامل المصابات بالهربس التناسلي المتكرر في الأسبوع 36 من الحمل ويتكون من أسيكلوفير مجم ثلاث مرات يوميًا أو فالاسيكلوفير 500 مجم مرتين يوميًا 400

(VZV)؛ فيروس الحماق النطاقي (HSV)؛ فيروس الهربس البسيط (HIV) فيروس نقص المناعة البشرية

Valacyclovir, oral ¹	1 g tid × 7 days
Severe VZV infection or VZV infection in the immunocompromised host, treatment	
Acyclovir, IV ¹	10 mg/kg q8h × ≥7 days
Acyclovir-resistant HSV or VZV infection, treatment	
Foscarnet, IV ¹	40–60 mg/kg q8h until healed ²

،وقد أظهرت التجارب المقارنة فعالية مماثلة لهذه العوامل الثلاثة لعلاج فيروس الهربس البسيط. ففي أولى نوبات الهربس التناسلي يعمل العلاج على تقصير مدة الأعراض بحوالي يومين، ووقت التئام الآفة بحوالي 4 أيام، ومدة التخلص من الفيروس بحوالي 7 أيام وفي حالات الهربس التناسلي المتكرر، يعمل العلاج على تقصير المدة الإجمالية للمرض بحوالي يوم إلى يومين. ولا يغير علاج أول نوبة من الهربس التناسلي من تواتر أو شدة النوبات المتكررة. كما يعمل العلاج طويل الأمد باستخدام العوامل المضادة للهريس في المرضى،الذين يعانون من تكرار الإصابة بالهربس التناسلي على تقليل تواتر النوبات المصحوبة بأعراض والتخلص من الفيروس بدون أعراض وبالتالي تقليل معدل انتقال العدوى عن طريق الاتصال الجنسي. ومع ذلك، قد تستأنف النوبات عند التوقف عن العلاج. وتكون فعالية العوامل المضادة للهريس في حالات الهربس الفموي أقل عمومًا من فعالية الهريس الشرجي التناسلي

JAMA 2008300:2514؛ [PubMed: 19050195]

نيوماستر إس جي وآخرون: اكتشاف التلوث والاستبدال في المنتجات العشبية في أمريكا الشمالية من خلال الترميز الشريطي للحمض

[PubMed: 222]. النوي. مجلة بي إم سي ميد 2013؛ 11: 222

تقلل العوامل المضادة للهريس بشكل كبير من العدد الإجمالي للآفات ومدة الأعراض والتخلص من الفيروس لدى المرضى المصابين بالجدي المائي (إذا بدأ العلاج في غضون 24 ساعة من ظهور الطفح الجلدي) أو بالقوباء المنطقية الجلدية (إذا بدأ العلاج في غضون ساعة)؛ كما ينخفض خطر الإصابة بالألم العصبي التالي للهريس إذا بدأ العلاج مبكرًا. في التجارب المقارنة لعلاج القوباء المنطقية 72 كانت معدلات التئام الجلد باستخدام فالاسيكلوفير أو فامسيكلوفير مماثلة لتلك التي تم الحصول عليها باستخدام الأسيكلوفير، ولكن مدة الألم المرتبط بالقوباء المنطقية كانت أقصر. نظرًا لأن فيروس الحماق النطاقي أقل تأثيرًا بالعوامل المضادة للهريس من فيروس الهربس البسيط، فإن الجرعات الأعلى مطلوبة (انظر الجدول 49-1)

يمكن إعطاء العوامل المضادة للهريس بشكل وقائي للوقاية من عدوى فيروس الهربس البسيط أو فيروس الحماق النطاقي لدى المرضى الذين يخضعون لزراعة الأعضاء، وكذلك لعلاج هذه العدوى في حالة حدوثها

الأسيكلوفير

الأسيكلوفير هو مشتق غير دوري من الغوانوزين له نشاط سريري ضد فيروس الهربس البسيط من النوع الأول والثاني والفيروس النطاقي الحماقي، ولكنه أقوى بنحو 10 مرات ضد فيروس الهربس البسيط من النوع الأول والثاني مقارنة بفيروس الهربس النطاقي. كما أن موجود ولكنه (HHV6) وفيروس الهربس البشري 6 (CMV) وفيروس تضخم الخلايا (EBV) نشاطه المختبري ضد فيروس إبشتاين بار أضعف.

يتطلب الأسيكلوفير ثلاث خطوات فسفرة لتنشيطه. يتم تحويله أولاً إلى مشتق أحادي الفوسفات بواسطة كيناز الثيميدين المخصص للفيروس ثم إلى مركبات ثنائي وثلاثي الفوسفات بواسطة إنزيمات الخلية المضيفة (الشكل 49-2). نظرًا لأنه يتطلب كيناز الفيروس للفسفرة الأولية، يتم تنشيط الأسيكلوفير بشكل انتقائي ويتراكم فقط في الخلايا المصابة. يثبط ثلاثي فوسفات الأسيكلوفير تخليق الحمض النووي الفيروسي من خلال آليتين: المنافسة مع ديوكسي جي تي بي على بوليميراز الحمض النووي الفيروسي، مما يؤدي إلى الارتباط بقلب الحمض النووي كمركب غير قابل للعكس؛ وإنهاء السلسلة بعد دمجها في الحمض النووي الفيروسي.

الشكل 49-2

آلية عمل مضادات الهربس

إن التوافر البيولوجي لدواء الأسيكلوفير عن طريق الفم منخفض (15-20%) ولا يتأثر بالطعام. أما التركيبات الموضعية فتنتج تركيزات عالية داخل الآفة ولكن تركيزات جهازية غير قابلة للكشف.

يتم التخلص من الأسيكلوفير بشكل أساسي عن طريق الترشيح الكببي والإفراز الأنبوبي. يبلغ عمر النصف 3-25 ساعات لدى المرضى الذين لديهم وظائف كلوية طبيعية و20 ساعة لدى المرضى الذين يعانون من انقطاع البول. ينتشر الأسيكلوفير بسهولة في معظم الأنسجة وسوائل الجسم. تبلغ تركيزات السائل النخاعي 20-50% من قيم المصل.

يعد الأسيكلوفير هو العقار الوحيد من بين ثلاثة عقاقير مضادة للهربس المتاح للاستخدام عن طريق الوريد في الولايات المتحدة ويعتبر الأسيكلوفير عن طريق الوريد هو العلاج المفضل لالتهاب الدماغ الناتج عن الهربس البسيط، وعدوى فيروس الهربس البسيط عند حديثي الولادة، والعدوى الخطيرة بفيروس الهربس البسيط أو فيروس الحماق النطاقي (انظر الجدول 49-1). وفي الأطفال حديثي الولادة المصابين بفيروس الهربس البسيط في الجهاز العصبي المركزي، يؤدي تثبيط الأسيكلوفير عن طريق الفم لمدة 6 أشهر بعد العلاج الحاد إلى تحسين النتائج المتعلقة بالنمو العصبي. وفي المرضى الذين يعانون من ضعف المناعة بعدوى فيروس الحماق النطاقي، يقلل الأسيكلوفير عن طريق الوريد من حدوث انتشار العدوى الجلدية والحشوية.

يمكن أن تتطور مقاومة الأسيكلوفير في فيروس الهربس البسيط أو فيروس الحماق النطاقي من خلال التغيير في كيناز الثيميدين الفيروسي أو بوليميراز الحمض النووي. وعلى الرغم من ندرة حدوث هذه المقاومة في المضيف ذي المناعة الطبيعية، فقد تم الإبلاغ عن حالات عدوى مقاومة سريريًا في ما يصل إلى 10% من المضيفين الذين يعانون من ضعف المناعة. وتتمتع معظم العزلات السريرية الذي يشفر كيناز الثيميدين الفيروسي وبالتالي فهي مقاومة متبادلة لفالاسيكلوفير UL23 بالمقاومة على أساس الطفرات في جين وفامسيكلوفير وجانسيكلوفير. ولا تتطلب عوامل مثل فوسكارنت وسيدوفوفير وتريفليريدين التنشيط بواسطة كيناز الثيميدين الفيروسي وبالتالي تتمتع بنشاط محفوظ ضد أكثر سلالات مقاومة الأسيكلوفير انتشارًا (انظر الشكل 49-2).

يعتبر الأسيكلوفير جيد التحمل بشكل عام، على الرغم من احتمال حدوث غثيان وإسهال وصداع. قد يرتبط التسريب الوريدي بالسمية الكلوية القابلة للعكس (أي اعتلال الكلية البلوري أو التهاب الكلية الخلالي)، والتأثيرات العصبية (مثل الرعشة والهذيان والنوبات)، وقلة العدلات القابلة للعكس المعتمدة على الجرعة. ومع ذلك، فإن هذه الحالات نادرة مع الترطيب الكافي وتجنب معدلات التسريب

السريعة. تسبب الجرعات العالية من الأسيكلوفير تلقًا كروموسوميًا وضمورًا للخصيتين في الفئران، ولكن لم يكن هناك دليل على حدوث تشوهات خلقية أو انخفاض في إنتاج الحيوانات المنوية أو خلل في الخلايا.

التغيرات في الخلايا الليمفاوية في الدم المحيطي لدى المرضى الذين يتلقون علاجًا مثبِّطًا يوميًا للهريس التناسلي لأكثر من 10 سنوات يوصى ببدء العلاج المثبِّط بالأسيكوفير بدءًا من الأسبوع 36 من الحمل لدى النساء الحوامل المصابات بالهريس التناسلي المتكرر لتقليل خطر تكرار الإصابة عند الولادة وربما الحاجة إلى عملية قيصرية.

قد يؤدي الاستخدام المتزامن للعوامل السامة للكلى إلى زيادة احتمالية حدوث سمية للكلى. يعمل البروينيسيد والسيमितيد على تقليل تصفية الأسيكوفير وزيادة التعرض. قد يحدث النعاس والخمول لدى المرضى الذين يتلقون الزيدوفودين والأسيكوفير في نفس الوقت.

فالاسيكوفير

فالاسيكوفير هو استر لفاليل من اسيكوفير. يتحول بسرعة إلى اسيكوفير بعد تناوله عن طريق الفم عن طريق التحلل الأنزيمي الأولي في الكبد والأمعاء، مما يؤدي إلى مستويات في المصل أكبر بثلاث إلى خمس مرات من تلك التي تم تحقيقها مع اسيكوفير عن طريق الفم وتقارب تلك التي تم تحقيقها مع اسيكوفير عن طريق الوريد. التوافر البيولوجي عن طريق الفم هو 54-70٪، ومستويات السائل النخاعي حوالي 50٪ من تلك الموجودة في المصل. نصف عمر الإخراج هو 25-33 ساعة.

يتحمل الجسم عمومًا عقار فالاسيكوفير جيدًا، على الرغم من احتمال حدوث غثيان أو صداع أو قيء أو طفح جلدي. وقد تم الإبلاغ عن حالات ارتباك وهلوسة ونوبات صرع عند تناول جرعات عالية. كما عانى مرضى الإيدز الذين تناولوا جرعات عالية من عقار فالاسيكوفير بشكل مزمن (أي 8 جرام/يوم) من زيادة عدم تحمل الجهاز الهضمي بالإضافة إلى الإصابة بالبقع الحمراء الخثرانية/متلازمة انحلال الدم اليوريمية؛ كما ارتبطت هذه الجرعة أيضًا بالارتباك والهلوسة لدى مرضى زراعة الأعضاء.

يوصى بالعلاج القمعي باستخدام فالاسيكوفير بدءًا من الأسبوع 36 من الحمل عند النساء الحوامل المصابات بالهريس التناسلي المتكرر.

فامسيكوفير

وهو نظير غير حلقي للغوانوزين. بعد تناوله عن طريق الفم، يتم deoxypenciclovir فامسيكوفير هو دواء طليعي ثنائي الأسيتيل لـ 6 نزع الأسيتيل من فامسيكوفير بسرعة وأكسدته من خلال التمثيل الغذائي الأولي إلى بنسيكوفير. وهو نشط في المختبر ضد فيروس الهربس البسيط 1 وفيروس الهربس البسيط 2 وفيروس الحماق النطاقي وفيروس إبشتاين بار وفيروس التهاب الكبد ب. وكما هو الحال مع أسيكوفير، يتم تحفيز التنشيط عن طريق الفسفرة بواسطة كيناز الثيميدين المحدد للفيروس في الخلايا المصابة، يليه تثبيط تنافسي لبوليميراز الحمض النووي الفيروسي لمنع تخليق الحمض النووي. ومع ذلك، على عكس أسيكوفير، لا يسبب بنسيكوفير إنهاء السلسلة. يتمتع ثلاثي فوسفات بنسيكوفير بتقارب أقل لبوليميراز الحمض النووي الفيروسي من ثلاثي فوسفات أسيكوفير، لكنه يحقق تركيزات أعلى داخل الخلايا. الطفرات السريرية الأكثر شيوعًا لفيروس الهربس البسيط هي نقص كيناز الثيميدين؛ وهذه البكتيريا مقاومة بشكل متبادل للاسيكوفير والفامسيكوفير.

تبلغ نسبة التوافر الحيوي لبينسيكلوفير من الفامسيكلوفير المتناول عن طريق الفم 70%. ويطول عمر النصف داخل الخلايا لثلاثي فوسفات بينسيكلوفير، من 7 إلى 20 ساعة. ويفرز بينسيكلوفير في المقام الأول في البول.

إن تناول الفامسيكلوفير عن طريق الفم جيد بشكل عام، على الرغم من احتمال حدوث صداع أو غثيان أو إسهال. وكما هو الحال مع الأسيكوفير، فقد ثبت حدوث سمية الخصية في الحيوانات التي تتلقى جرعات متكررة. ومع ذلك، فإن الرجال الذين تناولوا الفامسيكلوفير يوميًا (250 مجم كل 12 ساعة) لمدة 18 أسبوعًا لم تظهر عليهم أي تغييرات في مورفولوجيا الحيوانات المنوية أو حركتها. وفي إحدى الدراسات، لم يكن هناك دليل على زيادة العيوب الخلقية لدى الرضع المعرضين للفامسيكلوفير خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. وقد زاد معدل الإصابة بسرطان الغدة الثديية لدى إناث الفئران التي تناولت الفامسيكلوفير لمدة عامين.

TOPICAL AGENTS

تتوفر عوامل موضعية، بما في ذلك كريم أسيكوفير 5%، وأقراص أسيكوفير المخاطية اللاصقة، وكريم بنسيكلوفير 1%، وكريم دوكونول 10%، ولكنها لا تقدم سوى فائدة هامشية في علاج الهربس الفموي؛ وتفتقر إلى الفعالية في علاج الهربس التناسلي. وهناك تقارير حالات عن علاج ناجح للهربس الجلدي المقاوم لأسيكوفير باستخدام إيميكيومود 5% الموضعي.

INVESTIGATIONAL AGENTS

ينتمي مركبان (بريتيلفير وأميناميفير) إلى فئة جديدة من مثبطات هيليكازبريميز، وهما قيد التطوير لعلاج عدوى فيروس الهربس البسيط وعدوى فيروس النطاقي الحماقي على التوالي. يتوفر نظير الثيميدين الفموي بريفودين للاستخدام لعلاج عدوى النطاقي في العديد من البلدان.

AGENTS TO TREAT CYTOMEGALOVIRUS (CMV) INFECTIONS

تحدث عدوى الفيروس المضخم للخلايا بشكل أساسي في ظل ضعف المناعة المتقدم وعادة ما تكون بسبب إعادة تنشيط العدوى الكامنة. يؤدي انتشار العدوى إلى أمراض الأعضاء الداخلية، بما في ذلك التهاب الشبكية والتهاب القولون والتهاب المريء وأمراض الجهاز العصبي المركزي والتهاب الرئة. على الرغم من أن الجهاز العصبي المركزي والتهاب الرئة. على الرغم من أن معدل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا لدى المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية قد انخفض بشكل ملحوظ مع ظهور العلاج الفعال للمضاد للفيروسات القهقرية، إلا أن إعادة تنشيط عدوى الفيروس المضخم للخلايا سريريًا بعد زراعة الأعضاء لا يزال سائدًا.

وقد أدى توافر عقار فالجانسيكلوفير عن طريق الفم إلى تقليل استخدام عقار جانسيكلوفير عن طريق الوريد، وعقار فوسكارنت عن طريق الوريد، وعقار سيدوفوفير عن طريق الوريد للوقاية من مرض الفيروس المضخم للخلايا داخل الأعضاء وعلاجه (الجدول 49-2). وقد حل عقار فالجانسيكلوفير عن طريق الفم محل عقار جانسيكلوفير عن طريق الفم بسبب انخفاض عدد أقراصه وتحسنه (2).

،توافره البيولوجي. وقد تمت الموافقة مؤخرًا على عقار ليتيرموفير للوقاية من الفيروس المضخم للخلايا في مجموعات سكانية محددة كما تمت الموافقة على عقار ماريبافير لعلاج عدوى الفيروس المضخم للخلايا المقاومة بعد عملية زرع الأعضاء. وعلى النقيض من العوامل المضادة للفيروس المضخم للخلايا السابقة، لا يسبب عقار ليتيرموفير ولا ماريبافير سمية نخاع العظم أو سمية الكلى.

الجدول 2-49

(CMV) عوامل لعلاج عدوى الفيروس المضخم للخلايا

Agent	Route of Administration	Use	Recommended Adult Dosage
Valganciclovir ¹	Oral	CMV retinitis treatment	Induction: 900 mg bid × 21 days Maintenance: 900 mg daily
	Oral	CMV prophylaxis (transplant patients)	900 mg daily
Letermovir	Oral, intravenous	CMV prophylaxis (transplant patients)	480 mg once daily orally or IV over 1 hour
Maribavir	Oral	Treatment of refractory CMV disease (transplant patients)	400 mg twice daily
Ganciclovir ¹	Intravenous	CMV retinitis treatment	Induction: 5 mg/kg q12h × 14–21 days Maintenance: 5 mg/kg/d or 6 mg/kg five times per week
Foscarnet ¹	Intravenous	CMV retinitis treatment	Induction: 60 mg/kg q8h or 90 mg/kg q12h × 14–21 days Maintenance: 90–120 mg/kg/d
Cidofovir ¹	Intravenous	CMV retinitis treatment	Induction: 5 mg/kg/week × 2 weeks Maintenance: 5 mg/kg every week

يجب تقليل الجرعة في المرضى الذين يعانون من قصور في وظائف الكلى¹

جانسيكوفير

جانسيكوفير هو نظير غير دوري للغوانوزين يتطلب التنشيط عن طريق الفسفرة الثلاثية قبل تثبيط بوليميراز الحمض النووي المحدد للفيروس في الخلايا المصابة بفيروس UL97 الفيروسي. يتم تحفيز الفسفرة الأولية بواسطة بروتين كيناز فوسفوترانسفيراز يثبط المركب المنشط بشكل تنافسي بوليميراز الحمض النووي الفيروسي ويسبب إنهاء استطالة الحمض النووي الفيروسي CMV. (انظر الشكل 49-2). يتمتع جانسيكوفير بنشاط في المختبر ضد فيروس تضخم الخلايا، وفيروس الهربس البسيط، وفيروس الحماق النطاقي، وفيروس إبتاين بار، وفيروس الهربس البشري 6، وفيروس الهربس البشري 8. نشاطه ضد فيروس تضخم الخلايا أكبر بما يصل إلى 100 مرة من نشاط الأسيكوفير.

يتم إعطاء جانسيكوفير عن طريق الوريد. التوافر الحيوي لجانسيكوفير عن طريق الفم ضعيف، ولم يعد متوفرًا في الولايات المتحدة يتوفر جل جانسيكوفير لعلاج التهاب القرنية الهربسي الحاد. تبلغ تركيزات السائل النخاعي حوالي 50% من تركيزات المصل. يبلغ عمر النصف للإزالة 4 ساعات، ويطول عمر النصف داخل الخلايا بمقدار 16-24 ساعة. يرتبط تصفية الدواء خطيًا بتصفية الكرياتينين. يتم تصفية جانسيكوفير بسهولة عن طريق غسيل الكلى.

وقد ثبت أن حقن جانسيكوفير عن طريق الوريد يؤخر تطور التهاب الشبكية الناتج عن الفيروس المضخم للخلايا لدى المرضى الذين يعانون من نقص المناعة. كما أن العلاج المزدوج باستخدام فوسكارنت وجانسيكوفير أكثر فعالية في تأخير تطور التهاب الشبكية من استخدام أي من العقارين بمفرده لدى المرضى المصابين بالإيدز (انظر فوسكارنت)، على الرغم من أن الآثار الضارة تكون مركبة. كما يستخدم جانسيكوفير عن طريق الوريد لعلاج التهاب القولون الناتج عن الفيروس المضخم للخلايا، والتهاب المريء، والتهاب الرئة (وهذا الأخير غالبًا ما يكون بالاشتراك مع الغلوبولين المناعي للفيروس المضخم للخلايا عن طريق الوريد) لدى المرضى الذين يعانون من نقص المناعة. كما يقلل جانسيكوفير عن طريق الوريد، متبوعًا إما بفالجانسيكوفير عن طريق الفم أو جرعة عالية من الأسيكوفير عن طريق الفم، من خطر الإصابة بعدوى الفيروس المضخم للخلايا لدى متلقي عمليات زرع الأعضاء. وتشير البيانات المحدودة لدى الرضع المصابين بمرض الفيروس المضخم للخلايا العصبي الخلقي المصحوب بأعراض إلى أن العلاج بجانسيكوفير عن طريق الوريد قد يقلل من فقدان السمع. ينخفض خطر الإصابة بسرطان ساركوما كابوزي لدى مرضى الإيدز الذين يتلقون جانسيكوفير لفترة طويلة وربما يرجع ذلك إلى نشاطه ضد فيروس الهربس البشري من النوع 8.

يمكن استخدام حقن جانسيكوفير داخل الجسم الزجاجي لعلاج التهاب الشبكية الناتج عن الفيروس المضخم للخلايا. العلاج المتزامن. بعامل مضاد للفيروس المضخم للخلايا الجهازية ضروري لمنع انتشار مرض الفيروس المضخم للخلايا في الأعضاء الأخرى.

إلى انخفاض مستويات الشكل ثلاثي UL97 تزداد مقاومة جانسيكوفير مع طول مدة الاستخدام. تؤدي الطفرة الأكثر شيوعًا في جين في بوليميراز الحمض النووي إلى مستويات أعلى من UL54 الفسفرة (أي النشط) من جانسيكوفير. تؤدي الطفرة الأقل شيوعًا في جين المقاومة والمقاومة المتبادلة المحتملة مع سيدوفوفير وفوسكارنت. يوصى بإجراء اختبار حساسية مضادات الفيروسات للمرضى الذين يُشتبه في إصابتهم بالمقاومة سريريًا.

إن التأثير السلبي الأكثر شيوعًا لعلاج غانسيكلوفير عن طريق الوريد هو تثبيط نخاع العظم، والذي قد يكون مقيّدًا للجرعة. ومن الآثار السلبية المحتملة الأخرى الغثيان والإسهال والحمى والطفح الجلدي والصداع والأرق والاعتلال العصبي المحيطي. ونادرًا ما تم الإبلاغ عن سمية الجهاز العصبي المركزي (الارتباك والنوبات والاضطرابات النفسية) وسمية الكبد. وقد ارتبط غانسيكلوفير داخل الجسم الزجاجي بنزيف زجاجي وانفصال الشبكية. ويسبب غانسيكلوفير الطفرات في الخلايا النديية ومسببًا للسرطان وسامًا للجنين عند تناوله بجرعات عالية في الحيوانات ويسبب تكوين النتوءات؛ والأهمية السريرية لهذه البيانات قبل السريرية غير واضحة.

قد ترتفع مستويات غانسيكلوفير لدى المرضى الذين يتناولون بروينيسيد أو تريميثوبريم في نفس الوقت

فالجانسيكلوفير

فالجانسيكلوفير هو دواء مشتق من إستر لفاليل من جانسيكلوفير ويوجد على شكل خليط من اثنين من الدياستيرومير. بعد تناوله عن طريق الفم، يتم تحليل كل من الدياستيروميرين بسرعة إلى جانسيكلوفير بواسطة الإستريزات في جدار الأمعاء والكبد.

النتيجة عن (AUC_{0-24h}) تبلغ نسبة التوافر البيولوجي لفالجانسيكلوفير 60% ويجب تناوله مع الطعام. إن المساحة تحت المنحنى تناول فالجانسيكلوفير عن طريق الفم (900 مجم مرة واحدة يوميًا) مماثلة لتلك الناتجة عن تناول 5 مجم/كجم مرة واحدة يوميًا من جانسيكلوفير عن طريق الوريد وحوالي 165 مرة من جانسيكلوفير عن طريق الفم. الطريق الرئيسي للتخلص هو الكلى، من خلال الترشيح الكبيبي والإفراز الأنبوبي النشط. يتم تقليل تركيزات فالجانسيكلوفير في البلازما بنحو 50% عن طريق غسيل الكلى.

يعد عقار فالجانسيكلوفير فعالاً مثل عقار جانسيكلوفير الوريدي لعلاج التهاب الشبكية الناتج عن فيروس تضخم الخلايا، كما أنه يُستخدم للوقاية من مرض فيروس تضخم الخلايا لدى متلقي زراعة الأعضاء الصلبة ونخاع العظام المعرضين لخطر كبير. الآثار الجانبية والتفاعلات الدوائية وأنماط المقاومة هي نفسها المرتبطة بعقار جانسيكلوفير.

فوسكارنت

،فوسكارنت (حمض الفوسفونوفورميك) هو نظير غير عضوي للبيروفوسفات يثبط بوليميراز الحمض النووي لفيروس الهربس وبوليميراز الحمض النووي الريبي، والنسخ العكسي لفيروس نقص المناعة البشرية بشكل مباشر دون الحاجة إلى التنشيط عن طريق الفسفرة. فوسكارنت يحجب موقع ارتباط البيروفوسفات بهذه الإنزيمات ويمنع انقسام البيروفوسفات من ثلاثي فوسفات الديوكسينوكليوتيد. له نشاط في المختبر ضد فيروس الهربس البسيط، وفيروس الحماق النطاقي، وفيروس تضخم الخلايا، وفيروس إبشتاين بار، وفيروس الهربس البسيط 6، وفيروس الهربس البسيط 8، وفيروس نقص المناعة البشرية 1، وفيروس نقص المناعة البشرية 2.

يتوفر فوسكارنت في تركيبة وريدية فقط؛ حيث أن ضعف التوافر الحيوي عن طريق الفم وعدم تحمل الجهاز الهضمي يمنعان الاستخدام عن طريق الفم. وتبلغ تركيزات السائل النخاعي 43-67% من تركيزات المصل الثابتة. وعلى الرغم من أن متوسط عمر النصف للبلازما يتراوح بين 3-7 ساعات، إلا أن ما يصل إلى 30% من فوسكارنت قد يترسب في العظام، مع عمر نصف يبلغ عدة أشهر.

والعواقب السريرية لذلك غير معروفة. ويتم تصفية فوسكارنت في المقام الأول عن طريق الكلى ويتناسب بشكل مباشر مع تصفية الكرياتينين. وتخفض تركيزات الدواء في المصل بنحو 50% عن طريق غسيل الكلى.

يعد عقار فوسكارنت فعالاً في علاج مرض الفيروس المضخم للخلايا الذي يصيب الأعضاء الداخلية (مثل التهاب الشبكية والتهاب القولون والتهاب المريء)، بما في ذلك المرض المقاوم للغانسيكلوفير؛ كما أنه فعال ضد عدوى فيروس الهربس البسيط وفيروس الحماق النطاقي المقاومين للأسيكلوفير. يجب تحديد جرعة فوسكارنت وفقاً لتصفية الكرياتينين المحسوبة للمريض قبل كل حقنة يعد استخدام مضخة الحقن للتحكم في معدل الحقن أمراً مهماً لمنع السمية، وتتطلب كميات كبيرة من السوائل بسبب ضعف ذوبان الدواء. إن الجمع بين جانسيكلوفير وفوسكارنت متأزر في المختبر ضد الفيروس المضخم للخلايا وقد ثبت أنه أفضل من أي عامل بمفرده في تأخير تقدم التهاب الشبكية؛ ومع ذلك، تزداد السمية أيضاً عند إعطاء هذه العوامل

كما هو الحال مع غانسيكوفير، لوحظ انخفاض في حدوث ساركوما كابوزي في المرضى الذين تلقوا فوسكارنت لفترة طويلة

، تم إعطاء فوسكارنت داخل الجسم الزجاجي لعلاج التهاب الشبكية الناتج عن الفيروس المضخم للخلايا في المرضى المصابين بالإيدز، ولكن البيانات المتعلقة بالفعالية والسلامة غير كاملة

إن مقاومة عقار فوسكارنت في عزلات فيروس الهربس البسيط وفيروس تضخم الخلايا ترجع إلى طفرات نقطية في جين بوليميراز الحمض النووي وعادة ما ترتبط بالتعرض المطول أو المتكرر للعقار. كما تم وصف طفرات في جين النسخ العكسي لفيروس نقص المناعة البشرية 1. وعلى الرغم من أن عزلات فيروس تضخم الخلايا المقاومة لعقار فوسكارنت عادة ما تكون مقاومة متبادلة لعقار جانسيكوفير، إلا أن نشاط عقار فوسكارنت عادة ما يظل قائماً ضد عزلات فيروس تضخم الخلايا المقاومة لعقار جانسيكوفير وسيدوفوفير.

، تشمل الآثار الجانبية المحتملة لفوسكارنت ضعف وظائف الكلى، وانخفاض أو فرط كالسيوم الدم، وانخفاض أو فرط فوسفات الدم وانخفاض بوتاسيوم الدم، وانخفاض المغنيسيوم في الدم. يساعد التحميل المسبق للمحلول الملحي في منع السمية الكلوية، كما يساعد تجنب الإغطاء المصاحب للأدوية ذات القدرة على التسبب في السمية الكلوية (على سبيل المثال، أمفوتريسين ب، بنتاميدين أمينوغليكوزيدات). يزداد خطر نقص كالسيوم الدم الشديد، الناجم عن استقلاب الكاتيونات ثنائية التكافؤ، مع الاستخدام المصاحب للبنتاميدين. قد تكون تقرحات الأعضاء التناسلية المرتبطة بعلاج فوسكارنت بسبب ارتفاع مستويات الدواء المؤين في البول. تم الإبلاغ عن الغثيان والقيء وفقر الدم وارتفاع إنزيمات الكبد والتعب؛ قد يكون خطر فقر الدم مضاعفاً لدى المرضى الذين يتلقون زيدوفودين في نفس الوقت. تشمل سمية الجهاز العصبي المركزي الصداع والهلوسة والنوبات؛ قد يزداد خطر النوبات مع الاستخدام المتزامن لإيمبيينيم. تسبب فوسكارنت في تلف الكروموسومات في الدراسات ما قبل السريرية

سيدوفوفير

سيدوفوفير هو نظير نوكليوثيد السيتوزين غير الدوري مع نشاط في المختبر ضد الفيروسات المضخمة للخلايا، والفيروس الهربسي البسيط من النوع الأول، والفيروس الهربسي البسيط من النوع الثاني، والفيروس الحماقي النطاقي، وفيروس إبشتاين بار، والفيروس الهربسي من النوع السادس، والفيروس الهربسي من النوع الثامن، والفيروس الغدي، والفيروسات الجدري، والفيروسات الورمية وفيروس الورم الحليمي البشري. وعلى النقيض من جانسيكوفير، فإن فسفرة سيدوفوفير إلى ثنائي الفوسفات النشط لا تعتمد على الإنزيمات الفيروسية (انظر الشكل 49-2)؛ وبالتالي، يتم الحفاظ على النشاط ضد سلالات فيروس التضخم للخلايا أو فيروس الهربس البسيط التي تعاني من نقص كيناز الثيميدين أو المعدلة. يعمل ثنائي فوسفات سيدوفوفير كمثبط قوي وركيزة بديلة لبوليميراز الحمض النووي الفيروسي، حيث يثبط تخليق الحمض النووي بشكل تنافسي ويصبح مدمجاً في سلسلة الحمض النووي الفيروسي. تميل العزلات المقاومة لسيدوفوفير إلى أن تكون مقاومة متبادلة مع جانسيكوفير ولكنها تحتفظ بحساسيتها لفوسكارنت

على الرغم من أن عمر النصف النهائي لسيدوفوفير يبلغ حوالي 26 ساعة، فإن المستقلب النشط سيدوفوفير ثنائي الفوسفات له عمر نصف داخلي مطول يتراوح بين 17 و65 ساعة، مما يسمح بالجرعات غير المتكررة. المستقلب المنفصل، سيدوفوفير فوسفوكولين

له عمر نصف يبلغ 87 ساعة على الأقل ويمكن أن يعمل كخزان داخلي للدواء النشط. اختراق السائل النخاعي ضعيف. تتم الإخراج عن طريق الإفراز الأنبوبي الكلوي النشط؛ يتم إفراز أكثر من 80٪ من الدواء دون تغيير في البول في غضون 24 ساعة

يعتبر عقار سيدوفوفير الوريدي فعالاً في علاج التهاب الشبكية الناتج عن فيروس مضخم للخلايا، ويُستخدم تجريبياً لعلاج عدوى الفيروس الغدي، وفيروس الورم الحليمي البشري، وفيروس الورم الحليمي البشري، وفيروس الجدري، وفيروس الجدري. يجب إعطاء عقار سيدوفوفير الوريدي مع جرعة عالية من بروبيبيسيد (2 جرام قبل 3 ساعات من التسريب وجرام واحد بعد 2 و8 ساعات)، والذي يمنع الإفراز الأنبوبي النشط، ويقلل من السمية الكلوية، وقد يؤدي إلى مضاعفة تركيزات المصل. قبل كل تسريب، يجب تعديل جرعة سيدوفوفير وفقاً لتصفية الكرياتينين المحسوبة أو وجود بروتين في البول، ويلزم ترطيب إضافي قوي. يُمنع بدء علاج سيدوفوفير في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي موجود. لا يُنصح بالإعطاء المباشر لسيدوفوفير داخل الجسم الزجاجي بسبب السمية العينية.

إن التأثير السلبي الأساسي لسيدوفوفير الوريدي هو سمية كلوية أنبوبية قريبة تعتمد على الجرعة، والتي يمكن تقليلها عن طريق الترطيب المسبق بمحلول ملحي طبيعي. قد يحدث بيلة بروتينية، وآزوتيمية، وحماض أيضي، ومتلازمة فانكوني. يجب تجنب الإعطاء المتزامن لعوامل سامة أخرى محتملة للكلية (على سبيل المثال، أمفوتريسين ب، أمينوغليكوزيدات، أدوية مضادة للالتهابات غير الستيرويدية، بنتاميدين، فوسكارنت). قد يزيد الإعطاء المسبق لفوسكارنت من خطر السمية الكلوية. تشمل الآثار السلبية المحتملة الأخرى التهاب العنبية، وانخفاض توتر العين، وقلة العدلات (15-24٪). قد يسبب بروبيبيسيد الغثيان أو الطفح الجلدي و/أو قد يؤدي إلى تفاعلات دوائية (انظر الفصل 36). سيدوفوفير مسبب للطفرات، وسام للغدد التناسلية، وسام للجنين ويسبب نقص الحيوانات المنوية وسرطان الغدد الثديية في الحيوانات.

ليتيرموفير

يُستخدم ليتيرموفير للوقاية من فيروس تضخم الخلايا لدى البالغين المصابين بفيروس تضخم الخلايا والذين تلقوا عملية زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم. وهو متوفر في تركيبات عن طريق الفم وعن طريق الوريد. ويتميز بألية عمل جديدة، حيث يثبط وحدة الإنزيم في فيروس تضخم الخلايا المطلوبة لتغليف الحمض النووي ومعالجته وبالتالي تضاعفه؛ ولا يوجد لهذا المكون من pUL56 الطرقي وحدة الإنزيم الطرقي إنزيم مستهدف مكافئ في جسم الإنسان. ويتميز ليتيرموفير بنشاط مضاد للفيروسات شديد الخصوصية ضد فيروس تضخم الخلايا وهو حالياً الجزئي الأكثر نشاطاً ضد فيروس تضخم الخلايا، مع الحفاظ على نشاطه ضد عزلات فيروس UL56 تضخم الخلايا المقاومة للعوامل المضادة للفيروسات الأخرى. ومع ذلك، تم الإبلاغ عن عزلات مقاومة للتيروموفير مع طفرة أثناء العلاج.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي الغثيان، والإسهال، والتقيؤ، والوذمة الطرفية، والسعال، والصداع، والتعب، وآلام البطن؛ كما تم الإبلاغ عن عدم انتظام ضربات القلب والرجفان الأذيني.

فهناك تفاعلات محتملة متعددة، OATP1B1/3 وركيزة لـ CYP2C9 ومحفز لـ OATP1B1/3 و CYP3A4 نظراً لأنه مثبط معتدل لـ إلى زيادة تركيزات بلازما ليتيرموفير، في حين قد OATP1B1/3 بين الأدوية. قد يؤدي الإعطاء المتزامن مع الأدوية المثبطة لناقلات

إلى زيادة ذات أهمية سريرية في تركيزات هذه العوامل. يزيد ليتيرموفير من التعرض OATP1B1/3 يؤدي الإغطاء المتزامن مع ركائز للسيكلوسبورين والتاكروليموس والسيروليموس بينما يقلل من التعرض للفوريكونازول. يُمنع الإغطاء المتزامن مع بيموزيد وقلويدات الإرغوت.

MARIBAVIR

يُستخدم ماريبافير لعلاج عدوى الفيروس المضخم للخلايا بعد عملية زرع الأعضاء والتي لا تستجيب للعلاج بعوامل أخرى مضادة وإعاقة تجميع الحمض النووي الفيروسي. ونشاطه خاص UL97 للفيروس المضخم للخلايا. ويعمل عن طريق تثبيط بروتين كيناز بالفيروس المضخم للخلايا.

يؤخذ ماريبافير عن طريق الفم بجرعة 400 مجم مرتين يوميًا، بغض النظر عن الطعام. يرتبط بنسبة 98% بالبروتين. يبلغ متوسط عمر النصف لدى مرضى زراعة الأعضاء 432 ساعة. المسار الرئيسي لاستقلاب الدواء هو الكبد؛ ومع ذلك، لم تتم دراسة استخدامه لدى المرضى الذين يعانون من قصور كبدي حاد.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي اضطراب التذوق، والغثيان، والإسهال، والتعب؛ ومع ذلك، فهي لا تحد من الجرعة بشكل عام.

مما يؤدي إلى تفاعلات دوائية محتملة. نظرًا لأن ماريبافير وجانسيكلوفير يتطلبان CYP3A4 يتم استقلاب ماريبافير بواسطة نظام فإن الاستخدام المتزامن لماريبافير يؤدي إلى معارضة النشاط المضاد للفيروسات، CMV UL97 تنشيطًا بواسطة بروتين كيناز لجانسيكلوفير أو فالجانسيكلوفير بحيث يُمنع الإغطاء المشترك. قد تنخفض مستويات ماريبافير عند الإغطاء المشترك مع كاربامازيبين أو فينوباربيتال أو فينيتوين أو ريفامبين أو ريفابوتين أو نبتة سانت جون. قد ترتفع مستويات الديجوكسين والروزوفاستاتين والسيكلوسبورين والسيروليموس والتاكروليموس والإيفروليموس عند الإغطاء المشترك مع ماريبافير.

EXPERIMENTAL AGENTS

برينسيدوفوفير هو عامل نوكلئوسيدي له نشاط ضد فيروس الهربس البسيط، وفيروس تضخم الخلايا، والفيروس الغدي، وفيروس وفيروس الإيبولا، وفيروس الجدري. وباعتباره دواءً أوليًا محبًا للدهون لسييدوفوفير، فإن له آلية عمل مماثلة. وهناك سمية كلوية، BK، أقل؛ ومع ذلك، فإن سمية الجهاز الهضمي قد تحد من استخدامه. وهو قيد التقييم حاليًا أيضًا لعلاج جدري القرود والفيروس الغدي في الدم.

ANTIRETROVIRAL AGENTS

لقد تم تحقيق تقدم كبير في العلاج المضاد للفيروسات القهقرية منذ تقديم أول عامل، وهو الزيدوفودين، في عام 1987. وتشمل (NRTIs)، فئات العوامل المضادة للفيروسات القهقرية المتاحة الآن للاستخدام مثبتات النسخ العكسي النوكليوسيد/النوكليوتيد

،(INSTIs) ومثبطات نقل خيوط الإنتغريز، (PIs) ومثبطات البروتياز، (NNRTIs) ومثبطات النسخ العكسي غير النوكليوسيدية gp120، ومثبطات ارتباط CD4، ومثبطات ما بعد الالتصاق للخلايا التائية، CCR5 ومثبطات الاندماج، ومضادات مستقبلات ومثبطات الغلاف (الجدول 3-49). تعمل هذه العوامل على تثبيط تكاثر فيروس نقص المناعة البشرية في أجزاء مختلفة من الدورة (الشكل 3-49). بالإضافة إلى ذلك، يتم استخدام عقارين، ريتونافير وكوبيسيستات، كمعززات (أو معززات) لتحسين ملفات الحركة الدوائية للعوامل المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية مثل مثبطات النسخ العكسي، وتينوفوفير ألفيناميد، والفيتيغرافير؛ يستخدم ريتونافير أيضًا بالاشتراك مع نيرماترلفير لعلاج مرض كوفيد-19.

الشكل 3-49

والكيموكين في الخلية المضيفة إلى CD4 دورة حياة فيروس نقص المناعة البشرية. يؤدي ارتباط جليكوبروتينات الفيروس بمستقبلات ودخول الفيروس إلى الخلية. بعد إزالة الغلاف، تقوم النسخ العكسي بنسخ gp41 اندماج غشاء الفيروس وأغشية الخلية المضيفة عبر مزدوج السلسلة، والذي يتم دمجه في جينوم الخلية المضيفة. ينتج DNA جينوم فيروس نقص المناعة البشرية أحادي السلسلة إلى نسخ الجينات بواسطة إنزيمات الخلية المضيفة الحمض النووي الريبي الرسول، والذي يتم ترجمته إلى بروتينات تتجمع في فيروسات غير ناضجة غير معدية تتبرعم من غشاء الخلية المضيفة. يتم النضج إلى فيروسات معدية تمامًا من خلال الانقسام البروتيني. مثبطات النسخ العكسي غير النوكليوسيدية؛ مثبطات النسخ العكسي النوكليوسيدية/النوكليوتيدية

الجدول 3-49

العوامل المضادة للفيروسات القهقرية المتوفرة حاليًا.
كيسيلهيم إيه إس وآخرون: التكافؤ السريري للأدوية العامة والعلامات التجارية المستخدمة في أمراض القلب والأوعية الدموية
مراجعة منهجية وتحليل تلوي

Agent	Class of Agent	Recommended Adult Dosage	Administration Recommendation	Characteristic Adverse Effects	Comments
Abacavir	NRTI1	300 mg bid or 600 mg qd	Test to rule out the presence of the HLA-B5701 allele prior to initiation of therapy.	Rash, hypersensitivity reaction, nausea; possible increase in myocardial infarction	Avoid alcohol.

Atazanavir	PI2	400 mg qd alone; 300 mg qd with ritonavir 100 mg qd or cobicistat 150 mg qd; adjust dose in hepatic insufficiency	Take with food. Avoid concomitant antacids. Separate dosing acidreducing agents by ≥ 10 h.	Nausea, rash, indirect hyperbilirubinemia, diarrhea, \uparrow liver enzymes, prolonged PR interval	See footnote 4. Avoid elvitegravir/cobicistat , etravirine . Avoid in severe hepatic insufficiency. The oral powder contains phenylalanine.
Bictegravir	INSTI	In a fixed-dose combination tablet qd: bicitegravir 50 mg/TAF 25 mg/ emtricitabine 200 mg/d	Separate dosing from antacids by ≥ 2 h.	Nausea, diarrhea, headache, rash \uparrow total bilirubin and serum creatinine	See footnote 4.

تقرير معهد إكفيا: استخدام الأدوية والإنفاق عليها في الولايات المتحدة الأمريكية: مراجعة لعام 2018 وتوقعات حتى عام 2023. 9
مايو 2019.

www.iqviacom/institute/reports/medicineuseandspendingintheusareviewof2018andoutlookto2023.

201914:e0221683. [PubMed: 31536511]

Cabotegravir	INSTI	In a fixed-dose combination: 30 mg cabotegravir/25 mg rilpivirine qd orally or 400 mg IM q month/ rilpivirine 600 m IM q month	Avoid concomitant antacids.		See footnote 4.
Darunavir	PI2	Treatment-naïve: 800 mg qd with ritonavir 100 mg qd or cobicistat 150 mg qd Treatment-experienced: 600 mg bid with ritonavir 100 mg bid	Take with food.	Diarrhea, headache, nausea, rash, hyperlipidemia, ↑ liver enzymes, ↑ serum amylase	See footnote 4. Avoid elvitegravir/cobicistat and simeprevir. Avoid in patients with sulfa allergy.
Dolutegravir	INSTI	INSTI-naïve: 50 mg qd If co-administered with efavirenz or rifampin or if certain INSTI mutations: 50 mg bid	Separate dosing from antacids and polyvalent cations by ≥2 h.	Insomnia, headache, hypersensitivity reaction, ↑ liver enzymes	Avoid carbamazepine, dofetilide, phenobarbital, phenytoin.
Doravirine	NNRTI	100 mg qd		Headache, nausea, diarrhea, rash, ↑ liver enzymes	See footnote 4
Efavirenz	NNRTI	600 mg qd	Take on an empty stomach, at bedtime.	Neuropsychiatric symptoms, rash, ↑ liver enzymes, headache, nausea	See footnote 4. Avoid elvitegravir/cobicistat, etravirine, simeprevir. Teratogenic in primates.
Elvitegravir	INSTI	150 mg qd with cobicistat 150, emtricitabine 200, and 10 mg alafenamide or 300 mg tenofovir disoproxil tenofovir	Take with food. Separate dosing from antacids by ≥2 h.	Diarrhea, rash, ↑ liver enzymes	See footnote 4. Avoid efavirenz.

		Emtricitabine	NRTI1	200 mg qd3		Headache, diarrhea, nausea, rash, hyperpigmentation	Avoid concurrent lamivudine.		
		Enfuvirtide	Fusion inhibitor	90 mg subcutaneously bid		Injection site reactions, hypersensitivity reaction, insomnia, headache, dizziness, nausea, eosinophilia; possible increased bacterial pneumonia			

نافارو في جيه وآخرون: سيليمارين في مرضى الكبد غير المصابين بتليف الكبد مع التهاب الكبد الدهني غير الكحولي: تجربة عشوائية مزدوجة التعمية خاضعة للتحكم الوهمي. بلوس ون

Etravirine	NNRTI	200 mg bid	Take with food.	Rash, nausea, diarrhea	See footnote 4. Avoid atazanavir, efavirenz, elvitegravir/cobicistat, unboosted protease inhibitors.
Fostemsavir	Gp120 attachment inhibitor	600 mg bid		Nausea, liver enzyme elevations in patients with HBV or HCV infection and QT prolongation	See footnote 4.
Ibalizumab	CD4 postattachment inhibitor	Single loading dose of 2000 mg IV then 800 mg every 2 weeks		Diarrhea, dizziness, nausea, and rash	
Lamivudine	NRTI1	150 mg bid or 300 mg qd3		Nausea, headache, dizziness, fatigue	Do not administer with emtricitabine.
Lenacapavir	Capsid inhibitor	600 mg Day 1, 2 then 300 mg Day 8 then 927 mg subcutaneously every 6 months		Injection site reactions, nausea	See footnote 4.
Lopinavir/ritonavir	PI/PI2	400/100 mg bid or 800/200 mg qd		Diarrhea, nausea, hypertriglyceridemia, ↑ liver enzymes, ↑ cholesterol.	See footnote 4. Avoid disulfiram and metronidazole with oral solution.
Maraviroc	CCR5 inhibitor	300 mg bid; 150 mg bid with CYP3A inhibitors; 600 mg bid with CYP3A inducers		Cough, muscle pain, diarrhea, sleep disturbance, ↑ liver enzymes; possible increase in myocardial infarction	See footnote 4. Do not administer in patients with severe renal dysfunction.
Raltegravir	INSTI	400 mg bid or 1200 mg once daily		Nausea, headache, fatigue, muscle aches, ↑ amylase levels, ↑ liver enzymes	The chewable tablets contain phenylalanine.

		Rilpivirine	NNRTI	25 mg qd	Take with food. Separate dosing from antacids or H2 blockers by ≥4 h.	Headache, insomnia, depression, rash, ↑ liver enzymes	See footnote 4.
		Tenofovir alafenamide (TAF)	NRTI1	10–25 mg/d in fixed dose combinations with other antiretrovirals		Gastrointestinal symptoms, headache, ↑ creatinine, proteinuria, bone loss	Avoid inducers of p-glycoprotein (rifampin, rifabutin, phenytoin, phenobarbital, St John's wort). Avoid in severe renal insufficiency. Co-administration with adefovir is contraindicated.
		Tenofovir	NRTI1	300 mg qd3		Nausea, diarrhea,	Avoid atazanavir, probenecid. Co-

تحمل جميع عوامل مثبطات النسخ العكسي النيوكلوزيدية خطر الإصابة بالحمض اللبني مع تليف الكبد الدهني كحدث سلبى 1 محتمل.

تحمل جميع عوامل مثبطات البروتين الدهني مخاطر ارتفاع نسبة الدهون في الدم، وسوء توزيع الدهون، وارتفاع سكر الدم 2 ومقاومة الأنسولين كأحداث سلبية محتملة

ضبط الجرعة في حالة القصور الكلوي -3

بحذر، بما في ذلك CYP3A4 بسبب التعرضات الجهازية المتغيرة، يجب استخدام الأدوية المتزامنة التي تتفاعل مع نظام 4، ألفوزوسين، أميودارون، أبريبيتانت، أرتيميثر/لوميفانترين، أستيميزول، أتوفاكون، البنزوديازيبينات (ديازيبام، ميدازولام، تريازولام)، بيكساروتين، بيريديل، بوسنتان، بوبروبيون، حاصرات قنوات الكالسيوم (ديلتيازيم، فيلوديبين، نيفيديبين، نيموديبين، فيراباميل)، كاربامازيبين، سيريتينيب، سيميتيدين، سيسابريد، كلوبيدوغريل، كولشيسين، كونيفابتان، كورتيكوستيرويدات، المباشرة (أبيكسابان، ريفاروكسابان)، ديسوييراميد Xa سيكلوسبورين، دابرافينيب، دابسون، ديسبيرامين، مثبطات العامل، دوفيتيليد، درونيدارون، إينزالوتاميد، مشتقات قلويدات الإرغوت، إيثينيل إستراديول/أسيتات نوريثيندرين، فليكانيد، فلوتيكاسون، جيستودين، إيديلاليسيب، إيرينوتيكان، إيفاكافتور، ليفودوبا، ليدوكائين، لوماكافتور، لوراسيدون، عوامل الماكروليد، (كلاريثروميسين، تيليثروميسين)، الميثادون، ميتوتان، نافسيلين، مثبطات الفوسفوديستيراز 5، فينوباريتال، فينيتوين، بيموزيد، بريميديون، بروبافينون، مثبطات مضخة البروتين، كينيدين، رانولازين، ريفابوتين، سالميتيرول، سيرونولاكوتون، عوامل الستاتين، نبتة سانت جون، تاكروليموس، عوامل مضادة للفطريات من مجموعة تريازول (إيتراكونازول، كيتوكونازول، بوساكونازول، فوريكونازول)، تيرفينادين، ووارفارين

مثبط النسخ، NNRTI، مثبط نقل خيوط الإنتغريز، عن طريق الوريد، INSTI، C، فيروس التهاب الكبد B، فيروس التهاب الكبد تينوفوفير، TAF، مثبط البروتياز، PI، مثبط النسخ العكسي النوكليوزيدي/النوكليوتيدي، NRTI، العكسي غير النوكليوزيدي ألافيناميد.

جرايم إيه، إيستون كار آر: الفقر والألم: الأخلاقيات ونقص مسكنات الألم الأفيونية في خطط الوصفات الطبية منخفضة التكلفة والثابتة السعر. آن فارماكوثيرابي 2008؛ 1913:42

disoproxi fumarate				vomiting, flatulence, headache, renal insufficiency, bone loss	administration with adefovir is contraindicated.
Zidovudine	NRTI1	200 mg tid or 300 mg bid3		Macrocytic anemia, neutropenia, nausea, headache, insomnia, myopathy	Avoid concurrent myelosuppressive drugs (eg, ganciclovir, ribavirin).

لقد أوضحت معرفة الديناميكيات الفيروسية من خلال استخدام الحمل الفيروسي واختبار المقاومة أن العلاج المركب بعوامل فعالة للغاية من شأنه أن يقلل من تكاثر الفيروس إلى أدنى مستوى ممكن، وبالتالي تقليل عدد الطفرات التراكمية وتقليل احتمالات ظهور المقاومة. وبالتالي، أصبح إعطاء العلاج المركب المضاد للفيروسات القهقرية هو المعيار للرعاية. إن حساسية الفيروسات لعوامل معينة تختلف بين المرضى وقد تتغير مع الوقت. لذلك، يجب اختيار مثل هذه التركيبات بعناية وتكييفها مع الفرد، كما يجب إجراء التغييرات على نظام علاجي معين. بالإضافة إلى الفعالية والحساسية، فإن العوامل المهمة في اختيار العوامل لأي مريض معين هي التحمل، والراحة، وتحسين الالتزام. تزيد الأدوية الجديدة ذات الفعالية العالية، والسمية المنخفضة، والتحمل الجيد من جدوى العلاج المبكر مدى الحياة. مع توافر عوامل جديدة، قل استخدام العديد من العوامل القديمة، بسبب عدم تحقيقها للمستوى الأمثل من الأمان، أو ضعف فعاليتها، أو ارتفاع عبء الأقرص، أو المخاوف الدوائية، بما في ذلك فوسامبرينافير، وديلافدين، وديدانوزين؛ (ديديوكسيسيتيدين ddC) وتيرانافير. لم يعد زالسيتابين، (d4T) وإندينافير، ونلفينافير، ونيفيرابين، وساكوينافير، وستافودين، (ddI) متداولاً في الأسواق. لذلك، تم حذف هذه العوامل من هذا الفصل.

يرتبط انخفاض الحمل الفيروسي المتداول عن طريق العلاج المضاد للفيروسات القهقرية بتحسين معدلات البقاء على قيد الحياة وكذلك انخفاض معدلات الإصابة بالمرض. كما أن استخدام العلاج المضاد للفيروسات القهقرية يقلل بشكل كبير من خطر انتقال فيروس نقص المناعة البشرية.

إن مناقشة العوامل المضادة للفيروسات القهقرية في هذا الفصل خاصة بفيروس نقص المناعة البشرية من النوع 1. وقد تختلف أنماط حساسية فيروس نقص المناعة البشرية من النوع 2 لهذه العوامل؛ ومع ذلك، هناك مقاومة فطرية لمثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية وإنفوفيرتيد بالإضافة إلى حاجز مقاومة أقل لمثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية ومثبطات البروتياز.

NUCLEOSIDE & NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS (NRTIs)

تعمل مثبطات النسخ العكسي للنوكليوتيدات عن طريق التثبيط التنافسي لإنزيم النسخ العكسي لفيروس نقص المناعة البشرية من النوع 1؛ ويؤدي دمجها في سلسلة الحمض النووي الفيروسي المتنامية إلى إنهاء السلسلة بسبب تثبيط الارتباط بالنوكليوتيدات الواردة (انظر الشكل 49-3). ويتطلب كل عامل تنشيطاً داخل السيتوبلازم عن طريق الفسفرة بواسطة الإنزيمات الخلوية إلى شكل ثلاثي الفوسفات.

تميل معالجة لاميفودين أو إمتريسيتابين إلى الانتقاء بسرعة للطفرة. L74V و K65R/K و M184V تتضمن الطفرات المقاومة النموذجية في M184I/V

الأُنظمة العلاجية التي لا تعمل على قمع المرض بشكل كامل؛ كما توجد هذه الطفرة بشكل متكرر لدى المرضى الذين يتلقون أباكفير تمنح حساسية أقل للاميفودين والإمتريسيتابين؛ فإن وجودها قد يعيد الحساسية الظاهرية للتينوفوفير M184V وفي حين أن الطفرة من الطفرات النموذجية لدى المرضى الذين يعانون من مقاومة تينوفوفير K70E/G/Q و K65R/N والزيدوفودين. وتعد الطفرات

قد ترتبط جميع مثبطات النسخ العكسي للنوكلياز بتسمم الميتوكوندريا، والذي قد يتجلى في اعتلال الأعصاب الطرفية، أو التهاب البنكرياس، أو ضمور الشحم، أو تدهن الكبد. وفي حالات أقل شيوعًا، قد يحدث الحمض اللبني، والذي قد يكون مميتًا. يجب تعليق علاج مثبطات النسخ العكسي للنوكلياز في حالة ارتفاع مستويات الأمينوترانسفيراز بسرعة، أو تضخم الكبد التدريجي، أو الحمض الأيضي لسبب غير معروف. قد يحدث ضمور الشحم ومقاومة الأنسولين بشكل متكرر مع استخدام نظائر الثيميدين (مثل الزيدوفودين)، وأقل شيوعًا مع استخدام تينوفوفير، ولاميفودين، وإمتريسيتابين، وأباكفير. كما تم وصف متلازمة إعادة بناء المناعة بالاقتران مع مثبطات النسخ العكسي للنوكلياز

أباكفير

أباكفير هو نظير غوانوزين يتم امتصاصه جيدًا بعد تناوله عن طريق الفم (83%) ولا يتأثر بالطعام. يبلغ عمر النصف في المصل 15 ساعة. يخضع الدواء لعملية الجلوكورونيد والكريوكسيلاز في الكبد. يوصى بتقليل الجرعة في حالة ضعف الكبد الخفيف؛ ولا ينصح باستخدامه في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد المتوسطة أو الشديدة. نظرًا لأن الدواء يتم استقلابه بواسطة كحول ديهيدروجينيز، فقد تزيد مستويات أباكفير في المصل مع تناول الكحول (أي الإيثانول) في نفس الوقت. تبلغ مستويات السائل النخاعي حوالي ثلث مستويات البلازما. أباكفير هو أحد مثبطات النسخ العكسي النيوكليوزيدية الموصى باستخدامه أثناء الحمل (الجدول 4-9-4).

الجدول 4-9

استخدام العوامل المضادة للفيروسات القهقرية أثناء الحمل

Recommended Agents ¹	Alternate Agents ¹
Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)	
Abacavir, emtricitabine, lamivudine, tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil	Zidovudine
Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)	
None	Efavirenz, rilpivirine
Protease inhibitors (PIs)	
Atazanavir, darunavir	
Integrase Strand Transfer inhibitors (INSTIs)	
Dolutegravir, raltegravir	

هذه العوامل من المفترض أن تعمل كمكونات في نظام علاجي مضاد للفيروسات القهقرية وليس كعوامل منفردة¹

قد يؤدي الإعطاء المتزامن مع أتازانافير أو لوبينافير إلى انخفاض مستويات الأباكافير في المصل إلى درجة سريرية مهمة

تم الإبلاغ عن حدوث تفاعلات فرط الحساسية، المميتة أحياناً، في ما يصل إلى 8% من المرضى الذين يتلقون أباكافير وقد تكون أكثر شدة مع تناول جرعة واحدة يوميًا. تشمل الأعراض، التي تحدث عمومًا خلال الأسابيع الستة الأولى من العلاج، الحمى والتعب والغثيان والقيء والإسهال وآلام البطن. قد يكون هناك أيضًا ضيق في التنفس والتهاب البلعوم والسعال وارتفاع في مستويات HLAB*5701 أمينوترانسفيراز المصل أو كيناز الكرياتين، مع طفح جلدي في حوالي 50% من المرضى. يُمنع إعادة الاختبار. يعد فحص قبل بدء علاج أباكافير ضروريًا لتحديد المرضى المعرضين لخطر متزايد لتفاعلات فرط الحساسية المرتبطة بأباكافير (انظر الجدول 5-4). على الرغم من أن القيمة التنبؤية الإيجابية لهذا الاختبار تبلغ حوالي 50% فقط، إلا أن قيمته التنبؤية السلبية تقترب من 100%.

يحدث الطفح الجلدي في حوالي 5% من المرضى، وعادةً في الأسابيع الستة الأولى من العلاج. ومن الآثار الجانبية الأقل شيوعًا الحمى والغثيان والقيء والإسهال والصداع وضيق التنفس والتعب والتهاب البنكرياس. وينبغي تجنب أباكافير بشكل عام في المرضى الذين يعانون من مرض الشريان التاجي، حيث وجدت بعض الدراسات ارتباطًا بزيادة خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب و/أو ارتفاع شحميات الدم. ويبدو أن التأثيرات الطبقية للسمية الميتوكوندريا واضطرابات التمثيل الغذائي للدهون أقل شيوعًا مع أباكافير مقارنة بنظائر النوكليوسيد الأخرى

إيمتريسيتابين

هو نظير مفلور للاميفودين مع عمر نصف طويل داخل الخلايا (<24 ساعة)، مما يسمح بتناول جرعة واحدة (FTC) إيمتريسيتابين يوميًا. تبلغ التوافر الحيوي عن طريق الفم للكبسولات 93% ولا يتأثر بالطعام، ولكن اختراقه للسائل النخاعي منخفض. يتم الإخراج عن طريق الترشيح الكبيبي والإفراز الأنبوبي النشط. يبلغ عمر النصف في المصل حوالي 10 ساعات

يعد عقار إيمتريسيتابين أحد مثبطات إنزيم النسخ العكسي النيوكليوزيدية الموصى باستخدامه أثناء الحمل (انظر الجدول 4-49). إن تركيبة إيمتريسيتابين وفومارات ديسوبروكسيل تينوفوفير هي التركيبة الوحيدة المعتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية للوقاية قبل التعرض للإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية لتقليل الإصابة به لدى الأشخاص المعرضين للخطر

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا التي لوحظت لدى المرضى الذين يتلقون عقار إيمتريسيتابين هي الصداع والإسهال والغثيان والطفح الجلدي. قد يحدث فرط تصبغ في راحة اليد أو باطن القدمين (حوالي 2%)، وخاصة لدى الأمريكيين من أصل أفريقي (حتى 13%). لم يتم تحديد تفاعلات دوائية مهمة سريريًا تتضمن عقار إيمتريسيتابين. نظرًا لنشاطه ضد فيروس التهاب الكبد ب، قد يحدث تفاعم لفيروس التهاب الكبد ب إذا انقطع العلاج أو توقف لدى المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية

لا ينبغي استخدام إيمتريسيتابين ولايفودين معًا حيث سيتنافسان على الفسفرة داخل الخلايا؛ بالإضافة إلى ذلك، قد يختار كلا M184V/I العاملين الطفرة

لاميفودين

هو نظير للسيتوزين له نشاط في المختبر ضد كل من فيروس نقص المناعة البشرية 1 وفيروس التهاب الكبد ب (3TC) لاميفودين يتجاوز التوافر الحيوي عن طريق الفم 80% ولا يعتمد على الطعام. متوسط نسبة السائل الدماغي الشوكي إلى البلازما من لاميفودين هو 01-02. يبلغ عمر النصف في المصل 25 ساعة، بينما يبلغ عمر النصف داخل الخلايا للمركب ثلاثي الفسفرة 11-14 ساعة. يتم التخلص من لاميفودين بشكل أساسي في البول عن طريق إفراز الكاتيون العضوي النشط

يعد لاميفودين أحد مثبطات النسخ العكسي النيوكليوزيدية الموصى باستخدامه لدى النساء الحوامل (انظر الجدول 4-49)

الآثار الجانبية نادرة ولكنها تشمل الصداع والدوار والأرق والتعب وجفاف الفم وعدم الراحة في الجهاز الهضمي. التهاب البنكرياس نادر ولكنه قد يكون أعلى عند الأطفال. وبسبب نشاطه ضد فيروس التهاب الكبد ب، قد يحدث تفاعم لفيروس التهاب الكبد ب إذا (03%) انقطع العلاج أو توقف عند المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية وفيروس التهاب الكبد ب

لا ينبغي استخدام إيمتريسيتابين ولايفودين معًا لأنهما سيتنافسان على الفسفرة داخل الخلايا؛ بالإضافة إلى ذلك، قد يختار كلا M184V/I العقارين الطفرة

تينوفوفير

تينوفوفير هو نظير فوسفونات النوكليوسيد اللاحلي (أي النوكليوتيد) للأدينوزين وله نشاط ضد فيروس نقص المناعة البشرية والتهاب الكبد ب. ومثله كمثّل نظائر النوكليوسيد، يعمل تينوفوفير على تثبيط النسخ العكسي لفيروس نقص المناعة البشرية بشكل تنافسي ويتسبب في إنهاء السلسلة بعد دمجها في الحمض النووي. ومع ذلك، فإن خطوتين فقط من خطوات الفسفرة داخل الخلايا مطلوبة بدلاً من ثلاث خطوات لتثبيط تخليق الحمض النووي بشكل نشط. وبسبب نشاطه ضد فيروس التهاب الكبد ب، قد يحدث تفاعل للتهاب الكبد ب إذا انقطع العلاج أو توقف في المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية والتهاب الكبد ب. كما أن الطفرات المرتبطة بأديفوفير قد تؤدي إلى انخفاض قابلية الإصابة بتينوفوفير إذا تم تناوله في نفس الوقت؛ لذلك، يجب تجنب هذا المزيج.

يتوفر تينوفوفير على شكل دواءين أوليين يؤخذان عن طريق الفم: فومارات تينوفوفير ديسوبروكسيل وتينوفوفير ألافيناميد.

فومارات تينوفوفير ديسوبروكسيل

فومارات تينوفوفير ديسوبروكسيل هو دواء أولي قابل للذوبان في الماء من تينوفوفير النشط. يسمح طول عمر النصف في المصل (12-17 ساعة) ونصف عمر داخل الخلايا بتناول جرعة واحدة يوميًا. يحدث الإخراج عن طريق الترشيح الكببي والإفراز الأنبوبي النشط 17 ويوصى بتعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي.

فومارات تينوفوفير ديسوبروكسيل هو أحد مثبطات إنزيم النسخ العكسي الموصى باستخدامه أثناء الحمل (انظر الجدول 49-4). إن تركيبة تينوفوفير ديسوبروكسيل وإمتريسيتابين هي التركيبة الوحيدة المعتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية للوقاية قبل التعرض للإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية لتقليل الإصابة به لدى الأشخاص المعرضين للخطر.

تعد الشكاوى المتعلقة بالجهاز الهضمي (مثل الغثيان والإسهال والقيء وانتفاخ البطن) من أكثر الآثار الجانبية شيوعًا ولكنها نادرًا ما تتطلب التوقف عن تناول الدواء. نظرًا لأن عقار تينوفوفير يحتوي على اللاكتوز، فقد تحدث هذه الأعراض بشكل متكرر لدى المرضى الذين يعانون من عدم تحمل اللاكتوز. وقد لوحظت خسارة تراكمية لوظائف الكلى، والتي قد تزداد مع الاستخدام المتزامن لأنظمة مثبطات البروترومبين المعززة، لدى المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى السابقة أو لدى المرضى الذين يتلقون عوامل سامة للكلى في نفس الوقت. كما تم الإبلاغ عن الفشل الكلوي الحاد ومتلازمة فانكوني ومرض السكري الكاذب الكلوي. ولهذا السبب، يجب استخدام عقار تينوفوفير بحذر لدى المرضى المعرضين لخطر اختلال وظائف الكلى. يجب مراقبة مستويات الكرياتينين في المصل أثناء العلاج وإيقاف عقار تينوفوفير في حالة ظهور بروتينية جديدة في البول أو سكر في البول أو انخفاض بنسبة $\leq 25\%$ في تصفية الكرياتينين المحسوبة إلى أقل من 60 مل/دقيقة. يسبب اعتلال الأنابيب الكلوية القريب المرتبط بالتينوفوفير خسائر مفرطة في الفوسفات الكلوي والكالسيوم وغيوب هيدروكسيل فيتامين د؛ نظرًا لأن فقدان كثافة المعادن في العظام وهشاشة العظام قد تم الإبلاغ عنه، فإن تينوفوفير لا ينصح به للأفراد الذين يعانون من إزالة المعادن من العظام أو المعرضين لخطر ذلك.

قد يتنافس تينوفوفير مع أدوية أخرى تفرزها الكلى بنشاط، مثل سيدوفوفير وأسيكلوفير وجانسيكلوفير. يُمنع استخدام بروينسيد في نفس الوقت. قد ترتفع مستويات تينوفوفير ديسوبروكسيل عند تناوله مع أتازانافير أو لوبينافير/ريتونافير.

تينوفوفير ألافيناميد

تينوفوفير ألافيناميد هو دواء أولي من مجموعة فوسفونوأميدات تينوفوفير وهو متوفر حاليًا فقط في تركيبة مشتركة مع عوامل أخرى، مضادة للفيروسات القهقرية أو معززة للحركية الدوائية (على سبيل المثال، إيمتريسيتابين، إلفيتغرافير، ريليفيرين، كوبيسيسات ريتونافير). يحقق تينوفوفير ألافيناميد فعالية مضادة للفيروسات مماثلة لتينوفوفير ديسوبروكسيل عند تركيزات بلازما أقل بكثير من تينوفوفير (أقل بنحو 90%)، حيث يحدث التمثيل الغذائي في الخلايا الليمفاوية والبلعميات (وكذلك الخلايا الكبدية وبعض الخلايا الأخرى) وليس في الدم.

يعتبر عقار تينوفوفير ألافيناميد أقل سمية للكلى والعظام من عقار تينوفوفير ديسوبروكسيل فومارات ولكنه قد يسبب زيادة أكبر في الوزن أو ارتفاع نسبة الدهون. ولا يتطلب تعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من تصفية الكرياتينين <30 مل/دقيقة

يبدو أن الآثار الجانبية نادرة ولكنها قد تشمل أعراض الجهاز الهضمي أو الصداع. كما تمت الموافقة على عقار تينوفوفير ألافيناميد لعلاج عدوى فيروس التهاب الكبد ب.

يعد تينوفوفير ألافيناميد أحد العوامل الموصى باستخدامها لدى النساء الحوامل (انظر الجدول 4-49)

نظرًا للاختلافات في ناقلات الأدوية المشاركة في امتصاص عقار تينوفوفير ألافيناميد مقابل عقار تينوفوفير ديسوبروكسيل، فإن التفاعلات المحتملة بين الأدوية تختلف. إن تثبيط بروتين سكري الأمعاء بواسطة كوبيسيسات أو ريتونافير يستلزم خفض جرعة عقار تينوفوفير ألافيناميد بسبب ارتفاع مستويات البلازما. قد يزيد عقار لوفينافير من تركيز عقار تينوفوفير ديسوبروكسيل في المصل وبالتالي يعزز التأثير السام للكلى. وعلى العكس من ذلك، يمكن لعقار دارونافير وريفامبين وريفابوتين ونبتة سانت جون أن تقلل من تركيزات عقار تينوفوفير.

زيدوفودين

هو نظير ديوكسيثيميدين يتم امتصاصه جيدًا (63%) ويتم توزيعه على معظم أنسجة الجسم (AZT أزيدوثيميدين؛) الزيدوفودين والسوائل، بما في ذلك السائل الدماغي الشوكي، حيث تبلغ مستويات الدواء 60-65% من تلك الموجودة في المصل. على الرغم من أن متوسط عمر النصف في المصل ساعة واحدة، فإن عمر النصف داخل الخلايا للمركب المفسفر هو 3-4 ساعات، مما يسمح بتناول الجرعة مرتين يوميًا. يتم التخلص من الزيدوفودين في المقام الأول عن طريق الإخراج الكلوي بعد الجلوكورونيد في الكبد.

كان الزيدوفودين أول عقار مضاد للفيروسات القهقرية تمت الموافقة عليه وتمت دراسته جيدًا. أظهرت الدراسات التي قيمت استخدام الزيدوفودين أثناء الحمل والولادة وما بعد الولادة انخفاضًا كبيرًا في معدل الانتقال الرأسي، والزيدوفودين هو أحد عوامل مثبطات النسخ العكسي الموصى بها كبدائل لنظام مضاد للفيروسات القهقرية أثناء الحمل (انظر الجدول 4-49). يُنصح أيضًا بالزيدوفودين كخيار للوقاية بعد التعرض للفيروس لدى الأفراد المعرضين لفيروس نقص المناعة البشرية.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا للزيدوفودين هي فقر الدم كبير الخلايا (1-4%) وقلة العدلات (2-8%). قد يحدث عدم تحمل الجهاز الهضمي والصداع والغثيان والأرق ولكنها تميل إلى الاختفاء أثناء العلاج. قد يحدث اعتلال عضلي عرضي مع الاستخدام لفترات طويلة

يبدو أن ضمور الشحم أكثر شيوعًا لدى المرضى الذين يتلقون الزيدوفودين أو نظائر التيميدين الأخرى. يمكن أن تسبب الجرعات العالية القلق والارتباك والرعدة.

قد يؤدي تحريض أو تثبيط عملية الارتباط بالجلوكورونيد إلى تغيير مستويات الزيدوفودين في المصل عند تناوله مع الأتوفاكين، أو لوبينافير/ريتونافير، أو بروينسيد، أو حمض الفالبرويك.

NONNUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS (NNRTIs)

ترتبط مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية مباشرة بإنزيم النسخ العكسي لفيروس نقص المناعة البشرية 1 (انظر الشكل 3-49) مما يؤدي إلى تثبيط غير متآزر لنشاط بوليميراز الحمض النووي المعتمد على الحمض النووي الريبي والحمض النووي. يقع موقع ارتباط مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية بالقرب من موقع مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية ولكنه مختلف عنه وعلى عكس عوامل مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية، لا تتنافس مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية مع ثلاثي فوسفات النوكليوسيد ولا تتطلب الفسفرة لتكون نشطة.

تتمتع مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية الفموية بنصف عمر بلازما طويل، عادة ما يكون <24 ساعة لدى البالغين، باستثناء الدورافيرين، الذي يبلغ نصف عمره 15-21 ساعة. يسمح نصف العمر الطويل بإعطاء مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية مرة واحدة يوميًا. تميل مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية من الجيل الثاني (الدورافيرين، والإترافيرين، والريليفيرين) إلى أن تكون ذات فاعلية أعلى، وأنصاف أعمار أطول، وملامح آثار جانبية أقل، وحاجز أعلى للمقاومة من مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية الأقدم (ديلافيردين، وإيفافيرينز، ونيفيرابين).

يوصى بإجراء اختبار النمط الجيني الأساسي قبل البدء في علاج مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية لأن معدلات المقاومة الأولية تتراوح من 2% إلى 8%. تحدث مقاومة مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية بسرعة مع العلاج الأحادي ويمكن أن تنتج مقاومة للجيل الأول من مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية، ولكنها لا Y181C و K103N عن طفرة واحدة. تمنح الطفرات أيضًا مقاومة متبادلة (G190A و Y188C و L100I، على سبيل المثال) تمنحها عادةً إيترافيرين أو ريليفيرين. قد تمنح الطفرات الأخرى بين فئة مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية. ومع ذلك، لا توجد مقاومة متبادلة بين مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية ومثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية؛ في الواقع، تظهر بعض الفيروسات المقاومة للنوكليوسيدات فرط الحساسية لمثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية (والعكس صحيح).

وكفئة، تميل عوامل مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية إلى الارتباط بدرجات متفاوتة من عدم تحمل الجهاز الهضمي والطفح الجلدي، وقد يكون الأخير خطيرًا في حالات نادرة (على سبيل المثال، متلازمة ستيفنز جونسون). ومن القيود الأخرى على استخدام عوامل مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية كمكون من مكونات العلاج المضاد للفيروسات القهقرية استقلاليتها بواسطة نظام مما يؤدي إلى تفاعلات محتملة لا حصر لها بين الأدوية (انظر الجدولين 3-49 و 4-49). جميع عوامل مثبطات النسخ، CYP450، ويمكن أن تعمل كمحفزات (نيفيرابين) أو كمحفزات ومثبطات مختلطة (إيفافيرينز CYP3A4 العكسي غير النيوكليوزيدية هي ركائز لإيترافيرين). ونظرًا للعدد الكبير من الأدوية غير المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية التي يتم استقلاليتها أيضًا من خلال هذا المسار (انظر الفصل 4)، فيجب توقع تفاعلات الأدوية والبحث عنها؛ وغالبًا ما تكون تعديلات الجرعة مطلوبة وبعض التركيبات موانع

دورافيرين

يمكن تناول دواء بيريدينون دورافيرين مع أو بدون طعام. تبلغ التوافر الحيوي المطلق لدورافيرين 64% مع أقصى قدر من التركيز لمدة ساعتين؛ ويرتبط بالبروتين بنسبة 76% ويبلغ عمر النصف له 15 ساعة

بدلاً من F227 أو V106 يتميز دواء دورافيرين بمسار مقاومة فريد، حيث تحتوي أغلب الطفرات في التجارب السريرية على بدائل الأكثر شيوعاً في هذه الفئة من العوامل. ومع ذلك، أظهرت معظم هذه الطفرات قدرة منخفضة على التكاثر حتى K103N أو E138K، شديدة الحساسية لبعض مثبطات النسخ العكسي للنوكليوتيدات (زيدوفودين F27C الآن. كما أن الطفرات التي تحتوي على بديل (تينوفوفير، لاميفودين).

الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي الصداع والغثيان والإسهال والطفح الجلدي. يرتبط دورافيرين بآثار جانبية أقل على الجهاز العصبي المركزي وتأثيرات سلبية أقل على الدهون مقارنة بإيفافيرينز ودارونافير

مثل ريفامبين، وريفابتين، وإيفافيرينز، وكاربامازيبين، وفينوباريتال، وفينيتوين، ونبنة سانت جون إلى CYP450 3A قد تؤدي محفزات انخفاض تركيزات دورافيرين بشكل كبير، وهي موانع. قد تنخفض مستويات دورافيرين عند تناولها مع إيفافيرينز. يجب زيادة جرعة دورافيرين إذا تم تناولها مع ريفابتين

إيفافيرينز

يتم امتصاص إيفافيرينز بشكل جيد إلى حد ما بعد تناوله عن طريق الفم (45%)؛ ويبلغ عمر النصف للتخلص من جرعة واحدة 52-76 ساعة. ونظراً لزيادة التوافر البيولوجي بعد تناول وجبة غنية بالدهون، يجب تناول إيفافيرينز على معدة فارغة. يتم استقلاب إيفافيرينز إلى مستقلبات هيدروكسيلية غير نشطة؛ ويتم التخلص من الباقي في البراز كدواء غير CYP2B6 و CYP3A4 بشكل أساسي بواسطة متغير. يرتبط إيفافيرينز بشدة بالألبومين (حوالي 99%)، وتتراوح مستويات السائل النخاعي من 03% إلى 12% من مستويات البلازما

تتضمن الآثار الجانبية الرئيسية لدواء إيفافيرينز الجهاز العصبي المركزي. تميل الدوخة والنعاس والأرق والكوابيس والصداع إلى الاختفاء مع استمرار العلاج؛ قد يكون تناول الجرعة على معدة فارغة لتقليل الامتصاص و/أو تناولها قبل النوم مفيداً. لوحظت معدلات أعلى لدى المرضى من أصل أفريقي بسبب تباطؤ عملية التمثيل الغذائي للدواء بسبب العوامل الوراثية. الأعراض النفسية مثل الاكتئاب والهوس والذهان والانتحار أكثر شيوعاً في الأسابيع الأولى بعد بدء العلاج ولكنها قد تستمر. تم الإبلاغ عن طفح جلدي في وقت مبكر من العلاج في ما يصل إلى 28% من المرضى؛ عادة ما يكون الطفح الجلدي خفيفاً إلى متوسط الشدة وعادة ما يختفي على الرغم من الاستمرار. نادراً ما يكون الطفح الجلدي شديداً أو يهدد الحياة. الآثار الجانبية المحتملة الأخرى هي أمراض الكبد المتوسطة والغثيان، والقيء، والإسهال، وبلورات البول، وفرط شحميات الدم. حدثت معدلات عالية من QT، إلى الشديدة، وإطالة فترة التشوهات الجينية، مثل عيوب الأنبوب العصبي، لدى القرود الحوامل المعرضة لدواء إيفافيرينز؛ ومع ذلك، لم يتم ملاحظة هذه السمية في التحليلات التلوية للبشر الذين يتلقون إيفافيرينز

يوصى باستخدام إيفافيرينز كـمكون بديل لنظام العلاج المضاد للفيروسات القهقرية أثناء الحمل (انظر الجدول 4-49)

فإن إيفافيرينز يحفز عملية التمثيل الغذائي الخاصة به ويتفاعل مع عملية التمثيل الغذائي للعديد، CYP3A4 وباعتباره محفزًا ومثبطًا ل، من الأدوية الأخرى (انظر الجدول 3-49). يُمنع تناوله مع دورافيرين، وإلفيتيغرافير/كوبيسيستات، وإلباسفير/جرازوبريفير، وإيترافيرين وإيتراكونازول، وكيتوكونازول، وسوفوسبوفير/فيلباناتاسفير، ونبته سانت جون. قد تنخفض مستويات إيفافيرينز عن طريق تناول، الفينوباربيتال والفينيتوين في نفس الوقت، وترتفع عن طريق تناول دارونافير أو دورافيرين. قد تنخفض مستويات أتاازانافير، وبكتغرافير، وكابوتغرافير، ودارونافير، ودولوتيفغرافير، ودورافيرين، وإلفيتيغرافير، وإيترافيرين، ولوبينافير/ريتونافير، ومارافيروك، والميثادون، وريتيفغرافير، وريفابوتين، وعوامل الستاتين عند تناولها مع إيفافيرينز.

إيترافيرين

تم تصميم إيترافيرين، وهو ثنائي أريل بيريميدين، ليكون فعالاً ضد سلالات فيروس نقص المناعة البشرية التي طورت مقاومة للجيل وعلى الرغم من أن إيترافيرين يتمتع بـ K103N و Y181C الأول من مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية بسبب طفرات مثل بحاجز وراثي أعلى للمقاومة مقارنة بمثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية الأخرى، فإن الطفرات التي يختارها إيترافيرين عادة ما تكون مرتبطة بمقاومة إيفافيرينز.

يجب تناول إيترافيرين مع وجبة الطعام لزيادة التعرض الجهازى، حيث يزداد الامتصاص بنسبة 50% مع الطعام. وهو مرتبط بالبروتين بشكل كبير ويتم استقلابه بشكل أساسي عن طريق الكبد. ويقدر متوسط عمر النصف النهائي بـ 41 ساعة.

الأثار الجانبية الأكثر شيوعاً للإيترافيرين هي الطفح الجلدي والغثيان والإسهال. الطفح الجلدي يكون خفيفاً عادةً ويختفي بعد 1-2 أسابيع دون التوقف عن العلاج. نادراً ما يكون الطفح الجلدي شديداً أو يهدد الحياة. تشمل التشوهات المعملية ارتفاع مستويات الكوليسترول في المصل والدهون الثلاثية والجلوكوز والأمينات الكبدية. ارتفاع مستويات الأمينات أكثر شيوعاً في المرضى المصابين بـ. بعدوى التهاب الكبد الفيروسي ب أو التهاب الكبد الفيروسي ج.

وبالتالي لديه القدرة على حدوث العديد CYP2C9 و CYP2C19 و CYP3A4 إن إيترافيرين هو ركيزة بالإضافة إلى كونه محفزاً ل من التفاعلات الدوائية (انظر الجدول 3-49). بعض التفاعلات يصعب التنبؤ بها. على سبيل المثال، قد يقلل إيترافيرين من تركيزات، إيتراكونازول وكيتوكونازول ولكنه يزيد من تركيزات فوريكونازول. لا ينبغي إعطاء إيترافيرين مع أتاازانافير، كاربامازيبين، فينيتوين، فينوباربيتال، كلوبيدوغريل، إيفافيرينز، إلفيتيغرافير/كوبيسيستات، ريفامبين، ريفابنتين، نبته سانت جون، مثبطات البروتياز غير المعززة والعديد من العوامل المضادة لالتهاب الكبد سي. تنخفض مستويات إيترافيرين مع دارونافير أو إيفافيرينز في نفس الوقت. ينبغي تجنب الإعطاء المتزامن مع كلاريثروميسين، أو أدوية الستاتين، أو العامل المضاد للملاريا أرتيميثير/لوميفانترين، إن أمكن.

ريليفيرين

يجب تناول ريليفيرين، وهو ثنائي أريل بيريميدين، مع وجبة (يفضل أن تكون عالية الدهون أو <400 كيلو كالوري). تعتمد التوافر البيولوجي عن طريق الفم على بيئة معدية حمضية لامتناس مثالي؛ وبالتالي، يجب فصل مضادات الحموضة ومضادات مستقبلات

الهيستامين 2 في الوقت المناسب ويُمنع استخدام مثبطات مضخة البروتون. يرتبط الدواء بشدة بالبروتين، ويبلغ عمر النصف النهائي للإفراز 50 ساعة. يتوفر ريلبيفيرين أيضًا في تركيبة قابلة للحقن يجب استخدامها مع كابوتيفيرين.

يوصى باستخدام الريلبيفيرين كمكون بديل لنظام العلاج المضاد للفيروسات القهقرية أثناء الحمل (انظر الجدول 4-49)

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا المرتبطة بعلاج الريلبيفيرين هي الطفح الجلدي والاكنتاب والصداع والأرق وزيادة إنزيمات أمينوترانسفيراز في المصل. كما تم الإبلاغ عن زيادة نسبة الكوليسترول في المصل ومتلازمة إعادة توزيع الدهون. الآثار الجانبية العصبية والنفسية أقل فيجب تجنب الإغطاء مع العوامل التي قد، QT، شيوعًا من تلك المرتبطة بإيفابرينز. نظرًا لأن الجرعات العالية مرتبطة بإطالة فترة الطويلة. يؤدي تثبيط إفراز الكرياتينين الأنبوبي الكلوي إلى ارتفاع قابل QT أو في المرضى الذين يعانون من متلازمة QT تطيل فترة للعكس في الكرياتينين في المصل، لكن معدل الترشيح الكبيبي لا يتأثر.

قد تؤثر على تصفية CYP3A4 وبالتالي فإن الأدوية التي تحفز أو تثبط، CYP3A4 يتم استقلاب الريلبيفيرين بشكل أساسي بواسطة الريلبيفيرين (انظر الجدول 3-49). يُمنع تناول ريفامبين أو ريفابوتين معًا.

PROTEASE INHIBITORS (PIs)

إلى بروتينات متعددة، والتي gag و gagpol خلال المراحل اللاحقة من دورة نمو فيروس نقص المناعة البشرية، تُترجم منتجات جينات تصبح جزيئات متبرعمة غير ناضجة. إن بروتياز فيروس نقص المناعة البشرية مسؤول عن انقسام هذه الجزيئات الأولية لإنتاج البروتينات معالجة (PIs) بعد الترجمة، تمنع مثبطات البروتياز GagPol البنوية النهائية لنواة الفيروس الناضج. من خلال منع انقسام بروتين البروتينات الفيروسية إلى تكوينات وظيفية، مما يؤدي إلى إنتاج جزيئات فيروسية غير ناضجة وغير معدية (انظر الشكل 3-49). على عكس مثبطات النسخ العكسي، لا تحتاج مثبطات البروتياز إلى تنشيط داخل الخلايا.

يتم إعطاء مثبطات البروتياز عادة مع عامل معزز، إما كوببسيستات أو ريتونافير بجرعة منخفضة (100-200 مجم). تعمل هذه الميكروسومي الكبدي. وعلى النقيض من ريتونافير، لا CYP3A4 العوامل على زيادة تركيز مثبطات البروتياز عن طريق تثبيط إنزيم. يمتلك كوببسيستات أي نشاط مضاد للفيروسات.

تحقق مثبطات البروتياز المعززة دوائيًا تركيزات عالية في المصل وتتمتع بحاجز وراثي مرتفع للمقاومة؛ لذلك، يتطلب انخفاض حساسية الدواء عمومًا تراكم طفرات متعددة وهو أمر غير شائع.

كفئة، ترتبط مثبطات البروتياز بعدم تحمل الجهاز الهضمي، والذي قد يكون مقيّدًا للجرعة، واعتلال الشحم، والذي يشمل كلاً من الاضطرابات الأيضية (فرط سكر الدم، وفرط شحميات الدم، ومقاومة الأنسولين) والاضطرابات الشكلية (اعتلال الشحم، وترسب الدهون). وقد لوحظت متلازمة إعادة توزيع الدهون في الجسم والتي تؤدي إلى السمنة المركزية، وتضخم الدهون في منطقة الظهر والعنق (سنام الجاموس)، والهزال المحيطي والوجهي، وتضخم الثدي، والمظهر الكوشينجي، وهو أقل شيوعًا مع أتازانافير. قد يجب النظر في رسم القلب الأساسي QT و PR ترتبط مثبطات البروتياز باضطرابات التوصيل القلبي، بما في ذلك إطالة فترة

ارتبطت أباكافير ولوبينافير/ريتونافير بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب QT أو PR وتجنب العوامل الأخرى التي تسبب إطالة فترة والأوعية الدموية في بعض الدراسات، ولكن ليس كلها. تم الإبلاغ عن التهاب الكبد الناجم عن الدواء والسمية الكبدية الشديدة النادرة بدرجات متفاوتة مع جميع مثبطات البروترومين؛ إن معدل حدوث الأحداث الكبدية أعلى مع تيرانافير/ريتونافير مقارنة بغيره من مثبطات مضخة البروتون. وقد يحدث فرط بيليرومين الدم غير المقترن مع أتازانافير. وما إذا كانت مثبطات مضخة البروتون مرتبطة بفقدان العظام وهشاشة العظام بعد الاستخدام لفترة طويلة قيد التحقيق. وقد ارتبطت مثبطات مضخة البروتون بزيادة النزيف التلقائي لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا أ أو ب؛ كما تم الإبلاغ عن زيادة خطر النزيف داخل الجمجمة لدى المرضى الذين يتلقون تيرانافير/ريتونافير. دارونافير هو سلفوناميد؛ ويجب توخي الحذر عند المرضى الذين لديهم تاريخ من حساسية السلفا

كما أن بعض مثبطات CYP3A4 إن جميع مثبطات البروتياز المضادة للفيروسات القهقرية يتم استقلالها على نطاق واسع بواسطة ونتيجة لذلك، هناك إمكانية هائلة لتفاعلات الدواء مع عوامل CYP البروتياز، مثل ريتونافير، تعمل أيضًا على تحفيز أشكال معينة من مضادة للفيروسات القهقرية الأخرى والأدوية المستخدمة بشكل شائع (انظر الجدول 49-3 والقسم الخاص بعوامل مكافحة فيروس التهاب الكبد الوبائي سي لوصف تفاعلات الدواء مع مثبطات البروتياز). ومن الجدير بالذكر أن خصائص ريتونافير تُستخدم لتحقيق ميزة سريرية من خلال "تعزيز" مستويات عوامل مثبطات البروتياز CYP3A4 وكوبيسيستات المثبطة القوية ل الأخرى عند إعطائها معًا، وبالتالي تعمل كمعزز للدوائية الحركية بدلاً من عامل مضاد للفيروسات القهقرية. ويؤدي التعزيز إلى زيادة التعرض للدواء، وبالتالي إطالة عمر النصف للدواء والسماح بانخفاض وتيرة حدوثه؛ بالإضافة إلى ذلك، يتم رفع الحاجز الجيني للمقاومة

لم يعد يتم إعطاء العديد من مثبطات البروتياز القديمة أو نادرًا ما يتم استخدامها بسبب ضعف فعاليتها و/أو سميتها. وتشمل هذه العوامل إندينافير، وفوسامبرينافير، ونلفينافير، وساكوينافير، وتيرانافير. لذلك، تم حذفها من هذا الفصل

أتازانافير

أتازانافير هو أزابيتيد مثبط للبروتونات ذو ملف حركي دوائي يسمح بتناول جرعة واحدة يوميًا. يتطلب أتازانافير وسطًا حمضيًا للامتصاص وله قابلية للذوبان في الماء تعتمد على الرقم الهيدروجيني؛ لذلك، يجب تناوله مع الوجبات. يوصى بفصل الابتلاع عن عوامل تقليل الحموضة ويُمنع استخدام مثبطات مضخة البروتون المتزامنة. أتازانافير قادر على اختراق كل من السائل النخاعي والسائل المنوي. يبلغ عمر النصف في البلازما 7-8 ساعات، ويزداد إلى 9-18 ساعة عند تناوله مع عامل معزز. الطريق الأساسي للإزالة هو الصفراء؛ لا ينبغي إعطاء أتازانافير للمرضى الذين يعانون من قصور كبدي حاد

يعد الأتازانافير المعزز (أي الأتازانافير بالإضافة إلى ريتونافير أو كوبيسيستات) أحد عوامل مثبطات البروترومين الموصى باستخدامها لدى النساء الحوامل (انظر الجدول 49-4)

يتمتع أتازانافير بتحمل أفضل من مثبطات الأنسولين الأخرى ولا يرتبط بمقاومة الأنسولين أو زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا لدى المرضى الذين يتلقون أتازانافير هي الإسهال والغثيان؛ وقد يحدث أيضًا القيء وآلام البطن والصداع والاعتلال العصبي المحيطي. الطفح الجلدي، الذي تم الإبلاغ عنه في حوالي 20٪ من المرضى، يكون خفيفًا بشكل

عام؛ ومع ذلك، تم الإبلاغ عن طفح جلدي شديد ومتلازمة ستيفنز جونسون. قد يحدث فرط بيليرومين الدم غير المباشر مع اليرقان؛ وهذا قابل للعكس عند إيقاف أتازانافير. لوحظ UGT1A1 الواضح في حوالي 10٪ من المرضى، بسبب تثبيط إنزيم الجلوكورونيد ارتفاع في إنزيمات أمينوترانسفيراز المصل بشكل منفصل، عادةً في المرضى الذين يعانون من عدوى مشتركة أساسية بفيروس التهاب كما تم الإبلاغ عن حصوات الكلى، وخلل في الأنابيب القريبة، والتهاب الكلية الخلالي، وحصوات C. أو فيروس التهاب الكبد B الكبد وانخفاض كثافة المعادن في العظام. يحتوي المسحوق الفموي على الفينيل ألانين، والذي قد يكون ضارًا، PR المرارة، وإطالة فترة للمرضى الذين يعانون من بيلة الفينيل كيتون.

فإن احتمالية حدوث تفاعلات دوائية مع الأتازانافير كبيرة (انظر الجدول 3-49)، UGT1A1 و CYP2C9 و CYP3A4 باعتباره مثبِّطًا لـ

قد يؤدي تناول لوبينافير مع عقار أتازانافير إلى زيادة مستويات أتازانافير في المصل بدرجة كبيرة سريريًا، في حين قد يؤدي تناوله مع إيفافيرينز أو إلفيتغرافير أو إيترافيرين أو تينوفوفير إلى خفض مستويات أتازانافير. ونظرًا لانخفاض مستويات أتازانافير، لا ينبغي تناول أتازانافير غير المعزز مع سيسابريد أو إرغوتامين أو إيترافيرين أو مثبطات مضخة البروتون. بالإضافة إلى ذلك، قد يؤدي تناول أتازانافير مثل إيرينوتيكان، إلى زيادة مستوياته. قد تنخفض مستويات أتوفاكوبين ولوبينافير وفوريكونازول، UGT1A1 مع أدوية أخرى مثبطة ل مع تناوله مع عقار أتازانافير، وقد تزيد مستويات بيكتيغرافير وإترافيرين ومارافيروك ورانولازين ورتيغرافير

دارونافير

يجب تناول دارونافير مع ريتونافير أو كوبيسيستات. يجب تناول دارونافير مع الوجبات لتحسين التوافر البيولوجي، حيث يزداد الامتصاص بنسبة 40% تقريبًا مع الطعام. يرتبط بشدة بالبروتين ويتم استقلابه في المقام الأول عن طريق الكبد. يبلغ عمر النصف للإزالة حوالي 15 ساعة. قد تختلف الجرعة وفقًا للطفرات المقاومة للأدوية الموجودة

يعد الدارونافير المعزز أحد عوامل مثبطات البروجسترون الموصى باستخدامه أثناء الحمل (انظر الجدول 4-49)

دارونافير هو أحد أكثر عوامل مثبطات البروتياز تحملاً. تشمل الآثار الجانبية الإسهال والغثيان والصداع وزيادة مستويات الأميليز، والأمينات الناقلة للكبد. يحدث الطفح الجلدي في 2-7% من المرضى وقد يكون شديدًا في بعض الأحيان. تم الإبلاغ عن سمية الكبد بما في ذلك التهاب الكبد الشديد، بحيث يجب مراقبة اختبارات وظائف الكبد؛ قد يكون الخطر أعلى للأشخاص المصابين بفيروس التهاب الكبد ب أو فيروس التهاب الكبد سي أو أمراض الكبد المزمنة الأخرى. يحتوي دارونافير على مجموعة سلفوناميد وقد يسبب تفاعل فرط الحساسية، وخاصة في المرضى الذين يعانون من حساسية السلفا

واستقلابه بواسطة هذا النظام، مما يؤدي إلى العديد من التفاعلات الدوائية المحتملة CYP3A يعمل دارونافير على تثبيط نظام إنزيم CYP3A وCYP2D6 (انظر الجدول 3-49). بالإضافة إلى ذلك، فإن تناول عقار ريتونافير و/أو كوبيسيستات معًا يعد مثبطًا قويًا لإنزيمي مما يؤدي إلى المزيد من التفاعلات الدوائية. قد ترتفع مستويات دارونافير عند تناوله مع تينوفوفير معًا وقد تنخفض عند تناوله مع إيفافيرينز أو لوبينافير/ريتونافير معًا. قد ترتفع مستويات كلايثرومييسين وكولشييسين وسيكلوفوسفاميد وديجوكسين عند تناوله مع دارونافير، وقد تنخفض مستويات باروكستين وسيرترالين

لوبينافير

يتوفر لوبينافير فقط بالاشتراك مع جرعة منخفضة من ريتونافير كـ "معزز" دوائي من خلال تثبيط عملية التمثيل الغذائي التي يتوسطها. مما يؤدي إلى زيادة التعرض وتقليل عبء الحبوب، CYP3A

، CYP3A يرتبط لوبينافير بدرجة عالية بالبروتين (98-99%)، ويبلغ نصف عمره 5-6 ساعات. ويتم استقلابه على نطاق واسع بواسطة والذي يتم تثبيطه بواسطة ريتونافير وكوبيسيستات

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا للوبينايفير هي الإسهال والغثيان والقيء وزيادة نسبة الدهون في المصل وزيادة إنزيمات أمينوترانسفيراز قد يحدث إطالة في فترة (C) أو فيروس التهاب الكبد B أكثر شيوعًا في المرضى المصابين بعدوى مشتركة لفيروس التهاب الكبد (المصل في بعض الدراسات ولكن ليس في دراسات أخرى، ارتبط لوبينايفير/ريتونايفير بارتفاع خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب QT. و/أو PR نادرًا ما تم الإبلاغ عن التهاب البنكرياس. قد يرتبط لوبينايفير المعزز بشكل أكثر شيوعًا بالآثار الجانبية المعوية مقارنة بمضادات البروستات الأخرى. ارتبط لوبينايفير/ريتونايفير بزيادة خطر الولادة المبكرة وبالتالي لا ينصح به كمكون للعلاج المضاد للفيروسات القهقرية للنساء الحوامل.

التفاعلات الدوائية المحتملة واسعة النطاق (انظر الجدول 49-3). قد يزيد لوبينايفير من تركيز أتازانافير في المصل وقد يؤدي أيضًا إلى عند تناوله معاً. وعلى العكس من ذلك، قد يقلل أتازانافير من تركيز لوبينايفير في المصل. قد تنخفض مستويات لوبينايفير PR إطالة فترة أيضًا عند تناول إيفافيرينز أو إيترايفيرين في نفس الوقت وتزداد عند تناوله مع دارونافير. قد تنخفض مستويات لاموتريجين والميثادون عند تناولهما معاً، وقد تزداد مستويات بوسنتان. يُمنع استخدام دارونافير في نفس الوقت. نظرًا لأن المحلول الفموي للوبينايفير/ريتونايفير يحتوي على الكحول، فإن تناول ديسفلرام وميترونيدازول في نفس الوقت يُمنع. يحتوي المحلول الفموي أيضًا على بروبيلين جليكول، مما يمنع تناول أدوية أخرى تحتوي على بروبيلين جليكول في نفس الوقت.

ريتونايفير

يتمتع عقار ريتونايفير بتوافر حيوي مرتفع (حوالي 75%) يزداد مع تناول الطعام. وهو مرتبط بالبروتين بنسبة 98% وله عمر نصف في ؛ ويتم CYP2D6 و CYP3A المصل يتراوح بين 3 إلى 5 ساعات. يحدث استقلاب المستقلب النشط من خلال الأشكال المتماثلة ل الإخراج بشكل أساسي في البراز.

تشمل الآثار الجانبية لتناول جرعة كاملة من ريتونايفير الوهن واضطرابات الجهاز الهضمي والتهاب الكبد؛ ويتم تقليل هذه الآثار بشكل كبير مع الجرعات المنخفضة تستخدم لتعزيز التأثير. يؤدي زيادة الجرعة على مدار أسبوع إلى أسبوعين إلى تقليل هذه الآثار الجانبية (مجم مرتين يوميًا 100-200) تشمل الآثار الجانبية المحتملة الأخرى تغير التذوق، والتنميل (حول الفم أو المحيط)، وارتفاع مستويات أمينوترانسفيراز والدهون في المصل، والصداع، وارتفاع مستويات كيناز الكرياتين في المصل، والتهاب البنكرياس. يؤدي تثبيط إفراز الكرياتينين في الأنابيب الكلوية إلى ارتفاع قابل للعكس في الكرياتينين في المصل، ولكن معدل الترشيح الكبيبي لا يتأثر.

وهي سمة تم استخدامها بشكل كبير مع أي من عوامل مثبطات البروتياز الأخرى، CYP3A4 يعد عقار ريتونايفير مثبطًا قويًا لإنزيم للسماح بجرعات أقل أو أقل تكرارًا (أو كليهما) مع تحمل أكبر بالإضافة إلى إمكانية تحقيق فعالية أكبر ضد الفيروسات المقاومة. يجب مراقبة المستويات العلاجية للديجوكسين والثيوفيلين عند تناولهما مع عقار ريتونايفير.

كوبيسيستات

يعمل كوبيسيستات كمعزز للحركية الدوائية (أي معزز) عند تناوله مع أتازانافير أو دارونافير، مما يؤدي إلى زيادة التعرض الجهازي لهذه العوامل. الجرعة هي 150 مجم مرة واحدة يوميًا. وهو مرتبط بشدة بالبروتين، مع عمر نصف نهائي يتراوح بين 3 إلى 4 ساعات. وعلى عكس ريتونافير، لا يمتلك نشاطًا مضادًا للفيروسات.

تشمل الآثار الجانبية المحتملة زيادة مستويات كيناز الكرياتين في المصل، والطفح الجلدي، وفرط شحميات الدم. يُمنع استخدام وبالتالي قد يؤدي إلى تفاعلات دوائية خاصة به CYP34A الدواء بالتزامن مع العوامل السامة للكلى. يُعد كوبيسيستات مثبطًا قويًا لـ ومع ذلك، كما هو الحال مع جرعة منخفضة من ريتونافير، فإن هذه الخاصية مهمة في زيادة تركيزات مصل الأتازانافير أو دارونافير المتناولة معًا.

INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITORS (INSTIs)

ترتبط هذه الفئة من العوامل بالإنزيم الفيروسي الأساسي لتكاثر فيروس نقص المناعة البشرية من النوع الأول وفيروس نقص المناعة البشرية من النوع الثاني. وبذلك، تعمل هذه العوامل على تثبيط نقل الخيوط، وهي الخطوة الثالثة والأخيرة من عملية تكامل الفيروس المروج، وبالتالي إنهاء عملية تكامل الحمض النووي لفيروس نقص المناعة البشرية المنقول عكسيًا في كروموسومات الخلايا المضيفة (انظر الشكل 49-3). وكفئة، تميل هذه العوامل إلى تحملها بشكل جيد، مع الصداع والآثار الجانبية للجهاز الهضمي التي تعد أكثر الآثار الجانبية المبلغ عنها شيوعًا.

إنها خيار جيد للمرضى الذين يعانون من مرض الشريان التاجي أو ملفات الدهون غير الطبيعية، حيث أن الآثار الضارة في هذه الفئات نادرة. الأنظمة التي تحتوي على دولوتيفرافير أو بيكتيفرافير لها حاجز وراثي أعلى للمقاومة وعبء حبوب أقل من الجيل الأول مما يجعلها خيارات متكررة كجزء من الأنظمة العلاجية الأولية. ومع ذلك، فإن استخدامها في الأنظمة العلاجية المضادة، INSTIs، للفيروسات القهقرية المركبة (على سبيل المثال، بيكتيفرافير مع تينوفوفير ألافيناميد وإمتريسيتابين) أو مع كوبيسيستات (أي إلفيتيفرافير) يعني أنه يجب النظر في الأحداث الضارة الإضافية و/أو التفاعلات الدوائية. تشمل الأحداث الشديدة النادرة تفاعلات فرط الحساسية الجهازية وانهلال الريبيدات.

بيكتيفرافير

يتوفر هذا الدواء على شكل أقراص مركبة مع تينوفوفير ألافيناميد وإمتريسيتابين، يتم تناولها كحبة واحدة مرة واحدة يوميًا. قد تتداخل الكاتيونات المتعددة (مثل مضادات الحموضة) مع الامتصاص المعوي لعقار بيكتيفرافير، وبالتالي يجب فصلها بساعتين على الأقل عن تناول عقار بيكتيفرافير.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي الغثيان والإسهال والصداع. يحمل عقار بيكتيفرافير حاجزًا وراثيًا عاليًا ضد المقاومة.

وبالتالي فهو عرضة للعديد من التفاعلات الدوائية المحتملة (انظر الجدول UGT1A1 و CYP3A4 يعتبر عقار بيكتيفرافير ركيزة لكل من، ومن بين الأدوية التي قد تقلل مستويات بيكتيفرافير في البلازما إيفافيرينز، وريفامبين، وريفابنتين، وكاربامازيبين، وفينيتوين. (3-49)

وفينوباريبتال، ونبته سانت جون. وقد يزيد أتا زانافير مستويات بيكتيغرافير في البلازما بشكل كبير. كما يثبط بيكتيغرافير أيضًا الناقل وقد يزيد من مستويات الأدوية التي تعد (MATE1) وناقل الطرد المتعدد للأدوية والسموم 1 (OCT2) الكلوي العضوي للكاثيون 2. ركائز لهذه الناقلات، مثل الميتفورمين

كابوتيغرافير

. كابوتيغرافير هو مثبط إنزيم

يرتبط الكابوتيغرافير ارتباطًا شديدًا بالبروتين. كما تقل قدرة مضادات الحموضة على امتصاص الكابوتيغرافير عن طريق الفم. ويبلغ عمر النصف النهائي للدواء عن طريق الفم 41 ساعة، والدواء عن طريق الحقن 56-115 أسبوعًا. وقد تظل تركيزات الكابوتيغرافير والريليفيرين المتبقية في الدورة الدموية الجهازية للمرضى لفترات طويلة (تصل إلى 12 شهرًا أو أكثر)؛ ومع ذلك، فإن الأهمية السريرية لهذا الأمر غير واضحة.

، الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي تفاعلات موضع الحقن، والحمى، والتعب، والصداع، وآلام الجهاز العضلي الهيكلي، والغثيان واضطرابات النوم، والدوار، والطفح الجلدي. قد تؤدي تفاعلات فرط الحساسية وتفاعلات ما بعد الحقن إلى التوقف عن العلاج. كما تم الإبلاغ عن حدوث سمية كبدية وقد تزداد لدى المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد الكامنة. قد تحدث اضطرابات اكتئابية، بما في ذلك الانتحار. قد يسبب الريليفيرين إطالة فترة

في حين يتم استقلاب الريليفيرين، UGT1A9 مع بعض المساهمة من UGT1A1 يتم استقلاب الكابوتيغرافير بشكل أساسي بواسطة إلى تقليل تركيزات البلازما لمكونات الكابوتيغرافير وهي موانع، بما في ذلك UGT1A1 قد تؤدي الأدوية التي تحفز CYP3A4 بواسطة الكارامازيبين والفينوباريبتال والفينيتوين والريفابوتين والريفامبين والريفانبتين والديكساميثازون ونبته سانت جون. قد يؤدي الإغناء المتزامن مع لوبينافير إلى زيادة مستويات الكابوتيغرافير، في حين قد يؤدي الإيفافيرينز المتزامن إلى خفض مستوياته

دولوتيغرافير

يعتمد تواتر تناول جرعة دولوتيغرافير على وجود أو غياب طفرات المقاومة المرتبطة بمشبطات الإنزيم والاستخدام المتزامن لإيفافيرينز أو ريفامبين (انظر الجدول 3-49). يجب تناول دولوتيغرافير قبل ساعتين أو بعد 6 ساعات من تناول مضادات الحموضة أو المليينات المحتوية على الكاثيون أو السكرالفات أو مكملات الحديد الفموية أو مكملات الكالسيوم الفموية أو الأدوية العازلة. تحدث تركيزات البلازما القصوى في غضون 2-3 ساعات من الابتلاع. يرتبط دولوتيغرافير بشدة بالبروتين (99٪). يبلغ عمر النصف النهائي حوالي 14 ساعة. قد تنخفض مستويات المصل لدى المرضى الذين يعانون من قصور كلوي حاد

الآثار الجانبية لدواء دولوتيغرافير نادرة ولكنها قد تشمل الأرق والصداع وزيادة مستويات إنزيم ناقلة الأمين في المصل ونادرًا الطفح الجلدي. وقد تم الإبلاغ عن حدوث تفاعل فرط الحساسية، بما في ذلك الطفح الجلدي والأعراض الجهازية؛ ويجب التوقف عن تناول الدواء على الفور إذا حدث ذلك وعدم البدء في تناوله مرة أخرى. يزيد دواء دولوتيغرافير من نسبة الكرياتينين في المصل عن طريق

تثبيط إفراز الكرياتينين في الأنابيب، ولكن ليس له تأثير على معدل الترشيح الكبيبي الفعلي. قد يرتبط دواء دولوتيغرافير بآثار جانبية أكثر . على الجهاز العصبي المركزي (مثل الأرق والدوار) من غيره من مثبطات إنزيم

. يعد دواء دولوتيغرافير أحد الأدوية الموصى بها لعلاج النساء الحوامل المصابات بفيروس نقص المناعة البشرية (انظر الجدول 494) .بالإضافة إلى ذلك، يتم استخدامه للوقاية غير المهنية بعد التعرض للفيروس

فقد تتأثر تركيزات، CYP3A مع بعض المساهمة من UGT1A1 نظرًا لأن عقار دولوتيغرافير يتم استقلابه في المقام الأول عن طريق البلازما عند تناوله مع الأدوية التي تمنع أو تحفز هذه المسارات (انظر الجدول 3-49). قد تنخفض مستويات عقار دولوتيغرافير عند تناوله مع إيفافيرينز أو إيترافيرين أو ريفامبين أو ريفابنتين، مما يستلزم في بعض الحالات زيادة جرعات عقار دولوتيغرافير أو تعزيرها أو كليهما. يجب تجنب تناوله مع الفينيتوين والفينوباربيتال والكاربامازيبين ونبته سانت جون. يثبط عقار دولوتيغرافير ناقل الكاتيون مثل الدوفيتيليد والميتفورمين OCT2 وبالتالي زيادة تركيزات البلازما للأدوية التي يتم التخلص منها عبر، OCT2 العضوي الكلوي

إلفيتغرافير

.يتوفر إلفيتغرافير فقط في تركيبة بجرعة ثابتة مع إمتريسيتابين وكوبيسيستات وإما تينوفوفير ألافيناميد أو تينوفوفير ديسوبروكسيل يجب تناول إلفيتغرافير مع الطعام، ويجب تناوله قبل ساعتين أو بعد 6 ساعات من تناول مضادات الحموضة أو المليينات التي تحتوي على كاتيون، أو السكرالفات، أو مكملات الحديد عن طريق الفم، أو مكملات الكالسيوم عن طريق الفم، أو الأدوية المخزنة. تصل مستويات الذروة في غضون 4 ساعات من الابتلاع؛ يرتبط إلفيتغرافير بشدة بالبروتين (<98%). يثبط كوبيسيستات إفراز الكرياتينين في الأنابيب الكلوية؛ لذلك، يجب تعديل التركيبات ذات الجرعات الثابتة من أجل وظائف الكلى. يُمنع استخدامه في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي أو كبدي حاد

يبدو أن هناك آثارًا جانبية قليلة مرتبطة بالفييتغرافير، ولكنها قد تشمل الغثيان والإسهال والطفح الجلدي وارتفاع مستويات .أمينوترانسفيراز في المصل

قد تؤثر على CYP3A لذا فإن الأدوية التي تحفز أو تثبط عمل، CYP3A يتم استقلاب إلفيتغرافير في المقام الأول بواسطة إنزيمات بقوة. قد تنخفض مستويات CYP3A مستوياته في المصل (انظر الجدول 3-49). بالإضافة إلى ذلك، يعمل كوبيسيستات على تثبيط إلفيتغرافير عند تناول إيفافيرينز أو ريفامبين أو ريفابنتين أو كاربامازيبين أو فينيتوين أو نبته سانت جون في نفس الوقت وقد تزيد عند تناولها مع أتازانافير أو دارونافير أو لوبينافير/ريتونافير. يُمنع استخدام أدوية مضادة للفطريات من مجموعة الأزول في نفس الوقت بسبب زيادة محتملة في مستويات إلفيتغرافير؛ قد تزيد أيضًا مستويات ريفابنتين عند تناول إلفيتغرافير في نفس الوقت. يحفز، وقد يخفض تركيزات ركائز هذا الإنزيم. مع تركيبة الجرعة الثابتة، يُمنع استخدام ألفوزوسين، وأتازانافير CYP2D9 إلفيتغرافير أيضًا، وسيسابريد، ودارونافير، وإيفافيرينز، وإيترافيرين، وليديباسفير، ولوبينافير/ريتونافير، وميثيل بريدنيزولون، وميدازولام، وبيموزيد . وبريدنيزولون، وريفامبين، وريفابوتين في نفس الوقت. ونظرًا لأن إلفيتغرافير يتمتع بحاجز مقاومة أقل من مثبطات إنزيم

تؤدي الجرعات القياسية من إيفيتغرافير وكوبيسيستات خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل إلى تعرض أقل بكثير، مما قد يزيد من خطر الفشل الفيروسي وانتقال العدوى من الأم إلى الطفل؛ لذلك، لا ينصح باستخدامه لدى النساء الحوامل.

رالتيجرافير

يمكن تناول رالتيجرافير بغض النظر عن الوجبات. يبلغ عمر النصف النهائي للدواء حوالي 9 ساعات. ونظرًا لأن رالتيجرافير يتمتع بحاجز أقل للمقاومة مقارنة بمضادات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين الأحدث مثل دولوتيجرافير وبكتغرافير، فإنه لا يُنصح به كثيرًا في نظام العلاج الأولي.

يعد رالتيجرافير أحد العوامل الموصى بها كعلاج للنساء الحوامل المصابات بعدوى فيروس نقص المناعة البشرية (انظر الجدول 4-49)

الأثار الجانبية لعقار رالتيجرافير نادرة ولكنها تشمل الغثيان والصداع والتعب والدوار وآلام العضلات وزيادة مستويات إنزيم أمينوترانسفيراز والأميليز في المصل وكيناز الكرياتين في المصل. قد يعزز عقار رالتيجرافير التأثير العضلي (انحلال الريبيدات) لعقار زيدوفودين. وقد تم الإبلاغ عن حدوث تفاعلات جلدية شديدة قد تهدد الحياة ومميتة، بما في ذلك متلازمة ستيفنز جونسون وتفاعلات فرط الحساسية وانحلال البشرة السام.

CYP450 قد ترتفع مستويات رالتيجرافير عند تناولها مع أتازانافير وتخفض عند تناولها مع إيترافيرين. لا يتفاعل رالتيجرافير مع نظام UGT1A1 لذلك، قد يتطلب الاستخدام المتزامن لمحفزات أو مثبطات UGT1A1 ولكنه يستقلب عن طريق الجلوكورونيد، وخاصة مثل ريفامبين وريفابنتين تعديل جرعة رالتيجرافير. تحتوي الأقراص القابلة للمضغ على فينيل ألانين، والذي قد يكون ضارًا للمرضى الذين يعانون من بيلة الفينيل كيتون.

FUSION INHIBITORS

إن عملية دخول فيروس نقص المناعة البشرية من النوع 1 إلى الخلايا المضيفة معقدة؛ حيث تقدم كل خطوة هدفًا محتملاً للتثبيط (gp120 و gp41 المكون من) gp160 يستلزم ارتباط الفيروس بالخلية المضيفة ارتباط معقد جليكوبروتين الغلاف الفيروسي تمكن من الوصول إلى مستقبلات الكيموكين gp120 ويؤدي هذا الارتباط إلى حدوث تغييرات تكوينية في CD4 بمستقبله الخلوي مما يسمح بالتعرض لـ gp120، ويؤدي ارتباط مستقبل الكيموكين إلى حدوث المزيد من التغييرات التكوينية في CXCR4 أو CCR5. ويؤدي إلى اندماج الغلاف الفيروسي مع غشاء الخلية المضيفة ودخول النواة الفيروسية لاحقًا إلى السيتوبلازم الخلوي gp41.

إنفوفيرتايد

إن إنفوفيرتايد عبارة عن مثبط اندماج ببتيد 36 حمض أميني صناعي يمنع دخول فيروس نقص المناعة البشرية إلى الخلية (انظر الشكل من جليكوبروتين الغلاف الفيروسي، مما يمنع التغييرات التكوينية المطلوبة لاندماج gp41 يرتبط إنفوفيرتايد بالوحدة الفرعية (3-49) الأغشية الفيروسية والخلوية).

يتم إعطاء إنفوفيرتيد عن طريق الحقن تحت الجلد مرتين يوميًا. ويبدو أن عملية التمثيل الغذائي تتم عن طريق التحلل البروتيني دون يرتبط الدواء بنسبة 92% بالبروتين، ويبلغ عمر النصف للإزالة 38 ساعة. ويبلغ متوسط الوقت اللازم للوصول CYP450. تدخل نظام إلى ذروة تركيز البلازما 8 ساعات. ولا يخترق الدواء السائل النخاعي.

؛ ويتم التحقيق في تواتر حدوث هذه الطفرات وأهميتها. ومع ذلك gp41 يمكن أن تنشأ مقاومة الإنفوفيرتيد نتيجة طفرات في جين. يفتقر الإنفوفيرتيد إلى المقاومة المتبادلة مع فئات الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية الأخرى المعتمدة حاليًا

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي تفاعلات موضع الحقن الموضعية، والتي تتكون من عقيدات حمراء مؤلمة. وعلى الرغم من تكرار حدوثها، إلا أنها تكون خفيفة إلى معتدلة الشدة ونادرًا ما تؤدي إلى التوقف عن العلاج. تشمل الآثار الجانبية المحتملة الأخرى الأرق والصداع والدوار والغثيان. قد تحدث تفاعلات فرط الحساسية نادرًا، وتكون متفاوتة الشدة، وقد تتكرر عند إعادة تناول الدواء. تعد كثرة الحمضات هي الشذوذ المخبري الأساسي الذي يُرى مع إعطاء إنفوفيرتيد. في دراسات المرحلة 3، لوحظت الالتهاب الرئوي الجرثومي بمعدل أعلى لدى المرضى الذين تلقوا إنفوفيرتيد مقارنة بأولئك الذين لم يتلقوا إنفوفيرتيد.

لم يتم تحديد أي تفاعلات دوائية من شأنها أن تتطلب تغيير جرعة الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية أو الأدوية الأخرى المصاحبة

CCR5 CO-RECEPTOR ANTAGONISTS

مارافيروك

بالاشتراك مع عوامل مضادة للفيروسات القهقرية الأخرى في المرضى البالغين المصابين Maraviroc تمت الموافقة على استخدام وهو، CCR5، بشكل خاص وانتقائي بروتين المضيف Maraviroc يرتبط CCR5tropic HIV1 فقط بفيروس نقص المناعة البشرية فعال ضد فيروس maraviroc نظرًا لأن CD4+ أحد مستقبلي الكيموكين اللازمين لدخول فيروس نقص المناعة البشرية إلى خلايا CXCR4 حصريًا، وليس ضد سلالات فيروس نقص المناعة البشرية ذات التوجه CCR5 نقص المناعة البشرية الذي يستخدم مستقبل maraviroc. أو التوجه المزدوج أو المختلط، فيجب تحديد توجه المستقبلات المشتركة من خلال اختبار محدد قبل بدء استخدام، من المرجح أن يكون لدى نسب كبيرة من المرضى، وخاصة أولئك الذين يعانون من عدوى فيروس نقص المناعة البشرية المتقدمة. حصريًا CCR5 فيروس لا يستهدف

إن امتصاص عقار مارافيروك سريع ولكنه متغير، حيث يستغرق وقت الامتصاص الأقصى عادة من 1 إلى 4 ساعات بعد تناول العقار. ويتم إفراز معظم العقار (≤75%) في البراز، في حين يتم إفراز حوالي 20% في البول. ويبلغ عمر النصف للإطراح من 14 إلى 18 ساعة. (انظر الجدول 3-49) CYP3A وتختلف الجرعة الموصى بها من عقار مارافيروك وفقًا للاستخدام المصاحب لمحفزات أو مثبطات يُمنع عقار مارافيروك في المرضى الذين يعانون من ضعف شديد في وظائف الكلى، ويُنصح بالحذر عند استخدامه في المرضى الذين يعانون من ضعف الكبد المسبق وفي المصابين بعدوى مشتركة بفيروس التهاب الكبد بي أو سي. يتمتع عقار مارافيروك بنفاذية ممتازة في سائل عنق الرحم والمهبل، حيث تبلغ مستوياته أربعة أضعاف التركيزات المقابلة في بلازما الدم

CXCR4 ومع ذلك، يبدو أن ظهور فيروس gp120 من جين V3 ترتبط مقاومة عقار مارافيروك بوحدة أو أكثر من الطفرات في حلقة (سواء كان غير مكتشف سابقًا أو تم تطويره حديثًا) يشكل سببًا أكثر شيوعًا للفشل الفيروسي من تطور طفرات المقاومة. لا توجد مقاومة متبادلة مع الأدوية من أي فئة أخرى.

تشمل الآثار الجانبية المحتملة لدواء مارافيروك عدوى الجهاز التنفسي العلوي، والسعال، والحمى، والطفح الجلدي، والدوخة، وآلام العضلات والمفاصل، والإسهال، واضطرابات النوم، وارتفاع مستويات إنزيمات الأمينو ترانسفيراز في المصل. وقد تم الإبلاغ عن (IgE أي طفح جلدي حاك، أو فرط الحمضات، أو ارتفاع مستوى) حدوث تسمم كبدي، والذي قد يسبقه تفاعل تحسسي جهازي ويجب التوقف عن تناول مارافيروك على الفور في حالة حدوث هذه الأعراض. وقد لوحظت حالات نقص تروية عضلة القلب واحتشاء عضلة القلب لدى المرضى الذين يتلقون مارافيروك؛ لذلك، يُنصح بالحذر عند المرضى المعرضين لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. كما يزداد خطر الإصابة بانخفاض ضغط الدم الانتصابي لدى المرضى الذين يعانون من ضعف شديد في وظائف الكلى.

وهو بروتين بشري. إلى انخفاض المراقبة المناعية، مع زيادة خطر CCR5 وقد أثرت مخاوف من أن يؤدي حصار مستقبل الكيموكين الإصابة بالأورام الخبيثة أو العدوى. ولكن حتى الآن، لم تظهر أي أدلة تشير إلى زيادة خطر الإصابة بالأورام الخبيثة أو العدوى لدى المرضى الذين يتلقون عقار مارافيروك.

وبالتالي فإنه يتطلب التعديل في وجود الأدوية التي تتفاعل مع هذه الإنزيمات (انظر CYP3A4 إن عقار مارافيروك هو ركيزة لإنزيم الجدول 49-3). وهو أيضًا ركيزة لبروتين سكري، والذي يحد من تركيزات الدواء داخل الخلايا. يجب تقليل جرعة عقار مارافيروك إذا القوية (مثل الكيتوكونازول أو الإيتراكونازول أو الكلاريتروميسين أو أي مثبط للبروتياز) ويجب CYP3A تم إعطاؤه بالتزامن مع مثبطات (مثل إيفافيرينز أو إيترافيرين أو كاربامازيبين أو فينيتوين أو نبتة سانت جون). قد CYP3A زيادتها إذا تم إعطاؤه بالتزامن مع مثبطات ريفامبين يؤدي الإعطاء المتزامن لآتازانافير أو دارونافير أو لوبينافير/ريتونافير إلى زيادة مستويات عقار مارافيروك. يُمنع استخدام بالتزامن.

CD4 POST-ATTACHMENT INHIBITORS

إيباليزوماب

ويمنع دخول فيروس نقص CD4 إيباليزوماب (المعروف أيضًا باسم إيباليزومابويك) هو جسم مضاد وحيد النسيلة يرتبط بمستقبل وهو مخصص للاستخدام في المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية المقاوم للأدوية. CD4 المناعة البشرية إلى خلايا المتعددة والذين يتبعون نظامًا علاجيًا مضادًا للفيروسات القهقرية فاشلاً وهو فعال ضد كل من عزلات فيروس نقص المناعة البشرية CCR5 وCXCR4tropic.

يتم إعطاء إيباليزوماب عن طريق الوريد كل أسبوعين. ويقدر عمر النصف بـ 3-35 أيام. الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي الإسهال والدوار والغثيان والطفح الجلدي. تم الإبلاغ عن تفاعلات فرط الحساسية بما في ذلك التفاعلات المرتبطة بالتسريب وتفاعلات الحساسية المفرطة. لا يُتوقع حدوث تفاعلات دوائية.

عند (وقلة الخلايا البائية CD4+ قلة الخلايا التائية) استنادًا إلى بيانات الحيوانات، قد يسبب إيباليزوماب تثبيطًا مناعيًا قابلاً للعكس للأطفال المولودين لأمهات تعرضن لإيباليزوماب أثناء الحمل؛ لذا ينصح بالحد.

GP120 مثبتات الارتباط

فوستيمسافير

فوستيمسافير، مثبت الارتباط الأول من نوعه، هو دواء أولي يتحول إلى المستقلب النشط تيمسافير. يرتبط تيمسافير مباشرة ويمنع ارتباط الفيروس ودخوله اللاحق إلى الخلايا التائية المضيفة gp120 بجليكوبروتين غلاف فيروس نقص المناعة البشرية 1 يُستطب فوستيمسافير لعلاج عدوى فيروس نقص المناعة البشرية 1 لدى البالغين الذين خضعوا للعلاج بكثافة والذين يعانون من عدوى فيروس نقص المناعة البشرية 1 المقاومة للأدوية المتعددة، بالاشتراك مع مضادات الفيروسات القهقرية الأخرى. وهو فعال بغض النظر عن التوجه الفيروسي، ولا توجد مقاومة متبادلة لعوامل مضادة للفيروسات القهقرية الأخرى.

بعد تناول الدواء عن طريق الفم، لم يكن من الممكن اكتشاف مستويات الفوستيمسافير في البلازما؛ وكانت الزيادة في التعرض للتيمسافير متناسبة مع الجرعة ولا تعتمد على الطعام. يرتبط الدواء بنسبة 88% بالبروتين. المسارات الأيضية للإزالة هي التحلل المائي؛. ويبلغ عمر النصف 11 ساعة (CYP3A4) والأكسدة

وإطالة C أو B تشمل الآثار الجانبية المحتملة الغثيان وارتفاع مستويات إنزيمات الكبد لدى المرضى المصابين بعدوى التهاب الكبد. كما تم الإبلاغ عن اضطرابات المناعة الذاتية QT. فترة

قد يؤدي الإغذاء OATP1B1 و OATP1B3 فضلاً عن كونه مثبطًا لـ BCRP، و Pgp، والإستريزات، و CYP3A تيمسافير هو ركيزة لـ، القوية إلى انخفاض كبير في تركيزات بلازما تيمسافير، ويُمنع استخدامه مع: كاربامازيبين، وفينيتوين CYP3A المتزامن مع محفزات وريفابوتين، ونبتة سانت جون، بالإضافة إلى إينزالتاميد وميتوتان. قد يزيد تيمسافير من تركيزات بلازما جرازوبريفير أو فوكسيلابريفير وقد يزيد أيضًا من تركيزات إيثينيل استراديول عند تناوله مع موانع الحمل OATP1B1/3 إلى حد ذي صلة سريرية بسبب تثبيط الفموية و/أو عوامل الستاتين.

مثبطات القفيصة

ليناكافير هو مثبت قفيصة طويل المفعول من الدرجة الأولى للأشخاص المصابين بعدوى فيروس نقص المناعة البشرية المقاومة للأدوية المتعددة؛ يبدأ العلاج عن طريق الفم ثم تحت الجلد كل 6 أشهر. بعد الإغذاء عن طريق الفم، تكون التوافر البيولوجي المطلق حوالي 4 ساعات، ويبلغ متوسط عمر النصف 10-12 يومًا. بعد الإغذاء تحت الجلد، يتم إطلاق Tmax منخفضًا (6-10%)، ويبلغ

ليناكاباير ببطء ولكن يتم امتصاصه بالكامل، مع حدوث تركيزات البلازما القسوى في 84 يومًا بعد الجرعة ومتوسط عمر النصف 8-أسبوعًا 12.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي ردود فعل موقع الحقن والغثيان.

القوية، حيث قد تؤدي إلى انخفاض CYP3A ؛ ويُمنع تناوله في نفس الوقت مع مثبطات CYP3A يعتبر ليناكاباير مثبِّطًا معتدلاً لتركيزات ليناكاباير في البلازما. ونظرًا لأن تركيزات ليناكاباير المتبقية قد تظل في الدورة الدموية الجهازية للمرضى لمدة تصل إلى 12 شهرًا أو أكثر، فقد يستمر التعرض المتزايد والآثار الجانبية المحتملة.

لا توجد مقاومة متبادلة معروفة لفئات أخرى من الأدوية الموجودة.

EXPERIMENTAL AGENTS

يعد عقار إيسلاترافير مثبِّطًا أوليًا لإنزيم النسخ العكسي النوكليوسيد عن طريق الفم، وله آليات عمل متعددة، ويجري البحث عنه ؛ ويتم gp41 للوقاية من فيروس نقص المناعة البشرية وعلاجه. أما عقار ألوفيرتايد فهو مثبِّط اندماج جديد يرتبط بروتين غلاف إعطاؤه تحت الجلد مرة واحدة أسبوعيًا.

ANTIHEPATITIS AGENTS

لقد أدى تطوير نظائر النوكليوسيد/النوكليوتيد الفعالة لعلاج التهاب الكبد إلى تقليص استخدام علاج الإنترفيرون بشكل كبير، وذلك بسبب الآثار الجانبية الأقل والتناول عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا. ورغم عدم وجود مقاومة معروفة لعوامل الإنترفيرون، إلا أنه يجب إعطاؤها عن طريق الحقن، وهي أكثر تكلفة من العوامل الفموية، ولها آثار جانبية محتملة متعددة. بالإضافة إلى ذلك، هناك عدد من موانع الاستعمال النسبية والمطلقة لاستخدام الإنترفيرون، بما في ذلك وجود تليف الكبد وفرط نشاط الطحال، وأمراض الغدة الدرقية، وأمراض المناعة الذاتية، ومرض الشريان التاجي الشديد، وأمراض زرع الكلى، والحمل، والنوبات، والأمراض النفسية والاستخدام المصاحب لبعض الأدوية، واعتلال الشبكية، وقلعة الصفائح، وقلعة الكريات البيض. لا يمكن استخدام الإنترفيرون مع الأطفال الذين تقل أعمارهم عن عام واحد والنساء الحوامل.

INTERFERON ALFA

إن الإنترفيرونات عبارة عن سايتوكينات مضيفة تمارس تأثيرات معقدة مضادة للفيروسات وتعديل المناعة ومضادة للتكاثر (انظر الفصل 55). ويبدو أن الإنترفيرون ألفا يعمل عن طريق تحريض الإشارات داخل الخلايا بعد الارتباط بمستقبلات غشاء الخلية المحددة، مما يؤدي إلى تثبيط اختراق الفيروسات وترجمتها ونسخها ومعالجة البروتين ونضجها وإطلاقها، فضلًا عن زيادة تعبير

المضيف عن مستضدات معقد التوافق النسيجي الرئيسي، وتعزيز النشاط البلعمي للخلايا البلعمية، وزيادة تكاثر الخلايا التائية السامة وبقائها.

، يؤدي ربط البولي إيثيلين جلايكول بالبروتين إلى تقليل معدل الامتصاص بعد الحقن تحت الجلد، ويقلل من التصفية الكلوية والخلوية. ويقلل من مناعة البروتين، مما يؤدي إلى عمر نصف أطول وتركيزات بلازما أكثر ثباتًا والقدرة على إعطاء الحقن مرة واحدة أسبوعيًا. لذلك، حلت الإنترفيرونات البولي إيثيلين جلايكول محل الإنترفيرون القياسي لعلاج المرضى المصابين بالتهاب الكبد. يمثل التخلص الكلوي من الإنترفيرون ألفا 2 أ حوالي 30٪ من التصفية؛ يجب تعديل الجرعة في حالة القصور الكلوي بسبب ضعف التصفية. إن مجموعة البولي إيثيلين جلايكول عبارة عن بوليمر غير سام يتم إفرازه بسهولة في البول.

تم ترخيص الإنترفيرون ألفا 2 المدعم بالبولي إيثيلين جلايكول لعلاج عدوى التهاب الكبد الفيروسي ب و ج المزمنة. ومع ذلك، فإن توافر عوامل مضادة للفيروسات أحدث وأكثر فعالية لعلاج عدوى التهاب الكبد الفيروسي ج أدى إلى تقليص استخدام الإنترفيرونات. لهذا الغرض بشكل كبير.

تشمل الآثار الجانبية للإنترفيرون ألفا متلازمة تشبه أعراض الأنفلونزا (مثل الصداع والحمى والقشعريرة وآلام العضلات والضعف) والتي تحدث في غضون 6 ساعات بعد تناول الجرعة في أكثر من 30٪ من المرضى؛ وتميل إلى الاختفاء عند الاستمرار في تناولها. تحدث ارتفاعات مؤقتة في إنزيمات الكبد إلى ضعفين على الأقل عند خط الأساس في 30-50٪ من المرضى، ويفترض أن ذلك يرجع إلى تحلل الخلايا الكبدية المصابة بوساطة المناعة؛ وقد يكون هذا عابرًا ويبدو أنه أكثر شيوعًا لدى المستجيبين. تشمل الآثار الجانبية المحتملة أثناء العلاج المزمع السمية العصبية (اضطرابات المزاج والاكتئاب والنعاس والارتباك والنوبات) وقمع نخاع العظم والتعب الشديد وفقدان الوزن والطفح الجلدي والسعال وآلام العضلات والثعلبة والطنين وفقدان السمع القابل للعكس واعتلال الشبكية والتهاب الرئة وربما السمية القلبية. قد يحدث تحريض للأجسام المضادة الذاتية، مما يتسبب في تفاقم أو كشف مرض المناعة الذاتية (وخاصة التهاب الغدة الدرقية). تم ربط الإنترفيرون البولي إيثيلين جلايكول ألفا 2 ب التهاب العنابية.

تشمل موانع استخدام علاج الإنترفيرون ألفا أمراض الكبد غير المعوضة، وتليف الكبد المعوض، وأمراض المناعة الذاتية، وتاريخ الإصابة بعدم انتظام ضربات القلب. يُنصح بالحذر في حالة الإصابة بأمراض نفسية، والصرع، وأمراض الغدة الدرقية، وأمراض القلب الإقفارية، والقصور الكلوي الشديد، وقلة الكريات الدموية. إن الإنترفيرون ألفا يسبب الإجهاد لدى الرئيسيات ولا ينبغي إعطاؤه أثناء الحمل. تشمل التفاعلات الدوائية المحتملة زيادة مستويات الثيوفيلين والميثادون. قد يؤدي الإعطاء المتزامن مع الزيدوفودين إلى تفاقم قلة الكريات الدموية.

TREATMENT OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION

لا يوجد علاج محدد متاح لعلاج عدوى التهاب الكبد الفيروسي ب الحاد، والذي يتم علاجه في أغلب الأحيان بشكل داعم.

ويعتمد قرار علاج المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد الوبائي ب المزمن على عدد من العوامل، بما في ذلك وجود أو عدم وجود تليف الكبد، ومستوى إنزيم ناقلة الأمين في المصل، ومستوى الحمض النووي لفيروس التهاب الكبد الوبائي ب، وإيجابية مستضد

،والأمراض المصاحبة مثل الخباثة، والعدوى المشتركة بفيروس التهاب الكبد الوبائي سي أو فيروس نقص المناعة البشرية، HBe، والحمل.

إن أهداف علاج التهاب الكبد الفيروسي المزمن هي تثبيط الحمض النووي لفيروس التهاب الكبد الفيروسي ب إلى مستويات غير قابلة للكشف، وتحويل مستضد التهاب الكبد الفيروسي ب (أو في حالات نادرة، مستضد التهاب الكبد الفيروسي ب) من إيجابي إلى سلبي وخفض مستويات إنزيم ناقل الأمين المرتفعة في المصل. وترتبط هذه النقاط النهائية بتحسين في مرض الالتهاب النخري، وانخفاض خطر الإصابة بتليف الكبد وسرطان الخلايا الكبدية، وانخفاض الحاجة إلى زراعة الكبد. وتحقق جميع العلاجات المرخصة حاليًا هذه الأهداف. وعلى النقيض من علاج عدوى التهاب الكبد الفيروسي ج (انظر أدناه)، فإن الشفاء نادر. بالإضافة إلى ذلك، نظرًا لأن العلاجات الحالية تقمع تكاثر فيروس التهاب الكبد الفيروسي ب دون القضاء على الفيروس، فقد لا تكون الاستجابات الأولية دائمة في شكل مستقر إلى أجل غير مسمى داخل الخلية، ويعمل كخزان (ccc) يوجد الحمض النووي الفيروسي الدائري المغلق تساهميًا لفيروس التهاب الكبد الفيروسي ب طوال عمر الخلية ويؤدي إلى القدرة على إعادة التنشيط. الانتكاس أكثر شيوعًا بين المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد الفيروسي د

اعتبارًا من عام 2022، تم ترخيص خمسة نظائر نيوكليوسيد/نوكلويتيد عن طريق الفم (لاميفودين، أديفوفير ديبيفوكسيل، تينوفوفير ديسوبروكسيل، تينوفوفير ألافيناميد، إنتيكافير) وعقارين إنترفرون قابلين للحقن (إنترفرون ألفا2ب، إنترفرون ألفا2أ المدعم بالبولي إيثيلين جلايكول) لعلاج المرضى المصابين بعدوى التهاب الكبد الفيروسي ب المزمن (الجدول 49-5). وقد أوقفت الشركة المصنعة إنتاج تيلبيفودين وتم حذفه من هذا الفصل. قد تقلل العلاجات المركبة من تطور المقاومة. المدة المثلى للعلاج متغيرة، وتتأثر بحالة المستضد السطحي لالتهاب الكبد الفيروسي ب، ومدة تثبيط الحمض النووي لالتهاب الكبد الفيروسي ب، ووجود تليف الكبد و/أو التعويض.

الجدول 49-5

المزمن B أدوية النيوكليوسيد والنوكلويتيدات المستخدمة لعلاج عدوى فيروس التهاب الكبد

Agent	Recommended Adult Dosage	Potential Adverse Effects
Preferred		
Entecavir ¹	500 or 1000 mg qd orally	Headache, fatigue, upper abdominal pain, lactic acidosis
Tenofovir alafenamide fumarate	25 mg qd orally	Nausea, abdominal pain, diarrhea, dizziness, fatigue, nephropathy, lactic acidosis
Tenofovir disoproxil ¹	300 mg qd orally	Nausea, abdominal pain, diarrhea, nephropathy, Fanconi syndrome, osteomalacia, lactic acidosis
Non-preferred		
Adefovir dipivoxil ¹	10 mg qd orally	Renal dysfunction, Fanconi syndrome, lactic acidosis
Lamivudine ¹	100 mg qd orally	Headache, nausea, diarrhea, dizziness, myalgia, pancreatitis, lactic acidosis

يجب تقليل الجرعة في المرضى الذين يعانون من قصور في وظائف الكلى -1

كما أن العديد من العوامل المضادة لفيروس التهاب الكبد ب لها نشاط مضاد لفيروس نقص المناعة البشرية، بما في ذلك تينوفوفير ديسوبروكسيل، وتينوفوفير ألفيناميد، ولاميفودين، وأديفوفير ديبيفوكسيل. وعلى الرغم من أن العوامل ذات النشاط المزدوج لفيروس التهاب الكبد ب وفيروس نقص المناعة البشرية مفيدة بشكل خاص كجزء من نظام العلاج الأولي في المرضى المصابين بعدوى مشتركة، فمن المهم ملاحظة أن التفاقم الحاد لالتهاب الكبد قد يحدث عند إيقاف أو انقطاع هذه العوامل؛ وقد يكون هذا شديدًا أو حتى مميتًا.

تشمل مزايا علاج الإنترفيرون للمرضى المصابين بعدوى التهاب الكبد الفيروسي المزمن مدة علاج محدودة ومعدلات أعلى من تحول مقارنة بنفس مدة العلاج بالنوكليوسيد/النوكليوتيد، وعدم مقاومة الأدوية. ومع ذلك، فإن العيب هو HBeAg و HBsAg المستضدات زيادة حدوث الآثار الجانبية. يعد تقييم استجابة التوقف عن العلاج مهمًا مع علاج الإنترفيرون، حيث قد يتأخر فقدان المستضدات

وسلبية الأجسام المضادة السطحية لالتهاب B بالإضافة إلى تحول المصل إلى الأجسام المضادة لالتهاب الكبد، HBeAg و HBsAg و B. الكبد

أديفوفير ديبيفوكسيل

على الرغم من أنه تم تطويره في البداية لعلاج عدوى فيروس نقص المناعة البشرية، إلا أن عقار أديفوفير ديبيفوكسيل حصل على الموافقة، بجرعات أقل سمية، لعلاج عدوى فيروس التهاب الكبد ب. أديفوفير ديبيفوكسيل هو عقار ثنائي الإستر من أديفوفير، وهو نظير نوكلويد الأدينين الفوسفوري اللاحلقي. يتم فسفرته بواسطة كينازات الخلايا إلى مستقلب ثنائي الفوسفات النشط ثم يثبط بشكل تنافسي بوليميراز الحمض النووي لفيروس التهاب الكبد ب للتسبب في إنهاء السلسلة بعد دمجها في الحمض النووي الفيروسي. أديفوفير فعال في المختبر ضد مجموعة واسعة من فيروسات الحمض النووي والحمض النووي الريبي، بما في ذلك فيروس التهاب الكبد ب وفيروس نقص المناعة البشرية وفيروس الهربس.

حوالي 59% ولا يتأثر بالوجبات؛ فهو يتحلل بسرعة وبشكل كامل إلى adefovir dipivoxil تبلغ التوافر الحيوي عن طريق الفم ل المركب الأصلي بواسطة استيرازات الأمعاء والدم. الارتباط بالبروتين منخفض (>5%). يتراوح عمر النصف داخل الخلايا للثنائي عن طريق الترشيح adefovir الفوسفات من 5 إلى 18 ساعة في خلايا مختلفة؛ وهذا يجعل الجرعة مرة واحدة يوميًا ممكنة. يتم إفراز الكبيبي والإفراز الأنبوبي النشط ويتطلب تعديل الجرعة لضعف وظائف الكلى؛ ومع ذلك، يمكن إعطاؤه للمرضى الذين يعانون من أمراض الكبد غير المعوضة.

من بين العوامل الفموية، قد يكون عقار أديفوفير أبطأ في قمع مستويات الحمض النووي لفيروس التهاب الكبد ب وأقل احتمالاً لتحفيز تصل نسبة ظهور المقاومة إلى 29% بعد 5 سنوات من الاستخدام. نظرًا لعدم وجود مقاومة متبادلة بين HBeAg التحول المصلي ل أديفوفير ولا ميفودين أو إنتيكافير، فإن علاج أديفوفير مفيد بشكل خاص في المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد ب المقاوم لهذه العوامل. ومع ذلك، يمكن أيضًا استخدام تينوفوفير في هذا السياق، وهو أكثر قوة وفعالية كعلاج وحيد يتحمل الجسم عقار أديفوفير بشكل جيد عند الجرعات المستخدمة لعلاج عدوى فيروس التهاب الكبد ب. وقد تم الإبلاغ عن زيادة عكسية في نسبة الكرياتينين في المصل بنسبة 3-9% من المرضى بعد 4-5 سنوات من العلاج. ومن الآثار الجانبية المحتملة الأخرى الصداع والإسهال والوهن وآلام البطن. وكما هو الحال مع مثبطات إنزيم النسخ العكسي الأخرى، فإن الحمض اللبني وتدهن الكبد يشكلا خطراً بسبب خلل الميتوكوندريا. ويمكن لحمض البيفاليك، وهو أحد المنتجات الثانوية لاستقلاب عقار أديفوفير، أن يسترن الكارنتين الحر ويؤدي إلى انخفاض مستويات الكارنتين. ومع ذلك، ليس من الضروري إعطاء مكملات الكارنتين بالجرعات المنخفضة المستخدمة لعلاج المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد ب (10 مجم/يوم). عقار أديفوفير سام للجنين في الفئران عند جرعات عالية وهو سام للجينات في الدراسات السريرية قبل السريرية.

انتيكافير

إن عقار إنتيكافير عبارة عن نظير نوكلئوسيد سيكلوبنتيل غوانوزين يتم تناوله عن طريق الفم، والذي يثبط بشكل تنافسي جميع الوظائف الثلاث لبوليميراز الحمض النووي لفيروس التهاب الكبد ب، بما في ذلك تحضير القاعدة، والنسخ العكسي للسلسلة السلبية وتخليق السلسلة الإيجابية من الحمض النووي لفيروس التهاب الكبد ب. تقترب التوافر البيولوجي عن طريق الفم من 100% ولكنها تنخفض بسبب الطعام؛ لذلك، يجب تناول عقار إنتيكافير على معدة فارغة. يبلغ عمر النصف داخل الخلايا للمركب الفسفرى النشط، ساعة ويطول عمر النصف في البلازما بمقدار 128-149 ساعة، مما يسمح بتناول جرعة واحدة يوميًا. يتم إفرازه عن طريق الكلى 15. ويخضع لكل من الترشيح الكبلي والإفراز الأنبوبي الصافي، ويجب تعديل الجرعة في حالة القصور الكلوي.

كان قمع مستويات الحمض النووي لفيروس التهاب الكبد ب أكبر مع عقار إنتيكافير مقارنة باللاميفودين أو أديفوفير في التجارب المقارنة. ويبدو أن عقار إنتيكافير لديه حاجز أعلى لظهور المقاومة من عقار لاميفودين. وعلى الرغم من توثيق اختيار العزلات المقاومة أثناء العلاج، فإن المقاومة السريرية نادرة (>1% بعد 5 سنوات). ومع ذلك، فإن المقاومة أكثر شيوعًا في S202G التي تحمل طفرة المرضى المقاومين للاميفودين (حوالي 50% بعد 5 سنوات). يتمتع عقار إنتيكافير بنشاط ضعيف مضاد لفيروس نقص المناعة في المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد ب/فيروس نقص المناعة البشرية، مما يؤدي M184V البشرية ويمكن أن يحفز تطور متغير إلى مقاومة عقار إيمتريسيتابين ولاميفودين.

إن عقار إنتيكافير جيد التحمل. ومن بين الآثار الجانبية المحتملة الصداع والتعب والدوار والغثيان والسعال وآلام أعلى البطن. وقد يؤدي تناول عقار إنتيكافير مع أدوية تقلل من وظائف الكلى أو تتنافس على الإفراز الأنبوبي النشط إلى زيادة تركيزات مصل عقار إنتيكافير أو الدواء المتناول معه. وقد تم الإبلاغ عن حالات شديدة من الحمض اللبني في سلسلة من الحالات التي تناول فيها عقار إنتيكافير؛ وبالتالي، ينصح بالحذر في حالة حدوث تعويض كبدي شديد. وقد لوحظت أورام غدية في الرئة وسرطانات الخلايا الكبدية لدى الفئران وكذلك أورام الدماغ لدى الجرذان في فترات تعرض متفاوتة، على الرغم من عدم وجود دليل على زيادة حدوث الأورام. الخبيثة لدى المرضى الذين تناولوا عقار إنتيكافير وتمت متابعتهم لمدة تصل إلى 10 سنوات.

لاميفودين

وقد تم وصف الحركة الدوائية للاميفودين، الذي يتمتع أيضًا بنشاط مضاد للفيروسات القهقرية، في وقت سابق من هذا الفصل (انظر مثبطات النسخ العكسي للنوكليوسيدات والنوكليوتيدات). إن عمر النصف داخل الخلايا الأطول في سلالات الخلايا المصابة بفيروس التهاب الكبد ب (17-19 ساعة) مقارنة بسلالات الخلايا المصابة بفيروس نقص المناعة البشرية (105-155 ساعة) يسمح بجرعات أقل وإعطاء أقل تكرارًا. يلزم تقليل الجرعة في حالة القصور الكلوي، ولكن يمكن إعطاء اللاميفودين بأمان للمرضى الذين يعانون من أمراض الكبد غير المعوضة. وقد ثبت أن العلاج المطول يقلل من التقدم السريري لالتهاب الكبد ب، وكذلك تطور سرطان الخلايا الكبدية بنحو 50%. كما كان اللاميفودين فعالاً في منع الانتقال الرأسي لالتهاب الكبد ب من الأم إلى المولود عند إعطائه في الأسابيع الأربعة الأخيرة من الحمل.

يثبط عقار لاميفودين بوليميراز الحمض النووي لفيروس التهاب الكبد ب وعكس النسخ لفيروس نقص المناعة البشرية عن طريق التنافس مع ثلاثي فوسفات ديوكسيستيدين على الدمج في الحمض النووي الفيروسي، مما يؤدي إلى إنهاء السلسلة. وعلى الرغم من أن

عقار لاميفودين يؤدي إلى تثبيط الفيروس بسرعة وفعالية، فإن العلاج المزمّن محدود بسبب ظهور عزلات فيروس التهاب الكبد ب والتي يُقدر حدوثها في 15-30% من المرضى بعد عام واحد وفي ما يصل إلى 65% بعد، (M204I/V أو L180M) المقاومة للاميفودين سنوات من العلاج. وقد ارتبطت المقاومة بنوبات التهاب الكبد وأمراض الكبد المتقدمة. وقد تحدث مقاومة متبادلة بين لاميفودين 5 وإمتريسيتابين أو إنتيكافير؛ ومع ذلك، يحافظ أديفوفير وتينوفوفير على نشاطهما ضد سلالات فيروس التهاب الكبد ب المقاومة للاميفودين.

في الجرعات المستخدمة لعلاج عدوى فيروس التهاب الكبد ب، يتمتع اللاميفودين بملف أمان ممتاز. نادرًا ما يحدث الصداع والغثيان والإسهال والدوار وآلام العضلات والضعف. قد يؤدي الإصابة المشتركة بفيروس نقص المناعة البشرية إلى زيادة خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس.

تينوفوفير ديسوبروكسيل وتينوفوفير ألافيناميد

إن عقار تينوفوفير، وهو نظير نوكلويديدي للأدينوزين يستخدم كعامل مضاد للفيروسات القهقرية، له نشاط قوي ضد فيروس التهاب الكبد ب. وقد تم وصف خصائص عقار تينوفوفير ديسوبروكسيل وتينوفوفير ألافيناميد في وقت سابق من هذا الفصل (انظر مثبتات النسخ العكسي للنوكلويدات والنوكلويدات). ويحافظ عقار تينوفوفير على نشاطه ضد عزلات فيروس التهاب الكبد المقاومة للاميفودين وإنتيكافير. وتُظهر التجارب المقارنة معدل استجابة فيروسية أعلى وتحسّنًا نسبيًا مع عقار تينوفوفير مقارنة بعقار أديفوفير، فضلًا عن معدل أقل لظهور المقاومة لدى المرضى المصابين بعدوى التهاب الكبد ب المزمّن. ولم يتم توثيق مقاومة عقار تينوفوفير في التجارب السريرية، حتى بين المرضى الذين عولجوا بعقار تينوفوفير لمدة تصل إلى 8 سنوات. ومع ذلك، تكون الفعالية (A181T/V وN236T) أقل لدى المرضى الذين لديهم مقاومة لأديفوفير وطفرة مزدوجة

يعتبر تينوفوفير ألافيناميد أكثر استقرارًا من تينوفوفير ديسوبروكسيل في البلازما وينقل المستقلب النشط إلى الخلايا الكبدية بكفاءة أكبر، مما يسمح باستخدام جرعة أقل مع نشاط مضاد للفيروسات مماثل وتعرض جهازي أقل (انظر الجدول 495)

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا لدواء تينوفوفير لدى مرضى التهاب الكبد الفيروسي ب هي الغثيان وآلام البطن والإسهال والدوار والتعب كما أن اعتلال الأنابيب القريبة مع القصور الكلوي الناتج عن ذلك بالإضافة إلى انخفاض كثافة المعادن في العظام من الآثار الجانبية المحتملة لعلاج تينوفوفير. وفي التجارب المقارنة، ارتبط تينوفوفير ألافيناميد بسمية أقل للكلى والعظام مقارنة بتينوفوفير ديسوبروكسيل.

العوامل التجريبية

يتم تقييم بوليفيريتيد الليبوبيبتيد الذي يتم حقنه تحت الجلد (المعروف سابقًا باسم ميركلودكس ب) لعلاج التهاب الكبد ب بوليفيريتيد هو ببتيدي مشتق من مستضد سطح التهاب الكبد ب. لونافارنيب هو مثبط فموي لفارنيسيل ترانسفيراز وهو أيضًا قيد التقييم لعلاج التهاب الكبد ب، إما كعلاج وحيد أو بالاشتراك مع إنترفيرون ألفا أو ريتونافير. بيبيروفيرسين، وهو أوليجونوكليوتيد مضاد

لفيروس التهاب الكبد ب ويعمل على تقليل مستويات البروتينات الفيروسية، قيد التقييم في المرضى mRNAs للاتجاه يستهدف جميع المصابين بعدوى التهاب الكبد ب المزمنة.

TREATMENT OF HEPATITIS C INFECTION

وعلى النقيض من علاج المرضى المصابين بعدوى التهاب الكبد الفيروسي المزمن ب، فإن الهدف الأساسي للعلاج لدى مرضى التهاب الكبد الفيروسي سي هو القضاء على الفيروس. وفي التجارب السريرية، تكون نقطة النهاية الأساسية للفعالية عادةً هي تحقيق الاستجابة والتي تُعرف بأنها غياب الفيروس في الدم القابل للكشف عنه بعد 12 أسبوعًا من إكمال العلاج. ويرتبط، (SVR) الفيروسية المستدامة الاستجابة الفيروسية المستدامة بتحسين في أنسجة الكبد، وانخفاض خطر الإصابة بأمراض الكبد في مرحلتها النهائية وسرطان الخلايا الكبدية، وفي بعض الأحيان، مع تراجع تلف الكبد. بالإضافة إلى ذلك، يرتبط الاستجابة الفيروسية المستدامة باحتمالية 97-100% أن يكون الحمض النووي الريبي لفيروس التهاب الكبد الفيروسي سي سلبياً أثناء المتابعة طويلة الأمد، وبالتالي يُعتبر علاجاً

في حالات التهاب الكبد الوبائي سي الحاد، يقدر معدل شفاء الفيروس دون علاج بنحو 20-35%. لذلك، يختار معظم الممارسين تأخير في الدم بشكل HCV RNA العلاج لمدة لا تقل عن 6 أشهر بعد الإصابة الأولية. وإذا بدأ العلاج بعد ذلك بسبب وجود فيروسات المزمنة HCV مستمر، فإن الأنظمة العلاجية هي نفسها التي يتم إعطاؤها لعلاج عدوى

مثل بوسبيريفير وتيلابريفير تغييراً كبيراً في المشهد فيما (DAAs) لقد أحدث ظهور الجيل الأول من مضادات الفيروسات المباشرة يتصل بالعلاج الأمثل لعدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي سي المزمن. فحتى عام 2011، كان الجمع بين الإنترفيرون المشبع بالبولي إيثيلين جلايكول والريبافيرين هو العلاج القياسي لمرضى فيروس التهاب الكبد الوبائي سي. وكما أشرنا أعلاه، فإن الإنترفيرون له آثار جانبية محتملة متعددة ويجب إعطاؤه عن طريق الحقن؛ بالإضافة إلى ذلك، فإن الريبافيرين له مجموعة خاصة به من الآثار الجانبية المحتملة والتفاعلات الدوائية. وبالتالي، فقد تم استبدالها فعلياً بأنظمة علاجية مركبة من مضادات الفيروسات المباشرة عن طريق الفم (انظر الجدول 49-6). وقد تم استبدال مثبطات البروتياز من الجيل الأول لفيروس التهاب الكبد الوبائي سي (أي بوسبيريفير، وتيلابريفير) بمضادات فيروس التهاب الكبد الوبائي سي الأحدث على مدى السنوات العديدة الماضية، مع تحسين الفعالية والتحمل وتحسين جداول الجرعات، وخصوصية أقل للنمط الجيني، وتفاعلات محتملة أقل بين الأدوية. وقد أوقفت الشركة المصنعة إنتاج بوسبيريفير، وداكلتاسفير، وداسابوفير، وأومبيتاسفير، وباريتابريفير، وسيمبيريفير، وتيلابريفير، وتم حذفها من هذا الفصل

الجدول 49-6

أنظمة العلاج المباشر المضادة للفيروسات لعلاج عدوى التهاب الكبد الوبائي سي المزمن لدى المرضى البالغين غير المصابين بتليف الكبد1

Regimen	Class of Agent(s)	HCV Genotype(s)
Elbasvir 50 mg/grazoprevir 100 mg once daily ^{2,3}	NS5A inhibitor/NS 3/4 A protease inhibitor	1a, 1b, 4
Ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg once daily	NS5A inhibitor/NS5B polymerase inhibitor	1a, 1b, 4, 5, 6
Sofosbuvir 400 mg once daily plus weight-based ribavirin	NS5B polymerase inhibitor plus guanosine analog	2, 3
Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg once daily	NS 3/4 A protease inhibitor/NS5A inhibitor	1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6
Velpatasvir 100 mg/ sofosbuvir 400 mg once daily ³	NS5A inhibitor/NS5B polymerase inhibitor	1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6
Voxilaprevir 100 mg/ sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg once daily	NS 3/4 A protease inhibitor/NS5B polymerase inhibitor/NS5A inhibitor	1, 2, 3, 4, 5, 6

قد تختلف الأنظمة العلاجية في حالة وجود تليف الكبد¹.

كبديل للعلاج، يمكن إعطاء إلباسفير 50 ملغ/جرازوبريفير 100 ملغ مرة واحدة يوميًا بالاشتراك مع ريبافيرين المعتمد على الوزن لمدة 16 أسبوعًا.

CYP3A قد يكون تعديل الجرعة ضروريًا في حالة تناوله مع ركيزة.

هناك أربع فئات حالية من مضادات الفيروسات المباشرة، والتي يتم تحديدها من خلال آلية عملها والهدف العلاجي: مثبطات البروتين لا يوجد أي منها متاح) NS5B ومثبطات بوليميراز غير النوكليوسيد، NS5B ومثبطات بوليميراز النوكليوسيد، NS5A (غير البنيوي الأهداف الرئيسية لمضادات الفيروسات المباشرة هي البروتينات المشفرة بواسطة فيروس NS 3/4A. (حاليًا)، ومثبطات البروتياز. التهاب الكبد الوبائي والتي تعد حيوية لتكاثر الفيروس (انظر الشكل 1-49).

إن ملفات تعريف السلامة لجميع الأنظمة العلاجية المركبة (انظر الجدول 6-49) ممتازة بشكل عام، مع حدوث أحداث سلبية خفيفة الشدة ومعدلات منخفضة للغاية للتوقف عن العلاج في غياب الاستخدام المتزامن للريبافيرين. يجب اختبار جميع المرضى للكشف عن عدوى فيروس التهاب الكبد الحالية أو السابقة قبل البدء في استخدام مضادات الفيروسات المباشرة لفيروس التهاب الكبد

سي، حيث تم الإبلاغ عن إعادة تنشيط فيروس التهاب الكبد ب في المرضى المصابين بعدوى فيروس التهاب الكبد سي/فيروس التهاب الكبد ب أثناء العلاج بمضادات الفيروسات المباشرة. وقد أدت بعض الحالات إلى التهاب الكبد الوبائي الشديد وفشل الكبد والوفاة. يتم تحديد اختيار نظام العلاج من خلال عدة عوامل، بما في ذلك النمط الجيني لفيروس التهاب الكبد الوبائي سي (انظر الجدول 49-4)، والإصابة المشتركة بفيروس نقص المناعة البشرية و/أو فيروس التهاب الكبد الوبائي بي، ووجود قصور كلوي، وتاريخ العلاج، (6) ووجود تليف الكبد.

NS5A مثبطات

دورًا في كل من تكاثر الفيروس وتجميع فيروس التهاب الكبد الوبائي سي؛ ومع ذلك، لا تزال الآلية الدقيقة لعمل NS5A يلعب بروتين غير واضحة NS5A مثبطات مجمع تكاثر فيروس التهاب الكبد الوبائي سي

إلى تقليل معدلات الاستجابة الفيروسيّة المستدامة بشكل كبير (RAVs) الأساسية NS5A يؤدي وجود المتغيرات المرتبطة بمقاومة أو 3. ونظرًا لأن 10-12 أسبوعًا؛ وربما يكون لها التأثير الأكبر على استجابة العلاج لدى المرضى المصابين بعدوى النمط الجيني 1 فيجب النظر في إجراء الاختبار الأساسي، NS5A من المرضى الذين لم يتعرضوا مسبقًا سيكون لديهم متغيرات مرتبطة بمقاومة 15% قبل بدء العلاج.

إلباسفير

يتوفر إلباسفير فقط كتركيبة ذات جرعة ثابتة مع جرازوبريفير، ويوصى به لعلاج النمط الجيني 1أ، و1ب، و4 من فيروس التهاب الكبد سي. (انظر الجدول 49-6)

لا يعتمد الامتصاص على الطعام. تصل تركيزات الذروة بعد الابتلاع إلى متوسط 3 ساعات. يرتبط إلباسفير ببروتينات البلازما بشكل مكثف، ويتم التخلص منه جزئيًا عن طريق التمثيل الغذائي التأكسدي، ويتم إفرازه بشكل أساسي في البراز. لا ينبغي (>99%) إعطاء إلباسفير/جرازوبريفير للمرضى الذين يعانون من ضعف كبدي متوسط أو شديد أو بالاشتراك مع مثبطات البولي ببتيدات الناقلة القوية. لا ينبغي إعطاء إلباسفير/جرازوبريفير بالتزامن مع CYP3A أو مثبطات أو مثبطات (OATP1B1/3) للأنيون العضوي 1 كوبيسيستات أو إيفافيرينز أو إيترافيرين أو أي من مثبطات بروتياز فيروس نقص المناعة البشرية

الأثار الجانبية الأكثر شيوعًا أثناء العلاج باستخدام إلباسفير/جرازوبريفير هي التعب، والصداع، والغثيان، وارتفاع مستويات أمينوترانسفيراز في المصل

ليديباسفير

متاحًا في الولايات المتحدة. وهو متاح في تركيبة بجرعة ثابتة مع سوفوسوبوفير لعلاج النمط الجيني NS5A كان ليديباسفير أول مثبط ل 4و 5 و 6 من فيروس التهاب الكبد الوبائي سي (الجدول 49-6) 1a 1b

لا يتأثر ليديباسفير بتناول الطعام. وقد تقلل مضادات الحموضة المتزامنة من امتصاص ليديباسفير. وتصل تركيزات البلازما القسوى المتوسطة إلى 4-45 ساعة بعد تناول ليديباسفير/سوفوسبوفير عن طريق الفم. ويرتبط بشدة (>99%) بروتينات البلازما؛ ويُعد ليديباسفير غير المتغير النوع الرئيسي الموجود في البراز. ويبلغ متوسط عمر النصف النهائي ليديباسفير بعد تناول ليديباسفير/سوفوسبوفير 47 ساعة. ولا يلزم تعديل الجرعة في حالة القصور الكلوي الخفيف أو المتوسط أو القصور الكلوي الخفيف أو المتوسط أو الشديد. ولم يتم تحديد الجرعة للمرضى الذين يعانون من القصور الكلوي الشديد بعد.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا لدى المرضى الذين يتلقون ليديباسفير/سوفوسبوفير هي التعب والصداع والغثيان والأرق. كما تم الإبلاغ عن بقاء القلب العرضي الخطير لدى المرضى الذين يتلقون ليديباسفير بالاشتراك مع سوفوسبوفير وأمبودارون.

وقد يزيد من الامتصاص المعوي للركائز التي يتم تناولها مع هذه الناقلات BCRP و Pgp يعد ليديباسفير مثبطًا لناقلات الأدوية (مثل ريفامبين أو نبتة سانت جون) مع ليديباسفير/سوفوسبوفير إلى تقليل تركيزات Pgp بالإضافة إلى ذلك، قد يؤدي تناول محفزات البلازما لكلا العاملين.

يجب مراقبة وظائف الكلى عند المرضى الذين يتلقون ليديباسفير/سوفوسبوفير بالاشتراك مع تينوفوفير ديسوبروكسيل؛ ويجب تجنب هذا المزيج عند المرضى الذين يعانون من تصفية الكرياتينين >60 مل/دقيقة.

بيبرنتاسفير

ويُعطى مرة واحدة يوميًا. يتمتع NS3/4a بتوفر بيبرنتاسفير فقط في تركيبة ثابتة الجرعة مع جليكابريفير، وهو مثبط للبروتياز المضادان للفيروسات بنشاط تآزري في المختبر مع حاجز عالٍ للمقاومة ونشاط قوي ضد تعدد الأشكال الشائعة. كلا المكونين من أنواع متعددة (الجدول 49-6). لا يُنصح باستخدامه في المرضى الذين يعانون من ضعف الكبد المعتدل ويُمنع استخدامه في المرضى الذين يعانون من ضعف الكبد الشديد. الطريق الرئيسي للإفراز هو الصفراوي؛ والإفراز الكلوي لا يُذكر.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي الصداع والتعب والغثيان.

وبالتالي، هناك احتمال كبير. CYP1A2 و CYP3A و UGT1A1 و OATP 1B1/3 و BCRP و Pgp إن جليكابريفير وبيبرنتاسفير مثبطان لحدوث تفاعلات دوائية. ويُمنع استخدام أتازانافير أو ريفامبين في نفس الوقت. وقد يؤدي تناول الكاربامازيبين والإيفافيرينز ونبتة سانت جون إلى انخفاض كبير في تركيزات جليكابريفير وبيبرنتاسفير في البلازما؛ وعلى العكس من ذلك، قد تزيد تركيزاتها عند تناولها مع دارونافير أو لوبينافير أو ريتونافير أو سيكلوسبورين. وقد تزيد مستويات الديجوكسين والدابيجاتران وعوامل الستاتين في المصل عند تناولها مع جليكابريفير/بيبرنتاسفير.

فيلبانتاسفير

سوفوسبوفير. وهو أول نظام علاجي بقرص واحد يوميًا له NS5B يتوفر فيلبانتاسفير فقط في تركيبة بجرعة ثابتة مع مثبط بوليميراز نشاط شامل (الجدول 49-6). ولا يلزم تعديل الجرعة للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي خفيف أو متوسط، أو أي درجة من

ضعف الكبد. ويزداد التعرض لسوفوسبوفير لدى المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي حاد، بما في ذلك أولئك الذين يخضعون لغسيل الكلى.

يتم تناول فيلباتاسفير دون مراعاة الطعام؛ حيث يتم ملاحظة تركيزات البلازما القصوى بعد 3 ساعات من تناول الجرعة. نظرًا لأن مستويات الأس الهيدروجيني المرتفعة في المعدة تقلل من امتصاص فيلباتاسفير، فإن تناوله مع مشروبات مضخة البروتون هو بطلان. يرتبط فيلباتاسفير ببروتينات البلازما بنسبة تزيد عن 99%. ويبلغ متوسط عمر النصف النهائي له 15 ساعة.

الأحداث السلبية الأكثر شيوعًا في المرضى الذين يتلقون فيلباتاسفير/سوفوسبوفير هي الصداع، والتعب، والغثيان، والوهن، والأرق.

؛ كما BCRP و Pgp فيلباتاسفير وسوفوسبوفير عبارة عن ركائز لـ CYP3A4 و CYP2C8 و CYP2B6 يتم استقلاب فيلباتاسفير بواسطة أو CYP2B6 و/أو محفزات معتدلة أو قوية لـ Pgp قد تؤدي محفزات OATP1B3 و OATP1B1 يتم نقل فيلباتاسفير بواسطة (مثل ريفامبين أو نبتة سانت جون أو كاربامازيبين) إلى انخفاض تركيزات فيلباتاسفير و/أو سوفوسبوفير في CYP3A4 أو CYP2C8 إلى زيادة تركيزات فيلباتاسفير و/أو سوفوسبوفير، وقد تؤدي BCRP و/أو Pgp البلازما؛ قد يؤدي الإغناء المتزامن مع الأدوية التي تثبط إلى زيادة تركيز فيلباتاسفير في البلازما. لذلك، يُمنع تناول ريفامبين وريفابوتين CYP3A4 أو CYP2C8 أو CYP2B6 الأدوية التي تثبط وفينيتوين وكاربامازيبين وإيفافيرينز في نفس الوقت. يجب مراقبة وظائف الكلى لدى المرضى الذين يتلقون أنظمة علاجية تحتوي على فيلباتاسفير بالتزامن مع تينوفوفير ديسوبروكسيل بسبب زيادة تركيزات هذا الأخير في المصل؛ يجب تجنب هذا المزيج لدى المرضى الذين يعانون من تصفية الكرياتينين >60 مل/دقيقة

في فيروسات النمط الجيني 1 و3. لذلك، يوصى بإجراء اختبار أساسي لـ NS5A في جين Y93N/H ارتبط الفشل الفيروسي بظهور طفرة موجودة، فيجب اختيار نظام علاجي مختلف Y93H RAS في المرضى المصابين بالنمط الجيني 3 وتليف الكبد؛ إذا كان NS5a RAS

NS5B مثبطات بوليميراز الحمض النووي الريبوزي

يحتوي الإنزيم C. يشارك في المعالجة بعد الترجمة الضرورية لتكرار فيروس التهاب الكبد RNA معتمد على RNA هو بوليميراز NS5B على موقع محفز لربط النوكليوسيد وأربعة مواقع أخرى على الأقل حيث يمكن لمركب غير نوكلوسيدي أن يرتبط ويسبب تغييرًا تآزريًا ضد NS5B مما يوفر عوامل تمنع فعالية C، بنية الإنزيم محفوظة بدرجة عالية عبر جميع الأنماط الجينية لفيروس التهاب الكبد. جميع الأنماط الجينية الستة

سوفوسبوفير

يتم إعطاء نظير النوكليوتيد سوفوسبوفير بالاشتراك مع العديد من الأدوية الأخرى المضادة لفيروس التهاب الكبد سي، بما في ذلك فيلباتاسفير، أو ليديباسفير، أو بيجينترفيرونالفا بالإضافة إلى ريبافيرين، أو ريبافيرين وحده. وهو متاح أيضًا في تركيبة جرعة ثابتة مع ليديباسفير لعلاج النمط الجيني 1 و4 و5 و6 من فيروس التهاب الكبد سي (الجدول 49-6)

والذي يتم امتصاصه بكفاءة بواسطة الخلايا الكبدية وتحويله، GS331007 سوفوسبوفير هو دواء أولي يتحول بسرعة بعد تناوله إلى يتم دمج ثلاثي الفوسفات بواسطة GS461203 بواسطة الكيناز الخلوي إلى شكله النظير اليوريدين النشط دوائيًا 5' ثلاثي الفوسفات. التمهيدي المطول، مما يؤدي إلى إنهاء السلسلة RNA في شريط C لفيروس التهاب الكبد RNA بوليميراز

يتم تناول سوفوسبوفير دون مراعاة للطعام؛ حيث يتم ملاحظة تركيزات البلازما القصوى بعد 05-1 ساعة من تناول الجرعة. ويرتبط ويبلغ متوسط GS331007 بروتينات البلازما بنسبة 61-65% ويتم استقلابه في الكبد. والتصفية الكلوية هي مسار الإخراج الرئيسي لـ 27 ساعة على التوالي. ولا يلزم تعديل الجرعة للمرضى الذين يعانون من قصور 04 GS331007 عمر النصف النهائي لسوفوسبوفير و كلوي خفيف أو متوسط، أو أي درجة من ضعف الكبد. ويزداد التعرض لسوفوسبوفير لدى المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي شديد، بما في ذلك أولئك الذين يخضعون لغسيل الكلى

يعتبر السوفوسبوفير جيد التحمل بشكل عام. من الصعب تمييز الآثار الجانبية الخاصة بالدواء لأنه يتم إعطاؤه دائمًا مع عوامل مضادة للفيروسات أخرى. في المرضى الذين يتلقون السوفوسبوفير مع ليديباسفير، كانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي التعب والصداع والوهن. تم الإبلاغ عن حالات نادرة من بطء القلب المصحوب بأعراض لدى المرضى الذين يتناولون السوفوسبوفير والأمبودارون مع مضادات حيوية مباشرة أخرى، وخاصة في المرضى الذين يتلقون أيضًا حاصرات بيتا، أو في أولئك الذين يعانون من أمراض القلب المصاحبة الأساسية و/أو أمراض الكبد المتقدمة. كانت هناك تقارير عن تفاعلات جلدية شديدة لدى المرضى الذين يتلقون أنظمة علاجية تحتوي على السوفوسبوفير

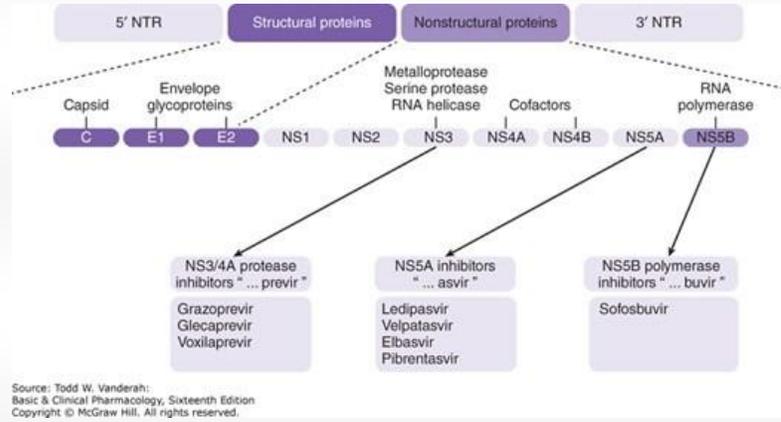
القوية في الأمعاء قد تقلل من تركيزات سوفوسبوفير ولا ينبغي Pgp؛ وبالتالي، فإن محفزات Pgp يعتبر سوفوسبوفير ركيزة لناقل الدواء تناولها في نفس الوقت. لا ينبغي استخدام سوفوسبوفير/فيلبانتاسفير مع إيفافيرينز أو إيترافيرين أو أتازانافير المعزز بريونافير. يجب مراقبة وظائف الكلى لدى المرضى الذين يتلقون سوفوسبوفير/فيلبانتاسفير في نفس الوقت مع تينوفوفير ديسوبروكسيل؛ يجب تجنب هذا المزيج لدى المرضى الذين يعانون من تصفية الكرياتينين >60 مل/دقيقة

NS3/4A مثبطات البروتياز

وهو إنزيم يشارك في المعالجة ما بعد الترجمة وتكرار فيروس NS3/4A هي مثبطات للبروتياز السيريني NS3/4A مثبطات البروتياز التهاب الكبد سي (الشكل 4-49)

الشكل 4-49

، Nucs، إلخ، منتجات بروتينية من جينات محددة؛ E2، E1، C. جينوم فيروس التهاب الكبد سي والأهداف المحتملة لتأثير الدواء مضادات الفيروسات P: Marcellin، Asselah T مثبطات غير نوكلوسيدية. (معدل بإذن من NonNucs مثبطات النوكليوسيد؛ 102-88:1 Suppl؛ Liver Int. 201232؛ Liver Int. 201232؛ Suppl 1:88-102). المباشرة لعلاج التهاب الكبد سي المزمن: حبة واحدة يوميًا للغد



جليكابريفير

. يتوفر جليكابريفير فقط في تركيبة بجرعة ثابتة مع بيبيرنتاسفير، وهو مثبط لمستقبلات إنزيم

الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي الصداع والتعب والغثيان

وبالتالي، هناك احتمال كبير. CYP3A وCYP1A2 وUGT1A1 وOATP 1B1/3 وBCRP وPgp إن جليكابريفير وبيبيرنتاسفير مثبطان لحدوث تفاعلات دوائية. ويُمنع استخدام أتازانافير أو ريفامبين في نفس الوقت. وقد يؤدي تناول الكاربامازيبين والإيفافيرينز ونبته سانت جون إلى انخفاض كبير في تركيزات جليكابريفير وبيبيرنتاسفير في البلازما؛ وعلى العكس من ذلك، قد تزيد تركيزاتها عند تناولها مع دارونافير أو لوبينافير أو ريتونافير أو سيكلوسبورين. وقد تزيد مستويات الديجوكسين والدابيجاتران وعوامل الستاتين في المصل عند تناولها مع جليكابريفير/بيبيرنتاسفير

جرازوبريفير

وهو يختلف عن مثبطات البروتياز من الجيل HCV NS3/4A جرازوبريفير هو مثبط قوي للبروتياز، يرتبط بشكل عكسي بالبروتياز التي أدت إلى (R155K وD168Y) السابق بسبب نشاطه الشامل، فضلاً عن نشاطه ضد بعض المتغيرات الرئيسية المرتبطة بالمقاومة الفشل مع مثبطات البروتياز من الجيل الأول. وهو متاح فقط بالاشتراك مع إلباسفير لعلاج النمطين الجينيين 1 و4 من فيروس التهاب الكبد الوبائي سي (الجدول 49-6)

يمكن تناول جرازوبريفير بغض النظر عن الطعام. التعرض عن طريق الفم أكبر بنحو ضعفين في الأشخاص المصابين بفيروس التهاب الكبد الوبائي مقارنة بالأشخاص الأصحاء. تصل تركيزات البلازما القصوى في المتوسط بعد ساعتين من الابتلاع. يرتبط جرازوبريفير بروتينات البلازما على نطاق واسع (988%) وينتشر بشكل أساسي إلى الكبد، ومن المرجح أن يتم تسهيل ذلك عن طريق النقل النشط

يتم التخلص منه جزئيًا عن طريق التمثيل الغذائي التأكسدي، في المقام الأول عن طريق OATP1B1/3 من خلال ناقل امتصاص الكبد. ويتم التخلص منه في الغالب في البراز. يبلغ متوسط العمر النصفى الهندسي النهائي له 31 ساعة، CYP3A.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا أثناء العلاج بإلباسفير/جرازوبريفير هي التعب والصداع والغثيان. قد تحدث ارتفاعات في إنزيمات أمينوترانسفيراز المصل.

لا ينبغي إعطاء إلباسفير/جرازوبريفير للمرضى الذين يعانون من ضعف كبدى متوسط أو شديد، أو بالاشتراك مع مثبطات أو إيفافيرينز. قد تزيد أتانازافير ودارونافير ولوبينافير من تركيزات إلباسفير وجرازوبريفير في CYP3A أو مثبطات قوية لـ OATP1B1/3، المصل.

فوكسيلابريفير

فيلباتاسفير. ويعد هذا النظام العلاجي NS5A سوفوسبوفير ومثبط NS5B يتوفر عقار فوكسيلابريفير في تركيبة بجرعة ثابتة مع مثبط علاج عدوى فيروس سي NS5A الشامل أول خيار علاجي معتمد للمرضى الذين تلقوا في السابق نظامًا علاجيًا يحتوي على مثبط المزملة، وفشلوا في ذلك، أو للمرضى المصابين بالنمط الجيني 1 أو 3 الذين عولجوا سابقًا بنظام علاجي لفيروس سي يحتوي على ومع ذلك، لا ينبغي استخدامه في المرضى ذوي الخبرة في العلاج والذين يعانون من أمراض الكبد أو NS5A سوفوسبوفير دون مثبط. تليف الكبد المتوسطة أو الشديدة.

يعتبر هذا المزيج جيد التحمل بشكل عام، ولكن الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي الصداع، والتعب، والإسهال، والغثيان.

عند تناوله مع سوفوسبوفير وفيلباتاسفير، يصل تركيز فوكسيلابريفير إلى أقصى حد خلال 4 ساعات. وهو مرتبط بالبروتين بنسبة تزيد عن 99% ويتم التخلص منه في المقام الأول عن طريق الإخراج الصفراوي؛ ويبلغ عمر النصف 33 ساعة. يتم استقلاب فوكسيلابريفير بحيث تكون احتمالية تفاعلات الدواء مع الدواء كبيرة، CYP1A و CYP2C8 وبدرجة أقل بواسطة CYP3A4 في المقام الأول بواسطة تم الإبلاغ عن ببطء القلب العرضي الخطير لدى المرضى الذين يتلقون فوكسيلابريفير/سوفوسبوفير/فيلباتاسفير وأميودارون. يُمنع المتوسطة إلى القوية (مثل نبتة سانت CYP3A4 أو CYP2C8 أو CYP2B6 و/أو محفزات Pgp الاستخدام المتزامن مع محفزات جون، كاربامازيبين) بسبب احتمالية انخفاض مستويات سوفوسبوفير وفيلباتاسفير و/أو فوكسيلابريفير في المصل. كما يُمنع أيضًا، الاستخدام المتزامن مع الفينيتوين، والفينوباربيتال، وأوكسكاربازيبين، والريفامبين، والريفابوتين، والريفابنتين، والأتانازافير، واللوبينافير، والإيفافيرينز، والروزوفاستاتين، والبيتافاستاتين، والسيكلوسبورين.

ريبافيرين

الريبافيرين هو نظير الغوانوزين الذي يتم فسفرته داخل الخلايا بواسطة إنزيمات الخلايا المضيفة. وعلى الرغم من أن آلية عمله لم يتم توضيحها بالكامل، إلا أنه يبدو أنه يتداخل مع تخليق ثلاثي فوسفات الغوانوزين، ويمنع تغطية الحمض النووي الريبي الرسول الفيروسي، ويمنع بوليميراز الحمض النووي الريبي الفيروسي المعتمد على بعض الفيروسات. يمنع ثلاثي فوسفات الريبافيرين تكاثر

وفيروس نظير B، وA مجموعة واسعة من فيروسات الحمض النووي الريبي والحمض النووي الريبي، بما في ذلك فيروسات الأنفلونزا وفيروس نقص المناعة البشرية، C الأنفلونزا، وفيروس الجهاز التنفسي المخلوي، وفيروسات باراميكسوفيروس، وفيروس التهاب الكبد من النوع 1

تبلغ التوافر الحيوي المطلق للريفايرين عن طريق الفم 45-64%، ويزداد مع الوجبات الغنية بالدهون، وينخفض مع تناول مضادات الحموضة في نفس الوقت. ويكون ارتباطه ببروتينات البلازما ضئيلاً، ويكون حجم التوزيع كبيراً، وتبلغ مستويات السائل النخاعي حوالي 70% من تلك الموجودة في البلازما. ويتم التخلص من الريفايرين في المقام الأول عن طريق البول؛ وبالتالي، تقل التصفية لدى المرضى الذين تقل تصفية الكرياتينين لديهم عن 50 مل/دقيقة. وبسبب بطء التخلص من الريفايرين من الأجزاء غير البلازمية، فإن عمر النصف للجرعات المتعددة يبلغ حوالي 298 ساعة

قد تكون الجرعات العالية من الريفايرين (أي 1000-1200 ملغ/يوم بدلاً من 800 ملغ/يوم) و/أو مدة العلاج الأطول أكثر فعالية ولكن خطر السمية يزداد أيضاً. يحدث فقر الدم الانحلالي المعتمد على الجرعة في 10-20% من المرضى، وعادةً خلال الأسابيع الأولى من العلاج. الآثار الضارة المحتملة الأخرى هي نقص الكريات البيض، والثعلبة، والاكنتاب، والتعب، والتهيج، والطفح الجلدي والسعال، والأرق، والغثيان، والحكة، وفرط بيليرومين الدم، والأعراض العصبية والنفسية. تشمل موانع الاستعمال فقر الدم، والفشل الكلوي في المرحلة النهائية، وأمراض الأوعية الدموية الإقفارية، والحمل. بالإضافة إلى ذلك، قد يسبب الريفايرين تضيق القصبات الهوائية، وبالتالي يجب تجنبه في المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن. الريفايرين مسبب للتشوهات وسام للجنين في الحيوانات وكذلك مسبب للطفرات في الخلايا الثديية. لذلك، يجب على الشريكين الجنسيين استخدام شكلين فعالين من وسائل منع الحمل أثناء العلاج. ينبغي للمريضات اللاتي يتلقين الريفايرين تجنب الحمل لمدة 9 أشهر بعد الانتهاء من العلاج، وينبغي للشريكات الإناث للرجال الذين يتلقون الريفايرين تجنب الحمل لمدة 6 أشهر

قد يؤدي الإعطاء المتزامن للريفايرين مع الأزاثيوبرين أو الزيدوفودين إلى سمية نخاعية مضافة

العوامل التجريبية

تجريبي في التجارب السريرية لعلاج المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد الوبائي سي المزمن من النمط NS5A رافيداسفير هو مثبط

4.

AGENTS TO TREAT COVID-19

وقد ثبت أن العوامل المضادة للفيروسات نيرماترليفير/ريتونافير، ومولنوبيرافير، وريمديسيفير تقلل من خطر دخول المستشفى عند إعطائها في وقت مبكر من مسار كوفيد-19. وقد تمت الموافقة على نيرماترليفير/ريتونافير، وحصل مولنوبيرافير على تصريح الاستخدام الطارئ، في المرضى غير المقيمين في المستشفى المصابين بعدوى كوفيد-19 الخفيفة إلى المتوسطة والذين هم معرضون لخطر كبير للإصابة بمرض شديد. ومع ذلك، فقد وجد أن نيرماترليفير/ريتونافير أكثر فعالية بشكل كبير ضد دخول المستشفى والوفاة من

مولونويرافير. وقد حصل ريمديسيفير على موافقة إدارة الغذاء والدواء لعلاج كوفيد-19 في المرضى المقيمين في المستشفى والمرضى غير المقيمين في المستشفى المصابين بمرض خفيف إلى متوسط والذين هم معرضون لخطر كبير للتقدم إلى مرض شديد أو الوفاة.

كما حصلت العديد من منظمات المناعة على موافقة لعلاج كوفيد-19، بما في ذلك أناكينرا، وباريسيتينيب، وتوسيليزوماب، وفيلوبليماب (انظر أدناه). وقد تمت الموافقة على معظمها سابقًا لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي وحالات فرط الالتهاب الأخرى.

NIRMATRELVIR

وهو بروتياز فيروسي يلعب دورًا أساسيًا في تكاثر، MPRO نيرماترليفير هو مثبط للبروتياز متاح حيويًا عن طريق الفم وفعال ضد فإن الإعطاء، CYP3A4 الفيروسات عن طريق تقسيم البولبيروتينات الفيروسية. نظرًا لأنه يتم استقلابه بشكل أساسي بواسطة مطلوب لزيادة تركيزات نيرماترليفير إلى النطاق، CYP3A4 المتزامن مع جرعة منخفضة من ريتونافير، وهو مثبط للبروتياز ومثبط قوي لـ العلاجي المستهدف وإطالة عمر النصف إلى 6 ساعات. يبلغ متوسط الوقت للوصول إلى أقصى تركيز في المصل من نيرماترليفير عند إعطائه مع ريتونافير 3 ساعات. يتم تحقيق حالة مستقرة في اليوم الثاني مع تراكم يبلغ حوالي ضعفين

أدى العلاج باستخدام نيرماترليفير (300 مجم)/ريتونافير (100 مجم) عن طريق الفم كل 12 ساعة لمدة 5 أيام لدى البالغين غير المطعمين غير المقيمين في المستشفى المصابين بكوفيد-19 الخفيف إلى المتوسط والذين كانوا معرضين لخطر كبير للتقدم إلى معدل دخول المستشفى أو الوفاة المرتبطة بكوفيد-19 في اليوم 28 والذي كان أقل بنسبة 89% من المرضى الذين عولجوا بدواء وهمي بالإضافة إلى انخفاض الحمل الفيروسي بحلول اليوم الخامس. يجب البدء في العلاج في غضون 5 أيام من ظهور الأعراض أو تشخيص كوفيد-19. الطريق الرئيسي للإزالة هو الكلى؛ يجب تقليل الجرعة لدى المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي متوسط (معدل الترشيح الكبيبي ≤ 30 إلى > 60 مل/دقيقة). لا ينصح باستخدام نيرماترليفير في المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي أو كبدي شديد

تشمل الأحداث السلبية المحتملة ارتفاع مستويات أمينوترانسفيراز في المصل، واضطراب التذوق، والطعم المعدني، والإسهال

فهناك العديد من التفاعلات الدوائية المحتملة في المرضى الذين يتم، CYP3A نظرًا لأن كل من نيرماترليفير وريتونافير عبارة عن ركائز علاجهم.

في التنصيف (على سبيل المثال، ألفوزوسين CYP3A يُمنع استخدام نيرماترليفير/ريتونافير مع الأدوية التي تعتمد بشكل كبير على، بيتيدين، بروبوكسيفين، رانولازين، أمبودارون، فليكاينيد، بروبافينون، كينيدين، كولشيسين، كلوزابين، بيموزيد، إرغوتامين، لوفاستاتين، سيمفاستاتين، سيلدينافيل، تريازولام، ميدازولام، فوريكونازول، ريفاروكسابان، سالميتيرول) بسبب احتمالية ارتفاع تركيزات المصل (كاربامازيبين، فينوباربيتال، فينيتوين، نبتة سانت جون، ريفامبين)، بسبب احتمالية CYP3A أو مع الأدوية التي تعمل كمحفزات قوية لـ CYP3A انخفاض تركيزات المصل. علاوة على ذلك، قد تكون هناك تركيزات بلازما متزايدة للأدوية التي يتم استقلابها بواسطة

وقد وردت تقارير حديثة عن حدوث ارتداد لمرض كوفيد-19 في غضون يومين إلى ثمانية أيام بعد التعافي الأولي لدى المرضى الذين عولجوا باستخدام عقار نيرماترليفير/ريتونافير؛ ويتسم هذا بتكرار ظهور أعراض كوفيد-19 و/أو ظهور اختبار فيروسي إيجابي جديد بعد أن كانت نتيجة الاختبار سلبية. والسبب غير واضح

MOLNUPIRAVIR

وهو ريبونوكليوسيد يتمتع بنشاط مضاد للفيروسات، (NHC) مولنوپيرافير هو دواء فموي أولي من بيتا دي إن 4هيدروكسيستيدين في شكل ثلاثي الفوسفات بواسطة بوليميرازات NHC واسع النطاق ضد الفيروسات ذات الحمض النووي الريبي. يؤدي امتصاص SARS-CoV2 الحمض النووي الريبي الفيروسي المعتمدة على الحمض النووي الريبي إلى حدوث طفرات فيروسية وتحور قاتل لفيروس.

يجب تناول مولنوپيرافير (800 مجم) عن طريق الفم كل 12 ساعة لمدة 5 أيام، في غضون 5 أيام من ظهور الأعراض أو تشخيص الإصابة بكوفيد-19. وقد أدى هذا النظام، في المرضى المصابين بكوفيد-19 الخفيف إلى المتوسط والذين كانوا معرضين لخطر التقدم، إلى تقليل معدل الاستشفاء أو الوفاة بنسبة 30% مقارنة بالعلاج الوهمي في التجربة السريرية الرئيسية. ولا يلزم تعديل الجرعة عن طريق التمثيل الغذائي إلى يوريدين و/أو سيتيدين؛ ويبلغ NHC في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي أو كبدي. يتم التخلص من عمر النصف للإزالة 33 ساعة.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا لدى المرضى الذين عولجوا بمولنوپيرافير هي الإسهال والغثيان والدوار. لم يتم تحديد أي تفاعلات دوائية نظرًا للسمية التنموية في الدراسات على الحيوانات، فإن الاستخدام أثناء الحمل أو الرضاعة هو بطلان؛ بالإضافة إلى ذلك، نظرًا للآثار الجانبية المحتملة على نمو العظام والغضاريف، لا ينبغي استخدام مولنوپيرافير لدى المرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 عامًا.

ريمديسيفير

ريمديسيفير هو دواء أولي من نوكلويدات الأدينوزين يتم فسفرته إلى شكل ثلاثي الفوسفات بواسطة كينازات خلوية، ويتنافس الطبيعية لدمجها في سلاسل الحمض النووي الريبي الناشئة بواسطة بوليميراز الحمض النووي الريبي ATP بانتقائية عالية على ركيزة مما يؤدي إلى إنهاء السلسلة. يبلغ الوقت اللازم للوصول إلى أقصى تركيز في المصل 067 ساعة، والدواء، SARS-CoV2 المعتمد على الأصيل مرتبط بالبروتين بنسبة 90% تقريبًا. يبلغ عمر النصف للإزالة 1-13 ساعة.

يتم إعطاء ريمديسيفير عن طريق التسريب الوريدي على مدى 30-120 دقيقة، بجرعة 200 مجم في اليوم الأول، تليها 100 مجم مرة واحدة يوميًا لمدة إجمالية تتراوح بين 3 إلى 10 أيام، للمرضى غير المقيمين في المستشفى المصابين بمرض خفيف إلى متوسط والذين هم معرضون لخطر كبير للتقدم أو للمرضى المقيمين في المستشفى المصابين بكوفيد-19. يتم إعطاء ما مجموعه 3 أيام للمرضى غير المقيمين في المستشفى؛ يتلقى المرضى المقيمين في المستشفى 5 أيام على الأقل من العلاج مع تمديدتها إلى 10 أيام في حالة عدم وجود تحسن كبير. غالبًا ما يتم إعطاء ريمديسيفير مع ديكساميثازون للمرضى المقيمين في المستشفى.

على الرغم من أن تقصير وقت التحسن السريري وطول فترة الاستشفاء يبدو أنهما يؤديان إلى علاج مرضى كوفيد-19 الذين يتلقون العلاج بالريمديسيفير في المستشفيات، إلا أنه لم يتم ملاحظة أي فائدة في خفض معدل الوفيات في التجارب حتى الآن. وعلاوة على ذلك، تم الإبلاغ عن ظهور مقاومة للريمديسيفير أثناء علاج مريض مصاب بكوفيد-19 يعاني من ضعف المناعة تشمل التفاعلات العكسية المحتملة تفاعلات فرط الحساسية (بما في ذلك الحساسية المفرطة)، وارتفاع مستويات أمينوترانسفيراز في المصل، والغثيان، وبطء القلب، وانخفاض ضغط الدم.

فلا يُنصح بإجراء أي تعديلات على التفاعلات، Pgp و OATP1B1 و CYP3A4 على الرغم من أن عقار ريمديسيفير هو ركيزة لتفاعلات الدوائية المحتملة. ومع ذلك، يُمنع تناول عقار ريمديسيفير مع الكلوروكين أو الهيدروكسي كلوروكين معًا استنادًا إلى بيانات أجريت في المختبر تثبت وجود تعارض محتمل.

NEUTRALIZING MONOCLONAL ANTIBODIES

والتي حصلت على الموافقة SARSCoV2 هناك العديد من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي تستهدف بروتين سبايك في فيروس كورونا المستجد بشكل Omicron يختلف نشاط الأجسام المضادة الأحادية النسيلة المتاحة ضد الأنواع الفرعية من متغير كبير. تم إيقاف استخدام نيكساجفيماب/سيلجافيماب، وسوتروفيماب، وباملانيفيماب، وكاسيريفيماب/إيميديفيماب، وبيبتيلوفيماب في وقت مبكر من مسار المرض. هناك خطر متزايد للإصابة بعدوى خطيرة و/أو تفاعلات فرط الحساسية لدى مرضى كوفيد-19 الذين يتلقون هذه العوامل.

لفيروس كورونا المستجد بشكل Omicron يختلف نشاط الأجسام المضادة الأحادية النسيلة المتاحة ضد الأنواع الفرعية من متغير كبير. تم إيقاف استخدام نيكساجفيماب/سيلجافيماب، وسوتروفيماب، وباملانيفيماب، وكاسيريفيماب/إيميديفيماب، وبيبتيلوفيماب في وقت مبكر من مسار المرض. هناك خطر متزايد للإصابة بعدوى خطيرة و/أو تفاعلات فرط الحساسية لدى مرضى كوفيد-19 الذين يتلقون هذه العوامل.

كان باريسيتينيب، وهو مشبط جانوس كيناز عن طريق الفم، أول علاج مناعي لمرض كوفيد-19 يحصل على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية. يتم إعطاء باريسيتينيب عن طريق الفم (4 مجم/يوم لمدة 14 يومًا) للمرضى المقيمين في المستشفى المصابين بمرض كوفيد-19 والذين يحتاجون إلى الأكسجين الإضافي أو التهوية الميكانيكية. يجب تعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي أو قصور كبدي حاد.

تبلغ التوافر الحيوي المطلق للباريسيتينيب حوالي 80%، ويرتبط بالبروتين بنسبة 50% تقريبًا. والتخلص الكلوي هو آلية التصفية الرئيسية للباريسيتينيب من خلال الترشيح والإفراز النشط. ويبلغ عمر النصف 108 ساعة.

تشمل الآثار الجانبية المحتملة تخثر وريدي خطير، وإصابة خطيرة، وزيادة خطر الإصابة بأحداث القلب والأوعية الدموية والأورام الخبيثة. تشمل الآثار الجانبية المحتملة الأخرى زيادة إنزيمات ناقلة الأمين في المصل، وقلّة العدلات، وكثرة الصفيحات، وزيادة كيناز هو الإنزيم الأيضي الرئيسي، إلا أنه لم يتم تحديد سوى عدد قليل من التفاعلات الدوائية المهمة CYP3A4 الكرياتينين. على الرغم من أن القوية (مثل بروينسيد) OAT3 سريريًا. ومع ذلك، يزداد التعرض للباريسيتينيب عند تناوله مع مثبطات

تمت الموافقة على عقار توسيليزوماب، وهو مضاد لمستقبلات الإنترلوكين 6 المؤنسة المعاد تركيبها، لعلاج كوفيد-19 لدى البالغين في المستشفيات الذين يتلقون الكورتيكوستيرويدات الجهازية والذين يحتاجون إلى الأكسجين الإضافي أو التهوية الميكانيكية أو الأكسجين الغشائي خارج الجسم. يتم إعطاء عقار توسيليزوماب عن طريق الوريد بجرعة واحدة (8 مجم/كجم)؛ ولا يلزم تعديل الجرعة في حالة ضعف وظائف الكلى أو الكبد. يُمنع البدء في العلاج لدى المرضى الذين يعانون من نقص العدلات أو قلّة الصفيحات أو ارتفاع مستويات ناقلة الأمين في المصل بأكثر من عشرة أضعاف

تشمل الآثار الجانبية المحتملة الإمساك، والقلق، والإسهال، والأرق، وارتفاع ضغط الدم، والغثيان، وقلّة العدلات، وقلّة الصفيحات الدموية، وارتفاع إنزيمات ناقلة الأمين في المصل. وقد تم الإبلاغ عن حدوث ثقب في الجهاز الهضمي لدى المرضى الذين يتلقون عقار توسيليزوماب لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي.

مما يسبب انخفاض الفعالية عند تناولها مع بعضها البعض، CYP450 هناك احتمالية لزيادة استقلاب الأدوية التي هي ركائز

المعاد تركيبه، لعلاج مرض كوفيد-19 لدى البالغين في المستشفيات 1(IL) تم ترخيص عقار أنكينرا، وهو مضاد لمستقبلات الإنترلوكين الذين يحتاجون إلى الأكسجين التكميلي، والذين هم معرضون لخطر التقدم إلى فشل تنفسي حاد، ومن المرجح أن يكون لديهم مستقبل منشط البلازمينوجين القابل للذوبان في البلازما مرتفع.

الجرعة الموصى بها هي 100 ملغ/يوم عن طريق الحقن تحت الجلد لمدة 10 أيام؛ ويجب النظر في تقليل الجرعة في المرضى الذين يعانون من انخفاض التصفية الكلوية. وفي المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي، حدثت أقصى تركيزات في البلازما بعد 37 ساعة من الإعطاء تحت الجلد؛ وتراوح عمر النصف النهائي من 4 إلى 6 ساعات.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي ارتفاع إنزيمات ناقلة الأمين في المصل، وقلّة العدلات، والطفح الجلدي، وردود الفعل في موقع الحقن.

لعلاج مرضى كوفيد-19 في المستشفيات البالغين، C5a تمت الموافقة على عقار فيلوبليماب، وهو جسم مضاد وحيد النسيلة مضاد ل عند البدء في استخدامه خلال 48 ساعة من تلقي التهوية الميكانيكية الغازية أو الأكسجين الغشائي خارج الجسم. الجرعة الموصى بها هي 800 مجم عن طريق الوريد، بحد أقصى 6 جرعات

بشكل متناسب مع الجرعة. و يبلغ عمر النصف للإزالة 95 ساعة AUC من الجرعة بشكل متناسب، بينما تزيد قيمة Cmax تزيد قيمة وقد تم الإبلاغ عن حدوث تخثر وريدي، وزيادة إنزيمات ناقلة الأمين في المصل، والإمساك، وقلّة الصفيحات الدموية، والطفح الجلدي كآثار جانبية.

INVESTIGATIONAL AGENTS

هو نسخة معدلة كيميائياً من ريمديسيفير مع التوافر البيولوجي عن طريق الفم. في التجارب السريرية المقارنة على البالغين VV116 أقل شأناً من نيرماترلفير-ريتونافير مع VV116 المصابين بكوفيد-19 الخفيف إلى المتوسط والذين كانوا معرضين لخطر التقدم، كان عن طريق الفم قيد التقييم للمرضى المصابين بعدوى كوفيد-19 CL مخاوف أقل تتعلق بالسلامة. إن إنزيترفير هو مثبط بروتياز 3 الخفيفة إلى المتوسطة.

ANTI-INFLUENZA AGENTS

وأشكال المنشأ (مثل الطيور والخنازير)، والموقع (C أو B أو A أي) تُصنّف سلالات فيروس الأنفلونزا حسب البروتينات الأساسية H وهي السلالة الوحيدة التي تسبب الأوبئة، إلى 16 سلالة فرعية من نوع A، الجغرافي للعزل. وتُصنّف سلالة الأنفلونزا B (النورامينيداز) على أساس البروتينات السطحية. ورغم أن فيروسات الأنفلونزا N (الهيماجلوتينين) و9 سلالات فرعية من نوع B، يمكن أن تصيب مجموعة متنوعة من الحيوانات المضيقة، بما في ذلك الطيور A تصيب البشر فقط عادة، فإن فيروسات الأنفلونزا H1N1 المنتشرة بين السكان في جميع أنحاء العالم A مما يوفر خزاناً واسع النطاق. وتشمل السلالات الفرعية الحالية من نوع الأنفلونزا ورغم أن السلالات الفرعية من أنفلونزا الطيور عادة ما تكون شديدة الخصوصية بين الأنواع، إلا أنها في حالات H3N2 وH1N2 وH5N1 (على سبيل المثال) H7 وH5 نادرة تخطت حاجز الأنواع لتصيب البشر والقطة. قد تتحور الفيروسات من النمطين الفرعيين بسرعة داخل قطاعان الدواجن من شكل ممرض منخفض إلى شكل ممرض مرتفع، وقد توسعت مؤخراً في نطاق مضيقتها (H7N9 وH5N1). لتسبب أمراض الطيور والبشر. ومع ذلك، كان انتشار هذه الفيروسات من شخص إلى شخص حتى الآن نادراً ومحدوداً وغير مستدام.

حتى عام 2018، كانت هناك خمسة أدوية مضادة للإنفلونزا معتمدة للاستخدام في الولايات المتحدة: ثلاثة مثبتات للنورامينيداز (أوسيلتاميفير عن طريق الفم، وزاناميفير عن طريق الاستنشاق، وبيراميفير عن طريق الوريد) واثنان من الأدماناتان (أمانتادين، وريمانتادين). توفر التوافرات الأخيرة للبالوكسافير عن طريق الفم، وهو مثبت انتقائي للنوكلياز المعتمد على غطاء الإنفلونزا والزاناميفير عن طريق الوريد خيارات إضافية لعلاج الإنفلونزا (الجدول 7-49). تسبب ظهور مثبتات النورامينيداز والنوكلياز في توقف استخدام الأدماناتان، بسبب نشاطها ضد كل من الإنفلونزا أ والإنفلونزا ب (مقارنة بالنشاط ضد الإنفلونزا أ فقط بواسطة الأدماناتان) فضلاً عن انخفاض مستوى المقاومة (مقابل مقاومة <99٪ للأدماناتان بين فيروسات الإنفلونزا المنتشرة مؤخراً). ورغم أن معدلات مقاومة الأدوية أوسيلتاميفير وزاناميفير وبيراميفير منخفضة حالياً، فإن ظهور مقاومة أكثر انتشاراً يظل يشكل تهديداً. ويحتفظ عقار بالوكسافير بنشاطه في المختبر ضد الفيروسات المقاومة لمثبطات النورامينيداز، فضلاً عن فيروسات إنفلونزا الطيور شديدة الأمراض.

الجدول 7-49

عوامل مضادة للإنفلونزا1

Antiviral Agent	Class of Agent	Dose	Most Common Adverse Effects	Comments
Oral oseltamivir ²	Neuraminidase inhibitor	Treatment: 75 mg twice daily × 5 days Prophylaxis: 75 mg once daily × 7 days	Nausea, vomiting, headache	
Inhaled zanamivir ³	Neuraminidase inhibitor	Treatment: 10 mg twice daily × 5 days Prophylaxis: 10 mg once daily × 7 days	Cough, bronchospasm, throat discomfort	Contraindicated in patients with underlying airway disease
Intravenous peramivir	Neuraminidase inhibitor	Treatment: 600 mg once ^{2,4}	Diarrhea; hypersensitivity reaction	Not recommended for prophylaxis due to lack of data
Oral baloxavir	Endonuclease inhibitor	Treatment or prophylaxis: 40–80 mg onces		Avoid concurrent antacids or dairy products; contraindicated in immunocompromised patients due to unknown risk of resistance and in pregnant patients due to lack of data

B. والأنفلونزا A جميع العوامل المذكورة أعلاه لها نشاط ضد كل من الأنفلونزا¹

يوصى بتقليل الجرعة للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي².

يتوفر زاناميفير أيضًا في تركيبة حقنية للاستخدام في المرضى الذين يعانون من الأنفلونزا الشديدة؛ ومن الضروري تقليل الجرعة في³ المرضى الذين يعانون من قصور كلوي.

يمكن إعطاؤه لمدة تصل إلى 5 أيام للمرضى الذين يعانون من الأنفلونزا الشديدة.

تتعتمد الجرعة على وزن الجسم.

BALOXAVIR MARBOXIL

يعتبر عقار بالوكسافير ماريوكسل من أوائل العقاقير التي يتم تحويلها عن طريق التحلل المائي إلى عقار بالوكسافير النشط، وهو مثبط نوكلياز داخلي يعتمد على الكاب والذي يتداخل مع نسخ الحمض النووي الريبي الفيروسي ويمنع تكاثر فيروسات الإنفلونزا أ والإنفلونزا ب. وبالتالي، فإنه يعمل في وقت مبكر من دورة تكاثر الفيروس مقارنة بعقار أوسيلتاميفير. ولأنه يرتبط بجزء مختلف من الفيروس عن مثبطات النورامينيداز، فإن زيادة فعاليته مع تركيبات من هذه العوامل أمر محتمل ويجري دراسته.

نظرًا لعمر النصف الطويل الذي يبلغ 80 ساعة، يتم إعطاء بالوكسافير عن طريق الفم كعلاج بجرعة واحدة (40 مجم أو 80 مجم حسب وزن الجسم). يجب البدء في العلاج خلال 48 ساعة من ظهور الأعراض. يمكن أيضًا استخدام بالوكسافير بنفس الجرعة المستخدمة في الوقاية بعد التعرض.

أدى استخدام بالوكسافير إلى تقليل مدة الأعراض بمتوسط 24-29 ساعة مقارنة بالعلاج الوهمي في تجربتين سريريتين. وعند المقارنة مع أوسيلتاميفير، كان هناك وقت مماثل لتخفيف الأعراض ولكن انخفاض أفضل في الحمل الفيروسي في يوم واحد بواسطة بالوكسافير. كان بالوكسافير جيد التحمل.

وقد تم الكشف عن طفرات فيروسية تؤدي إلى انخفاض قابلية الإصابة بالبالوكسافير في 2-10% من المرضى في التجارب السريرية ولكن الأهمية السريرية غير معروفة بعد. ومع ذلك، ونظرًا للقلق بشأن ظهور المقاومة، لا ينبغي استخدام بالوكسافير في المرضى الذين يعانون من ضعف المناعة. ويظل بالوكسافير فعالاً ضد الفيروسات المقاومة للأوسيلتاميفير، وعلى العكس من ذلك، فإن الأوسيلتاميفير فعال ضد الفيروسات المقاومة للبالوكسافير.

يمكن تناول عقار بالوكسافير مع أو بدون الطعام؛ فهو يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 93%. ويتم استقلاب العقار عن طريق يُمنع تناول عقار بالوكسافير مع المنتجات المحتوية على كاتيونات متعددة (مثل CYP3A4 مع مساهمة بسيطة من UGT1A3 الملينات ومضادات الحموضة ومكملات الكالسيوم) أو منتجات الألبان بسبب الانخفاض الناتج عن ذلك في تركيزات البلازما من عقار بالوكسافير. لا يُنصح باستخدام عقار بالوكسافير للنساء الحوامل بسبب نقص البيانات.

أوسيلتاميفير وزاناميفير

تتداخل مثبطات النورامينيداز أوسيلتاميفير وزاناميفير، وهما من نظائر حمض السياليك، مع إطلاق فيروس الإنفلونزا أ و ب من الخلايا المضيفة المصابة، وبالتالي توقف انتشار العدوى داخل الجهاز التنفسي. تتفاعل هذه العوامل بشكل تنافسي وعكسي مع موقع الإنزيم النشط لتثبيط نشاط النورامينيداز الفيروسي عند تركيزات نانومولية منخفضة، مما يؤدي إلى تكتل فيروسات الإنفلونزا التي تم إطلاقها حديثًا مع بعضها البعض وعلى غشاء الخلية المصابة. يعد الإعطاء المبكر أمرًا بالغ الأهمية لأن تكاثر فيروس الإنفلونزا يبلغ ذروته بعد ساعة من ظهور المرض. على الرغم من أن مقاومة أوسيلتاميفير وزاناميفير قد تظهر أثناء العلاج وتكون قابلة للانتقال، إلا أن 24-72

،عدداً صغيراً فقط من عزلات الإنفلونزا التي تم اختبارها في الفترة 2019-2021 من قبل مراكز السيطرة على الأمراض كانت مقاومة وانتشار المقاومة مستقر.

أوسيلتاميفير هو دواء أولي يتم تناوله عن طريق الفم ويتم تنشيطه بواسطة الإستيريزات الكبدية ويتم توزيعه على نطاق واسع في جميع أنحاء الجسم. التوافر البيولوجي عن طريق الفم هو ~80٪، وارتباطه بروتينات البلازما منخفض، وتركيزاته في الأذن الوسطى وسائل الجيوب الأنفية مماثلة لتلك الموجودة في البلازما. يبلغ عمر النصف لأوسيلتاميفير 6-10 ساعات، ويتم الإخراج عن طريق الترشيح .% الكبيبي والإفراز الأنبوبي. يقلل البروينسيد من التصفية الكلوية بنسبة 50

أدى بدء دورة علاج مدتها 5 أيام في غضون 48 ساعة بعد ظهور المرض (75 مجم مرتين يوميًا) إلى تقليل الوقت اللازم لتخفيف الأعراض لأول مرة بنحو 17 ساعة، بالإضافة إلى مدة التخلص من الفيروس وعيار الفيروس؛ كما أظهرت بعض الدراسات انخفاضاً في حدوث المضاعفات. تبلغ فعالية العلاج الوقائي مرة واحدة يوميًا (75 مجم مرة واحدة يوميًا) 70-90% في منع المرض بعد التعرض.

تزداد تركيزات كاربوكسيلات أوسيلتاميفير في المصل، وهو المستقلب النشط لأوسيلتاميفير، مع تدهور وظائف الكلى؛ لذلك، يجب تعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي. تشمل الآثار الجانبية المحتملة الغثيان والقيء والصداع. لا يتداخل تناول أوسيلتاميفير مع الطعام مع الامتصاص وقد يقلل من الغثيان والقيء. كما تم الإبلاغ عن التعب والإسهال ويبدو أنهما أكثر شيوعاً مع الاستخدام الوقائي. الطفح الجلدي نادر. تم الإبلاغ عن أحداث عصبية نفسية (إيذاء النفس أو الهذيان)، وخاصة بين المراهقين والبالغين الذين يعيشون في اليابان.

يتم إعطاء زاناميفير مباشرة إلى الجهاز التنفسي عن طريق الاستنشاق مرتين يوميًا. يصل حوالي 10-20٪ إلى الرئتين؛ ويتم ترسيب الباقي في البلعوم الأنفي. يُقدر تركيز الدواء في الجهاز التنفسي بأكثر من 1000 مرة من تركيز مثبط 50٪ للنورامينيداز، ويبلغ عمر النصف الرئوي 28 ساعة. من الجرعة الإجمالية (10 ملغ مرتين يوميًا لمدة 5 أيام للعلاج أو 10 ملغ مرة واحدة يوميًا للوقاية)، يتم امتصاص 5-15٪ وإخراجها في البول مع الحد الأدنى من التمثيل الغذائي. يقلل زاناميفير من الوقت اللازم للتخفيف الأول من الأعراض بنحو 14 ساعة. تشمل الآثار الجانبية المحتملة السعال وتشنج القصبات الهوائية (أحياناً شديدة) وانخفاض قابل للعكس في وظائف الرئة وانزعاج الأنف والحنجرة المؤقت. لا يُنصح بإعطاء زاناميفير للمرضى الذين يعانون من أمراض مجرى الهواء الكامنة.

يتوفر زاناميفير أيضًا في تركيبة حقنية للاستخدام في المرضى الذين يعانون من الأنفلونزا الشديدة؛ ويكون تعديل الجرعة ضروريًا في حالة القصور الكلوي.

بيراميفير

إن مثبط النورامينيداز بيراميفير، وهو نظير للسيكلوبنتان، له نشاط ضد فيروسات الأنفلونزا من النوع أ والنوع ب، وقد تمت الموافقة عليه كجرعة واحدة 600 ملجم عن طريق الوريد لعلاج الأنفلونزا الحادة غير المعقدة لدى البالغين، على الرغم من أنه يمكن إعطاؤه لمدة تصل إلى 5 أيام للمرضى الذين يعانون من الأنفلونزا الشديدة. وكما هو الحال مع مثبطات النورامينيداز الأخرى، فإن العلاج المبكر هو الأمثل (أي في غضون 48 ساعة)

يرتبط أقل من 30% من عقار بيراميفير بالبروتين. ولا يتم استقلاب عقار بيراميفير بشكل كبير لدى البشر، والطريق الرئيسي للتخلص منه هو الكلى.

يوصى بتعديل الجرعة في حالة القصور الكلوي. يبلغ عمر النصف للإزالة بعد الإعطاء الوريدي حوالي 20 ساعة.

إن التأثير الجانبي المحتمل الرئيسي هو الإسهال، على الرغم من أن ردود الفعل الجلدية أو فرط الحساسية الخطيرة (مثل متلازمة ستيفنز جونسون، والحمامي المتعدد الأشكال) نادرًا ما تم الإبلاغ عنها. بالإضافة إلى ذلك، وكما هو الحال مع مثبطات النورامينيداز الأخرى، تم الإبلاغ عن زيادة خطر الهلوسة والهذيان والسلوك غير الطبيعي لدى مرضى الأنفلونزا الذين يتلقون بيراميفير.

أمانتادين وريمانتادين

أمانتادين (هيدروكلوريد 1أمينوآدامانتان) ومشتقه ألفا ميثيل، ريمانتادين، هما أمينات ثلاثية الحلقات من عائلة الأدامانتان تعمل على لجسيم الفيروس وتمنع نزع غلاف الحمض النووي الريبي الفيروسي داخل الخلايا المضيفة المصابة M2 سد قناة أيون البروتون وبالتالي تمنع تكاثره. وهي فعالة ضد فيروس الأنفلونزا فقط. ريمانتادين أكثر نشاطًا من أمانتادين بأربع إلى عشر مرات في المختبر. يتم امتصاص أمانتادين جيدًا ويرتبط بالبروتين بنسبة 67%، ويبلغ عمر النصف في البلازما من 12 إلى 18 ساعة يختلف حسب تصفية الكرياتينين. يرتبط ريمانتادين بالبروتين بنسبة 40% ويبلغ عمر النصف من 24 إلى 36 ساعة. متوسط تركيزات ريمانتادين في المخاط الأنفي أعلى بنسبة 50% من تلك الموجودة في البلازما، ومستويات السائل النخاعي هي 52 إلى 96% من تلك الموجودة في المصل. يتم إفراز أمانتادين دون تغيير في البول، في حين يخضع ريمانتادين لعملية أيض مكثفة عن طريق الهيدروكسيل والاقتران والغلوكورونيد قبل الإخراج في البول. يلزم تخفيض الجرعة لكلا العقارين لدى كبار السن والمرضى الذين يعانون من قصور كلوي، وبالنسبة للريمانتادين لدى المرضى الذين يعانون من قصور كبدي حاد.

في غياب المقاومة، فإن الأمانتادين والريمانتادين يوفران حماية بنسبة 70-90% في الوقاية من المرض السريري عند البدء في تناولهما قبل التعرض ويحدها من مدة المرض السريري بيوم إلى يومين عند تناولهما كعلاج. ومع ذلك، نظرًا لارتفاع معدلات المقاومة في كل لم يعد يُنصح باستخدام هذه العوامل للوقاية من أو علاج الأنفلونزا، H3N2 و H1N1 من فيروسات

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي الجهاز الهضمي (الغثيان وفقدان الشهية) والجهاز العصبي المركزي (العصبية وصعوبة التركيز والأرق، والدوار). قد تكون الآثار الجانبية الأكثر خطورة (على سبيل المثال، التغيرات السلوكية الملحوظة، والهذيان، والهلوسة، والانفعال والنوبات) ناتجة عن تغيير في انتقال الدوبامين العصبي (انظر الفصل 28)؛ تكون أقل شيوعًا مع الريمانتادين مقارنة بالأمانتادين؛ ترتبط بتركيزات بلازما عالية؛ قد تحدث بشكل متكرر في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي، أو اضطرابات النوبات، أو تقدم السن؛ وقد تزداد مع مضادات الهيستامين المصاحبة، والأدوية المضادة للكولين، وهيدروكلوروثيازيد، وتريميثوبريم سلفاميثوكسازول. تظهر المظاهر السريرية للنشاط المضاد للكولين عادةً في حالة تناول جرعة زائدة حادة من الأمانتادين. كلا العاملين يسببان تشوهات خلقية وسمية للجنين في القوارض، وتم الإبلاغ عن عيوب خلقية بعد التعرض أثناء الحمل.

INVESTIGATIONAL AGENTS

يتم إعطاء مثبط النورامينيداز طويل المفعول لانيناميفير عن طريق الأنف وقد يحتفظ بنشاطه ضد الفيروسات المقاومة هو عامل مضاد للفيروسات موجه للمضيف وله نشاط ضد الأنفلونزا والإنفلونزا نظيرة الأنفلونزا ويعمل عن DAS181. للأوسيلتاميفير. طريق إزالة مستقبل الفيروس، حمض السياليك، من هياكل الجليكان المجاورة

AGENTS TO TREAT MONKEYPOX

جدري القروء، الذي يسببه فيروس أورثوبوكس المشابه للجدري (الجدري)، متوطن في وسط وغرب أفريقيا. تم الإبلاغ عن الحالات السريرية الأولى في عام 1970. ومع ذلك، منذ أوائل مايو 2022، تم الإبلاغ عن عدد متزايد من الحالات السريرية في أوروبا وأستراليا وكندا والولايات المتحدة.

تيكوفيريمات

الفيروسية، حيث يمنع قدرة جزيئات p37 مثبِّطًا للجين (TPOXX المعروف أيضًا باسم) يُعد عقار تيكوفيريمات المضاد للفيروسات الفيروس على الانطلاق من الخلايا المصابة. وقد تمت الموافقة عليه لعلاج الجدري في عام 2018 وهو متاح بموجب بروتوكول عقار بحثي موسع الوصول في الولايات المتحدة الأمريكية لجدري القروء. كانت الفعالية المحتملة لعقار تيكوفيريمات لعلاج جدري القروء تستند في البداية إلى بيانات مختبرية وحيوانية تُظهر انخفاض معدل الوفيات عند إعطائه في وقت مبكر من مسار المرض؛ كما تدعم دراسة صغيرة حديثة فعاليته في علاج عدوى جدري القروء البشرية.

يتوفر عقار تيكوفيريمات في كل من التركيبات الفموية والوريدية. تعتمد الجرعة على الوزن ومدة العلاج 14 يومًا. يعتمد امتصاص الدواء من التركيبة الفموية على تناول وجبة كاملة دسمة في نفس الوقت، مع زيادة الامتصاص بنسبة 40-50%. يرتبط العقار بالبروتين بنسبة 80% تقريبًا ويصل إلى أقصى تركيزات في المصل في غضون 4-6 ساعات. يتم استقلاب عقار تيكوفيريمات عن طريق تحليل الرابطة الأميدية والغلوكورونيد. يبلغ عمر النصف النهائي 193 ساعة. على الرغم من عدم ضرورة تعديل جرعة التركيبة الفموية لدى المرضى الذين يعانون من قصور كلوي، يجب إعطاء عقار تيكوفيريمات الوريدي بحذر لدى المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي (مل/دقيقة <30 CCI) خفيف أو متوسط ويُمنع استخدامه لدى المرضى الذين يعانون من قصور كلوي متعدد.

تشمل الآثار الجانبية المحتملة لتناول عقار تيكوفيريمات عن طريق الفم التعب والصداع والغثيان والقيء وآلام البطن. وقد تم الإبلاغ لذا يجب تجنب تناوله مع أدوية لها نفس الإمكانيات. قد يؤدي تناول عقار تيكوفيريمات عن طريق الوريد إلى QT، عن إطالة فترة حدوث تفاعلات في موقع الحقن و/أو الصداع. بالإضافة إلى ذلك، يتمتع عقار تيكوفيريمات بحاجز منخفض ضد مقاومة الفيروسات.

تشمل التفاعلات الدوائية المهمة سريريًا BCRP كما يثبط، C19 و CYP2C8 ومثبِّطًا لـ CYP3A محفِّزًا لـ Tecovirimat يعد عقار (انخفاض سكر الدم) والميدازولام (انخفاض فعالية الميدازولام) repaglinide التي تم الإبلاغ عنها حتى الآن الإعطاء المتزامن لـ

BRINCIDOFIVIR

برينسيدوفوفير هو دواء متقدم طويل المفعول مقترن بالدهون يتحول داخل الخلايا إلى سيدوفوفير، وهو مثبط بوليميراز الحمض النووي التناظري للنوكليوتيدات (انظر القسم الخاص بفيروس تضخم الخلايا). تمت الموافقة على برينسيدوفوفير لعلاج الجدري في الولايات المتحدة الأمريكية في عام 1996. وتستند فعاليته المحتملة ضد جدري القروذ إلى بيانات من الدراسات المخبرية والدراسات على الحيوانات. يتم إعطاء برينسيدوفوفير عن طريق الفم مرة واحدة أسبوعيًا (200 مجم) لجرعتين متتاليتين

يتحول برينسيدوفوفير داخل الخلايا إلى سيدوفوفير، والذي يتم فسفرته بعد ذلك إلى ثنائي فوسفات سيدوفوفير، وهو المكون النشط المضاد للفيروسات. يصل المستقلب ثنائي فوسفات سيدوفوفير إلى أقصى تركيز له بعد 47 ساعة؛ ويبلغ عمر النصف النهائي 193 ساعة.

تشمل الآثار الجانبية المحتملة ارتفاع مستويات إنزيمات ناقلة الأمين و/أو البيليريين في المصل، والإسهال، والغثيان، والتقيؤ، وآلام البطن. وعلى الرغم من أن السمية الكلوية للدواء قد تكون أقل من جزيء سيدوفوفير الأصلي، إلا أن ارتفاع مستويات إنزيمات الكبد تسبب في إنهاء العلاج لدى ثلاثة مرضى مصابين بجدري القروذ. يوصى بمراقبة إنزيمات الكبد قبل وأثناء العلاج ببرينسيدوفوفير

أظهرت البيانات الحيوانية حدوث سمية للجنين وتشوهات بنيوية؛ لذا فإن تناوله أثناء الحمل هو بطلان. بالإضافة إلى ذلك، لوحظت سرطانة الخلايا الحرشفية وسرطانة الغدة الثديية وسمية الخصية لدى الفئران.

OATP1B1 يؤدي الاستخدام المتزامن مع مثبطات BCRP و CYP يعيد البرينسيدوفوفير مثبطًا مباشرًا وقابلًا للعكس للعديد من إنزيمات على سبيل المثال، كلارثروميسين، سيكلوسبورين، إريثروميسين، جمفيبروزيل، مثبطات بروتياز فيروس نقص المناعة OATP1B3 و البشرية وفيروس التهاب الكبد سي، ريفامبين) إلى زيادة التعرض للبرينسيدوفوفير، مما قد يؤدي إلى زيادة الآثار الجانبية

OTHER ANTIVIRAL AGENTS

INTERFERONS

انظر C وفيروس التهاب الكبد B تمت دراسة الإنترفيرونات للعديد من المؤشرات السريرية. بالإضافة إلى عدوى فيروس التهاب الكبد لعلاج الثآليل ألفان3 أو الإنترفيرون ألفا2b عوامل مكافحة التهاب الكبد، يمكن استخدام الحقن داخل الآفة من الإنترفيرون التناسلية (انظر الفصل 61)

ريبافيرين

بالإضافة إلى الإعطاء عن طريق الفم لعلاج عدوى فيروس التهاب الكبد سي بالاشتراك مع الإنترفيرون (انظر عوامل مكافحة التهاب الكبد)، يتم إعطاء الريبافيرين الرذاذي بواسطة جهاز الاستنشاق (20 مجم/مل لمدة 12-18 ساعة متواصلة يوميًا) للأطفال والرضع

المصابين بالتهاب القصيبات الهوائية أو الالتهاب الرئوي الشديد الناتج عن فيروس المخلوي التنفسي لتقليل شدة المرض ومدته. ومع ذلك، لم يتم إثبات فعاليته بشكل واضح. الامتصاص الجهازى منخفض (>1%). قد يسبب الريبافيرين الرذاذي تهيج الملتحمة أو القصبات الهوائية، وقد يترسب الدواء الرذاذي على العدسات اللاصقة. الريبافيرين مسبب للتشوهات وسام للجنين. يجب حماية العاملين في مجال الرعاية الصحية والنساء الحوامل من التعرض للاستنشاق لفترة طويلة

يتمتع الريبافيرين بنشاط في المختبر ضد عدد من الفيروسات الأخرى غير الفيروس المخلوي التنفسي، بما في ذلك لاساء، وفيروس غرب النيل، والحصبة، والإنفلونزا، وفيروس نظير الإنفلونزا. ومع ذلك، لا توجد بيانات سريرية بشأن فعاليته

باليفيزوماب

لفيروس F على بروتين السطح A هو جسم مضاد وحيد النسيلة مبرمج موجه ضد أحد الأضداد في موقع المستضد Palivizumab المخلوي التنفسي. وهو مرخص للوقاية من عدوى فيروس المخلوي التنفسي لدى الرضع والأطفال المعرضين للخطر، مثل الأطفال الخدج الذين يحتاجون إلى أكسجين إضافي وأولئك الذين يعانون من خلل تنسج القصبات الهوائية أو أمراض القلب الخلقية. يتم إعطاؤه بجرعة 15 مجم/كجم من وزن الجسم عن طريق الحقن العضلي لمدة تصل إلى 5 أشهر متتالية. يبلغ عمر النصف للإزالة يومًا 245

أظهرت تجربة خاضعة لسيطرة الدواء الوهمي باستخدام هذا النظام الغذائي الذي بدأ في بداية موسم فيروس المخلوي التنفسي انخفاضًا كبيرًا إحصائيًا في حالات دخول المستشفى بسبب فيروس المخلوي التنفسي، وانخفاض عدد حالات الدخول إلى وحدة العناية المركزة، وانخفاض عدد الأيام التي يقضيها المريض في المستشفى. وقد تم عزل سلالات مقاومة في المختبر، ونادرًا ما تم عزلها من مرضى عولجوا باليفيزوماب

جيد التحمل بشكل عام؛ وتشمل الآثار الجانبية المحتملة الحمى والطفح الجلدي والإسهال والقيء والسعال Palivizumab يعتبر وارتفاع مستويات إنزيم ناقلة الأمين في المصل. وقد تم الإبلاغ عن حدوث تفاعلات فرط الحساسية الحادة

تشمل العوامل قيد التحقيق لعلاج أو الوقاية من المرضى المصابين بعدوى الفيروس المخلوي التنفسي مثبطات الجزيئات الصغيرة الخاص بالفيروس المخلوي التنفسي، والأجسام F التي تتداخل مع اندماج الفيروس المخلوي التنفسي من خلال التفاعل مع بروتين المضادة وحيدة النسيلة المضادة للفيروس المخلوي التنفسي، ومثبطات تكرار الفيروس المخلوي التنفسي غير الاندماجية، ونظائر النوكليوسيد

إيميكيمود

يُعد عقار إيميكيمود مُعدلاً للاستجابة المناعية أثبتت فعاليته في العلاج الموضعي للتآليل التناسلية الخارجية والتآليل الشرجية (أي التآليل التناسلية المدببة؛ انظر الفصل 61). يُوضع الكريم بنسبة 5% ثلاث مرات أسبوعيًا ويُغسل بعد كل استخدام لمدة تتراوح بين 6 إلى 10 ساعات. ويبدو أن تكرار حدوث التآليل أقل شيوعًا من تكرار حدوثها بعد العلاج بالاستئصال. وقد يكون عقار إيميكيمود فعالاً أيضًا ضد المليساء المعدية. تُعد تفاعلات الجلد الموضعية أكثر الآثار الجانبية شيوعًا؛ وتميل هذه الآثار الجانبية إلى الاختفاء في

غضون أسابيع بعد العلاج. ومع ذلك، قد تستمر التغيرات الجلدية الصبغية. كما تم الإبلاغ عن آثار جانبية جهازية مثل التعب ومتلازمة تشبه أعراض الأنفلونزا في بعض الأحيان.

Efavirenz	Sustiva
Emtricitabine	Emtriva
Emtricitabine/tenofovir	Truvada
Emtricitabine/tenofovir/efavirenz	Atripla
Enfuvirtide	Fuzeon
Entecavir	Baraclude
Etravirine	Intelence
Famciclovir	Generic, Famvir
Fosamprenavir	Lexiva
Foscarnet	Generic, Foscavir
Ganciclovir	Generic, Cytovene
Imiquimod	Generic, Aldara, others
Indinavir	Crixivan
Interferon alfa-2a	Roferon-A
Interferon alfa-2b	Intron-A
Interferon alfa-2b/ribavirin	Rebetron
Interferon alfa-n3	Alferon N
Interferon alfacon-1	Infergen
Lamivudine	Generic, Eпивir, Eпивir-HBV
Lamivudine/zidovudine	Combivir
Lamivudine/abacavir/zidovudine	Trizivir
Lopinavir/ritonavir	Kaletra
Maraviroc	Selzentry
Nelfinavir	Viracept
Nevirapine	Generic, Viramune
Oseltamivir	Tamiflu

el MH: E-Prescribing Trends in the US. ONC Data Brief, 18, July, 2014.

202214:2401: [PubMed: 35745129]

Palivizumab	Synagis
Peginterferon alfa-2a (pegylated interferon alfa-2a)	Pegasys
Peginterferon alfa-2b (pegylated interferon alfa-2b)	PEG-Intron
Penciclovir	Denavir
Raltegravir	Isentress
Ribavirin	Generic, Rebetol
Ribavirin/interferon alfa-2b	Rebetron
Ribavirin Aerosol	Virazole
Rilpivirine	Edurant
Rilpivirine/emtricitabine/-tenofovir	Complera
Rimantadine	Generic, Flumadine
Ritonavir	Norvir
Saquinavir	Invirase
Sofosbuvir	Sovaldi
Stavudine	Generic, Zerit, Zerit XR
Telaprevir	Incivek
Telbivudine	Tyzeka
Tenofovir	Viread

		Tipranavir	Aptivus		
		Trifluridine	Generic, Viroptic		
		Valacyclovir	Generic, Valtrex		
		Valganciclovir	Valcyte		
		Zalcitabine (dideoxycytidine, ddC)	Hivid (withdrawn)		
		Zanamivir	Relenza		
		Zidovudine (azidothymidine, AZT)	Generic, Retrovir		
		Zidovudine/lamivudine	Combivir		

إجابة دراسة الحالة

هو العلاج (HBV) إن العلاج المركب المضاد للفيروسات ضد فيروس نقص المناعة البشرية وفيروس التهاب الكبد الوبائي ب ومع ذلك، فإن استخدام الميثادون وربما CD4 المناسب لهذا المريض، نظراً للحمل الفيروسي المرتفع وانخفاض عدد خلايا الإفراط في تناول الكحوليات يتطلبان الحذر. إن عقار تينوفوفير ألافيناميد بالإضافة إلى إمتريسيتابين (اثان من مثبطات النسخ العكسي للنوكليوسيد/النوكليوتيد) سيكونان خيارين ممتازين باعتبارهما "العمود الفقري" لمثبطات النسخ العكسي للنوكليوسيد/النوكليوتيد لنظام علاجي قمعي بالكامل، حيث أن كلاهما فعال ضد فيروس نقص المناعة البشرية وفيروس التهاب الكبد الوبائي ب، ولا يتفاعلان مع الميثادون، ومتاحان في تركيبة جرعة ثابتة مرة واحدة يومياً. يمكن إضافة مثبط سلسلة الإنتيجرين مثل بيكتيغرافير أو رالتيجرافير أو دولوتيجرافير. هناك بدائل أخرى أيضاً. قبل البدء في هذا النظام العلاجي، يجب فحص وظائف الكلى والكبد، وتقويم مستوى الحمض النووي لفيروس التهاب الكبد الوبائي ب، وفحص المريض بحثاً عن التهاب الكبد الوبائي أ وفيروس التهاب الكبد الوبائي سي، ويجب النظر في إجراء اختبار كثافة المعادن في العظام. يجب استبعاد احتمالية الحمل، كما يوصى بتجنب تناول الكحول.

إن احتمالية انخفاض مستويات الميثادون مع استخدام دارونافير، تستلزم المراقبة الدقيقة وربما زيادة جرعة الميثادون. وأخيراً يجب أن يدرك المريض أن التوقف المفاجئ عن تناول هذه الأدوية قد يؤدي إلى تفاقم حاد في التهاب الكبد

REFERENCES

إرشادات فيروس التهاب الكبد سي (IDSA) الجمعية الأمريكية للأمراض المعدية (AASLD) الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد: www.hcvguidelines.org. توصيات لاختبار وإدارة وعلاج التهاب الكبد سي

وزارة الصحة والخدمات الإنسانية: المبادئ التوجيهية لاستخدام العوامل المضادة للفيروسات القهقرية لدى البالغين والمراهقين المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية

clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adultadolescentarv/guidelinesadultadolescentarv.pdf.

Guarner J et al: Monkeypox in 2022—what clinical doctors need to know. JAMA 2022;328:139. [PubMed: 35696257]

جمعية الأمراض المعدية الأمريكية: إرشادات جمعية الأمراض المعدية الأمريكية بشأن علاج وإدارة المرضى المصابين بفيروس كوفيد-19. www.idsociety.org/practiceguideline/covid19guidelinetreatmentandmanagement/.

اللجنة المعنية بعلاج فيروس نقص المناعة البشرية أثناء الحمل والوقاية من انتقال الفيروس أثناء الولادة: توصيات بشأن استخدام الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية أثناء الحمل والتدخلات الرامية إلى الحد من انتقال فيروس نقص المناعة البشرية أثناء الولادة في الولايات المتحدة. clinicalinfohivgov/en/guidelines/perinatal/whatsnew.

تحديث بشأن الوقاية والتشخيص وعلاج التهاب الكبد المزمن ب: إرشادات الجمعية الأمريكية لأمراض الكبد: Terrault NA et al. Hepatology 2018;67:1560- [PubMed: 29405329] حول التهاب الكبد ب 2018

RELEVANT WEBSITES

www.hivdruginteractions.org

iasusa.org

hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 50: العوامل المضادة للميكروبات المتنوعة؛ المطهرات، والمعقمات، والمعقمات

كاميل إي. بودوي؛ ليزا جي. وينستون

CASE STUDY

دراسة الحالة

رجل يبلغ من العمر 56 عامًا تم إدخاله إلى وحدة العناية المركزة في مستشفى لعلاج الالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع. يتلقى سيفترياكسون وأزيثروميسين عند دخوله المستشفى، ويتحسن بسرعة، ويتم نقله إلى غرفة شبه خاصة. في اليوم السابع من دخوله Clostridioides المستشفي، يصاب بإسهال غزير مع ثماني حركات أمعاء ولكنه مستقر سريريًا بخلاف ذلك. يتم تأكيد الإصابة بـ عن طريق اختبار البراز. ما هو العلاج المقبول لإسهال المريض؟ يتم نقل المريض إلى غرفة ذات سرير واحد. يسأل موظفو difficile التدبير المنزلي عن المنتج الذي يجب استخدامه لتنظيف غرفة المريض القديمة.

METRONIDAZOLE, FIDAXOMYCIN, RIFAXIMIN, MUPIROCIN, POLYMYXINS, & URINARY ANTISEPTICS

ميترونيدازول

الميترونيدازول هو دواء مضاد للطفيليات الأولية من مجموعة النيتروإيميدازول (انظر الفصل 52) وله أيضًا نشاط مضاد للبكتيريا قوي ضد اللاهوائيات، بما في ذلك

يتم امتصاص الميترونيدازول بشكل انتقائي بواسطة البكتيريا اللاهوائية والطفيليات الحساسة. بمجرد امتصاصه بواسطة البكتيريا اللاهوائية، يتم اختزاله بشكل غير إنزيمي عن طريق التفاعل مع الفيريدوكسين المختزل. يؤدي هذا الاختزال إلى تراكم المنتجات في الخلايا اللاهوائية والتي تكون سامة لها. يتم امتصاص مستقلبات الميترونيدازول في الحمض النووي للبكتيريا، مكونة جزيئات غير مستقرة. يحدث هذا الفعل فقط عندما يتم اختزال الميترونيدازول جزئيًا، ولأن هذا الاختزال يحدث عادةً فقط في الخلايا اللاهوائية فإن تأثيره على الخلايا البشرية أو البكتيريا الهوائية ضئيل نسبيًا

يتمص الميترونيدازول جيدًا بعد تناوله عن طريق الفم، ويتوزع على نطاق واسع في الأنسجة، ويصل إلى مستويات مصل تتراوح بين 4-6 ميكروجرام/مل بعد جرعة فموية 250 مجم. ويمكن أيضًا إعطاؤه عن طريق الوريد. يخترق الدواء جيدًا السائل النخاعي والدماغ ويصل إلى مستويات مماثلة لتلك الموجودة في المصل. يتم استقلاب الميترونيدازول في الكبد وقد يتراكم في حالة قصور الكبد

يستخدم الميترونيدازول لعلاج الالتهابات البطنية اللاهوائية أو المختلطة ومرض التهاب الحوض (بالاشتراك مع عوامل أخرى ذات نشاط ضد الكائنات الحية الهوائية)، والتهاب المهبل (عدوى المشعرات، التهاب المهبل الجرثومي)، وخراج الدماغ. ورغم أنه لم يعد علاجًا أوليًا لعدوى المطثية العسيرة عند إعطائه بمفرده، فإنه يمكن إعطاؤه عن طريق الوريد، مع الفانكوميسين عن طريق الفم للمرضى المصابين بعدوى المطثية العسيرة الخاطفة. الجرعة النموذجية لمعظم المؤثرات هي 500 مجم ثلاث مرات يوميًا عن طريق الفم أو عن طريق الوريد (30 مجم/كجم/يوم). قد يستجيب التهاب المهبل لجرعة واحدة 2 جرام. يتوفر جل مهبلي للاستخدام الموضعي.

تشمل الآثار الجانبية الغثيان والإسهال والتهاب الفم والاعتلال العصبي المحيطي مع الاستخدام لفترات طويلة. كان يُعتقد أن الميترونيدازول له تأثير مشابه للديسلغرام مما يستلزم تجنب الكحول، لكن إعادة تقييم البيانات المتاحة تشير إلى أن هذا ليس هو الحال. على الرغم من أن الميترونيدازول يسبب تشوهات خلقية في بعض الحيوانات، إلا أنه لم يرتبط بهذا التأثير لدى البشر. تتم مناقشة خصائص أخرى للميترونيدازول في الفصل 52

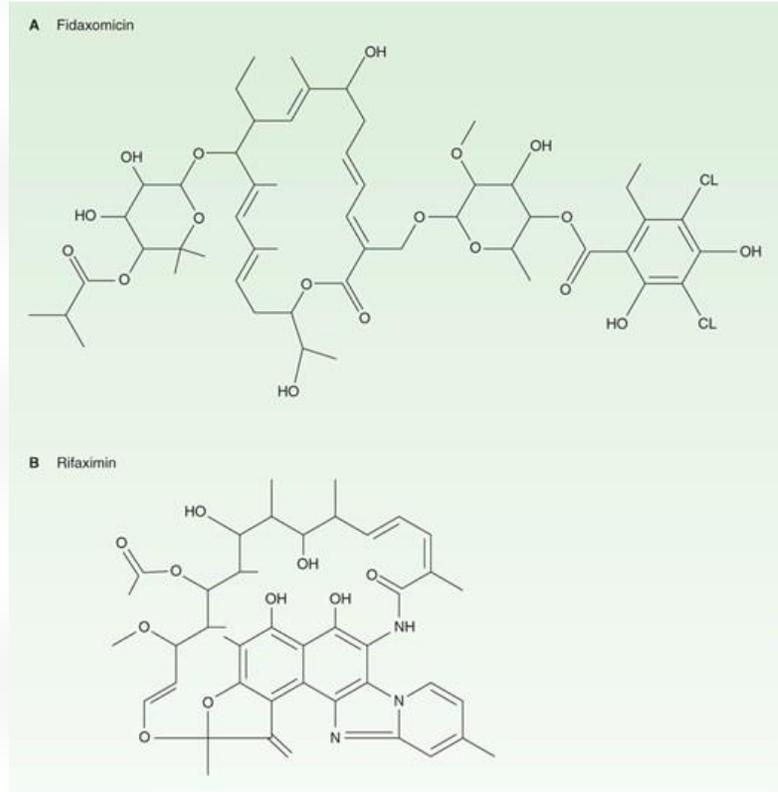
يعد عقار تينيدازول، وهو عقار مشابه من الناحية البنوية، عقارًا يتم تناوله مرة واحدة يوميًا وتمت الموافقة عليه لعلاج عدوى المشعرات، وداء الجيارديات، وداء الأميبا، والتهاب المهبل الجرثومي. كما أنه فعال ضد البكتيريا اللاهوائية، ولكنه غير معتمد في الولايات المتحدة لعلاج العدوى اللاهوائية

فيداكسومييسين

فيداكسومييسين هو مضاد حيوي حلقي ضيق الطيف فعال ضد الجراثيم الهوائية واللاهوائية إيجابية الجرام ولكنه يفتقر إلى النشاط ضد البكتيريا سلبية الجرام (الشكل 1-50). يثبط فيداكسومييسين تخليق البروتين البكتيري عن طريق الارتباط بالوحدة الفرعية سيجمما، من بوليميراز الحمض النووي الريبي. عند تناوله عن طريق الفم، يكون الامتصاص الجهازى ضئيلاً ولكن تركيزاته في البراز تكون عالية لذلك فهو لا يرتبط بالعديد من السميات الجهازية ويجب استخدامه فقط لعلاج الالتهابات المحصورة في الجهاز الهضمي. تمت الموافقة على فيداكسومييسين لعلاج عدوى كلوستريديوم ديفيسيل لدى البالغين. إنه فعال مثل الفانكوميسين الفموي ويوصى به كعامل الخط الأول المفضل لعلاج كلوستريديوم ديفيسيل نظراً لمعدلات الانتكاس المنخفضة مقارنةً بالفانكوميسين الفموي. يتم تناول فيداكسومييسين عن طريق الفم على شكل قرص 200 مجم مرتين يوميًا لمدة 10 أيام.

الشكل 1-50

تشمل أمثلة العوامل المضادة للبكتيريا التي يتم امتصاصها بشكل سيئ فيداكسومييسين (اللوحة أ) وريفاكسيمين (اللوحة ب). يتمتع كلا العاملين بوزن جزيئي مرتفع وقابلية ضعيفة للذوبان في الماء مما يساهم في امتصاصهما الجهازى الضئيل. يؤدي هذا إلى تركيزات عالية من الدواء في تجويف الجهاز الهضمي، مما يسمح بفعالية علاجية في الالتهابات المعوية المحلية.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

ريفاكسيمين

ريفاكسيمين هو مشتق من ريفامبين (انظر الشكل 50-1). وهو فعال ضد الجراثيم الهوائية واللاهوائية إيجابية الجرام وسلبية الجرام. يثبط ريفاكسيمين تخليق البروتين البكتيري عن طريق الارتباط بالوحدة الفرعية بيتا من بوليميراز الحمض النووي الريبي المعتمد على الحمض النووي. عند تناوله عن طريق الفم، يكون الامتصاص الجهازي أقل من 05%، ولكن تراكيز البراز تكون عالية؛ بعد دورة علاجية لمدة 3 أيام لإسهال المسافرين، كانت تراكيز البراز 8000 ميكروجرام/جرام. تمت الموافقة على ريفاكسيمين في الأصل من قبل إدارة الغذاء والدواء لعلاج إسهال المسافرين، وهو يستخدم الآن في علاج اعتلال الدماغ الكبدي ومتلازمة القولون العصبي مع عند البالغين. تتراوح *C difficile* الإسهال، وفي بعض الأحيان، كعلاج مساعد في حالات الإصابة المتكررة أو المقاومة للعدوى بـ الجرعات النموذجية من ريفاكسيمين من 200 إلى 550 مجم يتم تناولها عن طريق الفم مرتين إلى ثلاث مرات يوميًا حسب المؤشر بسبب امتصاصه المحدود، لا يُعتقد أن الريفاكسيمين مرتبط بتفاعلات الأدوية التي تعتمد على السيستوكروم بي 450 على عكس الريفاميسينات الأخرى.

مويروسين

المويروسين (حمض السودومونيك) هو مادة طبيعية تنتجها البكتيريا الزائفة الفلورية. يتم إبطال مفعوله بسرعة بعد الامتصاص، ولا يمكن اكتشاف مستوياته في الجسم. وهو متوفر في شكل مرهم للاستخدام الموضعي.

إن المويروسين فعال ضد المكورات إيجابية الجرام، بما في ذلك سلالات المكورات العنقودية الذهبية الحساسة للميثيسيلين والمقاومة للميثيسيلين. كما يثبط المويروسين إنزيم إيزولوسيل تي آر إن إيه سينثيتاز العنقودي. وترجع المقاومة المنخفضة المستوى، والتي تعرف بأنها تركيز مثبط أدنى يصل إلى 100 ميكروجرام/مل، إلى طفرة نقطية في الجين المسؤول عن الإنزيم المستهدف. وقد لوحظت مقاومة منخفضة المستوى بعد الاستخدام لفترة طويلة. ومع ذلك، فإن التركيزات المحلية التي تحققت مع التطبيق الموضعي أعلى بكثير من هذا التركيز المثبط الأدنى، ولا يؤدي هذا المستوى من المقاومة إلى الفشل السريري. وترجع المقاومة العالية المستوى، مع تركيز مثبط أدنى يتجاوز 1000 ميكروجرام/مل، إلى وجود جين ثانٍ لإيزولوسيل تي آر إن إيه سينثيتاز، والذي يتم ترميزه بواسطة البلازميد. وتؤدي المقاومة العالية المستوى إلى فقدان كامل للنشاط. وقد تسببت السلالات ذات المقاومة العالية المستوى في تفشي عدوى المكورات العنقودية الذهبية واستعمارها في المستشفيات. على الرغم من مواجهة معدلات أعلى من المقاومة مع الاستخدام المكثف للمويروسين، إلا أن معظم عزلات المكورات العنقودية لا تزال عرضة للإصابة.

يُستطَبَق المويروسين موضعياً لعلاج الالتهابات الجلدية البسيطة، مثل القوباء (انظر الفصل 61). يُعد التطبيق الموضعي على مناطق مفتوحة كبيرة، مثل قرح الضغط أو الجروح الجراحية، عاملاً مهماً يؤدي إلى ظهور سلالات مقاومة للمويروسين ولا يُنصح به. يقضي المويروسين مؤقتاً على حمل المكورات العنقودية الذهبية في الأنف لدى المرضى أو العاملين في مجال الرعاية الصحية، ولكن النتائج مختلطة فيما يتعلق بقدرة على منع الإصابة اللاحقة بالمكورات العنقودية. المرضى الأكثر احتمالاً للاستفادة من إزالة الاستعمار هم أولئك الذين يخضعون لإجراءات العظام أو القلب والصدر.

POLYMYXINS

البوليميكسينات هي مجموعة من الببتيدات الأساسية النشطة ضد البكتيريا سالبة الجرام وتشمل البوليميكسين ب والبوليميكسين إي (الكوليستين). تعمل البوليميكسينات كمنظفات كاتيونية. فهي تلتصق بأغشية الخلايا البكتيرية وتعطلها. كما أنها ترتبط بالسم الداخلي وتعطله. الكائنات إيجابية الجرام، بروتوس، ونيسرية، مقاومة.

نظراً لسمية البوليميكسينات الكبيرة عند تناولها عن طريق الفم (خاصة السمية الكلوية)، فقد كان استخدامها يقتصر تاريخياً على الاستخدام الموضعي. وعادة ما يتم تطبيق المراهم التي تحتوي على البوليميكسين ب، 5000 وحدة/جم، في مخاليط مع باسيتراسين Acinetobacter baumannii أو نيوميسين (أو كليهما) على الآفات الجلدية السطحية المصابة. وقد أدى ظهور سلالات من المقاومة لجميع العوامل الأخرى إلى تجدد الاهتمام بالبوليميكسينات Enterobacteriaceae و Pseudomonas aeruginosa كعوامل حقنية لعلاج العدوى التي تسببها هذه الكائنات الحية.

URINARY ANTISEPTICS

المطهرات البولية عبارة عن مواد تؤخذ عن طريق الفم وتمارس نشاطًا مضادًا للبكتيريا في البول ولكنها لا تتمتع بتأثير مضاد للبكتيريا على مستوى الجهاز الهضمي. وتقتصر فائدتها على التهابات المسالك البولية السفلية.

نيتروفورانتوين

عند الجرعات العلاجية، يكون النيتروفورانتوين قاتلاً للعديد من البكتيريا إيجابية الجرام وسلبية الجرام؛ ومع ذلك، فإن البكتيريا الزنجارية والعديد من سلالات بروتوس مقاومة بطبيعتها. يتمتع النيتروفورانتوين بألية عمل معقدة غير مفهومة تمامًا. يبدو أن النشاط المضاد للبكتيريا يرتبط بالتحويل السريع داخل الخلايا للنيتروفورانتوين إلى وسطاء شديدي التفاعل بواسطة الاختزال البكتيري. تتفاعل هذه الوسطاء بشكل غير محدد مع العديد من البروتينات الريبوسومية وتعطل العمليات الأيضية وتخليق البروتينات والحمض النووي الريبي والحمض النووي الريبي. ليس من المعروف أي من الأفعال المتعددة للنيتروفورانتوين هو المسؤول الأساسي عن نشاطه القاتل للبكتيريا.

لا توجد مقاومة متبادلة بين النيتروفورانتوين والعوامل المضادة للميكروبات الأخرى، وتظهر المقاومة ببطء. ومع شيوع مقاومة تريميثوبريم سلفاميثوكسازول والفلوروكينولونات في الإشريكية القولونية، أصبح النيتروفورانتوين عاملاً فمويًا بديلاً مهمًا لعلاج عدوى المسالك البولية غير المعقدة.

يتم امتصاص النيتروفورانتوين جيدًا بعد تناوله. يتم استقلابه وإخراجه بسرعة كبيرة بحيث لا يتم تحقيق أي تأثير مضاد للبكتيريا في الجسم. يتم إفراز الدواء في البول عن طريق الترشيح الكبيبي والإفراز الأنبوبي. مع الجرعات اليومية المتوسطة، يتم الوصول إلى تركيزات 200 ميكروجرام / مل في البول. في الفشل الكلوي، تكون مستويات البول غير كافية للتأثير المضاد للبكتيريا، ولكن مستويات الدم المرتفعة قد تسبب السمية. يُمنع استخدام النيتروفورانتوين في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي كبير. التوصيات التقليدية هي تجنب الاستخدام في المرضى الذين يعانون من تصفية الكرياتينين >60 مل / دقيقة؛ ومع ذلك، تشير بعض البيانات إلى أن العلاج قصير المدى بالنيتروفورانتوين مقبول في المرضى الذين يعانون من تصفية الكرياتينين <30 مل / دقيقة.

الجرعة لعلاج عدوى المسالك البولية عند البالغين هي 100 ملجم تؤخذ عن طريق الفم أربع مرات يوميًا. يمكن تناول تركيبة طويلة المفعول (ماكروبيد) مرتين يوميًا.

تحتوي كل كبسولة طويلة المفعول على شكلين من النيتروفورانتوين. النيتروفورانتوين المتبلور، والذي يكون ذو ذوبان وامتصاص أبطأ من النيتروفورانتوين أحادي الهيدرات، يشكل 25%. أما النسبة المتبقية (75%) فهي عبارة عن النيتروفورانتوين أحادي الهيدرات الموجود في مزيج مسحوق، والذي عند تعرضه للسوائل المعدية والمعدية، يشكل مصفوفة هلامية تطلق النيتروفورانتوين بمرور الوقت.

لا ينبغي استخدام الدواء لعلاج عدوى المسالك البولية العلوية بسبب مستويات الدواء غير الكافية. من المستحسن الحفاظ على درجة حموضة البول أقل من 55، مما يعزز بشكل كبير من نشاط الدواء. يمكن لجرعة يومية واحدة من النيتروفورانتوين، 100 مجم. أن تمنع عدوى المسالك البولية المتكررة لدى بعض النساء.

إن فقدان الشهية والغثيان والقيء هي الآثار الجانبية الرئيسية للنيتروفورانتوين. وقد تحدث اعتلالات عصبية وتسممات رئوية وخاصة مع الاستخدام لفترات طويلة أو في المرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف الكلى. وقد يحدث فقر الدم الانحلالي في المرضى الذين يعانون من نقص إنزيم الجلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجينيز. ويعمل النيتروفورانتوين على تثبيط عمل حمض الناليديكسيك وربما بعض الفلوروكينولونات القديمة، مثل النورفلوكساسين والسيبروفلوكساسين. وقد تم الإبلاغ عن حدوث طفح جلدي وتسلسل رئوي وتليف وتفاعلات فرط الحساسية الأخرى.

ميثينامين مانديلات وميثينامين هيبورات

ميثينامين مانديلات هو ملح حمض الماندليك والميثينامين ويمتلك خصائص كل من هذين المطهرين البولين. ميثينامين هيبورات هو ملح حمض الهيبوريك والميثينامين. تحت درجة الحموضة 55، يطلق الميثينامين الفورمالديهايد، وهو مضاد للبكتيريا (انظر قسم الألدهيدات). يتم امتصاص حمض الماندليك أو حمض الهيبوريك عن طريق الفم وإخراجه دون تغيير في البول. هذه الأدوية قاتلة للبكتيريا لبعض البكتيريا سلبية الجرام عندما يكون درجة حموضة البول أقل من 55.

يستخدم ميثينامين مانديلات، 1 جرام أربع مرات يوميًا، أو ميثينامين هيبورات، 1 جرام مرتين يوميًا عن طريق الفم (في الأطفال من سن 6 إلى 12 عامًا، 500 مجم أربع مرات يوميًا أو مرتين يوميًا، على التوالي)، فقط كمطهر بولي للوقاية من عدوى المسالك البولية المصحوبة بأعراض، وليس علاجها. يمكن إعطاء عوامل محمضة (مثل حمض الأسكوربيك، 4-12 جرام/يوم) لخفض درجة حموضة البول إلى أقل من 55. لا ينبغي إعطاء السلفوناميدات في نفس الوقت لأنها قد تشكل مركبًا غير قابل للذوبان مع الفورمالديهايد الذي يطلقه ميثينامين. قد يُظهر الأشخاص الذين يتناولون ميثينامين مانديلات اختبارات مرتفعة بشكل خاطئ لمنتجات أيض الكاتيكولامين يتوجه المؤلفون بالشكر إلى الدكتور هنري ف. تشامبرز، والدكتور دانيال إتش ديك، دكتور صيدلة، على مساهمتهما في الإصدارات السابقة.

DISINFECTANTS, ANTISEPTICS, & STERILANTS

المطهرات هي مواد كيميائية أو إجراءات فيزيائية تعمل على تثبيط أو قتل الكائنات الحية الدقيقة (الجدول 1-50). المطهرات هي مواد كيميائية مطهرة ذات سمية منخفضة بدرجة كافية لخلايا العائل بحيث يمكن استخدامها مباشرة على الجلد أو الأغشية المخاطية أو الجروح. تقتل المعقمات كل من الخلايا النباتية والجراثيم عند وضعها على المواد في أوقات ودرجات حرارة مناسبة. يتم تعريف بعض المصطلحات المستخدمة في هذا السياق في الجدول 2-50.

الجدول 1-50
أنشطة المطهرات

	Bacteria			Viruses			Other		
	Gram-Positive	Gram-Negative	Acid-Fast	Spores	Lipophilic	Hydrophilic	Fungi	Amebic Cysts	Prions
Alcohols (isopropanol, ethanol)	HS	HS	S	R	S	V	—	—	R
Aldehydes (glutaraldehyde, formaldehyde)	HS	HS	MS	S (slow)	S	MS	S	—	R
Chlorhexidine gluconate	HS	MS	R	R	V	R	—	—	R
Sodium hypochlorite, chlorine dioxide	HS	HS	MS	S (pH 7.6)	S	S (at high conc)	MS	S	MS (at high conc)
Hexachlorophene	S (slow)	R	R	R	R	R	R	R	R
Povidone, iodine	HS	HS	S	S (at high conc)	S	R	S	S	R
Phenols, quaternary ammonium compounds	HS	HS	MS	R	S	R	S	—	R

متغير، V حساس؛ S مقاوم؛ R متوسط الحساسية؛ —، لا توجد بيانات؛ MS شديد الحساسية؛ HS، التركيز

الجدول 2-50

المصطلحات المستخدمة بشكل شائع فيما يتعلق بالقتل الكيميائي والفيزيائي للكائنات الحية الدقيقة

Antisepsis	Application of an agent to living tissue for the purpose of preventing infection
Decontamination	Process that produces marked reduction in number or activity of microorganisms
Disinfection	Chemical or physical treatment that destroys most vegetative microbes and viruses, but not spores, in or on inanimate surfaces
Sanitization	Reduction of microbial load on an inanimate surface to a level considered acceptable for public health purposes
Sterilization	A process intended to kill or remove all types of microorganisms, including spores, and usually including viruses, with an acceptably low probability of their survival
Pasteurization	A process that kills nonsporulating microorganisms by hot water or steam at 65–100°C

تمنع عملية التطهير العدوى عن طريق تقليل عدد الكائنات الحية المعدية المحتملة عن طريق قتلها أو إزالتها أو تخفيفها. ويمكن تحقيق عملية التطهير عن طريق تطبيق عوامل كيميائية أو استخدام عوامل فيزيائية مثل الإشعاع المؤين أو الحرارة الجافة أو الرطوبة أو البخار المسخن للغاية (الأوتوكلاف، 120 درجة مئوية) لقتل الكائنات الحية الدقيقة. وغالبًا ما يتم استخدام مزيج من العوامل، على سبيل المثال، الماء والحرارة المعتدلة بمرور الوقت (البسترة)؛ أو أكسيد الإيثيلين والحرارة الرطبة (معقم)؛ أو إضافة مطهر إلى منظم. ويمكن أيضًا تحقيق الوقاية من العدوى عن طريق الغسيل، الذي يخفف من حدة الكائن الحي المعدية المحتمل.

ربما تكون نظافة اليدين هي الوسيلة الأكثر أهمية لمنع انتقال العوامل المعدية من شخص لآخر أو من مناطق ذات حمولة ميكروبية عالية، مثل الفم أو الأنف أو الأمعاء، إلى مواقع العدوى المحتملة. تُستخدم فرك اليدين بالكحول والصابون والماء الدافئ لقتل أو إزالة البكتيريا. تُستخدم مطهرات الجلد مع المنظفات والماء عادةً قبل الجراحة كمنظم جراحي لأيدي وأذرع أعضاء الفريق الجراحي.

إن تقييم فعالية المطهرات والمعقمات والمعقمات، على الرغم من أنه يبدو بسيطًا من حيث المبدأ، إلا أنه معقد للغاية. تتضمن العوامل في أي تقييم المقاومة الجوهرية للكائنات الحية الدقيقة، وعدد الكائنات الحية الدقيقة الموجودة، والمجموعات المختلطة من الكائنات الحية، وكمية المواد العضوية الموجودة (مثل الدم والبراز والأنسجة)، وتركيز واستقرار المطهر أو المعقم، ووقت ودرجة حرارة التعرض، ودرجة الحموضة، وترطيب العامل وارتباطه بالأسطح. يتم تحديد اختبارات محددة وموحدة للنشاط لكل استخدام المطهرات والمعقمات وتنظم إدارة الغذاء (EPA) يجب أيضًا تقييم السمية للبشر. في الولايات المتحدة، تنظم وكالة حماية البيئة المطهرات (FDA) والدواء.

يتعين على مستخدمي المطهرات والمعقمات والمعقمات أن يأخذوا في الاعتبار سميتها قصيرة وطويلة الأمد لأنها قد تكون ذات نشاط مبيد حيوي عام وقد تتراكم في البيئة أو في الجسم. كما قد تتلوث المطهرات والمعقمات بالكائنات الحية الدقيقة المقاومة - مثل الجراثيم أو الزنجارية أو السيراتية الذائبة - وتنقل العدوى بالفعل. تتداخل معظم المطهرات الموضعية مع التئام الجروح بدرجة ما. قد يكون تنظيف الجروح بالماء والصابون أقل ضررًا من استخدام المطهرات.

يتم وصف بعض الفئات الكيميائية للمطهرات والمعقمات والمعقمات بشكل موجز في النص التالي. يُرجى من القارئ الرجوع إلى المراجع العامة للحصول على أوصاف لطرق التطهير والتعقيم الفيزيائية.

ALCOHOLS

الكحولان الأكثر استخدامًا في التعقيم والتطهير هما الإيثانول والكحول الأيزوبروبي (الأيزوبروبانول). وهما سريعان النشاط، حيث يقتلان البكتيريا النباتية، والمتفطرة السلية، والعديد من الفطريات، ويعطلان نشاط الفيروسات المحبة للدهون. ويبلغ التركيز الأمثل لقتل البكتيريا 60-90% من حيث الحجم في الماء. ومن المحتمل أن يعمل عن طريق تحلل البروتينات. ولا يستخدمان كمعقمات لأنهما غير قاتلين للأبواغ، ولا يخترقان المواد العضوية المحتوية على البروتين، وقد لا يكونان فعالين ضد الفيروسات المحبة للماء. ويمكن تخفيف تأثيرهما المجفف للجلد عن طريق إضافة مواد مرطبة إلى التركيبة. وقد ثبت أن استخدام فرك اليدين بالكحول يقلل من انتقال مسببات الأمراض المرتبطة بالرعاية الصحية بما في ذلك فيروس سارس كوف 2، ويوصي به مراكز السيطرة على الأمراض باعتباره الطريقة المفضلة لتطهير اليدين في أماكن الرعاية الصحية. إن فرك اليدين باستخدام الكحول غير فعال (CDC) والوقاية منها ضد جراثيم كلوستريديوم ديفيسيل، ويلزم غسل اليدين بالماء والصابون للتطهير بعد رعاية مريض مصاب بعدوى كلوستريديوم ديفيسيل.

الكحول قابل للاشتعال ويجب تخزينه في أماكن باردة وجيدة التهوية. ويجب تركه يتبخر قبل الكي أو الجراحة الكهربائية أو الجراحة بالليزر. وقد يكون الكحول ضارًا إذا تم وضعه مباشرة على أنسجة القرنية. لذلك، يجب شطف الأدوات مثل أجهزة قياس ضغط العين التي تم تطهيرها بالكحول بالماء المعقم، أو يجب ترك الكحول يتبخر قبل استخدامها.

CHLORHEXIDINE

الكلورهيكسيدين هو بيجوانيد كاتيوني ذو قابلية منخفضة جدًا للذوبان في الماء. يستخدم ثنائي جلوكونات الكلورهيكسيدين القابل للذوبان في الماء في المستحضرات القائمة على الماء كمطهر. وهو فعال ضد البكتيريا النباتية والفطريات وله نشاط متغير ضد الفطريات والفيروسات. يتمتع بقوة على الأغشية البكتيرية، مما يتسبب في تسرب الجزيئات الصغيرة وترسيب البروتينات، السيتوبلازمية. وهو نشط عند درجة حموضة تتراوح بين 55 و70. يكون تأثير ثنائي جلوكونات الكلورهيكسيدين أبطأ من الكحولات ولكن بسبب ثباته، فإن له نشاطًا متبقياً، مما ينتج تأثيرًا قاتلاً للجراثيم يعادل الكحولات. وهو أكثر فعالية ضد المكورات إيجابية الجرام وأقل نشاطًا ضد العصي إيجابية الجرام وسلبية الجرام. يتم تثبيط إنبات الجراثيم بواسطة الكلورهيكسيدين. ثنائي جلوكونات

الكورهيكسيدين مقاوم للتثبيط بواسطة الدم والمواد العضوية. ومع ذلك، فإن العوامل الأيونية وغير الأيونية في المرطبات والصابون المحايد والمواد الخافضة للتوتر السطحي قد تحيد تأثيرها. تتمتع تركيبات ثنائي جلوكونات الكورهيكسيدين بتركيز 4% بنشاط مضاد للبكتيريا أكبر قليلاً من التركيبات 2%. إن تركيبة جلوكونات الكورهيكسيدين بتركيز 70% من الكحول، المتوفرة في بعض البلدان بما في ذلك الولايات المتحدة الأمريكية، هي العامل المفضل لتطهير الجلد في العديد من الإجراءات الجراحية والجلدية. قد تتبع ميزة هذا المزيج على البوفيدونويد من تأثيره الأسرع بعد التطبيق، ونشاطه المحتفظ به بعد التعرض لسوائل الجسم، ونشاطه المستمر على الجلد. يتمتع الكورهيكسيدين بقدرة منخفضة جداً على تحسس الجلد أو تهيجه. السمية الفموية منخفضة لأنه يمتص بشكل سيئ من الجهاز الهضمي. يجب عدم استخدام الكورهيكسيدين أثناء الجراحة في الأذن الوسطى لأنه يسبب صممًا عصبياً حسيًا. قد يتم مواجهة سمية عصبية ماثلة أثناء جراحة الأعصاب.

HALOGENS

اليود

على 2% يود USP يعتبر اليود في محلول 1:20000 قاتلاً للبكتيريا في دقيقة واحدة ويقتل الجراثيم في 15 دقيقة. تحتوي صبغة اليود و24% يوديد الصوديوم في الكحول. إنه المطهر الأكثر نشاطاً للبشرة السليمة. لا يُستخدم عادةً بسبب تفاعلات فرط الحساسية الخطيرة وتلطخ الملابس والضمادات.

اليودوفور

تحتفظ (؛ بوفيدونويد PVP) اليودوفور عبارة عن مركبات من اليود مع عامل نشط على السطح مثل بولي فينيل بيروليدون اليودوفور بنشاط اليود. فهي تقتل البكتيريا النباتية والفطريات والفيروسات التي تحتوي على الدهون. وقد تكون قاتلة للأبواغ عند التعرض لها لفترة طويلة. يمكن استخدام اليودوفور كمطهرات أو مطهرات، حيث تحتوي الأخيرة على المزيد من اليود كمية اليود الحر منخفضة، ولكنها تنطلق عند تخفيف المحلول. يجب تخفيف محلول اليودوفور وفقاً لتوجيهات الشركة المصنعة للحصول على النشاط الكامل.

إن اليودوفورات أقل تهيجاً وأقل عرضة للتسبب في فرط حساسية الجلد من صبغة اليود. فهي تتطلب وقتاً للجفاف على الجلد قبل أن تصبح نشطة، وهو ما قد يكون عيباً. وعلى الرغم من أن اليودوفورات لها طيف أوسع إلى حد ما من النشاط مقارنة بالكورهيكسيدين بما في ذلك التأثير القاتل للأبواغ، إلا أنها تفتقر إلى نشاطها المستمر على الجلد.

الكلور

الكلور هو عامل مؤكسد قوي ومطهر عالمي يتم توفيره عادةً كمحلول هيبوكلوريت الصوديوم بنسبة 525%، وهي تركيبة نموذجية لمبيضات المنازل. نظرًا لأن التركيبات قد تختلف، فيجب التحقق من التركيز الدقيق على الملصق. يوفر تخفيف 1:10 من المبيض المنزلي (ينتج تركيزاً بنسبة 0525%) جزء في المليون من الكلور متاح. توصي مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها بهذا

التركيز لتطهير بقع الدم. أقل من 5 أجزاء في المليون يقتل البكتيريا النباتية، في حين أن ما يصل إلى 5000 جزء في المليون ضروري لقتل الجراثيم البكتيرية. تركيز 1000-10000 جزء في المليون قاتل للسلم. يقتل مائة جزء في المليون الخلايا الفطرية النباتية في ساعة واحدة، لكن الجراثيم الفطرية تتطلب 500 جزء في المليون. يتم تعطيل الفيروسات بمقدار 200-500 جزء في المليون. تحتفظ مخففات هيبوكلووريت الصوديوم المكونة في ماء الصنبور بدرجة حموضة تتراوح بين 75 و80 بنشاطها لعدة أشهر عند حفظها في حاويات معتمة ومغلقة بإحكام. يؤدي فتح الحاوية وإغلاقها بشكل متكرر إلى تقليل النشاط بشكل ملحوظ.

نظرًا لأن الكلور يتعطل بالدم والمصل والبراز والمواد المحتوية على البروتين، فيجب تنظيف الأسطح قبل وضع مطهر الكلور. حمض هـ، هو العامل الحيوي النشط. عندما يرتفع الرقم الهيدروجيني، يتكون أيون هيبوكلووريت الأقل نشاطًا (HOCl) هيبوكلووروز غير المتفكك عندما تتلامس محاليل هيبوكلووريت مع الفورمالديهايد، تتكون المادة المسرطنة بيس (كلوروميثيل). يحدث تطور سريع لغاز OCl⁻. الكلور المهيج عندما تختلط محاليل هيبوكلووريت بالحامض والبول. المحاليل تآكلية للألمنيوم والفضة والفولاذ المقاوم للصدأ. تشمل المركبات البديلة التي تطلق الكلور ثاني أكسيد الكلور والكلورامين ت. تتمتع هذه العوامل بتأثير مبيد للجراثيم لفترة طويلة.

PHENOLICS

إن الفينول نفسه (ربما يكون أقدم المطهرات الجراحية) لم يعد يستخدم حتى كمطهر بسبب تأثيره التآكلي على الأنسجة، وسميته عند امتصاصه، وتأثيره المسرطن. ويتم تقليل هذه التأثيرات الضارة عن طريق تكوين مشتقات تحل فيها مجموعة وظيفية محل ذرة الهيدروجين في الحلقة العطرية. وأكثر العوامل الفينولية استخدامًا هي أوفينيل فينول، وأوبينزيل كلورو فينول، وبيرتياري أميل فينول ويمكن استخدام مخاليط من المشتقات الفينولية. وبعض هذه المشتقات مشتقة من نواتج تقطير قطران الفحم، مثل الكريسول والزيلينول. ولا يزال امتصاص الجلد وتهيجه يحدثان مع هذه المشتقات، ومن الضروري توخي الحذر المناسب في استخدامها. وغالبًا ما تُضاف المنظفات إلى التركيبات لتنظيف وإزالة المواد العضوية التي قد تقلل من نشاط المركب الفينولي.

تعمل المركبات الفينولية على تعطيل جدران الخلايا والأغشية، وترسيب البروتينات، وتعطيل الإنزيمات. وهي قاتلة للبكتيريا (بما في ذلك المتفطرات) والفطريات، وقادرة على تعطيل الفيروسات المحبة للدهون. وهي ليست قاتلة للأبواغ. يجب اتباع توصيات الشركة المصنعة فيما يتعلق بالتخفيف ووقت التعرض.

تم استخدام المطهرات الفينولية لتطهير الأسطح الصلبة في المستشفيات والمختبرات، مثل الأرضيات والأسرة وأسطح الطاولة أو المقاعد.

لا يُنصح باستخدامها في دور الحضانة وخاصة بالقرب من الرضع، حيث ارتبط استخدامها بفرط بيليروبين الدم. وقد تسبب استخدام الهيكساكلوروفين كمطهر للجلد في حدوث وذمة دماغية ونوبات صرع لدى الأطفال الخدج، وفي بعض الأحيان لدى البالغين. لم يعد متاحًا في الولايات المتحدة.

QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS

المركبات الرباعية الأمونيومية ("المركبات الرباعية") عبارة عن منظفات سطحية كاتيونية. يحتوي الكاتيون النشط على سلسلة هيدروكربونية طويلة واحدة على الأقل مقاومة للماء، مما يتسبب في تركيز الجزيئات كطبقة موجهة على سطح المحاليل والجسيمات الغروانية أو المعلقة. يتمتع الجزء النيتروجيني المشحون من الكاتيون بتقارب كبير مع الماء ويمنع الانفصال عن المحلول. يُعزى التأثير القاتل للبكتيريا للمركبات الرباعية إلى تعطيل الإنزيمات المنتجة للطاقة، وتحلل البروتينات، وتعطيل غشاء الخلية. هذه العوامل مضادة للفطريات والجراثيم وتمنع أيضًا الطحالب. وهي قاتلة للبكتيريا إيجابية الجرام وفعالة بشكل معتدل ضد البكتيريا سلبية الجرام. يتم تعطيل الفيروسات المحبة للدهون. إنها ليست قاتلة للسُل أو الأبواغ، ولا تعطل الفيروسات المحبة للماء. ترتبط مركبات الأمونيوم الرباعية بسطح البروتين الغرواني في الدم والمصل والحليب والألياف الموجودة في القطن والمماسح والأقمشة والمناشف الورقية المستخدمة لتطبيقاتها، مما قد يؤدي إلى إبطال فعالية العامل عن طريق إزالته من المحلول. يتم إبطال فعالية هذه المركبات بواسطة المنظفات الأنيونية (الصابون)، والعديد من المنظفات غير الأيونية، وأيونات الكالسيوم والمغنيسيوم والحديد والألومنيوم. تُستخدم المركبات الرباعية لتطهير الأسطح غير الحرجة (الأرضيات، وأسطح العمل، وما إلى ذلك). وقد أدت سميتها المنخفضة إلى استخدامها كمطهرات في مرافق إنتاج الأغذية. لا يُنصح باستخدام مركبات الأمونيوم الرباعية مثل كلوريد البنزالكونيوم كمطهرات لأن حالات تفشي العدوى حدثت بسبب نمو الزائفة الزنجارية والبكتيريا سلبية الجرام الأخرى في محاليل مطهرة الأمونيوم الرباعية.

ALDEHYDES

يستخدم الفورمالديهايد والغلوتارالدهيد لتطهير أو تعقيم الأدوات مثل المناظير الليفية البصرية ومعدات العلاج التنفسي وأجهزة غسل الكلى والأدوات السنية التي لا تتحمل التعرض لدرجات الحرارة العالية للتعقيم البخار. وهما غير مسببين للتآكل للمعادن أو البلاستيك أو المطاط. وتتمتع هذه المواد بقدرة واسعة النطاق على مكافحة الكائنات الحية الدقيقة. وتعمل عن طريق الكلة المجموعات الكيميائية في البروتينات والأحماض النووية. وقد تحدث حالات فشل التطهير أو التعقيم نتيجة للتخفيف إلى ما دون التركيز الفعال المعروف، ووجود المواد العضوية، وفشل السائل في اختراق القنوات الصغيرة في الأدوات. وتعمل الحمامات الدائرية الأوتوماتيكية على زيادة اختراق محلول الأدهيد في الأداة مع تقليل تعرض المشغل للأبخرة المهيجة. يتوفر الفورمالديهايد في صورة محلول بنسبة 40% من الوزن لكل حجم في الماء (100% فورمالين). يحتوي محلول الفورمالديهايد بنسبة 8% في الماء على طيف واسع من النشاط ضد البكتيريا والفطريات والفيروسات. قد يستغرق النشاط القاتل للجراثيم ما يصل إلى 18 ساعة. تزداد سرعة العمل عن طريق المحلول بنسبة 70% من الأيزوبروبانول. تُستخدم محاليل الفورمالديهايد في التطهير عالي المستوى لأجهزة غسل الكلى، وإعداد اللقاحات، وحفظ الأنسجة وتحنيطها. قد لا تكون محاليل الفورمالديهايد بنسبة 4% (10 فورمالين) المستخدمة لتثبيت الأنسجة والتحنيط قاتلة للجراثيم.

المحاليل التي تحتوي على 2% وزن لكل حجم من الغلوتارالدهيد هي الأكثر. (1,5pentanedial) الغلوتارالدهيد هو ثنائي ألددهيد استخدامًا. يجب أن يكون المحلول قلويًا إلى درجة حموضة 74-85 للتنشيط. المحاليل المنشطة قاتلة للبكتيريا والجراثيم والفطريات، والفيروسات لكل من الفيروسات المحبة للدهون والمحبة للماء. يتمتع الغلوتارالدهيد بنشاط قاتل للجراثيم أكبر من الفورمالديهايد ولكن قد يكون نشاطه القاتل للسائل أقل. قد يتطلب التأثير القاتل ضد البكتيريا الفطرية والجراثيم التعرض لفترة طويلة. بمجرد تنشيط المحاليل، يكون لها عمر تخزين 14 يومًا، وبعدها تقلل البلمرة من النشاط. يمكن لوسائل أخرى للتنشيط والاستقرار زيادة العمر التخزيني. نظرًا لإعادة استخدام محاليل الغلوتارالدهيد بشكل متكرر، فإن السبب الأكثر شيوعًا لفقدان النشاط هو التخفيف والتعرض للمواد العضوية. يوصى بشرائط الاختبار لقياس النشاط المتبقي

يتميز الفورمالديهايد برائحة نفاذة مميزة وهو يسبب تهيجًا شديدًا للأغشية المخاطية التنفسية والعينين عند تركيزات تتراوح بين 2 إلى أن الفورمالديهايد مادة مسرطنة محتملة ووضعت (OSHA) أجزاء في المليون. أعلنت إدارة السلامة والصحة المهنية الأمريكية 5 معيارًا يحد من تعرض الموظفين. يُنصح بحماية العاملين في مجال الرعاية الصحية من التعرض لتركيزات الغلوتارالدهيد التي تزيد عن جزء في المليون. قد يكون من الضروري زيادة تبادل الهواء، والاحتواء في أغطية مع عوادم، وأغطية محكمة الغلق على أجهزة 02 التعرض، واستخدام معدات الحماية الشخصية مثل النظارات الواقية وأجهزة التنفس والقفازات للحد من التعرض

معقمًا كيميائيًا ثنائي الألددهيد فينولي له طيف نشاط مماثل للجلوتارالدهيد، على الرغم من أنه أسرع عدة (OPA) يُعد أورثوفثالالدهيد مرات في قتل البكتيريا. يحتوي محلول أورثوفثالالدهيد عادةً على 055% من أورثوفثالالدهيد. يمكن تحقيق التطهير عالي المستوى بشكل أسرع من الجلوتارالدهيد. على عكس الجلوتارالدهيد، لا يتطلب أورثوفثالالدهيد أي تنشيط، وهو أقل تهيجًا للأغشية المخاطية، ولا يتطلب مراقبة التعرض. يتمتع بتوافق جيد مع المواد وملف سلامة بيئي مقبول. يُعد أورثوفثالالدهيد مفيدًا لتطهير أو تعقيم المناظير والأدوات الجراحية والأجهزة الطبية الأخرى

SUPEROXIDIZED WATER

ينتج عن التحليل الكهربائي للمحلول الملحي خليط من المؤكسدات، في المقام الأول حمض هيبوكلوروس والكلور، مع خصائص مطهرة ومعقمة قوية. المحلول الناتج عن هذه العملية، والذي تم تسويقه تجاريًا باسم ستيرلوكس لتطهير المناظير والمواد السنية، هو سريع المفعول في قتل البكتيريا والفطريات والسل والجراثيم. يتم تحقيق التطهير عالي المستوى في غضون 10 دقائق من وقت التلامس. المحلول غير سام وغير مهيج ولا يتطلب احتياطات خاصة للتخلص منه

PEROXYGEN COMPOUNDS

تتمتع مركبات البيروكسيد، بيروكسيد الهيدروجين وحمض البيروكسي أسيتيك، بنشاط قاتل عالي وطيف واسع ضد البكتيريا والجراثيم والفيروسات والفطريات عند استخدامها بتركيز مناسب. وتتميز هذه المركبات بأن منتجات تحللها ليست سامة ولا تضر بالبيئة. وهي مؤكسدات قوية تستخدم في المقام الأول كمطهرات ومعقمات

يعتبر بيروكسيد الهيدروجين مطهرًا فعالًا للغاية عند استخدامه للأشياء غير الحية أو المواد ذات المحتوى العضوي المنخفض. تتوفر الآن أنظمة تنتج بخار بيروكسيد الهيدروجين أو الضباب الجاف لتطهير الغرف في المرافق الصحية. الكائنات الحية التي تنتج إنزيمات الكاتالاز والبيروكسيداز تتحلل بيروكسيد الهيدروجين بسرعة. منتجات التحلل غير الضارة هي الأكسجين والماء. يتم تحضير المحاليل كهروكيميائيًا. عند تخفيفها في ماء منزوع الأيونات عالي الجودة إلى 6% و H₂O₂ المركزة التي تحتوي على 90% وزن لكل حجم من ووضعها في حاويات نظيفة، تظل المنتجات مستقرة. تراكيز 10-25% من بيروكسيد الهيدروجين قاتلة للجراثيم. بيروكسيد 3% هو معقم غازي بارد له مزايا على الغازات السامة أو المسرطنة أكسيد الإيثيلين (VPHP) الهيدروجين في الطور البخاري غرفة مضغوطة وهو نشط في درجات حرارة منخفضة تصل إلى 4 درجات مئوية وتركيزات VPHP والفورمالدهيد. لا يتطلب منخفضة تصل إلى 4 ملغ / لتر. لا يتوافق مع السوائل ومنتجات السليلوز، ويخترق سطح بعض المواد البلاستيكية. تتوفر معدات آلية تستخدم بيروكسيد الهيدروجين المتبخر أو بيروكسيد الهيدروجين المخلوط بحمض الفورميك لتعقيم المناظير

تجاريًا من بيروكسيد الهيدروجين وحمض الخليك ومحفز مثل حمض (CH₃COOOH) يتم تحضير حمض البيروكسي أسيتيك الكبريتيك. وهو متفجر في شكله النقي. يستخدم عادة في محلول مخفف وينقل في حاويات ذات أغطية مهواة لمنع زيادة الضغط عند إطلاق الأكسجين. حمض البيروكسي أسيتيك أكثر نشاطًا من بيروكسيد الهيدروجين كعامل مبيد للجراثيم والجراثيم. تراكيز تتراوح بين 250-500 جزء في المليون فعالة ضد مجموعة واسعة من البكتيريا في 5 دقائق عند درجة حموضة 70 عند 20 درجة مئوية. يتم تعطيل الجراثيم البكتيرية بواسطة حمض البيروكسي أسيتيك بتركيز 500-30000 جزء في المليون. لا يلزم سوى زيادة التركيزات قليلاً في وجود مادة عضوية. تتطلب الفيروسات تعرضات متغيرة. تتطلب الفيروسات المعوية 2000 جزء في المليون لمدة 15-30 دقيقة لتعطيلها.

يمكن استخدام آلة آلية تستخدم سائل حمض البيروكسي أسيتيك المخزن بتركيز 01-05% لتعقيم الأدوات الطبية والجراحية وطب الأسنان. كما تم اعتماد أنظمة تعقيم حمض البيروكسي أسيتيك لأجهزة غسيل الكلى. تستخدم صناعات تجهيز الأغذية والمشروبات، حمض البيروكسي أسيتيك على نطاق واسع لأن منتجات التحلل في التخفيف العالي لا تنتج رائحة أو طعمًا أو سمية غير مرغوب فيها ولا يلزم الشطف

حمض البيروكسي أسيتيك هو عامل قوي لنمو الأورام ولكنه مادة مسرطنة ضعيفة. وهو غير مسبب للطفرات في اختبار أميس

ULTRAVIOLET IRRADIATION

تُستخدم الأشعة فوق البنفسجية في بعض مرافق الرعاية الصحية كطريقة بديلة لتطهير مناطق رعاية المرضى. وعادةً ما يتم نشرها عبر نظام آلي، مما يقلل من تعرض الموظفين لمنتجات التطهير. وتتمتع بنشاط قاتل سريع ضد العديد من مسببات الأمراض، مما يوفر تطهيرًا فعالًا لمعظم البكتيريا النباتية في أقل من 25 دقيقة وضد كلوستريديوم ديفيسيل في أقل من ساعة

HEAVY METALS

إن المعادن الثقيلة، وخاصة الزئبق والفضة، نادراً ما تستخدم الآن كمطهرات. فالزئبق يشكل خطراً بيئياً، وقد طورت بعض البكتيريا المسببة للأمراض مقاومة للزئبق عن طريق البلازميد. كما أن فرط الحساسية للثيمروسال شائع، وربما يصل إلى 40% من السكان. ويتم امتصاص هذه المركبات من المحلول بواسطة الأغشية المطاطية والبلاستيكية. ويستخدم الثيمروسال بتركيز 0004-0001. بأمان كمادة حافظة لبعض اللقاحات ومضادات السموم والأمصال المناعية.

أملاح الفضة غير العضوية لها تأثير قوي على البكتيريا. وقد تم استخدام نترات الفضة، 1:1000، بشكل شائع، وخاصة للوقاية من التهاب العين الناتج عن البكتيريا البنية عند الأطفال حديثي الولادة. وقد تم استبدال نترات الفضة بمراهم المضادات الحيوية لهذا الغرض. يطلق سلفاديازين الفضة ببطء الفضة وقد تم استخدامه لقمع نمو البكتيريا في الجروح الناتجة عن الحروق (انظر الفصل 46).

STERILANTS

لسنوات عديدة، كان البخار المضغوط (التعقيم بالبخار) عند 120 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة هو الطريقة الأساسية لتعقيم الأدوات والمواد الأخرى المقاومة للحرارة. عندما لا يكون التعقيم بالبخار ممكناً، كما هو الحال مع الأدوات ذات العدسات والمواد المحتوية على البلاستيك والمطاط، يتم استخدام أكسيد الإيثيلين - المخفف إما بالفلوروكربون أو ثاني أكسيد الكربون لتقليل خطر الانفجار بتركيز 1200-440 مجم / لتر عند 45-60 درجة مئوية مع رطوبة نسبية 30-60%. تزيد التركيزات الأعلى من الاختراق.

يُصنف أكسيد الإيثيلين على أنه مادة مسببة للطفرات ومسببة للسرطان. يبلغ حد التعرض المسموح به من قبل إدارة السلامة والصحة المهنية لأكسيد الإيثيلين 1 جزء في المليون محسوباً كمتوسط زمني مرجح. تشمل المعقمات البديلة المستخدمة الآن بيروكسيد الهيدروجين في الطور البخاري، وحمض البيروكسي أسيتيك، والأوزون، وبلازما الغاز، وثاني أكسيد الكلور، والفورمالديهايد، وأكسيد البروبيلين. كل من هذه المعقمات لها مزايا ومشكلات محتملة. تُستخدم أنظمة حمض البيروكسي أسيتيك الآلية بشكل شائع لإزالة التلوث وتعقيم المناظير وأجهزة غسيل الكلى على مستوى عالٍ نظراً لفعاليتها وميزاتها الآلية وانخفاض سمية المنتجات المتبقية من التعقيم.

PRESERVATIVES

تُستخدم المطهرات كمادة حافظة لمنع نمو البكتيريا والفطريات في المنتجات الصيدلانية، والأمصال والكواشف المخبرية، ومنتجات التجميل، والعدسات اللاصقة. تتطلب القوارير متعددة الاستخدامات التي تحتوي على أدوية يمكن إعادة إدخالها من خلال الحجاب الحاجز المطاطي، وقطرات العين، وقطرات الأنف، استخدام مواد حافظة. يجب ألا تكون المواد الحافظة مهيجة أو سامة، وللأنسجة التي سيتم تطبيقها عليها، ويجب أن تكون فعالة في منع نمو الكائنات الحية الدقيقة التي من المرجح أن تلوث المحاليل. ويجب أن تتمتع بقدر كافٍ من الذوبان والاستقرار لتظل نشطة.

تتضمن المواد الحافظة المستخدمة بشكل شائع على الأحماض العضوية مثل حمض البنزويك وأملاحه، والبارابين (إسترات ألكيل حمض فيهيدروكسي بنزويك)، وحمض السوربيك وأملاحه، والمركبات الفينولية، ومركبات الأمونيوم الرباعية، والكحوليات، والزيئق .% مثل الثيمروسال بتركيز 0004-0001

SUMMARY Miscellaneous Antimicrobials

Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
NITROIMIDAZOLE				
<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazole 	Disruption of electron transport chain	Bactericidal activity against susceptible anaerobic bacteria and protozoa	Anaerobic infections • vaginitis • <i>C difficile</i> colitis	Oral or IV • hepatic clearance ($t_{1/2}$ 8 h) • Toxicity: Gastrointestinal upset • metallic taste • neuropathy • seizures
<ul style="list-style-type: none"> • Tinidazole: Oral; similar to <i>metronidazole</i> but dosed once daily; approved for <i>trichomonas</i>, <i>giardiasis</i>, and <i>amebiasis</i> 				
MACROLIDE				
<ul style="list-style-type: none"> • Fidaxomicin 	Inhibits bacterial RNA polymerase	Bactericidal in gram-positive bacteria	<i>C difficile</i> colitis	Oral • blood levels negligible • Toxicity: Nonspecific gastrointestinal upset
RIFAMYCIN				
<ul style="list-style-type: none"> • Rifaximin 	Inhibits bacterial RNA polymerase	Bactericidal activity in gram-positive and gram-negative bacteria	Travelers' diarrhea, hepatic encephalopathy, irritable bowel syndrome	Oral • blood levels negligible • Toxicity: Nausea
URINARY ANTISEPTICS				
<ul style="list-style-type: none"> • Nitrofurantoin 	Not fully understood • disrupts protein synthesis and inhibits multiple bacterial enzyme systems	Bacteriostatic or bactericidal activity against susceptible bacteria	Uncomplicated urinary tract infections • long-term prophylaxis	Oral • rapid renal clearance ($t_{1/2}$ 0.5 h) • blood levels are negligible • contraindicated in renal failure • Toxicity: Gastrointestinal upset • neuropathies • hypersensitivity pneumonitis
<ul style="list-style-type: none"> • Methenamine hippurate and methenamine mandelate: Oral; release formaldehyde at acidic pH in the urine; used only for prophylaxis, not treatment, of urinary tract infections 				



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
MISCELLANEOUS ANTIMICROBIAL DRUGS	
Colistimethate sodium	Generic, Coly-Mycin M
Fidaxomicin	Dificid
Methenamine hippurate	Generic, Hiprex
Methenamine mandelate	Generic, Mandelamine
Metronidazole	Generic, Flagyl, Metro
Mupirocin	Generic, Bactroban, Centany
Nitrofurantoin	Generic, Macrochantin, Macrobid
Polymyxin B (Polymyxin B sulfate)	Generic
Rifaximin	Xifaxan
DISINFECTANTS, ANTISEPTICS, & STERILANTS	
Benzalkonium	Generic, Zephiran
Benzoyl peroxide	Generic
Chlorhexidine gluconate topical	Generic, Hibiclens, Betasept, others
Chlorhexidine gluconate, oral rinse: 0.12%	Peridex, Periogard
Glutaraldehyde	Cidex
Iodine aqueous	Generic, Lugol's Solution
Iodine tincture	Generic
Nitrofurazone	Generic, Furacin
Ortho-phthalaldehyde	Cidex OPA
Povidone-iodine	Generic, Betadine
Silver nitrate	Generic
Thimerosal	Generic, Mersol

إجابة دراسة الحالة

قد يتم علاج المريض باستخدام دواء فيداكسومييسين عن طريق الفم، وهو الدواء المفضل لعلاج عدوى كلوستريديوم ديفيسيل ويعتبر الفانكوميسين عن طريق الفم هو الدواء البديل لعلاج عدوى كلوستريديوم ديفيسيل ويمكن استخدامه بشكل تفضيلي نظرًا لانخفاض تكلفته مقارنة بالفيداكسومييسين. وقد أظهر الميترونيدازول تفوقًا سريريًا على الفانكوميسين عن طريق الفم، ويجب الاحتفاظ به للحالات الخفيفة من عدوى كلوستريديوم ديفيسيل لدى المرضى غير القادرين على تحمل الخيارات المفضلة أو كعامل إضافي في حالات عدوى كلوستريديوم ديفيسيل الشديدة. ويجب تنظيف الغرفة بمحلول مبيض (5000 جزء في المليون) لأنه مبيد للجراثيم. وقد تكون المطهرات الأخرى القاتلة للجراثيم فعالة أيضًا

REFERENCES

Bischoff WE et al: امتثال العاملين في مجال الرعاية الصحية لغسل اليدين: تأثير تقديم مطهر لليدين سهل الاستخدام ويعتمد على: Arch Intern Med 2000;160:1017-1021. [PubMed: 10761968]

Infect. جوردين إف إم وآخرون: انخفاض في انتقال البكتيريا المقاومة للأدوية من المستشفيات بعد إدخال فرك اليدين بالكحول Control Hosp Epidemiol 2005;26:650-654. [PubMed: 16092747]

Hoonmo LK, DuPont HL: Rifaximin: مضاد حيوي انتقائي فريد من نوعه لعلاج أمراض الجهاز الهضمي. Curr Opin Gastroenterol 2010;26:17-21. [PubMed: 19881343]

Shreys PN: Testing standards for sporicides. J Hosp Infect 2011;77:193. [PubMed: 21122947]

وجمعية علم (IDSA) جونسون س وآخرون: المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية الصادرة عن جمعية الأمراض المعدية الأمريكية وإرشادات التحديث المركزة لعام 2021 حول إدارة عدوى المطثية العسيرة لدى البالغين: (SHEA) الأوبئة الصحية الأمريكية Infect Dis 2021;73:e1029. [PubMed: 34164674]

ليزلي را وآخرون: تعطيل فيروس سارس كوف 2 باستخدام معقمات الأيدي القائمة على الكحول المتوفرة تجاريًا. مجلة مكافحة العدوى الأمريكية 2021؛ 49: 401. [PubMed: 34164674]

32818578]

لوي تي جيه وآخرون: فيداكسوميسين مقابل فانكوميسين لعلاج عدوى المطثية العسيرة. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2011؛422:364.
[PubMed: 21288078]

رسالة طبية: تينيدازول (تيندماكس) - دواء جديد مضاد للطفيليات الأولية
Med Lett Drugs Ther 200446:70؛ [PubMed: 15375353]

UpToDate 2019. wwwuptodatecom/contents/endoscopedisinfection. ماير جي دبليو: تطهير المنظار الداخلي

نوراني أ. وآخرون: مراجعة منهجية وتحليل تلوي للتطهير قبل الجراحة باستخدام الكلورهيكسيدين مقابل البوفيدونويدن في الجراحة
[PubMed: 20878942]. النظيفة الملوثة. مجلة الجراحة البريطانية 2010؛ 97: 1614

روتالا دبليو ايه، وير دي جي: التطهير والتعقيم في مرافق الرعاية الصحية: نظرة عامة والقضايا الحالية. مجلة طب الأمراض المعدية
والعيادات الأمريكية 2016؛609:30

Rutala WA, Weber DJ: طرق جديدة للتطهير والتعقيم. Emerg Infect Dis 20017:348؛ [PubMed: 11294738]

المحررون): دليل علم الأحياء الدقيقة السريري Murray PR et al: إزالة التلوث والتطهير والتعقيم. في: Widmer AF, Frei R:
الطبعة السابعة. الجمعية الأمريكية لعلم الأحياء الدقيقة، 1999

Workowski KA et al: 2021. إرشادات علاج الأمراض المنقولة جنسياً، MMWR Recomm Rep 202170:1؛ [PubMed: 34292926]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 51: الاستخدام السريري للعوامل المضادة للميكروبات

سامان نعمت الله؛ هاري دبليو لامبيريس؛ دانيال س. ماديس

CASE STUDY

دراسة الحالة

يخضع رجل يبلغ من العمر 65 عامًا لعملية استئصال كلوي عن طريق الجلد بسبب حصوات الكلى الحادة وتسمم البول أثناء السفر في الهند. يتلقى العلاج المضاد للميكروبات الجهازية باستخدام سيبروفلوكساسين لمدة 7 أيام ويتعافى تمامًا. بعد أسبوعين يعود إلى الولايات المتحدة ويعرض على قسم الطوارئ وهو يعاني من ارتباك وعسر التبول وقشعريرة. يكشف الفحص البدني عن ضغط دم ونبض 120 ودرجة حرارة 38.5 درجة مئوية ومعدل تنفس 24. المريض مشوش، لكن الفحص البدني غير ملحوظ بخلاف 90/50 ذلك. يظهر الاختبار المعلمي عدد خلايا الدم البيضاء 24000/م3 وارتفاع مستوى اللاكتات في المصل؛ يظهر تحليل البول 300 خلية دم بيضاء لكل مجال عالي الطاقة و+4 بكتيريا. ما الكائنات الحية المحتملة التي من المحتمل أن تكون مسؤولة عن أعراض المريض؟ ما المضاد الحيوي (المضادات الحيوية) الذي ستختاره للعلاج الأولي لهذه العدوى التي قد تهدد الحياة؟

يمثل تطوير الأدوية المضادة للميكروبات أحد أهم التطورات في مجال العلاج، سواء في السيطرة على الالتهابات الخطيرة أو علاجها أو في الوقاية من المضاعفات المعدية وعلاجها لوسائل علاجية أخرى مثل العلاج الكيميائي للسرطان، وقمع المناعة، والجراحة* ومع ذلك، فإن الأدلة دامغة على أن العوامل المضادة للميكروبات يتم وصفها بشكل مفرط في العيادات الخارجية في الولايات المتحدة، وأن توافر العوامل المضادة للميكروبات بدون وصفة طبية في العديد من البلدان النامية قد أدى بالفعل إلى الحد بشكل كبير من الخيارات العلاجية في علاج الالتهابات التي تهدد الحياة، وذلك من خلال تسهيل تطور المقاومة

إن التهديد الذي تشكله مقاومة مضادات الميكروبات وتأثيرها على علاج الالتهابات الشديدة أمر ملح. فالبكتيريا المقاومة للمضادات Klebsiella و Staphylococcus aureus، و Enterococcus faecium (ESKAPE) "الحيوية، وخاصة مسببات الأمراض و Pseudomonas aeruginosa، و Acinetobacter baumannii، و Acinetobacter pneumoniae من قبل مراكز (MDR) على أنها مسببات أمراض مقاومة للأدوية المتعددة (Enterobacter types) تم تحديد أنواع البكتيريا المعوية في الولايات المتحدة ومنظمة الصحة العالمية. بالإضافة إلى ذلك، تشمل الكائنات الحية (CDC) السيطرة على الأمراض والوقاية منها Enterobacterales و Candida auris التي صنفتها مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها على أنها تهديدات صحية عاجلة المقاومة Neisseria gonorrhoeae و Clostridioides difficile المقاومة للكاريابينيم و Acinetobacter المقاومة للكاريابينيم و للأدوية. أطلقت جمعية الأمراض المعدية الأمريكية "مبادرة 10 × 20" لتشجيع تطوير 10 عوامل مضادة للبكتيريا جديدة وفعالة وآمنة يتم إعطاؤها بشكل منهجي بحلول عام 2020. اعتبارًا من عام 2020، حصل 14 مضافًا للبكتيريا على موافقة إدارة الغذاء والدواء، 3 منها عوامل جديدة، وعشرات منها في التطوير السريري. يوضح الجدول 1-51 بعض العوامل الجديدة وطيف نشاطها، مثل السيفالوسبورين المضاد للمكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (سيفتارولين)، والسيفالوسبورين السيديروفوري (سيفيدروكول)، ومجموعات مثبطات السيفالوسبورين/بيتا لاکتاماز (سيفنازيديميافياكتام وسيفتولوزانيتازوباكتام)، ومجموعات مثبطات الكاريابينيم/بيتا لاکتاماز (إيميبينيميسلاستاتينريليباكتام وميروبيينيمفاورباكتام)، والتتراسيكلين (إيرافاسيكلين) والأمينوغليكوزيد (بلازوميسين)

الجدول 1-51

مضادات البكتيريا الجديدة وطيف النشاط

Agent	Enterobacteriaceae					Pseudomonas aeruginosa	Acinetobacter baumannii
	MRSA	ESBL	KPC	NDM	OXA-48		
Ceftaroline	+	-	-	-	-	-	-
Cefiderocol	-	+	+	+	+	+	+
Ceftazidime-avibactam	-	+	+	-	+	±	-
Ceftolozane-tazobactam	-	+	-	-	-	+	-
Imipenem-cilastatin-relebactam	-	+	+	-	-	+	-
Meropenem-vaborbactam	-	+	+	-	-	±	-
Eravacycline	+	+	+	+	+	-	+
Plazomicin	-	+	+	-	+	±	±

كارباينيميز كليسيلا نيمونيا؛ KPC بيتا لاكتاماز ممتد الطيف؛ ESBL المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين؛ MRSA، كارباينيميز أوكساسيلين رقم 48، OXA48 ميتالو بيتا لاكتاماز نيودلهي؛ NDM،

مع تزايد مقاومة المضادات الحيوية، يتعين على الطبيب أولاً تحديد ما إذا كان العلاج بالمضادات الحيوية ضروريًا لمريض معين وتتضمن الأسئلة المحددة التي ينبغي طرحها ما يلي:

1. هل يتم وصف العامل المضاد للميكروبات على أساس النتائج السريرية؟ أم أنه من الحكمة الانتظار حتى تصبح هذه النتائج السريرية واضحة؟
2. هل تم الحصول على عينات سريرية مناسبة لتأسيس التشخيص الميكروبيولوجي؟
3. ما هي الأسباب المحتملة لمرض المريض؟
4. ما هي التدابير التي يجب اتخاذها لحماية الأفراد المعرضين للحالة الأولى لمنع الحالات الثانوية، وما هي التدابير التي يجب تنفيذها لمنع التعرض الإضافي؟

5. هل هناك أدلة سريرية (على سبيل المثال، من التجارب السريرية المنفذة بشكل جيد) تشير إلى أن العلاج بالمضادات الميكروبية سوف يمنح فائدة سريرية للمريض؟

:بمجرد تحديد سبب محدد بناءً على اختبارات ميكروبيولوجية محددة، ينبغي النظر في الأسئلة الإضافية التالية

1. إذا تم تحديد مسببات الأمراض الميكروبية المحددة، فهل يمكن استبدال الدواء التجريبي الأولي بعامل ذي نطاق أضيق؟
2. هل من الضروري وجود وكيل واحد أو مجموعة من الوكلاء؟
3. ما هي الجرعة المثالية وطريقة الإعطاء ومدة العلاج؟
4. ما هي الاختبارات المحددة (على سبيل المثال، اختبار الحساسية) التي يجب إجراؤها لتحديد المرضى الذين لن يستجيبوا للعلاج؟
5. ما هي التدابير الإضافية التي يمكن اتخاذها للقضاء على العدوى؟ على سبيل المثال، هل من الممكن إجراء عملية جراحية لإزالة الأنسجة الميتة أو الأجسام الغريبة - أو تصريف الخراج - والتي قد لا تتمكن العوامل المضادة للميكروبات من اختراقها؟ هل من الممكن تقليل جرعة العلاج المثبط للمناعة في المرضى الذين خضعوا لزراعة الأعضاء؟ هل من الممكن تقليل الإصابة أو الوفاة بسبب العدوى عن طريق تقليل الاستجابة المناعية للمضيف للعدوى (على سبيل المثال، استخدام الكورتيكوستيرويدات لعلاج الالتهاب الرئوي الشديد الناجم عن المتكيسة الرئوية أو التهاب السحايا الناجم عن العقدية الرئوية)؟

في الذكرى 2020-1962 *

EMPIRIC ANTIMICROBIAL THERAPY

إن المضادات الحيوية تستخدم عادة قبل أن يتم معرفة العامل الممرض المسؤول عن مرض معين أو مدى قابلية الجسم لعامل مضاد للميكروبات. ويطلق على هذا الاستخدام للمضادات الحيوية العلاج التجريبي (أو المفترض) ويستند إلى الخبرة مع كيان سريري معين والتبرير المعتاد للعلاج التجريبي هو الأمل في أن يؤدي التدخل المبكر إلى تحسين النتيجة؛ وفي أفضل الحالات، تم إثبات ذلك من خلال التجارب السريرية المستقبلية التي يتم التحكم فيها باستخدام الدواء الوهمي والمزدوجة التعمية. على سبيل المثال، ثبت أن علاج النوبات الحموية لدى مرضى السرطان المصابين بقلعة العدلات باستخدام العلاج التجريبي بالمضادات الحيوية يحقق فوائد مذهلة فيما يتعلق بالمرض والوفيات على الرغم من أن العامل البكتيري المحدد المسؤول عن الحمى لا يتم تحديده إلا في أقلية من هذه النوبات.

وأخيراً، هناك العديد من الحالات السريرية، مثل بعض حالات الالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع، حيث يصعب تحديد مسببات الأمراض المحددة. وفي مثل هذه الحالات، قد تكون الاستجابة السريرية للعلاج التجريبي بمثابة دليل مهم على مسببات الأمراض المحتملة.

في كثير من الأحيان، تتلشى علامات وأعراض العدوى نتيجة للعلاج التجريبي، وتصبح نتائج الاختبارات الميكروبيولوجية متاحة لإثبات تشخيص ميكروبيولوجي محدد. وفي الوقت الذي يتم فيه تحديد الكائن الممرض المسؤول عن المرض، يتم تعديل العلاج التجريبي بشكل مثالي إلى العلاج النهائي، والذي يكون عادةً أضيق في التغطية ويُعطى لمدة مناسبة بناءً على نتائج التجارب السريرية، أو الخبرة عندما لا تكون بيانات التجارب السريرية متاحة.

النهج إلى العلاج التجريبي

ينبغي أن تتم بداية العلاج التجريبي وفق نهج محدد ومنهجي.

A. صياغة التشخيص السريري للعدوى الميكروبية

وباستخدام جميع البيانات المتاحة، يجب على الطبيب تحديد ما إذا كان هناك متلازمة سريرية متوافقة مع العدوى (على سبيل المثال، الالتهاب الرئوي، التهاب النسيج الخلوي، التهاب الجيوب الأنفية).

B. الحصول على عينات للفحص المختبري

قد يوفر فحص العينات الملطخة بالمجهر أو الفحص البسيط لعينة بول غير مفصولة بالطرد المركزي بحثًا عن خلايا الدم البيضاء والبكتيريا أدلة سببية فورية مهمة. كما قد تؤكد زراعة مواقع تشريحية مختارة (الدم، والبلغم، والبول، والسائل النخاعي، والبراز) والطرق غير الزراعية (اختبار المستضد، وتفاعل البوليميراز المتسلسل، وعلم الأمصال) أيضًا العوامل المسببة المحددة.

C. صياغة التشخيص الميكروبيولوجي

قد توفر السيرة المرضية والفحص البدني ونتائج المختبر المتاحة على الفور (على سبيل المثال، صبغة جرام للبول أو البلغم) معلومات محددة للغاية. على سبيل المثال، في حالة شاب مصاب بالتهاب مجرى البول ومسحة مصبوغة بجرام من مجرى البول تظهر وجود بكتيريا سلبية الجرام داخل الخلايا، فإن العامل الممرض الأكثر احتمالاً هو النيسرية البنية. ومع ذلك، في الحالة الأخيرة، يجب أن يكون الطبيب على دراية بأن عددًا كبيرًا من المرضى المصابين بالتهاب مجرى البول السيلاني لديهم صبغة جرام سلبية للكائن الحي وأن عددًا كبيرًا من المرضى المصابين بالتهاب مجرى البول السيلاني يحملون عدوى الكلاميديا المتزامنة التي لم يتم إثباتها في المسحة المصبوغة بجرام.

D. تحديد ضرورة العلاج التجريبي

إن اتخاذ قرار البدء بالعلاج التجريبي هو قرار سريري مهم يعتمد جزئيًا على الخبرة وجزئيًا على البيانات المستمدة من التجارب السريرية. يُنصح بالعلاج التجريبي عندما يكون هناك خطر كبير للإصابة بأمراض خطيرة أو الوفاة إذا تم حجب العلاج حتى يتم اكتشاف مسببات الأمراض المحددة بواسطة المختبر السريري.

في حالات أخرى، قد يكون العلاج التجريبي ضروريًا لأسباب تتعلق بالصحة العامة وليس لإثبات نتائج أفضل للعلاج في مريض معين. *Chlamydia* و *N. gonorrhoeae* على سبيل المثال، عادةً ما يتطلب التهاب مجرى البول لدى شاب نشط جنسيًا علاجًا ضد على الرغم من عدم وجود تأكيد ميكروبيولوجي في وقت التشخيص. نظرًا لأن خطر عدم الامتثال لزيارات المتابعة في *trachomatis* هذه الفئة من المرضى قد يؤدي إلى مزيد من انتقال هذه مسببات الأمراض المنقولة جنسيًا، فإن العلاج التجريبي ضروري.

E. معهد العلاج

قد يعتمد اختيار العلاج التجريبي على التشخيص الميكروبيولوجي أو التشخيص السريري دون وجود أدلة ميكروبيولوجية متاحة. إذا لم تتوفر أي معلومات ميكروبيولوجية، فيجب بالضرورة أن يكون طيف المضادات الحيوية للعامل أو العوامل المختارة أوسع، مع الأخذ في الاعتبار مسببات الأمراض الأكثر احتمالاً المسؤولة عن مرض المريض.

اختيار العامل المضاد للميكروبات

يعتمد الاختيار من بين العديد من الأدوية على عوامل المضيف التي تشمل ما يلي: (1) حالات المرض المصاحبة (على سبيل المثال فيروس نقص المناعة البشرية المتقدم، نقص العدلات بسبب استخدام العلاج الكيميائي السام للخلايا، زرع الأعضاء، مرض الكبد المزمن الشديد أو أمراض الكلى) أو استخدام الأدوية المثبطة للمناعة؛ (2) الآثار الجانبية السابقة للدواء؛ (3) ضعف التخلص من الدواء أو إزالة السموم منه (قد يكون محدودًا وراثيًا ولكنه غالبًا ما يرتبط بضعف وظائف الكلى أو الكبد بسبب مرض كامن)؛ (4) عمر المريض؛ (5) حالة الحمل؛ و(6) التعرض الوبائي (على سبيل المثال، التعرض لعضو مريض في الأسرة أو حيوان أليف، أو دخول المستشفى مؤخرًا، أو السفر الأخير، أو التعرض المهني، أو شريك جنسي جديد).

تشمل العوامل الدوائية (1) حركية الامتصاص والتوزيع والإخراج؛ (2) قدرة الدواء على الوصول إلى موقع العدوى؛ (3) السمية المحتملة للعامل؛ و(4) التفاعلات الدوائية أو الدوائية الديناميكية مع الأدوية الأخرى.

إن معرفة مدى حساسية الكائن الحي لعامل محدد في المستشفى أو المجتمع المحلي أمر مهم في اختيار العلاج التجريبي. ويمكن استغلال الاختلافات في الحركية الدوائية بين العوامل ذات الطيف المضاد للميكروبات المتشابه لتقليل تواتر الجرعات (على سبيل المثال، يمكن إعطاء سيفترياكسون أو إرتابينيم أو دابتومييسين بشكل ملائم مرة واحدة كل 24 ساعة). وأخيرًا، يتم إيلاء اهتمام متزايد لتكلفة العلاج بالمضادات الحيوية، وخاصة عندما تتوفر عوامل متعددة ذات فعالية وسمية متشابهة لعدوى معينة. ويمكن أن يكون التحول من المضادات الحيوية الوريدية إلى المضادات الحيوية الفموية للإعطاء لفترات طويلة فعالاً من حيث التكلفة بشكل خاص.

وترد في الجداول 2-51 و3-51 أدلة موجزة للعلاج التجريبي المبني على التشخيص الميكروبي المفترض وموقع الإصابة.

الجدول 2-51

العلاج المضاد للميكروبات التجريبي المبني على علم الأسباب الميكروبيولوجية

تسعين الأدوية المتخصصة والإنفاق الشخصي على الأدوية المضادة للسرطان التي يتم تناولها عن طريق الفم: Dusetzina SB et al: [PubMed: 31135837] ؛ 321: JAMA 2019;2025. في الجزء د من برنامج الرعاية الطبية، من عام 2010 إلى عام 2019
 على مرضى السكري من النوع الثاني وما قبل السكري لدى البشر: مراجعة منهجية وتحليل (Panax) فعالية الجنسغ: Naseri K et al: تلوي. العناصر الغذائية

Suspected or Proven Disease or Pathogen	Drugs of First Choice	Alternative Drugs
Gram-negative cocci (aerobic)		
Moraxella (Branhamella) catarrhalis	TMP-SMZ,1 cephalosporin (second- or thirdgeneration)2, amoxicillin-clavulanate	Quinolone,3 macrolide4
Neisseria gonorrhoeae	Ceftriaxone, cefixime	Gentamicin + azithromycin
Neisseria meningitidis	Penicillin G, ceftriaxone	Chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime
Gram-negative rods (aerobic)		
E coli, Klebsiella, Proteus	Cephalosporin (first- or secondgeneration),2 TMP-SMZ1	Quinolone,3 aminoglycosides
Enterobacter, Citrobacter, Serratia	TMP-SMZ,1 quinolone,3 carbapenem6	Antipseudomonal penicillin,7 aminoglycoside,5 cefepime

<i>Shigella</i>	Quinolone ³	TMP-SMZ, ¹ ampicillin, azithromycin, ceftriaxone
<i>Salmonella</i>	Quinolone, ³ ceftriaxone	Chloramphenicol, ampicillin, TMP-SMZ ¹
<i>Campylobacter jejuni</i>	Erythromycin or azithromycin	Doxycycline, quinolone ³
<i>Brucella</i> species	Doxycycline + rifampin or aminoglycoside ⁵	Chloramphenicol + aminoglycoside ⁵ or TMP-SMZ ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	Proton pump inhibitor + amoxicillin + clarithromycin	Bismuth + metronidazole + tetracycline + proton pump inhibitor
<i>Vibrio</i> species	Doxycycline	Quinolone, ³ TMP-SMZ ¹
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Antipseudomonal penicillin, cefepime	Antipseudomonal penicillin ± quinolone, ³ ceftazidime, antipseudomonal carbapenem, ⁶ or aztreonam, tobramycin
<i>Burkholderia cepacia</i> (formerly <i>Pseudomonas cepacia</i>)	TMP-SMZ ¹	Ceftazidime, chloramphenicol
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (formerly <i>Xanthomonas maltophilia</i>)	TMP-SMZ ¹	Minocycline, ticarcillin-clavulanate, tigecycline, ceftazidime, quinolone ³
<i>Legionella</i> species	Azithromycin, quinolone ³	Clarithromycin, erythromycin
Gram-positive cocci (aerobic)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin ⁸	Doxycycline, ceftriaxone, antipneumococcal quinolone, ³ macrolide, ⁴ linezolid
<i>Streptococcus pyogenes</i> (group A)	Penicillin, clindamycin	Erythromycin, aminopenicillin, cephalosporin (first-generation) ²
<i>Streptococcus agalactiae</i> (group B)	Penicillin (± aminoglycoside ⁵)	Vancomycin
<i>Viridans streptococci</i>	Penicillin	Cephalosporin (first- or third-generation), ² vancomycin
<i>Staphylococcus aureus</i>		
β-Lactamase negative	Penicillin	Cephalosporin (first-generation), ² vancomycin
β-Lactamase positive	Penicillinase-resistant penicillin ⁹	As above
Methicillin-resistant	Vancomycin	TMP-SMZ, ¹ minocycline, linezolid, daptomycin, tigecycline
<i>Enterococcus</i> (ampicillin/penicillin susceptible)	Penicillin, ampicillin	Ampicillin + aminoglycoside ⁵ /ceftriaxone (for endocarditis), vancomycin
<i>Enterococcus</i> (ampicillin-resistant, vancomycin susceptible)	Vancomycin	Linezolid, daptomycin

<i>Enterococcus</i> (ampicillin- and vancomycin-resistant) ¹⁰	Linezolid, daptomycin	Tigecycline, quinupristin/dalfopristin (E faecium only)
Gram-positive rods (aerobic)		
<i>Bacillus</i> species (non-anthraxis)	Vancomycin	Imipenem, quinolone, ³ clindamycin
<i>Listeria</i> species	Ampicillin (± aminoglycoside ⁵)	TMP-SMZ ¹ , meropenem
<i>Nocardia</i> species	Sulfadiazine, TMP-SMZ ¹	Minocycline, imipenem, amikacin, linezolid
Anaerobic bacteria		
Gram-positive (<i>clostridia</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Peptostreptococcus</i>)	Penicillin, clindamycin	Vancomycin, carbapenem, ⁶ chloramphenicol
<i>Clostridioides difficile</i>	Vancomycin (oral), fidaxomicin	Metronidazole
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazole	Chloramphenicol, carbapenem, ⁶ β-lactam-β-lactamase-inhibitor combinations, clindamycin, tigecycline
<i>Fusobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i>	Metronidazole	As for <i>B fragilis</i>
Mycobacteria		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazid + rifampin + ethambutol + pyrazinamide	Streptomycin, capreomycin, moxifloxacin, amikacin, ethionamide, cycloserine, PAS, linezolid, bedaquiline
<i>Mycobacterium leprae</i>		
Multibacillary	Dapsone + rifampin + clofazimine	
Paucibacillary	Dapsone + rifampin	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Doxycycline, azithromycin	Erythromycin, clarithromycin, quinolone ³
Chlamydia		
<i>C trachomatis</i>	Doxycycline	Azithromycin, ofloxacin, levofloxacin
<i>C pneumoniae</i>	Doxycycline, erythromycin	Clarithromycin, azithromycin, levofloxacin, moxifloxacin
<i>C psittaci</i>	Doxycycline	Azithromycin
Spirochetes		
<i>Borrelia recurrentis</i>	Doxycycline	Erythromycin, chloramphenicol, penicillin
<i>Borrelia burgdorferi</i>		

هو خليط من جزء واحد من تريميثوبريم بالإضافة إلى خمسة أجزاء من (TMPSMZ) تريميثوبريم سلفاميثوكسازول1
سلفاميثوكسازول

السيفالوسبورينات من الجيل الأول: سيفازولين للإعطاء عن طريق الحقن؛ سيفادروكسيل أو سيفاليكسين للإعطاء عن طريق -2
الفم. السيفالوسبورينات من الجيل الثاني: سيفوروكسيم للإعطاء عن طريق الحقن؛ سيفاكلور، سيفوروكسيم أكسيتيل، سيفبروزيل
للإعطاء عن طريق الفم. السيفالوسبورينات من الجيل الثالث: سيفتازيديم، سيفوتاكسيم، سيفترياكسون للإعطاء عن طريق
الحقن؛ سيفكسيم، سيفبودوكسيم، سيفتبيوتين، سيفدينير، سيفديتورين للإعطاء عن طريق الفم. السيفالوسبورينات من الجيل
الرابع: سيفيبيم للإعطاء عن طريق الحقن. السيفاميسينات: سيفوكسيتين وسيفوتيتان للإعطاء عن طريق الحقن

إدارة مكافحة المخدرات: الممارسين متوسطي المستوى المعتمدين من قبل الدولة، العنوان 21، قانون اللوائح الفيدرالية، القسم
(ب28)، 130001 52416.

Early	Doxycycline, amoxicillin	Cefuroxime axetil, azithromycin
Late	Ceftriaxone	Doxycycline
Leptospira species	Penicillin, ceftriaxone	Doxycycline
Treponema species	Penicillin	Doxycycline, ceftriaxone
Fungi		
Aspergillus species	Voriconazole	Amphotericin B, itraconazole, posaconazole, isavuconazole
Blastomyces species	Amphotericin B (severe infection)	Itraconazole
Candida species	Amphotericin B, echinocandin ¹¹	Fluconazole, itraconazole, voriconazole, oteseconazole, ibrexafungerp
Cryptococcus neoformans	Amphotericin B ± flucytosine (5-FC)	Fluconazole, voriconazole
Coccidioides immitis/posadasii	Amphotericin B (severe infection)	Fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, isavuconazole
Fusarium solani	Voriconazole	Amphotericin B, posaconazole, isavuconazole
Histoplasma capsulatum	Amphotericin B (severe infection)	Itraconazole, posaconazole, isavuconazole
Mucorales (Rhizopus, Mucor)	Amphotericin B	Posaconazole, isavuconazole
Sporothrix schenckii	Amphotericin B (severe infection)	Itraconazole

الكينولونات: سيبروفلوكساسين، جيميفلوكساسين، ليفوفلوكساسين، موكسيفلوكساسين، نورفلوكساسين، أوفلوكساسين-3 النورفلوكساسين ليس فعالاً لعلاج الالتهابات الجهازية. الجيميفلوكساسين، ليفوفلوكساسين، وموكسيفلوكساسين لديهم نشاط، ممتاز ضد المكورات الرئوية. السيبروفلوكساسين والليفوفلوكساسين لديهم نشاط جيد ضد الزائفة الزنجارية. الموكسيفلوكساسين ليفوفلوكساسين، وجيميفلوكساسين تستخدم ككينولونات تنفسية

الماكروليدات: أزيثروميسين، كلاريثروميسين، ديريثروميسين، إريثروميسين -4

بشكل عام، يتم استخدام الستربتومييسين والجنتاميسين لعلاج العدوى بالكائنات إيجابية الجرام، في حين يتم استخدام الجنتاميسين والتوبراميسين والأميكاسين لعلاج العدوى بالكائنات سلبية الجرام

، الكاربابينيمات: دوريبينيم، إرتابينيم، إيميبينييم، ميروينيم. يفتقر إرتابينيم إلى النشاط ضد البكتيريا المعوية، والأسينيتوباكتر -6 والزائفة الزنجارية

البنسلين المضاد للزوائف الزنجارية: بايبراسيلين، بايبراسيلينتايزوباكتام، تيكارسيلين حمض الكلافولانيك -7

انظر الحاشية رقم 3 في الجدول 51-2 للحصول على إرشادات حول علاج التهاب السحايا بالمكورات الرئوية المقاوم للبنسلين 8 نافسيلين أو أوكساسيلين عن طريق الحقن؛ ديكوكساسيلين عن طريق الفم 9

لا يوجد نظام علاجي يمكن الاعتماد عليه في قتل البكتيريا المعوية المقاومة للفانكوميسين والذي تتوفر عنه خبرة سريرية 10 واسعة؛ حيث يتمتع الدابتومييسين بنشاط قاتل للبكتيريا في المختبر. وتشمل الأنظمة العلاجية التي تم الإبلاغ عن فعاليتها، النيتروفورانتوين (لعدوى المسالك البولية)؛ وتشمل الأنظمة العلاجية المحتملة لبكتيريا الدم الدابتومييسين، واللينيزوليد والكينوبريستين/دالفوبريستين

إشينوكاندينس: أنيدولافونجين، كاسبوفونجين، ميكافونجين 11

الجدول 51-3

العلاج المضاد للميكروبات التجريبي على أساس موقع العدوى

www.hhs.gov/opioids/abouttheepidemic/. وزارة الصحة والخدمات الإنسانية: حول وباء [المواد الأفيونية]

Mortensen SA et al: QSYMBIO study investigate effect of coenzyme Q10 on morbidity and deaths in chronic heart failure: Results from QSYMBIO: A randomized doubleblind trial. JACC Heart Fail. 2014;2:641. [PubMed: 25282031]

Presumed Site of Infection		Common Pathogens	Drugs of First Choice	Alternative Drugs
		Bacterial endocarditis		
Acute		Staphylococcus aureus	Vancomycin + ceftriaxone	Penicillinase-resistant penicillin1 + gentamicin
Subacute		Viridans streptococci, enterococci	Penicillin + gentamicin	Vancomycin + gentamicin
		Septic arthritis		
Child		Haemophilus influenzae, S aureus, β-hemolytic streptococci	Vancomycin + ceftriaxone	Vancomycin + ampicillin-sulbactam or ertapenem
Adult		S aureus, Enterobacteriaceae, Neisseria gonorrhoeae	Vancomycin + ceftriaxone	Vancomycin + ertapenem, or quinolone
Acute otitis media, sinusitis		H influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis	Amoxicillin	Amoxicillin-clavulanate, cefuroxime axetil, cefpodoxime
		Meningitis		
Neonate		Group B streptococcus, Escherichia coli, Listeria monocytogenes	Ampicillin + cephalosporin (third-generation)	Ampicillin + aminoglycoside, chloramphenicol, meropenem
Child		H influenzae, S pneumoniae, N meningitidis	Ceftriaxone ± vancomycin ³	Chloramphenicol, meropenem

Adult (18–50 years)	S pneumoniae, N meningitidis	Ceftriaxone	Vancomycin + ceftriaxone ²
Adult (>50 years) or immunocompromised	S pneumoniae, N meningitidis, Listeria monocytogenes	Ceftriaxone + ampicillin	Vancomycin + ceftriaxone + ampicillin ²
Peritonitis due to ruptured viscus; intraabdominal infection	Coliforms, Bacteroides fragilis, Enterococci, viridans Streptococci	Metronidazole + cephalosporin (thirdgeneration), piperacillin-tazobactam	Carbapenem, tigecycline, metronidazole + levofloxacin/ciprofloxacin

دي أوليفيرا دي جيه وآخرون: إدارة العلاج الدوائي: 10 سنوات من الخبرة في نظام صحي متكامل كبير. مجلة إدارة الرعاية الصيدلانية 20103:185؛.

			Pneumonia
Neonate	As in neonatal meningitis		
Child	S pneumoniae, S aureus, H influenzae	Ceftriaxone, cefuroxime, cefotaxime	Ampicillin-sulbactam
Adult (community-acquired)	S pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, H influenzae, S aureus, Chlamydia pneumoniae	<p>Outpatient, healthy/no recent antibiotic exposure: Macrolide,³ amoxicillin, doxycycline</p> <p>Outpatient, comorbidities/recent antibiotic exposure: Respiratory quinolone;⁴ amoxicillin-clavulanate or cefuroxime or cefpodoxime + macrolide³ or doxycycline</p>	
		<p>Inpatient: Macrolide³ or doxycycline + cefotaxime, ceftriaxone, ertapenem, or ampicillin; respiratory quinolone⁴</p>	
Adult (hospital-acquired)	S aureus, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacterales	<p>Vancomycin or linezolid (if concern for MRSA) + piperacillin-tazobactam or cefepime or antipseudomonal carbapenem ± aminoglycoside or respiratory quinolones (depending on local antibiogram and illness severity)</p>	
Skin/soft tissue infection	Streptococcus pyogenes (group A), S aureus	<p>Nonpustular, no MRSA: First-generation cephalosporin, penicillinase-resistant penicillin</p>	
		<p>Pustular, MRSA: TMP-SMZ, doxycycline, linezolid, vancomycin, daptomycin</p>	
Skin/soft tissue infection (diabetic foot)	Above, plus Bacteroides fragilis, enterococci	<p>Ceftriaxone or cefepime or levofloxacin or ciprofloxacin + metronidazole, ampicillin-sulbactam, piperacillin-tazobactam, carbapenem, ± vancomycin or linezolid (depending on MRSA risk factors)</p>	
Septicemia	Any	<p>Vancomycin + cephalosporin (third-generation) or piperacillin-tazobactam or imipenem or meropenem</p>	
Septicemia with granulocytopenia	Any	<p>Antipseudomonal penicillin + aminoglycoside; ceftazidime; cefepime; imipenem or meropenem; consider vancomycin if concern for catheter-related infection or severe mucositis; consider addition of systemic antifungal therapy if fever persists beyond 5-7 days of empiric therapy</p>	

Urinary tract infection (uncomplicated)	E coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Staphylococcus saprophyticus, enterococci	TMP-SMZ, fosfomycin, nitrofurantoin
Urinary tract infection (complicated or pyelonephritis)	Above	Community: Ceftriaxone, levofloxacin, ciprofloxacin, ertapenem
	Above, plus Enterobacter species, Pseudomonas aeruginosa	Nosocomial: Cefepime, piperacillin-tazobactam, antipseudomonal carbapenem

انظر الحاشية رقم 9، الجدول 51-2. عند الاشتباه في الإصابة بالتهاب السحايا مع المكورات الرئوية المقاومة للبنسلين، يوصى 1 بالعلاج التجريبي بهذا النظام.

يمكن استخدام كلاريثروميسين أو أزيثروميسين (أزاليد). ويمكن استخدامه كعلاج وحيد للمرضى الخارجيين إذا كانت مقاومة 3% المكورات الرئوية الموضعية للماكروليدات أقل من 25.

تشمل الكينولونات المستخدمة في علاج عدوى المكورات الرئوية الليفوفلوكساسين، والموكسيفلوكساسين، والجيميفلوكساسين.

ANTIMICROBIAL THERAPY OF INFECTIONS WITH KNOWN ETIOLOGY

INTERPRETATION OF CULTURE RESULTS

غالبًا ما تعطي العينات التي تم الحصول عليها ومعالجتها بشكل صحيح للزراعة معلومات موثوقة حول سبب العدوى. قد يكون عدم وجود تشخيص ميكروبيولوجي تأكيدى بسبب ما يلي:

1. خطأ في العينة، على سبيل المثال، الحصول على الثقافات بعد إعطاء العوامل المضادة للميكروبات، أو عدم كفاية حجم أو كمية العينة التي تم الحصول عليها، أو تلوث العينات المرسله للثقافة
2. والتي غالبًا، (Brucella أو Bartonella أو Histoplasma capsulatum أنواع) الكائنات الحية غير القابلة للزراعة أو بطيئة النمو ما يتم التخلص من الثقافات فيها قبل حدوث نمو كافٍ للكشف عنها
3. طلب مزارع بكتيرية عندما تكون العدوى بسبب كائنات حية أخرى

4. ،عدم إدراك الحاجة إلى وسائط خاصة أو تقنيات عزل (على سبيل المثال، أجار مستخلص خميرة الفحم لعزل أنواع الليجيونيلا
(نظام زراعة الأنسجة في الأوعية الصدفية لعزل فيروس المضخم للخلايا بسرعة)

حتى في حالة الأمراض المعدية الكلاسيكية التي تم تحديد تقنيات عزلها منذ عقود (على سبيل المثال، الالتهاب الرئوي بالمكورات
الرئوية، والسل الرئوي، والتهاب البلعوم بالمكورات العنقودية)، فإن حساسية تقنية الثقافة قد تكون غير كافية لتحديد جميع حالات
المرض.

GUIDING ANTIMICROBIAL THERAPY OF ESTABLISHED INFECTIONS

اختبار القابلية

إن اختبار مسببات الأمراض البكتيرية في المختبر لمعرفة مدى حساسيتها للعوامل المضادة للميكروبات أمر بالغ الأهمية في تأكيد
قابليتها للتأثر، ومن الأفضل أن يكون ذلك لعقار مضاد للميكروبات غير سام ذي نطاق ضيق. تقيس الاختبارات تركيز العقار المطلوب
ومن الممكن بعد ذلك ربط ([MBC] أدنى تركيز مبيد للجراثيم) أو لقتل الكائن الحي ([MIC] أدنى تركيز مثبط) لتثبيط نمو الكائن الحي
نتائج هذه الاختبارات بتركيزات العقار المعروفة في أجزاء مختلفة من الجسم. لا يتم قياس سوى أدنى تركيز مثبط للجراثيم بشكل
روتيني في معظم حالات العدوى، بينما في حالات العدوى التي تتطلب العلاج المبيد للجراثيم للقضاء على العدوى (مثل التهاب
السحايا والتهاب الشغاف والإنتان في المضيف المصاب بقلة الكريات البيضاء)، قد تكون قياسات تركيز مبيد الجراثيم مفيدة أحياناً

طرق التحليل المتخصصة

A. تحليل بيتا لاكتاماز

تكون أنماط حساسية السلالات متشابهة باستثناء إنتاج بيتا، (Haemophilus على سبيل المثال، أنواع) بالنسبة لبعض البكتيريا
لاكتاماز. في هذه الحالات، قد لا تكون هناك حاجة إلى اختبارات حساسية مكثفة، وقد يتم استبدالها باختبار مباشر لبيتا لاكتاماز
باستخدام ركيزة بيتا لاكتام كروموجينيك (قرص نيتروسفين)

B. دراسات التأزر

دراسات التأزر هي اختبارات في المختبر تحاول قياس التفاعلات التأزرية أو المضافة أو غير المتباينة أو المضادة للأدوية. بشكل عام، لم
يتم توحيد معايير هذه الاختبارات ولم ترتبط بشكل جيد بالنتائج السريرية. (راجع قسم تركيبات الأدوية المضادة للميكروبات للحصول
على التفاصيل)

MONITORING THERAPEUTIC RESPONSE: DURATION OF THERAPY

يمكن مراقبة الاستجابة العلاجية ميكروبيولوجيا أو سريريا. يجب أن تصبح مزارع العينات المأخوذة من المواقع المصابة معقمة في النهاية أو تثبت القضاء على العامل الممرض وتكون مفيدة لتوثيق تكرار المرض أو الانتكاس. قد تكون المزارع المتابعة مفيدة أيضًا للكشف عن العدوى الإضافية أو تطور المقاومة. سريريًا، يجب أن تهدأ المظاهر الجهازية للعدوى لدى المريض (الضيق والحمى وزيادة عدد الكريات البيضاء)، ويجب أن تتحسن النتائج السريرية (على سبيل المثال، كما يتضح من إزالة الارتشاحات الشعاعية أو تقليل نقص الأكسجين في الالتهاب الرئوي).

تعتمد مدة العلاج النهائي المطلوب للشفاء على العامل الممرض وموقع العدوى وعوامل المضيف (يحتاج المرضى الذين يعانون من نقص المناعة عمومًا إلى دورات علاج أطول). توجد بيانات دقيقة عن مدة العلاج لبعض أنواع العدوى (على سبيل المثال، التهاب البلعوم العقدي، والزهري، والسلان، والسل، والتهاب السحايا الكريبتوكوكس). في العديد من الحالات الأخرى، يتم تحديد مدة العلاج تجريبيًا. يعد تقليل مدة العلاج بالمضادات الحيوية لعدوى معينة تدخلًا قد يساعد في منع تطور مقاومة مضادات الميكروبات. أظهرت الدراسات الحديثة أن فترات العلاج الأقصر فعالة مثل العلاجات المطولة لمتلازمات مثل الالتهاب الرئوي، والتهاب النسيج الخلوي، والتهاب الحويضة والكلية، وبكتيريا الدم سلبية الغرام غير المعقدة. بالنسبة للعديد من أنواع العدوى، قد يكون هناك حاجة إلى نهج طبي جراحي مشترك للشفاء السريري.

ال فشل السريري للعلاج بالمضادات الميكروبية

عندما تكون استجابة المريض السريرية أو الميكروبيولوجية للعلاج المضاد للميكروبات الذي تم اختياره من خلال اختبار الحساسية في المختبر غير كافية، فيجب إجراء تحقيق منهجي لتحديد سبب الفشل. تعد الأخطاء في اختبار الحساسية نادرة، ولكن يجب تأكيد النتائج الأصلية من خلال تكرار الاختبار. يجب فحص جرعات الدواء وامتصاصه واختبارها مباشرة باستخدام قياسات المصل أو عد الحبوب أو العلاج تحت الملاحظة المباشرة.

يجب مراجعة البيانات السريرية لتحديد ما إذا كانت وظيفة المناعة لدى المريض كافية، وإذا لم تكن كذلك، فما الذي يمكن القيام به لتعزيزها. على سبيل المثال، هل توجد أعداد كافية من الخلايا الحبيبية وهل يوجد نقص مناعي غير مشخص أو ورم خبيث أو سوء تغذية؟ يجب أيضًا مراعاة وجود خراجات أو أجسام غريبة. أخيرًا، يجب تكرار اختبار الثقافة والحساسية لتحديد ما إذا كانت العدوى الإضافية قد حدثت مع كائن حي آخر أو ما إذا كان العامل الممرض الأصلي قد طور مقاومة للأدوية.

ANTIMICROBIAL PHARMACODYNAMICS

يرتبط المسار الزمني لتركيز الدواء ارتباطًا وثيقًا بالتأثير المضاد للميكروبات في موقع العدوى وأي تأثيرات سامة. تشمل العوامل، الديناميكية الدوائية اختبار حساسية مسببات الأمراض، ونشاط الدواء القاتل للبكتيريا مقابل نشاطه المضاد للبكتيريا، والتأزر الدوائي والمضادية، والتأثيرات التي تلي المضادات الحيوية. جنبًا إلى جنب مع الحركية الدوائية، تسمح المعلومات الديناميكية الدوائية باختبار أنظمة الجرعات المثالية للمضادات الحيوية.

النشاط البكتيري مقابل النشاط القاتل للبكتيريا

يمكن تصنيف العوامل المضادة للبكتيريا على أنها مضادة للبكتيريا أو قاتلة للبكتيريا (الجدول 4-51). بالنسبة للعوامل المضادة للبكتيريا في المقام الأول، تكون تركيزات الأدوية المثبطة أقل بكثير من تركيزات الأدوية القاتلة للبكتيريا. بشكل عام، تكون العوامل النشطة على جدار الخلية قاتلة للبكتيريا، والأدوية التي تمنع تخليق البروتين مضادة للبكتيريا.

الجدول 4-51

العوامل المضادة للبكتيريا والمضادة للبكتيريا

Bactericidal Agents	Bacteriostatic Agents
Aminoglycosides	Chloramphenicol
Bacitracin	Clindamycin
β -Lactam antibiotics	Ethambutol
Daptomycin	Macrolides
Fosfomycin	Nitrofurantoin
Glycopeptide antibiotics	Novobiocin
Isoniazid	Oxazolidinones
Ketolides	Sulfonamides
Metronidazole	Tetracyclines
Polymyxins	Tigecycline
Pyrazinamide	Trimethoprim
Quinolones	
Rifampin	
Streptogramins	

إن تصنيف العوامل المضادة للبكتيريا على أنها قاتلة للبكتيريا أو مضادة للبكتيريا له حدود. فبعض العوامل التي تعتبر مضادة للبكتيريا قد تكون قاتلة للبكتيريا ضد كائنات حية مختارة. ومن ناحية أخرى، يتم تثبيط البكتيريا المعوية ولكن لا يتم قتلها باستخدام الفانكوميسين أو البنسلين أو الأمبيسلين كعوامل منفردة.

إن العوامل المضادة للبكتيريا والمضادة للبكتيريا متكافئة في علاج أغلب الأمراض المعدية لدى العوائل ذات المناعة الطبيعية. ويجب اختيار العوامل المضادة للبكتيريا بدلاً من العوامل المضادة للبكتيريا في الحالات التي تضعف فيها دفاعات العوائل المحلية أو الجهازية.

وُستخدم العوامل المضادة للبكتيريا لعلاج التهاب الشغاف وغيره من الالتهابات الوبائية الداخلية والتهاب السحايا والالتهابات لدى المرضى المصابين بقلة العدلات.

يمكن تقسيم العوامل القاتلة للبكتيريا إلى مجموعتين: العوامل التي تظهر قتلاً يعتمد على التركيز (مثل الأمينوغليكوزيدات والكينولونات) والعوامل التي تظهر قتلاً يعتمد على الوقت (مثل البيتا لكتامز والفانكوميسين). بالنسبة للأدوية التي يكون فعل القتل فيها معتمداً على التركيز، فإن معدل ومدى القتل يزدادان مع زيادة تركيزات الدواء. القتل المعتمد على التركيز هو أحد العوامل الديناميكية الدوائية المسؤولة عن فعالية جرعة واحدة يومياً من الأمينوغليكوزيدات. بالنسبة للأدوية التي يكون فعل القتل فيها MBC معتمداً على الوقت، يستمر النشاط القاتل للبكتيريا طالما أن تركيزات المصل أكبر من

تأثير ما بعد المضادات الحيوية

ويمكن (PAE) يُعرف القمع المستمر لنمو البكتيريا بعد التعرض المحدود لعامل مضاد للميكروبات باسم التأثير التالي للمضاد الحيوي: التعبير عن التأثير التالي للمضاد الحيوي رياضياً على النحو التالي:

$$PAE = T - C$$

هو الوقت المطلوب لزيادة العدد القابل للحياة في مزرعة الاختبار (في المختبر) بمقدار 10 أضعاف فوق العدد الذي لوحظ T حيث هو الوقت المطلوب لزيادة العدد في مزرعة غير معالجة بمقدار 10 أضعاف فوق العدد الذي لوحظ C مباشرة قبل إزالة الدواء و الوقت المطلوب لعودة البكتيريا إلى النمو اللوغاريتمي PAE مباشرة بعد الانتهاء من نفس الإجراء المستخدم في مزرعة الاختبار. يعكس

تتضمن الآليات المقترحة (1) التعافي البطيء بعد الضرر القابل للعكس غير المميت الذي يصيب هيكل الخلايا؛ (2) استمرار الدواء في موقع الارتباط أو داخل الحيز المحيط بالسيتوبلازم؛ و(3) الحاجة إلى تخليق إنزيمات جديدة قبل استئناف النمو. تمتلك معظم المضادات الحيوية تأثيرات إيجابية مهمة في المختبر (≤ 15 ساعة) ضد المكورات إيجابية الجرام الحساسة (الجدول 5-51). تقتصر المضادات الحيوية ذات التأثيرات الإيجابية المهمة ضد العصيات سلبية الجرام الحساسة على الكاربابينيمات والعوامل التي تمنع تخليق البروتين أو الحمض النووي.

الجدول 5-51

العوامل المضادة للبكتيريا ذات التأثيرات ما بعد المضادات الحيوية في المختبر ≤ 15 ساعة

Against Gram-Positive Cocci	Against Gram-Negative Bacilli
Aminoglycosides	Aminoglycosides
Carbapenems	Carbapenems
Cephalosporins	Chloramphenicol
Chloramphenicol	Quinolones
Clindamycin	Rifampin
Daptomycin	Tetracyclines
Glycopeptide antibiotics	Tigecycline
Ketolides	
Macrolides	
Oxazolidinones	
Penicillins	
Quinolones	
Rifampin	
Streptogramins	
Sulfonamides	
Tetracyclines	
Tigecycline	
Trimethoprim	

إن التأثيرات الجانبية للمضادات الحيوية في الجسم الحي تكون عادة أطول بكثير من التأثيرات الجانبية للمضادات الحيوية في المختبر وتعريض البكتيريا لتركيزات من المضادات (PALE) ويعتقد أن هذا يرجع إلى تعزيز كريات الدم البيضاء بعد تناول المضادات الحيوية الحيوية دون المثبطة. إن فعالية أنظمة الجرعات اليومية مرة واحدة ترجع جزئيًا إلى التأثيرات الجانبية للمضادات الحيوية. تمتلك الأمينوغليكوزيدات والكينولونات تأثيرات جانبية للمضادات الحيوية تعتمد على التركيز؛ وبالتالي فإن الجرعات العالية من الأمينوغليكوزيدات التي تُعطى مرة واحدة يوميًا تؤدي إلى زيادة النشاط القاتل للبكتيريا وإطالة التأثيرات الجانبية للمضادات الحيوية. يسمح هذا المزيج من التأثيرات الدوائية الديناميكية بتركيزات الأمينوغليكوزيد في المصل التي تقل عن الحد الأدنى المثبط للكائنات الحية المستهدفة بالبقاء فعالة لفترات زمنية ممتدة.

PHARMACOKINETIC CONSIDERATIONS

طريق الإدارة
تمتلك العديد من العوامل المضادة للميكروبات خصائص حركية دوائية مماثلة عند إعطائها عن طريق الفم أو عن طريق الحقن (على سبيل المثال، التتراسيكلينات، تريميثوبريم سلفاميثوكسازول، الكينولونات، الميترونيدازول، الكلينداميسين، ريفامبين، لاينزوليد والفلوكونازول). في معظم الحالات، يكون العلاج عن طريق الفم بهذه الأدوية بنفس الفعالية، وأقل تكلفة، ويؤدي إلى مضاعفات أقل من العلاج عن طريق الحقن.

يُفضّل استخدام الطريق الوريدي في الحالات التالية: (1) للمرضى المصابين بأمراض خطيرة؛ (2) للمرضى المصابين بالتهاب السحايا الجرثومي أو التهاب الشغاف (على الأقل في البداية)؛ (3) للمرضى الذين يفتقرون إلى التحكم في المصدر؛ (4) للمرضى الذين يعانون من الغثيان أو القيء أو استئصال المعدة أو الانسداد المعوي أو الأمراض التي قد تعوق الامتصاص عن طريق الفم؛ و(5) عند إعطاء مضادات الميكروبات التي يتم امتصاصها بشكل سيئ بعد تناولها عن طريق الفم. وهناك الآن أدلة متراكمة على أنه يمكن استخدام مضادات الميكروبات عن طريق الفم لعلاج التهاب العظم والتهاب الشغاف وبكتيريا الدم.

الحالات التي تؤثر على الحركية الدوائية للمضادات الميكروبية

تؤثر الأمراض المختلفة والحالات الفسيولوجية على الحركية الدوائية للعوامل المضادة للميكروبات. وقد يؤدي ضعف وظائف الكلى أو الكبد إلى انخفاض الإخراج. يسرد الجدول 6-51 الأدوية التي تتطلب تقليل الجرعة لدى المرضى الذين يعانون من قصور كلوي أو كبدي. قد يؤدي الفشل في تقليل جرعة العامل المضاد للميكروبات لدى هؤلاء المرضى إلى حدوث تأثيرات سامة. وعلى العكس من ذلك، قد يكون لدى المرضى الذين يعانون من الحروق أو التليف الكيسي أو الصدمات متطلبات جرعات متزايدة لعوامل مختارة. تتغير الحركية الدوائية للمضادات الحيوية أيضًا لدى كبار السن (انظر الفصل 60)، وحديثي الولادة (انظر الفصل 59)، وفي الحمل.

الجدول 6-51

العوامل المضادة للميكروبات التي تتطلب تعديل الجرعة أو التي يُمنع استخدامها في المرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف الكلى أو الكبد

Dosage Adjustment Needed in Renal Impairment	Contraindicated in Renal Impairment	Dosage Adjustment Needed in Hepatic Impairment
<p>Acyclovir, amantadine, aminoglycosides, aztreonam, carbapenems, cephalosporins,⁶⁵ clarithromycin, colistin, cycloserine, dalbavancin, daptomycin, didanosine, emtricitabine, ethambutol, ethionamide, famciclovir, fluconazole, flucytosine, foscarnet, ganciclovir, lamivudine, oseltamivir, penicillins,⁶⁶ peramivir, polymyxin B, pyrazinamide, quinolones,⁶⁷ ribavirin, rifabutin, rimantadine, stavudine, telavancin, telbivudine, telithromycin, tenofovir, terbinafine, trimethoprim-sulfamethoxazole, valacyclovir, vancomycin, zidovudine</p>	<p>Cidofovir, methenamine, nalidixic acid, nitrofurantoin, sulfonamides (long-acting), tetracyclines⁶⁸</p>	<p>Abacavir, atazanavir, caspofungin, chloramphenicol, clindamycin, erythromycin, fosamprenavir, indinavir, metronidazole, rimantadine, tigecycline</p>

الجدول 7-51

(CSF). اختراق المضادات الحيوية المختارة للسائل النخاعي

⁶⁵ Except ceftriaxone.

⁶⁶ Except antistaphylococcal penicillins (eg, nafcillin and dicloxacillin).

⁶⁷ Except moxifloxacin.

⁶⁸ Except doxycycline and minocycline.

Drug Concentrations in Body Fluids

Most antimicrobial agents are well distributed to most body tissues and fluids. Penetration into the cerebrospinal fluid is an exception. Most do not penetrate uninflamed meninges to an appreciable extent. In the presence of meningitis, however, the cerebrospinal fluid concentrations of many antimicrobials increase (Table 51-7).

Antimicrobial Agent	CSF Concentration (Uninflamed Meninges) as % of Serum Concentration	CSF Concentration (Inflamed Meninges) as % of Serum Concentration
Ampicillin	2-3	2-100
Aztreonam	2	5
Cefepime	0-2	4-12
Cefotaxime	22.5	27-36
Ceftazidime	0.7	20-40
Ceftriaxone	0.8-1.6	16
Cefuroxime	20	17-88
Ciprofloxacin	6-27	26-37
Imipenem	3.1	11-41
Meropenem	0-7	1-52
Nafcillin	2-15	5-27
Penicillin G	1-2	8-18
Sulfamethoxazole	40	12-47
Trimethoprim	<41	12-69
Vancomycin	0	1-53

مراقبة تركيزات العوامل المضادة للميكروبات في المصل

بالنسبة لمعظم العوامل المضادة للميكروبات، فإن العلاقة بين الجرعة والنتيجة العلاجية راسخة جيدًا، ومراقبة تركيز المصل غير ضرورية لهذه الأدوية. لتبرير مراقبة تركيز المصل الروتينيه، يجب إثبات (1) وجود علاقة مباشرة بين تركيزات الدواء والفعالية أو

السمية؛ (2) وجود تباين كبير بين المرضى في تراكيزات المصل على الجرعات القياسية؛ (3) وجود فرق صغير بين تراكيزات المصل العلاجية والسامة؛ (4) تأخر الفعالية السريرية أو سمية الدواء أو صعوبة قياسها؛ و(5) توفر اختبار دقيق

في الممارسة السريرية، يتم إجراء مراقبة تركيز المصل بشكل روتيني على المرضى الذين يتلقون الأزولات أو الأمينوغليكوزيدات أو الفانكوميسين. وقد ثبت أن مراقبة تركيز الفلوسيتوزين في المصل تقلل من السمية عندما يتم تعديل الجرعات للحفاظ على تراكيزات الذروة أقل من 100 ميكروجرام/مل

MANAGEMENT OF ANTIMICROBIAL DRUG TOXICITY

ونظراً للعدد الكبير من مضادات الميكروبات المتاحة، فمن الممكن عادة اختيار بديل فعال للمرضى الذين يصابون بتسمم دوائي خطير (انظر الجدول 51-2). ومع ذلك، لا توجد بدائل فعالة للدواء المختار في بعض أنواع العدوى. على سبيل المثال، في المرضى المصابين بالزهري العصبي الذين لديهم تاريخ من الحساسية المفرطة للبنسلين، من الضروري إجراء اختبار الجلد وإزالة التحسس للبنسلين ومن المهم الحصول على تاريخ واضح لحساسية الدواء وردود الفعل السلبية الأخرى للدواء. يجب على المريض الذي يعاني من حساسية موثقة للمضادات الحيوية أن يحمل بطاقة تحمل اسم الدواء ووصف التفاعل. التفاعل المتبادل بين البنسلين والسيفالوسبورينات أقل من 10%. يمكن إعطاء السيفالوسبورينات للمرضى الذين يعانون من طفح جلدي حطاطي بقعي ناتج عن البنسلين ولكن يجب تجنبها في المرضى الذين لديهم تاريخ من تفاعلات فرط الحساسية الفورية الناجمة عن البنسلين. من ناحية أخرى، لا يتفاعل الأرتريونام بشكل متبادل مع البنسلينات ويمكن إعطاؤه بأمان للمرضى الذين لديهم تاريخ من الحساسية المفرطة الناجمة عن البنسلين. بالنسبة للتفاعلات الخفيفة، قد يكون من الممكن الاستمرار في العلاج باستخدام عوامل مساعدة أو تقليل الجرعة.

تحدث التفاعلات العكسية للمضادات الحيوية بشكل متزايد في عدة مجموعات، بما في ذلك حديثي الولادة، والمرضى المسنين ومرضى الفشل الكلوي، والمرضى الذين يعانون من فيروس نقص المناعة البشرية المتقدم. يعد تعديل جرعات الأدوية المدرجة في الجدول 51-6 أمراً ضرورياً للوقاية من التأثيرات العكسية لدى مرضى الفشل الكلوي. بالإضافة إلى ذلك، يُمنع استخدام العديد من العوامل لدى المرضى الذين يعانون من ضعف الكلى بسبب زيادة معدلات السمية الخطيرة (انظر الجدول 51-6). راجع الفصول السابقة لمناقشة أدوية محددة

ANTIMICROBIAL DRUG COMBINATIONS

RATIONALE FOR COMBINATION ANTIMICROBIAL THERAPY

يجب علاج أغلب أنواع العدوى بعامل مضاد للميكروبات واحد. ورغم وجود مؤشرات للعلاج المركب، فإن استخدام تركيبات المضادات الميكروبية بشكل مفرط في الممارسة السريرية أمر شائع. ويؤدي الاستخدام غير الضروري لتراكيزات المضادات الميكروبية

إلى زيادة السمية والتكاليف وقد يؤدي أحياناً إلى انخفاض الفعالية بسبب تعارض دواء مع دواء آخر. ويجب اختيار تركيبات المضادات الميكروبية لسبب أو أكثر من الأسباب التالية:

1. توفير العلاج التجريبي واسع النطاق للمرضى المصابين بأمراض خطيرة
2. لعلاج الالتهابات المتعددة الميكروبات (مثل الخراجات داخل البطن، والتي ترجع عادةً إلى مزيج من الكائنات سلبية الجرام اللاهوائية والهوائية، والمكورات المعوية). يجب أن تغطي تركيبة المضادات الحيوية المختارة مسببات الأمراض الأكثر شيوعاً أو المشتبه بها، ولكن لا يلزم أن تغطي المضادات الحيوية جميع مسببات الأمراض المحتملة. إن توافر المضادات الحيوية ذات التغطية المتعددة الميكروبات الممتازة (على سبيل المثال، تركيبات مثبطات بيتا لانتاماز أو الكاربابينيمات) قد يقلل من الحاجة إلى العلاج المركب في حالة العدوى المتعددة الميكروبات
3. لتقليل ظهور السلالات المقاومة. وقد تم إثبات قيمة العلاج المركب في هذا السياق بشكل واضح بالنسبة لمرض السل
4. لتقليل السمية المرتبطة بالجرعة باستخدام جرعات مخفضة من أحد أو أكثر مكونات نظام العلاج. يسمح استخدام الفلوسيتوسين مع أمفوتريسين ب علاج التهاب السحايا الكريبتوكوكس في المرضى غير المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية بتقليل جرعة أمفوتريسين ب مع انخفاض السمية الكلوية الناجمة عن أمفوتريسين ب
5. للحصول على تثبيط أو قتل معزز. تتم مناقشة استخدام تركيبات مضادات الميكروبات في الفقرات التالية

SYNERGISM & ANTAGONISM

عندما تكون التأثيرات المثبطة أو القاتلة لمضادين أو أكثر من المضادات الحيوية المستخدمة معاً أكبر بشكل ملحوظ من المتوقع من لكل دواء MBC أو MIC تأثيراتها عند استخدامها بشكل فردي، يقال إن التآزر يحدث. يتميز التآزر بانخفاض أربعة أضعاف أو أكثر في عند استخدامه معاً مقارنة باستخدامه بمفرده. يحدث التضاد عندما تكون التأثيرات المثبطة أو القاتلة لمضادين أو أكثر من المضادات الحيوية أقل بشكل ملحوظ مما لوحظ عند استخدام الأدوية بشكل فردي

آليات العمل التآزري

لقد تم إثبات الحاجة إلى تركيبات تآزرية من المضادات الحيوية لعلاج التهاب الشغاف المعوي. إن النشاط القاتل للجراثيم ضروري لإدارة التهاب الشغاف البكتيري على النحو الأمثل. إن البنسلين أو الأمبيسلين بالاشتراك مع جنتاميسين/ستربتوميسين أو سيفترياكسون أفضل من العلاج الأحادي بالبنسلين أو الفانكوميسين. عند اختبار البنسلين والفانكوميسين بمفردهما، فإنهما يعملان فقط على تثبيط البكتيريا ضد عزلات المكورات المعوية الحساسة. ومع ذلك، عندما يتم دمج هذه العوامل مع أمينوغليكوزيد، ينتج عن ذلك

نشاط قاتل للجراثيم. إن إضافة جنتاميسين أو سترپتوميسين إلى البنسلين يسمح بتقليل مدة العلاج لمرضى مختارين يعانون من التهاب الشغاف المعوي.

وقد ثبت أن تركيبات مضادات الميكروبات التآزيرية الأخرى أكثر فعالية من العلاج الأحادي بمكونات فردية. وقد تم استخدام تريميثوبريم سلفاميثوكسازول بنجاح في علاج الالتهابات البكتيرية والالتهاب الرئوي الناتج عن البكتيريا الجيروفيسية (الكارينية) + تعمل مثبتات بيتا لاكتاماز على استعادة نشاط بيتا لاكتام النشطة جوهريًا ولكن القابلة للتحلل المائي ضد الكائنات الحية مثل المكورات العنقودية الذهبية والبكتيريا الهشة. وقد تم تحديد ثلاث آليات رئيسية للتآزر المضاد للميكروبات:

1. حصار الخطوات المتسلسلة في تسلسل أيزي: يعتبر تريميثوبريم سلفاميثوكسازول المثال الأكثر شهرة لهذه الآلية من التآزر (انظر الفصل 46). يؤدي حصار الخطوتين المتتاليتين في مسار حمض الفوليك بواسطة تريميثوبريم سلفاميثوكسازول إلى تثبيط أكثر اكتمالاً للنمو مقارنة بما يتم تحقيقه من خلال أي مكون بمفرده.
2. تثبيط التعطيل الأنزيمي: يعد التعطيل الأنزيمي لمضادات بيتا لاكتام آلية رئيسية لمقاومة المضادات الحيوية. يؤدي تثبيط بيتا لاكتاماز بواسطة أدوية مثبطة بيتا لاكتاماز (مثل سولباكتام) إلى التآزر.
3. تعزيز امتصاص العوامل المضادة للميكروبات: يمكن للبنسلينات والعوامل الأخرى النشطة في جدار الخلية أن تزيد من امتصاص الأمينوغلوكوزيدات بواسطة عدد من البكتيريا، بما في ذلك المكورات العنقودية، والمكورات المعوية، والمكورات العقدية، والزائفة الزنجارية. يُعتقد أن المكورات المعوية مقاومة بشكل جوهري للأمينوغلوكوزيدات بسبب حواجز النفاذية. وبالمثل، يُعتقد أن الأمفوتريسين ب يعزز امتصاص الفلوسيتوسين بواسطة الفطريات.

آليات الفعل المضاد

هناك أمثلة قليلة ذات صلة سريرية بمضادات الميكروبات. وقد ورد المثال الأكثر وضوحًا في دراسة أجريت على مرضى مصابين بالتهاب السحايا بالمكورات الرئوية. فقد بلغ معدل الوفيات بين المرضى الذين عولجوا بمزيج من البنسلين والكلورتيتراسيكلين 79% مقارنة بمعدل وفيات بلغ 21% بين المرضى الذين تلقوا علاجًا وحيدًا بالبنسلين (موضحًا الآلية الأولى الموضحة أدناه).

إن استخدام تركيبية مضادة للميكروبات لا يمنع حدوث تفاعلات مفيدة أخرى محتملة. على سبيل المثال، قد يعمل الريفامبين على إعاقة عمل البنسلينات المضادة للمكورات العنقودية أو الفانكوميسين ضد المكورات العنقودية. ومع ذلك، فإن مضادات الميكروبات المذكورة أعلاه قد تمنع ظهور مقاومة للريفامبين.

لقد تم تحديد آليتين رئيسيتين لمقاومة مضادات الميكروبات:

1. تثبيط النشاط القاتل بواسطة العوامل الثابتة: يمكن للعوامل الثابتة للبكتيريا مثل التتراسيكلينات والكلورامفينيكول أن تعاكس عمل العوامل النشطة لجدار الخلية القاتلة للبكتيريا لأن العوامل النشطة لجدار الخلية تتطلب أن تنمو البكتيريا وتنقسم بشكل نشط.

2. Serratia و P aeruginosa و Enterobacter تحريض التعطيل الأَنْزيمي: تمتلك بعض العصيات سلبية الجرام، بما في ذلك أنواع بيتا لاكتاماز قابلة للتحريض. المضادات الحيوية بيتا لاكتام مثل إيميبينيم، Citrobacter freundii و marcescens وسيفوكسيتين وأمبيسلين هي محفزات قوية لإنتاج بيتا لاكتاماز. إذا تم الجمع بين عامل محفز وبيتا لاكتام نشط جوهريًا ولكنه قابل للتحلل المائي مثل بيبيراسيلين، فقد ينتج عن ذلك تثبيط.

ويستجيب للأدوية (يصيب الحيوانات Pneumocystis carinii) هو كائن فطري يوجد في البشر Pneumocystis jirovecii †
المضادة للطفيليات الأولية. انظر الفصل 52

ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS

تعتبر العوامل المضادة للميكروبات فعالة في منع العدوى في العديد من المواقف. يجب استخدام الوقاية بالمضادات الميكروبية في الظروف التي تم فيها إثبات الفعالية وتفوق الفوائد مخاطر الوقاية. يمكن تقسيم الوقاية بالمضادات الميكروبية إلى الوقاية الجراحية والوقاية غير الجراحية.

الوقاية الجراحية

تشكل عدوى الجروح الجراحية فئة رئيسية من عدوى المستشفيات. وتقدر التكلفة السنوية لعدوى الجروح الجراحية في الولايات المتحدة بأكثر من 15 مليار دولار.

بمناخ الأساس للتوصية بالوقاية من المضادات الحيوية (NRC) لقد كانت معايير تصنيف الجروح التابعة للمجلس الوطني للبحوث وتتكون معايير المجلس الوطني للبحوث من أربع فئات (انظر المربع: معايير تصنيف الجروح التابعة للمجلس الوطني للبحوث (NRC)).

(NRC) معايير تصنيف الجروح للمجلس الوطني للبحوث

نظيف: إجراء اختياري مغلق في المقام الأول؛ لم يتم الدخول إلى الجهاز التنفسي أو الجهاز الهضمي أو القناة الصفراوية أو الجهاز %البولي التناسلي أو الجهاز الفموي البلعومي؛ لا يوجد التهاب حاد ولا انقطاع في التقنية؛ معدل العدوى المتوقع ≥ 2

نظيف ملوث: حالة عاجلة أو طارئة نظيفة بشكل عام؛ فتح اختياري ومحكم للجهاز التنفسي أو الجهاز الهضمي أو القناة الصفراوية أو %الجهاز البلعومي الفموي؛ انسكاب ضئيل أو كسر بسيط في التقنية؛ معدل العدوى المتوقع ≥ 10

ملوثة: التهاب حاد غير صديدي؛ كسر كبير في التقنية أو انسكاب كبير من عضو مجوف؛ صدمة نافذة عمرها أقل من 4 ساعات؛ %جروح مفتوحة مزمنة يجب تطعيمها أو تغطيتها؛ معدل العدوى المتوقع حوالي 20

متسخ: صديد أو خراج؛ ثقب ما قبل الجراحة في الجهاز التنفسي أو الجهاز الهضمي أو القناة الصفراوية أو الجهاز البلعومي الفموي؛
%صدمة نافذة عمرها أكثر من 4 ساعات؛ معدل العدوى المتوقع حوالي 40

أربعة عوامل خطر مستقلة لعدوى الجروح بعد الجراحة (SENIC) حددت دراسة فعالية مكافحة العدوى المكتسبة من المستشفيات العمليات الجراحية على البطن، والعمليات التي تستغرق أكثر من ساعتين، وتصنيف الجروح الملوثة أو المتسخة، وثلاثة تشخيصات والذين يخضعون لإجراءات جراحية نظيفة لديهم SENIC طبية على الأقل. المرضى الذين لديهم عاملان على الأقل من عوامل خطر خطر متزايد للإصابة بعدوى الجروح الجراحية ويجب أن يتلقوا الوقاية من المضادات الحيوية

تشمل الإجراءات الجراحية التي تستلزم استخدام الوقاية بالمضادات الحيوية العمليات الجراحية الملوثة والنظيفة، والعمليات الجراحية المختارة التي قد تكون العدوى بعد الجراحة فيها كارثية مثل جراحة القلب المفتوح، والإجراءات النظيفة التي تنطوي على وضع مواد اصطناعية، وأي إجراء في مريض يعاني من ضعف المناعة. يجب أن تنطوي العملية على مخاطر كبيرة للإصابة بعدوى موقع ما بعد الجراحة أو التسبب في تلوث بكتيري كبير

تتضمن المبادئ العامة للوقاية الجراحية باستخدام المضادات الحيوية ما يلي:

1. يجب أن يكون المضاد الحيوي فعالاً ضد مسببات الأمراض الشائعة للجروح الجراحية؛ ويجب تجنب التغطية الواسعة بشكل غير ضروري.
2. ينبغي أن يكون المضاد الحيوي قد أثبت فعاليته في التجارب السريرية
3. يجب أن يصل المضاد الحيوي إلى تركيزات أكبر من الحد الأدنى المثبط للمسببات المرضية المشتبه بها، ويجب أن تكون هذه التركيزات موجودة في وقت الشق
4. ينبغي استخدام أقصر دورة علاجية ممكنة - ومن الأفضل استخدام جرعة واحدة - من المضاد الحيوي الأكثر فعالية والأقل سمية
5. ينبغي تخصيص المضادات الحيوية واسعة الطيف الأحدث لعلاج الالتهابات المقاومة
6. إذا كانت جميع العوامل الأخرى متساوية، فيجب استخدام الوكيل الأقل تكلفة

إن الاختيار الصحيح والإدارة الصحيحة للمضادات الحيوية الوقائية أمر بالغ الأهمية. وترد المؤشرات الشائعة للوقاية الجراحية في الجدول 51-8. يعتبر سيفازولين العامل الوقائي المفضل في الرأس والرقبة، والمعدة والأمعاء، والقنوات الصفراوية، وأمراض النساء والإجراءات النظيفة. وينبغي مراعاة أنماط العدوى المحلية للجروح عند اختيار الوقاية بالمضادات الحيوية. وقد يكون اختيار الفانكوميسين بدلاً من سيفازولين ضرورياً في المستشفيات التي تعاني من معدلات عالية من عدوى المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين أو المكورات العنقودية البشرية. ويجب أن يكون المضاد الحيوي موجوداً بتركيزات كافية في موقع الجراحة قبل

الشق وخلال الإجراء؛ وتعتمد الجرعة الأولية على حجم التوزيع ومستويات الذروة والتصفية وارتباط البروتين والتوافر البيولوجي ويجب إعطاء العوامل عن طريق الحقن خلال الفترة التي تبدأ قبل 60 دقيقة من الشق. وفي عملية الولادة القيصرية، يتم إعطاء المضاد الحيوي بعد ربط الحبل السري. بالنسبة للعديد من العوامل المضادة للميكروبات، يجب تكرار الجرعات إذا تجاوزت مدة الإجراء 2-6 ساعات. تعتبر الوقاية بجرعة واحدة فعالة لمعظم الإجراءات وتؤدي إلى انخفاض السمية ومقاومة مضادات الميكروبات.

الجدول 8-51

توصيات للوقاية من المضادات الحيوية الجراحية

Type of Operation	Common Pathogens	Drug of Choice
Cardiac (with median sternotomy)	Staphylococci, enteric gram-negative rods	Cefazolin
Noncardiac, thoracic	Staphylococci, streptococci, enteric gram-negative rods	Cefazolin
Vascular (abdominal and lower extremity)	Staphylococci, enteric gram-negative rods	Cefazolin
Neurosurgical (craniotomy)	Staphylococci	Cefazolin
Orthopedic (with hardware insertion)	Staphylococci	Cefazolin
Head and neck (with entry into the oropharynx)	Staphylococcus aureus, oral flora	Cefazolin + metronidazole
Gastroduodenal	S aureus, oral flora, enteric gram-negative rods	Cefazolin
Biliary tract	S aureus, enterococci, enteric gram-negative rods	Cefazolin
Colorectal (elective surgery)	Enteric gram-negative rods, anaerobes	Oral erythromycin + neomycin ¹
Colorectal (emergency surgery or obstruction)	Enteric gram-negative rods, anaerobes	Cefoxitin, cefotetan, ertapenem, or cefazolin + metronidazole
Appendectomy, nonperforated	Enteric gram-negative rods, anaerobes	Cefoxitin, cefotetan, or cefazolin + metronidazole
Hysterectomy	Enteric gram-negative rods, anaerobes, enterococci, group B streptococci	Cefazolin, cefotetan, or cefoxitin

Cesarean section	Enteric gram-negative rods, anaerobes, enterococci, group B streptococci	Cefazolin
------------------	--	-----------

بالتزامن مع التحضير الميكانيكي للأمعاء¹.

يؤدي سوء استخدام المضادات الحيوية الوقائية إلى ارتفاع معدلات الإصابة بالجروح الجراحية. ومن الأخطاء الشائعة في استخدام المضادات الحيوية الوقائية اختيار المضاد الحيوي الخاطئ، أو إعطاء الجرعة الأولى مبكراً أو متأخراً، أو عدم تكرار الجرعات أثناء الإجراءات المطولة، أو طول مدة استخدام المضادات الحيوية الوقائية، أو الاستخدام غير المناسب للمضادات الحيوية واسعة الطيف.

الوقاية غير الجراحية

تشمل الوقاية غير الجراحية إعطاء المضادات الحيوية لمنع الاستعمار أو العدوى غير المصحوبة بأعراض، فضلاً عن إعطاء الأدوية بعد الاستعمار أو التطعيم بمسببات الأمراض ولكن قبل تطور المرض. يوصى بالوقاية غير الجراحية للأفراد المعرضين لخطر التعرض المؤقت لمسببات الأمراض الخبيثة المحددة وللمرضى المعرضين لخطر متزايد للإصابة بالعدوى بسبب المرض الأساسي (على سبيل المثال، المضيفين الذين يعانون من ضعف المناعة). تكون الوقاية أكثر فعالية عندما تكون موجهة ضد الكائنات الحية التي يمكن التنبؤ بحساسيتها للعوامل المضادة للميكروبات. يتم سرد المؤشرات والأدوية الشائعة للوقاية غير الجراحية في الجدول 9-51.

الجدول 9-51

توصيات للوقاية من المضادات الحيوية غير الجراحية

كوبانسي وآخرون: شرح أحكام الأدوية الموصوفة طبياً في قانون خفض التضخم.

www.kff.org/medicare/issuebrief/explainingtheprescriptiondrugprovisionsintheinflationreductionact/.

25603021]

Infection to Be Prevented	Indication(s)	Drug of Choice	Efficacy
Anthrax	Suspected exposure	Ciprofloxacin or doxycycline	Proposed effective
Candida species	High-risk patients (eg, leukemia, neutropenia, transplant)	Fluconazole, posaconazole, echinocandin	Excellent
Cytomegalovirus	High-risk patients (eg, leukemia, transplant)	Valganciclovir, letermovir	Excellent

Diphtheria	Unimmunized contacts	Penicillin or erythromycin	Proposed effective
Endocarditis	Dental, oral, or upper respiratory tract procedures ¹ in at-risk patients ²	Amoxicillin, cephalexin, clindamycin	Proposed effective
Genital herpes simplex	Recurrent infection (≥4 episodes per year)	Acyclovir, valacyclovir	Excellent
Herpes simplex type 1/2 infection	Mothers with primary HSV or frequent recurrent genital HSV; high-risk patients (eg, leukemia, transplant)	Acyclovir, valacyclovir	Excellent
Group B streptococcal (GBS) infection	Mothers with cervical or vaginal GBS colonization and their newborns with one or more of the following: (a) onset of labor or membrane rupture before 37 weeks' gestation, (b) prolonged rupture of membranes (>18 hours), (c) maternal intrapartum fever, (d) GBS bacteriuria during pregnancy, (e) mothers who have given birth to infants who had early GBS disease or with a history of streptococcal bacteriuria during pregnancy	Ampicillin or penicillin	Excellent
Haemophilus influenzae type B infection	Index case, close contacts of a case in incompletely immunized children (<48 months old), <18 years old and immunocompromised, childcare attendees if >2 invasive cases within 60day period, asplenia	Rifampin	Excellent
HIV infection	Health care workers exposed to blood after needle-stick injury	Tenofovir/emtricitabine and raltegravir or dolutegravir	Good

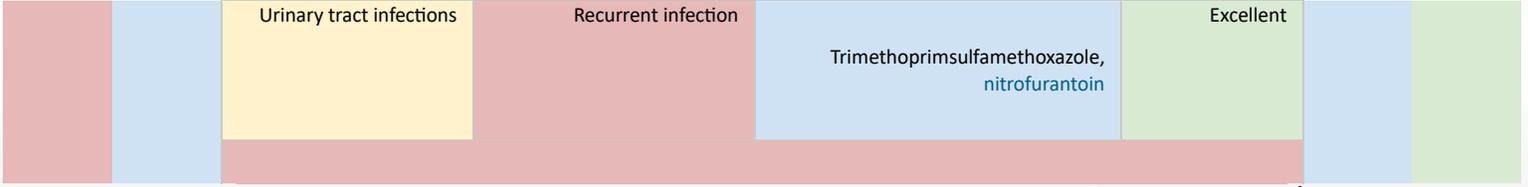
		Pregnant HIV-infected women; newborns of HIV-infected women for the first 6 weeks of life, beginning 6–12 hours after birth	ART3	Excellent	
	Influenza A and B	Unvaccinated geriatric patients, immunocompromised hosts, and health care workers during outbreaks	Oseltamivir	Good	
	Malaria	Travelers to areas endemic for chloroquine-susceptible disease	Chloroquine	Excellent	

يوصى بالوقاية في الحالات التالية: الإجراءات السننية التي تنطوي على التلاعب بأنسجة اللثة أو المنطقة المحيطة بالأسنان أو1
،ثقب الغشاء المخاطي للفم، والإجراءات الجراحية في الجهاز التنفسي التي تنطوي على شق أو خزعة الغشاء المخاطي التنفسي
مثل استئصال اللوزتين واستئصال اللحمية

مكتب الميزانية بالكونجرس، الأدوية الموصوفة طبيًا: الإنفاق والاستخدام والأسعار، النشرة رقم 57772، يناير 2022

Mastron JK et al: Silymarin and hepatocellular carcinoma: A systematic, overall, and critical review.
Anticancer Drugs 2015;26:475. [PubMed:

	Travelers to areas endemic for chloroquine-resistant disease	Mefloquine, doxycycline, atovaquone/proguanil, tafenoquine, ⁴ primaquine ⁴	Excellent
Meningococcal infection	Close contacts of a case, asplenia	Rifampin, ciprofloxacin, or ceftriaxone	Excellent
Mycobacterium avium complex	HIV-infected patients with CD4 count <50/μL and not on ART ³	Azithromycin, clarithromycin, or rifabutin	Excellent
Otitis media	Recurrent infection	Amoxicillin	Good
Pertussis	Close contacts of a case	Azithromycin	Excellent
Plague	Close contacts of a case	Doxycycline, ciprofloxacin, levofloxacin	Excellent
Pneumococemia	Children with sickle cell disease, asplenia	Penicillin	Excellent
Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP)	High-risk patients (eg, advanced HIV, leukemia, transplant, high dose systemic corticosteroids)	Trimethoprim-sulfamethoxazole, dapson, ⁴ atovaquone, pentamidine	Excellent
Rheumatic fever	History of rheumatic fever or known rheumatic heart disease	Benzathine penicillin	Excellent
Toxoplasmosis	HIV-infected patients with IgG antibody to Toxoplasma and CD4 count <100/μL; transplant	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Good
Tuberculosis	Persons with positive tuberculin skin test or interferon-γ release assay without active tuberculosis	Isoniazid or rifampin or isoniazid + rifapentine or isoniazid + rifampin	Excellent



يجب أن تستهدف الوقاية الأشخاص الذين لديهم عوامل الخطر التالية: صمامات القلب الاصطناعية، التهاب الشغاف-2 الجرثومي السابق، التشوهات القلبية الخلقية، مرضى زراعة القلب الذين يصابون باعتلال صمام القلب

للحصول على إرشادات محدثة /aidsinfoni.gov العلاج المضاد للفيروسات القهقرية. راجع 3

قبل البدء في العلاج بسبب خطر الإصابة بفقر الدم الانحلالي G6PD التحقق من مستوى 4-

إجابة دراسة الحالة

يعاني هذا المريض من عدوى في المسالك البولية مرتبطة بالرعاية الصحية، وقد تكون ناجمة عن حصوات الكلى المتكررة على الرغم من علاجه الأولي في الهند. ومن المرجح أن المريض يعاني من متلازمة تشبه الإنتان ويعاني من عدوى جهازية بمسببات أمراض المسالك البولية المقاومة للمضاد الحيوي الذي تلقاه. ومن المحتمل أن تكون البكتيريا المسؤولة عن أعراض المريض هي المكورات العنقودية المقاومة للميثيسيلين

Klebsiella أو E coli والعصيات سلبية الجرام المعوية المقاومة للسيروفلوكساسين مثل Enterococcus sp و aureus أو غيرها من (CPCRE) Enterobacteriaceae (CPCRE) Carbapenemase producing carbapenems resistant Enterobacteriaceae أو pneumoniae تم علاج المريض بالفانكوميسين. Pseudomonas aeruginosa الكائنات سلبية الجرام المكتسبة من المستشفى مثل والمقاومة للسيروفلوكساسين. تم تخفيض حمى ESBL إيجابية E coli والميروينيم، وكانت مزارع الدم والبول إيجابية لكل من هي مسببات أمراض المسالك البولية الناشئة ESBL إيجابية E coli. المريض واستقرت ديناميكيات الدم على مدار 48 ساعة التالية التي يمكن اكتسابها في العيادات الخارجية، وقد لا يكون العلاج بالمضادات الحيوية عن طريق الفم فعالاً بشكل موثوق؛ يوصى بالعلاج التجريبي باستخدام الكاربابينيم (إرتابينيم، دوريبينيم، ميروينيم، إيميبينييم) في حالة العدوى الخطيرة الناتجة عن هذا الكائن الحي. ومن المؤسف أن عزلات الإشريكية القولونية والكلبسيلا الرئوية المقاومة للكاربابينيم تسببت أيضًا في حدوث عدوى مرتبطة بالسفر الدولي وتسبب أحياناً عدوى شديدة لدى المرضى في المستشفيات

REFERENCES

Baddour LM et al: التهاب الشغاف المعدي: التشخيص والعلاج بالمضادات الحيوية وإدارة المضاعفات: Circulation 2015; 132: 1435. [PubMed: 26373316]

Baron EJ et al: دليل استخدام مختبر علم الأحياء الدقيقة لتشخيص الأمراض المعدية: توصيات عام 2013 الصادرة عن جمعية: Clin Infect Dis 201357؛:e22. [PubMed: 23845951]

Bratzler DW et al: المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية للوقاية من المضادات الحيوية في الجراحة. Am J Health Syst Pharm 201370:195؛. [PubMed: 23327981]

تشاو إيه دبليو وآخرون: دليل الممارسة السريرية لجمعية الأمراض المعدية الأمريكية لالتهاب الجيوب الأنفية البكتيري الحاد لدى الأطفال والبالغين. Clin Infect Dis 201254؛:e72. [PubMed: 22438350]

Elbadawi LI et al.: Carbapenemsresistant Enterobacteriaceae transmission in health care facilities Wisconsin, February/May 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65:906. [PubMed: 27584864]

176 :387؛ 2016. هولمز إيه إتش وآخرون: فهم آليات ومحركات مقاومة مضادات الميكروبات. لانسيت 2016؛ 387: 176 [PubMed: 26603922]

Kalil AC et al: إدارة البالغين المصابين بالالتهاب الرئوي المكتسب من المستشفى والمرتببط بجهاز التنفس الصناعي: إرشادات: Clin Infect Dis 2016 الصادر عن جمعية الأمراض المعدية الأمريكية وجمعية أمراض الصدر الأمريكية 201663 ؛:e61. [PubMed: 27418577]

Kaye KS, Kaye D: العلاج المضاد للبكتيريا والعوامل الجديدة: Infect Dis Clin North Am 200923:757؛. [PubMed: 19909884]

لي را وآخرون: المضادات الحيوية قصيرة المدى للعدوى الشائعة: ما الذي نعرفه وإلى أين نتجه من هنا؟ Clin Microbiol Infect 202329:150؛. [ببميد: 36075498]

Mandell LA et al: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44:S27. [PubMed: 17278083]

Nahid P et al.: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis 2016;53:e147. [PubMed: 27516382]

(NNIS)، نظام المراقبة الوطني للعدوى المكتسبة من المستشفيات: تقرير نظام المراقبة الوطني للعدوى المكتسبة من المستشفيات، ملخص البيانات من يناير 1992 إلى يونيو 2004، صدر في أكتوبر 2004. Am J Infect Control 2004;32:470-475. [PubMed: 15573054]

اللجنة المعنية بالعدوى الانتهازية لدى البالغين والمراهقين المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية: المبادئ التوجيهية للوقاية من العدوى الانتهازية وعلاجها في البالغون والمراهقون المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية: توصيات من مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها، والمعاهد الوطنية للصحة، وجمعية طب فيروس نقص المناعة البشرية التابعة لجمعية الأمراض المعدية الأمريكية. متاح على https://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/adult_oipdf.

العدوى المكتسبة من المستشفيات بسبب البكتيريا سلبية الجرام. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2010؛362:1804-1811. Peleg AY et al: [PubMed: 20463340]

S161. سيمونز إف إي: الحساسية المفرطة. مجلة الحساسية والمناعة السريرية 2010؛125 (الملحق 2) 20176258. [PubMed: 20176258]

Shenoy ES: مراجعة: إدارة حساسية البنسلين. JAMA 2019;321:188. [PubMed: 30644987]

سبيلبيرج وآخرون: مستقبل المضادات الحيوية والمقاومة. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2013؛368:299-308. [PubMed: 23343059]

تالوت جي إتش وآخرون: مبادرة 10 × 20 التي أطلقتها جمعية الأمراض المعدية الأمريكية (10 عوامل مضادة للبكتيريا جديدة وافقت عليها إدارة الغذاء والدواء الأمريكية بحلول عام 2020): هل 20 × 20 ممكنة؟ Clin Infect Dis 2019;69:1-11. [PubMed: 30715222]

إرشادات جمعية الأمراض المعدية الأمريكية لعام 2022 بشأن علاج إنتاج بيتا لكتاماز واسع النطاق Tamma PD et al:

والبكتيريا الزائفة الزنجارية ذات المقاومة الصعبة للعلاج، (CRE) والبكتيريا المعوية المقاومة للكاربابينيم، (ESBLE) البكتيريا المعوية (DTRP).

aeruginosa). Clin Infect Dis 202275:187. [PubMed: 35439291]

Tamma PD, Hsu AJ: تحديد دور عوامل بيتا لاكتام الجديدة التي تستهدف الكائنات الحية سلبية الجرام المقاومة للكاربابينيم: مجلة طب الأطفال والأمراض المعدية

20198:251. [PubMed: 30793757]

Tunkel AR et al: إرشادات الممارسة لإدارة التهاب السحايا الجرثومي. Clin Infect Dis 200439:1267. [PubMed: 15494903]

WaldDickler N et al.: Oral is the new IV. Challenging decades of blood and bone infection domga: a systematic review. Am J Med 2022;135:369.

[بميد: 34715060]

ويلسون دبليو وآخرون: الوقاية من التهاب الشغاف المعدي: إرشادات من جمعية القلب الأمريكية. الدورة 2007؛ 116: 1736 [PubMed: 17446442]

Workowski KA, Bolan GA: إرشادات علاج الأمراض المنقولة جنسياً 2015. مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها: MMWR Morb Mortal

Wkly Rep 201564;(RR3):1. [PubMed: 25590678]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 52: الأدوية المضادة للطفيليات

فيليب جيه روزنتال

CASE STUDY

دراسة الحالة

فتاة أمريكية تبلغ من العمر 5 سنوات تعاني من قشعريرة متقطعة وحمى وتعرق منذ أسبوع. كانت قد عادت إلى منزلها قبل أسبوعين بعد مغادرتها الولايات المتحدة لأول مرة لقضاء 3 أسابيع مع أجدادها في نيجيريا. تلقت جميع التطعيمات القياسية للأطفال، لكنها لم تحصل على علاج إضافي قبل السفر، حيث عاد والداها إلى موطنهما نيجيريا بشكل متكرر دون عواقب طبية. قبل ثلاثة أيام، تم فحص الطفلة في عيادة خارجية وتم تشخيصها بمتلازمة فيروسية. يكشف الفحص عن طفلة خاملة، ودرجة حرارتها 398 درجة مئوية (1036 درجة فهرنهايت) وتضخم الطحال. ليس لديها طفح جلدي أو تضخم الغدد الليمفاوية. كانت الدراسات المعملية الأولية رائعة حيث بلغت نسبة الهيماتوكريت 29.8٪، والصفائح الدموية 45000 / مم³، والكرياتينين 25 مجم / ديسيلتر (220 ميكرومول / لتر)، وارتفاع طفيف في البيليروبين والناقلات الأمينية. تظهر لطاخة الدم أشكالاً حلقيية من المتصورة المنجلية بنسبة من طفيليات الدم. ما هو العلاج الذي يجب البدء به؟ 15%

MALARIA

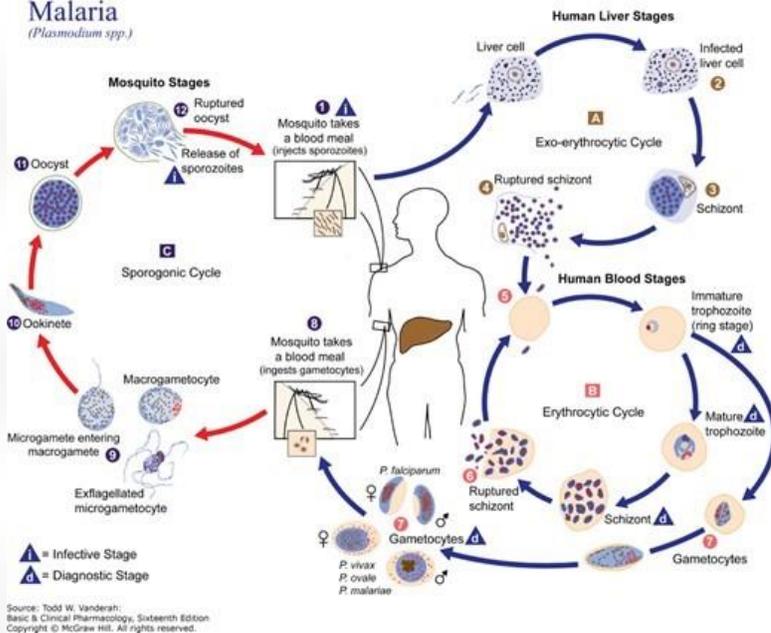
المالاريا هي أهم الأمراض الطفيلية التي تصيب البشر وتسبب مئات الملايين من الأمراض ونحو نصف مليون حالة وفاة سنويًا. وتتسبب أربعة أنواع من البلازموديوم في إصابة البشر بالمالاريا بشكل عام: البلازموديوم المنجلي، والمتصورة النشيطة، والمتصورة الماريا، والمتصورة البيضاوية. وهناك نوع خامس، وهو المتصورات النولسية، وهو مسبب رئيسي للأمراض لدى القردة ولكنه قد يسبب المرض، بما في ذلك المرض الشديد، لدى البشر في جنوب شرق آسيا. ورغم أن جميع الأنواع قد تسبب مرضًا خطيرًا، فإن المتصورات المنجلية مسؤولة عن غالبية المضاعفات الخطيرة والوفيات. وتشكل مقاومة الأدوية مشكلة علاجية مهمة، وخاصة مع المتصورات المنجلية.

PARASITE LIFE CYCLE

تقوم بعوضة الأنوفيلين بتلقيح الأبواغ البلازموديومية لبدء العدوى البشرية (الشكل 1-52). تغزو الأبواغ المنتشرة خلايا الكبد بسرعة، وتنضج الانقسامات النسيجية في مرحلة خارج كريات الدم الحمراء في الكبد. يتم بعد ذلك إطلاق الميروزويتات من الكبد وتغزو كريات الدم الحمراء. الطفيليات الكريات الحمراء فقط هي التي تسبب المرض السريري. يمكن أن تؤدي دورات العدوى المتكررة إلى إصابة العديد من كريات الدم الحمراء وأمراض خطيرة. تتطور الأمشاج في المرحلة الجنسية أيضًا في كريات الدم الحمراء قبل أن يلتقطها البعوض، حيث تتطور إلى أبواغ معدية.

الشكل 1-52

دورة حياة طفيليات المالاريا. فقط المرحلة اللاجنسية من العدوى التي تصيب كريات الدم الحمراء هي التي تسبب المالاريا السريرية. كل العلاجات الفعالة لمكافحة المالاريا هي مبيدات انقسامية للدم تقتل هذه المرحلة. (مركز السيطرة على الأمراض والوقاية منها/ألكسندر (جيه) دا سيلفا، دكتوراه؛ ميلاني موسر)



في عدوى المتصورة المنجلية والملاريا، تحدث دورة واحدة فقط من غزو خلايا الكبد وتكاثرها، وتتوقف عدوى الكبد تلقائيًا في أقل من أسابيع. وبالتالي، فإن العلاج الذي يقضي على طفيليات كريات الدم الحمراء سيخفي هذه العدوى. في عدوى المتصورة النشيطة 4 والمتصورة البيضاوية، لا يتم القضاء على مرحلة الكبد الخاملة، مرحلة التنويم، بواسطة معظم الأدوية، وقد تحدث الانتكاسات بعد العلاج الموجه ضد طفيليات كريات الدم الحمراء. يلزم القضاء على كل من طفيليات كريات الدم الحمراء والكبد لعلاج هذه العدوى.

DRUG CLASSIFICATION

تتوفر عدة فئات من الأدوية المضادة للملاريا (الجدول 1-52 والشكل 2-52). الأدوية التي تقضي على أشكال الكبد النامية أو الخاملة تسمى مبيدات الانقسام النسيجي؛ تلك التي تعمل على طفيليات كريات الدم الحمراء تسمى مبيدات الانقسام الدموي؛ وتلك التي تقتل المراحل الجنسية وتمنع إن العوامل التي تنتقل إلى البعوض هي مبيدات الأمشاج. ولا يوجد عامل واحد متاح يمكنه إحداث علاج جذري بشكل موثوق، أي القضاء على كل من مرحلتي الكبد وكريات الدم الحمراء. وهناك عدد قليل من العوامل المتاحة هي أدوية وقائية سببية، أي قادرة على منع الإصابة بكريات الدم الحمراء. ومع ذلك، فإن جميع العوامل الوقائية الكيميائية الفعالة تقتل طفيليات كريات الدم الحمراء قبل أن تزداد في العدد بما يكفي للتسبب في المرض السريري

ا
ل
ج
د
و
ل

5

2

-

1

ا

لأ

د

و

ي

ة

ا

ل

ر

ر

ئي

ي

ي

ة

ا

ل

م

م

ظ

د

ة

ل

ل

م

لا

ر

يا

.

Drug	Class	Use
Chloroquine	4-Aminoquinoline	Treatment and chemoprophylaxis of infection with sensitive parasites

Amodiaquine ⁶⁹	4-Aminoquinoline	Treatment of infection with some chloroquine-resistant <i>P falciparum</i> strains and in fixed combination with artesunate
Piperaquine ¹	Bisquinoline	Treatment of <i>P falciparum</i> infection in fixed combination with dihydroartemisinin
Quinine	Quinoline methanol	Oral and intravenous ¹ treatment of <i>P falciparum</i> infections
Mefloquine	Quinoline methanol	Chemoprophylaxis and treatment of infections with <i>P falciparum</i>
Primaquine	8-Aminoquinoline	Radical cure and terminal prophylaxis of infections with <i>P vivax</i> and <i>P ovale</i> ; alternative chemoprophylaxis for all species
Tafenoquine	8-Aminoquinoline	Radical cure and terminal prophylaxis of infections with <i>P vivax</i> and <i>P ovale</i> ; alternative chemoprophylaxis for all species
Sulfadoxine-pyrimethamine (Fansidar)	Folate antagonist combination	Treatment of infections with some chloroquine-resistant <i>P falciparum</i> , including combination with artesunate ; intermittent preventive therapy in endemic areas
Atovaquone-proguanil (Malarone)	Quinone-folate antagonist combination	Treatment and chemoprophylaxis of <i>P falciparum</i> infection
Doxycycline	Tetracycline	Treatment (with quinine) of infections with <i>P falciparum</i> ; chemoprophylaxis
Lumefantrine ⁷⁰	Amyl alcohol	Treatment of <i>P falciparum</i> malaria in fixed combination with artemether (Coartem)
Pyronaridine	Mannich base acridine	Treatment of <i>P falciparum</i> malaria in fixed combination with artesunate (Pyramax)

⁶⁹ Not available in the USA.

⁷⁰ Available in the USA only as the
fixed combination Coartem.

FIGURE 52-2

Structural formulas of some antimalarial drugs.

Artemisinin (artesunate, artemether, 2 dihydroartemisinin)

Sesquiterpene
lactone
endoperoxides

Treatment of *P. falciparum* infections; oral combination therapies for uncomplicated disease; intravenous artesunate for severe disease

CHEMOPROPHYLAXIS & TREATMENT

عندما يتم إرشاد المرضى بشأن الوقاية من الملاريا، فمن الضروري التأكيد على التدابير اللازمة لمنع لدغات البعوض (على سبيل المثال، باستخدام طاردات الحشرات والمبيدات الحشرية والناموسيات)، لأن الطفيليات أصبحت مقاومة بشكل متزايد للعديد من الأدوية ولا يوجد نظام وقائي كيميائي يوفر الحماية الكاملة. تتضمن التوصيات الحالية من مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها في الولايات المتحدة استخدام الكلوروكين للوقاية الكيميائية في المناطق القليلة التي تنتشر فيها طفيليات الملاريا الحساسة للكلوروكين فقط (خاصة هيسبانيولا وأميركا الوسطى غرب قناة بنما)، والمالارون*، أو الميفلوكين، أو الدوكسيسيسكلين لمعظم المناطق الأخرى الموبوءة بالملاريا (الجدول 2-52). الأدوية الوقائية الكيميائية البديلة هي بريماكين وتافنوكين. يجب مراجعة توصيات مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها بانتظام (الهاتف: 7704887788؛ بعد ساعات العمل 7704887100؛ البريد الإلكتروني: malaria@cdc.gov) لأن هذه الأدوية قد تتغير استجابة لأنماط المقاومة المتغيرة والخبرة، (www.cdc.gov/malaria؛ الإنترنت: malaria@cdc.gov) المتزايدة في التعامل مع الأدوية الجديدة. وفي بعض الظروف، قد يكون من المناسب للمسافرين حمل إمدادات من الأدوية معهم في حالة إصابتهم بمرض حموي عندما لا تتوفر الرعاية الطبية. وتشمل أنظمة العلاج الذاتي علاجات مركبة جديدة تعتمد على مادة الأرتيميسينين (انظر أدناه)، وهي متوفرة على نطاق واسع على المستوى الدولي (وفي حالة عقار كوارتيم، في الولايات المتحدة)؛ والمالارون؛ والميفلوكين؛ والكينين. ولا توصي معظم السلطات بالعلاج الكيميائي الوقائي الروتيني في المرحلة النهائية باستخدام عقار بعد السفر، ولكن هذا قد يكون مناسباً P. vivax و P. ovale بريماكين أو تافنوكين للقضاء على المراحل الكامنة في الكبد من طفيليات في بعض الظروف، وخاصة بالنسبة للمسافرين الذين تعرضوا بشدة لهذه الطفيليات

الجدول 2-52

أدوية للوقاية من الملاريا عند المسافرين¹

Drug	Use ²	Adult Dosage ⁷¹
Chloroquine	Areas without resistant <i>P falciparum</i>	500 mg weekly
Malarone	Areas with chloroquine-resistant <i>P falciparum</i>	1 tablet (250 mg atovaquone /100 mg proguanil) daily
Mefloquine	Areas with chloroquine-resistant <i>P falciparum</i>	250 mg weekly
Doxycycline	Areas with multidrug-resistant <i>P falciparum</i>	100 mg daily
Primaquine ⁷²	Terminal prophylaxis of <i>P vivax</i> and <i>P ovale</i> infections; alternative for primary prevention	52.6 mg (30 mg base) daily for 14 days after travel; for primary prevention 52.6 mg (30 mg base) daily
Tafenoquine ⁴	Terminal prophylaxis of <i>P vivax</i> and <i>P ovale</i> infections; alternative for primary prevention	200 mg once daily for 3 days and then weekly until 1 week after last exposure

⁷¹ For drugs other than [primaquine](#), begin 1–2 weeks before departure (except 2 days before for [doxycycline](#) and Malarone) and continue for 4 weeks after leaving the endemic area (except 1 week for Malarone). All dosages refer to salts.

⁷² Screen for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency before using [primaquine](#) or [tafenoquine](#).

Multiple drugs are available for the treatment of malaria that presents in the USA ([Table 52–3](#)). Most nonfalciparum infections and falciparum malaria from areas without known resistance should be treated with [chloroquine](#). For vivax malaria from areas with suspected [chloroquine](#) resistance, including Indonesia and Papua New Guinea, other therapies effective against falciparum malaria may be used. Vivax and ovale malaria should subsequently be treated with [primaquine](#) or [tafenoquine](#) to eradicate liver forms. Uncomplicated falciparum malaria from most areas is most often treated in the USA with Coartem or Malarone; other artemisinin-based combinations are used internationally. Other agents that are generally effective against resistant falciparum malaria include [mefloquine](#) and [quinine](#), which have toxicity concerns at treatment dosages. Severe falciparum malaria is treated with intravenous [artesunate](#).

قد تتغير التوصيات، حيث تتزايد مقاومة جميع الأدوية المتاحة. راجع النص للحصول على معلومات إضافية حول السمية¹ والاحتياطات. لمزيد من التفاصيل والجرعات المخصصة للأطفال، راجع إرشادات مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها يجب على المسافرين إلى المناطق النائية أن يفكروا في حمل علاج فعال (انظر النص). (www.cdc.gov؛ FYITRIP؛ هاتف: 877) لاستخدامه إذا أصيبوا بمرض حموي ولم يتمكنوا من الوصول إلى الرعاية الطبية بسرعة.

إن المناطق التي لا توجد بها طفيليات منجلية مقاومة للكولروكوين هي أميركا الوسطى الواقعة إلى الغرب من قناة بنما، وهايتي² وجمهورية الدومينيكان، ومصر، ومعظم بلدان الشرق الأوسط التي تنتشر فيها الملاريا. ويوصى حالياً باستخدام المارون أو الميفلوكين في المناطق الأخرى التي تنتشر فيها الملاريا باستثناء المناطق الحدودية في تايلاند، حيث يوصى باستخدام الدوكسيسيكين.

الجدول 3-52

علاج الملاريا

Clinical Setting	Drug Therapy ⁷³	Alternative Drugs
Chloroquinesensitive P falciparum and P malariae infections	<p>Chloroquine phosphate, 1 g, followed by 500 mg at 6, 24, and 48 hours</p> <p>or</p> <p>Chloroquine phosphate, 1 g at 0 and 24 hours, then 0.5 g at 48 hours</p>	
P vivax and P ovale infections	<p>Chloroquine (as above), then (if G6PD normal) primaquine, 52.6 mg (30 mg base) for 14 days or tafenoquine 300 mg once</p>	<p>For infections from Indonesia, Papua New Guinea, and other areas with suspected resistance: therapies listed for uncomplicated chloroquine-resistant P falciparum plus primaquine</p>
Uncomplicated infections with chloroquineresistant P falciparum	<p>Coartem (artemether, 20 mg, plus lumefantrine, 120 mg), four tablets twice daily for 3 days</p>	<p>Malarone, four tablets (total of 1 g atovaquone, 400 mg proguanil) daily for 3 days</p> <p>or</p> <p>Mefloquine, 15 mg/kg once or 750 mg, then 500 mg in 6–8 hours</p> <p>or</p> <p>Quinine sulfate, 650 mg 3 times daily for 3 days, plus doxycycline, 100 mg twice daily for 7 days, or clindamycin, 600 mg twice daily for 7 days</p> <p>or</p> <p>Other artemisinin-based combination regimens (see Table 52–4)</p>
Severe or complicated infections with P falciparum	<p>Artesunate,⁷⁴ 2.4 mg/kg IV, every 12 hours for 1 day, then daily for 2 additional days; follow with 7-day oral course of doxycycline or clindamycin or full treatment course of Coartem, Malarone, or mefloquine</p>	<p>Artemether,^{75,76} 3.2 mg/kg IM, then 1.6 mg/kg/d IM; follow with oral therapy as for artesunate</p> <p>or</p> <p>Quinine dihydrochloride,^{3–77} 20 mg/kg IV, then 10 mg/kg every 8 hours</p>

كلوروكين

كان الكلوروكين دواءً مفضلاً لعلاج الملاريا والوقاية منها بالعلاج الكيميائي منذ أربعينيات القرن العشرين، ولكن فائدته ضد المتصورة المنجلية تضررت بشكل خطير بسبب مقاومة الأدوية. ويظل الكلوروكين هو الدواء المفضل لعلاج المتصورة المنجلية الحساسة. وأنواع أخرى من طفيليات الملاريا البشرية

الكيمياء والحركية الدوائية

الكلوروكين هو مركب اصطناعي من مجموعة 4 أمينوكينولين (انظر الشكل 52-2) تم تركيبه على هيئة ملح فوسفات للاستخدام عن طريق الفم. يتم امتصاصه بسرعة وبشكل شبه كامل من الجهاز الهضمي، ويصل إلى أقصى تركيزات البلازما في حوالي 3 ساعات، ويتم توزيعه بسرعة إلى الأنسجة. يتمتع بحجم توزيع ظاهري كبير جدًا يتراوح بين 100-1000 لتر/كجم ويتم إطلاقه ببطء من الأنسجة واستقلابه. يتم إفراز الكلوروكين بشكل أساسي في البول مع عمر نصف أولي يتراوح بين 3-5 أيام ولكن عمر نصف الإخراج النهائي أطول بكثير يتراوح بين 1-2 شهر.

العمل المضاد للملاريا والمقاومة

عندما لا يكون الكلوروكين مقيّدًا بالمقاومة، فإنه يكون مبيدًا فعالًا للغاية للانقسامات الدموية. ولا يكون الكلوروكين فعالاً بشكل موثوق ضد الطفيليات في مرحلة الكبد أو الأمشاج. ربما يعمل الدواء عن طريق التركيز في فجوات الغذاء الطفيلية، مما يمنع تبلور ناتج تحلل الهيموجلوبين، الهيم، إلى هيموزين، وبالتالي إثارة سمية الطفيلي بسبب تراكم الهيم الحر.

إن مقاومة الكلوروكين شائعة جدًا الآن بين سلالات المتصورة المنجلية ونادرة ولكنها تتزايد بين المتصورة النشيطة. في المتصورة الوسيط الأساسي للمقاومة. يمكن عكس مقاومة الكلوروكين بواسطة عوامل PfCRT، المنجلية، تعد الطفرات في الناقل المفترض

⁷³ All dosages are oral and refer to salts unless otherwise indicated. See text for additional information on all agents, including toxicities and cautions. See CDC guidelines (phone: 770-488-7788; www.cdc.gov) for additional information and pediatric dosing.

⁷⁴ Approved by the FDA in 2020 for use in the USA.

⁷⁵ Not available in the USA.

⁷⁶ Cardiac monitoring should be in place during intravenous administration of **quinine**. Change to an oral regimen as soon as the patient can tolerate it.

⁷⁷ Avoid loading doses in persons who have received **quinine**, or **mefloquine** in the prior 24 hours.

G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase.

معينة، بما في ذلك فيراباميل وديسيرامين وكورفينيرامين، لكن القيمة السريرية للأدوية التي تعكس المقاومة غير مؤكدة. الاستخدامات السريرية

1. علاج

إن الكلوروكين هو الدواء المفضل في علاج الملاريا غير المعقدة التي تصيب الطفيليات المنجلية الحساسة. فهو يقضي بسرعة على الحمى (عادة في غضون 24 إلى 48 ساعة) ويزيل الطفيليات (في غضون 48 إلى 72 ساعة) التي تسببها الطفيليات الحساسة. وقد حلت أدوية أخرى محل الكلوروكين، وخاصة العلاجات المركبة القائمة على مادة الأرتيميسينين، باعتبارها العلاج القياسي لعلاج الملاريا المنجلية في أغلب البلدان الموبوءة. ولا يقضي الكلوروكين على الأشكال الكامنة في الكبد من الطفيليات المنجلية النشيطة والطفيليات المنجلية البيضاوية، ولهذا السبب يجب إضافة البريماكين أو التافنوكين لعلاج هذه الأنواع بشكل جذري.

2. الوقاية الكيميائية

بعد الكلوروكين هو العامل الكيميائي الوقائي المفضل في المناطق الموبوءة بالملاريا التي لا توجد بها ملاريا مقاومة للملاريا المنجلية. ويتطلب القضاء على المتصورة النشيطة والمتصورة البيضاوية دورة من البريماكين لتطهير المراحل الكبدية.

3. خراج الكبد الأميبي

يصل الكلوروكين إلى تراكيزات عالية في الكبد ويمكن استخدامه لعلاج الخراجات الأميبية التي تفشل في العلاج الأولي بالميترونيدازول (انظر أدناه).

الآثار السلبية

عادة ما يكون الكلوروكين جيد التحمل للغاية، حتى مع الاستخدام لفترات طويلة. الحكة شائعة، في المقام الأول بين الأفارقة. الغثيان والقيء وآلام البطن والصداع وفقدان الشهية والضعف وعدم وضوح الرؤية والشرى غير شائعة. قد يقلل تناول الجرعة بعد الوجبات من بعض الآثار الضارة. تشمل التفاعلات النادرة انحلال الدم لدى الأشخاص الذين يعانون من نقص إنزيم جلوكوز 6 فوسفات، وضعف السمع، والارتباك، والذهان، والنوبات، وندرة الكريات المحببة، والتهاب الجلد التقشري، والثعلبة، (G6PD) ديهيدروجينيز وتبييض الشعر، وانخفاض ضغط الدم، والتغيرات في تخطيط القلب. يمكن أن يؤدي تناول جرعات عالية من الكلوروكين لفترة طويلة لعلاج الأمراض الروماتيزمية (انظر الفصل 36) إلى سمية أذنية لا رجعة فيها، واعتلال الشبكية، واعتلال عضلي، واعتلال الأعصاب الطرفية، ولكن نادراً ما تُرى هذه الآثار مع العلاج الكيميائي الوقائي الأسبوعي بجرعات قياسية. يمكن أن تؤدي الحقن العضلية أو الحقن الوريدي من هيدروكلوريد الكلوروكين إلى انخفاض شديد في ضغط الدم وتوقف التنفس والقلب، ويجب تجنبها موانع الاستعمال والتحذيرات

يُمنع استخدام الكلوروكين في المرضى المصابين بالصدفية أو البورفيريا. ولا ينبغي استخدامه بشكل عام في المرضى الذين يعانون من اضطرابات الشبكية أو مجال الرؤية أو اعتلال العضلات، ويجب استخدامه بحذر في المرضى الذين يعانون من اضطرابات الكبد أو الجهاز العصبي أو الدم. كما أن مادة الكاولين المضادة للإسهال ومضادات الحموضة المحتوية على الكالسيوم والمغنيسيوم تتداخل مع امتصاص الكلوروكين ولا ينبغي تناولها في نفس الوقت. ويعتبر الكلوروكين آمناً أثناء الحمل وللأطفال الصغار.

OTHER 4-AMINOQUINOLINES

إن الأمودياكين وثيق الصلة بالكلوروكين، وربما يشتركان في آليات العمل والمقاومة. وقد استُخدم الأمودياكين على نطاق واسع لعلاج الملاريا بسبب تكلفته المنخفضة وسميته المحدودة، وفي بعض المناطق، فعاليته ضد سلالات المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين، ولكن السميات، بما في ذلك ندرة الكريات البيضاء، وفقر الدم اللاتنسجي، والسمية الكبدية، حدت من استخدامه. ومع ذلك، أظهرت إعادة التقييم الأخيرة أن السمية الخطيرة الناجمة عن الأمودياكين غير شائعة. والاستخدام الأكثر أهمية للأمودياكين حالياً هو العلاج المركب. تدرج منظمة الصحة العالمية الأرتيسونات بالإضافة إلى الأمودياكين كعلاج موصى به لملاريا المنجل وهو العلاج الأول لعلاج ملاريا (ASAQ، Arsucam، Coarsucam) (الجدول 4-52). هذا المزيج متاح الآن في شكل قرص واحد المنجلية غير المعقدة في العديد من البلدان في أفريقيا. من الأفضل تجنب العلاج الكيميائي الوقائي طويل الأمد باستخدام الأمودياكين بسبب سميته المتزايدة الواضحة مع الاستخدام طويل الأمد، ولكن منظمة الصحة العالمية توصي الآن بالوقاية الكيميائية من الملاريا الموسمية قصيرة الأمد باستخدام الأمودياكين بالإضافة إلى السلفادوكسين بيريميثامين (جرعات علاج شهرية لمدة 3-4 أشهر خلال موسم انتقال المرض) لمنطقة الساحل الفرعية في أفريقيا

الجدول 4-52

توصيات منظمة الصحة العالمية لعلاج الملاريا المنجلية

Regimen	Notes
Artemether-lumefantrine (Coartem, Riamet)	Co-formulated; first-line therapy in many countries; approved in the USA
Artesunate-amodiaquine (ASAQ, Arsucam, Coarsucam)	Co-formulated; first-line therapy in many African countries
Artesunate-mefloquine	Co-formulated; first-line therapy in parts of Southeast Asia and South America
Dihydroartemisinin-piperaquine (Artekin, Duocotecxin)	Co-formulated; first-line therapy in some countries in Southeast Asia
Artesunate-pyronaridine (Pyramax)	Co-formulated; efficacy similar to that of other leading ACTs
Artesunate-sulfadoxine-pyrimethamine	First-line therapy in some countries, but efficacy lower than other regimens in most areas

بيانات من منظمة الصحة العالمية: المبادئ التوجيهية لعلاج الملاريا، الطبعة الثالثة. منظمة الصحة العالمية. جنيف؛ 2015

إن البيبيراكوين هو أحد مركبات البيسكوينولين التي استُخدمت على نطاق واسع لعلاج الملاريا المنجلية المقاومة للكلوروكوين في الصين في سبعينيات وثمانينيات القرن العشرين، ولكن استخدامه تضاعف بعد انتشار المقاومة على نطاق واسع. وفي وقت لاحق، أظهر البيبيراكوين الممزوج مع ديهيدروأرتيميسينين (أرتيكن، ديوكوتيكسين) فعالية وأماناً ممتازين لعلاج الملاريا المنجلية، على الرغم من ملاحظة انخفاض الفعالية مؤخرًا في جنوب شرق آسيا، وهو ما يرتبط بانخفاض نشاط كلا المكونين من التركيبة. يتمتع البيبيراكوين بنصف عمر أطول (حوالي 28 يومًا) من الأمودياكين (حوالي 14 يومًا)، أو الميفلوكين (حوالي 14 يومًا)، أو اللوميفانترين (حوالي 4 أيام)، مما يؤدي إلى فترة أطول من الوقاية بعد العلاج باستخدام ديهيدروأرتيميسينين مقارنة بالتركيبات الأخرى الرائدة القائمة على الأرتيميسينين؛ وينبغي أن تكون هذه الميزة مفيدة بشكل خاص في المناطق التي ينتشر فيها المرض بشكل كبير. يعد عقار ديهيدروأرتيميسينين ببيراكين الآن العلاج الأول لعلاج الملاريا المنجلية غير المعقدة في بعض بلدان آسيا. ونظرًا لأن عقار ديهيدروأرتيميسينين ببيراكين يوفر حماية ممتدة ضد الملاريا، فهناك اهتمام بالوقاية الكيميائية من خلال تناول جرعات شهرية من العقار، والذي أظهر فعالية ممتازة لدى الأطفال والنساء الحوامل في أفريقيا.

ARTEMISININ & ITS DERIVATIVES

هو إندوبيروكسيد لاكتون سيسكيتيربين (انظر الشكل 52-2)، وهو المكون النشط في دواء عشبي (qinghaosu) الأرتيميسينين. يستخدم كخافض للحرارة في الصين منذ أكثر من 2000 عام. الأرتيميسينين غير قابل للذوبان ولا يمكن استخدامه إلا عن طريق الفم وقد تم تصنيع نظائر له لزيادة قابليته للذوبان وتحسين فعاليته المضادة للملاريا. وأهم هذه النظائر هي الأرتيسونات (قابل للذوبان في

الماء؛ عن طريق الفم والوريد والعضلات والإعطاء الشرجي)، والأرتيميثير (قابل للذوبان في الدهون؛ عن طريق الفم والعضلات والإعطاء الشرجي)، وديهيدروأرتيمييسينين (قابل للذوبان في الماء؛ عن طريق الفم)

الكيمياء والحركية الدوائية

إن الأرتيمييسينين ونظائره عبارة عن هياكل معقدة مكونة من 3 و4 حلقات (انظر الشكل 52-2). يتم امتصاصها بسرعة، مع حدوث مستويات الذروة في البلازما على الفور. يبلغ عمر النصف بعد تناوله عن طريق الفم 30-60 دقيقة للأرتيسونات والديهيدروأرتيمييسينين، و2-3 ساعات للأرتيميثير. يتم استقلاب الأرتيسونات والأرتيميثير بسرعة إلى المستقلب النشط. الديهيدروأرتيمييسينين. يبدو أن مستويات الدواء تنخفض بعد عدد من أيام العلاج

العمل المضاد للملاريا والمقاومة

إن الأرتيمييسينينات متاحة الآن على نطاق واسع، ولكن العلاج الأحادي لعلاج الملاريا غير المعقدة غير مستحسن بشدة. وبدلاً من ذلك، يوصى بالعلاجات المركبة القائمة على الأرتيمييسينين لتحسين الفعالية ومنع اختيار الطفيليات المقاومة للأرتيمييسينين. وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على نظام العلاج المركب عن طريق الفم كوارتيم (أرتيميثيرلوميفانترين) في عام 2009، ويمكن اعتباره العلاج الأول في الولايات المتحدة للملاريا المنجلية غير المعقدة، على الرغم من أنه قد لا يكون متاحاً على نطاق واسع. وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية مؤخراً على الأرتيسونات الوريدية، وهو العلاج القياسي لعلاج الملاريا الشديدة

إن الأرتيمييسينين ونظائره من المبيدات الحشرية سريعة المفعول ضد جميع طفيليات الملاريا البشرية. ولا تؤثر الأرتيمييسينين على المراحل الكبدية. وهي فعالة ضد الأمشاج الصغيرة ولكن غير الناضجة. ويبدو أن النشاط المضاد للملاريا للأرتيمييسينين ينتج عن إنتاج الجذور الحرة التي تتبع انقسام جسر البيروكسيد الداخلي للأرتيمييسينين المحفز بالحديد. ويشير التأخر في تصفية عدوى المتصورة المنجلية بعد العلاج بالأرتيمييسينين وانخفاض فعالية العلاج لبعض الأنظمة العلاجية المركبة القائمة على الأرتيمييسينين في أجزاء من جنوب شرق آسيا إلى بؤرة مثيرة للقلق للمقاومة. وقد تم التعرف مؤخراً على التأخر في التصفية، والذي يتوسطه نفس الآليات كما هو الحال في آسيا، في شرق أفريقيا، مما أثار المخاوف بشأن مقاومة العلاجات الأولية في المنطقة التي تعاني من أكبر مشكلة للملاريا

الاستخدامات السريرية

إن العلاج المركب القائم على مادة الأرتيمييسينين أصبح الآن هو المعيار المعتمد لعلاج الملاريا المنجلية غير المعقدة في كل المناطق الموبوءة تقريباً. والأنظمة العلاجية الرائدة فعالة للغاية وآمنة وتحملها المريض جيداً. وقد تم تطوير هذه الأنظمة العلاجية لأن نصف عمر البلازما القصير للأرتيمييسينين أدى إلى معدلات عودة مرتفعة بشكل غير مقبول بعد العلاج القصير، والذي تم عكسه بإدراج أدوية، أطول تأثيراً. كما يساعد العلاج المركب على الحماية من اختيار مقاومة الأرتيمييسينين. ومع ذلك، مع استكمال الجرعة بعد ثلاثة أيام يتم التخلص بسرعة من مكونات الأرتيمييسينين، وبالتالي فإن اختيار مقاومة الأدوية الشريكة أمر مثير للقلق

توصي منظمة الصحة العالمية بعدة تركيبات تعتمد على مادة الأرتيميسينين لعلاج الملاريا المنجلية غير المعقدة؛ وكلها متوفرة في تركيبات مركبة (انظر الجدول 4-52). إما الأرتيميثرولوميفانترين أو الأرتيسوناتامودياكين هو العلاج القياسي للملاريا المنجلية غير المعقدة في معظم بلدان أفريقيا وبعض البلدان الإضافية في قارات أخرى. الأرتيسوناتاميفلوكونين فعال للغاية في جنوب شرق آسيا حيث تنتشر مقاومة العديد من مضادات الملاريا؛ وهو العلاج الأول في بعض بلدان جنوب شرق آسيا وأميركا الجنوبية. هذا النظام أقل عملية في مناطق أخرى، وخاصة أفريقيا، بسبب ضعف تحمله نسبياً. أظهر ديهيدروأرتيميسينين بيبيراكين فعالية ممتازة وهو علاج أولي للملاريا المنجلية في بعض البلدان. ومن المثير للقلق أن معدلات الفشل المتزايدة لعقار أرتيسوناتاميفلوكونين وعقار ديهيدروأرتيميسينين-بيبيراكين قد تم الإبلاغ عنها مؤخراً في أجزاء من جنوب شرق آسيا، في ظل انخفاض نشاط كلا المكونين من الأنظمة العلاجية. ويبدو أن عقار أرتيسوناتاميفلوكونين (بيراماكس) يوفر فعالية مماثلة لتلك التي توفرها التركيبات الأخرى، ولكن البيانات محدودة. ولا يُنصح باستخدام عقار أرتيسوناتاميفلوكونين بيريميتامين في العديد من المناطق بسبب مستويات المقاومة غير المقبولة لعقار سلفادوكسين بيريميتامين، ولكنه يمثل العلاج الأولي في بعض البلدان.

كما تتمتع الأرتيميسينينات بفعالية متميزة في علاج الملاريا المنجلية المعقدة. وقد أظهرت التجارب العشوائية الكبيرة والتحليلات التلوية أن الأرتيميثرولوميفانترين له فعالية تعادل فعالية الكينين وأن الأرتيسوناتاميفلوكونين تتفوق على الكينين الوريدي من حيث وقت تطهير الطفيليات والأهم من ذلك بقاء المريض على قيد الحياة. كما أن الأرتيسوناتاميفلوكونين لها ملف أعراض جانبية أفضل عند مقارنتها بالكينين الوريدي (أو الكينيدين، الذي عفا عليه الزمن الآن). وعلى هذا فقد حل الأرتيسوناتاميفلوكونين محل الكينين كعيار للرعاية لعلاج الملاريا المنجلية الشديدة. كما كان الأرتيسوناتاميفلوكونين والأرتيميثرولوميفانترين فعالين في علاج الملاريا الشديدة عند إعطائهما عن طريق المستقيم، مما يوفر وسيلة علاجية قيمة عندما لا يكون العلاج بالحقن متاحاً.

الآثار الجانبية والتحذيرات

إن الأرتيميسينينات تتحملها الحيوانات بشكل جيد للغاية. وأكثر الآثار الجانبية التي يتم الإبلاغ عنها شيوعاً هي الغثيان والقيء والإسهال والدوار، وقد تكون هذه الآثار غالباً ناجمة عن الملاريا الكامنة وليس الأدوية. وتشمل التسممات الخطيرة النادرة نقص العدلات، وفقر الدم، وانحلال الدم، وارتفاع إنزيمات الكبد، وردود الفعل التحسسية. وبالإضافة إلى ذلك، يبدو أن انحلال الدم المتأخر بعد تناول الأرتيميسينين في حالات الملاريا الشديدة شائع جداً (يقدر بنحو 13% من الحالات)، ويبدأ عادة بعد 2-3 أسابيع من العلاج، مع احتياج 73% من الحالات المحددة إلى نقل الدم. وقد لوحظت سمية عصبية لا رجعة فيها في الحيوانات، ولكن فقط بعد جرعات أعلى كثيراً من تلك المستخدمة لعلاج الملاريا. وقد أثبتت الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن الأرتيميسينينات سامة للأجنة، ولكن معدلات التشوهات الخلقية، والولادة المبكرة، والإجهاض لم ترتفع بين النساء اللاتي تناولن الأرتيميسينينات أثناء الحمل، مقارنة بمثيلاتهن في المجموعة الضابطة. وبناءً على هذه المعلومات والمخاطر الكبيرة للإصابة بالملاريا أثناء الحمل، توصي منظمة الصحة العالمية بالعلاجات المركبة القائمة على الأرتيميسينين لعلاج ملاريا المنجل غير المعقدة خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل (يوصى باستخدام الكينين بالإضافة إلى الكليندامايسين أو الميفلوكونين خلال الثلث الأول من الحمل)، والأرتيسوناتاميفلوكونين لعلاج الملاريا الشديدة خلال جميع مراحل الحمل.

الكينين

يظل الكينين علاجًا مهمًا لمرض ملاريا المنجل - وخاصة المرض الشديد - على الرغم من أن السمية قد تؤدي إلى تعقيد العلاج

الكيمياء والحركية الدوائية

يشتق الكينين من لحاء شجرة الكينا، وهو علاج تقليدي للحمى المتقطعة في أمريكا الجنوبية. وقد تمت تنقية كلويد الكينين في عام 1820 وتم استخدامه في علاج والوقاية من الملاريا منذ ذلك الوقت. ويعد الكينيدين، وهو المتماثل الفراغي الأيمن للكينين، فعالاً، فعلاً، 1820 على الأقل مثل الكينين الذي يتم إعطاؤه عن طريق الحقن في علاج الملاريا المنجلية الشديدة، ولكنه لم يعد يستخدم. وبعد تناوله عن طريق الفم، يتم امتصاص الكينين بسرعة، ويصل إلى مستويات الذروة في البلازما في غضون 1-3 ساعات، وينتشر على نطاق واسع في أنسجة الجسم. ويسمح استخدام جرعة تحميل في الملاريا الشديدة بتحقيق مستويات الذروة في غضون ساعات قليلة. ويطور الأفراد المصابون بالملاريا مستويات بلازما من الكينين أعلى من الضوابط الصحية، ولكن السمية لا تزداد، على ما يبدو بسبب زيادة ارتباط البروتين. كما أن عمر النصف للكينين أطول في المصابين بالملاريا الشديدة (18 ساعة) منه في الضوابط الصحية (11 ساعة). يتمتع الكينيدين بنصف عمر أقصر من الكينين، ويرجع هذا في الغالب إلى انخفاض ارتباطه بالبروتينات. يتم استقلاب الكينين بشكل أساسي في الكبد ويتم إفرازه في البول.

العمل المضاد للملاريا والمقاومة

الكينين هو مبيد سريع المفعول وفعال للغاية للانقسامات في الدم ضد الأنواع الأربعة من طفيليات الملاريا البشرية. هذا الدواء قاتل للجاميسيات ضد المتصورة النشيطة والمتصورة البيضاوية ولكن ليس المتصورة المنجلية. وهو غير فعال ضد طفيليات مرحلة الكبد آلية عمل الكينين غير معروفة. مقاومة الكينين شائعة في بعض مناطق جنوب شرق آسيا، وخاصة المناطق الحدودية في تايلاند، حيث قد يفشل الدواء إذا تم استخدامه بمفرده لعلاج ملاريا المنجلية. ومع ذلك، لا يزال الكينين يوفر تأثيرًا علاجيًا جزئيًا على الأقل في معظم المرضى.

الاستخدامات السريرية

1. العلاج الوريدي لحالات الملاريا المنجلية الشديدة

لسنوات عديدة، كان ثنائي هيدروكلوريد الكينين أو جلوكونات الكينيدين هما العلاجان المفضلان للملاريا المنجلية الشديدة، على الرغم من أن الأرتيسونات الوريدية أصبحت الآن مفضلة. يمكن إعطاء الكينين ببطء عن طريق الوريد أو في محلول مخفف عن طريق العضل، ولكن المستحضرات الوريدية غير متوفرة في الولايات المتحدة. انتهى توافر الكينيدين في الولايات المتحدة في عام 2019. يجب تغيير العلاج إلى عامل فموي فعال بمجرد تحسن المريض بدرجة كافية.

2. العلاج عن طريق الفم لمرض الملاريا المنجلية

كبريتات الكينين هي العلاج المناسب للملاريا المنجلية غير المعقدة إلا في حالة انتقال العدوى في منطقة لا توجد بها مقاومة موثقة للكوروكين. يستخدم الكينين عادة مع دواء ثاني (غالبًا الدوكسيسيسكلين أو، في الأطفال، الكلينداميسين) لتقصير مدة الاستخدام (عادة إلى 3 أيام) والحد من السمية. لا يستخدم الكينين عمومًا لعلاج الملاريا غير المنجلية.³ داء الباييزيا

الكينين هو العلاج الأول، بالاشتراك مع الكلينداميسين، في علاج عدوى بابيسيا ميكروتي أو غيرها من عدوى بابيسيا البشرية.

الآثار السلبية

إن الجرعات العلاجية من الكينين (والكينيدين) تسبب عادة طنين الأذن، والصداع، والغثيان، والدوار، والاحمرار، واضطرابات الرؤية، وهي مجموعة من الأعراض تسمى داء الكينين. ولا تستدعي الأعراض الخفيفة لداء الكينين التوقف عن العلاج. وتشمل النتائج الأكثر شدة، والتي تحدث غالبًا بعد العلاج لفترة طويلة، تشوهات بصرية وسمعية أكثر وضوحًا، وقيء، وإسهال، وآلام في البطن. وتشمل تفاعلات فرط الحساسية الطفح الجلدي، والشرى، والوذمة الوعائية، وتشنج القصبات الهوائية. وتشمل التشوهات الدموية انحلال وقلعة الكريات البيض، وندرة الكريات المحببة، وقلعة الصفيحات. وقد تسبب الجرعات العلاجية نقص، (G6PD خاصة مع نقص) الدم سكر الدم من خلال تحفيز إفراز الأنسولين؛ وهذه مشكلة خاصة في حالات العدوى الشديدة وفي المرضى الحوامل، اللاتي قد يكون لديهن حساسية متزايدة للأنسولين. ويمكن للكينين أن يحفز تقلصات الرحم، وخاصة في الثلث الثالث من الحمل. ومع ذلك، فإن هذا التأثير خفيف، وبظل الكينين مناسبًا لعلاج الملاريا المنجلية الشديدة أثناء الحمل. وقد يؤدي التسريب الوريدي للدواء إلى التهاب الوريد الخثاري.

قد يحدث انخفاض شديد في ضغط الدم بعد الحقن الوريدي السريع للكينين (أو الكينيدين). كما أن التشوهات الكهربائية للقلب (إطالة شائعة إلى حد ما مع الكينيدين الوريدي، ولكن عدم انتظام ضربات القلب الخطير نادر الحدوث عندما يتم إعطاء الدواء (QT فترة بشكل مناسب في بيئة مراقبة).

حمى المياه السوداء مرض نادر شديد يشمل انحلال الدم الشديد ونقص الهيموجلوبين في البول في سياق العلاج بالكينين لعلاج الملاريا. ويبدو أن هذا المرض ناجم عن تفاعل فرط الحساسية للدواء، على الرغم من أن مسبباته غير مؤكدة.

موانع الاستعمال والتحذيرات

يجب التوقف عن تناول الكينين في حالة ظهور أعراض تسمم حاد بالسنيكونيوم أو انحلال الدم أو فرط الحساسية. ويجب تجنب تناول الكينين قدر الإمكان في المرضى الذين يعانون من مشاكل بصرية أو سمعية كامنة. ويجب استخدامه بحذر شديد في المرضى الذين يعانون من تشوهات قلبية كامنة. ولا ينبغي تناول الكينين في نفس الوقت مع الميفلوكين ويجب استخدامه بحذر في المرضى المصابين بالملاريا الذين تناولوا الميفلوكين مؤخرًا. وقد تمنع مضادات الحموضة المحتوية على الألومنيوم امتصاص الكينين. ويمكن أن يرفع الكينين مستويات الوارفارين والديجوكسين في البلازما. ويجب تقليل الجرعة في حالة القصور الكلوي.

ميفلوكين

يعد الميفلوكين علاجًا فعالاً للعديد من سلالات المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين وضد أنواع أخرى. وعلى الرغم من أن السمية تشكل مصدر قلق، فإن الميفلوكين هو أحد الأدوية الوقائية الكيميائية الموصى باستخدامها في معظم المناطق الموبوءة بالمalaria التي تعاني من سلالات مقاومة للكلوروكين.

الكيمياء والحركية الدوائية

يعتبر هيدروكلوريد الميفلوكين ميثانولاً صناعياً من نوع 4 كينولين وهو قريب كيميائياً من الكينين. لا يمكن إعطاؤه إلا عن طريق الفم لأن التهيج الموضعي الشديد يحدث عند استخدامه عن طريق الحقن. يتم امتصاصه جيداً، وتصل تركيزاته في البلازما إلى ذروتها في حوالي 18 ساعة. يرتبط الميفلوكين بشدة بالبروتين، ويتوزع على نطاق واسع في الأنسجة، ويتم التخلص منه ببطء، مما يسمح بنظام علاج بجرعة واحدة. يبلغ عمر النصف النهائي للتخلص حوالي 20 يوماً، مما يسمح بجرعات أسبوعية للوقاية الكيميائية. مع الجرعات الأسبوعية، يتم الوصول إلى مستويات ثابتة من الدواء على مدى عدد من الأسابيع. يتم إفراز الميفلوكين ومستقلباته ببطء، وخاصة في البراز.

العمل المضاد للمalaria والمقاومة

يتمتع الميفلوكين بنشاط قوي في قتل الانقسامات في الدم ضد المتصورة المنجلية والمتصورة النشيطة، ولكنه ليس فعالاً ضد المراحل الكبدية أو الأمشاج. آلية العمل غير معروفة. تم الإبلاغ عن مقاومة متفرقة للميفلوكين في العديد من المناطق، ولكن يبدو أن المقاومة غير شائعة باستثناء مناطق جنوب شرق آسيا ذات المعدلات العالية من مقاومة الأدوية المتعددة. لا يبدو أن مقاومة الميفلوكين مرتبطة بمقاومة الكلوروكين.

الاستخدامات السريرية

1. الوقاية الكيميائية

إن الميفلوكين فعال في الوقاية من معظم سلالات المتصورة المنجلية وربما جميع أنواع المalaria البشرية الأخرى. لذا فإن الميفلوكين من بين الأدوية التي توصي بها مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها للوقاية الكيميائية في جميع المناطق الموبوءة بالمalaria باستثناء تلك التي لا توجد بها مقاومة للكلوروكين (حيث يفضل استخدام الكلوروكين) وبعض المناطق الريفية في جنوب شرق آسيا حيث تنتشر مقاومة الميفلوكين بشكل كبير. وكما هو الحال مع الكلوروكين، فإن القضاء على المتصورة النشيطة والمتصورة البيضاوية يتطلب دورة من البريماكين.

2. علاج

إن الميفلوكين فعال في علاج المalaria المنجلية غير المعقدة. ولا يصلح هذا الدواء لعلاج الأفراد المصابين بالمalaria الشديدة أو المعقدة لأن الكينين والأرتيميسينين أكثر نشاطاً، ولأن مقاومة الأدوية أقل احتمالاً مع هذه العوامل. إن الجمع بين الأرتيسونات والميفلوكين هو

أحد العلاجات المركبة التي توصي بها منظمة الصحة العالمية وهو العلاج الأول في بعض البلدان لعلاج الملاريا المنجلية غير المعقدة (انظر الجدول 4-52).

الآثار السلبية

وقد يؤدي تناول جرعة أسبوعية من الميفلوكين للوقاية الكيميائية إلى الغثيان والقيء والدوار واضطرابات النوم والسلوك وألم في المنطقة فوق المعدة والإسهال وآلام البطن والصداع والطفح الجلدي والدوار. وقد حظيت السمية العصبية والنفسية بقدر كبير من الدعاية، ولكن على الرغم من التقارير القصصية المتكررة عن النوبات والذهان، فقد وجدت عدد من الدراسات الخاضعة للرقابة أن تواتر الآثار الضارة الخطيرة الناجمة عن الميفلوكين مماثل لتلك التي تحدث مع أنظمة الوقاية الكيميائية المضادة للملاريا الشائعة الأخرى. ومع ذلك، أدى القلق بشأن الآثار الطويلة الأجل المبلغ عنها للاستخدام القصير الأمد للميفلوكين في عام 2013 إلى قيام إدارة الغذاء والدواء بإضافة تحذير في شكل مربع أسود بشأن السمية العصبية والنفسية المحتملة. كما تم الإبلاغ عن زيادة عدد الكريات البيضاء وقلّة الصفائح وارتفاع مستويات إنزيم ناقلة الأمين

إن الآثار الجانبية أكثر شيوعاً مع الجرعات الأعلى من الميفلوكين المطلوبة للعلاج. ويمكن تخفيف هذه الآثار بإعطاء الدواء على جرعتين تفصل بينهما 6-8 ساعات. ويبدو أن معدل حدوث الأعراض العصبية والنفسية أعلى بنحو 10 مرات من الجرعات الوقائية، الكيميائية، مع ترددات متفاوتة على نطاق واسع تصل إلى حوالي 50%. وقد تم الإبلاغ عن سمية عصبية نفسية خطيرة (الاكتئاب والارتباك، والذهان الحاد، أو النوبات) في أقل من 1 من كل 1000 علاج، ولكن بعض الخبراء يعتقدون أن هذه السمية أكثر شيوعاً في الواقع. يمكن للميفلوكين أيضاً أن يغير التوصيل القلبي، وتم الإبلاغ عن عدم انتظام ضربات القلب وبطء القلب

موانع الاستعمال والتحذيرات

يُمنع استخدام الميفلوكين في المرضى الذين لديهم تاريخ من الصرع أو الاضطرابات النفسية أو عدم انتظام ضربات القلب أو عيوب التوصيل القلبي أو الحساسية للأدوية ذات الصلة. لا ينبغي تناوله مع الكينين أو الكينيدين أو الهالوفانترين، ويجب توخي الحذر إذا تم استخدام الكينين لعلاج الملاريا بعد العلاج الكيميائي الوقائي بالميفلوكين. لم تعد مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها تنصح بعدم استخدام الميفلوكين في المرضى الذين يتلقون مضادات مستقبلات بيتا. يعتبر الميفلوكين الآن آمناً أيضاً للأطفال الصغار، وهو العلاج الكيميائي الوقائي الوحيد بخلاف الكلوروكين المعتمد للأطفال الذين يقل وزنهم عن 5 كجم وللنساء الحوامل. تشير البيانات المتاحة إلى أن الميفلوكين آمن طوال فترة الحمل. هناك توصية قديمة بتجنب استخدام الميفلوكين في أولئك الذين يحتاجون إلى مهارات حركية دقيقة (مثل طياري الخطوط الجوية) مثيرة للجدل. يجب التوقف عن العلاج الكيميائي الوقائي بالميفلوكين إذا ظهرت أعراض عصبية نفسية كبيرة

بريماكين وتافنوكين

ويمكن استخدامه أيضاً للوقاية الكيميائية P. vivax و P. ovale بريماكين هو الدواء المفضل للقضاء على أشكال الكبد الخاملة من ضد جميع أنواع الملاريا. تمت الموافقة على عقار تافنوكين، الذي له نفس المؤثرات والجرعات المبسطة، من قبل إدارة الغذاء

والوقاية الكيميائية (Krintafel) والدواء في عام 2018. يتوفر تافنوكين في تركيبات جرعات مختلفة للقضاء على أشكال الكبد G6PD. يُمنع استخدام بريماكين وتافنوكين في الأشخاص الذين يعانون من نقص (Arakoda).

الكيمياء والحركية الدوائية

ترتبط هذه الأدوية بـ 8 أمينوكينولين (انظر الشكل 52-2). يتم امتصاص بريماكين جيداً عن طريق الفم، ويصل إلى مستويات الذروة في البلازما في غضون ساعة إلى ساعتين. يبلغ عمر النصف في البلازما 3-8 ساعات. يتم توزيع بريماكين على نطاق واسع في الأنسجة ولكن كمية صغيرة فقط ترتبط بها. يتم استقلابه بسرعة وإفرازه في البول. يتم امتصاص تافنوكين ببطء، مع الوصول إلى أقصى تركيزات في غضون 12-15 ساعة؛ يؤدي تناوله مع الطعام إلى زيادة التعرض. يبلغ عمر النصف حوالي أسبوعين. يتم إفراز تافنوكين ببطء في البول.

العمل المضاد للملاريا والمقاومة

إن عقاري بريماكين وتافنوكين فعالان ضد المراحل الكبدية لجميع طفيليات الملاريا البشرية، بما في ذلك المراحل الخاملة من الطفيليات المتحولة جنسياً والطفيليات المتحولة البيضاوية. كما أن العقارين قاتلان للجاموسيات ولديهما نشاط متواضع ضد طفيليات المرحلة الكريات الحمراء اللاجنسية. إن آليات عملهما المضاد للملاريا غير معروفة.

مقاومة نسبياً للبريماكين، وقد تكون هناك حاجة إلى تكرار العلاج للقضاء على الطفيليات P. vivax يبدو أن بعض سلالات

المنومة. الاستخدامات السريرية

1. العلاج (الشفاء الجذري) للملاريا النشيطة والبيضاوية الحادة

يتضمن العلاج القياسي لهذه العدوى الكوروكين للقضاء على الأشكال الكريات الحمراء والبريماكين أو التافنوكين للقضاء على هيبنوزويت الكبد ومنع الانتكاس اللاحق. يتم إعطاء الكوروكين (أو مضاد آخر للملاريا) بشكل حاد، ويتم إيقاف العلاج بالبريماكين أو طبيعياً، يتم إعطاء دورة لمدة 14 يوماً من البريماكين أو G6PD للمريض. إذا كان مستوى G6PD التافنوكين حتى يتم معرفة حالة مفيدياً، حيث يبدو أن البريماكين أكثر فعالية عند البدء في تناوله قبل G6PD جرعة واحدة من التافنوكين. يعد التقييم الفوري لمستوى إكمال الجرعة مع الكوروكين

2. الوقاية النهائية من الملاريا النشيطة والبيضاوية

لا يمنع العلاج الكيميائي الوقائي التقليدي انتكاسة الملاريا النشيطة أو الملاريا البيضاوية، لأن الأشكال المنومة لهذه الطفيليات لا يتم القضاء عليها بواسطة مبيدات الانقسامات الدموية المتوفرة. لتقليل احتمالية الانتكاس، توصي بعض السلطات باستخدام بريماكين بعد الانتهاء من السفر إلى منطقة موبوءة

3. الوقاية الكيميائية من الملاريا

وقد وفر العلاج اليومي بجرعة 30 مجم (05 مجم/كجم) من قاعدة بريماكين حماية جيدة ضد الملاريا المنجلية والنشيطة، وقد أدرجت مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها هذا الدواء الآن كبديل لنظام الوقاية الكيميائية. وقد تمت الموافقة على عقار تافنوكين في عام 2018 كنظام وقائي كيميائي آخر، بجرعات مبسطة (200 مجم يوميًا لمدة 3 أيام ثم أسبوعيًا)

4. الفعل القاتل للجاميبي

يجعل عقار بريماكين الخلايا المشيحية للملاريا المنجلية غير معدية للبعوض. ويستخدم عقار بريماكين في علاج الملاريا المنجلية في بعض المناطق لتقليل انتقال العدوى، ويجري دراسة تضمين جرعات منخفضة من عقار بريماكين بشكل روتيني (قد تكون آمنة دون ويوصى به في بعض المناطق)، (G6PD اختبار نقص

5. عدوى المتكيسة الرئوية الجيروفيضية

إن الجمع بين الكليندامايسين والبريماكين هو نظام علاجي بديل في علاج التهاب الرئة الناتج عن المتكيسات الرئوية، وخاصة في الحالات الخفيفة إلى المتوسطة. ويوفر هذا النظام العلاجي تحملاً أفضل مقارنة بالجرعات العالية من تريمتوبريم سلفاميثوكسازول أو بنتاميدين، على الرغم من أن فعاليته ضد الالتهاب الرئوي الناتج عن المتكيسات الرئوية الشديدة لم تتم دراستها بشكل جيد

الآثار السلبية

يعتبر عقار بريماكين جيد التحمل بشكل عام في الجرعات الموصى بها. ونادرًا ما يسبب الغثيان وألمًا في المنطقة فوق المعدة وتقلصات في البطن والصداع، وتكون هذه الأعراض أكثر شيوعًا مع الجرعات العالية وعند تناول العقار على معدة فارغة. ومن الآثار الجانبية الأكثر خطورة ولكنها نادرة نقص الكريات البيض، وقلة الكريات البيضاء، وزيادة الكريات البيضاء، وعدم انتظام ضربات القلب. كما يتحمل الجسم عقار تافنوكين جيدًا؛ وتشمل الآثار الجانبية المبلغ عنها الصداع والإسهال والدوار والغثيان والقيء. وقد تسبب الجرعات القياسية من عقار بريماكين أو تافنوكين انحلال الدم أو ميثيموغلوبين الدم (الذي يتجلى في الزرقعة)، وخاصة في الأشخاص. أو عيوب أيضية وراثية أخرى G6PD الذين يعانون من نقص

موانع الاستعمال والتحذيرات

يجب تجنب استخدام بريماكين وتافنوكين في المرضى الذين لديهم تاريخ من نقص الكريات البيضاء أو الميتهموغلوبين في الدم، وفي أولئك الذين يتلقون أدوية مثبطة لنخاع العظم، وفي أولئك الذين يعانون من اضطرابات تشمل عادة كبت نخاع العظم

يجب تجنب G6PD للمرضى قبل وصف عقار بريماكين أو تافنوكين. عندما يعاني المريض من نقص G6PD يجب إجراء اختبار نقص عقار تافنوكين (فنصف عمره الطويل يزيد من المخاطر المحتملة) وقد تشمل استراتيجيات العلاج لعقار بريماكين إيقاف العلاج وعلاج

الانتكاسات اللاحقة، إذا حدثت، بالكوروكين؛ علاج المرضى بجرعات قياسية، مع الانتباه عن كثب لحالتهم الدموية؛ أو العلاج بعقار من أصول البحر الأبيض المتوسط G6PD بريماكين أسبوعياً (45 مجم قاعدة) لمدة 8 أسابيع. الأفراد الذين يعانون من نقص والآسيوية هم الأكثر عرضة للإصابة بنقص حاد، في حين أن أولئك من أصول أفريقية عادة ما يكون لديهم عيب كيميائي حيوي أخف يمكن أخذ هذا الاختلاف في الاعتبار عند اختيار استراتيجية العلاج. في كل الأحوال، يجب التوقف عن تناول عقار بريماكين وتافنوكين إذا كان هناك دليل على انحلال الدم أو فقر الدم. ينبغي تجنب بريماكين وتافنوكين أثناء الحمل لأن الجنين يعاني من نقص نسبي في إنزيم وبالتالي يكون معرضاً لخطر انحلال الدم G6PD.

أتوفاكون

يعد أتوفاكون، وهو هيدروكسينافتوكينون (انظر الشكل 52-2)، أحد مكونات مالارون، الذي يوصى به لعلاج الملاريا والوقاية منها. كما وافقت إدارة الغذاء والدواء على أتوفاكون لعلاج التهاب الرئوي الخفيف إلى المتوسط الناتج عن البكتيريا الجيروفيضية

.يتم تناول الدواء عن طريق الفم فقط. التوافر البيولوجي للدواء منخفض وغير منتظم، ولكن الامتصاص يزداد بالأطعمة الدهنية يرتبط الدواء بشدة بالبروتين، ويبلغ عمر النصف له 2-3 أيام، ويتم التخلص منه في الغالب دون تغيير في البراز. يعمل أتوفاكون ضد البلازموديوم عن طريق تعطيل نقل الإلكترون في الميتوكوندريا. وهو فعال ضد الأنسجة والخلايا الدموية المتفرقة، مما يسمح بإيقاف العلاج الكيميائي الوقائي بعد أسبوع واحد فقط من انتهاء التعرض (مقارنة بـ 4 أسابيع للميفلوكين أو الدوكسيسيسيكين، اللذين يفتقران إلى النشاط ضد الخلايا الدموية المتفرقة).

لعلاج الملاريا إلى نتائج مخيبة للآمال، مع فشل متكرر بسبب اختيار الطفيليات المقاومة atovaquone أدى الاستخدام الأولي لـ (مجم 100) proguanil و (مجم 250) atovaquone وهو مزيج ثابت من، Malarone أثناء العلاج. على النقيض من ذلك، فإن فعال للغاية لكل من العلاج و

.يعتبر مالارون من الأدوية الوقائية الكيميائية لملاريا المنجل، وقد تمت الموافقة عليه الآن لكلا الغرضين في الولايات المتحدة وللوقاية الكيميائية، يجب تناول مالارون يومياً (انظر الجدول 52-2). ويتميز عن الميفلوكين والدوكسيسيسيكين بأنه يتطلب فترات علاج أقصر قبل وبعد الفترة المعرضة لخطر انتقال الملاريا، ولكنه أكثر تكلفة من العوامل الأخرى. ويجب تناوله مع الطعام

.يعد عقار أتوفاكون علاجاً بديلاً لعدوى داء المقوسات، على الرغم من أن فعاليته أقل من فعالية عقار تريميثوبريم سلفاميثوكسازول الجرعة القياسية هي 750 مجم تؤخذ مع الطعام مرتين يومياً لمدة 21 يوماً. كما أثبت عقار أتوفاكون فعاليته في علاج أعداد صغيرة من المرضى الذين يعانون من ضعف المناعة بسبب داء المقوسات ولا يستجيبون لعوامل أخرى

،يعتبر المالارون جيد التحمل بشكل عام. تشمل الآثار الجانبية آلام البطن والغثيان والقيء والإسهال والصداع والأرق والطفح الجلدي وهي أكثر شيوعاً مع الجرعة الأعلى المطلوبة للعلاج. تم الإبلاغ عن ارتفاعات عكسية في إنزيمات الكبد. لا تُعرف سلامة الأتوفاكون أثناء الحمل، ولا يُنصح باستخدامه للنساء الحوامل. يُعتبر آمناً للاستخدام في الأطفال الذين يزيد وزنهم عن 5 كجم. تنخفض تركيزات الأتوفاكون في البلازما بنحو 50٪ عند تناوله مع التتراسيكلين أو ريفامبين

INHIBITORS OF FOLATE SYNTHESIS

يتم استخدام مثبطات الإنزيمات المشاركة في استقلاب حمض الفوليك، عمومًا في الأنظمة العلاجية المركبة، في علاج الملاريا والوقاية منها.

الكيمياء والحركية الدوائية

البيريميثامين هو 2,4 ثنائي أمينوبيريدين مرتبط بالتريميثوبريم (انظر الفصل 46). البروجوانيل هو مشتق من البيغوانيد (انظر الشكل 2-52) يتم امتصاص كلا العقارين ببطء ولكن بشكل كافٍ من الجهاز الهضمي. يصل البيريميثامين إلى مستويات الذروة في البلازما بعد 2-6 ساعات من الجرعة الفموية، ويرتبط بروتينات البلازما، ويبلغ عمر النصف للإزالة حوالي 35 يوم. يصل البروجوانيل إلى 2-6 مستويات الذروة في البلازما بعد حوالي 5 ساعات من الجرعة الفموية ويبلغ عمر النصف للإزالة حوالي 16 ساعة. لذلك، يجب إعطاء البروجوانيل يوميًا للوقاية الكيميائية، بينما يمكن إعطاء البيريميثامين مرة واحدة في الأسبوع. يتم استقلاب البيريميثامين على نطاق واسع قبل الإخراج. البروجوانيل هو دواء أولي لمستقلب التريازين النشط، السيكلوغوانيل. يتم امتصاص فانسيدار، وهو مزيج ثابت من السلفوناميد سلفادوكسين (500 ملجم لكل قرص) والبيريبيثامين (25 ملجم لكل قرص)، بشكل جيد. تظهر مكوناته مستويات الذروة في البلازما في غضون 2-8 ساعات ويتم إفرازها بشكل رئيسي عن طريق الكلى. يبلغ متوسط عمر النصف للسلفادوكسين حوالي 170 ساعة.

العمل المضاد للملاريا والمقاومة

يعمل كل من البيريميثامين والبروجوانيل ببطء ضد الأشكال الكريات الحمراء للسلاسل الحساسة من جميع الأنواع الأربعة للملاريا البشرية. كما أن البروجوانيل له نشاط ضد الأشكال الكبدية. ولا يعتبر أي من العقارين قاتلاً للجاموسيات أو فعالاً ضد الخلايا المنومة والسلفوناميدات والسلفونات فعالة بشكل ضعيف ضد الانقسامات الكريات الحمراء ولكنها لا تعمل. *P. vivax* أو *P. ovale* من نوع ضد المراحل الكبدية أو الأمشاج.

يعمل كل من البيريميثامين والبروجوانيل على تثبيط إنزيم اختزال ثنائي هيدروفولات البلازمودي، وهو إنزيم رئيسي في مسار تخليق حمض الفوليك. كما تعمل السلفوناميدات والسلفونات على تثبيط إنزيم آخر في مسار تخليق حمض الفوليك، وهو إنزيم ديهيدروبيرويت سينتاز. وكما هو موضح في الفصل 46، فإن مثبطات هذين الإنزيمين توفر نشاطًا تآزريًا (انظر الشكل 2-46).

إن مقاومة المتصورة المنجلية لمضادات الفولات والسلفوناميدات شائعة في العديد من المناطق. وترجع المقاومة في المقام الأول إلى الطفرات في ديهيدروفولات ريدوكتاز وديهيدروبيرويت سينتاز، مع زيادة عدد الطفرات التي تؤدي إلى زيادة مستويات المقاومة. وتحد المقاومة بشكل خطير من فعالية السلفادوكسين بيريميثامين لعلاج الملاريا في معظم المناطق، ولكن في أفريقيا تظهر معظم الطفيليات مستوى متوسطًا من المقاومة، بحيث قد تستمر مضادات الفولات في تقديم بعض الفعالية الوقائية.

الاستخدامات السريرية

1. الوقاية الكيميائية

لا يُنصح بالوقاية الكيميائية باستخدام مضادات حمض الفوليك الفردية بسبب المقاومة المتكررة. ومع ذلك، فإن تركيبة مضادات حمض الفوليك تريميثوبريم سلفاميثوكسازول تُستخدم عادةً كعلاج وقائي يومي لمرضى فيروس نقص المناعة البشرية، مما يوفر فعالية وقائية جزئية ضد الملاريا في أفريقيا.

2. العلاج الوقائي المتقطع

إن إحدى الاستراتيجيات المتبعة في مكافحة الملاريا تتلخص في العلاج الوقائي المتقطع، حيث يتلقى المرضى المعرضون للخطر علاجاً متقطعاً للملاريا، بغض النظر عن حالة إصابتهم. وفي أثناء الحمل، أصبح تناول ثلاث جرعات أو أكثر (حتى مرة شهرياً) من السلفادوكسين بيريميثامين بعد الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل سياسة قياسية في أفريقيا، على الرغم من أن الفعالية محدودة بسبب المقاومة. وفي الأطفال، لم يتم قبول العلاج الوقائي المتقطع على نطاق واسع، ولكن منظمة الصحة العالمية توصي بالوقاية الكيميائية من الملاريا الموسمية باستخدام الأمودياكين بالإضافة إلى السلفادوكسين بيريميثامين في منطقة الساحل الفرعية في أفريقيا، حيث تكون الملاريا موسمية للغاية وحيث تكون المقاومة العالية لمضادات الفولات نادرة. وفي معظم المناطق الأخرى، تحد مقاومة الأدوية بشكل خطير من الفعالية الوقائية لمضادات الفولات.

3. علاج الملاريا المنجلية المقاومة للكلوروكوين

لم يعد فانسيديار علاجاً موصى به للملاريا، ولا ينبغي استخدامه بشكل خاص في حالات الملاريا الشديدة، لأنه أبطأ في المفعول من غيره من العوامل المتاحة. كما أن فانسيديار ليس فعالاً بشكل موثوق في علاج الملاريا النشيطة، ولم تتم دراسة فائدته ضد الملاريا البيضاوية والملاريا النشيطة بشكل كافٍ. وقد أدرجت منظمة الصحة العالمية أرتيسونات بالإضافة إلى سلفادوكسين بيريميثامين لعلاج الملاريا المنجلية (انظر الجدول 4-52)، ولكن التركيبات الأخرى القائمة على الأرتيميسينين مفضلة بشكل عام.

4. داء المقوسات

يعد البيريميثامين، بالاشتراك مع السلفاديازين، العلاج الأول في علاج داء المقوسات، بما في ذلك العدوى الحادة والعدوى الخلقية والمرض لدى المرضى الذين يعانون من ضعف المناعة. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من ضعف المناعة، يلزم العلاج بجرعات عالية متبوعاً بالعلاج القمي المزمّن. يتم تضمين حمض الفولينييك للحد من تثبيط نخاع العظم. يوفر استبدال السلفاديازين بالكينيداميسين نظاماً بديلاً فعالاً. أدت المشاكل الأخيرة المتعلقة بتسعير وتوافر البيريميثامين في الولايات المتحدة إلى جعل استخدام هذا الدواء أكثر صعوبة.

5. داء المتكيسات الرئوية

هو السبب وراء داء الكيسات الرئوية عند البشر، ويُعترف الآن بأنه فطر، ولكن هذا الكائن الحي تمت مناقشته في هذا P. jirovecii إن الفصل لأنه يستجيب للأدوية المضادة للكائنات الأولية، وليس مضادات الفطريات. العلاج الأولي لداء الكيسات الرئوية هو تريمتوبريم بالإضافة إلى سلفاميثوكسازول (انظر أيضًا الفصل 46). يتضمن العلاج القياسي العلاج الوريدي أو الفموي بجرعات عالية لمدة 21 يومًا. يستلزم العلاج (مجم/كجم تريمتوبريم و75 مجم/كجم سلفاميثوكسازول يوميًا في ثلاث أو أربع جرعات مقسمة 15) بجرعات عالية سمية كبيرة، خاصة في المرضى المصابين بالإيدز. تشمل السمية المهمة الغثيان والقيء والحمى والطفح الجلدي وقلة الكريات البيض ونقص صوديوم الدم وارتفاع إنزيمات الكبد ونقص الأزوتيمية وفقر الدم وقلة الصفيحات الدموية. تشمل التأثيرات الأقل شيوعًا تفاعلات جلدية شديدة وتغيرات في الحالة العقلية والتهاب البنكرياس ونقص كالسيوم الدم. كما يعد تريمتوبريم لدى الأفراد الذين يعانون من ضعف المناعة. الجرعة P. jirovecii سلفاميثوكسازول عقارًا كيميائيًا وقائيًا قياسيًا للوقاية من عدوى هي قرص واحد بقوة مضاعفة يوميًا أو ثلاث مرات في الأسبوع. إن جدول الجرعات الكيميائية الوقائية أفضل بكثير من العلاج بجرعات عالية، ولكن الطفح الجلدي أو الحمى أو نقص الكريات البيض أو التهاب الكبد قد يستلزم التغيير إلى عقار آخر

الآثار الجانبية والتحذيرات

يتحمل معظم المرضى عقار بيريميثامين وبروجوانيل بشكل جيد. ونادرًا ما تظهر أعراض الجهاز الهضمي والطفح الجلدي والحكة. وقد تم وصف تقرحات الفم والثعلبة عند تناول عقار بروجوانيل. ويتسبب عقار فانسيديار بشكل غير شائع في حدوث تفاعلات جلدية شديدة، بما في ذلك الاحمرار المتعدد الأشكال ومتلازمة ستيفنز جونسون وانحلال البشرة السام. ويبدو أن التفاعلات الشديدة أقل شيوعًا بكثير عند تناول جرعة واحدة أو العلاج المتقطع، مقارنة بالوقاية الكيميائية المنتظمة، وقد تم تبرير استخدام العقار بالمخاطر المرتبطة بالمalaria المنجلية.

هي تلك المرتبطة بالسلفوناميدات الأخرى، بما في ذلك السمية الدموية، والجهاز الهضمي، والجهاز Fansidar الآثار الجانبية النادرة لالعصبي المركزي، والأمراض الجلدية، والكلى. يجب استخدام مضادات الفولات بحذر في حالة وجود خلل في وظائف الكلى أو الكبد على الرغم من

يعتبر البيريميثامين مادة مسببة للتشوهات في الحيوانات، وقد تم استخدام فانسيديار بأمان أثناء الحمل. ويعتبر بروجوانيل آمنًا أثناء الحمل. بالنسبة للنساء الحوامل اللاتي يتلقين العلاج الوقائي بفانسيديار، يجب استبدال مكملات حمض الفوليك بجرعات عالية (على سبيل المثال، 5 مجم يوميًا) بالجرعة القياسية الموصى بها (04-06 مجم يوميًا) لتجنب فقدان الفعالية الوقائية المحتملة.

ANTIBIOTICS

هناك عدد من المضادات الحيوية التي تعمل بشكل معتدل كمضادات للمalaria. ويبدو أن مثبطات تخليق البروتين البكتيري تعمل ضد طفيليات المalaria عن طريق تثبيط تخليق البروتين في العضيات البلازمية الشبيهة بالبروكاريوت، وهي البلاستيدات. ولا ينبغي استخدام أي من المضادات الحيوية كعوامل منفردة في علاج المalaria لأن تأثيرها أبطأ بكثير من تأثير مضادات المalaria القياسية

إن التتراسيكلين والدوكسيسايكلين (انظر الفصل 44) فعالان ضد الانقسامات الكريات الحمراء لجميع طفيليات الملاريا البشرية. وهما غير فعالين ضد المراحل الكبدية. ويستخدم الدوكسيسايكلين في علاج ملاريا المنجل بالاشتراك مع الكينين، مما يسمح بفترة أقصر وأفضل تحملاً لهذا الدواء. كما أصبح الدوكسيسايكلين دواءً كيميائياً وقائياً قياسيًّا، وخاصة للاستخدام في مناطق جنوب شرق آسيا ذات معدلات عالية من مقاومة مضادات الملاريا الأخرى، بما في ذلك الميفلوكوين. وتشمل الآثار الجانبية للدوكسيسايكلين أعراض الجهاز الهضمي والتهاب المريء والتهاب المهبل المبيضات والحساسية للضوء. وينشط الكليندامايسين (انظر الفصل 44) ببطء ضد الانقسامات الكريات الحمراء ويمكن أن يحل محل الدوكسيسايكلين عند الأطفال والنساء الحوامل. وقد تم أيضًا إثبات النشاط المضاد للملاريا للأزيتروميسين والفلوروكينولونات، ولكن فعاليتها في العلاج أو الوقاية الكيميائية من الملاريا كانت دون المستوى الأمثل.

المضادات الحيوية فعالة أيضًا ضد أنواع أخرى من الأوليات. التتراسيكلين والإريثروميسين من العلاجات البديلة لعلاج داء الأميبات المعوية. الكليندامايسين، بالاشتراك مع عوامل أخرى، هو علاج فعال لداء المقوسات، وداء الكيسات الرئوية، وداء البايبريا سبيراميسين هو مضاد حيوي من مجموعة الماكروليد يستخدم لعلاج داء المقوسات الأولي المكتسب أثناء الحمل. يقلل العلاج من خطر الإصابة بداء المقوسات الخلقي.

LUMEFANTRINE & PYRONARIDINE

إن عقار لوميفانترين، وهو كحول أريل، متوفر فقط في تركيبة بجرعة ثابتة مع عقار أرتيميثير (كوارتيم، رياميت)، والذي يعد الآن العلاج الأول للملاريا المنجلية غير المعقدة في العديد من البلدان الموبوءة. بالإضافة إلى ذلك، تمت الموافقة على عقار كورتييم في العديد من البلدان غير الموبوءة، بما في ذلك الولايات المتحدة الأمريكية. يبلغ عمر النصف للوميفانترين، عند استخدامه في تركيبة، 3-4 أيام. قد تتغير مستويات الدواء عن طريق التفاعلات مع أدوية أخرى، بما في ذلك تلك التي تؤثر على استقلاب CYP3A4. الامتصاص عن طريق الفم متغير ويتحسن عند تناول الدواء مع الطعام. يجب تناول كورتييم مع الأطعمة الدهنية لتعزيز فعالية مضادات الملاريا. يتحمل الجسم عقار كورتييم بشكل جيد للغاية. كانت أكثر الآثار الجانبية المبلغ عنها شيوعًا هي اضطرابات الجهاز الهضمي والصداع والدوار والطفح الجلدي والحكة، وفي العديد من الحالات قد تكون هذه السمية ناجمة عن الملاريا الكامنة أو. ولكن يبدو أن هذا ليس له أهمية سريرية، QT الأدوية المصاحبة وليس عن عقار كورتييم. يمكن أن يسبب كورتييم إطالة بسيطة لفترة.

لقد تم دراسة مادة بيروناريدين، وهي مادة أكرديدين ذات قاعدة مانيش، كمضاد للملاريا لسنوات عديدة وتم استخدامها كعلاج وحيد في الصين. وهي متوفرة الآن بالاشتراك مع مادة أرتيسونات تحت اسم بيراماكس. يتم امتصاص مادة بيروناريدين بشكل جيد عن طريق الفم دون حدوث تأثيرات غذائية مهمة. ويبلغ عمر النصف لها حوالي 8 أيام، ويتم التخلص منها عن طريق الكلى بشكل أساسي. وقد أظهرت مادة أرتيسونات بيروناريدين بشكل عام فعالية ممتازة ضد الملاريا المنجلية والنشيطة وتم تحملها بشكل جيد. وشملت الآثار الضارة زيادة الحمضات والتهابات الأمعاء. وتشير الدراسات الحديثة إلى أن مادة أرتيسونات بيروناريدين آمنة وفعالة مثل غيرها من التركيبات الرائدة القائمة على مادة الأرتيميسينين لعلاج الملاريا المنجلية.

مالارون عبارة عن تركيبة خاصة من أتوفاكوين بالإضافة إلى بروغوانيل*

AMEBIASIS

،يمكن أن يسبب هذا الكائن الحي عدوى معوية بدون أعراض. *Entamoeba histolytica* داء الأميبا هو عدوى بكائن حي يسمى والتهاب القولون الخفيف إلى المتوسط، والعدوى المعوية الشديدة (الزحار)، والورم الأميبي، وخراج الكبد، وغيرها من العدوى خارج الأمعاء. يعتمد اختيار الأدوية لعلاج داء الأميبا على العرض السريري (الجدول 5-52)

الجدول 5-52

علاج داء الأميبا. لا تتوفر جميع المستحضرات في الولايات المتحدة الأمريكية¹

Clinical Setting	Drugs of Choice and Adult Dosage	Alternative Drugs and Adult Dosage
Asymptomatic intestinal infection	Luminal agent: Paromomycin , 10 mg/kg 3 times daily for 7 days or Diloxanide furoate, ² 500 mg 3 times daily for 10 days or Iodoquinol , 650 mg 3 times daily for 21 days	
Mild to moderate intestinal infection	Metronidazole , 750 mg 3 times daily (or 500 mg IV every 6 hours) for 10 days or Tinidazole , 2 g daily for 3 days plus Luminal agent (see above)	Luminal agent (see above) plus either Tetracycline , 250 mg 3 times daily for 10 days or Erythromycin , 500 mg 4 times daily for 10 days
Severe intestinal infection	Metronidazole , 750 mg 3 times daily (or 500 mg IV every 6 hours) for 10 days or Tinidazole , 2 g daily for 3 days plus Luminal agent (see above)	Luminal agent (see above) plus Tetracycline , 250 mg 3 times daily for 10 days
Hepatic abscess, ameboma, and other extraintestinal disease	Metronidazole , 750 mg 3 times daily (or 500 mg IV every 6 hours) for 10 days or Tinidazole , 2 g daily for 5 days plus Luminal agent (see above)	Chloroquine , 500 mg twice daily for 2 days, then 500 mg daily for 21 days plus Luminal agent (see above)

الطريق شفهي ما لم يُنص على خلاف ذلك. راجع النص للحصول على تفاصيل وتحذيرات إضافية¹

غير متوفر في الولايات المتحدة²

علاج أشكال محددة من داء الأميبا

1. عدوى معوية بدون أعراض
لا يتم علاج الحاملين الذين لا تظهر عليهم أعراض المرض في المناطق الموبوءة، ولكن في المناطق غير الموبوءة يتم علاجهم بمبيد أميبي في الأنسجة. ولا حاجة إلى استخدام عقار مبيد أميبي في الأنسجة. ومن بين مبيدات الأميبا القياسية في الأنسجة: ديلوكسانيد فوروات، ويودوكينول، وباروموميسين. ويقضي كل عقار على الحمل في حوالي 80-90% من المرضى. كما يلزم العلاج بمبيد أميبي في الأنسجة في علاج جميع أشكال داء الأميبا الأخرى

2. التهاب القولون الأميبي

الميترونيدازول بالإضافة إلى مبيد الأميبا اللمي هو العلاج المفضل لالتهاب القولون الأميبي والدوسنتاريا. التتراسيكلينات والإيثروميسين هي أدوية بديلة لالتهاب القولون المعتدل ولكنها ليست فعالة ضد الأمراض خارج الأمعاء

3. العدوى خارج الأمعاء

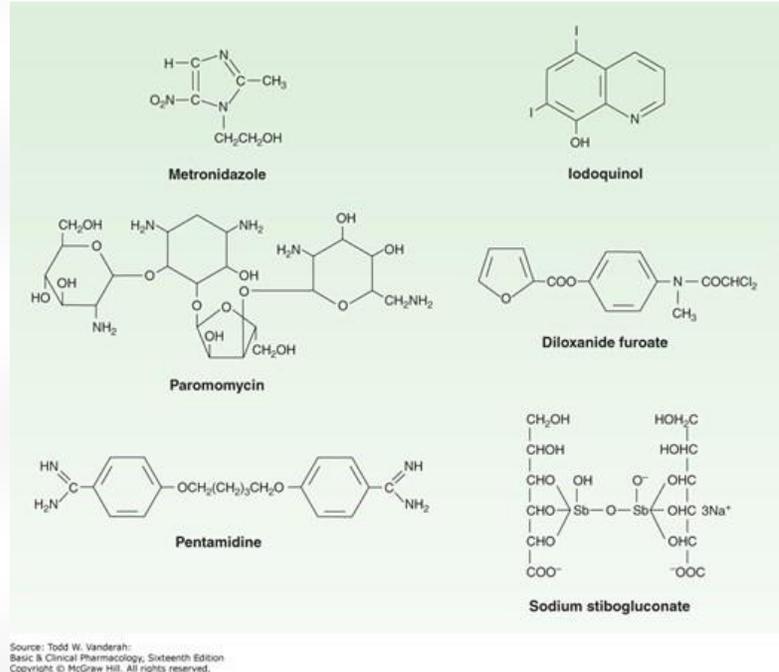
العلاج المفضل للعدوى خارج الأمعاء هو الميترونيدازول بالإضافة إلى مبيد الأميبا. دورة علاجية مدتها 10 أيام بالميترونيدازول تشفي أكثر من 95% من خراجات الكبد غير المعقدة. في الحالات غير العادية التي يفشل فيها العلاج الأولي بالميترونيدازول، يجب التفكير في شفط الخراج وإضافة الكلوروكين إلى دورة علاجية متكررة بالميترونيدازول

ميترونيدازول وتينيدازول

إن عقاري الميترونيدازول والتينيدازول من مجموعة النيتروإيميدازول (الشكل 3-52) هما العقاران المفضلان في علاج داء الأميبا خارج تجويف الأمعاء. فهما يقتلان الطفيليات الطفيلية ولكنهما لا يقتلان أكياس الإشريكية الهستوليتيكا، كما يقضيان بفعالية على عدوى الأنسجة المعوية وخارج الأمعاء. ويبدو أن عقار التينيدازول يتمتع بنشاط مماثل ومستوى سمية أفضل مقارنة بالميترونيدازول؛ كما أنه يوفر جرعات أبسط ويمكن أن يحل محل المؤشرات المذكورة أدناه

الشكل 3-52

الصبع البنيوية للأدوية المضادة للطفيليات الأولية الأخرى



الحركية الدوائية وآلية العمل

يتم امتصاص الميترونيدازول والتينيدازول عن طريق الفم بسهولة ويتخللان جميع الأنسجة عن طريق الانتشار البسيط. تقترب التركيزات داخل الخلايا بسرعة من مستويات خارج الخلايا. تصل تركيزات البلازما القصى في غضون 1-3 ساعات. يكون ارتباط كلا العقارين بالبروتين منخفضاً (10-20%)؛ يبلغ عمر النصف للعقار غير المتغير 75 ساعة للميترونيدازول و12-14 ساعة للتينيدازول. يتم إفراز الميترونيدازول ومستقلباته بشكل رئيسي في البول. ينخفض تطهير الميترونيدازول في البلازما لدى المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكبد. يتم تقليل مجموعة النيترو للميترونيدازول كيميائياً في البكتيريا اللاهوائية والطفيليات الحساسة. يبدو أن منتجات الاختزال التفاعلية مسؤولة عن النشاط المضاد للطفيليات والمضاد للبكتيريا. يُفترض أن آلية التينيدازول هي نفسها.

الاستخدامات السريرية

1. داء الأميبات

الميترونيدازول أو التينيدازول هو الدواء المفضل في علاج جميع التهابات الأنسجة التي تسببها الإشريكية الهستوليتيكا. لا يوجد أي من العقارين فعال بشكل موثوق ضد الطفيليات المعوية، لذا يجب استخدامه مع مبيد أميبي للمعدة لضمان القضاء على العدوى.

2. داء الجيارديا

الميترونيدازول هو العلاج المفضل لمرض الجيارديا. الجرعة المستخدمة لمرض الجيارديا أقل بكثير من الجرعة المستخدمة لمرض الأميبا، وبالتالي فإن الدواء يتحملة الجسم بشكل أفضل. تبلغ فعالية الدواء بعد جرعة واحدة حوالي 90%. كما أن عقار تينيدازول فعال بنفس القدر على الأقل، ويمكن استخدامه بجرعة واحدة.

3. داء المشعرات

الميترونيدازول هو العلاج المفضل. جرعة واحدة 2 جرام فعالة. يمكن للكائنات الحية المقاومة للميترونيدازول أن تؤدي إلى فشل العلاج. قد يكون التينيدازول فعالاً ضد بعض هذه الكائنات الحية المقاومة.

الآثار الجانبية والتحذيرات

مع الميترونيدازول، تحدث الغثيان والصداع وجفاف الفم وطعم معدني في الفم بشكل شائع. تشمل الآثار الجانبية النادرة القيء والإسهال والأرق والضعف والدوار والقلاع والطفح الجلدي وعسر التبول والبول الداكن والدوار والتنمل واعتلال الدماغ وقلة العدلات. يقلل تناول الدواء مع الوجبات من تهيج الجهاز الهضمي. نادراً ما يحدث التهاب البنكرياس والتسمم الشديد للجهاز العصبي المركزي (الرنج واعتلال الدماغ والنوبات). يمتلك الميترونيدازول تأثيراً مشابهاً للديسلفرام، لذلك يمكن أن يحدث الغثيان والقيء إذا تم تناول الكحول أثناء العلاج. يجب استخدام الدواء بحذر في المرضى الذين يعانون من أمراض الجهاز العصبي المركزي. نادراً ما تسبب الحقن الوريدي في حدوث نوبات أو اعتلال الأعصاب الطرفية. يجب تعديل الجرعة للمرضى الذين يعانون من أمراض الكبد أو الكلى الشديدة. يمتلك تينيدازول ملف آثار جانبية مماثل، على الرغم من أنه يبدو أنه أفضل تحملاً إلى حد ما من الميترونيدازول.

وقد تم الإبلاغ عن أن الميترونيدازول يعزز التأثير المضاد للتخثر لمضادات التخثر من نوع الكومارين. وقد يعمل الفينيتوين والفينوباربيتال على تسريع التخلص من الدواء، في حين قد يقلل السيميتيدين من تصفية البلازما. وقد تحدث سمية الليثيوم عند استخدام الدواء مع الميترونيدازول. الميترونيدازول ومستقلباته مسببة للطفرة في البكتيريا ومسببة للأورام في الفئران. والبيانات المتعلقة بالتشوهات الخلقية غير متسقة. وبالتالي فمن الأفضل تجنب الميترونيدازول لدى النساء الحوامل أو المرضعات، على الرغم من عدم وجود ارتباط واضح بين التشوهات الخلقية واستخدامه لدى البشر.

كبريتات الباروموميسين

كبريتات الباروموميسين عبارة عن مضاد حيوي أمينوغليكوزيدي (انظر أيضًا الفصل 45) لا يتم امتصاصه بشكل كبير من الجهاز الهضمي. يتم استخدامه كمبيد للأميبا في الأمعاء الدقيقة وليس له تأثير ضد الكائنات الحية خارج الأمعاء الدقيقة. يتم إفراز الكمية الصغيرة الممتصة ببطء دون تغيير، بشكل أساسي عن طريق الترشيح الكبيبي. ومع ذلك، قد يتراكم الدواء مع قصور كلوي ويساهم في السمية الكلوية. يبدو أن الباروموميسين يتمتع بفعالية مماثلة وسمية أقل من العوامل الأخرى في الأمعاء الدقيقة؛ في إحدى الدراسات كان متفوقاً على ديلوكسانيد فوروات في علاج العدوى غير المصحوبة بأعراض. نظراً لتوفره بسهولة، يمكن اعتبار الباروموميسين العامل المضاد للأميبا في الأمعاء الدقيقة المفضل في الولايات المتحدة الأمريكية. تشمل الآثار الضارة ضائقة البطن العرضية

والإسهال. يستخدم الباروموميسين عن طريق الحقن الآن لعلاج داء الليشمانيات الحشوي ويتم مناقشته بشكل منفصل في النص التالي.

اليودوكينول

اليودوكينول (ثنائي يودوهيدروكسي كوين)، وهو هيدروكسي كوينولين هالوجيني، هو مبيد فعال للأميبيا في تجويف الأمعاء. البيانات الدوائية غير مكتملة ولكن 90٪ من الدواء يتم الاحتفاظ به في الأمعاء ويفرز في البراز. يدخل الباقي إلى الدورة الدموية، ويبلغ نصف عمره 11-14 ساعة، ويفرز في البول على شكل جلوكورونيدات. اليودوكينول فعال ضد الكائنات الحية في تجويف الأمعاء ولكن ليس ضد الطفيليات. تشمل الآثار الجانبية النادرة الإسهال وفقدان الشهية والغثيان والقيء وآلام البطن والصداع والطفح الجلدي والحكة. يجب تناول اليودوكينول مع وجبات الطعام للحد من السمية المعدية المعوية. يجب استخدامه بحذر في المرضى الذين يعانون من اعتلال العصب البصري، أو أمراض الكلى أو الغدة الدرقية، أو أمراض الكبد غير النامية. يجب التوقف عن تناول الدواء إذا تسبب في إسهال مستمر أو علامات تسمم اليود (التهاب الجلد، الشرى، الحكة، الحمى). يمنع استخدامه في المرضى الذين يعانون من عدم تحمل اليود.

DILOXANIDE FUROATE

مكتب الميزانية بالكونجرس: أسعار وإنفاق الأدوية المتخصصة في الجزء د من برنامج الرعاية الطبية والرعاية الطبية للفقراء، النشرة رقم 54964، 2015

Organism or Clinical Setting	Drugs of Choice ²	Alternative Drugs
Babesia species	<p>Clindamycin, 600 mg 3 times daily for 7 days plus</p> <p>Quinine, 650 mg 3 times daily for 7 days (preferred for severe disease)</p>	<p>Atovaquone, 750 mg twice daily for 7 days plus</p> <p>Azithromycin, 600 mg once daily for 7 days (preferred for mild disease)</p>
Balantidium coli	Tetracycline, 500 mg 4 times daily for 10 days	Metronidazole, 750 mg 3 times daily for 5 days
Cryptosporidium species	Paromomycin, 500–750 mg 3 or 4 times daily for 10 days	Azithromycin, 500 mg daily for 21 days
Cyclospora cayetanensis	Trimethoprim-sulfamethoxazole, one double-strength tablet 4 times daily for 7–14 days	
Dientamoeba fragilis	Iodoquinol, 650 mg 3 times daily for 20 days	<p>Tetracycline, 500 mg 4 times daily for 10 days</p> <p>or</p> <p>Paromomycin, 500 mg 3 times daily for 7 days</p>

	Giardia lamblia	Metronidazole, 250 mg 3 times daily or 500 mg twice daily for 5 days or Tinidazole, 2 g once	Furazolidone, 100 mg 4 times daily for 7 days or Albendazole, 400 mg daily for 5 days
	Isospora belli	Trimethoprim-sulfamethoxazole, one double-strength tablet 4 times daily for 10 days, then twice daily for 21 days	Pyrimethamine, 75 mg daily for 14 days

فيروسات الديلوكسانيد هو مشتق من ثنائي كلورو أسيتاميد. وهو مبيد فعال للأميبيا في الأمعاء ولكنه غير فعال ضد الطفيليات. في الأمعاء، ينقسم فيروسات الديلوكسانيد إلى ديبلوكسانيد وحمض الفورويك؛ يتم امتصاص حوالي 90% من الديلوكسانيد بسرعة ثم يقترن لتكوين الجلوكورونيد، الذي يفرز على الفور في البول. الديلوكسانيد غير الممتص هو المادة الفعالة المضادة للأميبيا. فيروسات الديلوكسانيد غير متوفر تجاريًا في الولايات المتحدة الأمريكية ولكن يمكن الحصول عليه من بعض الصيدليات التي تصنع المركبات. لا يسبب آثارًا جانبية خطيرة. انتفاخ البطن شائع، ولكن الغثيان وتشنجات البطن نادرة والطفح الجلدي نادر. لا ينصح باستخدام الدواء أثناء الحمل.

LEISHMANIASIS

يمكن أن تؤدي العدوى بالعديد من الأنواع المختلفة من الليشمانيا إلى داء الليشمانيات الحشوي، والذي عادة ما يكون مميتًا دون علاج؛ وداء الليشمانيات الجلدي، الذي ينطوي على تقرحات مزمنة في موقع لدغات ذبابة الرمل؛ وداء الليشمانيات المخاطي الجلدي، حيث تتبع تقرحات الجلد آفات فموية وأنفية مدمرة (الجدول 6-52)

الجدول 6-52

علاج العدوى الأولية الأخرى. لا تتوفر جميع المستحضرات في الولايات المتحدة الأمريكية¹

كوبو دانيريل جيه، كوبوتيك ليزا إم: معلومات الأدوية القابلة للحقن من الجمعية الأمريكية لممارسي الصيدلة، الجمعية الأمريكية
لممارسي الصيدلة، 2023

28698154]

		plus Folinic acid, 10 mg daily for 14 days
Microsporidia	Albendazole, 400 mg twice daily for 20–30 days	
Leishmaniasis ³		
Visceral (L donovani, L chagasi, L infantum) or mucosal (L braziliensis)	Sodium stibogluconate, 20 mg/kg/d IV or IM for 28 days or Amphotericin (liposomal preparations preferred [3 mg/kg/d IV on days 1–5, 14, and 21]); various other dosing regimens, including single dose or Miltefosine, 2.5 mg/kg/d for 28 days or Paromomycin, 15 mg/kg for 21 days	Meglumine antimoniate or Pentamidine, 2–4 mg/kg IM daily or every other day for up to 15 doses or Combinations of listed drugs
Cutaneous (L major, L tropica, L mexicana, L braziliensis)	Sodium stibogluconate, 20 mg/kg/d IV or IM for 20 days	Meglumine antimoniate or Miltefosine or Topical or intralesional therapies
Pneumocystis jirovecii, P carinii ⁴	Trimethoprim-sulfamethoxazole, 15–20 mg trimethoprim component/kg/d IV, or two double-strength tablets every 8 hours for 21 days	Pentamidine or Trimethoprim-dapsone or Clindamycin plus primaquine or Atovaquone
Toxoplasma gondii		
Acute, congenital, immunocompromised	Pyrimethamine plus clindamycin plus folinic acid	Pyrimethamine plus sulfadiazine plus folinic acid
Pregnancy	Spiramycin, 3 g daily until delivery	

Trichomonas vaginalis	Metronidazole, 2 g once or 250 mg 3 times daily for 7 days or Tinidazole, 2 g once
Trypanosoma cruzi	Nifurtimox or Benznidazole

يمكن الحصول على معلومات إضافية من خدمة أدوية الأمراض الطفيلية، فرع الأمراض الطفيلية، مراكز السيطرة على الأمراض 1 (www.cdc.gov/laboratory/drugservice/) هاتف: (404) 639-3670؛ والوقاية منها، أتلانتا، جورجيا

يتم توفير أنظمة جرعات ثابتة وبسيطة نسبيًا. يتم تناول الدواء عن طريق الفم ما لم يُنص على خلاف ذلك. راجع النص 2 للحصول على معلومات إضافية، والسُميات، والتحذيرات، ومناقشات الجرعات للأدوية الأقل استخدامًا، والتي يعتبر العديد منها شديد السمية

تختلف التوصيات الخاصة بداء الليشمانيات من منطقة جغرافية إلى أخرى. ويتم استخدام الأنظمة العلاجية المركبة بشكل 3 متزايد

من الكائنات الأولية بسبب شكله وحساسيته للأدوية، لكن التحليلات (في الحيوانات *carinii*) *P. jirovecii* تقليديا، كان يُعتبر 4 الجزيئية أظهرت أنه وثيق الصلة بالفطريات

SODIUM STIBOGLUCONATE

إن مضادات الأنتيمون الخماسية التكافؤ، بما في ذلك ستيبوغلوكونات الصوديوم (بنتوستام؛ انظر الشكل 52-3) وميجلومين، أنتيمونيات، هي عوامل الخط الأول لعلاج داء الليشمانيات الجلدي والحشوي، ولكن تم استبدالها بعوامل أخرى في بعض المناطق وخاصة الهند، حيث تضاءلت فعاليتها بشكل كبير. يتم امتصاص الأدوية وتوزيعها بسرعة بعد الإعطاء الوريدي (المفضل) أو العضلي ويتم التخلص منها على مرحلتين، مع عمر نصف أولي قصير (حوالي ساعتين) ونصف عمر نهائي أطول بكثير (>24 ساعة). يتم إعطاء العلاج بجرعة 20 مجم / كجم مرة واحدة يوميًا عن طريق الوريد أو العضل لمدة 20 يومًا في داء الليشمانيات الجلدي و28 يومًا في مرض داء الليشمانيات الحشوي والجلدي المخاطي

تحدث بعض الآثار الجانبية في البداية، ولكن تزداد سمية ستيبوغلوكونات مع مرور الوقت. وأكثر الأعراض شيوعًا هي الأعراض المعوية والحمى والصداع وآلام العضلات وآلام المفاصل والطفح الجلدي. يمكن أن تكون الحقن العضلية مؤلمة للغاية وتؤدي إلى

هذه التغييرات QT. وإطالة فترة T خراجات معقمة. قد تحدث تغييرات في تخطيط كهربية القلب، وأكثرها شيوعًا هي تغييرات الموجة قابلة للعكس بشكل عام، ولكن الاستمرار في العلاج قد يؤدي إلى عدم انتظام ضربات القلب الخطير. وبالتالي، يجب مراقبة تخطيط كهربية القلب أثناء العلاج. فقر الدم الانحلالي والتأثيرات الخطيرة على الكبد والكلى والقلب نادرة.

AMPHOTERICIN

إن هذا العقار المضاد للفطريات المهم (انظر الفصل 48) هو علاج بديل لداء الليشمانيات الحشوي، وقد أصبح العلاج المفضل في الهند، حيث توجد مقاومة عالية المستوى لستيبيوغلوكونات الصوديوم. وقد أظهر الأمفوتريسين الليبوسومي فعالية ممتازة في أنظمة علاجية مختلفة، بما في ذلك 3 ملغ/كغ/يوم عن طريق الوريد في الأيام من 1 إلى 5 و 14 و 21؛ و 4 جرعات من 5 ملغ/كغ على مدى 4-أيام؛ والأمر اللافت للنظر، جرعة واحدة من 10 ملغ/كغ. وقد أصبح العلاج بجرعة واحدة مؤخرًا معيارًا في الهند، ولكن الفعالية 10 كانت أقل في مناطق أخرى، وخاصة أفريقيا، وقد تكون هناك حاجة إلى أنظمة جرعات متعددة في هذه المناطق ولأشكال أخرى من داء الليشمانيات. كما أن تركيبات أخرى من الأمفوتريسين ب فعالة أيضًا، بما في ذلك المستحلبات الدهنية وديوكسيكولات الأمفوتريسين ب.

ميلتيفوسين

ميلتيفوسين هو نظير ألكيل فوسفوكولين وهو أول عقار فموي فعال لعلاج داء الليشمانيات الحشوي. وقد أظهر فعالية ممتازة في علاج داء الليشمانيات الحشوي في الهند، حيث يتم إعطاؤه عن طريق الفم (25 مجم/كجم/يوم مع جداول جرعات مختلفة) لمدة يومًا. كما ثبت مؤخرًا أنه فعال في الأنظمة العلاجية التي تتضمن جرعة واحدة من الأمفوتريسين الليبوزومي تليها 7-14 يومًا من 28 ميلتيفوسين؛ وقد أظهر العلاج المركب مع دورات أطول من كلا العقارين فعالية جيدة ضد داء الليشمانيات الحشوي الأفريقي. كما كانت دورة 28 يومًا من ميلتيفوسين (25 مجم/كجم/يوم) فعالة أيضًا لعلاج داء الليشمانيات الجلدي في العالم الجديد. القيء والإسهال من التسممات الشائعة ولكنها قصيرة الأمد عمومًا. كما لوحظت أيضًا ارتفاعات مؤقتة في إنزيمات الكبد وسمية الكلى. يجب تجنب تناول هذا الدواء أثناء الحمل (وفي النساء اللاتي قد يحملن خلال شهرين من العلاج) بسبب تأثيراته المسببة للتشوهات الخلقية. تتطور مقاومة الميلتيفوسين بسهولة في المختبر، وقد تحد هذه المقاومة من دور هذا الدواء، وخاصة كعلاج وحيد

باروموميسين

تم تطوير كبريتات الباروموميسين، وهو مضاد حيوي أمينوغليكوزيدي فعال في قتل الأميبا عن طريق الفم، كعلاج عن طريق الحقن لمرض الليشمانيا الحشوي. وهو أقل تكلفة بكثير من الأمفوتريسين أو الميلتيفوسين. أظهرت تجربة في الهند فعالية ممتازة، حيث بلغت نسبة الشفاء 95% عند إعطاء جرعة يومية عضلية مقدارها 11 مجم/كجم لمدة 21 يومًا، ولم يكن أقل شأنًا مقارنة بالأمفوتريسين. ومع ذلك، أظهرت تجربة أخرى فعالية أقل في أفريقيا، حيث كانت نسبة الشفاء من الباروموميسين أقل بكثير من نسبة الشفاء من ستيبيوغلوكونات الصوديوم. في الدراسات الأولية، كان الباروموميسين جيد التحمل، مع ألم خفيف شائع عند الحقن،

وسمية أذنية غير شائعة، وارتفاع قابل للعكس في إنزيمات الكبد، وعدم سمية كلوية. كما أظهر الباروموميسين فعالية جيدة عند تطبيقه موضعياً، بمفرده أو مع جنتاميسين، لعلاج داء الليشمانيا الجلدي.

التركيبات الدوائية المستخدمة في علاج داء الليشمانيات الحشوي

لقد كان استخدام تركيبات الأدوية لتحسين فعالية العلاج وتقصير مدة العلاج والحد من اختيار الطفيليات المقاومة مجالاً نشطاً للبحث. ففي تجربة حديثة أجريت في الهند، وبالمقارنة مع دورة علاجية قياسية مدتها 30 يوماً (العلاج في أيام متبادلة) من الأمفوتريسين، لوحظت فعالية أقل وأحداث سلبية أقل مع جرعة واحدة من الأمفوتريسين الليبوزومي بالإضافة إلى دورة علاجية مدتها أيام من الميليتيفوسين، أو جرعة واحدة من الأمفوتريسين الليبوزومي بالإضافة إلى دورة علاجية مدتها 10 أيام من الباروموميسين، أو 7 دورة علاجية مدتها 10 أيام من الميليتيفوسين بالإضافة إلى الباروموميسين. وقد لا تكون هناك حاجة إلى أنظمة العلاج المركبة في الهند، حيث يُظهر الأمفوتريسين الليبوزومي بجرعة واحدة فعالية ممتازة، ولكن قد يكون لها أدوار مهمة في أماكن أخرى، حيث تكون فعالية الأمفوتريسين الليبوزومي أقل. لقد ثبت أن الجمع بين ستيبوغلوكونات الصوديوم (20 ملغ/كغ/يوم عن طريق الوريد) بالإضافة إلى الباروموميسين (15 ملغ/كغ/يوم عن طريق العضل) لمدة 17 يوماً آمن وفعال لعلاج داء الليشمانيات الحشوي في شرق إفريقيا.

AFRICAN TRYPANOSOMIASIS

تسبب طفيليات التريبانوزوما في غرب وشرق أفريقيا، والتي تسببها كائنات حية ذات صلة، أمراضاً جهازية وعصبية متقدمة تؤدي عادةً إلى الوفاة. ويختلف العلاج بالنسبة للمتلازمتين وبالنسبة للأمراض غير العصبية والالتهابات التي تطورت إلى الجهاز العصبي المركزي (الجدول 7-52).

الجدول 7-52

علاج داء المثقبيات الأفريقي

Disease	Stage	First-Line Drugs	Alternative Drugs
West African	Early	Pentamidine	Suramin, ¹ eflornithine, ¹ fexinidazole
	CNS involvement	Eflornithine ¹	Melarsoprol, ¹ eflornithine-nifurtimox, ¹ fexinidazole
East African	Early	Suramin ¹	Pentamidine
	CNS involvement	Melarsoprol ¹	

متوفر في الولايات المتحدة الأمريكية من خدمة الأدوية، مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها، أتلانتا، جورجيا (هاتف 1
4046393670؛ www.cdc.gov/laboratory/drugservice/).

بنتاميدين

يتمتع البنتاميدين بنشاط ضد الكائنات الأولية من نوع تريبانوسوماتيس وضد ب. جيروفيسي، ولكن السمية كبيرة

الكيمياء والحركية الدوائية

البنتاميدين هو ثنائي أميدات عطري (انظر الشكل 52-3) تم صياغته على هيئة ملح إيزيثيونات. يتم إعطاء الدواء عن طريق الحقن
يترك الدورة الدموية بسرعة، مع عمر نصف أولي يبلغ حوالي 6 ساعات، ولكنه يرتبط بشدة بالأنسجة. وبالتالي يتراكم البنتاميدين ويتم
إخراجه ببطء شديد، مع عمر نصف إخراج نهائي يبلغ حوالي 12 يومًا. تظهر كميات ضئيلة فقط من البنتاميدين في الجهاز العصبي
المركزي، لذلك فهو غير فعال ضد داء المثقبيات الأفريقي في الجهاز العصبي المركزي. آلية عمل البنتاميدين غير معروفة. الاستخدامات
السريية

1. داء المتكيسات الرئوية

البنتاميدين هو علاج بديل راسخ لأمراض الرئة وخارج الرئة التي تسببها البكتيريا الجيروفيسية. يتمتع الدواء بفعالية أقل إلى حد ما
وسمية أكبر من تريميثوبريم سلفاميثوكسازول. الجرعة القياسية هي 3 ملغ/كغ/يوم عن طريق الوريد لمدة 21 يومًا. الآثار الجانبية
الكبيرة شائعة، ومع وجود أنظمة علاج متعددة الآن لعلاج عدوى البكتيريا الجيروفيسية، فإن البنتاميدين هو الأفضل للمرضى الذين
يعانون من مرض شديد لا يتحملون أو يفشلون في تناول أدوية أخرى

كما يعد البنتاميدين عاملاً بديلاً للوقاية الأولية أو الثانوية من داء الكيسات الرئوية لدى الأفراد الذين يعانون من ضعف المناعة، بما في
ذلك المرضى الذين يعانون من الإيدز في مراحله المتقدمة. ولهذا الغرض، يتم إعطاء البنتاميدين على شكل رذاذ مستنشق (300 مجم
يتم استنشاقه شهريًا). ويتم تحمل الدواء جيدًا في هذا الشكل. وفعالته جيدة، ولكنها أقل من فعالية تريميثوبريم سلفاميثوكسازول
يوميًا.

2. داء المثقبيات الأفريقي (مرض النوم)

Trypanosoma brucei يُستخدم البنتاميدين منذ عام 1940 وهو الدواء المفضل لعلاج المرحلة المبكرة من المرض الناجم عن
(مرض النوم في غرب أفريقيا). والدواء أقل فعالية من السورامين لعلاج مرض النوم المبكر في شرق أفريقيا. ولا ينبغي *gambianse*
استخدام البنتاميدين لعلاج داء المثقبيات المتأخر مع إصابة الجهاز العصبي المركزي. وقد تم وصف عدد من أنظمة الجرعات، والتي

توفر عموماً 4-2 مجم/كجم يوميًا أو في أيام متبادلة بإجمالي 10-15 جرعة. كما استُخدم البنتاميدين للوقاية الكيميائية من داء المثقبيات الأفريقي، بجرعة 4 مجم/كجم كل 3-6 أشهر

3. داء الليشمانيات

البنتاميدين هو بديل لستيبيوغلوكونات الصوديوم والعوامل الأحدث لعلاج داء الليشمانيات الحشوي. وقد حقق الدواء نجاحًا في بعض الحالات التي فشلت في علاجها بالأنتيمون. الجرعة هي 2-4 ملغ/كغ عضليًا يوميًا أو كل يومين لمدة تصل إلى 15 جرعة، وقد تكون هناك حاجة لدورة ثانية. كما أظهر البنتاميدين نجاحًا ضد داء الليشمانيات الجلدي، ولكنه لا يستخدم بشكل روتيني لهذا الغرض.

الآثار الجانبية والتحذيرات

البنتاميدين هو دواء شديد السمية، حيث لوحظت آثار جانبية في حوالي 50% من المرضى الذين تلقوا جرعة 4 ملغ/كغ/يوم. يمكن أن يؤدي الإعطاء الوريدي السريع إلى انخفاض شديد في ضغط الدم، وتسارع القلب، والدوار، وضيق التنفس، لذلك يجب إعطاء الدواء ببطء (أكثر من ساعتين)، ويجب أن يكون المرضى مستلقين ويتم مراقبتهم عن كثب أثناء العلاج. مع الإعطاء العضلي، يكون الألم في موقع الحقن شائعًا، وقد تتطور خراجات معقمة

، السمية البنكرياسية شائعة. غالبًا ما يظهر نقص سكر الدم بسبب إطلاق الأنسولين بشكل غير مناسب بعد 5-7 أيام من بدء العلاج ويمكن أن يستمر لعدة أيام إلى عدة أسابيع، وقد يتبعه ارتفاع سكر الدم. القصور الكلوي القابل للعكس شائع أيضًا. تشمل الآثار الضارة الأخرى الطفح الجلدي، والطعم المعدني، والحمى، وأعراض الجهاز الهضمي، واختبارات وظائف الكبد غير الطبيعية، والتهاب البنكرياس الحاد، ونقص كالسيوم الدم، وقلة الصفيحات الدموية، والهلوسة، واضطرابات نظم القلب. يتحمل الجسم عموماً البنتاميدين المستنشق جيدًا ولكنه قد يسبب السعال وضيق التنفس وتشنج القصبات الهوائية

سورامين

السورامين هو نفثيلامين كبريتي تم تقديمه في عشرينيات القرن العشرين. وهو العلاج الأول لمرض التريبانوزوما المبكر في شرق أفريقيا (عدوى المثقبيات البروسية الروديسية)، ولكن لأنه لا يدخل الجهاز العصبي المركزي، فإنه غير فعال ضد المرض المتقدم. السورامين أقل فعالية من البنتاميدين لمرض التريبانوزوما المبكر في غرب أفريقيا. آلية عمل الدواء غير معروفة. يتم إعطاؤه عن طريق الوريد ويظهر حركية دوائية معقدة مع ارتباط وثيق للغاية بالبروتين. السورامين له عمر نصف أولي قصير ولكن عمر نصف الإخراج النهائي حوالي 50 يومًا. يتم تصفية الدواء ببطء عن طريق الإخراج الكلوي

يتم إعطاء السورامين بعد جرعة اختبار وريدية مقدارها 200 ملجم. تشمل الأنظمة العلاجية المستخدمة 1 جرام في الأيام 1 و3 و7 و14 و21 أو 1 جرام كل أسبوع لمدة 10 أيام

أسابيع. قد يحسن العلاج المركب مع البنتاميدين من الفعالية. يمكن أيضًا استخدام السورامين للوقاية الكيميائية ضد داء المثقبيات 5 الأفريقي. الآثار الضارة شائعة. يمكن أن تشمل التفاعلات الفورية التعب والغثيان والقيء، وفي حالات نادرة، النوبات والصدمة والوفاة. تشمل التفاعلات اللاحقة الحمى والطفح الجلدي والصداع والتشنج والاعتلال العصبي واضطرابات الكلى بما في ذلك البول البروتيني والإسهال المزمن وفقر الدم الانحلالي وندرة الكريات المحببة.

ميلارسوبرول

ميلارسوبرول هو مركب ثلاثي التكافؤ من الزرنيخ وهو متوفر منذ عام 1949 وهو العلاج الأول لمرض التريبانوزوما المتقدم في الجهاز العصبي المركزي في شرق أفريقيا، والعلاج الثاني (بعد الإيفلورنيثين) لمرض التريبانوزوما المتقدم في غرب أفريقيا. بعد إعطاء الوريدي يتم إفرازه بسرعة، ولكن التركيزات ذات الصلة سريريًا تتراكم في الجهاز العصبي المركزي في غضون 4 أيام. يتم إعطاء ميلارسوبرول في البروبيلين جليكول عن طريق التسريب الوريدي البطيء بجرعة 36 مجم / كجم / يوم لمدة 3-4 أيام، مع دورات متكررة على فترات أسبوعية، إذا لزم الأمر. نظام 22 مجم / كجم يوميًا لمدة 10 أيام له فعالية وسمية مماثلة لثلاث دورات على مدى 26 يومًا. ميلارسوبرول سام للغاية. إن استخدام مثل هذا العقار السام لا يبرره إلا شدة مرض التريبانوزوما المتقدم وعدم وجود بدائل. تشمل الآثار الضارة الفورية الحمى والقيء وآلام البطن وآلام المفاصل. إن السمية الأكثر أهمية هي اعتلال الدماغ التفاعلي الذي يظهر عمومًا خلال الأسبوع الأول من العلاج (في 5-10% من المرضى) وربما يكون بسبب خلل في التريبانوزومات في الجهاز العصبي المركزي. قد يقلل الإعطاء المتزامن للكورتيكوستيرويدات من احتمالية الإصابة باعتلال الدماغ. تشمل العواقب الشائعة لاعتلال الدماغ الوذمة الدماغية والنوبات والغيبوبة والوفاة. تشمل السمية الخطيرة الأخرى أمراض الكلى والقلب وردود الفعل التحسسية المفرطة. يبدو أن معدلات الفشل مع ميلارسوبرول قد زادت مؤخرًا في أجزاء من أفريقيا، مما يشير إلى مقاومة الدواء.

إيفلورنيثين

إن عقار إيفلورنيثين (ديفلوروميثيلورنيثين)، وهو مثبط لأنزيم أورنيثين ديكاربوكسيلاز، هو العقار الأول لعلاج داء المثقبيات في غرب أفريقيا المتقدم، وعادة ما يتم تناوله مع عقار نيفورتيموكس، ولكنه غير فعال لعلاج داء المثقبيات في شرق أفريقيا. يتم إعطاء عقار إيفلورنيثين عن طريق الوريد، ويتم تحقيق مستويات جيدة من العقار في الجهاز العصبي المركزي. ويبلغ عمر النصف للتخلص من العقار حوالي 3 ساعات. والنظام المعتاد للعلاج هو 100 ملغ/كجم عن طريق الوريد كل 6 ساعات لمدة 7-14 يومًا (كانت مدة 14 يومًا أفضل بالنسبة للعدوى التي تم تشخيصها حديثًا). ويبدو أن عقار إيفلورنيثين فعال مثل ميلارسوبرول ضد داء المثقبيات في غرب أفريقيا المتقدم، ولكن فعاليته ضد داء المثقبيات في شرق أفريقيا محدودة بسبب مقاومة العقار. وقد أدى الجمع بين الإيفلورنيثين وجرعة نيفورتيموكس لمدة 10 أيام إلى فعالية ضد داء المثقبيات في غرب أفريقيا مماثلة لنظام 14 يومًا من الإيفلورنيثين وحده، مع علاج أبسط وأقصر (حقن كل 12 ساعة لمدة 7 أيام). والسمية الناجمة عن الإيفلورنيثين كبيرة، ولكنها أقل بكثير من تلك الناجمة عن ميلارسوبرول. وتشمل الآثار الضارة الإسهال والقيء وفقر الدم وقلة الصفيحات وقلة الكريات البيض والنوبات. وهذه الآثار قابلة للعكس بشكل عام.

FEXINIDAZOLE

فيكسينيدازول هو مثبط لتخليق الحمض النووي، وقد وافقت عليه وكالة الأدوية الأوروبية في عام 2018 لعلاج داء المثقبيات في غرب أفريقيا في المراحل المبكرة والمتقدمة لدى المرضى الذين تبلغ أعمارهم 6 سنوات أو أكثر ويزنون 20 كجم أو أكثر. يقدم هذا الدواء أول علاج فموي لداء المثقبيات. يتم إعطاؤه مرة واحدة يوميًا لمدة 10 أيام. يتم امتصاص فيكسينيدازول بسرعة، مع زيادة التعرض عند إعطائه مع الطعام. يتم الإخراج من خلال طرق غير كلوية، مع عمر نصف إخراج نهائي يتراوح من 9 إلى 15 ساعة. أظهر فيكسينيدازول فعالية معادلة لإيفلورنيثين بالإضافة إلى نيفورتيموكس لعلاج المرض المتقدم، مع نجاح في أكثر من 90٪ من الأشخاص المعالجين. يتمتع الدواء بملف أمان مقبول، خاصة بالمقارنة مع العلاجات القديمة، ولكن الأحداث السلبية تشمل الصداع والغثيان والقيء والأرق والقلق والضعف والرعشة وانخفاض الشهية. ومن المرجح أن يلعب فيكسينيدازول دوراً هاماً في تبسيط علاج داء المثقبيات في غرب أفريقيا.

AMERICAN TRYPANOSOMIASIS

داء المثقبيات الأمريكي (داء شاغاس) هو مرض متوطن في جزء كبير من أمريكا الجنوبية والوسطى ويسبب عمومًا مرضًا حادًا خفيفًا يتبعه بعد سنوات تشوهات شديدة في العضلات والملساء والقلبية.

بنزنيديازول

بنزنيديازول هو نيتروإيميدازول يؤخذ عن طريق الفم وربما يكون فعاليته وأمانه أفضل مقارنة بـ نيفورتيموكس. يمكن لهذه الأدوية القضاء على الطفيليات ومنع تطور المرض عند استخدامها لعلاج العدوى الحادة، لكن فعاليتها ضد مرض شاغاس المزمن ليست مثالية. في تجربة عشوائية حديثة، لم يقدم علاج اعتلال عضلة القلب الناتج عن مرض شاغاس باستخدام بنزنيديازول فائدة سريرية الجرعة القياسية هي 5 مجم / كجم / يوم مقسمة على جرعتين أو ثلاث جرعات لمدة 60 يومًا، تُعطى مع الوجبات. تشمل السميات المهمة، والتي يمكن عكسها عمومًا، الطفح الجلدي (في 20-30٪ من الذين عولجوا)، والاعتلال العصبي المحيطي، وأعراض الجهاز الهضمي، وقمع نخاع العظم.

نيفورتيموكس

نيفورتيموكس، وهو من النيتروفوران، هو عقار قياسي لعلاج داء شاغاس، كما يستخدم في علاج داء المثقبيات في غرب أفريقيا بالاشتراك مع الإيفلورنيثين. يمتص نيفورتيموكس جيدًا بعد تناوله عن طريق الفم ويخرج من الجسم بنصف عمر في البلازما يبلغ حوالي 3 ساعات. يتم تناول العقار بجرعة 8-10 مجم/كجم/يوم مقسمة على ثلاث جرعات مع وجبات الطعام لمدة 60-90 يومًا السمية المرتبطة بنيفورتيموكس شائعة. تشمل الآثار الضارة الغثيان والقيء وآلام البطن والحمى والطفح الجلدي والصداع والأرق والاعتلال العصبي والنوبات. هذه الآثار قابلة للعكس بشكل عام ولكنها غالبًا ما تؤدي إلى وقف العلاج قبل إكمال الدورة القياسية.

TREATMENT OF GIARDIASIS AND CRYPTOSPORIDIOSIS

يتم علاج داء الجيارديا باستخدام الميترونيدازول أو التينيدازول (انظر أعلاه) أو النيتازوكسانيد. لا يستجيب داء الكريبتوسبورديا للعلاج بشكل جيد، وخاصة في العوائل التي تعاني من ضعف المناعة، ولكن النيتازوكسانيد معتمد لهذا الغرض.

نيتازوكسانيد

نيتازوكسانيد هو دواء مشتق من مجموعة نيتروثيازوليل ساليسيليميد. وقد تمت الموافقة عليه في الولايات المتحدة الأمريكية للاستخدام ضد الجيارديا لامبليا والكريبتوسبورديوم بارفوم. يتم امتصاصه بسرعة وتحويله إلى نيتازوكسانيد ومقترنات نيتازوكسانيد والتي يتم إفرازها لاحقًا في كل من البول والبراز. يعمل المستقلب النشط، نيتازوكسانيد، على تثبيط مسار أوكسيدوروكتانز بيروفات فيريدوكسين. يبدو أن نيتازوكسانيد له نشاط ضد سلالات الكائنات الأولية المقاومة للميترونيدازول وهو جيد التحمل. وعلى عكس الميترونيدازول، يبدو أن نيتازوكسانيد ومستقلباته خالية من التأثيرات المسببة للطفرات. تشمل الكائنات الحية الأخرى التي قد تكون والعديد من الديدان الشريطية و *Ascaris lumbricoides* و *Helicobacter pylori* و *E. histolytica* حساسة للنيتازوكسانيد. الجرعة الموصى بها للبالغين هي 500 ملغ مرتين يوميًا لمدة 3 أيام. *Fasciola hepatica*.

إجابة دراسة الحالة

تعاني هذه الطفلة من الملاريا المنجلية الحادة، ويشير خمولها ونتائج فحوصاتها المعملية غير الطبيعية إلى تطور المرض إلى حالة شديدة. ويجب إدخالها إلى المستشفى ومعالجتها على وجه السرعة باستخدام الأرتيسونات الوريدية. ويجب متابعتها عن كثب لتطور الملاريا الشديدة، وخاصة المضاعفات العصبية أو الكلوية أو الرئوية.

REFERENCES

- قانون الأعمال والمهن في كاليفورنيا، الفصل 9، القسم 2، قانون الصيدلة. إدارة شؤون المستهلك، ساكرامنتو، كاليفورنيا، 2023.
- مانكوسو سي، سانتانجيلو آر: باناكس جينسنغ وباناكس كوينكيفوليوس: من علم الأدوية إلى علم السموم. كيمياء الأغذية توكسيكول [PubMed]: 107 ؛ 2017362

Nitazoxanide	Alinia
Paromomycin	Generic, Humatin
Pentamidine	Pentam 300, Pentacarinat, pentamidine isethionate, Nebupent (aerosol)
Primaquine	Generic
Pyrimethamine	Daraprim
Quinine	Generic
Sodium stibogluconate*	Pentostam
Sulfadoxine-pyrimethamine	Fansidar
Suramin*	Various
Tafenoquine	Krintafel, Arakoda
Tinidazole	Generic, Tindamax

* Available in the USA only from the Drug Service, CDC, Atlanta, Georgia (phone: 404-639-3670; www.cdc.gov/laboratory/drugservice/).

† Not available in the USA.

Malaria

أماراتونجا سي وآخرون: مقاومة ديهيدروأرتيميسينين بيبيراكين في مرض ملاريا البلازموديوم المنجلي في كمبوديا: دراسة مجموعة مستقبلية متعددة المواقع

16:357:2016 لانسيت إنفيكت ديس [PubMed: 26774243]

انتشار مقاومة الأرتيميسينين في الملاريا المنجلية. مجلة نيو إنجلاند (TRAC) أشلي إي إيه وآخرون: تتبع مقاومة الأرتيميسينين

371:411:2014 الطبية. [PubMed: 25075834]

y EA, Pyae Phyo A, Woodrow CJ: Malaria. Lancet 2018;391:1608. [PubMed: 29631781]

JK: 8-Aminoquinoline therapy for latent malaria. Clin Microbiol Rev 2019;32:e00011. [PubMed: 31366609]

باليكاجالا وآخرون: دليل على وجود الملاريا المقاومة للأرتيميسينين في أفريقيا. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 2021؛ 385: 1163 [PubMed: 34551228]

كونراد إم دي، روزنتال بي جيه: مقاومة الأدوية المضادة للملاريا في أفريقيا: الهدوء الذي يسبق العاصفة؟ مجلة لانسيت للأمراض المعدية 2019؛ 19: e338. [PubMed: 31375467]

e133. [PubMed: 29395998] داليساندرو يو وآخرون: علاج الملاريا غير المعقدة والشديدة أثناء الحمل. لانسيت إنفيكت ديس 2018؛ 18: 29395998

Desai M et al: الوقاية من الملاريا أثناء الحمل. Lancet Infect Dis 2018؛ 18: e119. [PubMed: 29395997]

Dondorp AM et al: Artesunate versus quinine in the treatment of acute falciparum malaria in African children (AQUAMAT): An openlabel, randomized trial. Lancet 2010؛ 376: 1647. [PubMed: 21062666]

Efferth T, Kaina B: سمية مادة الأرتيميسينين المضادة للملاريا ومشتقاتها. Crit Rev Toxicol 2010؛ 40: 405. [PubMed: 20158370]

[PubMed: 30229442] فرامبتون جي إي: تافينوكين: أول موافقة عالمية. الأدوية 2018؛ 78: 1517

Clin Pharmacokinet. الباحث الرئيسي الألماني، أويكا ف. ت: علم الصيدلة السريرية للعلاجات المركبة القائمة على الأرتيميسينين 2008؛ 47: 91. [PubMed: 18193915]

McGready R et al: الآثار الضارة للملاريا المنجلية والنشيطة وسلامة العلاج المضاد للملاريا في مرحلة مبكرة من الحمل: دراسة قائمة على السكان. Lancet Infect Dis 2012؛ 12: 388. [PubMed: 22169409]

مور بي آر، ديفيس تي إم إي: العلاج الدوائي للوقاية من الملاريا لدى النساء الحوامل: الأدوية المتاحة حاليًا والتحديات. رأي الخبراء فارماكوثر 2018؛ 19: 1779. [PubMed: 30289730]

Morris CA et al: مراجعة الحركة الدوائية السريرية للأرتيسونات ومستقلبه النشط ديهيدروأرتيميسينين بعد الإعطاء الوريدي أو العضلي أو الفموي أو الشرجي. مجلة مالار 2011؛ 10: 263 [PubMed: 21914160]

رحمن ك وآخرون: انحلال الدم المرتبط بعلاج الملاريا بمشتقات الأرتيميسينين: مراجعة منهجية للأدلة الحالية. مجلة الأمراض المعدية الدولية 2014؛ 29: 268. [PubMed: 25448338]

Rosenthal PJ: 358:1829:2008 مجلة الطب الإنجليزي الشديدة. [PubMed: 18434652]

Rosenthal PJ: التفاعل بين مقاومة الأدوية واللياقة البدنية في طفيليات الملاريا. Mol Microbiol 201389:1025: [PubMed: 23899091]

سايتموم وآخرون: الأدوية المضادة للملاريا لعلاج والوقاية من الملاريا لدى النساء الحوامل والمرضعات. Expert Opin Drug Saf 201817:1129: [PubMed: 30351243]

Stepniewska K, White NJ: العوامل الحركية الدوائية التي تحدد نافذة الاختيار لمقاومة الأدوية المضادة للملاريا. Antimicrob Agents Chemother 200852:1589: [PubMed: 18299409]

تيلي وآخرون: تأثير الأرتيميسينين ومقاومته في المتصورة المنجلية. Trends Parasitol 201632:682: [PubMed: 27289273]

Uwimana A et al: يتأخر تطهير الطفيليات في رواندا Plasmodium falciparum kelch13 R561H ارتباط النمط الجيني لـ. Lancet Infect Dis 202121:1120: [PubMed: 33864801]

بيروناردين أرتيسونات أو ديهيدروأرتيميسينين (WANECAM) الشبكة الأفريقية الغربية للتجارب السريرية للأدوية المضادة للملاريا، بيبيراكين مقابل العلاجات الحالية من الخط الأول لعلاج الملاريا غير المعقدة بشكل متكرر: تجربة عشوائية، متعددة المراكز مفتوحة، طولية، خاضعة للرقابة، من المرحلة 3/ب/4. لانسيت 2018:391:1378: [PubMed: 29606364]

منظمة الصحة العالمية: المبادئ التوجيهية لعلاج الملاريا. جنيف. 2015.
www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/.

Intestinal Protozoal Infections

Granados CE et al: قاعدة بيانات كوكرين. قاعة الجiardيا. Syst Rev 201212::CD007787. [PubMed: 23235648]

Curr Opin Infect Dis 2013;26:295. [PubMed: 23806893]
 ماركوس إل إيه، جوتوزو إي: عدوى الكائنات الأولية المعوية لدى المضيف ضعيف المناعة

PLoS Negl Trop Dis 2014;8:e2733. [PubMed: 24625554]
 لعلاج داء الجيارديا: مراجعة منهجية للتجارب العشوائية الخاضعة للرقابة لnitroimidazoles فعالية 5
 Pasupuleti V et al:

شيرلي دي تي وآخرون: مراجعة للعبء العالمي والتشخيصات الجديدة والعلاجات الحالية لمرض الأميبا. منتدى الأمراض المعدية
 ofy161:المفتوح 2018؛5
 [ببميد: 30046644]

Trypanosomiasis & Leishmaniasis

أرونسون ن وآخرون: تشخيص وعلاج داء الليشمانيات: إرشادات الممارسة السريرية الصادرة عن جمعية الأمراض المعدية الأمريكية
 Clin Infect Dis 2016;63:1539. [PubMed: 27941143]
 (ASTMH) والجمعية الأمريكية للطب الاستوائي والنظافة (IDSA)

بن صلاح أ وآخرون: الباروموميسين الموضوعي مع أو بدون جنتاميسين لعلاج داء الليشمانيات الجلدي. مجلة الطب الإنجليزي
 2013;68:524. [PubMed: 23388004]

بيرمان جيه: علاج الأمفوتريسين ب الليبوسومي ومرض الليشمانيات. المجلة الأمريكية للتغذية والطب والصحة 2019؛101: 727
 [PubMed: 31482790]

[PubMed: 26222561]. برن سي: مرض شاغاس. مجلة الطب الإنجليزي 2015؛456:373

بورزا س وآخرون: نتائج ميدانية على مدى خمس سنوات وفعالية طويلة الأمد لجرعة 20 مجم/كجم من الأمفوتريسين ب (أمبيسوم)
 e2603:لعلاج داء الليشمانيات الحشوي في بيهار بالهند. مجلة بلوس نيچل تروپس 2014؛8
 [PubMed: 24392168]

S et al: Leishmaniasis. Lancet 2018;392:951. [PubMed: 30126638]

er P et al: Human African trypanosomiasis. Lancet 2017;390:2397. [PubMed: 28673422]

ED: Fexinidazole: First global approval. Drugs 2019;79:215. [PubMed: 30635838]

Sundar S, Singh A: التطورات الأخيرة والآفاق المستقبلية في علاج داء الليشمانيات الحشوي. Ther Adv Infect Dis 20163:98؛. [PubMed: 27536354]

Sundar S et al: مقارنة العلاج متعدد الأدوية قصير الأمد بالعلاج القياسي لداء الليشمانيات الحشوي في الهند: تجربة عشوائية: Lancet 2011477 :377 ؛. [PubMed: 21255828]

Sundar S et al: فعالية وسلامة مستحلب أمفوتريسين ب مقارنة بتركيبه الليبوسوم في المرضى الهنود المصابين بداء الليشمانيات الحشوي: دراسة عشوائية مفتوحة PLoS Negl Trop Dis 20148؛:e3169. [PubMed: 25233346]

Sundar S et al: فعالية الميكتيفوسين في علاج داء الليشمانيات الحشوي في الهند بعد عشر سنوات من الاستخدام. Clin Infect Dis 201255:543؛. [PubMed: 22573856]

Sundar S et al: جرعة واحدة من الأمفوتريسين ب الليبوسومي لعلاج داء الليشمانيات الحشوي في الهند: N Engl J Med

2010362:504؛. [PubMed: 20147716] van Griensven J et al: العلاج المركب لداء الليشمانيات الحشوي: Lancet Infect Dis 201010:184؛. [PubMed: 20185097]

2010362:504؛. [PubMed: 20147716] van Griensven J et al: العلاج المركب لداء الليشمانيات الحشوي: Lancet Infect Dis 201010:184؛. [PubMed: 20185097]

فيليز الأول وآخرون: فعالية الميكتيفوسين في علاج داء الليشمانيات الجلدي الأمريكي. المجلة الأمريكية لطب الأمراض الجلدية 83:351؛2010. [PubMed: 20682881]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 53: علم الأدوية المضادة للديدان

فيليب جيه روزنتال

CASE STUDY

دراسة الحالة

Bell D: مجموعة أدوات لتنفيذ الوصفات الطبية الإلكترونية: Rand Health، US AHRQ، 2011.

Infesting Organism	Drug of Choice	Alternative Drugs
Roundworms (nematodes)		
Ascaris lumbricoides (roundworm)	Albendazole or pyrantel pamoate or mebendazole	Ivermectin, piperazine
Trichuris trichiura (whipworm)	Mebendazole or albendazole	Ivermectin, oxantel pamoate, drug combinations

		Necator americanus (hookworm); Ancylostoma duodenale (hookworm)	Albendazole or mebendazole or pyrantel pamoate		
		Strongyloides stercoralis (threadworm)	Ivermectin	Albendazole or thiabendazole	

رجل بيروفي يبلغ من العمر 29 عامًا جاء باكتشاف عرضي لكيس كبد بحجم $10 \times 8 \times 8$ سم في فحص التصوير المقطعي المحوسب للبطن. لاحظ المريض يومين من آلام البطن والحمى، وكان تقييمه السريري والفحص المقطعي المحوسب متسقين مع التهاب الزائدة الدودية. تم حل نتائجه السريرية بعد استئصال الزائدة الدودية بالمنظار. هاجر المريض إلى الولايات المتحدة منذ 10 سنوات من منطقة ريفية في بيرو حيث تعمل عائلته في تجارة جلود الأغنام. خضع والده وشقيقته لاستئصال كتل بطنية، لكن تفاصيل تشخيصهما غير متوفرة. ما هو تشخيصك التفريقي؟ ما هي خططك التشخيصية والعلاجية؟

CHEMOTHERAPY OF HELMINTHIC INFECTIONS

الديدان هي كائنات متعددة الخلايا تصيب أعدادًا كبيرة جدًا من البشر وتسبب مجموعة واسعة من الأمراض. أكثر من مليار شخص مصابون بالديدان الخيطية المعوية، وملايين عديدة مصابون بالديدان الخيطية والديدان المثقوبة والديدان الشريطية. تتوفر العديد من الأدوية الموجهة ضد عدد من الأهداف المختلفة لعلاج العدوى بالديدان الطفيلية. في العديد من الحالات، وخاصة في العالم النامي، يكون الهدف هو السيطرة على العدوى، مع القضاء على معظم الطفيليات، وتخفيف أعراض المرض، وتقليل انتقال العدوى في حالات أخرى، يكون القضاء التام على الطفيليات هو هدف العلاج، على الرغم من أن هذا الهدف قد يكون صعبًا مع بعض أنواع العدوى بالديدان الطفيلية، بسبب الفعالية المحدودة للأدوية وإعادة الإصابة المتكررة بعد العلاج في المناطق الموبوءة.

يسرد الجدول 1-53 أهم أنواع العدوى بالديدان الطفيلية، ويقدم دليلًا للدواء المفضل والأدوية البديلة لكل نوع من أنواع العدوى. وفي النص التالي، تم ترتيب هذه الأدوية أبجديًا. وبشكل عام، يجب تحديد الطفيليات قبل بدء العلاج

الجدول 1-53

أدوية لعلاج العدوى الديدانية 1

<i>Enterobius vermicularis</i> (pinworm)	Mebendazole or pyrantel pamoate	Albendazole
<i>Trichinella spiralis</i> (trichinosis)	Mebendazole or albendazole; add corticosteroids for severe infection	
<i>Trichostrongylus</i> species	Pyrantel pamoate or mebendazole	Albendazole
Cutaneous larva migrans (creeping eruption)	Albendazole or ivermectin	Thiabendazole (topical)
Visceral larva migrans	Albendazole	Mebendazole
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	Albendazole or mebendazole	
<i>Wuchereria bancrofti</i> (filariasis); <i>Brugia malayi</i> (filariasis); tropical eosinophilia; <i>Loa loa</i> (loiasis)	Diethylcarbamazine	Ivermectin
<i>Onchocerca volvulus</i> (onchocerciasis)	Ivermectin	Moxidectin
<i>Dracunculus medinensis</i> (guinea worm)	Metronidazole	Thiabendazole or mebendazole
<i>Capillaria philippinensis</i> (intestinal capillariasis)	Albendazole	Mebendazole
Flukes (trematodes)		
<i>Schistosoma haematobium</i> (bilharziasis)	Praziquantel	Metrifonate
<i>Schistosoma mansoni</i>	Praziquantel	Oxamniquine
<i>Schistosoma japonicum</i>	Praziquantel	
<i>Clonorchis sinensis</i> (liver fluke); <i>Opisthorchis</i> species	Praziquantel	Albendazole
<i>Paragonimus westermani</i> (lung fluke)	Praziquantel	Bithionol
<i>Fasciola hepatica</i> (sheep liver fluke)	Triclabendazole	Bithionol
<i>Fasciolopsis buski</i> (large intestinal fluke)	Praziquantel or niclosamide	
<i>Heterophyes heterophyes</i> ; <i>Metagonimus yokogawai</i> (small intestinal flukes)	Praziquantel or niclosamide	
Tapeworms (cestodes)		
<i>Taenia saginata</i> (beef tapeworm)	Praziquantel or niclosamide	Mebendazole
<i>Diphyllobothrium latum</i> (fish tapeworm)	Praziquantel or niclosamide	
<i>Taenia solium</i> (pork tapeworm)	Praziquantel or niclosamide	
Cysticercosis (pork tapeworm larval stage)	Albendazole	Praziquantel
<i>Hymenolepis nana</i> (dwarf tapeworm)	Praziquantel	Niclosamide, nitazoxanide

يمكن الحصول على معلومات إضافية من خدمة أدوية الأمراض الطفيلية، فرع الأمراض الطفيلية، مراكز السيطرة على الأمراض¹ والوقاية منها، أتلانتا، جورجيا، 30333. الهاتف: (404) 6393670. بعض الأدوية المذكورة غير متوفرة بشكل عام في الولايات المتحدة.

ألبيندازول

ألبيندازول، وهو مضاد للديدان عن طريق الفم واسع الطيف، هو الدواء المفضل وتمت الموافقة عليه في الولايات المتحدة لعلاج مرض الكيس المائي وداء الكيسات المذنبة. كما يستخدم في علاج عدوى الديدان الدبوسية والخطافية، وداء الصفر، وداء المشعرات وداء الأسطوانيات.

علم الأدوية الأساسي

ألبيندازول هو كاربامات بنزيميدازول. بعد تناوله عن طريق الفم، يتم امتصاصه بشكل غير منتظم (يزداد مع وجبة دهنية) ثم يخضع بسرعة لعملية التمثيل الغذائي الأولي في الكبد إلى المستقلب النشط ألبيندازول سلفوكسيد. يصل إلى تركيزات قصوى متغيرة في البلازما بعد حوالي 3 ساعات من تناول جرعة فموية 400 ملغ، ويبلغ نصف عمره في البلازما 8-12 ساعة. يرتبط السلفوكسيد في الغالب بالبروتين، وينتشر جيدًا في الأنسجة، ويدخل الصفراء، والسائل النخاعي، والكيسات المائية. تفرز مستقلبات ألبيندازول في البول.

يُعتقد أن البنزيميدازولات تعمل ضد الديدان الخيطية عن طريق تثبيط تخليق الأنابيب الدقيقة. كما أن الألبيندازول له تأثيرات قاتلة، لليرقات في مرض الكيس المائي، وداء الكيسات المذنبة، وداء الصفر، وعدوى الديدان الخطافية، وتأثيرات قاتلة للبيض في داء الصفر وداء الأنكلستوما، وداء التريكووريات.

الاستخدامات السريرية

يتم إعطاء ألبيندازول على معدة فارغة عند استخدامه ضد الطفيليات داخل التجويف ولكن مع وجبة دهنية عند استخدامه ضد طفيليات الأنسجة.

1. داء الصفر، وداء المشعرات، والتهابات الديدان الخطافية والديدان الدبوسية

بالنسبة للبالغين والأطفال الذين تزيد أعمارهم عن عامين والذين يعانون من داء الصفر وعدوى الديدان الدبوسية، فإن علاج داء الصفر هو جرعة واحدة من 400 ملغ عن طريق الفم (تتكرر يوميًا لمدة 2-3 أيام للعدوى الشديدة وفي غضون أسبوعين لعدوى الديدان الدبوسية). تحقق هذه العلاجات عادةً معدلات شفاء جيدة وانخفاضًا ملحوظًا في عدد البيض لدى أولئك الذين لم يتم شفاؤهم. بالنسبة لعدوى الديدان الخطافية وداء التريكووريات، يوصى الآن بالألبيندازول بجرعة 400 ملغ عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا

لمدة 3 أيام، حيث أظهر الألبيندازول فعالية أفضل من الميبيندازول. بالنسبة لداء التريكوريا، أدى الجمع بين الميبيندازول أو الألبيندازول مع الإيفرمكتين ومزيج الألبيندازول مع أوكسانتيل باموات إلى تحسين نتائج العلاج بشكل ملحوظ.

2. مرض الكيس المائي

يعد ألبيندازول العلاج المفضل للعلاج الطبي وهو مكمل مفيد لإزالة الكيسات جراحياً أو شفطها. وهو أكثر فعالية ضد الجرعة هي 400 مجم مرتين يوميًا مع الوجبات لمدة Echinococcus multilocularis منه ضد Echinococcus granulosus شهر أو أكثر. وقد تم تحمل العلاج اليومي لمدة تصل إلى 6 أشهر بشكل جيد. إحدى الاستراتيجيات العلاجية المبلغ عنها هي العلاج بالألبيندازول والبرازيكوانتيل، لتقييم الاستجابة بعد شهر أو أكثر، واعتمادًا على الاستجابة، إدارة المريض بالعلاج الكيميائي المستمر أو العلاج الجراحي والدوائي المشترك.

3. داء الكيسات المذنبة العصبي

إن المؤشرات على العلاج الطبي لداء الكيسات المذنبة العصبية مثيرة للجدال، وذلك لأن العلاج بمضادات الديدان ليس أفضل بشكل واضح من العلاج بالكورتيكوستيرويدات وحدها وقد يؤدي إلى تفاقم المرض العصبي. وربما يكون العلاج هو الأنسب للأكياس البرنشيكية أو البطينية المصحوبة بأعراض. وعادة ما يتم إعطاء الكورتيكوستيرويدات مع عقار مضاد للديدان لتقليل الالتهاب الناجم عن الكائنات الحية الميتة. ويعتبر ألبيندازول الآن بشكل عام العقار المفضل على البرازيكوانتيل بسبب مساره الأقصر وتكلفته المنخفضة واختراقه المحسن للحيز تحت العنكبوتية وزيادة مستويات العقار (على عكس انخفاض مستويات البرازيكوانتيل) عند إعطائه مع الكورتيكوستيرويدات. يتم إعطاء ألبيندازول بجرعة 400 مجم مرتين يوميًا لمدة تصل إلى 21 يومًا. يحسن ألبيندازول مع البرازيكوانتيل من فعاليته في المرضى الذين يعانون من أكياس دماغية متعددة.

4. التهابات أخرى

ألبيندازول هو الدواء المفضل في علاج داء اليرقات الجلدية المهاجرة (400 مجم يوميًا لمدة 3 أيام)، وداء اليرقات الحشوي المهاجر وداء الشعيرات المعوية (400 مجم يوميًا لمدة 10 أيام)، والعدوى الميكروسبوريدية (400 مجم، (مجم مرتين يوميًا لمدة 5 أيام 400) مرتين يوميًا لمدة أسبوعين أو أكثر)، وداء الديدان الخيطية (400 مجم مرتين يوميًا لمدة 3 أسابيع). كما أن له نشاط ضد داء الشريطيات (400 مجم يوميًا لمدة 3 أيام)، وداء الشعريات (400 مجم مرتين يوميًا لمدة 1-2 أسبوع)، وداء الدودة الشريطية (400 مجم مرتين يوميًا لمدة أسبوع واحد). وقد وردت تقارير عن فعاليته في علاج داء الخصية، وداء التوكسوكاريا، وداء اللويا. يتم تضمين ألبيندازول في برامج مكافحة داء الفيلاريات اللمفية. يبدو أن هذا الدواء أقل فعالية من ثنائي إيثيل كاربامازين أو إيفرمكتين لهذا الغرض ولكنه يُدرج مع أي من هذين العقارين في برامج التحكم. وقد أوصى الأطباء باستخدام ألبيندازول كعلاج تجريبي لعلاج أولئك العائدين من المناطق الاستوائية الذين يعانون من فرط الحمضات المستمر غير المبرر. يتمتع ألبيندازول بنشاط ضد داء الجيارديات، ولكن فعاليته أقل مقارنة بتينيدازول.

الآثار الجانبية وموانع الاستعمال والتحذيرات

عند استخدامه لمدة 1-3 أيام، يكون ألبيندازول خاليًا تقريبًا من الآثار الجانبية الخطيرة. يمكن أن يحدث ألم خفيف ومؤقت في منطقة الشرسوف، وإسهال، وصداع، وغثيان، ودوار، وإرهاق، وأرق. عند استخدامه لفترة طويلة لعلاج مرض الكيس المائي، يكون ألبيندازول جيد التحمل، ولكنه يمكن أن يسبب ألمًا في البطن، وصداعًا، وحمى، وإرهاقًا، وتعبًا، وزيادة في إنزيمات الكبد، وقلّة الكريات البيض.

يجب مراقبة تعداد الدم ووظائف الكبد أثناء العلاج طويل الأمد. لا ينبغي إعطاء الدواء للمرضى الذين يعانون من فرط الحساسية المعروف لأدوية بنزيميدازول الأخرى أو لأولئك الذين يعانون من تليف الكبد. لم يتم إثبات سلامة ألبيندازول أثناء الحمل وفي الأطفال الذين تقل أعمارهم عن عامين. يزداد التعرض لألبيندازول عند تناول ديكساميثازون وبرازيكوانتيل وسيميتيدين، وينخفض عند تناول فينيتوين وفينوباربيتال وكاربامازيبين وريتونافير.

BITHIONOL

يعتبر البيثيونول بديلاً للتركيبات الأخرى لعلاج داء الفاشيولا (دودة الكبد الغنمية) وبديلاً للبرازيكوانتيل لعلاج داء الباراجونيميا.

علم الأدوية الأساسي والاستخدامات السريرية

بعد تناوله، يصل البيثيونول إلى أعلى مستوياته في الدم خلال 4 إلى 8 ساعات. ويبدو أن الإخراج يتم بشكل رئيسي عن طريق الكلى. لعلاج داء الطفيليات المعوية وداء الفاشيولا، تكون جرعة البيثيونول 30-50 مجم/كجم مقسمة على جرعتين أو ثلاث جرعات، تُعطى عن طريق الفم بعد الوجبات في أيام متبادلة لمدة 10-15 جرعة. بالنسبة لداء الطفيليات المعوية الرئوي، تزيد معدلات الشفاء عن بالنسبة لداء الطفيليات المعوية الدماغية، قد تكون الدورات المتكررة ضرورية. 90%.

الآثار الجانبية وموانع الاستعمال والتحذيرات

الآثار الجانبية التي تحدث في ما يصل إلى 40% من المرضى تكون خفيفة ومؤقتة بشكل عام، ولكن في بعض الأحيان تتطلب شديداً انقطاع العلاج. وتشمل هذه المشاكل الإسهال وتقلصات البطن وفقدان الشهية والغثيان والقيء والدوار والصداع. وقد تحدث طفح جلدي بعد أسبوع أو أكثر من العلاج، مما يشير إلى رد فعل تجاه المستضدات التي تفرزها الديدان المحتضرة. يجب استخدام بيثيونول بحذر عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 8 سنوات لأن الخبرة في هذه الفئة العمرية محدودة.

سترات ثنائي إيثيل كاربامازين

يعد ثنائي إيثيل كاربامازين دواءً مفضلاً في علاج داء الفيلاريات وداء اللواتيات وفرط الحمضات في المناطق الاستوائية. وقد تم استبداله بالإيفرمكتين لعلاج داء كلابية الذنب.

علم الأدوية الأساسي

يتم امتصاص ثنائي إيثيل كاربامازين، وهو مشتق صناعي من البيبيرازين، بسرعة من الجهاز الهضمي؛ بعد جرعة 05 ملغ/كغ، تصل مستويات البلازما القصوى في غضون 1-2 ساعة. يبلغ عمر النصف في البلازما 2-3 ساعات في وجود بول حامضي ولكن حوالي 10 ساعات إذا كان البول قلويًا، وهو تأثير احتجاز هندرسون هاسلبالك (انظر الفصل 1). يتوازن الدواء بسرعة مع جميع الأنسجة باستثناء الدهون. يتم إفرازه، بشكل أساسي في البول، كدواء غير متغير ومستقلب نوكسيد. يجب تقليل الجرعة في المرضى الذين يعانون من ضعف الكلى.

يعمل ثنائي إيثيل كاربامازين على تثبيت الديدان الخيطية الدقيقة وتغيير بنيتها السطحية، مما يؤدي إلى إزاحتها من الأنسجة وجعلها أكثر عرضة للتدمير بواسطة آليات الدفاع الخاصة بالمضيف. إن آلية العمل ضد الديدان البالغة غير معروفة.

الاستخدامات السريرية

ينبغي تناول الدواء بعد الأكل.

1. Loa loa و Brugia malayi، Brugia timori، و Wuchereriabancrofti

يعد ثنائي إيثيل كاربامازين الدواء المفضل لعلاج العدوى بهذه الطفيليات بسبب فعاليته وعدم وجود سمية خطيرة يتم قتل الميكروفالاريا من جميع الأنواع بسرعة؛ ويتم قتل الطفيليات البالغة ببطء أكبر، وغالبًا ما تتطلب عدة دورات علاجية. يتم علاج داء الفيلاريات اللمفية بجرعة 2 ملغ/كغ ثلاث مرات يوميًا لمدة 12 يومًا، ويتم علاج داء اللوائيات بنفس النظام لمدة 2-3 أسابيع. يمكن إعطاء مضادات الهيستامين في الأيام القليلة الأولى من العلاج للحد من ردود الفعل التحسسية، ويجب البدء في تناول الكورتيكوستيرويدات وخفض جرعات ثنائي إيثيل كاربامازين أو إيقافها في حالة حدوث ردود فعل شديدة. قد يتطلب الشفاء عدة دورات علاجية. بالنسبة لداء الفيلاريات اللمفية، أظهرت التجارب الحديثة أن جرعة واحدة من تركيبة ثلاثية من ثنائي إيثيل كاربامازين، L-1 وألبيندازول وإيفرمكتين تقدم فعالية رائعة في التخلص من الميكروفالاريا. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من ارتفاع مستويات أعباء ديدان اللوا (أكثر من 2500 طفيلي متداول/مل)، تشمل الاستراتيجيات لتقليل مخاطر السمية الشديدة (1) فصل الدم، إذا كان متاحًا، لإزالة

يمكن استخدام ديثيل كاربامازين أيضًا للوقاية الكيميائية من عدوى الديدان الخيطية (300 مجم أسبوعيًا أو 300 مجم في 3 أيام). (متتالية كل شهر لداء الفيلاريات؛ 50 مجم شهريًا لداء الفيلاريات البنكروفتية والماليزية)

2. استخدامات أخرى

بالنسبة لفرط الحمضات المداري، يتم إعطاء ثنائي إيثيل كاربامازين عن طريق الفم بجرعة 2 ملغ/كغ ثلاث مرات يوميًا لمدة 2-3 أسابيع. ثنائي إيثيل كاربامازين فعال في عدوى مانسونيلا ستريتوسيركا، لأنه يقتل كل من البالغين والميكروفالاريا. تشير المعلومات المحدودة إلى أن الدواء غير فعال ضد مانسونيلا أوزاردي أو مانسونيلا بيرستانس البالغة وأن نشاطه ضد الميكروفالاريا من هذه بشكل W bancrofti الطفيليات محدود. كان أحد التطبيقات المهمة لثنائي إيثيل كاربامازين هو العلاج الجماعي لتقليل انتشار عدوى. عام بالاشتراك مع إيفرمكتين أو ألبيندازول. أدت هذه الاستراتيجية إلى تقدم ممتاز في مكافحة المرض في عدد من البلدان

الآثار الجانبية وموانع الاستعمال والتحذيرات

تشمّل ردود الفعل الناتجة عن ثنائي إيثيل كاربامازين، والتي تكون خفيفة ومؤقتة عمومًا، الصداع، والضيق، وفقدان الشهية، والضعف، والغثيان، والتقيؤ، والدوار. كما تحدث الآثار الضارة نتيجة لإطلاق البروتينات من الديدان الخيطية الصغيرة الميتة أو الديدان البالغة. يمكن أن تكون ردود الفعل شديدة بشكل خاص مع داء كلابية الذنب، ولكن ثنائي إيثيل كاربامازين لم يعد يستخدم بشكل شائع لهذه العدوى لأن الإيفرمكتين بنفس الفعالية وأقل سمية. عادة ما تكون ردود الفعل الناتجة عن الديدان الخيطية الصغيرة الميتة خفيفة في تشمّل ردود الفعل الحمى، والضيق، والطفح الجلدي. L loa وأحيانًا شديدة في عدوى B malayi، وأكثر شدة في W bancrofti الحطاطي، والصداع، وأعراض الجهاز الهضمي، والسعال، وألم الصدر، وآلام العضلات أو المفاصل. زيادة عدد كريات الدم البيضاء شائعة، وقد تزيد الحمضات مع العلاج. قد يحدث أيضًا بروتين في البول. من المرجح أن تحدث الأعراض لدى المرضى الذين يعانون من حمولات ثقيلة من الديدان الخيطية الصغيرة. وقد تم وصف نزيف في الشبكية، ونادرًا اعتلال دماغي. وقد تحدث تفاعلات موضعية في محيط الديدان البالغة أو غير الناضجة المحتضرة. وتشمل هذه التفاعلات التهاب الأوعية اللمفاوية مع تورمات موضعية في الديدان اللمفاوية البنكروفتية والبروسيل المالاوية، وانتفاخات صغيرة في الجلد في عدوى اللوأ، وحطاطات مسطحة في عدوى المكورات العقدية. ويجب علاج المرضى الذين يعانون من نوبات التهاب الأوعية اللمفاوية بسبب الديدان اللمفاوية البنكروفتية والبروسيل المالاوية خلال فترة هدوء بين النوبات. ويُنصح بالحذر عند استخدام ثنائي إيثيل كاربامازين في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم أو أمراض الكلى.

دوكسيسيكليين

تم وصف هذا المضاد الحيوي من مجموعة التتراسيكلين بمزيد من التفصيل في الفصل 44. وقد ثبت مؤخرًا أن الدوكسيسيكليين يتمتع بنشاط كبير في قتل الديدان الخيطية الكبيرة ضد الديدان الخيطية البنكروفتية، مما يشير إلى نشاط أفضل من أي دواء آخر متاح ضد وهي Wolbachia الديدان البالغة. كما لوحظ نشاطه ضد داء كلابية الذنب. يعمل الدوكسيسيكليين بشكل غير مباشر، عن طريق قتل بكتيريا متعايشة داخل الخلايا مع الطفيليات الخيطية. وقد يثبت أنه دواء مهم لداء الفيلاريات وداء كلابية الذنب، سواء لعلاج المرض النشط أو في حملات العلاج الكيميائي الجماعية.

إيفرمكتين

يعد الإيفرمكتين الدواء المفضل لعلاج داء الديدان الأسطوانية وداء كلابية الذنب. وهو أيضًا دواء بديل لعدد من أنواع العدوى الدودية الأخرى (انظر

(الجدول 1-53).

علم الأدوية الأساسي

وهو عبارة عن Streptomyces avermitilis الإيفرمكتين هو عبارة عن لاكتون حلقي كبير شبه صناعي مشتق من فطريات التربة B1a و B1b خليط من الإيفرمكتين

يتوفر الإيفرمكتين للإعطاء عن طريق الفم فقط للبشر. يتم امتصاص الدواء بسرعة، ويصل إلى أقصى تركيزات البلازما بعد 4 ساعات من تناول جرعة 12 ملغ. يتمتع الإيفرمكتين بتوزيع واسع للأنسجة وحجم توزيع يبلغ حوالي 50 لتر. يبلغ نصف عمره حوالي 16 ساعة. يتم إفراز الدواء ومستقلباته بشكل حصري تقريبًا في البراز

يبدو أن عقار إيفرمكتين يشل حركة الديدان الخيطية والمفصليات من خلال تكثيف انتقال الإشارات بواسطة حمض جاما أمينوبوتيريك في الأعصاب الطرفية. وفي داء كلابية الذنب، يكون عقار إيفرمكتين قاتلاً للديدان الخيطية الدقيقة. فهو لا يقتل الديدان (GABA) البالغة بشكل فعال ولكنه يمنع إطلاق الميكروفيلاريا لعدة أشهر بعد العلاج. وبعد جرعة قياسية واحدة، تتضاءل الميكروفيلاريا في الجلد بسرعة في غضون 2-3 أيام، وتظل منخفضة لعدة أشهر، ثم تزداد تدريجيًا؛ أما الميكروفيلاريا في الغرفة الأمامية للعين فتتناقص ببطء على مدار أشهر، ثم تختفي في النهاية، ثم تعود تدريجيًا. ومع الجرعات المتكررة من عقار إيفرمكتين، يبدو أن العقار له تأثير قاتل للميكروفيلاريا الدقيقة منخفض المستوى ويقلل بشكل دائم من إنتاج الميكروفيلاريا. الاستخدامات السريرية

1. داء كلابية الذنب

يتم العلاج بجرعة واحدة عن طريق الفم من الإيفرمكتين، 150 ميكروجرام/كجم، مع الماء على معدة فارغة. بعد العلاج الحاد، يتم تكرار العلاج على فترات 12 شهرًا حتى تموت الديدان البالغة، وقد يستغرق الأمر 10 سنوات أو أكثر. مع العلاج الأول فقط، يمكن علاج المرضى المصابين بالديدان الخيطية الدقيقة في القرنية أو الحجرة الأمامية بالكورتيكوستيرويدات لتجنب تفاعلات العين الالتهابية.

كما يلعب الإيفرمكتين الآن دورًا رئيسيًا في مكافحة داء كلابية الذنب. وقد أدت العلاجات الجماعية السنوية إلى انخفاض كبير في انتقال المرض. ومع ذلك، أثارت الأدلة على انخفاض الاستجابة بعد الإعطاء الجماعي للإيفرمكتين مخاوف بشأن اختيار الطفيليات المقاومة للأدوية.

2. داء الدودة الشريطية

يتكون العلاج من 200 ميكروجرام/كجم مرة واحدة يوميًا لمدة يومين. في المرضى الذين يعانون من ضعف المناعة والذين يعانون من عدوى منتشرة، غالبًا ما تكون هناك حاجة إلى تكرار العلاج، وقد لا يكون الشفاء ممكنًا. في هذه الحالة، قد يكون العلاج القمعي - أي مرة واحدة شهريًا - مفيدًا

يقلل الإيفرمكتين من الإصابة بالميكروفلاريا في حالات عدوى باسي مالايو والموزاردي ولكن ليس في حالات عدوى المازوردية. وقد تم استخدامه مع ثنائي إيثيل كاربامازين وألبيندازول للسيطرة على دودة بانكروفتيا، ولكنه لا يقتل الديدان البالغة. وفي داء اللويا، على الرغم من أن الدواء يقلل من تركيزات الميكروفلاريا، إلا أنه يمكن أن يسبب أحياناً ردود فعل شديدة ويبدو أنه أكثر خطورة في هذا الصدد من ثنائي إيثيل كاربامازين. كما أن الإيفرمكتين فعال في السيطرة على الجرب والقمل ويرقات الجلد المهاجرة وفي القضاء على نسبة كبيرة من ديدان الأسكارس. ويجري حالياً دراسة الإيفرمكتين للسيطرة على انتقال الملاريا بسبب نشاطه ضد البعوض الذي يتغذى على الكائنات المعالجة.

الآثار الجانبية وموانع الاستعمال والتحذيرات

في علاج داء الديدان الأسطوانية، تشمل الآثار الجانبية غير المتكررة للإيفرمكتين التعب والدوار والغثيان والقيء وآلام البطن والطفح الجلدي. في علاج داء كلابية الذنب، تكون الآثار الجانبية بشكل أساسي من قتل الديدان الخيطية الدقيقة ويمكن أن تشمل الحمى والصداع والدوار والنعاس والضعف والطفح الجلدي وزيادة الحكمة والإسهال وآلام المفاصل والعضلات وانخفاض ضغط الدم وتسارع القلب والتهاب العقد اللمفاوية والتهاب الأوعية اللمفاوية والوذمة الطرفية. يبدأ هذا التفاعل في اليوم الأول ويبلغ ذروته في اليوم الثاني بعد العلاج. يحدث في 5-30% من الأشخاص ويكون خفيفاً بشكل عام، ولكنه قد يكون أكثر تكراراً وأكثر شدة لدى الأفراد الذين لا يقيمون لفترة طويلة في المناطق الموبوءة بداء كلابية الذنب. يحدث رد فعل أكثر شدة في 1-3% من الأشخاص ورد فعل شديد في بما في ذلك ارتفاع درجة الحرارة وانخفاض ضغط الدم وتشنج القصبات الهوائية. يشار إلى الكورتيكوستيرويدات في هذه، 01%، الحالات، في بعض الأحيان لعدة أيام. تقل السمية مع تكرار الجرعات. تحدث التورمات والخراجات أحياناً بعد مرور 1-3 أسابيع ويفترض أنها في مواقع الديدان البالغة. يصاب بعض المرضى بعنامة القرنية وآفات أخرى في العين بعد عدة أيام من العلاج. نادراً ما تكون هذه الآفات شديدة وعادة ما تختفي دون علاج بالكورتيكوستيرويد. من الأفضل تجنب الاستخدام المتزامن للإيفرمكتين مع مثل الباربيتورات والبنزوديازيبينات وحمض الفالبرويك. لا ينبغي استخدام الإيفرمكتين أثناء الحمل، GABA أدوية أخرى تعزز نشاط لم يتم إثبات سلامته عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 5 سنوات

ميبيندازول

الميبيندازول هو بنزيميدازول صناعي يتمتع بمجموعة واسعة من النشاط المضاد للديدان ومعدل حدوث الآثار الجانبية منخفض.

علم الأدوية الأساسي

يتم امتصاص أقل من 10% من الميبيندازول الذي يتم تناوله عن طريق الفم. يرتبط الدواء الممتص بالبروتين (<90%)، ويتحول بسرعة إلى مستقلبات غير نشطة (أساساً أثناء مروره الأول في الكبد)، ويبلغ عمر النصف له 2-6 ساعات. يتم إفرازه في الغالب في البول، وخاصةً كمشتقات منزوعة الكربوكسيل، وكذلك في الصفراء. يزداد الامتصاص إذا تم تناول الدواء مع وجبة دهنية

من المحتمل أن يعمل الميبيندازول عن طريق تثبيط تخليق الأنابيب الدقيقة؛ ويبدو أن الدواء الأصلي هو الشكل النشط. وتختلف ،فعالية الدواء حسب وقت العبور المعوي، وشدة العدوى، وربما حسب سلالة الطفيلي. يقتل الدواء بيض الديدان الخطافية والديدان الأسكارسية، والديدان المشعرة.

الاستخدامات السريرية

يُستعمل الميبيندازول لعلاج داء الصفر، وداء المشعرات، وداء الدودة الخطافية، وداء الدبوسية، وبعض أنواع العدوى الطفيلية الأخرى. ويمكن تناوله قبل أو بعد الوجبات؛ ويجب مضغ الأقراص قبل بلعها. وبالنسبة لعدوى الدودة الدبوسية، تكون الجرعة 100 مجم مرة واحدة، وتكرر كل أسبوعين. وبالنسبة لعدوى داء الصفر، وداء المشعرات، وداء الدودة الخطافية، وداء التريكوسترونجيلوس، تُستخدم جرعة 100 مجم مرتين يوميًا لمدة 3 أيام للبالغين وللأطفال الذين تزيد أعمارهم عن عامين. معدلات الشفاء جيدة لعدوى الدودة الدبوسية وداء الصفر، ولكنها كانت مخيبة للآمال في الدراسات الحديثة لداء المشعرات، على الرغم من أن فعالية داء المشعرات أفضل من فعالية ألبيندازول. ومعدلات الشفاء منخفضة أيضًا لعدوى الدودة الخطافية، ولكن يحدث انخفاض ملحوظ في عبء الدودة لدى أولئك الذين لم يتم شفاؤهم. وبالنسبة لداء الشعيرات المعوية، يُستخدم الميبيندازول بجرعة مجم مرتين يوميًا لمدة 21 يومًا أو أكثر. في حالة داء الشعيرات، تشير تقارير محدودة إلى فعالية هذا الدواء ضد الديدان البالغة في 200 القناة المعوية ويرقات الأنسجة. يتم العلاج ثلاث مرات يوميًا، مع تناول الأطعمة الدهنية، بجرعة 200-400 مجم لكل جرعة لمدة 3 أيام ثم 400-500 مجم لكل جرعة لمدة 10 أيام؛ ويجب تناول الكورتيكوستيرويدات في نفس الوقت في حالة العدوى الشديدة.

الآثار الجانبية وموانع الاستعمال والتحذيرات

إن العلاج قصير الأمد بالنيماتودا المعوية باستخدام الميبيندازول يخلو تقريبًا من الآثار الجانبية. وقد تم الإبلاغ عن حالات غثيان ،خفيفة، وقيء، وإسهال، وآلام في البطن بشكل غير متكرر. أما الآثار الجانبية النادرة، والتي عادة ما تحدث مع العلاج بجرعات عالية ،فهي تفاعلات فرط الحساسية (الطفح الجلدي، الشرى)، ونقص الكريات البيض، والثعلبة، وارتفاع إنزيمات الكبد.

الميبيندازول مسبب للتشوهات الخلقية في الحيوانات، وبالتالي فهو ممنوع أثناء الحمل. ويجب استخدامه بحذر عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن عامين بسبب الخبرة المحدودة والتقارير النادرة عن حدوث تشنجات في هذه الفئة العمرية. وقد تنخفض مستويات البلازما عند الاستخدام المتزامن مع الكاربامازيبين أو الفينيتوين أو الريتونافير، وترتفع عند استخدام السيميبتدين. ويجب استخدام الميبيندازول بحذر عند المرضى المصابين بتليف الكبد.

METRIFONATE (TRICHLORFON)

الميتريفونات دواء بديل آمن ومنخفض التكلفة لعلاج عدوى البلهارسيا الدموية. وهو غير فعال ضد البلهارسيا المنسوية أو البلهارسيا اليابانية. وهو غير متوفر في الولايات المتحدة.

علم الأدوية الأساسي

، يتم امتصاص الميتريفونات، وهو مركب فوسفاتي عضوي، بسرعة بعد تناوله عن طريق الفم. بعد تناول الجرعة الفموية القياسية تصل مستويات الدم إلى ذروتها في غضون ساعة إلى ساعتين؛ ويبلغ عمر النصف حوالي ساعة ونصف. ويبدو أن التصفية تتم من خلال التحول غير الأنزيمي إلى ديكوروفوس، وهو المستقلب النشط. يتم توزيع الميتريفونات والديكلوروفوس بشكل جيد على الأنسجة ويتم التخلص منهما تمامًا في غضون 24 إلى 48 ساعة

يُعتقد أن آلية العمل هي تثبيط الكولينستريز، مما يؤدي إلى شل حركة الديدان البالغة مؤقتًا، مما يؤدي إلى انتقالها من الأوعية الدموية؛ تستمر البيض الحية في *S haematobium* في المثانة إلى الشرايين الصغيرة في الرئتين، حيث يتم قتلها. الدواء غير فعال ضد بيض المرور في البول لعدة أشهر بعد قتل جميع الديدان البالغة

الاستخدامات السريرية

يتم إعطاء جرعة فموية تتراوح بين 75 و10 مجم/كجم ثلاث مرات بفاصل 14 يومًا. وتتراوح معدلات *S haematobium* في علاج الشفاء وفقًا لهذا الجدول بين 44 و93%، مع انخفاض ملحوظ في عدد البيض لدى غير المتعافين. كما كان الميتريفونات فعالًا كعامل وقائي عند إعطائه شهريًا للأطفال في منطقة موبوءة بشدة، وقد تم استخدامه في برامج العلاج الجماعي. وفي حالات العدوى المختلطة تم دمج الميتريفونات بنجاح مع أوكسامينيكوين، *S mansoni* و *S haematobium* بـ

الآثار الجانبية وموانع الاستعمال والتحذيرات

تشير بعض الدراسات إلى ظهور أعراض كولينية خفيفة ومؤقتة، بما في ذلك الغثيان والقيء والإسهال وآلام البطن وتشنج القصبات الهوائية والصداع والتعرق والتعب والضعف والدوار والدوار. لا ينبغي استخدام الميتريفونات بعد التعرض الأخير للمبيدات الحشرية أو الأدوية التي قد تزيد من تثبيط الكولينستريز. يُمنع استخدامه أثناء الحمل

موكسيدكتين

تمت الموافقة على موكسيدكتين، وهو لاکتون كبير الحلقات، من قبل إدارة الغذاء والدواء في عام 2018 لعلاج داء كلابية الذنب للأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 12 عامًا أو أكثر. وقد أظهر الدواء أيضًا نشاطًا في علاج داء الأسطوانيات وداء المشعرات، على الرغم من أنه لم يكن متفوقًا على العلاجات القياسية لهذه العدوى. الجرعة لداء كلابية الذنب هي 8 ملغ تؤخذ عن طريق الفم مرة واحدة بعد تناول الدواء عن طريق الفم، يبلغ عمر النصف للدواء 3-4 أسابيع. في تجربة حديثة لعلاج داء كلابية الذنب، قلل موكسيدكتين من أحمال الديدان الخيطية الدقيقة في الجلد بشكل أكثر فعالية من الإيفرمكتين، مما يشير إلى تأثير أفضل على انتقال المرض. تضمنت الأحداث السلبية مع موكسيدكتين في المصابين بداء كلابية الذنب الحكمة وآلام الجهاز العضلي الهيكلي والصداع وسرعة القلب والطفح الجلدي.

NICLOSAMIDE

يعد النيكلوساميد دواءً ثانويًا لعلاج معظم أنواع العدوى بالديدان الشريطية، ولكنه غير متوفر في الولايات المتحدة

علم الأدوية الأساسي

النيكلوزاميد هو مشتق من الساليسيلاميد. ويبدو أنه يمتص بشكل ضئيل من الجهاز الهضمي - لا يتم استعادة الدواء أو مستقبلاته من الدم أو البول. يتم قتل الديدان البالغة (ولكن ليس البيض) بسرعة، وربما يرجع ذلك إلى تثبيط الفسفرة التأكسدية أو تحفيز نشاط ATPase.

الاستخدامات السريرية

الجرعة للبالغين من النيكلوزاميد هي 2 جرام مرة واحدة في الصباح على معدة فارغة. يجب مضغ الأقراص جيدًا ثم بلعها بالماء

ودودة الشريط السمكي، (Taenia solium) ودودة الشريط الخنزيري، (Taenia saginata) دودة الشريط البقري 1. - (Diphyllobothrium latum)

T وحوالي 95% بالنسبة لـ D latum تؤدي جرعة واحدة من النيكلوزاميد بمقدار 2 جرام إلى معدلات شفاء تزيد عن 85% بالنسبة لـ T solium. ومن المحتمل أن تكون فعالة بنفس القدر ضد T saginata. لأن البويضات القابلة للحياة يتم إطلاقها في تجويف الأمعاء بعد هضم الأجزاء، ولكن لم يتم الإبلاغ عن T solium بعد علاج عدوى مثل هذه الحالات

2. الديدان الشريطية الأخرى

يتم شفاء معظم المرضى الذين عولجوا بالنيكلوزاميد لعلاج عدوى دودة الشريط القزمية ودودة الشريط الهيمنولية بعد دورة علاج مدتها 7 أيام؛ ويحتاج عدد قليل منهم إلى دورة علاجية ثانية. يعتبر عقار برازيكوانتيل أفضل لعلاج عدوى دودة الشريط القزمية. لا يعد عقار النيكلوزاميد فعالاً ضد داء الكيسات المذنبة أو مرض الكيسات المائية

3. عدوى الديدان المعوية

Metagonimus وHeterophyes heterophyes وFasciolopsis buski يمكن استخدام النيكلوزاميد كدواء بديل في علاج عدوى yokogawai. يتم إعطاء الجرعة القياسية كل يومين لمدة ثلاث جرعات

الآثار الجانبية وموانع الاستعمال والتحذيرات

تشمل الآثار الجانبية غير المتكررة والخفيفة والمؤقتة الغثيان والقيء والإسهال وعدم الراحة في البطن. لا ينبغي تناول الكحول أثناء العلاج أو لمدة يوم واحد بعده. لم يتم إثبات سلامة تناول الكحول أثناء الحمل أو للأطفال الذين تقل أعمارهم عن عامين.

OXAMNIQUINE

كما تم استخدامه على نطاق واسع لعلاج عدد كبير من حالات S. mansoni. يعد عقار أوكسامنيكين بديلاً للبرازيكوانتيل لعلاج عدوى وهو غير متوفر في الولايات المتحدة. S. japonicum أو S. haematobium. وهو غير فعال ضد

علم الأدوية الأساسي

يتم امتصاص عقار أوكسامنيكين، وهو رباعي هيدروكينولين شبه اصطناعي، بسهولة عن طريق الفم؛ ويجب تناوله مع الطعام. ويبلغ - عمر النصف للعقار في البلازما حوالي 25 ساعة. ويتم استقلاب العقار على نطاق واسع إلى مستقلبات غير نشطة ويتم إفرازه في البول حتى 75٪ في أول 24 ساعة. وقد لوحظت اختلافات بين الأشخاص في تركيز المصل، وهو ما قد يفسر بعض حالات فشل العلاج

ولكنه لا يبدو أنه قاتل للسركاريا. إن S. mansoni إن عقار أوكسامنيكين فعال ضد كل من المراحل الناضجة وغير الناضجة من دودة آلية العمل غير معروفة. يؤدي انكماش الديدان وشلها إلى انفصالها عن الأوردة الطرفية في المساريقا وانتقالها إلى الكبد، حيث يموت في S. mansoni العديد منها؛ وتعود الإناث الناجية إلى الأوعية المساريقية ولكنها تتوقف عن وضع البيض. تختلف سلالات دودة أجزاء مختلفة من العالم في قابليتها للإصابة. كان عقار أوكسامنيكين فعالاً في حالات مقاومة البرازيكوانتيل

الاستخدامات السريرية

بما في ذلك تضخم الكبد والطحال المتقدم. ويكون العقار، S mansoni يُعد عقار أوكسامنيكين آمناً وفعالاً في جميع مراحل مرض أقل فعالية بشكل عام عند الأطفال، الذين يحتاجون إلى جرعات أعلى من البالغين. كما أنه يتحمل بشكل أفضل مع الطعام تختلف جداول الجرعات المثلى باختلاف مناطق العالم. ففي نصف الكرة الغربي وغرب أفريقيا، تبلغ جرعة أوكسامنيكين للبالغين 12-مجم/كجم تعطى مرة واحدة. وفي شمال وجنوب أفريقيا، تكون الجداول القياسية 15 مجم/كجم مرتين يوميًا لمدة يومين. وفي 15 شرق أفريقيا وشبه الجزيرة العربية، تكون الجرعة القياسية 15-20 مجم/كجم مرتين في يوم واحد. وتتراوح معدلات الشفاء بين 70-مع انخفاض ملحوظ في إفراز البيض لدى أولئك الذين لم يشفوا. وفي حالات الإصابة بالبلهارسيا المختلطة، تم استخدام 95% أوكسامنيكين بنجاح مع الميتريفونات

الآثار الجانبية وموانع الاستعمال والتحذيرات

تظهر أعراض خفيفة لدى أكثر من ثلث المرضى الذين يتلقون عقار أوكسامنيكين. وتعتبر أعراض الجهاز العصبي المركزي (الدوخة والصداع والنعاس) الأكثر شيوعًا؛ كما تحدث أيضًا الغثيان والقيء والإسهال والمغص والحكة والشرى. ومن الآثار الجانبية النادرة

الحمى الخفيفة وتغير لون البول إلى البرتقالي إلى الأحمر والبييلة البروتينية والبييلة الدموية المجهرية وقللة الكريات البيض المؤقتة. كما تم الإبلاغ عن نوبات صرع نادرة.

نظرًا لأن الدواء يجعل العديد من المرضى يشعرون بالدوار أو النعاس، فيجب استخدامه بحذر مع المرضى الذين يتطلب عملهم أو نشاطهم اليقظة الذهنية (على سبيل المثال، عدم القيادة لمدة 24 ساعة). يجب استخدامه بحذر مع أولئك الذين لديهم تاريخ من الصرع. يُمنع استخدام أوكسامنيكين أثناء الحمل.

PIPERAZINE

يعد البيبيرازين بديلاً لعلاج داء الصفر، حيث تزيد معدلات الشفاء عن 90% عند تناوله لمدة يومين، ولكن لا ينصح به لعلاج أنواع أخرى من عدوى الديدان الطفيلية. يتوفر البيبيرازين على هيئة هيكساهدات ومجموعة متنوعة من الأملاح. يتم امتصاصه بسهولة، ويصل إلى أقصى مستوياته في البلازما في غضون 2-4 ساعات. يتم إفراز معظم الدواء دون تغيير في البول في غضون 2-6 ساعات ويكتمل الإخراج في غضون 24 ساعة. يسبب البيبيرازين شللاً للدودة الصفراوية عن طريق منع الأستيل كولين عند الوصلة العصبية العضلية؛ يتم طرد الديدان الحية عن طريق التمعج.

بالنسبة لداء الصفر، تبلغ جرعة البيبيرازين (على هيئة هيكساهدات) 75 مجم/كجم (الجرعة القصوى 35 جرام) عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا لمدة يومين. بالنسبة للعدوى الشديدة، يجب الاستمرار في العلاج لمدة 3-4 أيام أو تكراره بعد أسبوع واحد.

تشمل الآثار الجانبية الخفيفة العرضية الغثيان والقيء والإسهال وآلام البطن والدوار والصداع. ونادرًا ما تحدث سمية عصبية أو تفاعلات حساسية. لا ينبغي إعطاء البيبيرازين للنساء الحوامل أو المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى أو الكبد أو أولئك الذين لديهم تاريخ من الصرع أو الأمراض العصبية المزمنة.

برازيكوانتيل

يُعد عقار برازيكوانتيل فعالاً في علاج عدوى البلهارسيا من جميع الأنواع ومعظم عدوى الديدان المثقوبة والديدان الشريطية الأخرى بما في ذلك داء الكيسات المذنبة. كما أن سلامة وفعالية العقار كجرعة فموية واحدة جعلته مفيداً أيضًا في العلاج الجماعي للعديد من أنواع العدوى.

علم الأدوية الأساسي

البرازيكوانتيل هو مشتق صناعي من الإيزوكينولين بيرازين. يتم امتصاصه بسرعة، مع توفر حيوي يبلغ حوالي 80% بعد تناوله عن طريق الفم. تصل تركيزات المصل القصوى بعد 1-3 ساعات من الجرعة العلاجية. تصل تركيزات البرازيكوانتيل في السائل النخاعي إلى من تركيز الدواء في البلازما. يرتبط حوالي 80% من الدواء ببروتينات البلازما. يتم استقلاب معظم الدواء بسرعة إلى منتجات 14-20% أحادية ومتعددة الهيدروكسيل غير نشطة بعد المرور الأول في الكبد. يبلغ عمر النصف 8-15 ساعة. يتم الإخراج بشكل رئيسي عن

طريق الكلى (60-80%) والصفراء (15-35%). تزداد تركيزات البرازيكوانتيل في البلازما عند تناول الدواء مع وجبة عالية الكربوهيدرات أو مع السيميتيدين؛ ينخفض التوافر البيولوجي بشكل ملحوظ عند تناول الفينيتوين أو الكاربامازيبين أو الكورتيكوستيرويدات يبدو أن البرازيكوانتيل يزيد من نفاذية أغشية خلايا الديدان المثقوبة والديدان الشريطية للكالسيوم، مما يؤدي إلى الشلل والخلع والموت. وفي حالات عدوى البلهارسيا لدى الحيوانات التجريبية، يكون البرازيكوانتيل فعالاً ضد الديدان البالغة والمراحل غير الناضجة، كما أن له تأثير وقائي ضد عدوى الديدان الخيطية

الاستخدامات السريرية

يتم تناول أقراص البرازيكوانتيل مع السائل بعد تناول الطعام؛ ويجب بلعها دون مضغ لأن طعمها المر قد يسبب التقيؤ والقيء

1. داء البلهارسيا

S. إن عقار برازيكوانتيل هو العقار المفضل لعلاج كافة أشكال داء البلهارسيا. وتبلغ الجرعة 20 ملغ/كغ لكل جرعة على جرعتين على فترات تتراوح بين 4 و6 ساعات. وتتحقق (S. japonicum و S. mekongi) أو ثلاث جرعات (S. mansoni و S. haematobium) معدلات شفاء عالية (75-95%) عندما يتم تقييم المرضى بعد 3-6 أشهر؛ وهناك انخفاض ملحوظ في عدد البيض لدى أولئك الذين لم يشفوا. والعقار فعال لدى البالغين والأطفال ويتحملة بشكل عام المرضى في مرحلة الكبد والطحال المتقدمة من المرض. ولا يوجد نظام علاجي قياسي لداء البلهارسيا الحاد (متلازمة كاتاياما)، ولكن يوصى بجرعات قياسية كما هو موضح أعلاه، وغالبًا ما تكون مع الكورتيكوستيرويدات للحد من الالتهاب الناجم عن الاستجابة المناعية الحادة والديدان الميتة. وتشير الأدلة المتزايدة إلى مقاومة نادرة والتي يمكن مواجهتها بدورات علاجية مطولة (على سبيل المثال، 3-6 أيام بجرعات قياسية) أو العلاج، S. mansoni للعقار من قبل بأوكسامنيكين. لم يتم إثبات فعالية البرازيكوانتيل في الوقاية الكيميائية

2. داء الخصيات، وداء الخصيات، وداء الخصيات

الجرعة القياسية هي 25 ملغ / كغ ثلاث مرات يوميًا لمدة يومين لكل من هذه العدوى بالديدان المثقوبة

3. داء الشريطيات وداء الدودة الشريطية

D و T solium و T saginata تؤدي جرعة واحدة من البرازيكوانتيل، 5-10 ملغ/كغ، إلى معدلات شفاء تقترب من 100% من عدوى التي تنطلق من البيض في الأمعاء الغليظة T solium ولأن البرازيكوانتيل لا يقتل البيض، فمن الممكن نظريًا أن تخترق يرقات latum. جدار الأمعاء وتسبب داء الكيسات المذنبة، ولكن هذا الخطر ربما يكون ضئيلاً

4. داء الكيسات المذنبة العصبي

الآن أصبح عقار ألبيندازول هو العقار المفضل، ولكن عندما لا يكون مناسبًا أو متاحًا، فإن عقار برازيكوانتيل له فعالية مماثلة. وتتشابه دواعي استعمال عقار برازيكوانتيل مع دواعي استعمال ألبيندازول. وتبلغ جرعة عقار برازيكوانتيل 100 مجم/كجم/يوم مقسمة على ثلاث جرعات لمدة يوم واحد، ثم 50 مجم/كجم/يوم لاستكمال دورة علاجية من أسبوعين إلى أربعة أسابيع. ويقل التوافر البيولوجي لعقار برازيكوانتيل. وليس ألبيندازول. عند تناوله بالتزامن مع الكورتيكوستيرويد. ويزيد الجمع بين عقار ألبيندازول وعقار برازيكوانتيل من التأثيرات القاتلة للطفيليات لدى المرضى الذين يعانون من تكيسات دماغية متعددة. وتختلف التوصيات بشأن استخدام كل من مضادات الديدان والكورتيكوستيرويدات في علاج داء الكيسات العصبية

5. هيمينوليبيس نانا

البرازيكوانتيل هو الدواء المفضل لعلاج عدوى هيمونا وهو أول دواء فعال للغاية. يتم تناول جرعة واحدة 25 مجم/كجم في البداية وتكرارها بعد أسبوع واحد

6. مرض الكيس المائي

في مرض الكيس المائي، يقتل البرازيكوانتيل الخلايا الأولية ولكنه لا يؤثر على الغشاء الجرثومي. يمكن استخدام البرازيكوانتيل كعلاج مساعد مع ألبيندازول قبل وبعد الجراحة. بالإضافة إلى تأثيره المباشر، يعزز البرازيكوانتيل تركيز ألبيندازول في البلازما

7. طفيليات أخرى

أظهرت التجارب المحدودة فعالية البرازيكوانتيل بجرعة 25 مجم/كجم ثلاث مرات يوميًا لمدة 1-2 يوم ضد داء الفاشيولوبوسيا وداء الماغونيميا وأشكال أخرى من داء المغايرة. ومع ذلك، لم يكن البرازيكوانتيل فعالًا في علاج داء الفاشيولوبا، حتى عند جرعات تصل إلى 25 مجم/كجم ثلاث مرات يوميًا لمدة 3-7 أيام

الآثار الجانبية وموانع الاستعمال والتحذيرات

الآثار الجانبية الخفيفة والمؤقتة شائعة. تبدأ هذه الآثار الجانبية في غضون ساعات بعد تناول البرازيكوانتيل وقد تستمر لمدة يوم واحد تقريبًا. وأكثر هذه الآثار الجانبية شيوعًا هي الصداع والدوار والغثاس والخمول؛ وتشمل الآثار الجانبية الأخرى الغثيان والقيء وآلام البطن والبراز الرخو والحكة والشرى وآلام المفاصل وآلام العضلات والحمى الخفيفة. وقد تم الإبلاغ عن ارتفاعات خفيفة، ومؤقتة في إنزيمات الكبد. بعد عدة أيام من بدء تناول البرازيكوانتيل، قد تحدث حمى خفيفة وحكة وطفح جلدي (بقعي وشري) ويصاحب ذلك أحيانًا تفاقم فرط الحمضات، وربما يرجع ذلك إلى إطلاق البروتينات من الديدان الميتة وليس السمية المباشرة للدواء تزداد شدة وتواتر الآثار الجانبية مع الجرعة بحيث تحدث في ما يصل إلى 50٪ من المرضى الذين يتلقون 25 مجم / كجم ثلاث مرات يوميًا

في داء الكيسات المذنبة العصبي، قد تتفاقم التشوهات العصبية بسبب التفاعلات الالتهابية حول الطفيليات المحتضرة. النتائج الشائعة لدى المرضى الذين لا يتلقون الكورتيكوستيرويدات، والتي تظهر عادةً أثناء العلاج أو بعده بفترة وجيزة، هي الصداع، والتهاب السحايا، والغثيان، والتقيؤ، والتغيرات العقلية، والنوبات (غالبًا ما تكون مصحوبة بزيادة في عدد خلايا الدم البيضاء في السائل الدماغي الشوكي). قد تحدث أيضًا تفاعلات أكثر خطورة، بما في ذلك التهاب العنكبوتية، وفرط الحرارة، وارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة تُستخدم الكورتيكوستيرويدات عادةً مع البرازيكوانتيل في علاج داء الكيسات المذنبة العصبي لتقليل الاستجابة الالتهابية، ولكن هذا مثير للجدال ومعقد بسبب معرفة أن الكورتيكوستيرويدات تقلل من مستوى البرازيكوانتيل في البلازما بنسبة تصل إلى 50%. يُمنع استخدام البرازيكوانتيل في داء الكيسات المذنبة العيني لأن تدمير الطفيليات في العين قد يسبب ضررًا لا يمكن إصلاحه. يحذر بعض العاملين أيضًا من استخدام الدواء في داء الكيسات المذنبة العصبي الشوكي

يعتبر عقار برازيكوانتيل آمنًا وجيد التحمل لدى الأطفال. وتشير البيانات الحديثة إلى أنه يمكن تناول العقار بأمان أثناء الحمل. ولأن عقار برازيكوانتيل يسبب الدوخة والنعاس، فلا ينبغي للمرضى القيادة أثناء العلاج ويجب تحذيرهم بشأن الأنشطة التي تتطلب تنسيقًا بدنيًا معينًا أو يقظة

PYRANTEL PAMOATE

بيرانتيل باموات هو مضاد للديدان واسع الطيف وفعال للغاية لعلاج الديدان الدبوسية، والإسكارس، وداء تريكوسترونجيلوس أورينتاليس. وهو فعال بشكل معتدل ضد كلا النوعين من الديدان الخطافية. وهو غير فعال في علاج داء المشعرات أو داء الأسطوانيات. وقد أظهر عقار أوكسانتيل باموات، وهو نظير للبيرانتيل غير المتوفر في الولايات المتحدة، فعالية أفضل ضد داء المشعرات من أي عقار آخر منفرد ونشاط واعد عند استخدامه مع ألبيندازول أو إيفرمكتين لهذا الغرض. تُستخدم تركيبات بيرانتيل/أوكسانتيل باموات على نطاق واسع في الطب البيطري وقد تمت دراستها لبعض المؤشرات البشرية

علم الأدوية الأساسي

بيرانتيل باموات هو مشتق من رباعي هيدروبيريميدين. يتم امتصاصه بشكل ضعيف من الجهاز الهضمي وفعال بشكل رئيسي ضد الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء. تصل مستويات البلازما القصوى في غضون 1-3 ساعات. يتم استعادة أكثر من نصف الجرعة المأخوذة دون تغيير في البراز. بيرانتيل فعال ضد الأشكال الناضجة وغير الناضجة من الديدان الطفيلية الحساسة داخل الجهاز الهضمي ولكن ليس ضد المراحل المهاجرة في الأنسجة أو ضد البيض. الدواء هو عامل حجب عصبي عضلي يسبب إطلاق الأستيل كولين. وتثبيط الكولينستريز؛ وهذا يؤدي إلى شلل الديدان، يليه طردها.

الاستخدامات السريرية

الجرعة القياسية هي 11 ملغ (قاعدة) / كجم (الحد الأقصى، 1 غرام)، تُعطى عن طريق الفم مرة واحدة مع أو بدون طعام. بالنسبة لدودة الدبوس، تُكرر الجرعة بعد أسبوعين، ومعدلات الشفاء >95%. الدواء متاح في الولايات المتحدة بدون وصفة طبية لهذا المؤشر. بالنسبة لداء الصفر، تُعطي جرعة واحدة معدلات شفاء تتراوح بين 85-100%. يجب تكرار العلاج إذا تم العثور على بيض

بعد أسبوعين من العلاج. بالنسبة لعدوى دودة الخطاف، تكون الجرعة الواحدة فعالة ضد العدوى الخفيفة؛ بالنسبة للعدوى يلزم دورة مدتها 3 أيام لتحقيق معدلات شفاء 90%. يمكن تكرار دورة العلاج في *Necator americanus* الشديدة، وخاصة مع غضون أسبوعين. يبدو أن التركيبة الثلاثية من ألبيندازول وبيرانتييل باموات وأوكسانتيل باموات متفوقة على أنظمة دوائية ثنائية لعلاج عدوى دودة الخطاف.

الآثار الجانبية وموانع الاستعمال والتحذيرات

الآثار الجانبية لدواء بيرانتيل نادرة وخفيفة ومؤقتة. وقد تشمل الغثيان والقيء والإسهال وتقلصات البطن والدوار والنعاس والصداع، والأرق والطفح الجلدي والحمى والضعف. يجب استخدام دواء بيرانتيل بحذر في المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكبد حيث لوحظت ارتفاعات مؤقتة في مستويات إنزيم أمينوترانسفيراز. الخبرة في استخدام الدواء لدى النساء الحوامل والأطفال الذين تقل أعمارهم عن عامين محدودة.

THIABENDAZOLE

ثيابندازول هو بديل للإيفرمكتين أو ألبيندازول لعلاج داء الأسطوانيات وديدان اليرقات الجلدية المهاجرة.

علم الأدوية الأساسي

الثيابندازول هو مركب من مجموعة البنزيميدازول. ورغم أنه عامل مخلب يشكل مركبات مستقرة مع عدد من المعادن، بما في ذلك الحديد، فإنه لا يرتبط بالكالسيوم. ويتم امتصاص الثيابندازول بسرعة بعد تناوله. ومع الجرعة القياسية، تصل تركيزات الدواء في البلازما إلى ذروتها في غضون 1-2 ساعة؛ ويبلغ عمر النصف 12 ساعة. ويتم استقلاب الدواء بالكامل تقريبًا في الكبد إلى شكل هيدروكسي؛ ويتم إفراز 90% منه في البول في غضون 48 ساعة، إلى حد كبير في شكل مركب الجلوكورونيد أو السلفونات. ويمكن أيضًا امتصاص الثيابندازول من الجلد. وربما تكون آلية عمل الثيابندازول هي نفسها آلية عمل البنزيميدازولات الأخرى (تثبيط تخليق الأنابيب الدقيقة). وللدواء تأثيرات قاتلة للبيض ضد بعض الطفيليات.

الاستخدامات السريرية

الجرعة القياسية 25 مجم/كجم (بحد أقصى 15 جرام) مرتين يوميًا، يجب إعطاؤها بعد الوجبات. يجب مضغ الأقراص. بالنسبة لعدوى يستمر العلاج لمدة يومين. تبلغ معدلات الشفاء 93%. يمكن تكرار الدورة في غضون أسبوع واحد إذا لزم الأمر. في *Strongyloides*، المرضى الذين يعانون من متلازمة فرط العدوى، تستمر الجرعة القياسية مرتين يوميًا لمدة 5-7 أيام. بالنسبة لداء اليرقات الجلدية يمكن وضع كريم ثيابندازول موضعيًا، أو يمكن إعطاء الدواء عن طريق الفم لمدة يومين (على الرغم من أن ألبيندازول أقل سمية وبالتالي فهو مفضل). الآثار الجانبية وموانع الاستعمال والتحذيرات

يعتبر الثيابندازول أكثر سمية من غيره من البنزيميدازول وأكثر سمية من الإيفرمكتين، لذا فإن العوامل الأخرى مفضلة الآن لمعظم المؤشرات. تشمل الآثار الجانبية الشائعة الدوخة وفقدان الشهية والغثيان والقيء. المشاكل الأقل شيوعًا هي آلام شرسوفي وتشنجات البطن والإسهال والحكة والصداع والنعاس والأعراض العصبية والنفسية. تم الإبلاغ عن فشل كبدي لارجعة فيه ومتلازمة ستيفنز جونسون المميتة. الخبرة مع الثيابندازول محدودة في الأطفال الذين يقل وزنهم عن 15 كجم. لا ينبغي استخدام الدواء أثناء الحمل أو في وجود أمراض الكبد أو الكلى

تريكلابيندازول

كان عقار تريكلابيندازول بنزيميدازول هو العقار المفضل لعلاج داء الفاشيولا لسنوات عديدة، وقد وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء في عام 2019 لهذا الغرض للأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 6 سنوات أو أكثر. كما يعد عقار تريكلابيندازول علاجًا بديلاً لداء الطفيليات المعوية. يتم امتصاص الدواء جيدًا عن طريق الفم، ويبلغ عمر النصف حوالي 8 ساعات ويتم إفرازه بشكل أساسي في البراز. النظام الموصى به هو جرعتين 10 مجم / كجم مع الطعام بفواصل 12 ساعة. كانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي آلام البطن والتعرق QT. المفرط والدوار والغثيان والشرى والقيء والصداع. قد يطيل الدواء فترة وقد تم استخدام التريكلابندازول على نطاق واسع لعلاج الماشية، وظهور المقاومة في هذا السياق يهدد فعاليته في علاج الأمراض البشرية.

إن هذا العرض يوحى بشدة بمرض الكيس المائي (عدوى بكتيرية إكينوكوكوس حبيبية)، والتي تنتقل عن طريق البيض من براز الكلاب التي تلامس الماشية. ومن الأسباب الأخرى لتجمع سوائل الكبد الخراجات الأميبية والصدفية، ولكنها لا تكون كيسية المظهر عادةً أما بالنسبة لداء الكيسات، فإن وجود آفة كيسية نموذجية ونتائج مصل إيجابية يدعمان التشخيص، وعادة ما يتضمن العلاج ألبيندازول بالتزامن مع الجراحة الحذرة أو الشفط عن طريق الجلد. ومن بين الأساليب المستخدمة العلاج بالألبيندازول متبوعًا بالشفط لتأكيد التشخيص، وإذا تم تأكيده، يتم شفط الديدان المعدية.

REFERENCES

Bagheri H et al: التفاعلات الدوائية الضارة لمضادات الديدان. Ann Pharmacother 2004;38:383-384. [PubMed: 14749518]

بارداي وآخرون: فعالية الموكسيديكتين مقابل الإيفرمكتين ضد عدوى سترونجيلويدس ستيروكواليس: تجربة عشوائية خاضعة للرقابة لعدم الدونية.

Infect Dis 2017;65:276-283. [PubMed: 28369530]

DG et al: Human schistosomiasis. Lancet 2014;383:2253. [PubMed: 24698483]

ديراه آي وآخرون: الدوكسيسيكلين يؤدي إلى العقم وزيادة قتل ديدان أونكوسيركا فولفولوس الأثوية في منطقة تعاني من داء الفيلاريات الدقيقة المستمر بعد العلاج المتكرر بالإيفرمكتين: تجربة عشوائية مزدوجة التعمية خاضعة للتحكم الوهمي Clin Infect Dis 201561:517؛ [PubMed: 25948064]

ديل بروتو أوهايو: الإدارة السريرية لداء الكيسات المذنبة العصبية. مجلة الخبراء في علم الأعصاب 2014؛ 14: 389 [PubMed: 24552577]

e4093: فورست تي وآخرون: مظاهر وتشخيص وإدارة داء الديدان المثقوبة المنقولة بالغذاء. المجلة الطبية البريطانية 2012؛ 344 [PubMed: 22736467]

جارسيا إتش إتش وآخرون: فعالية العلاج المشترك باستخدام البرازيكوانتيل والألبيندازول في قتل الكيسات المذنبة في أنسجة المخ الأمراض المعدية السريرية 201662:1375؛ [PubMed: 26984901]

جارسيا إتش إتش وآخرون: فعالية العلاج المضاد للطفيليات المشترك باستخدام البرازيكوانتيل والألبيندازول لعلاج داء الكيسات المذنبة العصبية: تجربة عشوائية مزدوجة التعمية. لانسييت إنفيكت ديس 2014؛ 14: 687 [PubMed: 24999157]

هنريكز كاماتشو سي وآخرون: إيفرمكتين مقابل ألبيندازول أو ثيابندازول لعلاج عدوى سترونجيلويدس ستيكوراليس. قاعدة بيانات Syst Rev 2016:CD007745. كوكرين

جوردان بي إم وآخرون: عدوى الديدان الطفيلية المنقولة بالتربة. لانسييت 2018؛ 391: 252 [PubMed: 28882382]

King CL et al: 379:1801؛ 2018: مجلة نيو إنجلاند الطبية. تجربة علاج ثلاثي الأدوية لداء الفيلاريات اللمفاوية. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2018؛ 379: 30403937 [PubMed: 30403937]

لبفيك بي وآخرون: تقييم فعالية الميبيندازول كمضاد للديدان لدى أطفال المدارس في ستة بلدان حيث تنتشر الديدان المنتقلة عن طريق التربة بشكل وبائي. مجلة: 25299391 [25299391]: e3204. بلوس نيجل تروب ديس 201؛ 8

Mejia R, Nutman TB: Strongyloides الفحص والوقاية والعلاج لمتلازمة فرط العدوى والعدوى المنتشرة التي تسببها stercoralis. Curr Opin Infect Dis 201225:458؛ [PubMed: 22691685]

Metzger WG, Mordmüller B: هل يستحق هذا المرض الإهمال؟ Lancet Infect Dis 2014;14:353. [PubMed: 24332895]

Moser W et al: فعالية وأمان عقار أوكسانتيل باموات في الأطفال في سن المدرسة المصابين بدودة تريتشوريس تريتشوريس في جزيرة [PubMed: 26388169]. بيمبا، تزانيا: دراسة موازية عشوائية خاضعة للرقابة مع تحديد الجرعة. مجلة لانسييت للأمراض المعدية 2016؛ 16:53

Moser W et al: فعالية وتحمل العلاج الدوائي الثلاثي بالألبيندازول وبيراننتيل باموات وأوكسانتيل باموات مقارنة بالألبيندازول [PubMed: 29673735]. Lancet Infect Dis 2018;18:729. [PubMed: 29673735]. وأوكسانتيل باموات ضد عدوى الديدان الخطافية لدى الأطفال في سن المدرسة في لاوس: تجربة عشوائية أحادية التعمية

Moser W et al: فعالية الأدوية الموصى بها ضد الديدان الطفيلية المنقولة بالترية: مراجعة منهجية وتحليل شبكي [PubMed: 28947636]. BMJ 2017؛ 358: j4307. [PubMed: 28947636]

Nash TE, Garcia HH: تشخيص وعلاج داء الكيسات المذنبة العصبية [PubMed: 21912406]. Nat Rev Neurol 2011;7:584. [PubMed: 21912406]

Olveda RM et al: فعالية وسلامة البرازيكونتيل لعلاج داء البلهارسيا البشري أثناء الحمل: تجربة عشوائية مزدوجة التعمية [PubMed: 26511959]. Lancet Infect Dis 2016;16:199. [PubMed: 26511959]. وخاضعة للتحكم بالدواء الوهمي من المرحلة الثانية

Opoku NO et al: جرعة واحدة من الموكسيدكتين مقابل الإيفرمكتين لعلاج عدوى دودة الذنب الملتوية في غانا وليبيريا وجمهورية الكونغو الديمقراطية: تجربة عشوائية وخاضعة للرقابة ومزدوجة التعمية من المرحلة الثالثة. لانسييت 2018؛ 392: 1207 [PubMed: 29361335]. [PubMed: 29361335]

Palmeirim MS et al: فعالية وأمان تناول الإيفرمكتين مع الألبيندازول معًا لعلاج الديدان الطفيلية المنقولة بالترية: مراجعة [PubMed: 29702653]. PLoS Negl Trop Dis 2018;12:e0006458. [PubMed: 29702653]. منهجية وتحليل تلوي وتحليل بيانات المرضى الأفراد

Pawluk SA et al: مراجعة للتفاعلات الدوائية الحركية الدوائية مع الأدوية المضادة للديدان ألبيندازول وميبيندازول [PubMed: 25691367]. Clin Pharmacokinet 2015;54:371. [PubMed: 25691367]

انخفاض فعالية جرعة واحدة من عقار ألبيندازول وميبيندازول ضد دودة الخطاف وتأثيرها على Soukhathammavong PA et al: الإصابة بالديدان الطفيلية المصاحبة في جمهورية لاو الديمقراطية الشعبية. PLoS Negl Trop Dis 20126؛:e1417. [PubMed: 22235353]

سبيتش بي وآخرون: فعالية وأمان ألبيندازول بالإضافة إلى إيفرمكتين، وألبيندازول بالإضافة إلى ميبيندازول، وألبيندازول بالإضافة إلى أوكسانتيل باموات، الميبيندازول وحده ضد دودة تريتشوريس تريتشورا والعدوى المصاحبة بالديدان الطفيلية المنقولة بالترية: دراسة عشوائية محكمة [PubMed: 25589326]. من أربعة أجزاء. لانسييت إنفيكت ديس 2015؛ 15: 277

Speich B et al: Oxantel pamoatealbendazole for Trichuris trichiura infection. مجلة نيو إنجلاند الطبية. 2014370:610؛. [PubMed: 24521107]

Steinmann P et al: فعالية جرعة واحدة وثلاث جرعات من ألبيندازول وميبيندازول ضد الديدان الطفيلية المنقولة بالترية وأنواع الدودة الشريطية: تجربة عشوائية محكمة. PLoS One 20116؛:e25003. [PubMed: 21980373]

Tamarozzi F et al: قبول تصنيف الموجات فوق الصوتية الموحد، واستخدام الألبيندازول، والمتابعة طويلة الأمد في الإدارة الكيسية: مراجعة منهجية. Curr Opin Infect Dis 201427:425؛. [PubMed: 25101556]

White AC et al: تشخيص وعلاج داء الكيسات العصبية: إرشادات الممارسة السريرية لعام 2017 الصادرة عن جمعية الأمراض (ASTMH) والجمعية الأمريكية للطب الاستوائي والنظافة (IDSA) المعدية الأمريكية. Am J Trop Med Hyg 2018945 :98 ؛. [PubMed: 29644966]

Zwang J, Olliaro PL: الفعالية السريرية وتحمل البرازيكوانتيل لعلاج داء البلهارسيا المعوي والبولي: تحليل تلوي للتجارب السريرية المقارنة وغير المقارنة. PLoS Negl Trop Dis 20148؛:e3286. [PubMed: 25412105]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 54: العلاج الكيميائي للسرطان

ادوارد تشو

CASE STUDY

دراسة الحالة

رجل يبلغ من العمر 55 عامًا يعاني من زيادة التعب وفقدان الوزن بمقدار 15 رطلاً وفقير الدم صغير الخلايا. يحدد تنظير القولون يخضع لاستئصال (CRC) وجود كتلة في القولون الصاعد، وتكشف عينات الخزعة عن سرطان القولون والمستقيم جيد التمايز جراحي وتبين أنه مصاب بسرطان القولون والمستقيم عالي الخطورة في المرحلة الثالثة مع وجود خمس عقد ليمفاوية إيجابية. بعد الجراحة، يشعر بأنه بخير تمامًا ولا يعاني من أي أعراض. ومن الجدير بالذكر أنه لا يعاني من أمراض أخرى. ما هو تشخيص هذا المريض بشكل عام؟ بناءً على تشخيصه، ما هي الفوائد المحتملة للعلاج الكيميائي المساعد؟ كم من الوقت يجب أن يتلقى العلاج كعلاج مساعد. بعد (FOLFOX) وليوكوفورين وأوكساليلاتين (5FU) الكيميائي المساعد؟ يتلقى المريض مزيجًا من 5 فلورويوراسيل أسبوع واحد من تلقي الدورة الأولى من العلاج، يعاني من سمية كبيرة في شكل تثبيط نخاع العظم والإسهال وتغير الحالة العقلية ما هو التفسير الأكثر ترجيحًا لهذه السمية المتزايدة؟ هل هناك أي دور للاختبارات الجينية لتحديد سبب السمية المتزايدة؟

في عام 2023، سيتم تشخيص ما يقرب من 19 مليون حالة إصابة جديدة بالسرطان في الولايات المتحدة، ومن المتوقع أن يموت ما يقرب من 609000 شخص بسبب هذا المرض. السرطان هو ثاني أكثر أسباب الوفاة شيوعًا في الولايات المتحدة، حيث يمثل 1 من كل 4 وفيات. إنه مرض يتميز بخلل في آليات التحكم الطبيعية التي تحكم بقاء الخلايا وانتشارها وتميزها. عادة ما تعبر الخلايا التي خضعت للتحويل الورمي عن مستضدات سطح الخلية التي قد تكون من النوع الجيني الطبيعي، وقد تظهر علامات أخرى على عدم النضج الواضح. قد تظهر تشوهات كروموسومية نوعية أو كمية، بما في ذلك عمليات النقل المختلفة والاندماج وظهور تسلسلات جينية مكبرة. من المعروف جيدًا أن مجموعة فرعية صغيرة من الخلايا، يشار إليها بالخلايا الجذعية للورم، تقيم داخل كتلة الورم تحتفظ هذه الخلايا بالقدرة على الخضوع لدورات متكررة من الانتشار وكذلك الهجرة إلى مواقع بعيدة في الجسم لاستعمار أعضاء مختلفة في العملية التي تسمى النقائل. تتمتع هذه الخلايا الجذعية السرطانية بالقدرة على الاستنساخ (تكوين المستعمرات)، وهي تتميز بتشوهات كروموسومية تعكس عدم استقرارها الجيني، مما يؤدي إلى الانتقاء التدريجي للنسخ الفرعية التي يمكنها البقاء على قيد الحياة بسهولة أكبر في البيئة متعددة الخلايا للمضيف. يوفر هذا عدم الاستقرار الجيني للخلايا السرطانية القدرة على مقاومة العلاج الإشعاعي والعلاجات الجهازية، بما في ذلك العلاج الكيميائي السام للخلايا، والعلاج المستهدف، والعلاج المناعي. تؤدي العمليات الغازية والخبثية بالإضافة إلى سلسلة من التشوهات الأيضية المرتبطة بالسرطان إلى ظهور أعراض مرتبطة بالورم ووفاة المريض في النهاية ما لم يكن من الممكن استئصال الورم بالعلاج

الاختصارات

جمعية الصيادلة الأمريكية والرابطة الوطنية لسلاسل صيدليات الأدوية: إدارة الدواء في ممارسة الصيدلة، العناصر الأساسية، المجلد

2، 2008.

24188229]

	ABVD	Doxorubicin (Adriamycin, hydroxydaunorubicin), bleomycin, vinblastine, dacarbazine	
	ALL	Acute lymphoblastic leukemia	
	AML	Acute myelogenous leukemia	
	BCMA	B-cell maturation agent	
	BCNU	Carmustine	
	CAPOX	Capecitabine, oxaliplatin	

أديجاري أديبوي: كتاب ريمينجتون "علم وممارسة الصيدلة"، الطبعة الثالثة والعشرون، دار النشر الصيدلانية، 2020

Liu YR et al: علاج انقطاع الطمث: تحليل تلوي للفعالية والسلامة. *Hypericum perforatum L.* مستحضرات. Climacteric 2014;17:325-331. [PubMed: 24711111]

CCNU	Lomustine
CLL	Chronic lymphocytic leukemia
CHOP	Cyclophosphamide, doxorubicin (Adriamycin, hydroxydaunorubicin), vincristine (Oncovin), prednisone
CMF	Cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil
CML	Chronic myelogenous leukemia
COP	Cyclophosphamide, vincristine (Oncovin), prednisone
CRC	Colorectal cancer
FAC	5-Fluorouracil, doxorubicin (Adriamycin, hydroxydaunorubicin), cyclophosphamide
FEC	5-Fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide
5-FU	5-Fluorouracil
FOLFIRI	5-Fluorouracil, leucovorin, irinotecan
FOLFOX	5-Fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin
MP	Melphalan, prednisone
6-MP	6-Mercaptopurine
MOPP	Mechlorethamine, vincristine (Oncovin), procarbazine, prednisone
MTX	Methotrexate
NSCLC	Non-small cell lung cancer
PCV	Procarbazine, lomustine, vincristine
PEB	Cisplatin (platinum), etoposide, bleomycin

6-TG	6-Thioguanine
SCLC	Small cell lung cancer
VAD	Vincristine, doxorubicin (Adriamycin, hydroxydaunorubicin), dexamethasone
VEGF	Vascular endothelial growth factor

CAUSES OF CANCER

إن معدل الإصابة بأنواع معينة من السرطان، وتوزيعها الجغرافي، وسلوكها، يرتبط بعوامل متعددة، بما في ذلك الجنس، والعمر والعرق، والاستعداد الوراثي، والتعرض للمواد المسرطنة البيئية. ومن بين هذه العوامل، ربما يكون التعرض البيئي هو الأكثر أهمية، على الرغم من أنه من الواضح أن التفاعل بين التغيرات الجينية والبيئة يلعب دورًا حاسمًا في تطور السرطان. وقد ثبت أن التعرض للإشعاع، المؤيّن يشكل عامل خطر كبير للعديد من أنواع السرطان، بما في ذلك سرطان الدم الحاد، وسرطان الغدة الدرقية، وسرطان الثدي وسرطان الرئة، وساركوما الأنسجة الرخوة، وسرطان الخلايا القاعدية وسرطان الخلايا الحرشفية في الجلد. وقد ارتبطت المواد الكيميائية المسرطنة (خاصة تلك الموجودة في دخان التبغ) وكذلك الأصباغ الآزوية، والأفلاتوكسين، والأسبستوس، والبنزين والرادون، بمجموعة واسعة من سرطانات الإنسان، بما في ذلك سرطان الرئة وسرطان المثانة.

وقد ثبت تورط العديد من الفيروسات في مسببات أنواع مختلفة من السرطانات البشرية. على سبيل المثال، يؤدي العدوى المزمنة إلى الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية؛ ويرتبط فيروس نقص المناعة البشرية بأنواع C وفيروس التهاب الكبد B بفيروس التهاب الكبد أخرى من الأورام اللمفاوية مثل هودجكين وغير هودجكين فضلاً عن العديد من الأورام الصلبة الأخرى، بما في ذلك سرطان الشرج؛ ويرتبط فيروس الورم الحليمي البشري بسرطان عنق الرحم وسرطان الشرج والقضيب وسرطان الرأس والرقبة في البلعوم الأنفي؛ ويرتبط بسرطان البلعوم الأنفي وسرطان بوركيت، (HHV4) المعروف أيضًا باسم فيروس الهربس البشري 4، (EBV) فيروس إبشتاين بار وسرطان هودجكين؛ ويسبب فيروس ميركل المتعدد الخلايا سرطان خلايا ميركل، وهو شكل نادر ولكنه عدواني من سرطان الجلد ويعتمد تطور السرطانات الناجمة عن الفيروسات على عوامل إضافية تتعلق بالمضيف والبيئة تعمل على تعديل عملية التحول. من المعروف أن الجينات الخلوية متماثلة مع الجينات المتحولة للفيروسات الرجعية، وهي عائلة من فيروسات الحمض النووي الريبوزي وتحفز التحول المسرطن. يشار إلى هذه الجينات الخلوية الثديية باسم الجينات المسرطنة، وهي تشفر عوامل نمو محددة ومستقبلاتها المقابلة. قد تتضخم هذه الجينات مع زيادة عدد نسخ الجينات أو قد تتحور، وكلا الأمرين قد يؤدي إلى الإفراط في التعبير سلسلة من الجينات المؤيدة للبقاء التي تعزز بقاء الخلايا السرطانية عن طريق Bcl2 التكويني في الخلايا الخبيثة. تمثل عائلة جينات تثبيط موت الخلايا المبرمج بشكل مباشر، وهو مسار رئيسي للموت الخلوي المبرمج.

تمنع جينات قمع الأورام تطور السرطان، ولكن عند حذفها أو تحورها، فإن منتجاتها البروتينية إما أن تكون غائبة أو غير فعالة، مما أفضل جين قمع للأورام تم تحديده حتى الآن، ويلعب البروتين البري p53 يؤدي بعد ذلك إلى ظهور النمط الظاهري للورم. يعد جين يتحور في ما يصل إلى 50٪ من p53 الطبيعي المشفر بواسطة هذا الجين دورًا حاسمًا في قمع التحول الخبيث. وتجدر الإشارة إلى أن جميع الأورام الصلبة البشرية، بما في ذلك الكبد والثدي والقولون والرئة وعنق الرحم والمثانة والبروستات والجلد.

CANCER TREATMENT MODALITIES

في ظل أساليب العلاج الحالية، عندما يظل الورم موضعيًا في وقت التشخيص، يتم شفاء حوالي ثلث المرضى باستراتيجيات العلاج الموضعي، مثل الجراحة أو العلاج الإشعاعي. ومع ذلك، في الحالات المتبقية، فإن النفاذ الدقيقة المبكرة هي سمة مميزة، مما يشير إلى أن النهج النظامي مع العلاج الكيميائي مطلوب لإدارة السرطان بشكل فعال. في المرضى الذين يعانون من مرض متقدم موضعيًا غالبًا ما يتم الجمع بين العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي للسماح بإجراء استئصال جراحي لاحق، وقد أدى هذا النهج المشترك إلى تحسين النتائج السريرية. في الوقت الحاضر، يمكن شفاء حوالي 50٪ من المرضى الذين تم تشخيصهم في البداية بالسرطان. في المقابل، العلاج الكيميائي وحده قادر على شفاء أقل من 10٪ من جميع مرضى السرطان عندما يتم تشخيص الورم في مرحلة متقدمة.

يستخدم العلاج الكيميائي حاليًا في ثلاثة إعدادات سريرية رئيسية: (1) العلاج التحريضي الأولي للأمراض المتقدمة أو السرطانات التي لا توجد لها طرق علاج فعالة أخرى، (2) العلاج المساعد للمرضى الذين يعانون من مرض موضعي، والذين تكون أشكال العلاج المحلية مثل الجراحة أو الإشعاع، أو كليهما، غير كافية في حد ذاتها، و(3) العلاج المساعد للطرق المحلية للعلاج، بما في ذلك الجراحة، أو العلاج الإشعاعي، أو كليهما.

يشير العلاج الكيميائي الأولي إلى العلاج الكيميائي الذي يتم إعطاؤه كعلاج أساسي للمرضى الذين يعانون من سرطان متقدم لا يوجد له علاج بديل. كان هذا هو النهج الرئيسي في علاج المرضى المصابين بأمراض نقيية. في معظم الحالات، تكون أهداف العلاج هي تخفيف الأعراض المرتبطة بالورم، وتحسين جودة الحياة بشكل عام، وإطالة وقت تطور الورم. أظهرت الدراسات التي أجريت على مجموعة واسعة من الأورام الصلبة أن العلاج الكيميائي في المرضى الذين يعانون من مرض متقدم يمنح فائدة البقاء على قيد الحياة عند مقارنته بالرعاية الداعمة، مما يوفر أساسًا منطقيًا للبدء المبكر في العلاج الدوائي. ومع ذلك، فإن العلاج الكيميائي للسرطان يكون علاجيًا في مجموعة فرعية صغيرة فقط من المرضى الذين يعانون من مرض متقدم. في البالغين، تشمل هذه السرطانات القابلة للشفاء سرطان الغدد الليمفاوية هودجكين وغير هودجكين، وسرطان الدم النقوي الحاد، وسرطان الخلايا الجرثومية، وسرطان المشيمة، في حين تشمل سرطانات الطفولة القابلة للشفاء سرطان الدم الليمفاوي الحاد، ورم بوركيت، وورم ويلمز، وساركوما العضلات الجينية.

يشير مصطلح العلاج الكيميائي المساعد إلى استخدام العلاج الكيميائي في المرضى الذين يعانون من سرطان موضعي توجد له علاجات موضعية بديلة، مثل الجراحة، ولكن ثبت أنها أقل فعالية من العلاج الكامل. في الوقت الحاضر، يتم إعطاء العلاج الكيميائي المساعد في أغلب الأحيان في علاج سرطان الشرج وسرطان المثانة وسرطان الثدي وسرطان المعدة والمريء وسرطان الحنجرة وسرطان الرئة ذو الورم اللحمي العظمي وسرطان المستقيم المتقدم محليًا. بالنسبة لأمراض مثل سرطان (NSCLC) الخلايا غير الصغيرة المتقدم محليًا

الشرح وسرطان المعدة والمريء وسرطان الحنجرة وسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة وسرطان المستقيم، يتم الحصول على الفائدة السريرية المثلى عند إعطاء العلاج الكيميائي مع العلاج الإشعاعي إما في وقت واحد أو بالتتابع. الهدف من نهج العلاج الكيميائي المساعد هو تقليل حجم الورم الأولي بحيث يمكن استئصاله جراحياً بسهولة وفعالية أكبر. بالإضافة إلى ذلك، في حالة سرطان المستقيم وسرطان الحنجرة، قد يؤدي إعطاء العلاج المركب قبل الجراحة إلى الحفاظ على الأعضاء الطبيعية الحيوية، مثل المستقيم أو الحنجرة. وبشكل عام، يتم إعطاء العلاج الكيميائي الإضافي لفترة زمنية محددة، عادة في حدود 3-4 أشهر، بعد إجراء الجراحة.

يعد العلاج الكيميائي لسرطان أحد أهم الأدوار التي يلعبها كعلاج مساعد لوسائل العلاج المحلية مثل الجراحة، وقد أطلق على هذا العلاج اسم العلاج الكيميائي المساعد. وفي هذا السياق، يتم إعطاء العلاج الكيميائي بعد الاستئصال الجراحي، والهدف من العلاج الكيميائي هو تقليل حدوث الانتكاس الموضعي والجهازي وتحسين معدل البقاء الإجمالي للمرضى. بشكل عام، قد يكون لأنظمة العلاج الكيميائي ذات النشاط السريري ضد المرض المتقدم إمكانات علاجية بعد الاستئصال الجراحي للورم الأولي، بشرط إعطاء الجرعة (OS) والبقاء الإجمالي (DFS) والجدول الزمني المناسبين. يعد العلاج الكيميائي المساعد فعالاً في إطالة كل من البقاء الخالي من المرض لدى مرضى سرطان الثدي وسرطان القولون وسرطان المعدة وسرطان الرئة غير صغير الخلايا وورم ويلمز والورم النجمي اللاهوائي والساركوما العظمية. يستفيد المرضى المصابون بالورم الميلانيني الخبيث الأولي المعرضون لخطر كبير من تكرار الإصابة محلياً أو جهازياً من العلاج المساعد باستخدام مثبطات نقطة التفطيش المناعية نيفولوماب أو بيمبروليزوماب. أخيراً، تعد العوامل المضادة للهرمونات تاموكسيفين وأناستروزول وليتروزول فعالة في العلاج المساعد للنساء بعد انقطاع الطمث المصابات بسرطان الثدي في مرحلة مبكرة حيث تعبر أورام الثدي عن مستقبلات هرمون الاستروجين (انظر الفصل 40 لمزيد من التفاصيل). ومع ذلك، نظرًا لأن هذه العوامل تعمل على تثبيط الخلايا وليس قتل الخلايا، فيجب إعطاؤها لفترة طويلة من الزمن، مع التوصية القياسية بمدة 5 سنوات.

ROLE OF CELL CYCLE KINETICS & ANTICANCER EFFECT

كنموذج تجريبي (الشكل 1-54). ومع L1210 لقد تم تطوير مبادئ حركية دورة الخلية في البداية باستخدام ابيضاض الدم الفأري ذلك، فإن العلاج الدوائي للسرطانات البشرية يتطلب فهمًا واضحًا للاختلافات بين خصائص ابيضاض الدم القوارض هذا وسرطانات L1210 البشر، فضلاً عن فهم الاختلافات في معدلات نمو الأنسجة المستهدفة الطبيعية بين الفئران والبشر. على سبيل المثال، يعد ابيضاض دم سريع النمو مع نسبة عالية من الخلايا التي تصنع الحمض النووي، كما تم قياسه من خلال امتصاص الثيميدين المشبع لديه نسبة نمو تقترب من 100٪ (أي أن جميع خلاياه تتقدم بنشاط خلال L1210 بالتريتيوم (مؤشر الوسم). ولأن ابيضاض الدم الفأري بأن التأثيرات السامة للأدوية المضادة للسرطان L1210 دورة الخلية)، فإن دورة حياته متسقة ويمكن التنبؤ بها. يتنبأ نموذج تتبع حركية قتل الخلايا اللوغاريتمية. وعلى هذا النحو، من المتوقع أن يقتل عامل معين نسبة ثابتة من الخلايا بدلاً من عدد ثابت.

الشكل 1-54

فرضية قتل الخلايا السرطانية: العلاقة بين عدد الخلايا السرطانية ووقت التشخيص والأعراض والعلاج والبقاء على قيد الحياة. يتم عرض ثلاثة طرق بديلة للعلاج بالعقاقير للمقارنة مع مسار نمو الورم عندما لا يتم إعطاء أي علاج (خط متقطع). في البروتوكول الموضح في الأعلى، يتم إعطاء العلاج (المشار إليه بواسطة الأسهم) بشكل غير متكرر، وتتجلى النتيجة في إطالة البقاء على قيد الحياة ولكن مع تكرار الأعراض بين دورات العلاج والوفاة النهائية للمريض. يتم البدء في علاج العلاج الكيميائي المركب الموضح في القسم الأوسط في وقت مبكر، ويتم إعطاء دورات متعددة على فترات متسقة. يتجاوز قتل الخلايا السرطانية إعادة النمو، ولا تتطور مقاومة الأدوية، وتنتج "الشفاء". في هذا المثال، استمر العلاج حتى لم يعد هناك دليل سريري على السرطان. وقد ثبت أن هذا النهج فعال في علاج سرطان الدم الحاد لدى الأطفال، وسرطان الخصية، وسرطان الغدد الليمفاوية هودجكين. في مخطط العلاج الموضح بالقرب من أسفل الرسم البياني، تم استخدام الجراحة المبكرة لإزالة الورم الأولي وتم إعطاء العلاج الكيميائي المساعد المكثف لفترة كافية للقضاء على خلايا الورم المتبقية التي تشكل النقائل الدقيقة الخفية.

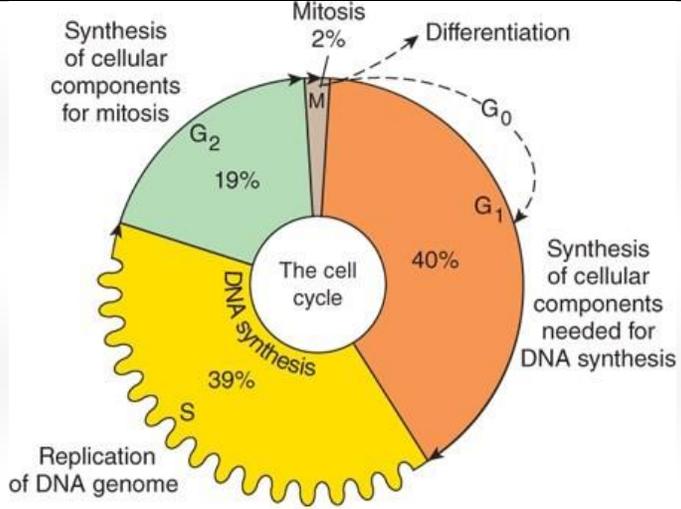
إذا أدت جرعة معينة من عقار فردي إلى قتل 3 لوغاريمات لخلايا السرطان وخفض العبء الورمي من 1010 إلى 107 خلايا، فإن نفس الجرعة المستخدمة مع عبء الورم البالغ 105 خلايا تقلل كتلة الورم إلى 102 خلية. وبالتالي فإن قتل الخلايا يتناسب، بغض النظر عن عبء الورم. تم تأسيس القاعدة الأساسية للعلاج الكيميائي - العلاقة العكسية الثابتة بين عدد الخلايا وقابلية الشفاء الفأري، وهذه العلاقة تنطبق بوضوح على الأورام الخبيثة الدموية سريعة النمو، مثل سرطان L1210 باستخدام نموذج سرطان الدم الحاد والليمفوما.

وعلى الرغم من أن نمو سرطان الدم لدى الفئران يحاكي حركية الخلايا الأسيية، فإن النمذجة الرياضية تشير إلى أن الغالبية العظمى من الأورام الصلبة لدى البشر لا تنمو بهذه الطريقة الأسيية. بل إن البيانات التجريبية في الأورام الصلبة لدى البشر تدعم نموذج غومبيرتز لنمو الورم وتراجعها. والتميز الحاسم بين النمو الغومبيرتزي والنمو الأسي هو أن نسبة نمو الورم ليست ثابتة مع حركية غومبيرتزية بل إنها تتناقص بشكل أسي مع الوقت (يتوافق النمو الأسي مع تأخر النمو الأسي، بسبب قيود إمدادات الدم وعوامل أخرى). وتبلغ نسبة النمو ذروتها عندما يبلغ حجم الورم ثلث حجمه الأقصى تقريباً. ووفقاً لنموذج غومبيرتز، عندما يتم علاج مريض مصاب بسرطان متقدم، تكون كتلة الورم أكبر، وتكون نسبة نموه منخفضة، وبالتالي تكون نسبة الخلايا المقتولة صغيرة. ومن السمات المهمة للنمو الغومبيرتزي أن الاستجابة للعلاج الكيميائي في الأورام الحساسة للأدوية تعتمد إلى حد كبير على مكان الورم في منحنى نموه الخاص.

تفسر المعلومات المتعلقة بحركية الخلايا السرطانية ومجموعاتها جزئياً الفعالية المحدودة لمعظم الأدوية المضادة للسرطان المتاحة ويرد ملخص تخطيطي لحركية دورة الخلية في الشكل 2-54. وهذه المعلومات ذات صلة بطريقة العمل والمؤشرات وجدول الأدوية ويلخص الجدول 1-54 العوامل التي تندرج ضمن هاتين (CCNS) والأدوية غير الخاصة بدورة الخلية (CCS) الخاصة بدورة الخلية الفتئين الرئيسيتين.

الشكل 2-54

دورة الخلية والسرطان. تمثل النسب المئوية المعطاة النسبة المئوية التقريبية للوقت الذي تقضيه كل من الخلايا الطبيعية والخلايا بشكل ملحوظ. تمارس العديد من الأدوية المضادة للسرطان الفعالة G1 السرطانية في كل مرحلة. ومع ذلك، يمكن أن تختلف مدة (انظر الجدول 1-54). يمكن لمجموعة ثانية (CCS) تأثيرها على الخلايا التي تمر عبر دورة الخلية وتسمى أدوية دورة الخلية المحددة GO. أن تقتل الخلايا السرطانية سواء كانت في دورة أو ساكنة في حجرة (CCNS) من العوامل تسمى أدوية دورة الخلية غير المحددة والخلايا الدورية (على الرغم من أن الخلايا الدورية أكثر حساسية) GO أن تقتل كل من خلايا CCNS يمكن لأدوية



Source: Todd W. Vanderah:
 Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
 Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

الجدول 1-54

.تأثيرات دورة الخلية لبعض الفئات الرئيسية من الأدوية المضادة للسرطان

Cell Cycle–Specific (CCS) Agents

Cell Cycle–Nonspecific (CCNS) Agents

Antimetabolites (S phase)	Alkylating agents
Capecitabine	Altretamine
Cladribine	Bendamustine
Clofarabine	Busulfan
Cytarabine (ara-C)	Carmustine
Fludarabine	Chlorambucil
5-Fluorouracil (5-FU)	Cyclophosphamide
Gemcitabine	Dacarbazine
6-Mercaptopurine (6-MP)	Lomustine
Methotrexate (MTX)	Lurbinectedin
Nelarabine	Mechlorethamine
Pralatrexate	Melphalan
TAS-102	Temozolomide
6-Thioguanine (6-TG)	Thiotepa
Topoisomerase II inhibitor (G1–S phase)	Trabectedin
Etoposide	Antitumor antibiotics
Topoisomerase I inhibitors (Camptothecins, G2-M)	Dactinomycin
Deruxtecan (DXd)	Mitomycin
Govitecan (SN-38)	Platinum analogs
Irinotecan (CPT-11)	Carboplatin
Topotecan	Cisplatin
Taxanes (M phase)	Oxaliplatin
Albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel)	Anthracyclines
Cabazitaxel	Daunorubicin
Docetaxel	Doxorubicin
Paclitaxel	Epirubicin
Vinca alkaloids (M phase)	Idarubicin
Vinblastine	Mitoxantrone
Vincristine	
Vinorelbine	
Antimicrotubule inhibitor (M phase)	
Ixabepilone	
Eribulin	
Antitumor antibiotics (G2-M phase)	
Bleomycin	

The Role of Combination Chemotherapy

باستثناءات نادرة (مثل سرطان المشيمة وسرطان الغدد الليمفاوية بوركيت)، لا تستطيع الأدوية الفردية علاج السرطانات عندما تكون في مرحلة متقدمة. وفي الستينيات وأوائل السبعينيات، تم تطوير أنظمة علاجية مركبة تعتمد على التأثيرات الكيميائية الحيوية المعروفة للأدوية المضادة للسرطان المتاحة بدلاً من فعاليتها السريعة. ومع ذلك، كانت مثل هذه الأنظمة غير فعالة إلى حد كبير. بدأ عصر العلاج الكيميائي المركب الفعال عندما أصبح عدد من الأدوية النشطة من فئات مختلفة متاحًا للاستخدام في تركيبة في علاج سرطان الدم الحاد والأورام الليمفاوية. بعد هذا النجاح الأولي مع الأورام الخبيثة في الدم، تم توسيع العلاج الكيميائي المركب لعلاج الأورام الصلبة.

إن استخدام العلاج الكيميائي المركب مهم لعدة أسباب. أولاً، إنه يوفر أقصى قدر من قتل الخلايا ضمن نطاق السمية التي يتحملها الجسم لكل عقار طالما لم يتم المساس بالجرعة. ثانياً، إنه يوفر نطاقاً أوسع من التفاعل بين الأدوية وخلايا الورم ذات التشوهات الجينية المختلفة في مجموعة أورام غير متجانسة. وأخيراً، قد يمنع أو يبطئ التطور اللاحق لمقاومة الخلايا للأدوية. ومن الجدير بالذكر أن نفس هذه المفاهيم تنطبق على علاج الالتهابات المزمنة، مثل فيروس نقص المناعة البشرية والسل.

وقد استرشدت مبادئ معينة باختيار الأدوية في تركيبات الأدوية الأكثر فعالية، كما أنها توفر نموذجًا لتطوير برامج علاجية دوائية جديدة.

1. الفعالية: ينبغي اختيار الأدوية المعروفة بقدرتها على تحقيق قدر معين من الفعالية السريعة عند استخدامها بمفردها ضد ورم معين لاستخدامها معاً. وعند توفرها، تُفضّل الأدوية التي تنتج شفاءً كاملاً لدى جزء معين من المرضى على تلك التي تنتج استجابات جزئية فقط.
2. السمية: عندما تتوفر عدة أدوية من فئة معينة وتكون فعالة بنفس القدر، فيجب اختيار الدواء على أساس السمية التي لا تتداخل مع سمية الأدوية الأخرى في التركيبة. وعلى الرغم من أن هذا الاختيار يؤدي إلى مجموعة أوسع من الآثار الضارة، إلا أنه يقلل من خطر التأثير المميت الناجم عن الإصابات المتعددة لنفس الجهاز العضوي بسبب أدوية مختلفة ويسمح بتعظيم شدة الجرعة.
3. الجدول الزمني الأمثل: يجب استخدام الأدوية بالجرعة والجدول الزمني الأمثلين، ويجب إعطاء تركيبات الأدوية على فترات منتظمة. ولأن الفواصل الزمنية الطويلة بين الدورات تؤثر سلباً على شدة الجرعة، فيجب أن تكون الفترة الخالية من العلاج بين الدورات هي أقصر وقت ضروري لاستعادة الأنسجة المستهدفة الطبيعية الأكثر حساسية، والتي عادة ما تكون نخاع العظام.
4. آلية التفاعل: يجب أن يكون هناك فهم واضح للآليات الكيميائية الحيوية والجزيئية و/أو الحركية الدوائية للتفاعل بين الأدوية الفردية في تركيبة معينة، للسماح بأقصى تأثير مضاد للأورام. قد يؤدي حذف دواء من تركيبة إلى زيادة نمو استنساخ الورم الحساس لهذا الدواء وحده والمقاوم للأدوية الأخرى في التركيبة.

5. تجنب التغييرات التعسفية في الجرعة: إن التخفيض التعسفي في جرعة دواء فعال من أجل إضافة أدوية أخرى أقل فعالية قد يقلل من جرعة العامل الأكثر فعالية إلى ما دون عتبة الفعالية ويدمر قدرة التركيبة على علاج المرض في مريض معين.

Dose Intensity

إن شدة الجرعة هي أحد العوامل الرئيسية التي تحد من قدرة العلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي على تحقيق الشفاء. وكما هو موضح في الفصل الثاني، فإن منحى الاستجابة للجرعة في الأنظمة البيولوجية يكون عادة على شكل سيجما، مع وجود عتبة، ومرحلة خطية ومرحلة هضبة. أما في العلاج الكيميائي، فإن الانتقائية العلاجية تعتمد على الفرق بين منحنى الاستجابة للجرعة للأنسجة الطبيعية والأنسجة الورمية. وفي نماذج الحيوانات التجريبية، يكون منحى الاستجابة للجرعة عادة شديد الانحدار في المرحلة الخطية، ويؤدي خفض الجرعة عندما يكون الورم في المرحلة الخطية من منحى الاستجابة للجرعة دائمًا تقريبًا إلى فقدان القدرة على علاج الورم بشكل فعال قبل ملاحظة انخفاض في النشاط المضاد للورم. وعلى الرغم من أنه قد يستمر ملاحظة حالات التحسن التام مع خفض الجرعة إلى ما يصل إلى 20% من الجرعة المثلى، إلا أن الخلايا السرطانية المتبقية قد لا يتم القضاء عليها تمامًا، مما يسمح بانتكاس محتمل. غالبًا ما يكون من المغري بالنسبة للأطباء منع التسمم الحاد ببساطة عن طريق تقليل الجرعة أو زيادة الفاصل الزمني بين كل دورة علاج (أو كليهما). ومع ذلك، فإن مثل هذه التعديلات التجريبية في الجرعة تمثل سببًا رئيسيًا لفشل العلاج، وخاصة في المرضى الذين يعانون من أورام حساسة للأدوية.

،وقد تم توثيق علاقة إيجابية بين شدة الجرعة والفعالية السريرية في العديد من الأورام الصلبة، بما في ذلك سرطان المبيض المتقدم وسرطان الثدي، وسرطان الرئة، وسرطان القولون، وكذلك في الأورام الخبيثة الدموية، مثل الأورام اللمفاوية. وفي الوقت الحاضر، هناك ثلاثة أساليب رئيسية لتوصيل جرعة مكثفة من العلاج الكيميائي. النهج الأول، تصعيد الجرعة، ينطوي على زيادة جرعات العوامل المضادة للسرطان. وتتمثل الاستراتيجية الثانية في إعطاء العوامل المضادة للسرطان بطريقة جرعة مكثفة عن طريق تقليل الفاصل الزمني بين دورات العلاج، في حين ينطوي النهج الثالث على الجدولة المتتالية للعوامل الفردية أو الأنظمة المركبة. ويتم تطبيق كل من هذه الاستراتيجيات حاليًا على علاج مجموعة واسعة من السرطانات الصلبة، بما في ذلك سرطان الثدي، وسرطان القولون والمستقيم وسرطان الرئة غير صغير الخلايا. وبشكل عام، أدت مثل هذه الأنظمة ذات الجرعة المكثفة إلى تحسين النتائج السريرية بشكل كبير.

DRUG RESISTANCE

إن التحدي الأساسي الذي يواجه فعالية العلاج الكيميائي للسرطان يتمثل في تطور مقاومة الخلايا للأدوية. وتشير المقاومة الأولية أو المتأصلة إلى مقاومة الأدوية في غياب التعرض المسبق للعوامل القياسية المتاحة. وقد اقترح جولدي وكولمان مفهوم مقاومة الأدوية المتأصلة لأول مرة في أوائل الثمانينيات وكان من المعتقد أنها ناجمة عن عدم الاستقرار الجيني المتأصل المرتبط بتطور معظم أنواع الكابت للورم في ما يصل إلى 50% من جميع الأورام البشرية p53 السرطان. وكما ذكرنا سابقًا في هذا الفصل، تحدث الطفرات في جين يؤدي إلى مقاومة العلاج الإشعاعي وكذلك مقاومة مجموعة p53 وقد أظهرت الدراسات السريرية وما قبل السريرية أن فقدان وظيفة

واسعة من العوامل المضادة للسرطان. ترتبط العيوب في عائلة إنزيمات إصلاح عدم التطابق، والتي ترتبط ارتباطًا وثيقًا بتطور سرطان القولون والمستقيم العائلي والمتفرق، بمقاومة العديد من العوامل المضادة للسرطان غير ذات الصلة، بما في ذلك الفلورويبيريميديئات والثيوبورينات والسيسلاتين / كاربوبلاتين. وعلى النقيض من المقاومة الأولية، فإن المقاومة المكتسبة للأدوية يمكن أن تؤدي إلى مقاومة العلاج الإشعاعي، فضلاً عن مقاومة مجموعة واسعة من العوامل المضادة للسرطان تتطور المقاومة استجابةً للتعرض لعامل مضاد للسرطان معين. تجريبياً، يمكن أن تكون مقاومة الأدوية محددة للغاية لدواء واحد وتكون

وعادة ما يعتمد هذا على تغيير محدد في الآلية الجينية لخلية ورم معينة مع تضخيم أو زيادة التعبير عن جين واحد أو أكثر. وفي حالات الذي يشفر جليكوبروتين ناقل لسطح، MDR1 أخرى، يحدث نمط ظاهري مقاوم للأدوية المتعددة، مرتبط بزيادة التعبير عن جين ويؤدي هذا الشكل من مقاومة الأدوية إلى زيادة تدفق الأدوية وتقليل التراكم داخل الخلايا. (انظر الفصل 5، Pglycoprotein) الخلية، لمجموعة واسعة من العوامل المضادة للسرطان غير المرتبطة هيكلياً، بما في ذلك الأنتراسيكلين، وقلويدات فينكا، والتاكسانات. والكامبتوتيسين، والإيبودوفيلوتوكسين، وحتى مثبطات الجزيئات الصغيرة، مثل إيماتينيب

BASIC PHARMACOLOGY OF CANCER CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS

ALKYLATING AGENTS

إن العوامل المؤلفة الرئيسية المفيدة سريرياً (الشكل 3-54) لها بنية تحتوي على مجموعة من ثنائي كلورو إيثيل أمين أو إيثيلين إيمين أو نيتروسويوريا، وهي مصنفة في ست مجموعات مختلفة. ومن بين ثنائي كلورو إيثيل أمين، فإن السيكلوفوسفاميد والميكلوريثامين والميلفالن والكورامبوسيل هي الأكثر فائدة. ويرتبط إيفوسفاميد ارتباطاً وثيقاً بالسيكلوفوسفاميد ولكنه يختلف إلى حد ما في طيف النشاط والسمية. وتستخدم الثيوبوتيا والبوسولفان لعلاج سرطان الثدي والمبيض وسرطان الدم النقوي المزمن على التوالي. ولها نشاط في سرطانات المخ والأورام الخبيثة في الدم. أما، (CCNU) ولوموستين (BCNU) والنيتروسويوريا الرئيسية هي كارموستين رباعي هيدروإيزوكينولينات لورينينكتدين وترايبكتدين فهي أحدث فئة من العوامل المؤلفة. تمت الموافقة على استخدام لورينينكتدين لعلاج سرطان الرئة صغير الخلايا النقيلي، في حين تمت الموافقة على استخدام ترايبكتدين لعلاج الساركوما الشحمية أو الساركوما العضلية الملساء غير القابلة للاستئصال أو النقيلية

الشكل 3-54

هياكل الفئات الرئيسية من العوامل الألكلية.

آلية العمل

كفئة، تمارس عوامل الألكلة تأثيراتها السامة للخلايا عن طريق نقل مجموعاتها الألكيلية إلى مكونات خلوية مختلفة. ربما تمثل ألكلة الحمض النووي داخل النواة التفاعل الرئيسي الذي يؤدي إلى موت الخلية. ومع ذلك، تتفاعل هذه الأدوية كيميائيًا مع مجموعات السلفهيدريل والأمينو والهيدروكسيل والكربوكسيل والفوسفات من نوكليوبيلات خلوية أخرى أيضًا. تتضمن الآلية العامة لعمل هذه الأدوية تكوين حلقة داخل الجزيء لتكوين أيون إيثيلين إيمونيوم قد ينقل مجموعة ألكيل إلى مكون خلوي بشكل مباشر أو من خلال تكوين أيون كربونيوم. بالإضافة إلى الألكلة، تتضمن آلية ثانوية تحدث مع النتروسويوريا كرباميل لبقايا الليسين في البروتينات من خلال تكوين إيزوسيانات.

من الجوانب؛ ومع ذلك، فإن هناك مواقع أخرى يتم ألكلتها أيضًا وإن N7 إن الموقع الرئيسي للألكلة داخل الحمض النووي هو موضع من الجوانب. يمكن أن تحدث هذه التفاعلات على خيط O6 من السيتوزين، و N3 من الأدينين، و N3 و N1 بدرجات أقل، بما في ذلك واحد أو على كلا خيطي الحمض النووي من خلال الارتباط المتبادل، حيث أن معظم عوامل الألكلة الرئيسية ثنائية الوظيفة، مع مجموعتين تفاعلتين. يمكن أن تؤدي ألكلة الجوانب إلى خطأ في الترميز من خلال اقتران القاعدة غير الطبيعي مع الثايمين أو في إزالة البيورين عن طريق استئصال بقايا الجوانب. يؤدي التأثير الأخير إلى كسر خيط الحمض النووي من خلال انقسام العمود الفقري للسكر، الفوسفات في الحمض النووي. يبدو أن الارتباط المتبادل للحمض النووي يلعب دورًا رئيسيًا في التأثير السام للخلايا لعوامل الألكلة والخلايا المتكاثرة هي الأكثر عرضة لهذه الأدوية. على الرغم من أن عوامل الألكلة ليست خاصة بدورة الخلية، فإن الخلايا السرطانية من دورة الخلية S و G1 هي الأكثر عرضة لهذه الفئة من الأدوية في المراحل المتأخرة من

مقاومة

قد تتضمن آلية المقاومة المكتسبة للعوامل المؤلكلة زيادة القدرة على إصلاح آفات الحمض النووي من خلال زيادة التعبير ونشاط إنزيمات إصلاح الحمض النووي، وانخفاض النقل الخلوي للدواء المؤلكل، وزيادة التعبير أو نشاط الجلوتاثيون والبروتينات المرتبطة بالجلوتاثيون، والتي هي ضرورية لاقتران العامل المؤلكل، أو زيادة نشاط الجلوتاثيون ترانسفيراز، الذي يحفز الاقتران

الآثار السلبية

السمية المرتبطة بالعوامل المؤلكلة ترتبط عمومًا بالجرعة وتحدث بشكل أساسي في الأنسجة سريعة النمو مثل نخاع العظام

(قمع نخاع العظم)، والجهاز الهضمي (الإسهال، والتهاب الغشاء المخاطي)، والجهاز التناسلي (العقم، والعقم، وفقدان الدورة الشهرية). يمكن أن يكون الغثيان والقيء أيضًا مشكلة خطيرة مع عدد من هذه العوامل. بالإضافة إلى ذلك، فهي مسببات قوية للبتور ويمكن أن تلحق الضرر بالأنسجة في موقع الإعطاء وكذلك تنتج سمية جهازية. العوامل المؤلدة مسببة للسرطان بطبيعتها، وهناك (AML) خطر متزايد من الأورام الخبيثة الثانوية، وخاصة سرطان الدم النقوي الحاد

يعد السيكلوفوسفاميد أحد أكثر عوامل الألكلة استخدامًا. وتتعلق إحدى المزايا المهمة لهذا المركب بتوافره الحيوي العالي عن طريق الفم. ونتيجة لذلك، يمكن إعطاؤه عن طريق الفم والوريد بنفس الفعالية السريرية. وهو غير نشط في شكله الأصلي ويجب تنشيطه إلى مستقلبات سامة للخلايا بواسطة إنزيمات الكبد الميكروسومية (الشكل 4-54). يحول نظام أوكسيداز السيتوكروم بي 450 المختلط الوظائف السيكلوفوسفاميد إلى 4هيدروكسي سيكلوفوسفاميد، والذي يكون في حالة توازن مع ألدوفوسفاميد. يتم توصيل هذه المستقلبات النشطة إلى كل من الأنسجة الورمية والطبيعية، حيث يحدث الانقسام غير الأنزيمي لألدوفوسفاميد إلى الأشكال السامة للخلايا - فوسفوراميد الخردل والأكرولين. يبدو أن الكبد محمي من خلال التكوين الأنزيمي للمستقلبات غير النشطة 4كيتو سيكلوفوسفاميد وكاربوكسي فوسفاميد

الشكل 4-54

REFERENCES

K et al: St. John's wort for major depression. Cochrane Database Syst Rev 2008;4:CD000448.

Alkylating Agent

Mechanism of
Action

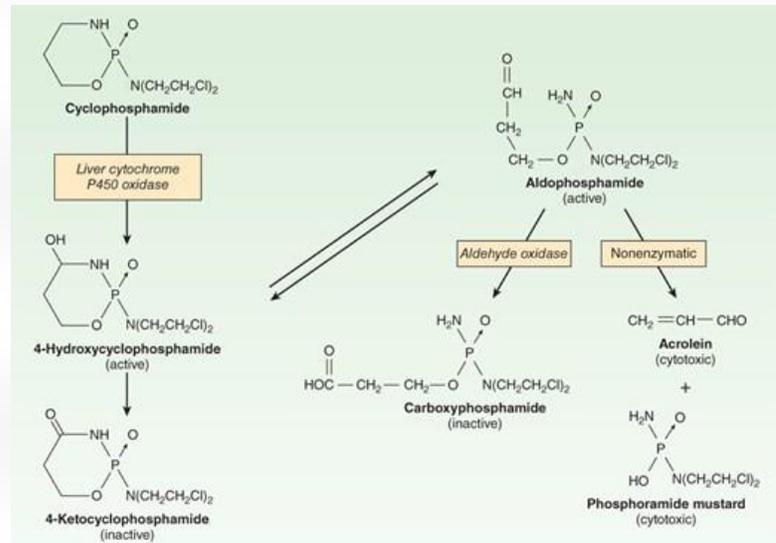
Clinical Applications

Acute Toxicity

Delayed Toxicity

		Mechlorethamine	Forms DNA cross-links, resulting in inhibition of DNA synthesis and function	Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma	Nausea and vomiting	Moderate depression of peripheral blood count; excessive doses produce severe bone marrow depression with leukopenia, thrombocytopenia, and bleeding
		Chlorambucil	Same as above	CLL and non-Hodgkin lymphoma	Nausea and vomiting	

استقلاب السيكلوفوسفاميد.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

تم توضيح السمية الرئيسية للعوامل الأكلية الفردية في الجدول 2-54 وتم مناقشتها أدناه.

الجدول 2-54

العوامل الأكلية ونظائر البلاتين: النشاط السريري والسمية.

Cyclophosphamide	Same as above	Breast cancer, ovarian cancer, non-Hodgkin lymphoma, CLL, soft tissue sarcoma, neuroblastoma, Wilms tumor, rhabdomyosarcoma	Nausea and vomiting	Alopecia and hemorrhagic cystitis occasionally occur. Cystitis can be prevented with adequate hydration
Bendamustine	Same as above	CLL and non-Hodgkin lymphoma	Nausea and vomiting	
Melphalan	Same as above	Multiple myeloma, breast cancer, ovarian cancer	Nausea and vomiting	
Thiotepa	Same as above	Breast cancer, ovarian cancer, superficial bladder cancer	Nausea and vomiting	
Busulfan	Same as above	CML	Nausea and vomiting	Associated with skin pigmentation, pulmonary fibrosis, and adrenal insufficiency
Carmustine	Same as above	Brain cancer, Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma	Nausea and vomiting	Myelosuppression; rarely interstitial lung disease (ILD) and interstitial nephritis
Lomustine	Same as above	Brain cancer	Nausea and vomiting	
Altretamine	Same as above	Ovarian cancer	Nausea and vomiting	Myelosuppression, peripheral neuropathy, flu-like syndrome
Lurbinectedin	Same as above	Small cell lung cancer	Nausea and vomiting	Myelosuppression, hepatotoxicity
Trabectedin	Same as above	Liposarcoma, leiomyosarcoma	Diarrhea, mucositis	Cardiac toxicity, pulmonary toxicity with ILD, skin rash and dermatitis
Temozolomide	Methylates DNA and inhibits DNA synthesis and function	Brain cancer, melanoma	Nausea and vomiting, headache and fatigue	Myelosuppression, mild elevation in liver function tests, photosensitivity
Procarbazine	Methylates DNA and inhibits DNA synthesis and function	Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma, brain tumors	Central nervous system depression	Myelosuppression, hypersensitivity reactions
Dacarbazine	Methylates DNA and inhibits DNA synthesis and function	Hodgkin lymphoma, melanoma, soft tissue sarcoma	Nausea and vomiting	Myelosuppression, central nervous system toxicity with neuropathy, ataxia, lethargy, and confusion
Cisplatin	Forms intrastrand and interstrand DNA cross-	Non-small cell and small cell lung cancer, breast cancer, bladder cancer,	Nausea and vomiting	Nephrotoxicity, peripheral sensory neuropathy, ototoxicity,

سرطان الدم النقوي المزمن، CML سرطان الدم الليمفاوي المزمن؛ CLL،

النتروسويوريا

إن النتروسويوريا غير مقاومة بشكل عام لعوامل الألكلة الأخرى، وتتطلب جميعها التحول الحيوي، الذي يحدث عن طريق التحلل غير الأنزيمي، إلى مستقلبات ذات أنشطة ألكلة وكربامية. إن النتروسويوريا قابلة للذوبان في الدهون بدرجة عالية وقادرة على عبور حاجز الدم في الدماغ بسهولة، مما يجعلها فعالة في علاج أورام الدماغ. وعلى الرغم من أن غالبية الألكلات التي تحدث بواسطة النتروسويوريا من O6 من الجوانين في الحمض النووي، إلا أن الألكلة الحرجة المسؤولة عن السمية الخلوية تبدو في موضع N7 تكون في موضع في الحمض النووي. بعد تناول لوموستين عن طريق الفم، تظهر مستويات الذروة من GC الجوانين، مما يؤدي إلى روابط متصالبة المستقلبات في البلازما في غضون 1-4 ساعات؛ تصل تركيزات الجهاز العصبي المركزي إلى 30-40٪ من النشاط الموجود في البلازما. ويبدو أن الإخراج البولي هو الطريق الرئيسي للتخلص من الجسم.

عوامل الألكلة غير الكلاسيكية

هناك العديد من المركبات الأخرى التي لها آليات عمل تتضمن ألكلة الحمض النووي كآلية سامة للخلايا. وتشمل هذه العوامل بروكاربازين وداكاربازين وبينداموستين. وترد أنشطتها السريرية وسميتها في الجدول 2-54

إن الصيدليات الخاصة تحدد أسعارها على أساس تكلفة الدواء بالإضافة إلى رسوم مقابل تقديم خدمة مهنية. وهناك رسوم في كل مرة يتم فيها صرف وصفة طبية. ويتحكم الطبيب في تكرار صرف الوصفات الطبية من خلال السماح بإعادة صرفها وتحديد الكمية التي سيتم صرفها. ومع ذلك، بالنسبة للأدوية المستخدمة في علاج الأمراض المزمنة، قد تقتصر الكمية المغطاة بالتأمين على الكمية المستخدمة في شهر واحد أو 30 يومًا. وبالتالي، يمكن للطبيب توفير المال للمريض من خلال وصف أحجام قياسية (بحيث لا يتعين إعادة تعبئة الأدوية)، وعندما يتعلق الأمر بالعلاج المزمن، من خلال طلب أكبر كمية تتفق مع السلامة والنفقات وخطة الطرف الثالث. غالبًا ما تتضمن الوصفات الطبية المثلى لتوفير التكاليف التشاور بين الطبيب والصيدلاني. وبسبب الزيادات المستمرة في أسعار الجملة للأدوية في الولايات المتحدة، ارتفعت تكاليف الوصفات الطبية بشكل كبير على مدى العقود الثلاثة الماضية، ومع إقرار قانون الرعاية الميسرة، زاد حجم الوصفات الطبية بينما انخفضت الخدمات في المستشفيات. ومع ذلك، فقد استقر حجم الوصفات الطبية مؤخرًا على الرغم من الوباء، لكن تكاليف الوصفات الطبية ارتفعت مع عبء التكلفة (50٪) القادم من الأدوية المتخصصة. هل هذا مستدام؟

كوميشونو إيه إم وآخرون: تأثير الجنس (جنس باناكس) على ضغط الدم: مراجعة منهجية وتحليل تلوي للتجارب السريرية العشوائية الخاضعة للمراقبة. مجلة ارتفاع ضغط الدم البشري 2016؛ 30:619

	links; binding to nuclear and cytoplasmic proteins	cholangiocarcinoma, gastroesophageal cancer, head and neck cancer, ovarian cancer, germ cell cancer		nerve dysfunction
Carboplatin	Same as cisplatin	Non-small cell and small cell lung cancer, breast cancer, bladder cancer, head and neck cancer, ovarian cancer; non-Hodgkin lymphoma	Nausea and vomiting	Myelosuppression; rarely peripheral neuropathy, renal toxicity, hepatic dysfunction
Oxaliplatin	Same as cisplatin	Colorectal cancer, gastroesophageal cancer, pancreatic cancer, non-Hodgkin lymphoma	Nausea and vomiting, laryngopharyngeal dysesthesias	Myelosuppression, peripheral sensory neuropathy, GI toxicity with diarrhea and/or mucositis

بروكاربازين

بروكاربازين هو مشتق ميثيل هيدرازين نشط عن طريق الفم، ويستخدم في الأنظمة العلاجية المركبة لعلاج ليفموما هودجكين وغير هودجكين بالإضافة إلى أورام المخ.

لم يتم تحديد الآلية الدقيقة لعمل بروكاربازين بشكل جيد؛ فهو يثبط تخليق الحمض النووي والحمض النووي الريبي والبروتين؛ ويطيل الطور البيئي؛ وينتج عنه تكسر الكروموسومات. ويؤدي التمثيل الغذائي التأكسدي لهذا الدواء بواسطة الإنزيمات الميكروسومية إلى والذي قد يكون مسؤولاً عن انقسام خيوط الحمض النووي. ويتكون العديد من نواتج أيض الدواء، H_2O_2 توليد الأوزوبروكاربازين و يمكن أن تحدث أحداث (MAO) الأخرى التي قد تكون سامة للخلايا. أحد نواتج أيضه هو مثبط ضعيف لأوكسيداز أحادي الأمين ضارة عند إعطاء بروكاربازين مع مثبطات أكسيداز أحادي الأمين الأخرى وكذلك مع العوامل المقلدة للودي ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومضادات الهيستامين ومثبطات الجهاز العصبي المركزي والعوامل المضادة للسكري والكحول والأطعمة التي تحتوي على التيرامين.

كما هو الحال مع عوامل الألكلة الكلاسيكية، يرتبط البروكاربازين بزيادة خطر الإصابة بالسرطانات الثانوية في شكل ابيضاض الدم النقوي الحاد. علاوة على ذلك، يُعتقد أن إمكاناته المسببة للسرطان أعلى من إمكانات عوامل الألكلة الأخرى.

داكاربازين

لمشتق أحادي Ndemethylation داكاربازين هو مركب صناعي يعمل كعامل ألكلة بعد التنشيط الأيضي في الكبد عن طريق أكسدة الميثيل. يتحلل هذا المستقلب تلقائيًا إلى ديازوميثان، والذي يولد أيون ميثيل كربونيوم يُعتقد أنه النوع السام الرئيسي للخلايا. يتم إعطاء داكاربازين عن طريق الحقن ويستخدم في علاج ليفموما هودجكين، وساركوما الأنسجة الرخوة، وورم الخلايا العصبية. السمية الرئيسية التي تحد من الجرعة هي تثبيط نخاع العظم، ولكن الغثيان والقيء يمكن أن يكونا شديدين في بعض الحالات. هذا العامل قوي

مُسبب للتقرحات، ويجب توخي الحذر لتجنب تسرب الدواء أثناء تناوله.

بنداموستين

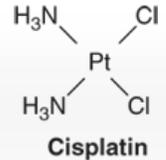
البنداموستين هو عامل ألكلة ثنائي الوظيفة يتكون من حلقة البيورين بنزيميذازول وجزيء نيتروجين الخردل. يشكل روابط متقاطعة مع الحمض النووي مما يؤدي إلى انقطاعات أحادية ومزدوجة السلسلة، مما يؤدي إلى تثبيط تخليق الحمض النووي ووظيفته. كما يثبط هذا العامل نقاط التفتيش الانقسامية ويحفز كارثة الانقسام، مما يؤدي بعد ذلك إلى موت الخلايا. ومن الجدير بالذكر أن المقاومة المتبادلة بين البنداموستين والعوامل الألكلة الأخرى جزئية فقط، وبالتالي توفر الأساس المنطقي لنشاطه السريري على الرغم من تطور مقاومة للعوامل الألكلة الأخرى. يستخدم هذا العامل لعلاج سرطان الدم الليمفاوي المزمن، كما لوحظ النشاط السريري في ليمفوما هودجكين وغير هودجكين، ونخاع العظم المتعدد، وسرطان الثدي. تشمل السمية الرئيسية التي تحد من الجرعة تثبيط نخاع العظم والغثيان الخفيف والقيء. نادرًا ما تحدث تفاعلات التسريب المفرطة الحساسية والطفح الجلدي وتفاعلات جلدية أخرى.

نظائر البلاتين

تُستخدم حاليًا ثلاثة نظائر للبلاتين في الممارسة السريرية: السيسبلاتين، والكاربوبلاتين، والأوكساليبلاتين. السيسبلاتين هو مركب معدني غير عضوي تم اكتشافه في البداية من خلال ملاحظة عرضية مفادها أن معقدات البلاتين المحايدة تمنع انقسام ونمو خيطي لبكتيريا الإشريكية القولونية.

من المعروف أن نظائر البلاتين تمارس تأثيراتها السامة للخلايا بنفس الطريقة التي تمارسها عوامل الألكلة. وبالتالي، فإنها تقتل الخلايا السرطانية في

ترتبط نظائر البلاتين بجميع مراحل دورة الخلية وترتبط بالحمض النووي من خلال تكوين روابط متقاطعة داخل الخيوط وبين من N7 الخيوط، مما يؤدي إلى تثبيط تخليق الحمض النووي ووظيفته. موقع الارتباط الأساسي على الحمض النووي هو موضع من السيتوزين. بالإضافة إلى استهداف O6 من الأدينين وموضع N3 الجوانين، ولكن يمكن أن يحدث أيضًا تفاعل تساهمي مع موضع الحمض النووي، فإن نظائر البلاتين قادرة على الارتباط بكل من البروتينات السيتوبلازمية والنووية، مما قد يساهم أيضًا في تأثيراتها المضادة للأورام. يبدو أن نظائر البلاتين تتآزر مع بعض الأدوية المضادة لسرطان الأخرى، بما في ذلك العوامل المؤلكلة والفلوروبيريميدين والتاكسانات. تم توضيح السمية الرئيسية لنظائر البلاتين الفردية في الجدول 54-2.



يتمتع السيسبلاتين بنشاط مضاد للأورام في مجموعة واسعة من الأورام الصلبة، بما في ذلك سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، وصغيرة الخلايا، وسرطان المريء والمعدة، وسرطان القناة الصفراوية، وسرطان الرأس والرقبة، وسرطانات الجهاز البولي التناسلي وخاصة سرطان الخصية والمبيض والمثانة. عند استخدامه في أنظمة علاجية مركبة، أدى العلاج القائم على السيسبلاتين إلى شفاء

سرطان الخصية غير المنوي. يتم التخلص من السيسبلاتين ونظائر البلاتين الأخرى عن طريق الكلى وإفرازها في البول. ونتيجة لذلك، يلزم تعديل الجرعة لدى المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكلى.

كاربوبلاتين هو نظير بلاتيني من الجيل الثاني، حيث أن آليات تأثيره السام وآليات مقاومته وعلم الأدوية السريرية متطابقة مع تلك الموصوفة للسيسبلاتين. وكما هو الحال مع السيسبلاتين، يتمتع كاربوبلاتين بنشاط واسع النطاق ضد مجموعة واسعة من الأورام الصلبة. ومع ذلك، على النقيض من السيسبلاتين، فإن السمية الرئيسية التي تحد من الجرعة هي تثبيط نخاع العظم مع سمية أقل بكثير للكلى والجهاز الهضمي. وقد تم استخدامه على نطاق واسع في أنظمة زرع الأعضاء لعلاج الأورام الخبيثة الدموية المقاومة وعلاوة على ذلك، نظرًا لعدم الحاجة إلى ترطيب وريدي قوي لعلاج كاربوبلاتين، يُنظر إلى كاربوبلاتين على أنه عامل أسهل في إعطائه للمرضى. وعلى هذا النحو، فقد حل محل السيسبلاتين في مجموعة واسعة من أنظمة العلاج الكيميائي المركب.

أوكسالوباتين هو نظير بلاتيني من الجيل الثالث من ثنائي أمينو سيكلوهكسان، وآلية عمله وعلم الأدوية السريري الخاص به متطابقان مع آلية عمل السيسبلاتين والكاربوبلاتين. ومع ذلك، فإن الأورام المقاومة للسيسبلاتين أو الكاربوبلاتين على أساس عيوب إصلاح عدم التوافق ليست مقاومة للأوكسالوباتين، وقد يفسر هذا الاكتشاف النشاط السريري لهذا المركب البلاتيني في سرطان القولون (5FU) والمستقيم. تمت الموافقة على استخدام أوكسالوباتين في البداية كعلاج من الخط الثاني بالاشتراك مع 5فلوروروراسيل والذي أصبح FOLFOX لسرطان القولون والمستقيم النقيلي. هناك تكرارات مختلفة لنظام FOLFOX وليوكوفورين، المسمى نظام الآن التركيبة الأكثر استخدامًا في العلاج من الخط الأول لسرطان القولون والمستقيم النقيلي. يلعب هذا النظام أيضًا دورًا رئيسيًا في العلاج المساعد لسرطان القولون في المرحلة الثالثة وسرطان القولون في المرحلة الثانية عالية الخطورة. أظهرت الأنظمة العلاجية القائمة على أوكسالوباتين نشاطًا سريريًا في سرطانات الجهاز الهضمي الأخرى، مثل سرطان البنكرياس والمريء المعدي وسرطان الخلايا الكبدية. السمية العصبية هي السمية الرئيسية التي تحد من الجرعة، وتتجلى في اعتلال الأعصاب الحسية الطرفية. هناك نوعان من السمية العصبية، الشكل الحاد الذي غالبًا ما يتم تحفيزه وتفاقمه عند التعرض للبرد، والشكل المزمن الذي يعتمد على الجرعة. على الرغم من أن الشكل المزمن لسمية أوكسالوباتين يعتمد على الجرعة التراكمية للدواء المُعطى، إلا أنه يميل إلى أن يكون قابلاً للعكس بسهولة أكبر من الاعتلال العصبي الملحوظ مع السمية العصبية الناجمة عن السيسبلاتين.

ANTIMETABOLITES

تمثل مضادات الأيض فئة مهمة من العوامل التي تم تصميمها وتصنيعها بشكل عقلائي على أساس فهم العمليات الخلوية الحرجة التي تشارك في تخليق الحمض النووي. يتم تقديم مضادات الأيض الفردية والطفيف السريري الخاص بها وسُميتها في الجدول 3-54 ويتم مناقشتها أدناه.

الجدول 3-54

مضادات الأيض: النشاط السريري والسمية

Other Cost Factors

Drug	Mechanism of Action	Clinical Applications	Toxicity
Capecitabine	Inhibits TS; incorporation of FUTP into RNA resulting in alteration in RNA processing; incorporation of FdUTP into DNA resulting in inhibition of DNA synthesis and function	Breast cancer, colorectal cancer, gastroesophageal cancer, hepatocellular cancer, pancreatic cancer	Diarrhea, hand-foot syndrome, myelosuppression, nausea and vomiting
5-Fluorouracil	Inhibits TS; incorporation of FUTP into RNA resulting in alteration in RNA processing; incorporation of FdUTP into DNA resulting in inhibition of DNA synthesis and function	Colorectal cancer, anal cancer, breast cancer, gastroesophageal cancer, head and neck cancer, hepatocellular cancer	Nausea, mucositis, diarrhea, myelosuppression, neurotoxicity
TAS-102	Inhibits TS; incorporation of trifluridine triphosphate into DNA, resulting in inhibition of DNA synthesis and function	Colorectal cancer, gastric or gastroesophageal cancer	Myelosuppression, diarrhea, fatigue, anorexia, asthenia
Methotrexate	Inhibits DHFR; inhibits TS; inhibits de novo purine nucleotide synthesis	Breast cancer, head and neck cancer, osteogenic sarcoma, primary central nervous system lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, bladder cancer, choriocarcinoma	Mucositis, diarrhea, myelosuppression with neutropenia and thrombocytopenia

Pemetrexed	Inhibits TS, DHFR, and purine nucleotide synthesis	Mesothelioma, non-small cell lung cancer	Myelosuppression, skin rash, mucositis, diarrhea, fatigue, hand-foot syndrome
Cytarabine	Inhibits DNA chain elongation, DNA synthesis and repair; inhibits ribonucleotide reductase with reduced formation of dNTPs; incorporation of cytarabine triphosphate into DNA	AML, ALL, CML in blast crisis	Nausea and vomiting, myelosuppression with neutropenia and thrombocytopenia, cerebellar ataxia
Gemcitabine	Inhibits DNA synthesis and repair; inhibits ribonucleotide reductase with reduced formation of dNTPs; incorporation of gemcitabine triphosphate into DNA resulting in inhibition of DNA synthesis and function	Pancreatic cancer, bladder cancer, breast cancer, non-small cell lung cancer, ovarian cancer, non-Hodgkin lymphoma, soft tissue sarcoma	Nausea, vomiting, diarrhea, myelosuppression
Fludarabine	Inhibits DNA synthesis and repair; inhibits ribonucleotide reductase; incorporation of fludarabine triphosphate into DNA; induction of apoptosis	Non-Hodgkin lymphoma, CLL	Myelosuppression, immunosuppression, nausea and vomiting,

؛ سرطان الدم النقوي CLL ؛ سرطان الدم الليمفاوي المزمن AML ؛ سرطان الدم النقوي الحاد ALL سرطان الدم الليمفاوي الحاد ؛ ثلاثي فوسفات 5 فلوروديوكسي dNTP ؛ ثلاثي فوسفات الديوكسي ريبونوكليوتيد DHFR ؛ اختزال ثنائي هيدروفولات CML المزمن ؛ TS. يوردين 5 ؛ ثلاثي فوسفات 5 فلورويوردين 5 ؛ ثلاثي فوسفات

مضادات الفولات

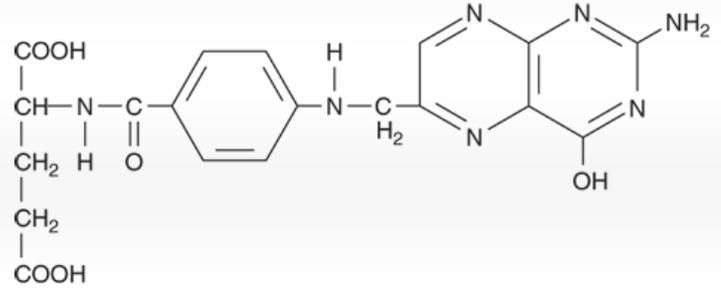
			fever, myalgias, arthralgias
Cladribine	Inhibits DNA synthesis and repair; inhibits ribonucleotide reductase; incorporation of cladribine triphosphate into DNA; induction of apoptosis	Hairy cell leukemia, CLL, non-Hodgkin lymphoma	Myelosuppression, nausea and vomiting, and immunosuppression
6-Mercaptopurine (6-MP)	Inhibits de novo purine nucleotide synthesis; incorporation of triphosphate into RNA; incorporation of triphosphate into DNA	AML	Myelosuppression, immunosuppression, and hepatotoxicity
6-Thioguanine	Same as 6-MP	ALL, AML	Same as 6-MP

التفاوض على الأسعار والخصومات مع مختلف الشركات المصنعة.

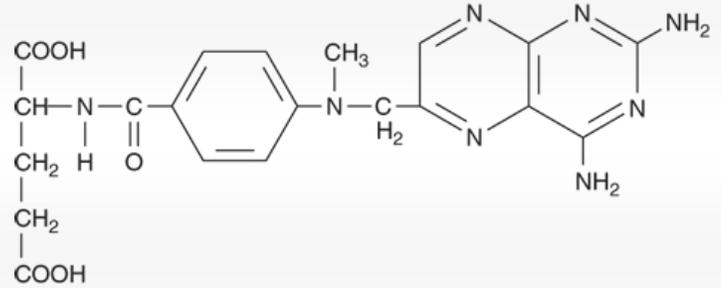
2020130:51. [PubMed: 32172198]

الميثوتركسيت

هو نظير لحمض الفوليك يرتبط بألفة عالية بالموقع التحفيزي النشط لإنزيم اختزال ثنائي هيدروفولات (MTX) الميثوتركسيت وهو الناقل الكربوني الرئيسي للعمليات الأنزيمية المشاركة في (THF) ويؤدي هذا إلى تثبيط تخليق رباعي هيدروفولات (DHFR) التخليق الجديد للثيميديلات ونوكليوتيدات البيورين والأحماض الأمينية سيرين وميثيونين. ويتداخل تثبيط هذه العمليات الأيضية مع تكوين الحمض النووي والحمض النووي الريبي والبروتينات الخلوية الرئيسية (انظر الشكل 3-33). إن تكوين مستقبلات ويتم تحفيز MTX البوليفلوتامات داخل الخلايا، مع إضافة ما يصل إلى 5-7 بقايا من الغلوتامات، أمر بالغ الأهمية للتأثير العلاجي ل يتم الاحتفاظ بالبولي غلوتامات الميثوتركسيت بشكل انتقائي داخل (FPGS) هذه العملية بواسطة إنزيم فويل بوليفلوتامات سينثيز الخلايا السرطانية، وتظهر تأثيرات مثبطة متزايدة على الإنزيمات المشاركة في تخليق نيوكليوتيدات البيورين الجديدة والثيميديلات، مما يجعلها عوامل مهمة في التأثير السام للميثوتركسيت.



Folic acid



Methotrexate

أو بروتين مستقبل (RFC) وتشمل (1) انخفاض نقل الدواء عبر ناقل الفولات المخفض، MTX تم تحديد العديد من آليات المقاومة لـ المستهدف من خلال DHFR السامة للخلايا، (3) زيادة مستويات إنزيم MTX انخفاض تكوين بولي غلوتامات (2)، (FRP) الفولات اقترحت الدراسات الحديثة أن MTX المتغير مع انخفاض التقارب لـ DHFR تضخيم الجينات والآليات الوراثية الأخرى، و(4) بروتين جليكوبروتين قد يؤدي أيضًا إلى مقاومة الدواء P170 انخفاض تراكم الدواء من خلال تنشيط ناقل مقاومة الأدوية المتعددة

يتم إعطاء الميثوتركسيت عن طريق الوريد أو عن طريق القراب الشوكي أو عن طريق الفم. ومع ذلك، فإن التوافر البيولوجي عن طريق الفم يكون مشبعًا وغير منتظم عند جرعات أكبر من 25 مجم/م². يعتبر الإخراج الكلوي هو الطريق الرئيسي للتخلص من الدواء ويتم عن طريق الترشيح الكبيبي والإفراز الأنبوبي. ونتيجة لذلك، يلزم تعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكلى يجب أيضًا توخي الحذر عند استخدام الميثوتركسيت في وجود أدوية مثل الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية والبنسلين والسيفالوسبورينات، حيث تعمل هذه العوامل على تثبيط الإخراج الكلوي للميثوتركسيت. يمكن عكس التأثيرات البيولوجية للميثوتركسيت عن طريق إعطاء الليوكوفورين المخفف من حمض الفوليك (5 فورميل تتراهيدروفولات) أو الليوكوفورين، وهو المتماثل الضوئي النشط. يُستخدم علاج ليوكوفورين عادةً بالتزامن مع العلاج بجرعات عالية من الميثوتركسيت لإنقاذ الخلايا الطبيعية من السمية غير المرغوبة، كما استُخدم أيضًا في حالات تناول جرعة زائدة عرضية من الدواء. تم سرد الآثار الجانبية الرئيسية للميثوتركسيت في الجدول 3-54

بيميتريكسيد

،من دورة الخلية. وكما هو الحال مع الميثوتريكسيت S بيميتريكسيد هو نظير مضاد للفولات من البيرولوبيريميدين له نشاط في الطور لإنتاج أشكال أعلى من البولي غلوتامات. وبينما يستهدف هذا العامل FPGS ويتطلب التنشيط بواسطة RFC فإنه ينتقل إلى الخلية عبر (TS) والإنزيمات المشاركة في تخليق نيوكليوتيدات البيورين الجديدة، فإن آلية عمله الرئيسية هي تثبيط ثيميديلات سينثاز DHFR. تمت الموافقة على بيميتريكسيد حاليًا للاستخدام بالاشتراك مع سيسبلاتين في علاج الورم المتوسطة، كعامل وحيد في العلاج الثاني لسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، بالاشتراك مع سيسبلاتين في العلاج الأول لسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، ومؤخرًا، كعلاج صيانة في مرضى سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة الذين لم يتقدم مرضهم بعد أربع دورات من العلاج الكيميائي القائم على البلاتين وكما هو الحال مع جميع مضادات الفولات، يتم إفراز بيميتريكسيد بشكل أساسي في البول، ويتطلب تعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكلى. تشمل الآثار الجانبية الرئيسية تثبيط نخاع العظم، والطفح الجلدي، والتهاب الغشاء المخاطي والإسهال، والتعب، ومتلازمة اليد والقدم. ومن الجدير بالذكر أن مكملات الفيتامينات بحمض الفوليك وفيتامين ب12 تقلل بشكل كبير من السمية المرتبطة ببيميتريكس، في حين لا تتداخل مع الفعالية السريرية. تتجلى متلازمة اليد والقدم في احمرار مؤلم وتورم في اليدين والقدمين، والعلاج بالستيرويد ديكساميثازون فعال في تقليل حدوث وشدة هذه السمية الجلدية.

برالاتريكسات

ويتطلب تنشيطه بواسطة RFC، يعتبر البرالاتريكسات نظيرًا مضادًا لحمض الفوليك من نوع 10 ديازامينوبترين، وينتقل إلى الخلية عبر RFC1 لإنتاج أشكال أعلى من البولي غلوتامات. تم تصميم هذا الجزيء بشكل منطقي ليكون ركيزة أكثر فعالية لبروتين الناقل FPGS ويمنع الإنزيمات المشاركة في تخليق نيوكليوتيدات البيورين الجديدة، كما DHFR يثبط هذا العامل. FPGS وليعمل كركيزة محسنة ل المتكرر أو المقاوم. كما هو الحال T تمت الموافقة على استخدام البرالاتريكسات في علاج سرطان الغدد الليمفاوية المحيطية TS. يثبط مع نظائر مضادات الفولات الأخرى، يتم إفراز البرالاتريكسات بشكل أساسي في البول، ويتطلب تعديل الجرعة في حالة الخلل الكليوي تشمل السميات الرئيسية تثبيط نخاع العظم، والطفح الجلدي، والتهاب الغشاء المخاطي، والإسهال، والتعب. كما هو الحال مع بيميتريكسيد، يبدو أن مكملات الفيتامينات مع حمض الفوليك وفيتامين ب12 تقلل من السمية المرتبطة بالبرالاتريكسات، دون التدخل في الفعالية السريرية.

فلورويبريميدينات

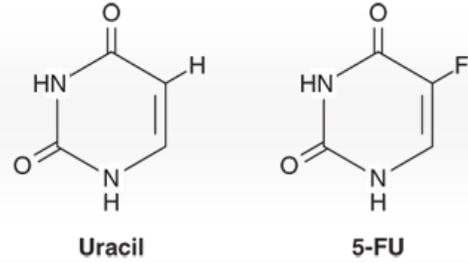
فلورويوراسيل5

غير نشط في شكله الأصلي ويتطلب التنشيط عبر سلسلة معقدة من التفاعلات الأنزيمية مع نواتج أيض (5FU) إن 5فلورويوراسيل غير (FdUMP) الريبوزيل والنوكليوتيدات الديوكسيريبوزيل. يشكل أحد هذه النواتج الأيضية، وهو 5فلورويوراسيل أحادي الفوسفات وحمض الفوليك المختزل 5,10، 5، 10 ميثيلين تتراهيدروفولات، وهو تفاعل بالغ الأهمية للتخليق TS معقدًا ثلاثيًا مرتبطًا تساهميًا مع إنزيم FU الجديد للثيميديلات. يؤدي تكوين هذا المعقد الثلاثي إلى تثبيط تخليق الحمض النووي من خلال "الموت بدون ثيمين". يتحول 5

والذي يتم دمجُه بعد ذلك في الحمض النووي الريبي، حيث يتداخل مع معالجة (FUTP) إلى 5 فلورويوراسيل ثلاثي الفوسفات والذي يتم دمجُه (FdUTP) أيضًا إلى 5 فلوروديوكسي يوريدين ثلاثي الفوسفات FU يتحول 5. mRNA الحمض النووي الريبي وترجمة FU لاحقًا في الحمض النووي الخلوي، مما يؤدي إلى تثبيط تخليق الحمض النووي ووظيفته. وبالتالي، يُعتقد أن السمية الخلوية لـ 5 والحمض النووي (DNA) تتوسطها التأثيرات المشتركة للأحداث التي يتوسطها كل من الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين وجميع الفلورويبريميدينات الأخرى تأثيراتها السامة للخلايا في FU بالإضافة إلى ذلك، تمارس 5. (RNA) الريبوزي منقوص الأكسجين. مرحلة دورة الخلية

في (DPD) فقط عن طريق الوريد بسبب التحلل السريع للدواء بواسطة إنزيم ديهيدروبيريميدين ديهيدروجيناز FU يتم إعطاء 5

الجهاز الهضمي. ونظرًا لقصر عمر النصف للغاية للدواء في الدم المحيطي، والذي يتراوح بين 10 إلى 15 دقيقة، فإن جداول إعطاء الحقن تُفضّل الآن على جداول الحقن بالبول، حيث ترتبط أوقات الإعطاء الأطول بتحسّن الفعالية السريرية وتقليل السمية. يتم هناك متلازمة دوائية وراثية متنحية جسمية. DPD بواسطة إنزيم FUاستقلاب ما يصل إلى 80 إلى 85% من الجرعة المُعطاة من 5 والتي تُرى في ما يصل إلى 5% من مرضى السرطان. في هذا السياق، تُلاحظ سمية شديدة DPD تتضمن نقصًا جزئيًا أو كاملًا في إنزيم، ومفرطة مع الثالوث الكلاسيكي لقمع نخاع العظم، وسمية الجهاز الهضمي في شكل إسهال، والتهاب الغشاء المخاطي أو كليهما دائمًا مع هذا الثالوث الكلاسيكي، وقد يُصاب المرضى بوحدة فقط من هذه DPD والسمية العصبية. ومع ذلك، لا يظهر نقص إنزيم السموم الرئيسية.



العامل الأكثر استخدامًا على نطاق واسع في علاج سرطان القولون والمستقيم، سواء كعلاج مساعد أو في حالة المرض FU يظل 5 المتقدم. كما أن له نشاط ضد مجموعة واسعة من الأورام الصلبة، بما في ذلك سرطانات الثدي والمعدة والبنكرياس والمريء والكبد والرأس والرقبة والشرج. تشمل السمية الرئيسية تثبيط نخاع العظم، والسمية المعدية المعوية في شكل التهاب الغشاء المخاطي والإسهال، والسمية الجلدية التي تتجلى في متلازمة اليد والقدم، والسمية العصبية. كما لوحظت سمية قلبية في شكل مرض القلب الإقفاري.

كابيسيتابين

كابيسيتابين هو دواء مشتق من مجموعة كربامات الفلوروريميدين مع توافر حيوي عن طريق الفم بنسبة 70-80%. وكما هو الحال، فإن كابيسيتابين غير نشط في شكله الأصلي ويخضع لاستقلاب مكثف في الكبد بواسطة إنزيم كاربوكسيل إستيراز إلى وسيط، FU مع 5 بواسطة إنزيم سيتيديين دياميناز deoxy5fluorouridine ثم يتم تحويل هذا المستقلب إلى 5 deoxy5fluorocytidine. بواسطة ثيميدين deoxy5fluorouridine تحدث هاتان الخطوتان الأوليتان بشكل رئيسي في الكبد. يتم في النهاية تحليل مستقلب 5 مباشرة في الورم. وقد ثبت أن التعبير عن ثيميدين فوسفوريلاز أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة واسعة من FU فوسفوريلاز إلى 5 الأورام الصلبة مقارنة بالأنسجة الطبيعية المقابلة، وخاصة في سرطان الثدي وسرطان القولون والمستقيم.

تمت الموافقة على استخدام كابيسيتابين في البداية لعلاج سرطان الثدي النقيلي إما بمفرده أو بالاشتراك مع عوامل أخرى مضادة للسرطان، بما في ذلك دوسيتاكسيل وبالكليتاكسيل ولاباتينيب وإكسابيلون وتراستوزوماب. كما تمت الموافقة على استخدامه في العلاج المساعد لسرطان القولون في المرحلتين الثانية والثالثة، واستخدامه في علاج سرطان القولون والمستقيم النقيلي كعلاج وحيد أو

بالاشتراك مع عوامل سامة أخرى نشطة، بما في ذلك إيرينوتيكان وأوكساليلاتين. يستخدم نظام كابيسيتابين/أوكساليلاتين (كابوكس) الآن على نطاق واسع في العلاج الأولي لسرطان القولون والمستقيم النقيلي وكذلك في العلاج المساعد للمرضى المصابين بسرطان القولون والمستقيم في المرحلة الثالثة والمرحلة الثانية عالية الخطورة. تشمل السمية الرئيسية لكابيسيتابين الإسهال ومتلازمة اليد والقدم. في حين يتم ملاحظة تثبيط نخاع العظم والغثيان والقيء والتهايب الغشاء المخاطي والتعب مع كابيسيتابين، فإن حدونها أقل. الوريدي FU بكثير من ذلك الذي لوحظ مع 5

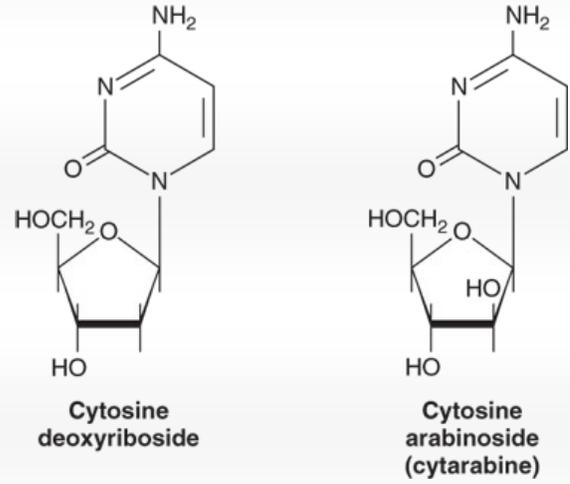
تاس102

فإن FU، هو نظير فلورويبريميدين فموي معتمد لعلاج سرطان القولون والمستقيم النقيلي المقاوم. كما هو الحال مع TAS102 5 غير نشط في شكله الأصلي. يتكون من مكونين رئيسيين: تري فلوريدين، وهو نظير نوكلويسيد بيريميدين مفلور، وتيبيراسيل TAS102، مجتمعين بنسبة مولية 1:05. يتم استقلاب تري فلوريدين إلى شكل أحادي الفوسفات، (TP) وهو مثبط لفوسفوريلاز الثيميدين، وأيضًا إلى شكل ثلاثي الفوسفات، الذي يتم دمجها، FU FdUMP أضعف بكثير من مستقلب TS 5 وإن كان مثبط، TS الذي يثبط وهو إنزيم، TP مباشرة في الحمض النووي، مما يؤدي إلى تثبيط تخليق الحمض النووي ووظيفته. يتمثل دور تيبيراسيل في تثبيط رئيسي يحلل تري فلوريدين إلى أشكال غير نشطة. وبالتالي، يسمح تيبيراسيل بمستويات أعلى من يحتوي على تريفلوريدين، والذي يمكن استقلابه بعد ذلك إلى أشكال نوكلويدات أيضا نشطة. وتتمثل مزايا عقار TAS102 إن عقار كما أنه يتمتع بنشاط سريري مماثل في حالة سرطان القولون، FU في احتفاظه بنشاطه السريري في الأورام المقاومة لـ TAS102 5 وتتمثل السمية الرئيسية التي تحد من الجرعة في تثبيط نخاع العظم، مع ملاحظة نقص العدلات. RAS والمستقيم البري والمتحور بشكل أكثر شيوعًا من فقر الدم وقلة الصفائح. ومن الآثار الضارة الأخرى التي تُلاحظ عادةً مع هذا الفلورويبريميدين الفموي السمية الهضمية مع الإسهال والغثيان/القيء والتعب وفقدان الشهية

نظائر ديوكسيسيتيدين

سيتارابين

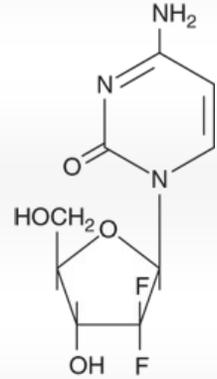
(araCMP) يتم تحويله بواسطة كيناز ديوكسيسيتيدين إلى مونونوكليوتيد S 5 هو مضاد أيضي خاص بالمرحلة (araC) السيتارابين هو المستقلب السام araCTP إلى مستقلبات ثنائي الفوسفات وثلاثي الفوسفات، ويُعتقد أن ثلاثي فوسفات AraCMP يتم استقلاب مما يؤدي إلى حجب تخليق، β وبوليميراز الحمض النووي α بشكل تنافسي بوليميراز الحمض النووي AraCTP الرئيسي للخلايا. يثبط الحمض النووي وإصلاح الحمض النووي على التوالي. يتم دمج هذا المستقلب أيضًا في الحمض النووي الريبي والحمض النووي. يؤدي الدمج في الحمض النووي إلى التدخل في استطالة السلسلة والربط المعيب لأجزاء الحمض النووي المخلّق حديثًا. يبدو أن الاحتفاظ يرتبط بسمية الخلايا الخبيثة araCTP الخلوي بـ



بعد تناول السيتارابين عن طريق الوريد، يتم تصفيته بسرعة، حيث يتم نزع الأمين من الجزء الأكبر من الجرعة المقدمة إلى مستقبلات غير نشطة. يعد التوازن المتكافئ بين مستوى التنشيط والهدم للسيتارابين أمرًا بالغ الأهمية في تحديد سميته الخلوية في النهاية. يعتمد النشاط السريري للسيتارابين بشكل كبير على الجدول الزمني، وبسبب تحلله السريع، يتم إعطاؤه عادةً عن طريق التسريب المستمر على مدى فترة تتراوح من 5 إلى 7 أيام. يقتصر نشاطه حصريًا على الأورام الخبيثة الدموية، بما في ذلك سرطان الدم النقوي الحاد واللمفوما غير هودجكينية. لا يوجد لهذا العامل أي نشاط على الإطلاق في الأورام الصلبة. تشمل الآثار الضارة الرئيسية المرتبطة بعلاج السيتارابين تثبيط نخاع العظم والتهاب الغشاء المخاطي والغثيان والقيء والسمية العصبية عند إعطاء العلاج بجرعات عالية.

جيمسيتابين

جيمسيتابين هو نظير ديوكسيسيتيدين بديل للفلورين يتم فسفرته في البداية بواسطة إنزيم كيناز ديوكسيسيتيدين إلى شكل أحادي الفوسفات ثم بواسطة كينازات نوكلويد أخرى إلى أشكال نوكلويد ثنائي الفوسفات وثلاثي الفوسفات. يُعتقد أن التأثير المضاد للأورام ناتج عن عدة آليات: تثبيط اختزال الريبونوكليوتيد بواسطة جيمسيتابين ثنائي الفوسفات، مما يقلل من مستوى ثلاثي فوسفات الديوكسي ريبونوكليوزايد المطلوب لتخليق الحمض النووي؛ تثبيط جيمسيتابين ثلاثي الفوسفات لبوليميراز الحمض النووي ألفا وبوليميراز الحمض النووي بيتا، مما يؤدي إلى حجب تخليق الحمض النووي وإصلاحه؛ ودمج جيمسيتابين ثلاثي الفوسفات في الحمض النووي، مما يؤدي إلى تثبيط تخليق الحمض النووي ووظيفته.



Gemcitabine

وعلى النقيض من السيتارابين، الذي لا يوجد له نشاط في الأورام الصلبة، فإن جيمسيتابين له نشاط واسع النطاق ضد كل من الأورام الصلبة والأورام الخبيثة في الدم. وقد تمت الموافقة في البداية على استخدام هذا النظير النوكليوسيدي في علاج سرطان البنكرياس، المتقدم، ويُستخدم الآن على نطاق واسع لعلاج مجموعة واسعة من الأورام الخبيثة، بما في ذلك سرطان الرئة غير صغير الخلايا وسرطان المثانة، وسرطان المبيض، وساركوما الأنسجة الرخوة، واللمفوما غير هودجكينية. ويعد تثبيط نخاع العظم في شكل قلة العدلات السمية الرئيسية التي تحد من الجرعة. ويحدث الغثيان والقيء في 70% من المرضى، كما لوحظت متلازمة تشبه أعراض (HUS) الأنفلونزا. وفي حالات نادرة، تم الإبلاغ عن متلازمات اعتلال الأوعية الدقيقة الكلوية، بما في ذلك متلازمة انحلال الدم (TTP) والبرفرية الخثرية قليلة الصفائح الدموية.

مضادات البيورين

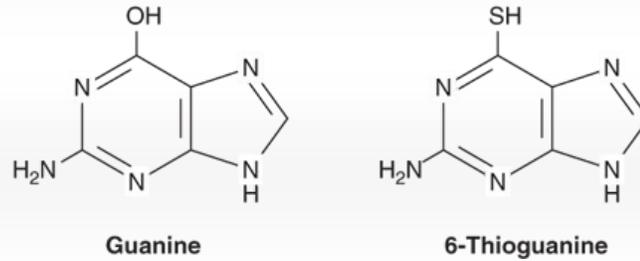
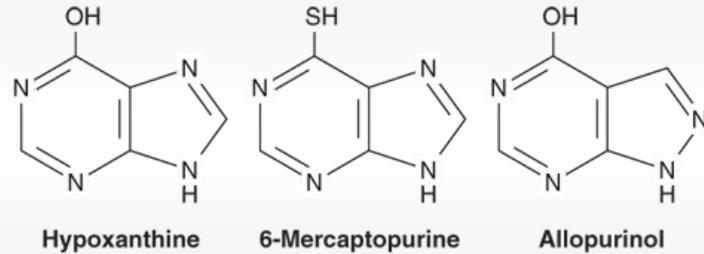
الثيوبورينات -6

أول نظائر الثيوبورين التي وجد أنها فعالة سريريًا في علاج السرطان. يستخدم هذا العامل في المقام الأول في (6MP) كان 6مركابتوبورين علاج سرطان الدم الحاد في مرحلة الطفولة، ويستخدم نظير وثيق الصلة به، وهو الأزاثيوبورين، كعامل مثبط للمناعة (انظر الفصل غير نشط في شكله الأصلي ويجب استقلابه بواسطة هيبيوكسانثينجوانين MP وكما هو الحال مع الثيوبورينات الأخرى، فإن 6. (55) لتكوين نوكلوتيد أحادي الفوسفات حمض 6ثيوإينوزينيك، والذي بدوره يثبط العديد من (HGPRT) فوسفوريبوزيل ترانسفيراز إنزيمات تخليق نوكلوتيدات البيورين الجديدة. يتم استقلاب الشكل أحادي الفوسفات في النهاية إلى شكل ثلاثي الفوسفات، والذي يمكن بعد ذلك دمج في كل من الحمض النووي الريبي والحمض النووي. كما يتم تكوين مستويات كبيرة من حمض الثيوجوانيل قد تساهم هذه المستقلبات في تأثيره السام للخلايا MP. من 6 (MMPR) و6ميثيل مركابتوبورين ريبوتيد

العديد من الإنزيمات في مسار التخليق الحيوي لنوكليوتيدات البيورين. وينتج عن ذلك العديد من (6TG) كما يثبط 6 ثيوغوانين الآفات الأيضية، بما في ذلك تثبيط التحويل بين نوكلوتيدات البيورين؛ وانخفاض مستويات نوكلوتيدات الجوانين داخل الخلايا، مما

يؤدي إلى تثبيط تخليق الجليكوبروتين؛ والتدخل في تكوين الحمض النووي والحمض النووي الريبي؛ ودمج نيوكليوتيدات الثيوبورين في بتأثير تآزري عند استخدامه مع السيتارابين في علاج سرطان الدم الحاد TG كل من الحمض النووي والحمض النووي الريبي. ويتمتع 6 لدى البالغين.

TG إلى مستقلب غير نشط (حمض ثيوبوريك 6) عن طريق تفاعل أكسدة يحفزها أكسيداز الزانثين، في حين يخضع 6 MP يتم تحويل 6 لإزالة الأمين. وهذا تمييز مهم لأن نظير البيورين ألوبيورينول، وهو مثبط قوي لأوكسيداز الزانثين، يستخدم غالبًا كإجراء رعاية داعم في علاج سرطان الدم الحاد لمنع تطور فرط حمض البوليك الذي يحدث غالبًا مع انحلال الخلايا السرطانية. ولأن ألوبيورينول يثبط مما يؤدي بالتالي إلى سمية مفرطة. في 6 MP يؤدي إلى زيادة مستويات 6 MP أكسيداز الزانثين، فإن العلاج المتزامن مع ألوبيورينول و6 والذي، ونسبة 50-75%. وعلى النقيض من ذلك، لا يحدث مثل هذا التفاعل الدوائي مع 6 MP هذا السياق، يجب تقليل جرعة 6. يمكن استخدامه بجرعات كاملة مع ألوبيورينول.



.حيث ترتبط مجموعة ميثيل بحلقة الثيوبورين، (TPMT) كما يتم استقلاب الثيوبورينات بواسطة إنزيم ميثيل ترانسفيراز الثيوبورين هناك متلازمة دوائية وراثية متنحية جسمية تؤدي إلى نقص جزئي أو كامل في هذا الإنزيم. هؤلاء المرضى معرضون لخطر متزايد للإصابة بتسممات شديدة في شكل تثبيط نخاع العظم وسمية الجهاز الهضمي مع التهاب الغشاء المخاطي والإسهال. ول سوء الحظ، لا تظهر على هؤلاء المرضى أي أعراض ظاهرة إلا بعد علاجهم بالثيوبورين فلودارابين

يتم فسفرة فوسفات فلودارابين بسرعة إلى 2 فلوروارابينوفورانوسيلادينوزين ثم فسفرته داخل الخلايا بواسطة كيناز ديوكسيسيتيديدين إلى أحادي الفوسفات، والذي يتحول في النهاية إلى ثلاثي الفوسفات. يتداخل ثلاثي الفوسفات مع عمليات تخليق الحمض

النووي وإصلاحه من خلال تثبيط بوليميراز الحمض النووي ألفا وبوليميراز الحمض النووي بيتا. يمكن أيضًا دمج شكل ثلاثي الفوسفات مباشرة في الحمض النووي، مما يؤدي إلى تثبيط تخليق الحمض النووي ووظيفته. يثبط مستقلب ثنائي الفوسفات من فلودارابين اختزال الريبونوكليوتيد، مما يؤدي إلى تثبيط ثلاثي فوسفات ديوكسيريبونوكليوتيد الأساسية. أخيرًا، يحفز فلودارابين موت الخلايا المبرمج في الخلايا الحساسة من خلال آليات غير محددة حتى الآن. يستخدم نظير النوكليوتيد البيورين هذا بشكل أساسي في علاج يتم إعطاؤه عن طريق الحقن، ويفرز ما يصل إلى 25- (CLL). ليمفوما اللاهودجكين منخفضة الدرجة وسرطان الدم الليمفاوي المزمن من الدواء الأصلي في البول. السمية الرئيسية التي تحد من الجرعة هي تثبيط نخاع العظم. هذا العامل هو مثبط مناعي قوي له 30% المرضى معرضون لخطر متزايد للإصابة بالعدوى الانتهازية، بما في ذلك الفطريات CD4 و CD8. تأثيرات مثبطة على الخلايا التائية باستخدام تريميثوبريم PJP يجب أن يتلقى المرضى الوقاية من (PJP) Pneumocystis jirovecii والهربس والالتهاب الرئوي سلفاميثوكسازول (قوة مضاعفة) ثلاث مرات على الأقل في الأسبوع، ويجب أن يستمر هذا لمدة تصل إلى عام واحد حتى بعد إنهاء علاج الفلودارابين.

كلادريبين

، كلادريبين (2 كلوروديوكسي أدينوسين) هو نظير نوكلوسيد البيورين ذو خصوصية عالية للخلايا الليمفاوية. غير نشط في شكله الأصلي، يتم فسفرته في البداية بواسطة كيناز ديوكسيسيتيدين إلى شكل أحادي الفوسفات وفي النهاية يتم استقلابه إلى شكل ثلاثي الفوسفات والذي يمكن بعد ذلك دمج في الحمض النووي. يمكن أن يتداخل مستقلب ثلاثي الفوسفات أيضًا مع تخليق الحمض النووي وإصلاحه عن طريق تثبيط بوليميراز الحمض النووي ألفا وبوليميراز الحمض النووي بيتا على التوالي. كلادريبين مخصص لعلاج ابيضاض الدم الخلوي المشعر، مع نشاط في الأورام الخبيثة الليمفاوية منخفضة الدرجة الأخرى مثل سرطان الدم الليمفاوي المزمن، واللمفوما غير هودجكينية منخفضة الدرجة. يتم إعطاء هذا العامل عادةً كحقنة واحدة مستمرة لمدة 7 أيام، وفي ظل هذه الظروف يتمتع بملف أمان يمكن التحكم فيه للغاية مع السمية الرئيسية التي تتكون من تثبيط نخاع العظم المؤقت. كما هو الحال مع نظائر يستمر لمدة تزيد عن CD4 و CD8، النوكليوسيد البيورين الأخرى، فإن له تأثيرات مثبطة للمناعة، ويلاحظ انخفاض في الخلايا التائية عام واحد.

NATURAL PRODUCT CANCER CHEMOTHERAPY DRUGS

قلويدات الفينكا

تعمل قلويدات الفينكا على تثبيط عملية بلمرة الأنابيب الدقيقة، مما يعطل تجميع الأنابيب الدقيقة، وخاصة تلك المشاركة في جهاز المغزل الانقسامي. ويؤدي هذا التأثير المثبط إلى توقف الانقسام في الطور الاستوائي، مما يؤدي إلى توقف انقسام الخلايا، مما يؤدي من دورة الخلية. تلعب الأنابيب M بعد ذلك إلى موت الخلايا. وبالتالي، تمارس قلويدات الفينكا تأثيرها السام الرئيسي في الطور الدقيقة أيضًا دورًا مهمًا في الحفاظ على شكل الخلية وحركتها، كما أنها تسهل نقل البروتينات الخلوية داخل الخلايا. يؤدي تثبيط تكوين الأنابيب الدقيقة إلى عواقب مهمة يمكن أن تؤدي إلى موت الخلايا.

فينبلاستين

في P450 فينبلاستين هو قلويد مشتق من نبات الفينكا الوردى. يتم استقلاب فينبلاستين وقلويدات الفينكا الأخرى بواسطة نظام الكبد، ويتم إفراز غالبية الدواء في البراز عبر الجهاز الصفراوي الكبدي. وبالتالي، يلزم تعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكبد. تم توضيح الآثار الجانبية الرئيسية في الجدول 4-54، وهي تشمل الغثيان والقيء وقمع نخاع العظم والتعب. هذا العامل هو أيضًا مادة قوية تسبب البثور، ويجب توخي الحذر عند تناوله. له نشاط سريري في علاج الأورام اللمفاوية هودجكين وغير هودجكين، وسرطان الثدي، وسرطان الخلايا الجرثومية.

الجدول 4-54

أدوية العلاج الكيميائي للسرطان من المنتجات الطبيعية: النشاط السريري والسمية

كيم جيه دبليو وآخرون: الجنسغ الأحمر الكوري لعلاج التعب المرتبط بالسرطان لدى مرضى سرطان القولون والمستقيم الذين يتلقون العلاج الكيماي: تجربة عشوائية من المرحلة الثالثة. المجلة الأوروبية للسرطان

	Drug	Mechanism of Action	Clinical Applications	Acute Toxicity	Delayed Toxicity
	Bleomycin	Oxygen free radicals bind to DNA causing single- and double-	Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma, germ cell cancer, head and neck cancer	Allergic reactions, fever,	Skin toxicity, pulmonary fibrosis, mucositis, alopecia

في أغلب منظمات الرعاية المدارة، تم وضع ضوابط على الوصفات الطبية تجبر على اختيار الأدوية الأقل تكلفة أو الأدوية العامة كلما كانت متاحة. في بيئة الرعاية المدارة، غالبًا ما يختار الطبيب مجموعة الأدوية بدلاً من PBM المفضلة التي تدفعها حوافز الخصم من عامل معين، ويصرف الصيدلي الدواء الموجود في الوصفة الطبية من تلك المجموعة. على سبيل المثال، إذا قرر الطبيب في مثل هذه المنظمة أن المريض يحتاج إلى مدرات البول الثيازيدية، يصرف الصيدلي تلقائيًا مدرات البول الثيازيدية الوحيدة الموجودة في وصفة المنظمة. وكما هو موضح أدناه، قد يتغير اختيار الأدوية في وصفة المنظمة الطبية من وقت لآخر، اعتمادًا على

		strand DNA breaks		hypotension	
Daunorubicin	Oxygen free radicals bind to DNA causing single- and doublestrand DNA breaks; inhibits topoisomerase II; intercalates into DNA	AML, ALL	Nausea and vomiting, fever, red urine (not hematuria)	Cardiotoxicity (see text), alopecia, myelosuppression	
Docetaxel	Inhibits mitosis	Breast cancer, non-small cell lung cancer, prostate cancer, gastric cancer, head and neck cancer, ovarian cancer, bladder cancer	Hypersensitivity	Neurotoxicity, fluid retention, myelosuppression with neutropenia	
Doxorubicin	Oxygen free radicals bind to DNA causing single- and doublestrand DNA breaks; inhibits topoisomerase II; intercalates into DNA	Breast cancer, Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma, soft tissue sarcoma, ovarian cancer, non-small cell and small cell lung cancer, thyroid cancer, Wilms tumor, neuroblastoma	Nausea, red urine (not hematuria)	Cardiotoxicity (see text), alopecia, myelosuppression, stomatitis	
Etoposide	Inhibits topoisomerase II	Non-small cell and small cell lung cancer; non-Hodgkin lymphoma, gastric cancer	Nausea, vomiting, hypotension	Alopecia, myelosuppression	
Idarubicin	Oxygen free radicals bind to DNA causing single- and doublestrand DNA breaks; inhibits topoisomerase II; intercalates into DNA	AML, ALL, CML in blast crisis	Nausea and vomiting	Myelosuppression, mucositis, cardiotoxicity	
Irinotecan	Inhibits topoisomerase I	Colorectal cancer, gastroesophageal cancer, non-small cell and small cell lung cancer	Diarrhea, nausea, vomiting	Diarrhea, myelosuppression, nausea and vomiting	

		Mitomycin	Acts as an alkylating agent and forms cross-links with DNA; formation of oxygen free radicals, which target DNA	Superficial bladder cancer, gastric cancer, breast cancer, non-small cell lung cancer, head and neck cancer (in combination with radiotherapy)	Nausea and vomiting	Myelosuppression, mucositis, anorexia and fatigue, hemolytic-uremic syndrome		
		Paclitaxel	Inhibits mitosis	Breast cancer, non-small cell and small cell lung cancer, ovarian cancer, gastroesophageal cancer, prostate cancer, bladder cancer, head and neck cancer	Nausea, vomiting, hypotension, arrhythmias, hypersensitivity	Myelosuppression, peripheral sensory neuropathy		
		Topotecan	Inhibits topoisomerase I	Small cell lung cancer, ovarian cancer	Nausea and vomiting	Myelosuppression		
		Vinblastine	Inhibits mitosis	Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma, germ cell cancer, breast cancer, Kaposi sarcoma	Nausea and vomiting	Myelosuppression, mucositis, alopecia, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH),		

				vascular events
Vincristine	Inhibits mitosis	ALL, Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, Wilms tumor	None	Neurotoxicity with peripheral neuropathy, paralytic ileus, myelosuppression, alopecia, SIADH
Vinorelbine	Inhibits mitosis	Non-small cell lung cancer, breast cancer, ovarian cancer	Nausea and vomiting	Myelosuppression, constipation, SIADH

سرطان الدم النقوي المزمن، CML سرطان الدم النقوي الحاد؛، AML سرطان الدم الليمفاوي الحاد؛، ALL

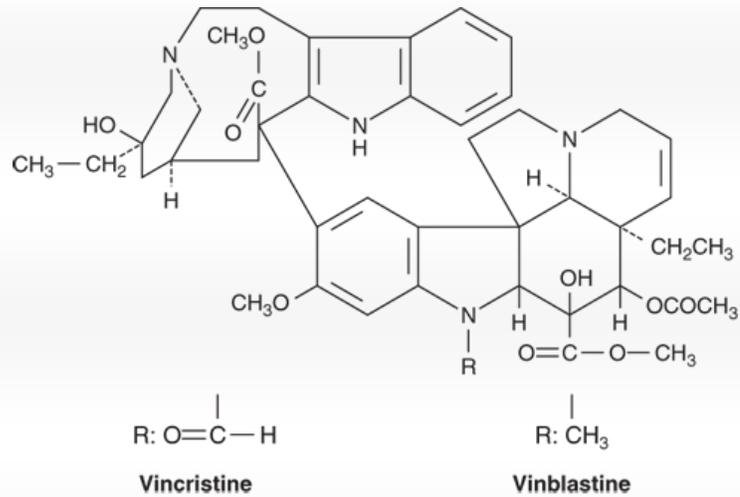
فينكريستين

إن اختيار المنتج الدوائي الإلزامي على أساس السعر هو ممارسة شائعة في الولايات المتحدة لأن الجهات الدافعة الخارجية (شركات التأمين، ومنظمات صيانة الصحة، وما إلى ذلك) تفرض ممارسات توفير المال، إذا كانت متاحة. إذا كان الأمر خارج منظمة رعاية مدارة فيمكن للطبيب أحياناً تجاوز هذه الضوابط من خلال كتابة "صرف كما هو مكتوب" على الوصفة الطبية التي تدعو إلى منتج يحمل علامة تجارية. ومع ذلك، في مثل هذه الحالات، قد يضطر المريض إلى دفع الفرق بين المنتج الذي تم صرفه والمنتج الأرخص.

والاكتئاب: ماذا يحدث لأنظمة الناقلات العصبية؟ (Hypericum perforatum) نبتة سانت جون: Kholghi G et al:

[PubMed: 35294606]؛ 395: NaunynSchmiedebergs Arch Pharmacol 2022629

فينكريستين هو مشتق قلوي آخر من نبات فينكا روزيا وهو وثيق الصلة بالفينبلاستين من حيث البنية. آلية عمله وآلية مقاومته وعلم الأدوية السريرية متطابقة مع تلك الخاصة بالفينبلاستين. وعلى الرغم من أوجه التشابه هذه مع فينبلاستين، فإن فينكريستين لديه طيف مختلف بشكل لافت للنظر من النشاط السريري وملف السلامة، والذي ينتج، إلى حد كبير، عن تقاربه العالي مع الأنابيب الدقيقة المحورية.



تم الجمع بين فينكريستين وبريدنيزون بشكل فعال لتحفيز الشفاء من سرطان الدم الليمفاوي الحاد عند الأطفال. كما أنه فعال في العديد من الأورام الخبيثة الدموية مثل الأورام الليمفاوية من نوع هودجكين وغير هودجكين، والورم النقوي المتعدد، وفي العديد من أورام الأطفال بما في ذلك الساركوما العضلية المخططة، والورم العصبي، وساركوما يوينج، وورم ويلمز

السمية الرئيسية التي تحد من الجرعة هي السمية العصبية، والتي تتجلى عادة في شكل اعتلال الأعصاب الحسية الطرفية، على الرغم من ملاحظة خلل في الجهاز العصبي اللاإرادي مع انخفاض ضغط الدم الانتصابي، واحتباس البول، والانسداد المعوي الشللي أو الإمساك، وشلل الأعصاب القحفية، والترنح، والنوبات، والغيبوبة. وبينما يحدث تثبيط نخاع العظم، فإنه يكون أخف وأقل أهمية (SIADH) بشكل عام من فينبلاستين. التأثير الضار الآخر الذي قد يتطور هو متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد لإدرار البول، والذي يمكن ملاحظته أيضًا مع قلوبيدات فينكا الأخرى.

فينوريلبين

فينوريلبين هو مشتق شبه صناعي من فينبلاستين، آلية عمله مماثلة لآلية عمل فينبلاستين وفينكريستين، أي تثبيط انقسام الخلايا في هذا العامل له نشاط في سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، وسرطان الثدي، وسرطان المبيض. تثبيط نخاع العظم مع M. الطور نقص العدلات هو السمية التي تحد من الجرعة، ولكن الآثار الضارة الأخرى تشمل الغثيان والقيء، والارتفاعات المؤقتة في اختبارات SIADH وظائف الكبد، و

التاكسانات والأدوية المضادة للأنابيب الدقيقة الأخرى

(Taxus baccata) وشجر الطقسوس الأوروبي (Taxus brevifolia) باكليتاكسيل هو إستر قلوي مشتق من شجر الطقسوس الهادئ وهو عبارة عن سم مغزلي انقسامي يعمل من خلال الارتباط عالي الألفة بالأنابيب الدقيقة مع تعزيز بلمرة الأنابيب الدقيقة. يؤدي تعزيز تجميع الأنابيب الدقيقة بواسطة باكليتاكسيل إلى تثبيط الانقسام الفتيلي وانقسام الخلايا. لذلك، يكون باكليتاكسيل والتاكسانات الأخرى من دورة الخلية M نشطة في الطور

، يتمتع عقار باكليتاكسيل بنشاط كبير في مجموعة واسعة من الأورام الصلبة، بما في ذلك سرطان المبيض، وسرطان الثدي المتقدم، وسرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة، وسرطان الرأس والرقبة، والمريء، والبروستات، والمثانة، بالإضافة إلى ساركوما كابوزي المرتبطة ويتم إفراز ما يقرب من 80٪ من الدواء في البراز عبر الطريق، P450 بالإيدز. يتم استقلابه على نطاق واسع بواسطة نظام الكبد الكبدي الصفراوي. يلزم تقليل الجرعة في المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكبد. يتم سرد السمية الأساسية للحد من الجرعة في ما يصل إلى 5٪ من المرضى، ولكن يتم تقليل حدوثها بشكل كبير (HSRs) في الجدول 4-54. قد تُلاحظ تفاعلات فرط الحساسية H2 عن طريق العلاج المسبق بالديكساميثازون والديفينهيدرامين وحاصرات

لعلاج العديد من الأورام الصلبة، بما (nabpaclitaxel) تمت الموافقة على تركيبة جسيمات نانوية من باكليتاكسيل مرتبطة بالألبومين في ذلك سرطان الثدي وسرطان البنكرياس وسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة. وعلى النقيض من باكليتاكسيل، لا ترتبط تركيبة

ولا يلزم إعطاء أدوية مسبقة لمنع مثل هذه التفاعلات. وعلاوة على ذلك، قلل هذا العامل، HSR، الجسيمات النانوية هذه بمستقبلات بشكل كبير من التأثيرات المثبطة لنخاع العظم مقارنة بباكليتاكسيل، ويبدو أن السمية العصبية الناتجة يمكن عكسها بسهولة أكبر مما يُلاحظ عادةً مع باكليتاكسيل.

الدوسيتاكسيل هو عقار تاكسان شبه صناعي مشتق من شجرة الطقسوس الأوروبية ويبدو أنه أكثر فعالية من عقار باكليتاكسيل. آلية عمله واستقلابه وإخراجه وآليات مقاومته متطابقة مع آلية عمل عقار باكليتاكسيل. وقد تمت الموافقة على استخدامه كعلاج ثانوي في حالات سرطان الثدي المتقدم وسرطان الرئة غير صغير الخلايا، كما أن له نشاطًا رئيسيًا في حالات سرطان الرأس والرقبة وسرطان الرئة صغير الخلايا وسرطان المعدة وسرطان المبيض المتقدم المقاوم للبلاتين وسرطان المثانة. تم إدراج سميته الرئيسية في الجدول 4-54.

كابازيتاكسيل هو تاكسان شبه صناعي آخر وآلية عمله واستقلابه وإخراجه مماثلة لتلك الخاصة بالتاكسانات الأخرى. ومع ذلك، على عكس التاكسانات الأخرى، فإن كابازيتاكسيل هو ركيزة ضعيفة لمضخة تدفق البروتين السكري متعدد المقاومة للأدوية، وبالتالي قد يكون مفيدًا لعلاج الأورام المقاومة للأدوية المتعددة. تمت الموافقة على استخدامه بالاشتراك مع بريدنيزون في العلاج الثانوي لسرطان البروستاتا النقيلي المقاوم للهرمونات والذي تم علاجه سابقًا بنظام يحتوي على دوسيتاكسيل. تشمل سميته الرئيسية تثبيط نخاع العظم والسمية العصبية وردود الفعل التحسسية.

الإكسابيلون هو نظير الإيبوثيلون ب، ومثله كمثل التاكسانات، يعمل كمثبط للأنابيب الدقيقة ويرتبط مباشرة بوحدات بيتا توبيولين من دورة M على الأنابيب الدقيقة، مما يؤدي إلى تثبيط ديناميكيات الأنابيب الدقيقة الطبيعية. وعلى هذا النحو، فهو نشط في الطور الخلية. تمت الموافقة على هذا العامل حاليًا لعلاج سرطان الثدي النقيلي بالاشتراك مع فلورويبريميدين كابيسيتابين عن طريق الفم أو كعلاج وحيد. ومن الجدير بالذكر أن هذا العامل له نشاط في الأورام المقاومة للأدوية التي تفرط في التعبير عن طفرات والسمية العصبية في HSR، أو توبيولين. تشمل الآثار الضارة الرئيسية تثبيط نخاع العظم، ومثبطات مستقبلات Pglycoprotein. شكل اعتلال الأعصاب الحسية الطرفية.

من G2M إن عقار إريبولين هو نظير صناعي لمركب هاليكوندين ب، وهو يثبط وظيفة الأنابيب الدقيقة، مما يؤدي إلى حجب مرحلة دورة الخلية. ويبدو أن هذا العقار أقل حساسية لمضخة تدفق البروتين السكري متعدد الأدوية التي تتوسطها مقاومة الأدوية المتعددة، ومن بين مزاياه أنه نشط في الأورام المقاومة للأدوية التي تفرز البروتين السكري بشكل مفرط. وقد تمت الموافقة عليه لعلاج المرضى المصابين بسرطان الثدي النقيلي والسااركوما الشحمية غير القابلة للاستئصال أو النقلية.

السموم الفطرية

(Podophyllum peltatum) الإيتوبوسيد هو مشتق شبه صناعي من بودوفيلوتوكسين، والذي يتم استخراجه من جذر نبات المايا تمت الموافقة على تركيبات الإيتوبوسيد الوريدي والقموية للاستخدام السريري في الولايات المتحدة الأمريكية. تبلغ التوافر البيولوجي عن طريق الفم حوالي 50٪، مما يتطلب أن تكون الجرعة القموية ضعف الجرعة الوريدية. يتم إفراز ما يصل إلى 30-50٪ من الجرعة

المعطاة من الدواء في البول، ويتطلب تقليل الجرعة في المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكلى. يشكل الإيتوبوسيد معقدًا مع وهو الإنزيم المسؤول عن قطع وربط الحمض النووي مزدوج السلسلة، والحمض النووي، مما يؤدي إلى تثبيط II توبوايزوميراز مع تثبيط تخليق الحمض النووي ووظيفته. يتمتع الإيتوبوسيد بنشاط سريري في سرطان الخلايا II النشاط الوظيفي للتوبوايزوميراز الجرثومية، وسرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة وسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، والأورام اللمفاوية من نوع هودجكين وغير هودجكين، وسرطان المعدة. تم سرد السميات الرئيسية في الجدول 4-54

الكامبتوثيسينات

إن الكامبتوثيسينات عبارة عن منتجات طبيعية مشتقة من شجرة الكامبتوثيكا أكوميناتا التي تم العثور عليها أصلاً في الصين؛ وهي. وهو الإنزيم الرئيسي المسؤول عن قطع وربط خيوط الحمض النووي الفردية، (topo I) تعمل على تثبيط نشاط توبوايزوميراز 1 ويؤدي تثبيط هذا الإنزيم إلى تلف الحمض النووي. وتعتبر إيرينوتيكان، وتوباوتيكان، وديروكستيكان، وجوفيتيكان نظائر الكامبتوثيسين المستخدمة في الممارسة السريرية في الولايات المتحدة. وعلى الرغم من أنها تعمل على تثبيط نفس الهدف الجزيئي، إلا أن طيف نشاطها السريري مختلف تمامًا.

SN38 إيرينوتيكان هو دواء أولي يتم تحويله بشكل رئيسي في الكبد بواسطة إنزيم الكربوكسيل إستيراز إلى جوفيتكان، وهو مستقلب بشكل أساسي في SN38 من المركب الأصلي. يتم التخلص من إيرينوتيكان و I الذي يكون أقوى بمقدار 1000 مرة كمثبط للتوبولين الصفراء والبراز، ويلزم تقليل الجرعة في حالة خلل وظائف الكبد. تمت الموافقة على إيرينوتيكان في الأصل كعلاج أحادي من الخط الثاني في المرضى المصابين بسرطان القولون والمستقيم النقيلي الذين فشلوا في العلاج القائم على الفلورويوراسيل. تمت الموافقة عليه تثبيط نخاع العظم والإسهال هما FOLFIRI وليوكوفورين، ويعرف هذا المزيج باسم FU كعلاج من الخط الأول عند استخدامه مع 5، الحدثان الضاران الأكثر شيوعًا (انظر الجدول 4-54). هناك نوعان من الإسهال: شكل مبكر يحدث في غضون 24 ساعة بعد الإعطاء والذي يُعتقد أنه حدث كوليبي يعالج بشكل فعال بالأثروبين، وشكل متأخر يحدث عادةً بعد 2-10 أيام من العلاج. وقد يكون الإسهال المتأخر شديدًا، مما يؤدي إلى اختلال كبير في توازن الكهارل والجفاف في بعض الحالات.

وليوكوفورين لعلاج سرطان الغدة النخامية النقيلي في FU تمت الموافقة على استخدام عقار إيرينوتيكان الليبوسومي بالاشتراك مع 5 البنكرياس بعد تطور المرض بعد العلاج القائم على جيمسيتابين. السمية الرئيسية المرتبطة بتركيبه الليبوسوم هي تثبيط نخاع العظم والسمية المعدية المعوية مع الإسهال والغثيان/القيء. لا يُعرف سوى القليل نسبيًا عن علم الأدوية السريري واستقلاب تركيبة الليبوسوم هذه من إيرينوتيكان.

يُستخدم عقار توبوتيكان لعلاج سرطان المبيض المتقدم كعلاج ثانوي بعد العلاج الأولي بالعلاج الكيميائي القائم على البلاتين. كما تمت الموافقة عليه كعلاج ثانوي لسرطان الرئة ذي الخلايا الصغيرة. وعلى النقيض من عقار إيرينوتيكان، فإن الطريق الرئيسي للتخلص من عقار توبوتيكان هو الإخراج الكلوي، ويجب تعديل الجرعة لدى المرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف الكلى.

المستقلب النشط، وهو يقترن بالتراستوزوماب لتكوين مركب SN38، عشرة أضعاف من I topo يعتبر ديروكستيكان مثبطًا قويًا ل وهو ما يتناقض مع مثبطات HER2، وليس على تضخيم جين HER يعتمد نشاط هذا الجزيء على تعبير (ADC) مضاد للدواء الأخرى antiHER2.

ANTITUMOR ANTIBIOTICS

وقد أدى فحص المنتجات الميكروبية إلى اكتشاف عدد من المركبات المثبطة للنمو والتي أثبتت فائدتها سريريًا في العلاج الكيميائي للسرطان. وترتبط العديد من هذه المضادات الحيوية بالحمض النووي من خلال التداخل بين قواعد معينة وتمنع تخليق الحمض النووي الريبي أو الحمض النووي أو كليهما؛ وتتسبب في انقسام خيوط الحمض النووي؛ وتداخل مع تكاثر الخلايا. وجميع المضادات Streptomyces، الحيوية المضادة للسرطان المستخدمة في الممارسة السريرية اليومية هي نتاج سلالات مختلفة من ميكروب التربة. وتشمل هذه العديد من الأنتراسيكلين، والبليومايسين، والميتوميسين.

الأنتراسيكلين

هي من بين أكثر الأدوية، *Streptomyces peucetius var caesius* إن المضادات الحيوية من مجموعة الأنترايسيكليين، المعزولة من السامة المستخدمة على نطاق واسع في مكافحة السرطان. وفيما يلي هياكل الأنترايسيكليين الأصليين، الدوكسوروبيسين، الداونوروبيسين. وقد دخلت العديد من نظائر الأنترايسيكليين الأخرى الممارسة السريرية، بما في ذلك الإيداروبيسين والإيروبيسين؛ (2) تكوين 11 والميتوكسانترون. وتمارس الأنترايسيكليينات تأثيرها السام للخلايا من خلال أربع آليات رئيسية: (1) تثبيط توبوايزوميراز الجذور الحرة شبه الكينين والجذور الحرة للأكسجين من خلال عملية اختزال تعتمد على الحديد بوساطة الإنزيم؛ (3) الارتباط عالي الألفة بالحمض النووي من خلال التداخل، مع حجب تخليق الحمض النووي والحمض النووي الريبي، وانقسام خيوط الحمض النووي؛ و(4) الارتباط بالأغشية الخلوية لتغيير السيولة ونقل الأيونات. في حين أن الآليات الدقيقة التي تمارس بها الأنترايسيكليينات تأثيراتها السامة للخلايا لا تزال بحاجة إلى تحديد في الإطار السريري، فإن آلية الجذور الحرة ثابتة بشكل جيد لتكون سبب السمية القلبية المرتبطة بالأنثراسيكليينات (انظر الجدول 4-54)

يتم إعطاء الأنترايسيكليينات عن طريق الوريد. يتم استقلابها على نطاق واسع في الكبد، مع اختزال وتحلل بدائل الحلقة. المستقلب المهدرجة هو نوع نشط، في حين أن الأجليكون غير نشط. يتم التخلص من ما يصل إلى 50٪ من الدواء في البراز عن طريق الإخراج الصفراوي، ويتطلب تقليل الجرعة في المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكبد. على الرغم من أن الأنترايسيكليينات يتم إعطاؤها عادة على جدول زمني كل 3 أسابيع، فقد ثبت أن الجداول البديلة مثل جرعات منخفضة أسبوعياً أو التسريب المستمر لمدة 72 إلى ساعة تعطي فعالية سريرية مكافئة مع انخفاض السمية 96

يعد الدوكسوروبيسين أحد أهم الأدوية المضادة للسرطان في الممارسة السريرية، وله نشاط سريري رئيسي في سرطانات الثدي وبطانة الرحم والمبيض والخصية والغدة الدرقية والمعدة والمثانة والكبد والرئة؛ وفي ساركوما الأنسجة الرخوة؛ وفي العديد من سرطانات الأطفال، بما في ذلك الورم العصبي، وساركوما يوينغ، وساركوما العظام، وساركوما العضلات المخططة. كما أن له نشاط سريري في الأورام الخبيثة الدموية، بما في ذلك سرطان الدم الليمفاوي الحاد، والورم النقوي المتعدد، والأورام اللمفاوية من نوع هودجكين وغير ويزداد، (FU) مثل سيكلوفوسفاميد، وسيسبلاتين، و(5) هودجكين. يستخدم بشكل عام بالاشتراك مع عوامل أخرى مضادة للسرطان. النشاط السريري عند استخدامه في أنظمة علاجية مشتركة بدلاً من العلاج الأحادي

كان الداونوروبيسين أول عامل من هذه الفئة يتم عزله، ولا يزال يستخدم مع السيتارابين لعلاج سرطان الدم النقوي الحاد. وبالمقارنة بالدوكسوروبيسين، فإن فعاليته في الأورام الصلبة محدودة

إيداروبيسين هو نظير شبه صناعي لجليكوسيد الأنترايسيكليين من الداونوروبيسين، وقد تمت الموافقة على استخدامه بالاشتراك مع السيتارابين لعلاج سرطان الدم النقوي الحاد. عند دمجه مع السيتارابين، يبدو أن إيداروبيسين أكثر نشاطاً من الداونوروبيسين في إحداث شفاء تام وتحسين البقاء على قيد الحياة لدى مرضى سرطان الدم النقوي الحاد

هو نظير للأنثراسيكليين، آلية عمله وخصائصه الدوائية السريرية مماثلة لتلك الخاصة بجميع الأنترايسيكليينات الأخرى Epirubicin. تمت الموافقة عليه في البداية للاستخدام كمكون من مكونات العلاج المساعد في سرطان الثدي في مرحلة مبكرة، ولكنه يستخدم أيضاً في علاج سرطان الثدي النقيلي وسرطان المعدة والمريء النقيلي

ميوتوكسانترون (ديهيدروكسي أنثراسينديون) هو مركب أنثراسين يشبه تركيبه حلقة أنثراسيكلين. يرتبط بالحمض النووي لإنتاج كسر الخيوط ويمنع تخليق كل من الحمض النووي والحمض النووي الريبي. يستخدم في علاج سرطان البروستاتا المتقدم المقاوم للهرمونات وسرطان الغدد الليمفاوية غير هودجكين منخفض الدرجة. كما يُشار إليه في سرطان الثدي وسرطان الدم النقوي الحاد عند الأطفال والبالغين. يعد تثبيط نخاع العظم مع قلة الكريات البيض هو السمية التي تحد من الجرعة، كما تحدث أيضًا غثيان وقيء خفيف والتهاب الغشاء المخاطي والتعب. على الرغم من الاعتقاد بأن الدواء أقل سمية للقلب من الدوكسوروبيسين، إلا أنه لوحظت سمية قلبية حادة ومزمنة. لوحظ تغير لون الأظافر والصلبة والبول إلى اللون الأزرق بعد يوم إلى يومين من تناول الدواء.

السمية الرئيسية التي تحد من الجرعة للأنتراسيكلينات هي تثبيط نخاع العظم، مع ملاحظة نقص العدلات بشكل أكثر شيوعًا من نقص الصفيحات. في بعض الحالات، يكون التهاب الغشاء المخاطي هو الحد من الجرعة. لوحظت نوعان من السمية القلبية. يحدث الشكل الحاد في غضون أول 2-3 أيام ويظهر على شكل عدم انتظام ضربات القلب واضطرابات التوصيل، وتغيرات أخرى في تخطيط القلب، والتهاب التامور، والتهاب عضلة القلب. هذه السمية الحادة تكون عابرة عادةً وفي معظم الحالات لا تظهر عليها أعراض الشكل المزمن هو اعتلال عضلة القلب المتوسع المعتمد على الجرعة والمرتببط بقصور القلب. يبدو أن السمية القلبية المزمنة تنتج عن زيادة إنتاج الجذور الحرة للأكسجين داخل عضلة القلب. نادرًا ما يُرى هذا التأثير عند جرعات دوكسوروبيسين الإجمالية التي تقل عن 400-450 مجم / م². يبدو أن استخدام جرعات أسبوعية أقل أو التسريب المستمر للدوكسوروبيسين يقلل من حدوث السمية لمنع أو تقليل السمية (ICRF187) القلبية. بالإضافة إلى ذلك، تمت الموافقة على العلاج باستخدام عامل إزالة الحديد ديكسرازوكسان القلبية الناجمة عن الأنتراسيكلين لدى النساء المصابات بسرطان الثدي النقيلي اللاتي تلقين جرعة تراكمية إجمالية من الدوكسوروبيسين تبلغ 300 مجم/م². ترتبط الأنتراسيكلين أيضًا بـ "تفاعل استدعاء الإشعاع"، مع احمرار الجلد وتقشره في مواقع العلاج الإشعاعي السابق.

ميثوميسين

يخضع للتنشيط الأيضي من خلال *Streptomyces caespitosus* ميثوميسين (ميثوميسين سي) هو مضاد حيوي معزول من الاختزال بواسطة إنزيم لتوليد عامل ألكلة يربط الحمض النووي. توجد الخلايا الجذعية للأورام الصلبة التي تعاني من نقص الأكسجين في بيئة مواتية للتفاعلات الاختزالية وهي أكثر حساسية للتأثيرات السامة للخلايا لميثوميسين من الخلايا الطبيعية وخلايا الورم المؤكسدة. هذا العامل نشط في جميع مراحل دورة الخلية وهو أفضل دواء متاح للاستخدام مع العلاج الإشعاعي لمهاجمة خلايا الورم التي تعاني من نقص الأكسجين. يقتصر استخدامه السريري بشكل أساسي على علاج سرطان الخلايا الحشوية في الشرج بالاشتراك مع العلاج الإشعاعي. كان أحد التطبيقات الخاصة لميثوميسين في العلاج داخل المثانة لسرطان المثانة السطحي. نظرًا لعدم 5FU امتصاص أي من العامل تقريبًا، فإن السمية الجهازية ضئيلة أو معدومة عند إعطاء ميثوميسين عن طريق المثانة.

تم توضيح الأحداث السلبية الشائعة لميثوميسين في الجدول 4-54. تم الإبلاغ عن متلازمة انحلال الدم، والتي تتجلى في فقر الدم الانحلالي الناجم عن اعتلال الأوعية الدموية الدقيقة، وقلة الصفيحات الدموية، والفشل الكلوي، فضلاً عن حالات عرضية من التهاب الرئة الخلالي.

في محاولة لترميز معلومات التكافؤ الحيوي، تنشر إدارة الغذاء والدواء منتجات الأدوية المعتمدة مع تقييمات التكافؤ العلاجي، مع المكملات الشهرية، والتي يطلق عليها عادة "الكتاب البرتقالي". يحتوي الكتاب على قوائم للمنتجات متعددة المصادر في واحدة من تعتبر مكافئة حيويًا لتريكة قياسية مرجعية لنفس الدواء وجميع الإصدارات "A" فئتين: المنتجات التي تم إعطاؤها رمزًا يبدأ بالحرف من بين حوالي 8000 منتج مدرج. "B" مماثل. المنتجات التي لا تعتبر مكافئة حيويًا يتم ترميزها "A" الأخرى من هذا المنتج مع ترميز الأوليين وتشير إلى طريق الإدارة المعتمد "B" أو "A" يتم إلحاق أحرف وأرقام رمزية إضافية بالحرف. "A" حاليًا، يتم ترميز 90٪ منها والمتغيرات الأخرى. تنشر إدارة الغذاء والدواء أيضًا الكتاب الأرجواني، وهو قائمة بالمنتجات البيولوجية، بما في ذلك المنتجات البيولوجية المماثلة والمنتجات البيولوجية القابلة للتبديل، المعتمدة أو المرخصة من قبل إدارة الغذاء والدواء بموجب قانون خدمات الصحة العامة. وهو يعادل الكتاب البرتقالي.

KarschVölk M et al: Echinacea بيانات وعلاجها. قاعدة بيانات Cochrane Syst Rev للوقاية من نزلات البرد الشائعة وعلاجها. 20142؛:CD000530.

Drug	Mechanism of Action ¹	Clinical Applications ¹	Acute Toxicity	Delayed Toxicity
Bortezomib	Inhibitor of the 26S proteasome; results in downregulation of the NF-κB signaling pathway	Multiple myeloma, mantle cell lymphoma	Nausea and vomiting, fever	Peripheral sensory neuropathy, diarrhea, orthostatic hypotension, fever, pulmonary toxicity, reversible posterior leukoencephalopathy

البليومايسين هو ببتيد صغير يحتوي على منطقة ربط الحمض النووي ومجال ربط الحديد في طرفي الجزيء المتقابلين. يرتبط بالحمض النووي، مما يؤدي إلى حدوث كسر في السلسلة المفردة والمزدوجة بعد تكوين الجذور الحرة، وتثبيط تخليق الحمض. ويؤدي إلى انحرافات كروموسومية DNABLEMYCIN(II) النووي. يحدث تفتت الحمض النووي بسبب أكسدة مركب من دورة الخلية G2 البليومايسين هو دواء خاص بدورة الخلية ويسبب تراكم الخلايا في الطور

، يُستخدم البليومايسين لعلاج الأورام اللمفاوية الهودجكينية وغير الهودجكينية، وأورام الخلايا الجرثومية، وسرطان الرأس والرقبة وسرطان الخلايا الحرشفية في الجلد وعنق الرحم والفرج. ومن بين مزايا هذا العقار أنه يمكن إعطاؤه تحت الجلد أو عن طريق الحقن العضلي أو الوريدي. ويتم التخلص من البليومايسين بشكل أساسي عن طريق الإفراز الكلوي، ويوصى بتعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكلى. ومن المزايا المحتملة الأخرى لهذا العقار أنه يمكن دمجه بأمان مع عوامل سامة أخرى مثبطة لنخاع العظم، نظرًا لتأثيراته الضئيلة نسبيًا على نخاع العظم

إن السمية الرئوية تحد من الجرعة بالنسبة للبليومايسين وعادة ما تظهر على شكل التهاب رئوي مصحوب بالسعال وضيق التنفس وخشخشة الشهيقة الجافة عند الفحص البدني وتسلات في الأشعة السينية على الصدر. ويزداد معدل حدوث السمية الرئوية لدى المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 70 عامًا، وأولئك الذين يتلقون جرعات تراكمية أكبر من 400 وحدة، وأولئك الذين يعانون من أمراض رئوية كامنة، وأولئك الذين تلقوا إشعاعًا سابقًا على المنصف أو الصدر. وفي حالات نادرة، يمكن أن تكون السمية الرئوية قاتلة. وترد حالات السمية الأخرى في الجدول 4-54

MISCELLANEOUS ANTICANCER DRUGS

توجد الآن قائمة متزايدة من الأدوية المضادة للسرطان التي تمت الموافقة عليها للاستخدام السريري والتي لا تناسب الفئات التقليدية؛ وقد تم إدراج بعض هذه العوامل في الجدول 5-54

الجدول 5-54

أدوية السرطان المتنوعة: النشاط السريري والسمية

				(RPLS), congestive heart failure (CHF), rare cases of QT prolongation
Carfilzomib	Inhibitor of the 26S proteasome; results in down-regulation of the NF-κB signaling pathway; maintains activity in bortezomib-resistant tumors	Multiple myeloma	Fever	Fatigue, cardiac toxicity with CHF and myocardial infarction, myelosuppression, pulmonary toxicity, hepatotoxicity, orthostatic hypotension
Ixazomib	Inhibitor of the 26S proteasome; results in down-regulation of the NF-κB signaling pathway; maintains activity in bortezomib-resistant tumors	Multiple myeloma	Fatigue	Myelosuppression, neurologic toxicity with peripheral sensory neuropathy, diarrhea, hepatotoxicity, skin rash
Erlotinib	Inhibits EGFR exon 19 deletion or exon 21 (L858R) substitution mutations; also inhibits wild-type EGFR tyrosine kinase leading to inhibition of EGFR signaling	Non-small cell lung cancer, pancreatic cancer	Diarrhea	Skin rash, diarrhea, anorexia, interstitial lung disease
Afatinib	Inhibits kinase domains of EGFR, HER2, and HER4, leading to inhibition of downstream ErbB signaling	Non-small cell lung cancer	Diarrhea	Skin rash, anorexia, interstitial lung disease, hepatotoxicity, keratitis
Osimertinib	Inhibits specific mutant forms of EGFR, including exon 19 deletion or exon 21 (T790M, L858R) substitution mutations	Non-small cell lung cancer	Diarrhea	Skin rash, fatigue, anorexia, pulmonary toxicity in the form of interstitial lung disease (ILD), cardiomyopathy and CHF, QT prolongation
Imatinib	Inhibits Bcr-Abl tyrosine kinase and other receptor tyrosine kinases, including PDGFR and c-kit	CML, gastrointestinal stromal tumor (GIST), Philadelphia chromosome-positive (Ph+) ALL	Nausea and vomiting	Fluid retention with ankle and periorbital edema, diarrhea, myalgias, congestive heart failure
Dasatinib	Inhibits Bcr-Abl tyrosine kinase and Src family of kinases	CML, Ph+ ALL	Fatigue and anorexia	Bleeding complications, myelosuppression, fluid retention, diarrhea, congestive heart failure, hepatotoxicity, QT prolongation
Nilotinib	Inhibits Bcr-Abl tyrosine kinase and other receptor tyrosine kinases, including PDGFR and c-kit	CML	Fatigue and anorexia	Myelosuppression, QT prolongation, electrolyte abnormalities with hypophosphatemia, hypokalemia, hypocalcemia, and hyponatremia, and hepatotoxicity
Bosutinib	Inhibits Bcr-Abl tyrosine kinase and retains activity in imatinib-resistant Bcr-Abl mutations except for the T315I and V299L mutations. Inhibits Src family tyrosine kinases	CML	Nausea and vomiting	Diarrhea, fluid retention, myelosuppression, skin rash hepatotoxicity

Ponatinib	Inhibits Bcr-Abl tyrosine kinase and retains activity in imatinib-resistant Bcr-Abl mutations including the T315I gatekeeper mutation; inhibits other tyrosine kinases, including VEGFR, PDGFR, FGFR, Flt3, Src family kinases, Kit, Ret, and EPH	CML, Ph+ ALL	Hypertension	Hepatotoxicity, bleeding complications, arterial thromboembolic events, cardiac arrhythmias, fluid retention, gastrointestinal perforation, wound healing complications, skin rash
Asciminib	Inhibits Bcr-Abl tyrosine kinase by targeting the myristoyl pocket. Reduced off-target activity as inactive against other tyrosine kinases, including SRC	CML, Ph+ ALL	Hypertension	Myelosuppression, pancreatitis, hepatotoxicity, cardiovascular toxicity
Cetuximab	IgG1 antibody binds to EGFR and inhibits downstream EGFR signaling; enhances response to chemotherapy and radiotherapy	Colorectal cancer, head and neck cancer (used in combination with radiotherapy), non-small cell lung cancer	Infusion reaction	Skin rash, hypomagnesemia, fatigue, interstitial lung disease
Panitumumab	IgG2 antibody binds to EGFR and inhibits downstream EGFR signaling; enhances response to chemotherapy and radiotherapy	Colorectal cancer	Infusion reaction (rarely)	Skin rash, hypomagnesemia, fatigue, interstitial lung disease
Necitumumab	IgG1 antibody binds to EGFR and inhibits downstream EGFR signaling; enhances response to chemotherapy and radiotherapy	Non-small cell lung cancer (squamous)	Infusion reaction	Skin rash, hypomagnesemia, fatigue, interstitial lung disease, venous and arterial thromboembolic events
Trastuzumab	IgG1 antibody binds to extracellular domain (subdomain IV) of the HER2 growth factor receptor and inhibits HER2 intracellular signaling	Breast cancer, gastric and gastroesophageal cancer	Infusion reaction	Cardiotoxicity with reduced LV function leading to CHF, mild GI toxicity with nausea/vomiting and diarrhea, and rare cases of pulmonary toxicity
Pertuzumab	IgG1 antibody binds to extracellular domain (subdomain II) of the HER2 growth factor receptor and inhibits HER2 intracellular signaling	Breast cancer	Infusion reaction	Cardiotoxicity with reduced LV function leading to CHF, mild GI toxicity with nausea/vomiting and diarrhea, and fatigue
Ado-trastuzumab emtansine	Antibody-drug conjugate made up of anti-HER2 IgG1 antibody and microtubule inhibitor DM1	Breast cancer	Infusion reaction	Cardiotoxicity with reduced LV function leading to CHF, hepatotoxicity, myelosuppression, nausea/vomiting, and rare cases of pulmonary toxicity
Trastuzumab deruxtecan	Antibody-drug conjugate made up of anti-HER2 IgG1 antibody and topo I inhibitor deruxtecan	Breast cancer, gastric and gastroesophageal cancer, NSCLC, and CRC	Infusion reaction	Pulmonary toxicity, cardiotoxicity with reduced LV function, myelosuppression, nausea/vomiting, and fatigue
Sacituzumab	Antibody-drug conjugate made up of anti-Trop-2	Breast cancer	Diarrhea,	Myelosuppression, fatigue and

لا يمكننا أن نفترض أن كل منتج من الأدوية الجنيسة مرضي مثل المنتج الذي يحمل الاسم التجاري، على الرغم من أن أمثلة الأدوية الجنيسة غير المرضية نادرة. إن التوافر البيولوجي - الامتصاص الفعال للمنتج الدوائي - يختلف بين الشركات المصنعة وأحياناً بين دفعات مختلفة من الدواء الذي تنتجه نفس الشركة المصنعة. وعلى الرغم من الأدلة، يتجنب العديد من الممارسين وصف الأدوية الجنيسة، مما يؤدي إلى زيادة التكاليف الطبية. في حالة وجود عدد صغير جداً من الأدوية، والتي عادةً ما يكون مؤشرها العلاجي منخفضاً، أو ذوبانها ضعيفاً، أو نسبة عالية من المكونات الخاملة إلى محتوى الدواء النشط، قد يعطي منتج الشركة المصنعة المحددة نتائج أكثر اتساقاً. في حالة الأمراض التي تهدد الحياة، قد تفوق مزايا استبدال الأدوية الجنيسة على الحاجة السريرية العاجلة بحيث يجب ملء الوصفة الطبية كما هو مكتوب.

JAMA. كانتور إي دي وآخرون: اتجاهات استخدام المكملات الغذائية بين البالغين في الولايات المتحدة من عام 1999 إلى عام 2012
[PubMed: 27727382] ؛ 316 :20161464

	govitecan	antibody and topo I inhibitor SN38		infusion reaction	anorexia, nausea/vomiting
	Lapatinib	Small molecule inhibitor of tyrosine kinases associated with EGFR and HER2 resulting in inhibition of intracellular ErbB signaling	Breast cancer	Diarrhea	Cardiac toxicity with LV dysfunction, myelosuppression, fatigue and anorexia, hepatotoxicity, hand-foot syndrome, and skin rash
	Neratinib	Small molecule inhibitor of tyrosine kinases associated with EGFR, HER2, and HER4 resulting in inhibition of intracellular ErbB signaling	Breast cancer	Diarrhea	Hepatotoxicity, fatigue and anorexia, skin rash, muscle spasms
	Tucatinib	Small molecule inhibitor of tyrosine kinases associated with HER2 resulting in inhibition of intracellular ErbB signaling	Breast cancer	Diarrhea	Hepatotoxicity, fatigue and anorexia, skin rash, muscle weakness
	Bevacizumab	Inhibits binding of VEGF-A to VEGFR leading to inhibition of VEGF signaling; inhibits tumor vascular permeability; enhances tumor blood flow and drug delivery	Colorectal cancer, breast cancer, nonsmall cell lung cancer,	Hypertension, infusion reaction	Arterial thromboembolic events, gastrointestinal perforation, wound healing complications, bleeding
			renal cell cancer, glioblastoma multiforme		complications, proteinuria
	Ziv-aflibercept	Inhibits binding of VEGF-A, VEGF-B, and PlGF to VEGFR leading to inhibition of VEGF signaling; inhibits tumor vascular	Colorectal cancer	Hypertension	Arterial thromboembolic events, gastrointestinal perforation, wound healing complications, bleeding complications, diarrhea, mucositis, proteinuria

		permeability; enhances tumor blood flow and drug delivery			
Ramucirumab	IgG1 antibody directed against VEGFR-2 and prevents binding of VEGF-A, VEGF-C, and VEGF-D ligands to the target VEGFR-2; inhibits tumor vascular permeability; enhances tumor blood flow and drug delivery	Colorectal cancer, gastric or gastroesophageal cancer, non-small cell lung cancer	Hypertension	Arterial thromboembolic events, gastrointestinal perforation, wound healing complications, bleeding complications, diarrhea, mucositis, proteinuria	
Sorafenib	Inhibits multiple RTKs, including raf kinase, VEGF-R2, VEGF-R3, and PDGFR-β leading to inhibition of angiogenesis, invasion, and metastasis	Renal cell cancer, hepatocellular cancer	Nausea, hypertension	Skin rash, fatigue and asthenia, bleeding complications, hypophosphatemia	
Sunitinib, pazopanib	Inhibits multiple RTKs, including VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3, PDGFR-α, and PDGFR-β leading to inhibition of angiogenesis, invasion, and metastasis	Renal cell cancer, GIST	Hypertension	Skin rash, fatigue and asthenia, bleeding complications, cardiac toxicity leading to congestive heart failure in rare cases	

¹See text for acronyms.

Imatinib is an inhibitor of the tyrosine kinase domain of the Bcr-Abl oncoprotein and prevents phosphorylation of the kinase substrate by ATP. It is

t وهو اضطراب في الخلايا الجذعية المكونة للدم متعددة القدرات يتميز بـ (CML) مُشار إليه لعلاج سرطان الدم النقوي المزمن (9:22)

العامل المسبب لمرض ابيضاض الدم النقوي، BcrAbl انتقال كروموسومي فيلادلفيا. يؤدي هذا الانتقال إلى إنتاج بروتين الاندماج المزمن، وهو موجود في ما يصل إلى 95% من المرضى المصابين بهذا المرض. كما يثبط هذا العامل مستقبلات أخرى من كينازات (PDGFR) و ckit (التيروزين لمستقبلات عامل نمو الصفائح الدموية

يتم امتصاص إيماتينيب جيدًا عن طريق الفم، ويتم استقلابه في الكبد، مع إخراج المستقبلات بشكل أساسي في البراز عن طريق الإفراز الصفراوي. تمت الموافقة على استخدام هذا العامل كعلاج أولي في المرحلة المزمنة من سرطان الدم النخاعي المزمن، وفي أزمة الانفجار، وكعلاج ثانوي لمرحلة سرطان الدم النخاعي المزمن التي تطورت بعد العلاج السابق بإنترفرون ألفا. إيماتينيب فعال أيضًا في تم سرد الآثار الجانبية الرئيسية في الجدول 54- ckit التي تعبر عن كيناز التيروزين (GIST) علاج أورام الخلايا الجذعية المعوية المعوية 5.

وهو يختلف عن إيماتينيب في أنه PDGFR α و ckit و Src و BcrAbl داساتينيب هو مثبط للعديد من كينازات التيروزين، بما في ذلك وقد BcrAbl ويتغلب على مقاومة إيماتينيب الناتجة عن الطفرات في كيناز Abl يرتبط بالتكوينات النشطة وغير النشطة لمجال كيناز تمت الموافقة على استخدامه في علاج سرطان الدم النخاعي المزمن وسرطان الدم الليمفاوي الحاد الإيجابي لكروموسوم فيلادلفيا مع مقاومة أو عدم تحمل علاج إيماتينيب، كما تمت الموافقة عليه لعلاج سرطان الدم النخاعي المزمن في المرحلة المزمنة (Ph+) المشخص حديثًا (CP)

يتمتع بألفة ارتباط PDGFR β و ckit و BcrAbl نيلوتينيب هو جزيء فينيل أمينوبيريميدين من الجيل الثاني يثبط كينازات التيروزين عند مقارنته بالإيماتينيب، ويتغلب على مقاومة الإيماتينيب الناتجة عن طفرات Abl أعلى (تصل إلى 20 إلى 50 ضعفًا) لكيناز تمت الموافقة عليه في الأصل لعلاج المرحلة المزمنة والمرحلة المتسارعة من سرطان الدم النخاعي المزمن مع مقاومة أو BcrAbl. عدم تحمل العلاج السابق الذي تضمن الإيماتينيب والآن تمت الموافقة عليه أيضًا كعلاج أولي لمرحلة سرطان الدم النخاعي المزمن Ph الموجب

مقاومة للإيماتينيب BcrAbl ويحتفظ بنشاطه في 16 من 18 طفرة BcrAbl tyrosine kinase يعد البوزوتينيب مثبطًا قويًا لإنزيم تمت Abl tyrosine kinase في إنزيم ATP والتي توجد ضمن نطاق ربط، V299L و T315I ومع ذلك، فهو غير فعال ضد الطفرات مع Ph+ CML الموافقة عليه لعلاج المرضى البالغين المصابين بسرطان الدم النخاعي المزمن أو المتسارع أو المرحلة الانفجارية مقاومة أو عدم تحمل للعلاج السابق

بما في ذلك BCRABL، وهو يثبط جميع الأشكال المتحولة المعروفة لـ BcrAbl، البوناتينيب هو مثبط قوي لإنزيم التيروزين كيناز طفرة البوابة

يتمتع هذا العامل بطيف أوسع بكثير من النشاط البيولوجي ويمنع مجموعة واسعة من كينازات التيروزين، بما في ذلك أعضاء T315I تمت الموافقة على هذا العامل من قبل إدارة EPH و TET و Kit و Src و TIE2 و Flt3 و FGF و PDGF و VEGF من عائلة كينازات

الغذاء والدواء الأمريكية للمرضى البالغين المصابين بسرطان الدم النخاعي المزمن أو المتسارع أو في مرحلة الانفجار المقاوم أو غير المقاوم أو غير المتسامح Ph+ المتسامح للعلاج السابق بمضادات التيروزين كيناز ولعلاج ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد الموجب لـ للعلاج السابق بمضادات التيروزين كيناز.

في الكبد، وذلك بشكل أساسي عن طريق إنزيمات الكبد الميكروسومية BcrAbl يتم استقلاب جميع مثبطات التيروزين كيناز ثم يتم التخلص منها في البراز عبر الطريق الكبدي الصفراوي. من المهم أيضًا مراجعة قائمة الأدوية الموصوفة وغير CYP3A4 الموصوفة الحالية للمريض لأن هذه العوامل لها تفاعلات دوائية محتملة، وخاصة مع تلك التي يتم استقلابها أيضًا بواسطة نظام بالإضافة إلى ذلك، يجب على المرضى تجنب منتجات الجريب فروت والكاراميل والبوميلو أثناء العلاج، حيث قد تمنع CYP3A4. هذه المنتجات الغذائية استقلاب هذه المثبطات الجزيئية الصغيرة، مما يؤدي إلى زيادة مستويات الدواء والسمية (انظر الفصل 4).

ويحفز ويثبت تكوينًا غير نشط للكيناز. وهو مختلف عن BcrAbl هو مثبط جزيئي صغير يستهدف جيب الميرستوبيل في Asciminib المحفز، ويرتبط بنشاط أقل بكثير خارج الهدف. تمت الموافقة ATP مثبطات التيروزين كيناز التقليدية الأخرى التي ترتبط بموقع ربط مع طفرة Ph+ CP وفي سرطان الدم النخاعي المزمن Ph+ CP على هذا العامل للمرضى البالغين المصابين بسرطان الدم النخاعي المزمن بشكل أساسي في الكبد بواسطة asciminib يتم استقلاب BcrAbl، وكما هو الحال مع مثبطات التيروزين كيناز الأخرى T3151. مع التخلص من الدواء والمستقلبات بشكل أساسي في UGT2B7 وUGT2B17 وأيضًا عن طريق الجلوكورونيد بواسطة CYP3A4 البراز (80٪). لا يلزم تعديل الجرعة للمرضى الذين يعانون من ضعف الكبد و/أو الكلى الخفيف إلى الشديد. تشمل الآثار الجانبية الرئيسية تثبيط نخاع العظم، والتهاب البنكرياس، وارتفاع ضغط الدم، والغثيان والقيء الخفيف، والتعب، وآلام الجهاز العضلي الهيكلي.

مثبطات مستقبلات عامل النمو

مستقبلات عامل نمو البشرة

وهو مفرط التعبير عنه في الأورام الصلبة، erbB هو أحد أفراد عائلة مستقبلات عامل النمو (EGFR) إن مستقبل عامل نمو البشرة المختلفة، بما في ذلك سرطان القولون والمستقيم، وسرطان الرأس والعنق، وسرطان الرئة غير صغير الخلايا، وسرطان البنكرياس إلى تنشيط العديد من الأحداث الخلوية الرئيسية التي تشارك في نمو الخلايا وانتشارها، والغزو EGFR يؤدي تنشيط مسار إشارات والنقائل، وتكوين الأوعية الدموية. بالإضافة إلى ذلك، يثبط هذا المسار النشاط السام للخلايا للعديد من العوامل المضادة لسرطان والعلاج الإشعاعي، وربما من خلال قمع آليات موت الخلايا المبرمج الرئيسية، مما يؤدي بالتالي إلى تطوير مقاومة الخلايا للأدوية.

وقد (EGFR)، موجه ضد المجال خارج الخلية لمستقبل عامل نمو البشرة IgG1 سيتوكسيماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة من نوع تمت الموافقة على استخدامه بالاشتراك مع

مع إيرينوتيكان لعلاج سرطان القولون والمستقيم النقيلي في الحالات المقاومة للعلاج أو كعلاج وحيد للمرضى الذين يعتبرون مقاومين. فإن نشاطه المضاد للأورام قد يتوسطه أيضًا، جزئيًا، آليات بوساطة مناعية، G1 لإيرينوتيكان. ولأن سيتوكسيماب ينتمي إلى النمط ويمكن الجمع بين سيتوكسيماب بشكل فعال وآمن مع إيرينوتيكان والعلاج الكيميائي القائم على أوكساليلاتين في العلاج الأولي لسرطان القولون والمستقيم النقيلي أيضًا. ومن الجدير بالذكر أن فعالية سيتوكسيماب تقتصر فقط على هؤلاء المرضى الذين تعبر قد تكون الأنظمة العلاجية المركبة من سيتوكسيماب مع KRAS وNRAS من النوع البري، والذي يتضمن RAS أورامهم عن حين العلاج الكيميائي السام للخلايا مفيدة بشكل خاص في العلاج المساعد للمرضى المصابين بمرض محدود الكبد. وعلى الرغم من الموافقة في البداية على إعطاء هذا الجسم المضاد وفقًا لجدول زمني أسبوعي، فقد أظهرت الدراسات الدوائية الحركية أن الجدول الزمني كل أسبوعين يوفر نفس مستوى النشاط السريري مثل الجدول الأسبوعي. تمت الموافقة أيضًا على استخدام هذا العامل مع العلاج الإشعاعي في المرضى المصابين بسرطان الرأس والرقبة المتقدم موضعياً. يتحمل الجسم عقار سيتوكسيماب جيدًا، وتتمثل الآثار الجانبية الرئيسية في طفح جلدي يشبه حب الشباب، وتفاعل فرط الحساسية عند تناوله، ونقص المغنيسيوم في الدم. ومع ذلك، عندما يتم استخدام عقار سيتوكسيماب مع العلاج الإشعاعي لسرطان الرأس والرقبة، فإن خطر الوفاة المفاجئة يكون منخفضًا للغاية ولكنه حقيقي (1%)، مما أدى إلى تحذير من تناول العقار.

بانيتوموماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة بشري بالكامل موجه ضد مستقبلات عامل نمو البشرة ويعمل من خلال تثبيط مسار وبالتالي، لا، G2، إشارات مستقبلات عامل نمو البشرة. وعلى النقيض من عقار سيتوكسيماب، فإن هذا الجسم المضاد من النمط يُتوقع أن يمارس أي تأثيرات مناعية. تمت الموافقة على عقار بانيتوموماب في الأصل لعلاج المرضى المصابين بسرطان القولون في العلاج الأولي FOLFOX والمستقيم النقيلي المقاوم. ومع ذلك، فقد تمت الموافقة عليه الآن أيضًا للاستخدام مع العلاج الكيميائي لسرطان القولون والمستقيم النقيلي. وكما هو الحال مع عقار سيتوكسيماب، فإن هذا الجسم المضاد فعال فقط في المرضى الذين تعبر من النوع البري. وقد أظهرت الدراسات السريرية الحديثة أنه يمكن أيضًا دمج هذا الجسم المضاد بشكل فعال وآمن RAS أورامهم عن مع العلاج الكيميائي القائم على إيرينوتيكان في العلاج الثاني لسرطان القولون والمستقيم النقيلي. الطفح الجلدي الشبيه بحب الشباب ونقص المغنيسيوم هما التأثيران السلبيان الرئيسيان المرتبطان باستخدامه. وعلى الرغم من كونه جسمًا مضادًا بشريًا بالكامل، إلا أنه لا يزال من الممكن ملاحظة تفاعلات مرتبطة بالتسريب، وإن كانت أقل شيوعًا بكثير من تلك التي تحدث مع عقار سيتوكسيماب.

بشري بالكامل موجه ضد مستقبلات عامل نمو البشرة. ومثله كمثّل عقار G1 Ig هو جسم مضاد وحيد النسيلة Necitumumab سيتوكسيماب وعقار بانيتوموماب، فإنه يعمل من خلال تثبيط مسار إشارات مستقبلات عامل نمو البشرة. ينتمي عقار. وقد يتم أيضًا التوسط في نشاطه المضاد للأورام، على الأقل جزئيًا، من خلال آليات مناعية، G1 إلى النمط Necitumumab ويختلف نشاطه السريري عن الأجسام المضادة الأخرى لمستقبلات عامل نمو البشرة، وقد تمت الموافقة على استخدامه بالاشتراك مع العلاج الكيميائي جيمسيتابين وسيسبلاتين لعلاج سرطان الرئة الحشفي النقيلي. والآثار الضارة الرئيسية هي ما تم وصفه سابقًا للأجسام المضادة الأخرى لمستقبلات عامل نمو البشرة. ومع ذلك، وعلى النقيض من الأجسام المضادة الأخرى لمستقبلات عامل نمو البشرة المعتمدة في الولايات المتحدة، فإن هذا العامل يرتبط بزيادة خطر حدوث كل من الأحداث الخثرية الوريدية والشريانية.

إيرلوتينيب هو مثبط جزيئي صغير لمجال كيناز التيروسين المرتبط بمستقبل عامل نمو البشرة. وقد تمت الموافقة عليه كعلاج أولي لسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة النقيلي لدى المرضى الذين تعاني أورامهم من حذف إكسون 19 لمستقبل عامل نمو البشرة أو الذين لا يستجيبون لنظام علاج كيميائي سابق على الأقل. كما تمت الموافقة عليه كعلاج صيانة (L858R) طفرات إكسون 21 للمرضى المصابين بسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة النقيلي الذين لم يتطور مرضهم بعد أربع دورات من العلاج الكيميائي القائم على البلاتين. ويبدو أن المرضى غير المدخنين والذين يعانون من النوع الفرعي النسيجي القصي السنخي أكثر استجابة لهذه العوامل بالإضافة إلى ذلك، تمت الموافقة على استخدام إيرلوتينيب بالاشتراك مع جيمسيتابين لعلاج سرطان البنكرياس المتقدم. يتم استقلابه ويتم التخلص منه بشكل أساسي عن طريق الكبد مع إفرازه في البراز. يجب توخي الحذر عند CYP3A4 في الكبد بواسطة نظام إنزيم في الكبد، مثل الفينيتوين والوارفارين، ويجب تجنب CYP3A4 استخدام إيرلوتينيب مع الأدوية التي يتم استقلابها أيضًا بواسطة نظام استخدام منتجات الجريب فروت. الطفح الجلدي الشبيه بحب الشباب والإسهال وفقدان الشهية والتعب هي الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا التي لوحظت مع هذه الجزيئات الصغيرة (انظر الجدول 54-5)

ويسبب HER4 وHER2 و(EGFR) أفاتينيب هو مثبط جزيئي صغير لمجالات التيروسين كيناز المرتبطة بمستقبلات عامل نمو البشرة اللاحقة. تمت الموافقة عليه لعلاج سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة النقيلي مع حذف إكسون 19 لمستقبل ErbB تثبيط إشارات في إكسون 21. السمية المرتبطة بهذا العامل مماثلة لتلك التي لوحظت مع إيرلوتينيب L858R أو طفرات (EGFR) عامل نمو البشرة

EGFR T790M أوزيميرتينيب هو مثبط جزيئي صغير تمت الموافقة عليه في البداية لعلاج سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة النقيلي يستهدف هذا T790M بالإضافة إلى استهداف الطفرة. EGFR المتحور بعد تطور المرض بعد أو بعد علاج مثبط كيناز تيروزين وقد تمت الموافقة عليه لعلاج الخط الأول لمرضى سرطان الرئة ذو EGFR والإكسون 19 L858R العامل الطفرات في الإكسون 21 أو طفرات في إكسون 21 (EGFR) الخلايا غير الصغيرة النقيلي الذين لديهم أورام بها حذف إكسون 19 لمستقبل عامل نمو البشرة كما تمت الموافقة عليه كعلاج مساعد لمرضى سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة الذين خضعوا لاستئصال جراحي والذين L858R ملف الآثار الجانبية مشابه لـ L858R أو طفرات في إكسون 21 (EGFR) لديهم أورام بها حذف إكسون 19 لمستقبل عامل نمو البشرة واعتلال عضلة القلب QTc بما في ذلك إطالة فترة، osimertinib ولكن السمية القلبية الفريدة مرتبطة بـ afatinib و erlotinib

عامل نمو بطانة الأوعية الدموية

أحد أهم عوامل نمو الأوعية الدموية. يتطلب نمو الأورام الصلبة الأولية والخبيثة وجود (VEGF) يعد عامل نمو بطانة الأوعية الدموية هدفًا جذابًا للعلاج الكيميائي. تم اتباع العديد من الأساليب لتثبيط إشارات VEGF أوعية دموية سليمة؛ وبالتالي، يمثل مسار إشارات بالأجسام المضادة أو مستقبلات الطعم VEGF مع مستقبله من خلال استهداف ربيطة VEGF ؛ وهي تشمل تثبيط تفاعلات VEGF بواسطة مثبطات الجزيئات VEGF الكيميرية القابلة للذوبان، أو عن طريق التثبيط المباشر لنشاط كيناز التيروسين المرتبط بمستقبل الصغيرة.

يرتبط هذا الجسم المضاد VEGFA هو جسم مضاد وحيد النسيلة مأشوب يستهدف جميع أشكال ربيطة (BV) بيفاسيزوماب المستهدفة ويمنعها من التفاعل معها. يمكن دمج بيفاسيزوماب بأمان وفعالية مع العلاج الكيميائي القائم على VEGF بمستقبلات في علاج سرطان القولون والمستقيم النقيلي. تمت الموافقة على بيفاسيزوماب من قبل إدارة oxaliplatin و irinotecan و 5FU الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج العديد من الأورام الصلبة في الحالات المتقدمة من المرض النقيلي، بما في ذلك سرطان القولون والمستقيم وسرطان الرئة غير صغير الخلايا وسرطان الدماغ وسرطان الخلايا الكلوية وسرطان عنق الرحم وسرطان المبيض وسرطان قناة فالوب أو سرطان الصفاق الأولي. إحدى المزايا المحتملة ل بيفاسيزوماب هي أنه لا يبدو أنه يؤدي إلى تفاقم السمية التي تُلاحظ عادةً مع العلاج الكيميائي السام للخلايا. تشمل المخاوف الأمنية الرئيسية المرتبطة بالتهاب المهبل الجرثومي ارتفاع ضغط الدم، وزيادة حدوث الأحداث الخثرية الشريانية (النوبة الإقفارية العابرة، والسكتة الدماغية، والذبحة الصدرية، واحتشاء عضلة القلب) ومضاعفات التئام الجروح، وثقوب الجهاز الهضمي، والبيلة البروتينية.

(VEGFR) البشرية VEGF هو بروتين اندماجي معاد التركيب يتكون من أجزاء من المجالات خارج الخلية لمستقبلات Zivafibercept وعامل نمو VEGFB و VEGFA البشري. يعمل هذا الجزيء كمستقبل قابل للذوبان ل IgG1 من جزيء Fc و 2 المندمجة مع الجزء 1 يمنع VEGF من بيفاسيزوماب. ومن المفترض أن ارتباط ربيطة VEGFA ويرتبط بألفة أعلى بكثير مع ربيطة (PIGF) المشيمة اللاحقة. تمت الموافقة على هذا VEGFR المستهدفة، مما يؤدي بعد ذلك إلى تثبيط إشارات VEGF تفاعلاتها اللاحقة مع مستقبلات للمرضى المصابين بسرطان القولون والمستقيم النقيلي الذي تقدم FOLFIRI العامل من قبل إدارة الغذاء والدواء بالاشتراك مع نظام BV. على العلاج الكيميائي القائم على أوكساليلابتين. الآثار الجانبية الرئيسية مماثلة لتلك التي لوحظت مع

الرئيسي الذي VEGF والذي يعتبر مستقبل، VEGFR2 يستهدف بشكل مباشر مستقبل IgG1 راموسيروماب هو جسم مضاد من النوع بمستقبل VEGFD و VEGFC و VEGFA و VEGF يتوسط تكوين الأوعية الدموية في الورم. يثبط هذا الجسم المضاد ارتباط ربيطات اللاحقة. تمت الموافقة على هذا العامل من قبل إدارة الغذاء والدواء لعلاج VEGFR مما يؤدي بعد ذلك إلى تثبيط إشارات، VEGFR2، سرطان الغدة الدرقية المتقدم في الوصلة المعدية أو المريئية، وسرطان الرئة غير صغير الخلايا النقيلي، وسرطان القولون والمستقيم الأخرى VEGF ومثبطات BV النقيلي، وسرطان الخلايا الكبدية. الأحداث السلبية الرئيسية مماثلة لتلك التي لوحظت مع

وخاصة مستقبلات عامل نمو الخلايا البطانية 2، (RTKs) السورافينيب هو جزيء صغير يثبط مستقبلات التيروسين كيناز المتعددة، وكيناز راف. تمت الموافقة عليه في البداية لعلاج سرطان الخلايا الكلوية المتقدم، (PDGFRβ) β و 3، وعامل نمو الصفائح الدموية وهو الآن معتمد أيضًا لعلاج سرطان الخلايا الكبدية المتقدم

يعتبر سونيتينيب مشابهًا للسورافينيب من حيث أنه يثبط العديد من مستقبلات التيروسين كيناز، على الرغم من أن الأنواع المحددة وقد تمت الموافقة عليه لعلاج ckit و VEGFR3 و VEGFR2 و VEGFR1 و PDGFRβ و PDGFRα تختلف إلى حد ما. وهي تشمل سرطان الخلايا الكلوية المتقدم وعلاج أورام الخلايا الظهارية المعوية بعد تطور المرض عند تناول أو عدم تحمل الإيماتينيب

هو جزيء صغير يثبط العديد من مستقبلات التيروسين كيناز، وخاصة مستقبلات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية 2 Pazopanib وراف كيناز. تمت الموافقة على هذا العامل الفموي لعلاج سرطان الخلايا الكلوية المتقدم، PDGFRβ، و VEGFR3،

ويتم التخلص منها في المقام الأول عن طريق CYP3A4، يتم استقلاب سورافينيب وسونيتينيب وبازوبانيب في الكبد بواسطة نظام الكبد مع إفرازها في البراز. لذلك، فإن كل من هذه العوامل لها تفاعلات محتملة مع الأدوية التي يتم استقلابها أيضًا بواسطة نظام وخاصة الوارفارين. بالإضافة إلى ذلك، يجب على المرضى تجنب منتجات الجريب فروت، والكاراميل، والبوميلو، ونبتة CYP3A4، سانت جون، لأنها قد تغير عملية التمثيل الغذائي لهذه العوامل. ارتفاع ضغط الدم، ومضاعفات النزيف، والتعب هي الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا التي تظهر مع هذه الأدوية. فيما يتعلق بسورافينيب، لوحظ طفح جلدي ومتلازمة اليد والقدم في ما يصل إلى 30-50 من المرضى. بالنسبة لسونيتينيب، هناك أيضًا خطر متزايد من خلل في وظائف القلب، والذي يمكن أن يؤدي في بعض الحالات إلى قصور القلب الاحتقاني.

CANCER CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS AND THEIR USE IN HUMAN CANCERS

سيتم مناقشة استخدام العوامل السامة والبيولوجية المحددة لكل من أنواع السرطان الرئيسية في الأقسام التالية.

THE LEUKEMIAS

سرطان الدم الحاد

سرطان الدم عند الأطفال

سرطان الدم الليمفاوي الحاد هو سرطان الدم الرئيسي في مرحلة الطفولة، وهو السرطان الأكثر شيوعًا بين الأطفال. يتمتع الأطفال المصابون بهذا المرض الآن بتشخيص جيد نسبيًا. مجموعة فرعية من المرضى الذين يعانون من الخلايا الليمفاوية الورمية التي تعبر عن السمات المستضدية السطحية للخلايا الليمفاوية التائية لديهم تشخيص سيئ (انظر الفصل 55). يتم التعبير عن إنزيم سيتوبلازمي بواسطة الخلايا التيموسية الطبيعية، ديوكسيسيتيديل ترانسفيراز الطرقي (ترانسفيراز الطرقي)، أيضًا في العديد من حالات سرطان الدم الليمفاوي الحاد للخلايا التائية. يعبر سرطان الدم الليمفاوي الحاد للخلايا التائية أيضًا عن مستويات عالية من إنزيم أدى هذا إلى الاهتمام باستخدام مثبط أدينوسين دياميناز بنتوستاتين (ديوكسيكوفورمايسين) لعلاج مثل (ADA) أدينوسين دياميناز هذه الحالات من الخلايا التائية. حتى عام 1948، كان متوسط مدة البقاء على قيد الحياة في سرطان الدم الليمفاوي الحاد 3 أشهر. مع ظهور الميثوتركسيت، زادت مدة البقاء على قيد الحياة بشكل كبير. كما أن الكورتيكوستيرويدات، و6مركابتوبورين، وسيكلوفوسفاميد وفينكريستين، وداونوروبيسين، وأسباراجيناز فعالة ضد هذا المرض. ويستخدم حاليًا مزيج من فينكريستين وبريدنيزون بالإضافة إلى عوامل أخرى لتحفيز التحسن. ويدخل أكثر من 90% من الأطفال في شفاء تام مع هذا العلاج مع سمية ضئيلة فقط. ومع ذلك، غالبًا ما تهاجر الخلايا اللوكيميا المنتشرة إلى مواقع الملاذ الموجودة في الدماغ والخصيتين. وقد تم إثبات قيمة العلاج الوقائي بالميثوتريكسات داخل القرباب للوقاية من سرطان الدم في الجهاز العصبي المركزي (آلية رئيسية للانتكاس) بوضوح. لذلك يجب اعتبار

العلاج داخل القراب باستخدام الميثوتركسات مكونًا قياسيًا لنظام التحريض للأطفال المصابين بسرطان الدم الليمفاوي الحاد بالنسبة للمرضى المصابين بسرطان الدم الليمفاوي الحاد السلفي للخلايا البائية المقاوم للعلاج من الخط الأول أو في الانتكاس الثاني أو اللاحق، فإن عقار نيساجينيليكليوسيل هو خيار علاجي محتمل. هذا هو العلاج المناعي للخلايا التائية ذاتية التعديل الجيني الموجهة كجزء من هذا العلاج، يتم علاج المرضى CD19 والذي يرتبط بخلايا الورم التي تعبر عن (CAR علاج الخلايا التائية) CD19 ضد وغيرها من IL15 بنظام استنزاف الخلايا الليمفاوية باستخدام سيكلوفوسفاميد وفلودارايبين، مما يؤدي إلى زيادة مستويات قد يقلل نظام العلاج CAR. السيتوكينات والكيموكينات المؤيدة للالتهابات ("عاصفة السيتوكين") التي تعزز نشاط الخلايا التائية أيضًا من عدد الخلايا التائية التنظيمية المثبطة للمناعة، وينشط الخلايا المقدمة للمستضد، ويحفز تلف الخلايا الورمية المؤيدة للالتهابات.

سرطان الدم لدى البالغين

سرطان الدم النقوي الحاد هو أكثر أنواع سرطان الدم شيوعًا بين البالغين. العامل الأكثر فعالية في سرطان الدم النقوي الحاد هو السيتارابين. ومع ذلك، من الأفضل استخدامه مع الأنتراسيكلين، مما يؤدي إلى شفاء تام في حوالي 70٪ من المرضى. في حين أن هناك العديد من الأنتراسيكلين التي يمكن دمجها بفعالية مع السيتارابين، إلا أن الإيداروبيسين هو المفضل. النهج البديل لسرطان الدم النقوي الحاد الذي تم تشخيصه حديثًا هو إعطاء تركيبة لبيوسومية تحتوي على داونوروبيسين وسيتارابين بنسبة مولية ثابتة 5: 1. بمجرد تحقيق شفاء سرطان الدم النقوي الحاد، يلزم العلاج الكيميائي التوطيدي للحفاظ على شفاء دائم وتحفيز الشفاء.

سرطان الدم النقوي المزمن

من خلية جذعية مكونة للدم غير طبيعية كروموسوميًا حيث يُلاحظ انتقال متوازن بين (CML) تنشأ ابيضاض الدم النقوي المزمن في 90-95٪ من الحالات. يؤدي هذا الانتقال إلى التعبير التكويني عن البروتين t(9:22)، الذراعين الطويلتين للكروموسومين 9 و 22 بوزن جزيئي 210 كيلو دالتون. ترتبط الأعراض السريرية ومسار المرض بعدد خلايا الدم البيضاء ومعدل BcrAbl الورمي المندمج زيادتها. يجب علاج معظم المرضى الذين يعانون من عدد خلايا الدم البيضاء أكبر من 50000/ميكرو لتر. منذ تطويره لأول مرة، تم كعلاج أولي قياسي في المرضى الذين لم يخضعوا للعلاج سابقًا من ابيضاض الدم النقوي المزمن. يُظهر TKI اعتبار إيماتينيب جميع المرضى تقريبًا الذين عولجوا بإيماتينيب استجابة دموية كاملة، ويُظهر ما يصل إلى 40-50٪ من المرضى استجابة خلوية كاملة هذا الدواء جيد التحمل بشكل عام ويرتبط بآثار جانبية طفيفة نسبيًا. في البداية، تمت الموافقة على داساتينيب ونيلوتينيب للمرضى الذين يعانون من عدم تحمل أو مقاومة للإيماتينيب، والآن يتم الإشارة إليهما أيضًا كعلاج أولي لمرحلة مزمنة من سرطان الدم النخاعي BcrAbl المزمن. يستخدم بوسوتينيب وبوناتينيب فقط في حالة المرض المقاوم، مع احتفاظ بوناتينيب بنشاطه ضد جميع طفرات الذي Ph+ CP أحدث مثبط كيناز معتمد لسرطان الدم النخاعي المزمن Asciminib يعد T3151 المعروفة، بما في ذلك طفرة البوابة T3151. مع طفرة Ph+ CP تم علاجه سابقًا بانين أو أكثر من مثبطات التيروزين كيناز وفي سرطان الدم النخاعي المزمن

HODGKIN & NON-HODGKIN LYMPHOMAS

ورم الغدد اللمفاوية هودجكين

لقد شهد علاج ليمفوما هودجكين تطورًا كبيرًا على مدار الخمسين عامًا الماضية. والآن أصبح من المعروف على نطاق واسع أن هذا بالإضافة VH. الورم الليمفاوي عبارة عن ورم خبيث يصيب الخلايا البائية حيث تقوم خلايا ريدسترنبرج الخبيثة بإعادة ترتيب جينات إلى ذلك، تم التعرف على جينوم فيروس إبشتاين بار في ما يصل إلى 80% من عينات الأورام

إن تقييم المرحلة الكامل مطلوب قبل وضع خطة علاج نهائية. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مرض المرحلة الأولى والمرحلة الثانية أ، كان هناك تغيير كبير في نهج العلاج. في البداية، تم علاج هؤلاء المرضى بالعلاج الإشعاعي الميداني الممتد. ومع ذلك، نظرًا للأثار المتأخرة الموثقة جيدًا للعلاج الإشعاعي، والتي تشمل قصور الغدة الدرقية، وزيادة خطر الإصابة بالسرطانات الثانوية، ومرضى الشريان التاجي، فإن العلاج المركب مع دورة قصيرة من العلاج الكيميائي المركب والعلاج الإشعاعي الميداني المتضمن هو النهج الموصى به الآن. جاء التقدم الرئيسي للمرضى الذين يعانون من ليمفوما هودجكين في المرحلتين الثالثة والرابعة المتقدمة مع تطوير (ميكلوبيتامين، فينكريستين، بروكاربازين، وبريدنيزون) في الستينيات. أدى هذا النظام في البداية إلى معدلات MOPP العلاج الكيميائي استجابة كاملة عالية، في حدود 80-90%، مع شفاء ما يصل إلى 60% من المرضى. وفي الآونة الأخيرة، تبين أن النظام العلاجي الذي (الدوكسوروبيسين، والبليومايسين، والفينبلاستين، والداكاربازين) أكثر فعالية ABVD يحتوي على الأنتراسيكلين والذي يطلق عليه اسم وخاصة فيما يتعلق بحالات العقم والأورام الخبيثة الثانوية. وبشكل عام، يتم إعطاء المرضى أربع دورات من MOPP، وأقل سمية من، دورة علاج كيميائي مدتها 12 أسبوعًا (الدوكسوروبيسين، Stanford V، ويستخدم نظام علاجي بديل، يطلق عليه اسم ABVD. والفينبلاستين، والميكلوبيتامين، والفينكريستين، والبليومايسين، والإيتوبوسيد، والبريدنيزون)، يتبعها علاج إشعاعي

مع كل هذه الأنظمة العلاجية، من المتوقع أن يصل أكثر من 80% من المرضى الذين لم يخضعوا للعلاج من قبل والذين يعانون من ليمفوما هودجكين المتقدمة (المرحلتين الثالثة والرابعة) إلى مرحلة الشفاء التام، مع اختفاء جميع الأعراض المرتبطة بالمرض وظهور أدلة موضوعية على المرض. وبشكل عام، يتم شفاء ما يقرب من 50-60% من جميع مرضى ليمفوما هودجكين من مرضهم

nivolumab بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مرض مقاوم، تمت الموافقة على مثبطات نقطة التفتيش المناعية المعبر عنها في الخلايا التائية، مما (PD1) يستهدف كل من هذه العوامل مستقبلات موت الخلية المبرمج 1 pembrolizumab. يؤدي بعد ذلك إلى تعزيز الاستجابات المناعية للخلايا التائية مع تنشيط وانتشار الخلايا التائية في بيئة الورم

ورم لمفي غير هودجكين

الليمفوما اللاهودجكينية هي مرض غير متجانس، وترتبط الخصائص السريرية لمجموعات الليمفوما اللاهودجكينية بالخصائص النسيجية المرضية الأساسية ومدى تورط المرض. بشكل عام، تتمتع الليمفوما العقدية (أو الجريبية) بتوقعات أفضل بكثير، مع متوسط بقاء يصل إلى 7 سنوات، مقارنة بالليمفوما المنتشرة، والتي يبلغ متوسط بقاءها حوالي 1-2 سنة فقط

الذي يحتوي CHOP العلاج الكيميائي المركب هو المعيار العلاجي للمرضى المصابين بلمفوما غير هودجكين المنتشرة. وقد اعتُبر نظام على الأنتراسيكلين (سيكلوفوسفاميد، ودوكسوروبيسين، وفينكريستين، وبريدنيزون) أفضل علاج من حيث العلاج الأولي. وقد أظهرت ريتوكسيماب يؤدي إلى تحسين CD20 والأجسام المضادة لـ CHOP الدراسات السريرية العشوائية من المرحلة الثالثة أن الجمع بين وحده CHOP معدلات الاستجابة والبقاء على قيد الحياة بدون مرض والبقاء على قيد الحياة بشكل عام مقارنة بالعلاج الكيميائي، بالنسبة لسرطان الغدد الليمفاوية المنتشرة الكبيرة المقاومة للعلاج أو المتكررة والتي تطورت بعد خطين أو أكثر من العلاج الجهازي، وكلاهما يستهدف خلايا، axicabtagene ciloleucel و CAR tisagenlecleucel تمت الموافقة على علاجات الخلايا التائية. نظرًا لنشاطهما السريري الكبير في هذا المرض، CD19 الليمفوما المعبرة عن

الأورام اللمفاوية الجريبية العقدية هي أورام منخفضة الدرجة، بطيئة النمو نسبيًا وتميل إلى الظهور في مرحلة متقدمة وعادة ما تقتصر على العقد اللمفاوية ونخاع العظم والطحال. تعتبر مجموعة الأورام اللمفاوية الجريبية العقدية هذه، عندما تظهر في مرحلة متقدمة غير قابلة للشفاء، والعلاج عادة ما يكون مسكنًا. حتى الآن، لا يوجد دليل على أن العلاج الفوري بالعلاج الكيميائي المركب يوفر فائدة سريرية مقارنة بالمراقبة الدقيقة و"الانتظار اليقظ" مع بدء العلاج الكيميائي عند ظهور أعراض المرض

ورم نقي متعدد

يعد الورم النقوي المتعدد أحد نماذج الأمراض السرطانية لدى البشر، حيث ينشأ من خلية جذعية ورمية واحدة. وعادة ما يصيب نخاع العظم والعظام، مما يسبب آلام العظام، والآفات التحليلية، وكسور العظام، وفقر الدم، فضلاً عن زيادة قابلية الإصابة بالعدوى تظهر الأعراض على معظم مرضى الورم النقوي المتعدد في وقت التشخيص الأولي ويتطلبون العلاج بالعلاج الجهازي. لأكثر من 30 يعتبر علاجًا قياسيًّا من الخط الأول لهذا المرض. ومع ذلك، على مدى (MP) عامًا، كان الجمع بين عامل الألكلة ميلفالن وبريدنيزون السنوات العشر إلى الخمس عشرة الماضية، حدث تطور كبير في علاج هذا المرض مع انفجار الأدوية الجديدة التي لها نشاط سريري، الآن دورًا رئيسيًا في العلاج من الخط الأول. في الوقت الحالي (IMiDs) كبير. تلعب مثبطات البروتوزوم ونظائر تعديل المناعة وعادةً ليناليدوميد، وديكساميثازون، أو IMiD العلاجات الأكثر نشاطًا هي نظام علاجي ثلاثي يشمل مثبط البروتوزوم بالإضافة إلى نظام علاجي مزدوج من مثبط البروتوزوم بالإضافة إلى ديكساميثازون

تمت الموافقة على استخدام البورتيزوميب لأول مرة في علاج الورم النقوي المتعدد المتكرر أو المقاوم للعلاج، وهو الآن يستخدم على مما يؤدي إلى تثبيط، S نطاق واسع كعلاج أولي. يُعتقد أن هذا العامل يمارس تأثيراته السامة الرئيسية من خلال تثبيط البروتوسوم 26 NFKB والذي يبدو أنه مسار إشارات رئيسي لهذا المرض. ومن الجدير بالذكر أن تثبيط، (NFKB) مسار إشارات العامل النووي كابا ب أثبت أيضًا أنه يعيد حساسية العلاج الكيميائي. إحدى المزايا المحتملة للبورتيزوميب هي أنه يمكن إعطاؤه عن طريق الوريد أو تحت تمت الموافقة عليه للمرضى المصابين بالورم النقوي المتعدد الذين S الجلد. كارفيلزوميب هو مثبط بروتوسوم إيبوكسي كيتون 26 تلقوا علاجين سابقين على الأقل، بما في ذلك البورتيزوميب وعامل تعديل المناعة. هذا العامل مهم لأنه قادر على التغلب على مقاومة البورتيزوميب، وتشير الدراسات السريرية وما قبل السريرية إلى أن له نشاطًا واسع النطاق في الأورام الخبيثة الدموية والأورام الصلبة، أحدث مثبط للبروتينات تمت الموافقة عليه لعلاج المايلوما المتعددة، وعلى النقيض من مثبطات البروتين الأخرى Ixazomib يعد

يتم إعطاؤه عن طريق الفم مع توفر حيوي جيد عن طريق الفم. يمكن أن يسبب هذا العامل اعتلال الأعصاب الحسية الطرفية، كما أنه مرتبط بسمية الجهاز الهضمي في شكل إسهال و غثيان و

القيء، قلة الصفائح الدموية، وسمية الكبد

الثاليدوميد هو عامل راسخ لعلاج الأمراض المقاومة أو المتكررة، وحوالي 30٪ من المرضى سيحققون استجابة لهذا العلاج. تم استخدام الثاليدوميد بالاشتراك مع ديكساميثازون، مما أدى إلى معدلات استجابة تقترب من 65٪. ليناليدوميد وبوماليدوميد هما من الجيل الأحدث للثاليدوميد. تمت الموافقة في البداية على ليناليدوميد بالاشتراك مع (IMiDs) اثنان من نظائر تعديل المناعة ديكساميثازون لمرضى الماييلوما المتعددة الذين تلقوا علاجًا سابقًا واحدًا على الأقل، ولكنه يستخدم الآن على نطاق واسع كجزء من حصل على الموافقة، وأحد المزايا المحتملة لهذا الدواء هو أنه IMiD أنظمة الجمع المختلفة في العلاج الأولي. بوماليدوميد هو أحدث يبدو أنه يتغلب على مقاومة الثاليدوميد وليناليدوميد. إن ملفات الآثار الجانبية لهذه الأدوية متشابهة، على الرغم من ملاحظة السمية العصبية بشكل أكثر شيوعًا مع الثاليدوميد، وبصورة أقل مع البوماليدوميد، ونادرًا مع الليناليدوميد

وهو جليكوبروتين سطحي للخلايا يتم التعبير، CD38 موجه ضد IgG1 داراتوموماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة بشري من النوع عنه بشكل كبير في خلايا الماييلوما المتعددة. تمت الموافقة على هذا الجسم المضاد كعلاج وحيد وفي أنظمة علاجية مختلفة للمرضى الذين تلقوا علاجًا واحدًا أو أكثر سابقًا. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الماييلوما المتعددة المتكررة أو المقاومة بعد أربعة خطوط والذي يستهدف (CAR T cell idecabtagene vicleucl (idecel)، تمت الموافقة مؤخرًا على علاج الخلايا التائية المعبر عنه في الخلايا البلازمية الخبيثة. على الرغم من ملاحظة نشاط سريري كبير، إلا أن (BCMA) مستضد نضوج الخلايا البائية والسموم العصبية، وقلة الكريات الدموية، (CRS) يرتبط بأحداث سلبية خطيرة، بما في ذلك متلازمة إطلاق السيتوكين (idecel (HLH/MAS) المطولة، ومتلازمة تنشيط الخلايا البلعمية/اللمفاوية البلعمية

BREAST CANCER

مرض المرحلة الثانية

لقد شهد علاج سرطان الثدي الأولي تطوراً ملحوظاً نتيجة للجهود الكبيرة المبذولة في التشخيص المبكر (من خلال تشجيع الفحص الذاتي وكذلك من خلال استخدام مراكز الكشف عن السرطان) وتنفيذ أساليب العلاج المشتركة التي تتضمن العلاج الكيميائي الجهازي كعلاج مساعد للجراحة والعلاج الإشعاعي

إن النساء اللاتي يعانين من مرض إيجابي العقدة الليمفاوية لديهن خطر كبير من تكرار المرض محليًا وجهازيًا. تشير إيجابية العقدة الليمفاوية بشكل مباشر إلى خطر حدوث نقائل مجهرية بعيدة خفية. في هذا السياق، ثبت أن الاستخدام بعد الجراحة للعلاج أو فلورويوراسيل (CMF) الكيميائي المساعد الجهازي بست دورات من سيكلوفوسفاميد وميثوتريكسات وفلورويوراسيل يقلل بشكل كبير من معدل الانتكاس ويطيل فترة البقاء على قيد الحياة. تشمل الأنظمة (FAC) ودوكسوروبيسين وسيكلوفوسفاميد البديلة ذات الفائدة السريرية المكافئة أربع دورات من دوكلوروبيسين وسيكلوفوسفاميد وست دورات من فلورويوراسيل لقد استفادت كل من أنظمة العلاج الكيميائي هذه من النساء المصابات بسرطان الثدي في (FEC) وإيبيريبيسين وسيكلوفوسفاميد المرحلة الثانية مع إصابة واحدة إلى ثلاث عقد ليمفاوية. لم تحصل النساء اللاتي يعانين من إصابة أربع عقد ليمفاوية أو أكثر على

فائدة محدودة حتى الآن من العلاج الكيميائي المساعد. وقد أظهرت التحاليل طويلة الأمد تحسن معدلات البقاء على قيد الحياة لدى النساء في سن ما قبل انقطاع الطمث المصابات بسرطان الثدي الإيجابي للعقد المفاوية واللائي عولجن بقوة باستخدام العلاج الكيميائي المركب متعدد العوامل. وتظهر النتائج من التجارب السريرية العشوائية بوضوح أن إضافة عقار التراستوزوماب، وهو جسم إلى العلاج الكيميائي المساعد المحتوي على الأنتراسيكلين والتاكسان يفيد النساء، HER2 مضاد وحيد النسيلة موجه ضد مستقبلات فيما يتعلق بالبقاء على قيد الحياة بشكل عام والخلو من المرض. إن عقار HER2 المصابات بسرطان الثدي المفرط التعبير عن وقد HER4 وHER2 و(EGFR) نيراتينيب عبارة عن مثبط جزيئي صغير للكينازات التيروزينية المرتبطة بمستقبلات عامل نمو البشرة في مرحلة مبكرة HER2 تمت الموافقة على هذا العقار للعلاج المساعد المطول للمرضى المصابين بسرطان الثدي المفرط التعبير عن. بعد العلاج المساعد القائم على عقار التراستوزوماب

كان سرطان الثدي أول ورم خبيث يظهر استجابته للتلاعب الهرموني. يُعد عقار تاموكسيفين مفيداً للنساء بعد انقطاع الطمث عند استخدامه بمفرده أو بالاشتراك مع العلاج الكيميائي السام للخلايا. التوصية الحالية هي إعطاء عقار تاموكسيفين لمدة 5 سنوات من العلاج المستمر بعد الاستئصال الجراحي. لا يبدو أن فترات أطول من علاج تاموكسيفين تقدم فائدة سريرية إضافية. يجب وضع النساء بعد انقطاع الطمث اللائي أكملن 5 سنوات من علاج تاموكسيفين على مثبط الأروماتاز مثل أناستروزول لمدة 25 سنة على الأقل، على الرغم من أن المدة المثلى غير معروفة. بالنسبة للنساء اللائي أكملن 2-3 سنوات من علاج تاموكسيفين، يوصى الآن بالعلاج بمثبط الأروماتاز لمدة إجمالية تبلغ 5 سنوات من العلاج الهرموني (انظر الفصل 40)

المرحلة الثالثة والرابعة من المرض

إن التعامل مع النساء المصابات بسرطان الثدي المتقدم لا يزال بشكل تحدياً كبيراً، حيث أن خيارات العلاج الحالية لا تعدو أن تكون %علاجاً مسكناً. فالعلاج الكيميائي المركب، أو العلاج الهرموني، أو مزيج من الاثنين يؤدي إلى معدلات استجابة إجمالية تتراوح بين 40 و50%، ولكن معدل الاستجابة الكاملة لا يتجاوز 10% إلى 20%. وتحفظ سرطانات الثدي التي تعبر عن مستقبلات هرمون الاستروجين أو مستقبلات البروجسترون بحساسيات هرمونية جوهرية للثدي الطبيعي. بما في ذلك الاستجابة المحفزة للنمو لهرمونات المبيض والغدة الكظرية والغدة النخامية. كما تستجيب المريضات اللائي يظهرن تحسناً مع إجراءات الاستئصال الهرموني لإضافة عقار تاموكسيفين. والآن تمت الموافقة على مثبطات الأروماتاز مثل أناستروزول وليتروزول كعلاج أولي للنساء المصابات بسرطان هو مضاد لمستقبلات الإستروجين، وهو مخصص Fulvestrant. الثدي المتقدم اللائي تكون أورامهن إيجابية لمستقبلات الهرمونات لدى النساء بعد انقطاع الطمث اللائي لم يخضعن HER2 لعلاج سرطان الثدي المتقدم الإيجابي لمستقبلات الهرمونات والسالب ل، بما في ذلك بالبوسيكليب، وريبوسيكليب، 4/6 (CDK) للعلاج الهرموني من قبل. تعمل مثبطات الكيناز المستقل عن السيكلين وأبيماسيكليب، على تحسين النشاط السريري عند دمجها مع الفولفيسترانت كعلاج أولي أو علاج لاحق

نادراً ما يستفيد المرضى الذين يعانون من إصابة أحشائية كبيرة في الرئة أو الكبد أو الدماغ أو أولئك الذين يعانون من مرض سريع التقدم من العلاجات الهرمونية. في هذا السياق، يشار عادةً إلى العلاج الكيميائي الجهازى. بالنسبة لـ 25-30% من المرضى الذين تعبر يتوفر عقار تراستوزوماب للاستخدام العلاجي بمفرده أو بالاشتراك مع العلاج الكيميائي السام، HER2 أورامهم عن مستقبل عامل نمو

،والتي تشمل بيرتوزوماب، وأدوتراستوزوماب إمتانسين، HER2 للخلايا. هناك العديد من العوامل الأخرى التي تستهدف إشارات، وتراستوزوماب ديروكستيكان، وساكتوزوماب جوفيتكان، ومثبطات التيروزين كيناز الجزيئية الصغيرة لاباتينيب، ونيراتينيب، عن التراستوزوماب HER2 يستهدف نمطًا مختلفًا على مستقبل IgG1 وتوكاتينيب. بيرتوزوماب هو جسم مضاد بشري من النوع HER3 و EGFR بما في ذلك، HER مع أفراد آخرين من عائلة HER2 ويمنع هذا الجسم المضاد تكوين ثنائيات غير متجانسة من لدى HER2 يستخدم هذا الدواء بالاشتراك مع التراستوزوماب والدوسيتاكسيل لعلاج سرطان الثدي النقيلي الإيجابي ل HER4. لعلاج المرض النقيلي. أدوتراستوزوماب إمتانسين هو مركب مضاد للدواء HER2 المرضى الذين لم يتلقوا سابقًا علاجًا كيميائيًا مضادًا ل تراستوزوماب ديروكستيكان هو مركب مضاد DM1. يتكون من التراستوزوماب ومثبط الأنابيب الدقيقة الجزيئي الصغير (ADC) SN38، من ا وهو مثبط أقوى بعشر مرات للتوبو، (DXd) ديروكستيكان ا للدواء يتكون من التراستوزوماب ومثبط الطوبولوجيا IgG1 هو عقار مضاد للورم يتكون من جسم مضاد بشري من النوع Sacituzumab govitecan. المستقلب النشط لإرينوتيكان تمت الموافقة على هذا العقار المضاد للورم الأحدث للنساء. SN38 topo I مقترنًا بمضاد Trop2 موجّه ضد sacituzumab يسمى المصابات بسرطان الثدي الثلاثي السلبي النقيلي اللاتي تلقين علاجين سابقين على الأقل

يمثل لاباتينيب الجيل الأول من مثبطات التيروزين كيناز، وهو يثبط كينازات، HER2، فيما يتعلق بالجزئيات الصغيرة التي تستهدف يستخدم هذا العامل بالاشتراك مع فلورويبيريميدين كابسيتابين عن طريق (ErbB2) HER2 و (ErbB1) EGFR التيروزين المرتبطة ب بشكل مفرط والذين تلقوا علاجًا سابقًا بالأنتراسيكلين والتاكسان HER2 الفم لعلاج سرطان الثدي النقيلي الذي تفرز أورامه وقد تمت الموافقة عليه بالاشتراك مع، HER2، والتراستوزوماب. يعد توكاتينيب مثبطًا قويًا وانتقائيًا لتيروزين كيناز المرتبط ب بما في ذلك نقائل الدماغ. يتمتع نيراتينيب بنشاط بيولوجي، HER2 تراستوزوماب وكابسيتابين لعلاج سرطان الثدي النقيلي الإيجابي ل HER4 و HER2 و EGFR أوسع بكثير من لاباتينيب وتوكاتينيب، لأنه مثبط جزيئي صغير قوي لا رجعة فيه لتيروزين كيناز المرتبط ب، الإيجابي في المرحلة المبكرة HER2 تمت الموافقة عليه كعلاج وحيد في العلاج المساعد للمرضى بعد الاستئصال الجراحي لمرض الإيجابي في بيئة المرض النقيلي HER2 وكذلك بالاشتراك مع كابسيتابين لعلاج سرطان الثدي النقيلي

يستجيب حوالي 50-60% من المرضى المصابين بمرض خبيث للعلاج الكيميائي الأولي. وهناك مجموعة واسعة من العوامل المضادة للسرطان لها نشاط في هذا المرض، بما في ذلك الأنتراسيكلين (دوكسوروبيسين، وميتوكسانترون، وإيروروبيسين) والتاكسانات، (دوسيتاكسيل، وبالكليتاكسيل، ونابالكليتاكسيل)، إلى جانب مثبط الأنابيب الدقيقة إكسابيبلون، ونافيلين، وكابسيتابين وجيمسيتابين، وسيكلوفوسفاميد، وميثوتريكسات، وسيسبلاتين. والأنتراسيكلين والتاكسانات هما من أكثر فئات الأدوية السامة للخلايا نشاطًا لعلاج سرطان الثدي النقيلي. وقد وجد أن العلاج الكيميائي المركب يحفز فترات شفاء أطول وأكثر ديمومة في ما يصل إلى 50- من المرضى، والآن تعتبر الأنظمة العلاجية التي تحتوي على الأنتراسيكلين هي المعيار في العلاج الأولي. في أغلب الأنظمة العلاجية 80% المركبة، يكون متوسط مدة التحسن الجزئي حوالي 10 أشهر، بينما يكون متوسط مدة التحسن الكامل حوالي 15 شهرًا. ومن المؤسف أن 10% إلى 20% فقط من المرضى يحققون شفاءً كاملاً باستخدام أي من هذه الأنظمة العلاجية، وكما ذكرنا، فإن التحسن الكامل لا يدوم طويلاً عادةً

PROSTATE CANCER

كان سرطان البروستاتا هو ثاني أنواع السرطان التي ثبتت استجابتها للتلاعب الهرموني. والعلاج المفضل للمرضى المصابين بسرطان البروستاتا النقيلي هو القضاء على إنتاج هرمون التستوستيرون بواسطة الخصيتين من خلال الإخصاء الجراحي أو الكيميائي. وكان استئصال الخصيتين الثنائي أو العلاج بالإستروجين في شكل ثنائي إيثيل ستيلبسترون يستخدم في السابق كعلاج أولي. وفي الوقت بما في ذلك منبهات ليوبروليد وجوسيريلين، بمفردها أو - (LHRH) الحاضر، فإن استخدام منبهات هرمون إطلاق الهرمون الملوتن بالاشتراك مع مضاد للأندروجين (مثل فلوتاميد أو بيكالوتاميد أو إنزالوتاميد أو نيلوتاميد) - هو النهج المفضل (انظر الفصل 40). ويبدو أنه لا توجد ميزة للبقاء على قيد الحياة من الحصار الكامل للأندروجين باستخدام مزيج من منبهات هرمون إطلاق الهرمون الملوتن وعامل مضاد للأندروجين مقارنة بالعلاج بعامل واحد. تمت الموافقة على استخدام أبيراتيرون، وهو مثبط لتخليق الستيرويد (انظر الفصل 39)، بالاشتراك مع بريدنيزون لعلاج سرطان البروستاتا النقيلي عالي الخطورة والحساس للإخصاء، وكذلك في حالة سرطان البروستاتا النقيلي المقاوم للإخصاء بعد العلاج الكيميائي السابق الذي يحتوي على الدوسيتاكسيل. يقلل العلاج الهرموني من الأعراض والذي، (PSA) وخاصة آلام العظام - في 70-80٪ من المرضى وقد يسبب انخفاضًا كبيرًا في مستوى مستضد البروستاتا النوعي - أصبح مقبولًا على نطاق واسع الآن كعلامة بديلة للاستجابة للعلاج في سرطان البروستاتا. على الرغم من أن التلاعب الهرموني الأولي قادر على التحكم في الأعراض لمدة تصل إلى عامين، إلا أن المرضى يصابون عادةً بمرض متقدم. تشمل العلاجات الهرمونية الثانوية أمينوغلوستيبيميد بالإضافة إلى هيدروكورتيزون، أو عامل مضاد للفطريات كيتوكونازول بالإضافة إلى هيدروكورتيزون، أو هيدروكورتيزون تمت AR. ويمنع النسخ بوساطة (AR) وحده. أبالوتاميد هو عامل مضاد للأندروجين غير ستيرويدي يرتبط بمستقبل الأندروجين. الموافقة على هذا العامل لعلاج سرطان البروستاتا المقاوم للإخصاء غير النقيلي

إن كل المرضى المصابين بسرطان البروستاتا المتقدم يصبحون في نهاية المطاف مقاومين للعلاج بالهرمونات. وقد تمت الموافقة على نظام العلاج بالميتوكسانترون والبريدنيزون في المرضى المصابين بسرطان البروستاتا المقاوم للهرمونات لأنه يوفر تخفيفًا فعالًا لأولئك الذين يعانون من آلام العظام الشديدة. يعد عقار استراموستين عاملاً مضادًا للميكروتوبولات ينتج معدل استجابة يبلغ حوالي 20 ٪ كعامل منفرد. ومع ذلك، عند استخدامه مع إما إيتوبوسيد أو تاكسان مثل دوسيتاكسيل أو باكليتاكسيل، فإن معدلات الاستجابة تزيد بأكثر من الضعف إلى 40-50٪. وقد ثبت مؤخرًا أن مزيج الدوسيتاكسيل والبريدنيزون يمنح ميزة البقاء على قيد الحياة عند مقارنته بنظام ميتوكسانترون وبريدنيزون، وقد أصبح هذا المزيج الآن هو المعيار لعلاج سرطان البروستاتا المقاوم للهرمونات.

هو لقاح للخلايا الشجرية تمت الموافقة عليه لعلاج مرضى سرطان البروستاتا النقيلي المقاوم للعلاج الكيميائي أو SipuleucelT (PBMCs) الذي لا تظهر عليه أعراض تذكر. يتم تحضير هذا اللقاح من خلايا الدم المحيطية أحادية النواة (CRPC) المقاوم للإخصاء التي يتم الحصول عليها عن طريق فصل الكريات البيض، ثم يتم تعريض خلايا الدم المحيطية أحادية النواة خارج الجسم لمولد مناعي المندمج مع عامل تحفيز مستعمرات الخلايا البلعمية المحببة (PAP) بروتيني جديد، والذي يتكون من فوسفاتاز حمض البروستاتا ثم يتم ضخ هذه الخلايا المنشطة مرة أخرى إلى المريض بعد حوالي 3 أيام من الحصاد الأصلي. يقتصر استخدامه (GM-CSF) البشرية على المرضى الذين يعانون من مرض يتقدم ببطء، حيث لا تكون هناك حاجة إلى استجابة سريعة نسبيًا للعلاج.

GASTROINTESTINAL CANCERS

سرطان القولون والمستقيم هو أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في الجهاز الهضمي. يتم تشخيص ما يقرب من 150 ألف حالة جديدة كل عام، في الولايات المتحدة الأمريكية؛ وفي جميع أنحاء العالم، يتم تشخيص ما يقرب من 12 مليون حالة سنوياً. في وقت العرض الأولي لا يمكن علاج سوى حوالي 40% من المرضى بالجراحة. المرضى الذين يعانون من مرض شديد الخطورة في المرحلة الثانية والثالثة هم أو مع (FOLFOX) بالإضافة إلى ليوكوفورين FUمرشحون للعلاج الكيميائي المساعد بنظام يعتمد على أوكسالبياتين بالاشتراك مع 5. ويتم علاجهم عمومًا لمدة 6 أشهر بعد الاستئصال الجراحي (CAPOX) كابيستيابين عن طريق الفم. تشير البيانات الحديثة المستمدة من العديد من التجارب السريرية العشوائية الكبيرة إلى أن العلاج المساعد لمدة ثلاثة أشهر قد يكون بنفس فعالية العلاج لمدة ستة أشهر. يقلل العلاج بهذه الأنظمة العلاجية المركبة القائمة على أوكسالبياتين من معدل تكرار المرض بعد الجراحة بنسبة 35% ويحسن بشكل واضح من معدل بقاء المريض بشكل عام مقارنة بالجراحة وحدها.

لقد تم تحقيق تقدم كبير على مدى السنوات العشر إلى الخمس عشرة الماضية فيما يتعلق بعلاج سرطان القولون والمستقيم النقلي ونظائر الفلورويبريميدين الفموية كابيستيابين، FUفقد تمت الموافقة على خمسة عوامل سامة نشطة خلال هذه الفترة الزمنية - 5 وأوكسالبياتين، وإرينوتيكان. بالإضافة إلى ذلك، تمت الموافقة على خمسة عوامل بيولوجية جديدة ومثبط جزئي صغير، TAS102 و VEGFA بيغاسيزوماب؛ والبروتين الاندماجي المعاد تركيبه زيفافلبيبريسيت، الذي يستهدف VEGF واحد، بما في ذلك الجسم المضاد لـ VEGFD؛ وVEGFC و VEGFA و VEGF راموسيروماب، الذي يثبط ارتباط ريبطات VEGFR2؛ والجسم المضاد لـ PIGF و VEGFB و VEGFD؛ سيتوكسيماب وبانيتوموماب؛ ومثبط التيروزين كيناز الجزئي الصغير ريجورافينيب. في حالة سرطان EGFR والأجسام المضادة لـ nivolumab بالنسبة للمرضى الذين يمكنهم تحمل علاج أكثر قوة، تمت الموافقة على تركيبة pembrolizumab و nivolumab. المعبر عنه في الخلايا (CTLA4) وهو جسم مضاد يستهدف الخلايا الليمفاوية التائية السام 4، ipilimumab بالإضافة إلى الوحيد nivolumab نظرًا لنشاطه السريري المحسن مقارنة بدواء CD8 و CD4 التائية.

عن طريق الوريد أو كابيستيابين عن طريق الفم - كأساس رئيسي لأنظمة العلاج FU بشكل عام، يعمل الفلورويبريميدين - سواء 5 KRAS / NRAS، الكيميائي السامة للخلايا لسرطان القولون والمستقيم النقلي. بالنسبة للمرضى الذين تعبر أورامهم عن النمط البري EGFR أو مع الأجسام المضادة لـ VEGF bevacizumab بالاشتراك مع الأجسام المضادة لـ FOLFIRI / FOLFOX فإن أنظمة توفر فعالية سريرية محسنة بشكل كبير عند مقارنتها بالعلاج الكيميائي السام للخلايا. من أجل أن panitumumab أو cetuximab يحصل المرضى على أقصى فائدة من العلاج الجهازي، يجب علاجهم بكل من هذه العوامل النشطة في نهج الرعاية المستمرة. تمت لحالة المرض المقاوم للعلاج الكيميائي النقلي، ولكن لسوء الحظ، يرتبط كل عقار بفعالية TAS102 و Regorafenib الموافقة على سريرية محدودة فقط، ومعدلات استجابة إجمالية منخفضة، وسمية كبيرة، وخاصة في فئة المرضى الأكبر سنًا. بالنظر إلى جميع أنظمة العلاج المتاحة، فإن متوسط البقاء على قيد الحياة الإجمالي لمرضى سرطان القولون والمستقيم النقلي يتراوح الآن في نطاق شهرًا أو أكثر، وفي بعض الحالات يقترب من 3 سنوات أو حتى يتجاوزها 30.

ورمًا صعبًا نسبيًا في العلاج لأنه يحدث غالبًا في سياق أمراض الكبد المزمنة وتليف الكبد. وعادة ما (HCC) كان سرطان الخلايا الكبدية يتم تشخيصه في وقت متأخر من مسار أمراض الكبد المزمنة، ويعاني غالبية كبيرة من المرضى من ضعف وظائف الكبد مع احتياطي كبدي محدود. وقد اعتُبر هذا المرض مقاومًا نسبيًا للعلاج الكيميائي، وعلى هذا النحو، فإن العلاج الكيميائي المخفف عادة لا يكون مفيدًا.

يُوصى به كعلاج أولي للمرضى المصابين بسرطان الخلايا الكبدية غير القابل للاستئصال أو المتقدم. منذ الموافقة الأصلية عليه في عام 2008، كان علاج السورافينيب هو العامل الوحيد المستخدم في العلاج الأولي لسرطان الخلايا الكبدية المتقدم أو غير القابل، 2008 للاستئصال. ومع ذلك، على مدار السنوات القليلة الماضية، تم تحقيق تقدم كبير في علاج هذا المرض. يعتبر جزيء التيروزين كيناز لينفاتينيب الصغير علاجًا معقولاً للمرضى غير القادرين على تحمل

يعتبر العلاج المشترك بين عقار أنيزوليزوماب وبيفاسيزوماب الآن علاجًا قياسيًّا من الخط الأول للمرضى الذين يمكنهم تحمل علاج أكثر قوة. في الخط الثاني، يمكن علاج المرضى الذين يتمتعون بحالة أداء جيدة ووظائف كبد سليمة باستخدام مثبطات متعددة الكينازات مثل ريجورافينيب أو كابوزانتينيب. كما تعد مثبطات نقاط التفتيش المناعية مثل بيمبروليزوماب ونيفولوماب خيارات علاج مناسبة من الخط الثاني. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من أمراض الكبد من النوع أ ومستوى ألفا فيتوبروتين <400 نانوجرام/مل، فإن راموسيروماب هو علاج مناسب من الخط الثاني VEGFR2 الجسم المضاد لـ

LUNG CANCER

ينقسم سرطان الرئة إلى نوعين فرعيين رئيسيين من حيث النسيج المرضي، سرطان الخلايا غير الصغيرة وسرطان الخلايا الصغيرة -حوالي 75 (NSCLC) يشكل سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، يشكل سرطان الرئة 80% من حالات سرطان الرئة، وتشمل هذه المجموعة سرطان الغدة الدرقية، وسرطان الخلايا الحرشفية، وسرطان الخلايا الكبيرة، في حين يشكل سرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة النسبة المتبقية (20-25%). وعندما يتم تشخيص سرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة في مرحلة متقدمة مع انتشار المرض وتركه دون علاج، فإن التشخيص يكون سيئًا للغاية، حيث يبلغ متوسط البقاء على قيد الحياة حوالي 8 أشهر. ومن الواضح أن الوقاية (من خلال تجنب التدخين في المقام الأول) والكشف المبكر يظلان الوسيلة الأكثر أهمية للسيطرة. وعند التشخيص في مرحلة مبكرة، يؤدي الاستئصال الجراحي إلى شفاء المريض. وعلاوة على ذلك أظهرت الدراسات الحديثة أن العلاج الكيميائي المساعد القائم على البلاتين يوفر فائدة البقاء على قيد الحياة في المرضى الذين يعانون، المرضى. ومع ذلك، في معظم الحالات، حدثت نقائل بعيدة في وقت التشخيص. وفي حالات معينة IIIA و IIB و IB من مرض المرحلة يمكن تقديم العلاج الإشعاعي لتخفيف الألم أو انسداد مجرى الهواء أو النزيف وعلاج المرضى الذين لا تسمح حالتهم في الأداء بعلاجات أكثر قوة.

في المرضى الذين يعانون من مرض متقدم، يوصى عمومًا بالعلاج الكيميائي الجهازى. تبدو الأنظمة العلاجية المركبة التي تتضمن عاملاً بلاتينيًا ("ثنائيات البلاتين") أفضل من الثنائيات غير البلاتينية، ويعتبر كل من السيسبلاتين أو الكاربوبلاتين من عوامل البلاتين المناسبة لمثل هذه الأنظمة العلاجية. يبدو أن باكليتاكسيل وفينوربلين لهما نشاط مستقل عن علم الأنسجة عند استخدامهما كدواء ثانٍ، في حين يجب استخدام مضاد الفولات بيميتريكسيد لعلاج سرطان الخلايا غير الحرشفية، والجيمسيتابين لعلاج سرطان الخلايا الحرشفية. بالنسبة للمرضى الذين يتمتعون بحالة أداء جيدة وأولئك الذين يعانون من علم الأنسجة غير الحرشفية، فإن الجمع بين جسم مضاد لعامل نمو بطانة الأوعية الدموية بيفاسيزوماب مع الكاربوبلاتين والباكليتاكسيل هو خيار علاجي قياسي. بالنسبة للمرضى الذين يُعتبرون غير مرشحين مناسبين لعلاج بيفاسيزوماب وأولئك الذين يعانون من علم الأنسجة الحرشفية، فإن نظام العلاج الكيميائي القائم على البلاتين بالاشتراك مع جسم مضاد لعامل نمو البشرة سيتوكسيماب هو استراتيجية علاج معقولة. الآن يتم استخدام العلاج الكيميائي الصيانة باستخدام بيميتريكسيد في المرضى المصابين بسرطان الرئة غير الحرشفي الذين ظل مرضهم مستقرًا بعد أربع دورات من العلاج الكيميائي من الخط الأول الذي يعتمد على البلاتين. في المرضى المصابين بسرطان الرئة غير الحرشفي

تمت الموافقة الآن على العلاج المشترك باستخدام بيميتريكسيد والعلاج، ALK أو EGFR النقيلي وفي غياب التغيرات الجينية في الورم الكيميائي البلاتيني مع مثبت نقطة التفتيش المناعي بيمبروليزوماب كعلاج من الخط الأول.

يجب أن يخضع جميع المرضى المصابين بسرطان الرئة غير صغير الخلايا النقيلي لاختبارات جزيئية للورم. يجب بعد ذلك علاج المرضى الذين تحتوي أورامهم على طفرة قابلة للتنفيذ بعامل موجه بشكل خاص إلى هذا الهدف الجزيئي. على سبيل المثال، يحسن العلاج الأولي باستخدام إيلوتينيب النتائج بشكل كبير في مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم الذين يعانون من طفرات أفاتينيب هو مثبت جزيئي صغير (L858R) المسببة للحساسية، والتي تشمل حذف إكسون 19 أو طفرات استبدال إكسون 21 EGFR وقد تمت الموافقة عليه لعلاج الخط الأول من سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقيلي الذي يحتوي أورامه، HER4 و HER2 و EGFR ل على حذف إكسون 19 أو طفرات إكسون 21. تمت الموافقة على أوزيميرتينيب في الأصل لعلاج سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة ولكن تمت الموافقة عليه الآن لعلاج الخط الأول، EGFR TKI الطافر بعد تطور المرض أثناء أو بعد علاج EGFR T790M النقيلي المسببة للحساسية، والتي تشمل حذف الإكسون 19 أو طفرات EGFR لسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة النقيلي مع طفرات إما من جديد T790M هذا العامل قادر على التغلب على المقاومة التي تنشأ عن ظهور طفرة البوابة (L858R) استبدال الإكسون 21 السابق. ومع ذلك، عند مقارنته بمضادات التيروزين كيناز الأخرى، يرتبط أوزيميرتينيب بمعدلات أعلى من EGFR TKI أو بعد علاج وفشل القلب الاحتقاني، QT السمية القلبية، والتي تشمل الرجفان الأذيني، وإطالة فترة

،توفر خمسة أدوية جزيئية صغيرة: كريزوتينيب، وسيريتينيب، وألكتينيب، وALK في سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة مع طفرة من الجيل الأول، في حين أن سيريتينيب، وألكتينيب، وبريجاتينيب، وبرايجاتينيب، ولورلاتينيب. كريزوتينيب هو مثبت ولورلاتينيب لها فعالية سريرية في المرضى الذين تطور مرضهم أو أصبحوا غير متسامحين مع كريزوتينيب. ومن الجدير بالذكر أن بالإضافة إلى ذلك، لديه نشاط داخل ROS1 لورلاتينيب له نشاط سريري كبير في سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة الإيجابي ل الجمجمة مثير للإعجاب، بغض النظر عن التعرض السابق لكريزوتينيب، حيث سيظهر أكثر من نصف المرضى استجابة كبيرة ودائمة داخل الجمجمة لعلاج لورلاتينيب

يشكل سرطان الرئة ذو الخلايا الحرشفية حوالي 30% من سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة. يستجيب هذا النوع الفرعي من سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة للعلاج الكيميائي القائم على البلاتين إما باستخدام سيسبلاتين أو كاربوبلاتين بالاشتراك مع جيمسيتابين EGFR وقد أظهرت الدراسات الحديثة نشاطًا سريريًا متفوقًا عند الجمع بين سيسبلاتين وجيمسيتابين مع جسم مضاد ل مقارنة بتركيبة سيسبلاتين إمسيتابين في العلاج الأولي للمرض النقيلي. تمت الموافقة على مثبت نقطة التفتيش necitumumab لعلاج سرطان الرئة ذو الخلايا الحرشفية النقيلي الذي تطور سرطانته أثناء أو بعد العلاج الكيميائي القياسي القائم nivolumab المناعي مما يؤدي بعد ذلك إلى تنشيط وانتشار الخلايا، PD1 ويمنع مسار إشارات المناعة PD1 على البلاتين. يرتبط هذا العامل بمستقبل الناتية بالإضافة إلى تثبيط الخلايا التنظيمية. أظهر الجمع بين بيمبروليزوماب بالإضافة إلى كاربوبلاتين وبالكليتاكسيل أو نابالكليتاكسيل نشاطًا سريريًا كبيرًا في العلاج الأولي. ولهذا السبب، تمت الموافقة على هذه التركيبة كعلاج أولي لمرضى سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة الحرشفية النقيلي

سرطان الخلايا الصغيرة في الرئة هو الشكل الأكثر عدوانية من سرطان الرئة. وعادة ما يكون حساسًا بشكل كبير، على الأقل في البداية لأنظمة العلاج المركبة القائمة على البلاتين، بما في ذلك سيسبلاتين والإيتوبوسيد أو سيسبلاتين والإرينوتيكان. إن الجمع بين الأتيوزوليزوماب له نشاط سريري كبير ضد سرطان الخلايا الصغيرة في الرئة في مراحل PDL1 الكاربوباتين والإيتوبوسيد مع مثبتة المتقدمة، وقد تمت الموافقة على هذا العلاج كعلاج أولي. ومن المؤسف أن مقاومة الأدوية تتطور في نهاية المطاف لدى جميع المرضى تقريبًا الذين يعانون من مرض واسع النطاق. وعند تشخيص هذا المرض في مرحلة مبكرة، يمكن علاجه باستخدام العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي المشترك. ويعتبر مثبت توبوتيكان وتوبوتيكان وعامل الأكلية لوريننيكتدين من الخيارات القياسية في الخط الثاني للمرضى الذين فشلوا في نظام العلاج القائم على البلاتين. ومع ذلك، نظرًا للسمية المتزايدة المرتبطة بالتوبوتيكان، يعتبر علاجًا بديلاً للمرضى الذين أحرزوا تقدمًا في العلاج PD1 nivolumab لوريننيكتدين الخيار الأكثر ملاءمة في الخط الثاني. يعد مثبت الأولي.

OVARIAN CANCER

في أغلب المرضى، يظل سرطان المبيض خفيًا ولا تظهر أعراضه إلا بعد انتشاره إلى التجويف البريتوني. وفي هذه المرحلة، يظهر السرطان عادةً مع استسقاء خبيث. ومن المهم تحديد مرحلة السرطان بدقة باستخدام منظار البطن والموجات فوق الصوتية والتصوير المقطعي المحوسب. ويبدو أن المرضى المصابين بالمرض في المرحلة الأولى يستفيدون من العلاج الإشعاعي لكامل البطن. وقد يتلقون فائدة إضافية من العلاج الكيميائي المركب باستخدام سيسبلاتين والسيكلوفوسفاميد.

العلاج الكيميائي المركب هو النهج القياسي لعلاج المرحلتين الثالثة والرابعة من المرض. وقد أظهرت الدراسات السريرية العشوائية أن الجمع بين عقار باكليتاكسيل وسيسبلاتين يوفر فائدة البقاء على قيد الحياة مقارنة بالجمع القياسي السابق بين عقار سيسبلاتين وسيكلوفوسفاميد. وفي الآونة الأخيرة، أصبح عقار كاربوباتين وباكليتاكسيل هو العلاج المفضل. وفي المرضى الذين يعانون من تكرار المرض، يتم استخدام عقار توبوتيكان أو ألتريتامين أو دوكسوروبيسين الليبوسومي كعلاج وحيد.

PARP1، بما في ذلك (PARP)، أولاباريب، ونيراباريب، وروكاباريب هي مثبطات جزيئية صغيرة لإنزيمات بولي (أدبريبوز) بوليميراز لذلك، تمت الموافقة عليها. BRCA وتظهر هذه العوامل نشاطًا مضادًا للأورام في الأورام التي تعاني من نقص PARP3، وPARP2، والضار بعد العلاج بخطوط سابقة من العلاج الكيميائي السام للخلايا. كما BRCA لعلاج سرطان المبيض المتقدم المتحور بسبب نقص تمت الموافقة عليها لعلاج الصيانة لسرطان المبيض الظهاري المتكرر في الاستجابة الكاملة أو الجزئية للعلاج الكيميائي القائم على البلاتين.

TESTICULAR CANCER

أدى إدخال العلاج الكيميائي المركب القائم على البلاتين إلى ظهور العلاج الشافي للمرضى المصابين بسرطان الخصية المتقدم. في وأمراض غير منوية. يستجيب III أو المرحلة IIC الوقت الحاضر، يُنصح بالعلاج الكيميائي للمرضى المصابين بأورام منوية من المرحلة

أكثر من 90٪ من المرضى للعلاج الكيميائي، واعتمادًا على مدى وشدة المرض، يُلاحظ شفاء تام في 70-80٪ من المرضى. أكثر من 50٪ من المرضى الذين يحققون شفاء تام يشفون بالعلاج الكيميائي. في المرضى الذين لديهم سمات مخاطر جيدة، تؤدي ثلاث 50٪ أو أربع دورات من السيكلاتين والإيتوبوسيد إلى نتائج متطابقة (PEB بروتوكول) دورات من السيكلاتين والإيتوبوسيد والبليوماسين تقريبًا. في المرضى المصابين بأمراض عالية الخطورة، يتم استخدام مزيج السيكلاتين والإيتوبوسيد والإيفوسفاميد بالإضافة إلى الإيتوبوسيد والبليوماسين مع جرعة عالية من السيكلاتين.

MALIGNANT MELANOMA

يمكن علاج الورم الميلانيني الخبيث بالاستئصال الجراحي عندما يظهر موضعيًا (انظر أيضًا الفصل 61). لمدة 25 عامًا تقريبًا، كان هو الخيار الوحيد للعلاج المساعد للورم الميلانيني عالي الخطورة بعد الاستئصال الجراحي ($IFN\alpha$) الإنترفيرون ألفا بجرعات عالية لقد أدى تطوير مثبطات نقاط التفتيش المناعية إلى تغيير النهج بالكامل للعلاج المساعد للورم الميلانيني عالي الخطورة، وحاليًا، تمت الموافقة على مثبطات نقاط التفتيش المناعية نيفولوماب وبميروليزوماب وإيبيليموماب كعوامل منفردة في هذا الإطار. بالنسبة في مرحلة مبكرة مع إصابة العقد الليمفاوية، فإن الجمع BRAFV600K أو BRAFV600E للمرضى المصابين بالورم الميلانيني المتحور بين عاملين مستهدفين، دابرافينيب بالإضافة إلى تراميتينيب، هو العلاج المناسب.

تاريخيًا، بمجرد تشخيص المرض النقلي، كان يُعتبر الورم الميلانيني الخبيث أحد أصعب أنواع السرطانات في العلاج. ومع ذلك، تغير مشهد العلاج بشكل كبير مع تطوير العلاجات المناعية الفعالة والعوامل المستهدفة. في حين تظل داكرازين وتيموزولوميد وسيكلاتين أكثر العوامل السامة للخلايا نشاطًا لهذا المرض، تظل معدلات الاستجابة الإجمالية لهذه العوامل منخفضة بشكل بنشاط أكبر من العوامل السامة، $IL2$ و $IFN\alpha$ كئيبي، وقد انخفض استخدامها بشكل كبير. تتمتع العوامل البيولوجية، بما في ذلك إلى الشفاء، وإن كان في مجموعة فرعية صغيرة نسبيًا من المرضى. يرتبط $IL2$ للخلايا التقليدية، وقد أدى العلاج بجرعات عالية من $CD4$ و $CD8$ والذي يتم التعبير عنه على سطح الخلايا التائية، ($CTLA4$) إيبيليموماب بمستضد الخلايا الليمفاوية التائية السام 4 إلى تعزيز الاستجابات المناعية للخلايا التائية مع تنشيط الخلايا التائية وانتشارها. تمت $CTLA4$ المنشطة، ويؤدي تثبيط إشارات $IgG4$ الموافقة على هذا العامل لعلاج الورم الميلانيني النقلي. إن عقاري نيفولوماب وبميروليزوماب عبارة عن أجسام مضادة من نوع $PD1$ ومستقبل $PDL1$ و $PDL2$ والذي يتم التعبير عنه في الخلايا التائية، كما أنهما يثبطان التفاعل بين ريبطات $PD1$ ترتبط بمستقبل آلية الهروب المناعي، ويؤدي تثبيط هذا المسار إلى تعزيز استجابة الخلايا التائية المناعية، مما يؤدي إلى $PD1$ ويتوسط مسار إشارات تنشيط الخلايا التائية وانتشارها. وقد تمت الموافقة على كل من هذه العوامل لعلاج الورم الميلانيني غير القابل للاستئصال أو النقلي كعلاج وحيد. كما تمت الموافقة على عقار نيفولوماب بالاشتراك مع عقار إيبيليموماب لعلاج الورم الميلانيني غير القابل للاستئصال أو النقلي.

تؤدي هذه الطفرة V600E في ما يصل إلى 50-60٪ من حالات الميلانوما، والغالبية العظمى منها هي طفرات BRAF توجد طفرات مما يؤدي بعد ذلك إلى تنشيط مسارات الإشارات اللاحقة التي تشارك في نمو الخلايا، BRAF kinase إلى تنشيط تكويني لإنزيم لعلاج V600K و V600E BRAF وانتشارها. تمت الموافقة على ثلاثة مثبطات جزيئية صغيرة عالية الانتقائية عن طريق الفم من

الدراسات جارية لتحديد نشاطها بالاشتراك مع عوامل سامة. vemurafenib وdabrafenib وencorafenib: الميلانوما النقيلية للخلايا وبيولوجية أخرى لعلاج الميلانوما النقيلية بالإضافة إلى دورها المحتمل في العلاج المساعد والعلاج قبل العلاج للميلانوما في مرحلة مبكرة.

(MEK1) تراميتينيب وكويميتينيب وبيينيميتينيب هي مثبطات عكسية للكيناز 1 المنظم للإشارات خارج الخلية والمنشط بالميتوجين والكيناز

تمت الموافقة على هذه الأدوية لعلاج المرضى المصابين بالورم الميلانيني النقيلي الذي تعبر، BRAF بالاشتراك مع مثبط. (MEK2) 2 وفي حين أن هذه الأدوية لها نشاط سريري كعلاجات أحادية، فإن الدراسات السريرية. V600K أو BRAF V600E أورامه عن طفرة BRAF. تشير إلى أن النشاط السريري الأكثر واعدة يظهر عند استخدامها بالاشتراك مع مثبط

BRAIN CANCER

بشكل عام، لم يكن للعلاج الكيميائي سوى فعالية محدودة في علاج الأورام الدبقية الخبيثة. وبسبب قدرتها على عبور حاجز الدم في كعامل منفرد، ويستخدم (BCNU) الدماغ، كانت نترات اليوريا تاريخياً أكثر العوامل نشاطاً في هذا المرض. تم استخدام كارموستين يكون عامل الألكلة تيموزولوميد نشطاً عند دمجه مع (PCV نظام) بالاشتراك مع بروكاربازين وفينكريستين (CCNU) لوموستين وكذلك في أولئك (GBM) العلاج الإشعاعي. كما يستخدم أيضاً في المرضى الذين تم تشخيصهم حديثاً بأورام دبقية متعددة الأشكال الذين يعانون من المرض المتكرر. وقد ثبت أن النوع الفرعي النسيجي من الأورام الدبقية القليلة التغصنات حساس بشكل خاص بيفاسيزوماب VEGF المركب هو العلاج المفضل لهذا المرض. ومن الثابت الآن أن الأجسام المضادة لـ PCV للعلاج الكيميائي، ونظام وحدها أو بالاشتراك مع العلاج الكيميائي لها نشاط سريري موثق في أورام دبقية متعددة الأشكال لدى البالغين. تمت الموافقة حالياً بيفاسيزوماب، كعامل وحيد لعلاج ورم المخ من النوع الثاني لدى البالغين في حالة المرض المتقدم بعد، VEGF على الجسم المضاد لـ العلاج الكيميائي من الخط الأول.

SECONDARY MALIGNANCIES & CANCER CHEMOTHERAPY

إن تطور الأورام الخبيثة الثانوية هو أحد المضاعفات المتأخرة للعوامل المؤلثة وإيتوبوسيد الإيبوبودوفيلوتوكسين. وبالنسبة لكلا الفئتين من الأدوية، فإن أكثر أنواع الأورام الخبيثة الثانوية شيوعاً هو ابيضاض الدم النقوي الحاد. ويتطور ابيضاض الدم النقوي الحاد MOPP لدى ما يصل إلى 15% من مرضى لمفوما هودجكين الذين تلقوا العلاج الإشعاعي بالإضافة إلى العلاج الكيميائي باستخدام ولدى المرضى المصابين بالورم النقوي المتعدد أو سرطان المبيض أو سرطان الثدي الذين عولجوا باستخدام ميلفيلان. ويُلاحظ ارتفاع خطر الإصابة بسرطان الدم النقوي الحاد في وقت مبكر يصل إلى 2-4 سنوات بعد بدء العلاج الكيميائي، وعادة ما يبلغ ذروته عند 5 و9 سنوات. ومع التحسن في الفعالية السريرية لأنظمة العلاج الكيميائي المركبة المختلفة مما يؤدي إلى إطالة فترة البقاء على قيد الحياة وفي بعض الحالات الشفاء الفعلي من السرطان، فإن قضية كيفية تأثير السرطانات الثانوية على البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل تكتسب أهمية أكبر. وقد تكون بعض العوامل المؤلثة (مثل السيكلوفوسفاميد) أقل تسبباً في السرطان من غيرها، مثل

ميلفالن. بالإضافة إلى سرطان الدم النقوي الحاد، تم وصف أورام خبيثة ثانوية أخرى بشكل جيد، بما في ذلك سرطان الغدد الليمفاوية غير هودجكين وسرطان المثانة، وهو النوع الأخير الذي يرتبط عادة بعلاج السيكلوفوسفاميد. يمكن أن يؤدي الإيتوبوسيد إلى حدوث M4 و M5 انتقال بنسبة 11:23، وهو ما ارتبط بتطور الأنواع الفرعية النسيجية لسرطان الدم النقوي الحاد.

وسرطان الدم النقوي الحاد الثانوي لدى المرضى الذين يتلقون مثبطات (MDS) كما تم الإبلاغ عن متلازمة خلل التنسج النقوي بما في ذلك أولاباريب، وروكاباريب، ونيراباريب، وتالازوباريب. ومن العوامل المحتملة التي قد تؤدي إلى الالتباس أن معظم PARP هؤلاء المرضى كانوا قد عولجوا سابقًا بالعلاج الكيميائي القائم على البلاتين أو غيره من العوامل الضارة بالحمض النووي. بالإضافة إلى BRCA. وأخيرًا، حدثت معظم حالات متلازمة خلل التنسج النقوي وسرطان الدم النقوي الحاد في ظل وجود طفرات في جين BRAF، مثل فيمورافينيب لوحظت سرطانات الخلايا الحرفية الثانوية في الجلد والأورام الكيراتوكية عند العلاج بمثبطات ودابرافينيب، وإينكورافينيب.



PREPARATIONS AVAILABLE

The reader is referred to the Internet and manufacturers' literature for the most recent information on preparations available.

إجابة دراسة الحالة

إن معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات للمرضى المصابين بسرطان القولون في المرحلة الثالثة عالية الخطورة هو في حدود ولأن المريض لا يعاني من أي أعراض بعد الجراحة ولا يعاني من أمراض مصاحبة، فإنه سيكون مرشحًا مناسبًا لتلقي 25-30% العلاج الكيميائي المساعد العدواني. وعادة ما يبدأ العلاج الكيميائي المساعد بعد 4-6 أسابيع من الجراحة للسماح بوقت كافٍ لشفاء عن طريق FU الجرح الجراحي. والتوصية المعتادة هي إعطاء 6 أشهر من العلاج الكيميائي القائم على أوكساليباتين باستخدام إما 5 الوريد أو كابيسيتابين عن طريق الفم كقاعدة فلورويبريميدين بالاشتراك مع أوكساليباتين. ومن الثابت الآن أن 3 أشهر من العلاج الكيميائي القائم على أوكساليباتين قد توفر نفس مستوى الفائدة السريرية مثل 6 أشهر من العلاج في المرضى المصابين بسرطان القولون في المرحلة الثالثة. ومع ذلك، في هذا المريض المصاب بسرطان القولون في المرحلة الثالثة عالية الخطورة (5 عقد ليمفاوية إيجابية)، فإن التوصية هي العلاج لمدة 6 أشهر إجمالاً.

من زيادة في حدوث السمية (DPD) يعاني المرضى الذين يعانون من نقص جزئي أو كامل في إنزيم ديهيدروبيريدين ديهيدروجينيز الشديدة للفلوروبريميدينات في شكل تثبيط نخاع العظم، وسمية الجهاز الهضمي مع التهاب الغشاء المخاطي والإسهال، والسمية العصبية. هذه متلازمة دوائية متنحية جسمية موجودة في ما يصل إلى 10٪ من سكان أمريكا الشمالية (انظر الفصل 5). على الرغم من الخلايا أحادية النواة في الدم المحيطي، إلا أن ما يقرب من 50٪ من المرضى الذين يعانون من DPD من أنه يمكن تحديد الطفرات في إلى DPD بالإضافة إلى ذلك، قد لا تؤدي الطفرات في جين DPD ليس لديهم طفرة محددة في جين FU من سمية شديدة ل 5 أو إلى تغيير النشاط الأنزيمي. لهذا السبب، لا ينصح بالاختبارات الجينية في هذا الوقت كجزء من DPD انخفاض التعبير عن بروتين في الدم المحيطي والذي يمكن أن يساعد في توجيه FU الممارسة السريرية الروتينية. يوجد اختبار مناعي يقيس مستويات عقار 5 DPD. حتى في حالة نقص FU جرعات 5

REFERENCES

Books & Monographs

Blaney SM et al: مبادئ وممارسات بيزو وبوبلاك في طب الأورام عند الأطفال، الطبعة الثامنة، Wolters Kluwer، 2020.

شابنر بي ايه، لونجو دي ال: العلاج الكيميائي والعلاج الحيوي للسرطان: المبادئ والممارسة، الطبعة السادسة، ليبينكوت ويليامز آند ويلكز، 2018.

تشو إي، ديفيتا في تي جونور: دليل أدوية العلاج الكيميائي للسرطان 2023، الطبعة 21. جونز وبارتلنت، 2023.

DeVita VT Jr et al: Cancer: Principles and Practice of Oncology، الطبعة الثانية عشرة، Wolters Kluwer، 2023.

DeVita VT Jr et al: Cancer: Principles and Practice of Oncology، الطبعة الثالثة، Wolters Kluwer، 2020.

DeVita VT Jr et al: Cancer: Principles and Practice of Oncology، الطبعة الخامسة، Wolters Kluwer، 2014.

DeVita VT Jr et al: Cancer: Principles and Practice of Oncology، الطبعة السادسة، Elsevier، 2019.

DeVita VT Jr et al: Cancer: Principles and Practice of Oncology، الطبعة الثانية، Elsevier، 2017.

Articles & Reviews

DeVita VT, Chu E: تاريخ العلاج الكيميائي للسرطان. Cancer Res 2008;68:8643-8649. [PubMed: 18974103]

Pan ST et al: الآليات الجزيئية لمقاومة الورم للعلاج الكيميائي للسرطان. Clin Exp Pharmacol Physiol 201643:723-728.
[PubMed: 27097837]

Schoenfeld AJ, Hellmann MD: المقاومة المكتسبة لمثبطات نقاط التفتيش المناعية. Cancer Cell 2020455-37:443-452.
[PubMed: 32289269]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 55: علم الأدوية المناعية

دوغلاس ف. ليك؛ أدريان د. بريجز

CASE STUDY

دراسة الحالة

تخضع امرأة تبلغ من العمر 59 عامًا تعاني من متلازمة خلل التنسج النقوي لعلاج كيميائي بجرعات عالية يتبعه عملية زرع خلايا جذعية متماثلة من متبرع غير ذي صلة. تتلقى تاكروليموس وميثوتريكسات بجرعات منخفضة كوقاية من داء الطعم ضد المضيف بعد شهر واحد من تعافي تعداد الدم، تظهر عليها طفح جلدي على الرغم من استمرار علاجها بالتاكروليموس. تؤكد خزعة (GVHD) الجلد إصابتها بداء الطعم ضد المضيف من الدرجة الثانية. يتم إعطاؤها 1 مجم / كجم / يوم من بريدنيزون، ولكن بعد أسبوع واحد يزداد طفحها سوءًا. ترتفع إنزيمات الكبد لديها، وتعاني من إسهال دموي غزير. تُظهر خزعة المنظار للأمعاء العلوية والسفلية داء الطعم ضد المضيف من الدرجة الرابعة. يتم إعطاء المريضة جرعة عالية من ميثيل بريدنيزولون لمدة 5 أيام دون تحسن الأعراض. ما هي الخطوة التالية في إدارة هذه المريضة المعقدة؟

تلعب العوامل التي تقمع الجهاز المناعي دوراً هاماً في منع رفض الأعضاء أو الأنسجة المزروعة وفي علاج بعض الأمراض التي تنشأ عن اختلال تنظيم الاستجابة المناعية. وفي حين لا تزال التفاصيل الدقيقة لآليات عمل عدد من هذه العوامل غامضة، فإن معرفة عناصر الجهاز المناعي مفيدة في فهم تأثيراتها. كما أصبحت العوامل التي تزيد من الاستجابة المناعية أو تغير بشكل انتقائي توازن مكونات مختلفة من الجهاز المناعي مهمة أيضاً في إدارة بعض الأمراض مثل السرطان والإيدز والأمراض المناعية الذاتية أو الالتهابية. وهناك عدد متزايد من الحالات الأخرى (الالتهابات وأمراض القلب والأوعية الدموية وزرع الأعضاء) تشكل أيضاً مجالات للتلاعب بالمناعة.

ELEMENTS OF THE IMMUNE SYSTEM

NORMAL IMMUNE RESPONSES

لقد تطور الجهاز المناعي لحماية الجسم من مسببات الأمراض الغازية والقضاء على الأمراض. وعندما يعمل الجهاز المناعي بأفضل حالاته فإنه يستجيب بشكل رائع لمسببات الأمراض الغازية مع الاحتفاظ بالقدرة على التعرف على الأنسجة الذاتية والمستضدات التي يتحملها. ويتم توفير الحماية من العدوى والأمراض من خلال الجهود التعاونية بين الجهازين المناعيين الفطري والتكيفي.

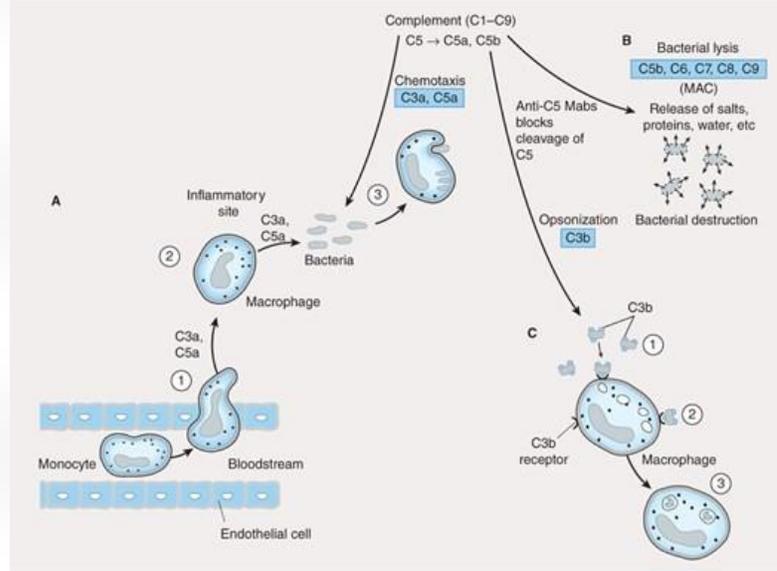
الجهاز المناعي الفطري

إن الجهاز المناعي الفطري هو خط الدفاع الأول ضد مسببات الأمراض الغازية (مثل البكتيريا والفيروسات والفطريات والطفيليات) ويتكون من مكونات ميكانيكية وكيميائية حيوية وخلوية. تشمل المكونات الميكانيكية الجلد/البشرة والمخاط؛ وتشمل المكونات الكيميائية الحيوية الببتيدات والبروتينات المضادة للميكروبات (مثل الديفينسينات) والمكملات والإنزيمات (مثل الليزوزيم وهيدروليزات الحمضية) والإنترفيرونات ودرجة الحموضة الحمضية والجذور الحرة (مثل بيروكسيد الهيدروجين وأنيونات الأكسجين الفائق)؛ تشمل المكونات الخلوية الخلايا المتعادلة والوحيدات والبلعميات والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا القاتلة الطبيعية على عكس المناعة التكيفية، توجد الاستجابة المناعية الفطرية قبل العدوى، ولا تتعزز بالعدوى المتكررة، ولا تكون بشكل عام خاصة بمستضد. الجلد السليم أو الغشاء المخاطي هو الحاجز الأول للعدوى. عندما يتم اختراق هذا الحاجز، يتم استفزاد استجابة مناعية فطرية فورية، يشار إليها باسم "الالتهاب"، وتؤدي في النهاية إلى تدمير العامل الممرض. يمكن إنجاز عملية تدمير مسببات الأمراض على سبيل المثال، من خلال مكونات كيميائية حيوية مثل الليزوزيم (الذي يكسر جدران خلايا الببتيدوغليكان البكتيرية) وتنشيط المكمل. تعمل مكونات المكمل (الشكل 1-55) على تعزيز عملية البلعمة في الخلايا البلعمية والعدلات من خلال العمل كأبسونينات و (C3b)

والتي تعمل على تجنيد الخلايا المناعية من مجرى الدم إلى (C3a, C5a) إن مثبطات المكمل تعمل على تثبيط عمل الخلايا المناعية موقع العدوى. ويؤدي تنشيط المكمل في النهاية إلى تحلل العامل الممرض من خلال تكوين مجمع هجوم غشائي يخلق ثقبًا في غشاء العامل الممرض، فيقتله. وعلى الرغم من أن سلسلة المكمل تساعد في القضاء على مسببات الأمراض الغازية من المضيف، إلا أنه في بعض الأفراد الذين يعانون من نقص مثبطات المكمل، قد تؤدي المثبطات المكمل إلى تحلل خلايا الدم الحمراء المضيفة وتسبب مرضًا يسمى ترتبط (Mab) ويمكن علاج هؤلاء المرضى باستخدام أجسام مضادة وحيدة النسيلة (PNH) بيلة الهيموجلوبين الليلية الانتصابية C5 مما يعطل سلسلة التحلل. ومع ذلك، فإن المرضى الذين يتناولون مثبطات، (أدناه Mab انظر قسم) من المكمل C5 بمكون. معرضون لخطر الإصابة بعدوى المكورات السحائية المهددة للحياة

الشكل 1-55

والتي تنقسم إلى أجزاء أثناء التنشيط. (أ)، (C1–C9) دور المكمل في المناعة الفطرية. يتكون المكمل من تسعة بروتينات الخلايا البلعمية (1) إلى المواقع الالتهابية (2)، حيث تبتلع الخلايا البلعمية مسببات الأمراض (C3a، C5a) تجتذب مكونات المكمل الذي يحلل البكتيريا، مما (MAC) لتشكيل مجمع هجوم الغشاء C9، C8، C7، C6، C5b وتحللها (3). (ب) ترتبط مكونات المكمل هو C3b (ج) مكون المكمل C5. يتسبب في تدميرها. إيكوليزوماب ورافوليزوماب عبارة عن أجسام مضادة وحيدة النسيلة تمنع انقسام أوبسونين يغلف البكتيريا (1) ويسهل ابتلاعها (2) وهضمها (3) بواسطة الخلايا البلعمية



Source: Todd W. Vanderah: Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

أثناء الاستجابة الالتهابية التي تسببها العدوى، تدخل العدلات والوحيدات إلى مواقع الأنسجة من الدورة الدموية الطرفية. يتم التوسط في هذا التدفق الخلوي من خلال عمل السيتوكينات الكيميائية الجاذبة (الكيموكينات) (على سبيل المثال، الإنترلوكين 8 [IL8؛ CXCL8]، [MIP1 α ؛ CCL3] وبروتين التهاب الخلايا البلعمية 1، [MCP1؛ CCL2] بروتين كيميائي جاذب للخلايا البلعمية 1، [ICAM1] الخلايا 1 يتم إطلاقها من الخلايا البطانية المنشطة والخلايا المناعية (معظمها من الخلايا البلعمية النسيجية) في موقع الالتهاب. يتم التوسط في خروج الخلايا المناعية من الأوعية الدموية إلى موقع الالتهاب من خلال التفاعلات اللاصقة بين مستقبلات سطح الخلية (على جزيء الالتصاق بين sialylLewis x، على الخلايا المناعية والربائط (على سبيل المثال (Lselectin، integrins)، سبيل المثال على سطح الخلية البطانية المنشطة. تعبر الخلايا البلعمية النسيجية وكذلك الخلايا الشجرية عن مستقبلات (ICAM1) الخلايا 1 (NLRs) ومستقبلات المجال المشابه لترابط النوكليوتيدات (TLRs) التي تشمل مستقبلات (PRRs) التعرف على الأنماط والتي تتعرف على مكونات مسببات الأمراض الرئيسية، (LPS) ومستقبلات الزبالين ومستقبلات المانوز وبروتين ربط الليبوبوليساكاريد تشمل أمثلة الأنماط الجزيئية المرتبطة. (PAMPs) المحفوظة تطورًا والتي يشار إليها باسم الأنماط الجزيئية المرتبطة بالمرض، غير الميثيل المشتق من الميكروبات، والفلاجيلين، والحمض النووي الريبي مزدوج السلسلة CpG بالمرض الحمض النووي في مكونات مختلفة من مسببات الأمراض وتحفز إطلاق PAMPs على PRRs تتعرف مستقبلات LPS والبيتيدوغليكان، و

السيتوكينات المؤيدة للالتهابات والكيموكينات والإنترفيرونات. إذا تم تنفيذ الاستجابة المناعية الفطرية بنجاح، يتم ابتلاع مسببات الأمراض الغازية وتحللها والقضاء عليها، ويتم منع المرض أو يكون قصير المدة.

التي يتم (γδ T) بالإضافة إلى الخلايا الوحيدة والعدلات، تساهم الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا القاتلة الطبيعية وخلايا جاما دلتا والتي تنشط الخلايا *، (IL17) وإنترلوكين 17 (IFNγ) تجنيداً إلى موقع الالتهاب في الاستجابة الفطرية عن طريق إفراز إنترفيرون جاما البلعمية المقيمة في الأنسجة والخلايا الشجرية وتجند العدلات، على التوالي، للقضاء بنجاح على مسببات الأمراض الغازية. تسمى الخلايا القاتلة الطبيعية بهذا الاسم لأنها قادرة على التعرف على الخلايا الطبيعية المصابة بالفيروس وتدميرها وكذلك الخلايا السرطانية على سطح (KIRs) "دون تحفيز مسبق. يتم تنظيم هذا النشاط من خلال "مستقبلات شبيهة بالغلوبيولين المناعي للخلايا القاتلة من الفئة الأولى. عندما ترتبط الخلايا (MHC) الخلايا القاتلة الطبيعية والتي تكون خاصة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الرئيسي القاتلة الطبيعية بروتينات معقد التوافق النسيجي الرئيسي من الفئة الأولى (المعبر عنها في جميع الخلايا النووية)، ترسل هذه المستقبلات إشارات مثبطة، مما يمنعها من قتل الخلايا المضيفة الطبيعية. لا تتفاعل الخلايا السرطانية أو الخلايا المصابة بالفيروس مما يؤدي إلى تنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية والتدمير اللاحق، KIR مع هذه مستقبلات MHC I والتي قللت من التعبير عن فئة

الخلايا القاتلة الطبيعية تقتل الخلايا المستهدفة عن طريق إطلاق حبيبات سامة مثل البيرفورينات والجرانزيمات التي تسبب موت الخلايا المبرمج.

في أغلب الولايات وفي أغلب المستشفيات، يتمتع الصيادلة بخيار توفير منتج دوائي مكافئ للعلامة التجارية حتى ولو تم تحديد اسم خاص في الطلب. وإذا أراد الطبيب صرف علامة تجارية معينة من المنتج الدوائي، فيشترط وجود تعليمات مكتوبة بخط اليد "صرف المنتج كما هو مكتوب" أو كلمات ذات معنى مماثل. وتتطلب بعض برامج الرعاية الصحية المدعومة من الحكومة والعديد من شركات التأمين التابعة لجهات خارجية أن يصرف الصيادلة أرخص منتج مكافئ للعلامة التجارية في المخزون (الاستبدال العام). ومع ذلك، فإن مبادئ اختيار المنتج الدوائي من قبل الصيادلة من القطاع الخاص لا تسمح باستبدال عامل علاجي بآخر (الاستبدال العلاجي)؛ أي أن صرف ثلاثي كلورو ميثيلازيد بدلاً من هيدروكلوروثيازيد لن يُسمح به دون إذن الطبيب حتى ولو كان هذان المدرران للبول يعتبران متكافئين من الناحية الدوائية. وقد يتبع الصيادلة داخل منظمات الرعاية المدارة سياسات مختلفة؛ انظر أدناه.

A D A	Adenosine deaminase
ADC	Antibody-drug conjugate
A L G	Antilymphocyte globulin
APC	Antigen-presenting cell
A T G	Antithymocyte globulin
C D	Cluster of differentiation
CSF	Colony-stimulating factor
CTL	Cytotoxic T lymphocyte
D C	Dendritic cell
DTH	Delayed-type hypersensitivity
FKBP	FK-binding protein
GVHD	Graft-versus-host disease
HAMA	Human antimouse antibody
HLA	Human leukocyte antigen
IFN	Interferon
IGIV, IVIG	Immune globulin intravenous, intravenous immune globulin
I L	Interleukin
LFA	Leukocyte function-associated antigen
Mab	Monoclonal antibody

MHC	Major histocompatibility complex
NK cell	Natural killer cell
SCID	Severe combined immunodeficiency disease
TCR	T-cell receptor

تعتبر الخلايا القاتلة الطبيعية عن مستقبلات الخلايا التائية وكذلك المستقبلات الموجودة عادة في الخلايا القاتلة الطبيعية. تتعرف الخلايا القاتلة الطبيعية على مستضدات الدهون الميكروبية التي يقدمها فئة فريدة من الجزيئات الشبيهة بمعقد التوافق النسيجي. والتي تم ربطها بدفاع المضيف ضد العوامل الميكروبية والأمراض المناعية الذاتية والأورام CD1 الكبير المعروفة باسم

الاختصارات الجهاز المناعي التكيفي

يتم تحريك الجهاز المناعي التكيفي من خلال الإشارات الصادرة عن الاستجابة الفطرية عندما تكون العمليات الفطرية غير قادرة على التعامل مع العدوى. يتمتع الجهاز المناعي التكيفي بعدد من الخصائص التي تساهم في نجاحه في القضاء على مسببات الأمراض وتشمل هذه القدرة على (1) الاستجابة لمجموعة متنوعة من المستضدات، كل منها بطريقة محددة؛ (2) التمييز بين المستضدات الأجنبية ("غير الذاتية") (مسببات الأمراض) والمستضدات الذاتية للمضيف؛ و(3) الاستجابة لمستضد تم مواجهته سابقًا بطريقة مكتسبة من خلال بدء استجابة ذاكرة قوية. تتوج هذه الاستجابة التكيفية بإنتاج الأجسام المضادة، والتي تعمل كمؤثر للمناعة الخلطية، وتنشيط الخلايا الليمفاوية التائية، والتي تعمل كمؤثر للمناعة الخلوية

على سبيل المثال، الاسم التجاري لمهدئ شائع هو فالسيوم. الاسم العام (غير المملوك للعامة) لنفس المادة الكيميائية التي تبنتها ووافقت عليها إدارة الغذاء والدواء هو ديازيبام. جميع منتجات عقار ديازيبام (USAN) منظمة الأسماء المعتمدة في الولايات المتحدة ومع ذلك، هناك العديد من الشركات (USP) في الولايات المتحدة تلبى المعايير الصيدلانية الموضحة في دستور الأدوية الأمريكي المصنعة، والأسعار متفاوتة. بالنسبة للأدوية الشائعة الاستخدام، يختلف الفرق في التكلفة بين المنتج الذي يحمل الاسم التجاري، والمنتجات العامة من أقل من ضعف إلى أكثر من 100 ضعف. بالنسبة للأدوية ذات السوق المحدودة (على سبيل المثال بيريميثامين، إبي بين)، فإن الحافز لتصنيع وتسويق الأدوية العامة منخفض للغاية، لذلك قد يتوفر دواء واحد أو اثنان فقط (أو لا يتوفر أي دواء)، والمنافسة السعرية منخفضة أو غائبة

كانديا ن وآخرون: علاج الخرف والضعف الإدراكي الخفيف مع أو بدون مرض الأوعية الدموية الدماغية: إجماع الخبراء على استخدام [PubMed: 30648358] ؛ 25: CNS Neurosci Ther 2019288. EGb 761، مستخلص الجنتكة بيلوبا

T G F-a	Transforming growth factor beta
TH1, TH2	T helper cell types 1 and 2
TNF	Tumor necrosis factor

والتي تشمل الخلايا الشجرية، (APCs) يتطلب تحريض المناعة التكيفية المحددة مشاركة الخلايا المحترفة المقدمة للمستضد والبلعميات، والخلايا الليمفاوية البائية. تلعب هذه الخلايا أدوارًا محورية في تحريض الاستجابة المناعية التكيفية بسبب (DCs) قدرتها على بلعمة المستضدات الجسيمية (مثل مسببات الأمراض) أو مستضدات بروتينات البلعمة الخلوية، وهضمها إنزيميًا لتوليد الببتيدات، والتي يتم تحميلها بعد ذلك على بروتينات معقد التوافق النسيجي الكبير من الصنف الأول أو الصنف الثاني و"تقديمها" إلى على معقدات الببتيد من الصنف الأول CD8 (الشكل 2-55). تتعرف الخلايا التائية (TCR) مستقبل الخلايا التائية على سطح الخلية على معقدات الببتيد من الصنف الثاني إلى معقد التوافق النسيجي CD4 إلى معقد التوافق النسيجي الكبير، بينما تتعرف الخلايا التائية الكبير. هناك إشارتان على الأقل ضروريتان لتنشيط الخلايا التائية. يتم توصيل الإشارة الأولى بعد تفاعل مستقبل الخلايا التائية مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير المرتبطة بالببتيد. في غياب إشارة ثانية، تصبح الخلايا التائية غير مستجيبة (غير نشطة) أو المعروفة أيضًا باسم [CD40 و CD80] تخضع للموت الخلوي المبرمج. تتضمن الإشارة الثانية ارتباط الجزيئات المحفزة المشاركة ل CD28 و CD40 ل CD40L (على الخلية المقدمة للمستضد بالربيطات الخاصة بها [B72 المعروفة أيضًا باسم] CD86 و B71) يتم تنظيم تنشيط الخلايا التائية من خلال حلقة تغذية مرتدة سلبية تتضمن جزيئًا آخر يُعرف باسم المستضد. (CD86 أو CD80 في السيتوبلازم إلى سطح CTLA4 يتم حشد، CD86 أو CD80 مع CD28 بعد ارتباط. (CTLA4) المرتبط بالخلايا الليمفاوية التائية 4 أو يحل محله مما يؤدي إلى قمع تنشيط الخلايا CD28 يتفوق على CD86 و CD80 الخلية حيث، بسبب تقاربه الأعلى للارتباط ب كاستراتيجية للحفاظ على استجابة مناعية مرغوبة مثل تلك الموجهة ضد CTLA4 التائية وانتشارها. تم استغلال هذه الخاصية ل وبذلك، يتم CD80/CD86 تمنع ارتباطها ب CTLA4 السرطان. إن الأجسام المضادة المأشوبة المؤسنة (إيبيليموماب) التي ترتبط ب PD1 هو منظم سلبي آخر للخلايا التائية. إن ربط (PD1) الحفاظ على الحالة النشطة للخلايا التائية. إن بروتين موت الخلية المبرمج 1 PD1 تم تطوير الأجسام المضادة وحيدة النسيلة لمنع تفاعل CTLA4 يثبط نشاط الخلايا التائية. ومثل (PDL2 أو PDL1) بربيطاته هي PD1/CD80 و CTLA4 مما يؤدي إلى تنشيط الخلايا التائية بشكل مستدام. إن الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ل، PDL1 مع مثبطات لنقاط التفتيش المناعية. وقد ارتبطت في بعض المرضى بتطور السمية المناعية الذاتية التي تهدأ عند التوقف عن علاج الأجسام المضادة وحيدة النسيلة.

الشكل 2-55

(الإشارة 1) MHC يتطلب تنشيط الخلايا التائية بواسطة خلية تقدم مستضدًا إشراك مستقبل الخلية التائية بواسطة معقد ببتيد على الخلية التائية (الإشارة 2). يتم تعزيز إشارات CD28 على الخلية الشجرية ب (CD86 و CD80) وربط الجزيئات المحفزة المشاركة في الاستجابة المناعية الطبيعية، يتم تنظيم تنشيط الخلايا التائية. ICAM1/LFA1 و CD40/CD40L التنشيط من خلال تفاعلات ويرسل إشارات مثبطة CD28 بألفة أعلى من CD86 أو CD80 ب CTLA4 المشتقين من الخلايا التائية. يرتبط PD1 و CTLA4 بواسطة أيضًا على تثبيط تكاثر الخلايا التائية L2 أو PDL1 بواسطة PD1 إلى نواة الخلية التائية، بينما يعمل ربط

تتطور الخلايا التائية وتتعلم كيفية التعرف على المستضدات الذاتية وغير الذاتية في الغدة الزعترية؛ تخضع الخلايا التائية التي ترتبط بألفة عالية بمستضدات الذات في الغدة الزعترية للموت الخلوي المبرمج (الاختيار السلبي)، في حين يتم الاحتفاظ بتلك الخلايا القادرة على التعرف على المستضدات الغريبة في وجود جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير الذاتية وتوسيعها (الاختيار الإيجابي) للتصدير إلى المحيط (العقد الليمفاوية والطحال والأنسجة الليمفاوية المرتبطة بالغشاء المخاطي والدم المحيطي)، حيث يتم تنشيطها بعد مواجهة الببتيدات المقدمة بواسطة معقد التوافق النسيجي الكبير (الشكلان 2-55 و 3-55)

الشكل 3-55

مخطط التفاعلات الخلوية أثناء توليد الاستجابات المناعية الخلوية والخلطية (انظر النص). يتضمن الذراع الخلوي للاستجابة الذي، IL2 المناعية تناول وهضم المستضد بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد مثل الخلايا البلعمية. تفرز الخلايا التائية النشطة تنتج الخلايا التائية 1 أيضًا. TH2 يسبب تكاثر وتنشيط الخلايا التائية السامة للخلايا وكذلك مجموعات فرعية من الخلايا التائية 1 والتي يمكن أن تنشط الخلايا البلعمية والخلايا القاتلة الطبيعية بشكل مباشر. يمكن تحفيز الخلايا التائية 17 عن طريق IL2 و IFN γ و 22. يتم تحفيز IL17 بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد؛ الخلايا التائية 17 هي خلايا التهابية وتفرز TGF β أو 6 أو 23 أو IL1 إفراز IL5 و IL4 بالمستضد عبر الغلوبولين المناعي السطحي. ثم يتم تحريضها بواسطة B الاستجابة الخلطية عندما ترتبط الخلايا الليمفاوية مع TH2 على خلايا CD40L للتكاثر والتمايز إلى خلايا ذاكرة وخلايا بلازما تفرز الأجسام المضادة. يؤدي تفاعل TH2 المشتقة من تعمل السيتوكينات التنظيمية مثل IgG إلى IgM (لم يتم عرضه لأسباب تتعلق بالوضوح) إلى تحولها من إنتاج B على خلايا CD40. على التوالي (الأسهم المتقطعة) TH1 و TH2 على تقليل استجابات IL10 و IFN γ

بناءً على السيتوكينات التي (TH1 و TH2) وقد أثبتت الدراسات وجود مجموعتين فرعيتين من الخلايا الليمفاوية التائية المساعدة تفرزها بعد التنشيط.

وتحفز المناعة الخلوية عن طريق تنشيط الخلايا البلعمية والخلايا IL12 او IL2 او IFN γ بشكل مميز TH1 تنتج المجموعة الفرعية والتي، (IL13 وأحياناً) IL10 او IL6 او IL5 او IL4 و TH2 والخلايا القاتلة الطبيعية. تنتج المجموعة الفرعية (CTLs) التائية السامة للخلايا إنتاج السيتوكين TH2 الذي تنتجه خلايا IL10 تحفز تكاثر الخلايا البائية وتمايزها إلى خلايا بلازما تفرز الأجسام المضادة. يثبط IFN γ بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد. وعلى العكس من ذلك، يثبط MHC عن طريق تقليل تنظيم تعبير TH1 بواسطة خلايا (انظر الشكل 55-3). وعلى الرغم من وصف هذه المجموعات الفرعية جيداً في المختبر، فإن TH2 تكاثر خلايا TH1 الذي تنتجه خلايا أقل وضوحاً. تتسبب البكتيريا خارج الخلية عادة في إنتاج TH2 أو TH1 طبيعة التحدي المستضدي الذي يثير النمط الظاهري والتي تنتهي بإنتاج الأجسام المضادة المحايدة أو المضادة للصرع. وعلى النقيض من ذلك، تتسبب الكائنات الحية، TH2 السيتوكينات والتي تؤدي إلى تنشيط الخلايا المؤثرة مثل الخلايا البلعمية، TH1 داخل الخلايا (مثل البكتيريا الفطرية) في إنتاج السيتوكينات

مهمة في تجنيد الكريات البيضاء إلى مواقع مسببات الأمراض (TH17) IL17 التي تفرز CD4 T إن مجموعة فرعية أخرى من خلايا في التسبب في أمراض المناعة الذاتية مثل الصدفية ومرض التهاب الأمعاء والتهاب TH17 البكتيرية والفطرية. كما تساهم خلايا المفاصل الروماتويدي والتصلب المتعدد. في الواقع، تمت الموافقة مؤخراً من قبل إدارة الغذاء والدواء على أجسام مضادة وحيدة عن طريق الارتباط بالسيتوكين نفسه أو بمستقبله (انظر قسم الأجسام IL17 النسيطة جديدة لبعض هذه الأمراض تعمل على تحييد (المضادة وحيدة النسيطة أدناه).

التي تعد ضرورية لمنع المناعة الذاتية والحساسية وكذلك الحفاظ CD4 تشكل الخلايا التنظيمية التائية مجموعة من الخلايا التائية (nTreg) على التوازن الداخلي والتسامح مع مستضدات الذات. توجد هذه المجموعة من الخلايا على شكل خلايا تنظيمية طبيعية ساذجة في CD4 متولدة من خلايا تنظيمية تائية، (iTreg) مشتقة مباشرة من الغدة الزعترية، وخلايا تنظيمية محفزة (تكيفية) المحيط. وقد ثبت أيضاً أن كلا المجموعتين تعملان على تثبيط الاستجابات المناعية المضادة للأورام وتشاركان في تعزيز نمو الورم Foxp3 وتطوره. يتم التحكم في تطور الخلايا التنظيمية التائية بواسطة عامل نسخ يسمى

على الببتيدات المعالجة داخلياً والتي تقدمها الخلايا المصابة بالفيروس أو الخلايا السرطانية. وعادة ما CD8 تتعرف الخلايا التائية تكون هذه الببتيدات عبارة عن تسعة أجزاء من الأحماض الأمينية المستمدة من مستضدات الورم الفيروسية أو البروتينية في ،من الفئة الأولى (انظر الشكل 55-2) في الشبكة الإندوبلازمية. وعلى النقيض من ذلك MHC السيتوبلازم ويتم تحميلها على جزيئات من الفئة الثانية الببتيدات (عادةً 11-22 حمضاً أمينياً) المستمدة من مسببات الأمراض خارج الخلية (الخارجية) MHC تقدم جزيئات وفي بعض الحالات، يمكن تقديم المستضدات الخارجية، عند تناولها بواسطة الخلايا المقدمة CD4. إلى الخلايا التائية المساعدة وتتضمن هذه الظاهرة، التي يشار إليها باسم "التقديم CD8 من الفئة الأولى إلى الخلايا التائية MHC للمستضدات، على جزيئات المتبادل"، إعادة نقل المستضدات من الجسم الداخلي إلى السيتوزول لتوليد الببتيد في البروتوسوم ويُعتقد أنها مفيدة في توليد CD8 T استجابات مناعية فعالة ضد الخلايا المضيفة المصابة غير القادرة على تحضير الخلايا التائية. عند التنشيط، تحفز خلايا

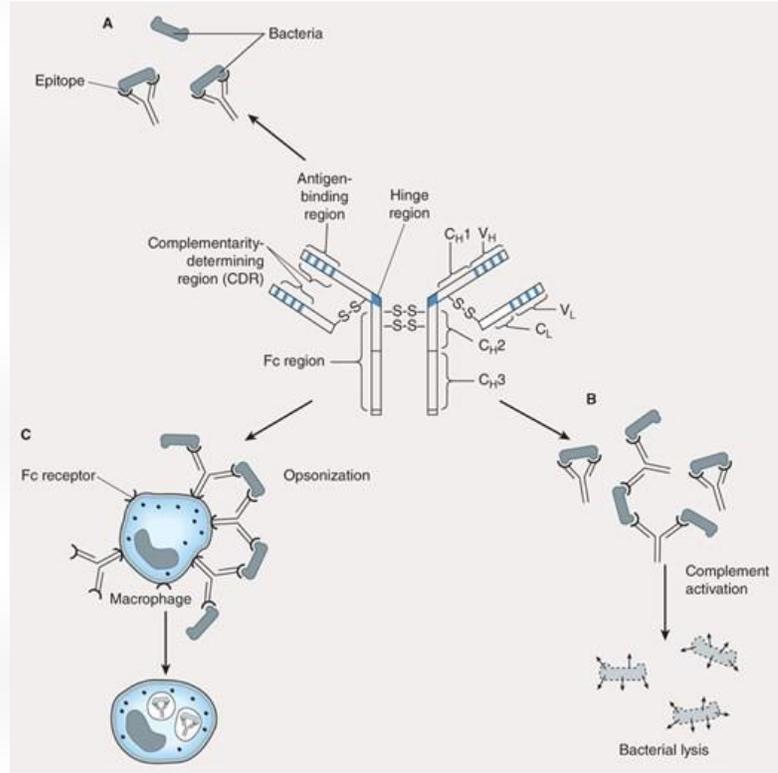
موت الخلية المستهدفة عبر إنزيمات الحبيبات الانحلالية ("الجرانزيمات")، والبيرفورين، ومسارات موت الخلايا المبرمج المرتبطة برباط FasFas (FasFasL).

تخضع الخلايا الليمفاوية البائية للاختبار في نخاع العظم، حيث يتم حذف الخلايا الليمفاوية البائية ذاتية التفاعل استنساخياً بينما يتم الاحتفاظ باستنساخ الخلايا البائية المخصصة للمستضدات الغريبة وتوسيعها. يتم تحديد ذخيرة خصائص المستضد بواسطة الخلايا البائية والخلايا التائية وراثياً وتنشأ من ويؤدي التحفيز المستضدي اللاحق. IGM. إن الاستجابة الأولية للأجسام المضادة تتكون في الغالب من الغلوبولينات المناعية من فئة ذات وظائف مؤثرة مؤثرة IGE او IGA او IGG إلى استجابة "معززة" قوية مصحوبة بتبديل الفئة (النمط المتماثل) لإنتاج أجسام مضادة من فئة متنوعة (انظر الشكل 55-3). كما تخضع هذه الأجسام المضادة أيضاً لنضج الألفة، مما يسمح لها بالارتباط بشكل أكثر كفاءة بالمستضد. ومع مرور الوقت، يؤدي هذا إلى القضاء السريع على الكائنات الحية الدقيقة في حالات العدوى اللاحقة. تتوسط الأجسام المضادة وظائفها من خلال العمل كأوسونينات لتعزيز البلعمة والسمية الخلوية، من خلال تنشيط المكمل لإثارة استجابة التهابية الشكل (-55) FC إما بواسطة الخلايا البلعمية أو الخلايا القاتلة الطبيعية عبر مستقبلات FC وتحفيز تحلل البكتيريا ومن خلال مشاركة بحيث يتم تعزيز أو قمع IGG من جزيئات FC يمكن لتقنيات هندسة الأجسام المضادة استبدال بعض الأحماض الأمينية في جزء (4). السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة والتحليل المعتمد على المكمل

الشكل 55-4

كل منهما (L) وسلسلتين خفيفتين (H) للأجسام المضادة وظائف متعددة. يتكون الجسم المضاد النموذجي من سلسلتين ثقيلتين يتم تثبيت البنية معاً بواسطة روابط ثنائي كبريتيد داخل السلسلة وبينها. (أ). (VL، VH) ومتغيرة (CH، CL) مقسمة إلى مجالات ثابتة منطقة تحديد التكامل

من جزء ربط المستضد من الجسم المضاد يتفاعل مع المحدد المستضدي (النظير) بطريقة القفل والمفتاح. (ب) تعمل (CDR) من FC معقدات المستضد والأجسام المضادة على تنشيط وتقسيم مكونات المكمل التي تسبب تحلل البكتيريا. (ج) يرتبط جزء على الخلايا البلعمية (على سبيل المثال، الخلايا البلعمية، والعدلات) ويسهل امتصاص البكتيريا FC الأجسام المضادة بمستقبلات (التزيين).



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

ABNORMAL IMMUNE RESPONSES

في حين أن الاستجابة المناعية العاملة بشكل طبيعي يمكنها تحييد السموم بنجاح، وتعطيل الفيروسات، وتدمير الخلايا المتحولة والقضاء على مسببات الأمراض، فإن الاستجابات غير المناسبة يمكن أن تؤدي إلى تلف الأنسجة على نطاق واسع (فرط الحساسية) أو التفاعل ضد مستضدات الذات (المناعة الذاتية)؛ وعلى العكس من ذلك، قد يحدث ضعف في التفاعل مع الأهداف المناسبة (نقص المناعة) ويلغي آليات الدفاع الأساسية.

فرط الحساسية

يمكن تصنيف فرط الحساسية على أنه ناتج عن أجسام مضادة أو ناتج عن خلايا. هناك ثلاثة أنواع من فرط الحساسية ناتجة عن تحدث فرط الحساسية في مرحلتين: مرحلة التحسيس (IV النوع) بينما النوع الرابع ناتج عن خلايا (I-III الأنواع) أجسام مضادة

ومرحلة المؤثر. يحدث التحسيس عند أول لقاء مع مستضد؛ وتتضمن مرحلة المؤثر ذاكرة مناعية وغالبًا ما تؤدي إلى تلف الأنسجة عند لقاء لاحق مع هذا المستضد.

1. النوع الأول

وعادة ما تظهر الأعراض في غضون دقائق بعد إعادة لقاء المريض، IgE إن فرط الحساسية الفوري، أو النوع الأول، يحدث بسبب المرتبط بالغشاء على الخلايا القاعدية في الدم أو الخلايا البدينة في IgE بالمستضد. وينتج فرط الحساسية من النوع الأول عن تشابك الأنسجة بواسطة المستضد. ويؤدي هذا التشابك إلى تحلل الخلايا، وإطلاق مواد مثل الهيستامين والليوكوترينات وعامل الجاذب الكيميائي للخلايا الحمضية، مما يسبب الحساسية المفرطة أو الربو أو حمى القش أو الشرى (الشرى) لدى الأفراد المصابين (الشكل 55-5) وتتطلب تفاعلات فرط الحساسية الشديدة من النوع الأول مثل الحساسية المفرطة الجهازية (على سبيل المثال، من تسمم. 5) الحشرات أو تناول بعض الأطعمة أو فرط الحساسية للأدوية) تدخلًا طبيًا فوراً

الشكل 55-5

بواسطة الخلايا IgE آلية فرط الحساسية من النوع الأول. يؤدي التعرض الأولي لمسببات الحساسية (مرحلة التحسس) إلى إنتاج الخاصة IgE المفرز بمستقبلات IgE البلازمية المتميزة عن الخلايا البائية الخاصة بمسببات الحساسية (غير موضحة). يرتبط المرتبط IgE على الخلايا القاعدية في الدم وخلايا ماست الأنسجة. يؤدي التعرض مرة أخرى لمسببات الحساسية إلى تشابك (FcεR) بالغشاء (مرحلة المؤثر). يتسبب هذا التشابك في إزالة التحبيب للحبيبات السيتوبلازمية وإطلاق الوسطاء الذين يحفزون توسع الأوعية الدموية وتقلص العضلات والملساء وزيادة نفاذية الأوعية الدموية. تؤدي هذه التأثيرات إلى الأعراض السريرية المميزة لفرط على الخلايا القاعدية والخلايا القاعدية، مما يمنع إزالة IgE من الارتباط بمستقبلات IgE الحساسية من النوع الأول. يمنع أوماليزوماب التحبيب.

2. النوع الثاني

IgG أو IgM تنتج فرط الحساسية من النوع الثاني عن تكوين معقدات أجسام مضادة بين المستضد الغريب والغلوبيولينات المناعية ومن الأمثلة على هذا النوع من فرط الحساسية تفاعل نقل الدم الذي يمكن أن يحدث إذا لم يتم تطابق الدم بشكل صحيح. ترتبط الأجسام المضادة المشكلة مسبقًا في المتلقي بمستضدات غشاء خلايا الدم الحمراء التي تنشط سلسلة المتممات، مما يؤدي إلى توليد Rh مجمع هجوم الغشاء الذي يحلل خلايا الدم الحمراء المنقولة. في مرض انحلال الدم لدى حديثي الولادة، تعبر الأجسام المضادة ل وتلتفها. يتم منع المرض عن طريق Rh المشيمة، وترتبط بخلايا الدم الحمراء للجنين الإيجابي ل Rh التي تنتجها الأم السلبية ل IgG للأم في الأسبوع 12 من الحمل Rh إعطاء الأجسام المضادة ل

يمكن أن تحدث فرط الحساسية من النوع الثاني أيضًا بسبب الأدوية وقد تحدث أثناء إعطاء البنسلين (على سبيل المثال) للمرضى المصابين بالحساسية. في هؤلاء المرضى، يرتبط البنسلين بخلايا الدم الحمراء أو أنسجة المضيف الأخرى لتكوين مستضد جديد يحفز

إنتاج الأجسام المضادة القادرة على إحداث انحلال خلايا الدم الحمراء بوساطة المكمل. في بعض الظروف، يمكن أن يؤدي الإعطاء اللاحق للدواء إلى الحساسية المفرطة الجهازية (فرط الحساسية من النوع الأول)

3. النوع الثالث

يرجع فرط الحساسية من النوع الثالث إلى وجود مستويات مرتفعة من مجمعات الأجسام المضادة للمستضد في الدورة الدموية والتي تترسب في النهاية على الأغشية القاعدية في الأنسجة والأوعية. ينشط ترسب المجمع المناعي المتمم لإنتاج مكونات ذات أنشطة تزيد من نفاذية الأوعية الدموية وتجند العدلات إلى موقع ترسب المجمع. يمكن أن (C5a، C3a، C4a) سامة للحساسية وكميائية يؤدي ترسب المجمع وعمل الإنزيمات التحليلية التي تفرزها العدلات إلى طفح جلدي والتهاب كبيبات الكلى والتهاب المفاصل لدى هؤلاء الأفراد. إذا كان لدى المرضى فرط حساسية من النوع الثالث تجاه مستضد معين، فعادةً ما تظهر الأعراض السريرية بعد 3-4 أيام من التعرض للمستضد

4. النوع الرابع: فرط الحساسية المتأخر

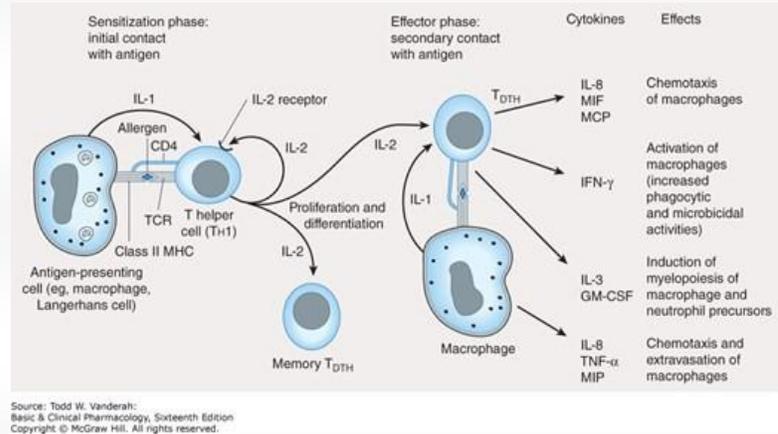
يحدث بوساطة الخلايا، وتحدث (DTH) على عكس فرط الحساسية من النوع الأول والثاني والثالث، فإن فرط الحساسية المتأخر DTH بسبب خلايا (DTH) الاستجابات بعد 2-3 أيام من التعرض للمستضد المسبب للحساسية. يحدث فرط الحساسية المتأخر الخاصة بالمستضد ويحفز استجابة التهابية محلية تسبب تلف الأنسجة الذي يتميز بتدفق الخلايا الالتهابية غير الخاصة TH1 (الشكل 55-6)، والتي TH1 بالمستضد، وخاصة الخلايا البلعمية. يتم تجنيد هذه الخلايا تحت تأثير السيتوكينات التي تنتجها الخلايا. تجتذب الخلايا الوحيدة والعدلات المنتشرة كيميائيًا، وتحفز تكون نخاع العظام، وتنشط الخلايا البلعمية

،وعلى الرغم من اعتبارها ضارة على نطاق واسع. DTH إن الخلايا البلعمية النشطة مسؤولة بشكل أساسي عن تلف الأنسجة المرتبط بـ فعالة للغاية في القضاء على العدوى التي تسببها مسببات الأمراض داخل الخلايا مثل المتفطرة السلية وأنواع DTH فإن استجابات الليشمانيا.

تظهر DTH فرط الحساسية للسل والتلامس. يتم تحديد التعرض للسل باستخدام اختبار الجلد DTH تشمل المظاهر السريرية لـ في موقع حقنة السل. اللبلاّب السام هو (TDTH) DTH T الاستجابات الإيجابية احمرارًا وتصلبًا ناتجًا عن تراكم الخلايا البلعمية وخلايا السبب الأكثر شيوعًا لفرط الحساسية للتلامس، حيث يقوم البنناديكاكيتيكلول، المادة الكيميائية المحبة للدهون الموجودة في اللبلاّب DTH السام، بتعديل الأنسجة الخلوية مما يؤدي إلى استجابة الخلايا التائية

الشكل 6-55

،في مرحلة التحسيس، يتم تقديم المواد المسببة للحساسية للمعالجة (على سبيل المثال. (DTH) آلية فرط الحساسية من النوع الرابع من الفئة الثانية. يتم تحريض MHC بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد بالاشتراك مع CD4 TH1 من نبات اللبلاّب السام) إلى خلايا يؤدي الاتصال الثانوي بالمستضد TDTH ويتم تحفيزها على التكاثر والتمايز إلى خلايا ذاكرة IL2 الخلايا التائية للتعبير عن مستقبلات السيتوكينات التي تجذب وتنشط الخلايا البلعمية الالتهابية غير المحددة TDTH إلى تحفيز مرحلة التأثير، حيث تطلق خلايا ذاكرة والعدلات. تُظهر هذه الخلايا زيادة في أنشطة البلعمة والقتل الميكروبي وتطلق كميات كبيرة من الإنزيمات التحليلية التي تسبب تلفًا واسع النطاق للأنسجة.



المناعة الذاتية

تنشأ الأمراض المناعية الذاتية عندما يقوم الجسم بتكوين استجابة مناعية ضد نفسه بسبب الفشل في التمييز بين الأنسجة والخلايا الذاتية والمستضدات الغريبة (غير الذاتية) أو فقدان التسامح مع الذات. تنشأ هذه الظاهرة من تنشيط الخلايا الليمفاوية التائية والبائية ذاتية التفاعل التي تولد استجابات مناعية خلوية أو خلطية موجهة ضد مستضدات الذات. تشكل العواقب المرضية لهذه

،التفاعلية عدة أنواع من أمراض المناعة الذاتية. أمراض المناعة الذاتية معقدة للغاية بسبب جينات معقد التوافق النسيجي الكبير ،والظروف البيئية، والكيانات المعدية، والتنظيم المناعي غير السليم. تشمل أمثلة هذه الأمراض التهاب المفاصل الروماتويدي والصدفية، والذئبة الحمامية الجهازية، والتصلب المتعدد، ومرض السكري المعتمد على الأنسولين (داء السكري من النوع الأول). في وقد تشكل IgG من Fc (عوامل الروماتويد) تتفاعل مع جزء IgM التهاب المفاصل الروماتويدي، يتم إنتاج أجسام مضادة من النوع معقدات مناعية تنشط سلسلة المتممة، مما يسبب التهاباً مزمناً في المفاصل والكلى. في الذئبة الحمامية الجهازية، يتم إنتاج أجسام مضادة ضد الحمض النووي والهستونات وخلايا الدم الحمراء والصفائح الدموية ومكونات خلوية أخرى. في التصلب المتعدد ومرض السكري من النوع الأول، يدمر الهجوم المناعي الذاتي الخلوي الميالين المحيط بالخلايا العصبية وخلايا بيتا الجزرية المنتجة للأنسولين المنشطة التي تتسلل إلى جزر لانجرهانز CD4 TDTH في البنكرياس، على التوالي. في مرض السكري من النوع الأول، يُعتقد أن خلايا وتتعرف على ببتيدات خلايا بيتا الجزرية الذاتية تنتج السيتوكينات التي تحفز الخلايا البلعمية على إنتاج الإنزيمات التحليلية، والتي تدمر خلايا بيتا الجزرية. يتم إنتاج الأجسام المضادة الذاتية الموجهة ضد مستضدات خلايا بيتا الجزرية ولكنها لا تساهم بشكل كبير في المرض.

أمراض نقص المناعة

تنتج أمراض نقص المناعة عن قصور في وظيفة الجهاز المناعي؛ وتشمل العواقب زيادة قابلية الإصابة بالعدوى وإطالة مدة المرض وشدته. وتكون أمراض نقص المناعة إما خلقية أو تنشأ عن عوامل خارجية مثل العدوى البكتيرية أو الفيروسية أو العلاج بالأدوية وكثيراً ما يستسلم الأفراد المصابون للعدوى التي تسببها الكائنات الانتهازية ذات القدرة المرضية المنخفضة للمضيف ذي المناعة، المؤهلة. ومن أمثلة أمراض نقص المناعة المكتسبة خلقياً نقص غاما غلوبولين الدم المرتبط بالكروموسوم إكس، ومتلازمة دي جورج (ADA) بسبب نقص أدينوسين دياميناز (SCID) ومرض نقص المناعة المشترك الشديد

هو مرض يصيب الذكور ويتميز بفشل الخلايا الليمفاوية البائية غير الناضجة في النضج X إن نقص غاما غلوبولين الدم المرتبط بالجين إلى خلايا بلازما منتجة للأجسام المضادة. هؤلاء الأفراد معرضون للإصابة بعدوى بكتيرية متكررة، على الرغم من أن الاستجابات الخلوية الموجهة ضد الفيروسات والفطريات لا تزال محفوظة. ترجع متلازمة دي جورج إلى فشل الغدة الزعترية في النمو، مما يؤدي في حين تظل الاستجابة الخلوية وظيفية ولكنها لا تستفيد من مساعدة الخلايا، (CTL، TDTH) إلى انخفاض استجابات الخلايا التائية التائية.

سام بشكل خاص للخلايا الليمفاوية، ويؤدي إلى موت الخلايا DeoxyATP. السام في الخلايا deoxyATP عادةً تراكم ADA يمنع إنزيم التائية والبائية. وبالتالي يؤدي غياب الإنزيم إلى نقص المناعة الشديد الشديد. وقد تم استخدام حقن الإنزيم المنقى (بيجاديميز، من بنجاح لعلاج هذا المرض ADA مصادر الأبقار) ونقل الخلايا الليمفاوية المعدلة وراثياً بواسطة

يمثل الإيدز المثال الكلاسيكي لمرض نقص المناعة الناجم عن عدوى فيروسية خارجية، في هذه الحالة فيروس نقص المناعة البشرية ؛ فتنضب هذه الخلايا، مما يؤدي إلى زيادة تواتر العدوى CD4 يظهر هذا الفيروس توجهاً قوياً نحو الخلايا التائية المساعدة (HIV).

TH2، والخلايا التائية TH1 الانتهازية والأورام الخبيثة لدى الأفراد المصابين. يتميز الإيدز أيضاً باختلال التوازن بين الخلايا التائية ويؤدي هذا إلى فقدان نشاط الخلايا التائية السامة، وفقدان فرط الحساسية TH2. وتميل نسب الخلايا ووظائفها نحو الخلايا التائية المتأخر، وفرط غاما غلوبولين الدم

الإنترفيرونات والإنترلوكينات هي عبارة عن سايتوكينات، والتي سيتم مناقشتها لاحقاً في هذا الفصل *

IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

لقد أثبتت العوامل المثبطة للمناعة فائدتها الكبيرة في تقليل حدوث أو تأثير التأثيرات الضارة الناجمة عن الاستجابات المناعية المبالغ فيها أو غير المناسبة. ولكن من المؤسف أن هذه العوامل لديها القدرة أيضاً على التسبب في المرض وزيادة خطر الإصابة بالعدوى والأورام الخبيثة.

GLUCOCORTICIDS

كانت الجلوكوكورتيكويدات (الكورتيكوستيرويدات) أول العوامل الهرمونية التي تم التعرف على خواصها الليمفاوية. يؤدي تناول أي جلوكوكورتيكويد إلى تقليل حجم ومحتوى الغدد الليمفاوية والطحال، على الرغم من عدم وجود تأثير سام على الخلايا الجذعية النخاعية أو الكريات الحمر المتكاثرة في نخاع العظم

يُعتقد أن الجلوكوكورتيكويدات تتداخل مع دورة الخلية للخلايا الليمفاوية النشطة. تم وصف آلية عملها في الفصل 39 الجلوكوكورتيكويدات سامة جداً لبعض مجموعات الخلايا التائية، لكن تأثيراتها المناعية ترجع على الأرجح إلى قدرتها على تعديل الوظائف الخلوية بدلاً من توجيه السمية الخلوية. على الرغم من أن المناعة الخلوية تتأثر أكثر من المناعة الخلوية، إلا أن استجابات الأجسام المضادة يمكن أن تتضاءل. بالإضافة إلى ذلك، فإن الإعطاء المستمر للكورتيكوستيرويدات يزيد من معدل الهدم الجزيئي لـ الفئة الرئيسية من الغلوبولينات المناعية للأجسام المضادة، وبالتالي خفض التركيز الفعال للأجسام المضادة المحددة. على سبيل IgG، عن طريق العلاج بالجلوكوكورتيكويد DTH المثل، يتم عادةً إلغاء فرط الحساسية التلامسية التي توسطها الخلايا التائية

تُستخدم الجلوكوكورتيكويدات في مجموعة متنوعة من الحالات (الجدول 1-55). ويُعتقد أن خصائص الكورتيكوستيرويدات المثبطة للمناعة والمضادة للالتهابات تفسر تأثيراتها المفيدة في أمراض مثل فرفرية نقص الصفيحات مجهولة السبب والتهاب المفاصل الروماتويدي. تعمل الجلوكوكورتيكويدات على تعديل ردود الفعل التحسسية وهي مفيدة في علاج أمراض مثل الربو أو كعلاج أولي لعوامل أخرى (مثل منتجات الدم والعلاج الكيميائي) التي قد تسبب استجابات مناعية غير مرغوب فيها. تُعد الجلوكوكورتيكويدات علاجاً مثبطاً للمناعة من الدرجة الأولى لكل من متلقي زراعة الأعضاء الصلبة وخلايا الدم الجذعية المكونة للدم، مع نتائج متفاوتة. يمكن أن تكون سمية العلاج بالجلوكوكورتيكويدات طويلة الأمد شديدة ويتم مناقشتها في الفصل 39

الجدول 1-55

الاستخدامات السريرية للعوامل المثبطة للمناعة
دواء الاختيار 1

بما في ذلك الذئبة الحمامية الجهازية، والتهاب المفاصل الروماتويدي، وتصلب الجلد، والتهاب الجلد والعضلات، واضطراب 2
الأنسجة المختلطة، والتصلب المتعدد، وحبيبات ويجنر، والتهاب الكبد المزمن النشط، والتهاب الكلية الشحمي، ومرض التهاب
الأمعاء

لزراعة الكلى فقط Basiliximab و daclizumab تمت الموافقة على

CALCINEURIN INHIBITORS

سيكلوسبورين

هو عامل مثبط للمناعة فعال في زراعة الأعضاء البشرية، وفي علاج مرض الطعم ضد المضيف (CSA، سيكلوسبورين أ) السيكلوسبورين
بعد زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم، وفي علاج اضطرابات المناعة الذاتية المحددة. السيكلوسبورين هو مضاد حيوي (GVH)
ببتيدي يبدو أنه يعمل في مرحلة مبكرة في التمايز الناتج عن مستقبلات الخلايا التائية ويمنع تنشيطها. يرتبط
السيكلوسبورين بالسيكوفيلين، وهو عضو في فئة من البروتينات داخل الخلايا تسمى الإيمونوفيلين. يشكل السيكلوسبورين
والسيكوفيلين مركبًا يثبط الفوسفاتيز السيترولازمي، الكالسينورين، وهو ضروري لتنشيط عامل النسخ الخاص بالخلايا التائية. يشارك
بواسطة الخلايا التائية المنشطة. أشارت الدراسات (IL2، على سبيل المثال) في تخليق الإنترلوكينات، NFAT، عامل النسخ هذا
،وعوامل أخرى تنتجها الخلايا التائية المحفزة بالمستضد IFN γ و IL3 و IL2 المختبرية إلى أن السيكلوسبورين يثبط النسخ الجيني ل
لكنه لا يمنع تأثير هذه العوامل على الخلايا التائية المهياة ولا يمنع التفاعل مع المستضد

يمكن إعطاء السيكلوسبورين عن طريق الوريد أو عن طريق الفم، على الرغم من أنه يمتص ببطء وبشكل غير كامل (20-50%). يتم
في الكبد مع تفاعلات دوائية متعددة الناتجة. يساهم هذا P450 3A استقلاب الدواء الممتص في المقام الأول بواسطة نظام إنزيم
الميل للتفاعلات الدوائية في تباين كبير بين المرضى في التوافر البيولوجي، بحيث يتطلب السيكلوسبورين تعديلات جرعة المريض
الفردية بناءً على مستويات الدم الثابتة والنطاقات العلاجية المرغوبة للدواء. يتوفر الآن محلول السيكلوسبورين للعين لعلاج متلازمة
العيني. يتم التحقيق في السيكلوسبورين المستنشق لاستخدامه في زراعة الرئة GVH جفاف العين الشديدة، وكذلك مرض

إن السمية عديدة وتشمل السمية الكلوية وارتفاع ضغط الدم وفرط سكر الدم واختلال وظائف الكبد وفرط بوتاسيوم الدم وتغير
الحالة العقلية والنوبات ونمو الشعر الزائد. ولا يسبب السيكلوسبورين سمية كبيرة لنخاع العظم. وفي حين لوحظت زيادة في حالات
الإصابة بالورم الليمفاوي وأنواع أخرى من السرطان (ساركوما كابوزي وسرطان الجلد) لدى متلقي زراعة الأعضاء الذين يتلقون
السيكلوسبورين، فإن العوامل المثبطة للمناعة الأخرى قد تجعل المتلقين أكثر عرضة للإصابة بالسرطان. وتشير بعض الأدلة إلى أن
الذي يعزز غزو الورم ونقائله، TGF β الأورام قد تنشأ بعد العلاج بالسيكلوسبورين لأن الدواء يحفز

يمكن استخدام السيكلوسبورين بمفرده أو بالاشتراك مع مثبطات مناعية أخرى، وخاصة الجلوكوكورتيكويدات. وقد تم استخدامه بنجاح باعتباره مثبطًا للمناعة الوحيد في عمليات زرع الكلى والبنكرياس والكبد من المتوفين، كما أثبتت فائدته البالغة في عمليات زرع بعد زرع الخلايا الجذعية GVH القلب أيضًا. بالاشتراك مع الميثوتركسيت، يعد السيكلوسبورين نظامًا وقائيًا قياسيًا لمنع مرض الخيفية. كما أثبت السيكلوسبورين فائدته في مجموعة متنوعة من الاضطرابات المناعية الذاتية، بما في ذلك التهاب العنابية والتهاب المفاصل الروماتويدي والصدفية والربو. ويظهر دمج مع عوامل أحدث فعالية كبيرة في البيئات السريرية والتجريبية حيث تكون هناك حاجة إلى مثبطات مناعية فعالة وأقل سمية. تعمل الصيغ الأحدث من السيكلوسبورين على تحسين التزام المريض (حبوب أصغر وأفضل مذاقًا) وزيادة التوافر البيولوجي.

تاكروليموس

وهو ليس مرتبطًا كيميائيًا. *Streptomyces tsukubaensis* هو مضاد حيوي ماكروليد مثبط للمناعة ينتجه (FK 506) تاكروليموس بالسيكلوسبورين، لكن آليات عملهما متشابهة. يرتبط كلا العقارين بإيزوميرات بيتيديل بربوليل السيتوبلازمية التي توجد بكثرة في يثبط كلا (FKBP) للإيمونوفيلين FK جميع الأنسجة. بينما يرتبط السيكلوسبورين بالسيكلوفيلين، يرتبط تاكروليموس ببروتين ربط NFAT. المركبين الكالسينيورين، وهو ضروري لتنشيط عامل النسخ الخاص بالخلايا التائية

على أساس الوزن، فإن تاكروليموس أقوى من السيكلوسبورين بنحو 10 إلى 100 مرة في تثبيط الاستجابات المناعية. يستخدم تاكروليموس لنفس المؤشرات مثل السيكلوسبورين، وخاصة في زراعة الأعضاء والخلايا الجذعية. تشير الدراسات متعددة المراكز في الولايات المتحدة وأوروبا إلى أن كل من الطعم وبقاء المريض على قيد الحياة متشابهان للعقارين. أثبت تاكروليموس أنه علاج فعال لمنع الرفض في مرضى زراعة الأعضاء الصلبة حتى بعد فشل علاج الرفض القياسي، بما في ذلك الأجسام المضادة للخلايا التائية. يُعتبر الآن عاملًا وقائيًا قياسيًا (عادةً بالاشتراك مع الميثوتريكسات أو ميكوفينولات موفيتيل) لمرض فرط تنسج الجي في الثدي

يمكن تناول التاكروليموس عن طريق الفم أو عن طريق الوريد. ويبلغ عمر النصف للشكل الوريدي حوالي 9-12 ساعة. ومثل في الكبد، وهناك احتمالية لتفاعلات دوائية. يتم P450 السيكلوسبورين، يتم استقلاب التاكروليموس في المقام الأول بواسطة إنزيمات تحديد الجرعة حسب مستوى الدم في حالة مستقرة. وتتشابه تأثيراته السامة مع تأثيرات السيكلوسبورين وتشمل السمية الكلوية والسمية العصبية وفرط سكر الدم وارتفاع ضغط الدم وفرط بوتاسيوم الدم ومشاكل الجهاز الهضمي

نظرًا لفعالية عقار التاكروليموس الجهازية في علاج بعض الأمراض الجلدية، أصبح من الممكن الآن الحصول على مستحضر موضعي منه. ويُستخدم مرهم التاكروليموس حاليًا في علاج التهاب الجلد التأتبي والصدفية

PROLIFERATION SIGNAL INHIBITORS

السيروليموس (راباميسين) ومشتقه (PSIs) تتضمن فئة جديدة من العوامل المثبطة للمناعة تسمى مثبطات إشارة التكاثر إيفيروليموس. تختلف آلية عمل مثبطات إشارة التكاثر عن آلية عمل مثبطات الكالسينيورين. ترتبط مثبطات إشارة التكاثر ببروتين

mTOR يعد (mTOR) الرابط للإيمونوفيلين المتداول 12، مما يؤدي إلى تكوين مركب نشط يمنع الهدف الجزيئي للراباميسين FK506 مكونًا رئيسيًا لمسار إشارات داخل الخلايا معقد بشارك في العمليات الخلوية مثل نمو الخلايا وتكاثرها وتكوين الأوعية الدموية يمكن أن يؤدي في النهاية إلى تثبيط تكاثر الخلايا التائية التي يقودها الإنترلوكين. قد يثبط mTOR والتمثيل الغذائي. وبالتالي، فإن حجب كل من الإيفيروليموس والسيروليموس أيضًا تكاثر الخلايا البائية وإنتاج الغلوبولين المناعي

يتوفر السيروليموس كدواء فموي فقط. ويبلغ عمر النصف له حوالي 60 ساعة، بينما يبلغ عمر النصف للإيفيروليموس حوالي 43 ساعة. ويتم امتصاص كلا العقارين بسرعة ويتم التخلص منهما بنفس طريقة التخلص من السيكلوسبورين والتاكروليموس، حيث يعتبران ركائز لكل من السيستوكروم بي 3 450 والبروتين السكري. وبالتالي، يمكن أن تحدث تفاعلات دوائية كبيرة. على سبيل المثال يمكن أن يؤدي الاستخدام مع السيكلوسبورين إلى زيادة مستويات السيروليموس والإيفيروليموس في البلازما بحيث يتعين مراقبة مستويات العقارين. وتختلف نطاقات الجرعات المستهدفة لهذه الأدوية حسب الاستخدام السريري

، وقد استُخدم السيروليموس بفعالية بمفرده وبالاشتراك مع مثبطات مناعية أخرى (الكورتيكوستيرويدات، والسيكلوسبورين والتاكروليموس، والميكوفينولات موفيتيل) لمنع رفض الطعوم العضوية الصلبة. ويُستخدم كوقاية وكعلاج لمرض فرط تنسج الجفون الحاد والمزمن المقاوم للستيرويدات في متلقي زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم. كما يُستخدم السيروليموس الموضوعي في بعض الاضطرابات الجلدية، وبالاشتراك مع السيكلوسبورين، في علاج التهاب العنيفة والشبكية. ومؤخرًا، ثبت أن الدعامات التاجية المضاف إليها السيروليموس تقلل من تضيق الشرايين التاجية والأحداث القلبية الضارة الإضافية لدى المرضى المصابين بمرض الشريان التاجي الشديد، وذلك بسبب التأثيرات المضادة للانتشار التي يسببها الدواء. ويعد الإيفيروليموس دواءً جديدًا أظهر فعالية سريرية مماثلة للسيروليموس في متلقي زراعة الأعضاء الصلبة؛ وهو قيد التحقيق كعامل علاجي إضافي لعلاج اعتلال الأوعية الدموية المزمن الناتج عن زراعة الأعضاء

تثبيط نقي العظم الشديد (خاصة قلة الصفيحات)، وسمية الكبد، والإسهال، وفرط ثلاثي جليسيريد PSI قد تشمل سمية مثبطات الدم، والتهاب الرئة، والصداع. ولأن سمية الكلى تشكل مصدر قلق كبير عند إعطاء مثبطات الكالسينيورين، ولأن سمية الكلى أقل فهناك اهتمام بزيادة الاستخدام المبكر للعوامل الأخيرة. ومع ذلك، فإن الاستخدام المتزايد في أنظمة زراعة PSI، شيوغًا مع مثبطات. وخاصة عند دمجه مع تاكروليموس، كشف عن زيادة في حدوث متلازمة انحلال الدم، GVH، الخلايا الجذعية كوقاية من مرض

التي تحفز تكوين الدم ووظيفة الخلايا المناعية استجابةً لإشارات JAK على تثبيط إنزيمات (Xeljanz) يعمل عقار توفاسيتينيب السيتوكين أو عامل النمو. كما يعمل عقار توفاسيتينيب على تقليل الخلايا القاتلة الطبيعية المنتشرة، والغلوبولينات المناعية في المصل، والبروتين المنشط. وقد تمت الموافقة عليه لعلاج البالغين المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي المتوسط إلى الشديد ويحمل العقار تحذيرًا من وجود مربع أسود في حالة الإصابة بعدوى خطيرة أو أورام خبيثة، على غرار الأجسام المضادة وحيدة النسيلة (انظر أدناه) TNF α المضادة ل

ميكوفينولات موفيتيل

في *Penicillium glaucus* هو مشتق شبه صناعي من حمض الميكوفينوليك، معزول من العفن (MMF) ميكوفينولات موفيتيل المختبر، يثبط استجابات الخلايا التائية والخلايا الليمفاوية، بما في ذلك استجابات المیتوجين والخلايا الليمفاوية المختلطة، ربما عن طريق تثبيط تخليق البيورينات. يتم تحلل ميكوفينولات موفيتيل إلى حمض الميكوفينوليك، وهو المكون النشط المثبط للمناعة؛ يتم لتعزيز التوافر البيولوجي MMF تصنيعه وإعطاؤه على هيئة

يتوفر ميكوفينولات موفيتيل في شكلين: عن طريق الفم وعن طريق الوريد. يتم استقلاب الشكل الفموي بسرعة إلى حمض إلا أن بعض التفاعلات الدوائية لا تزال تحدث. يجب مراقبة P450 3A الميكوفينوليك. وعلى الرغم من عدم تورط نظام السيستوكروم مستويات الدواء في البلازما بشكل متكرر

يستخدم ميكوفينولات موفيتيل في علاج مرضى زراعة الأعضاء الصلبة في حالة الرفض الشديد، وبلاشتراك مع بريدنيزون، كبديل للسيليكوسبورين أو التاكروليموس في المرضى الذين لا يتحملون هذه الأدوية. تجعله خصائصه المضادة للانتشار الدواء الأول للوقاية من أو تقليل اعتلال الأوعية الدموية المزمن الناتج عن عملية زرع القلب لدى متلقي زراعة القلب. يستخدم ميكوفينولات موفيتيل الحاد والمزمن لدى مرضى زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم. تشمل تطبيقات مثبطة المناعة GVH للوقاية والعلاج من مرض التهاب الكلية الذئبي، والتهاب المفاصل الروماتويدي، ومرض التهاب الأمعاء، وبعض الاضطرابات الجلدية MMF الأحدث لمرض

تشمل السموم اضطرابات الجهاز الهضمي (الغثيان والقيء والإسهال وآلام البطن) والصداع وارتفاع ضغط الدم وقمع نخاع العظم القابل للعكس (أساسًا قلة العدلات)

ثاليدوميد

الثاليدوميد هو عقار مهدئ يؤخذ عن طريق الفم وقد سُحب من الأسواق في ستينيات القرن العشرين بسبب تأثيراته المسخية الكارثية عند استخدامه أثناء الحمل. ومع ذلك، فإن له تأثيرات مناعية مهمة وهو قيد الاستخدام النشط حاليًا أو في التجارب السريرية لأكثر من مرضًا مختلفًا. يثبط الثاليدوميد تكوين الأوعية الدموية وله تأثيرات مضادة للالتهابات وتعديل المناعة. كما يثبط عامل نخر الورم 40 ويغير تعبير جزيئات الالتصاق، ويعزز المناعة، وIL10 ويقلل من البلعمة بواسطة الخلايا المتعادلة، ويزيد من إنتاج (TNF α) ألفا الخلوية من خلال التفاعلات مع الخلايا التائية. لا تزال التأثيرات المعقدة للثاليدوميد قيد الدراسة مع تطور استخدامه السريري

يستخدم الثاليدوميد حاليًا في علاج الورم النقوي المتعدد عند التشخيص الأولي وفي حالات المرض المقاوم المتكرر (انظر الفصل 54) يُظهر المرضى عمومًا علامات الاستجابة في غضون 2-3 أشهر من بدء تناول الدواء، مع معدلات استجابة تتراوح بين 20-70%. عند دمجها مع ديكساميثازون، تصل معدلات الاستجابة في الورم النقوي المتعدد إلى 90% أو أكثر في بعض الدراسات. يتمتع العديد من المرضى باستجابات دائمة - تصل إلى 12-18 شهرًا في المرض المقاوم وحتى لفترة أطول في بعض المرضى الذين عولجوا عند التشخيص. أدى نجاح الثاليدوميد في الورم النقوي المتعدد إلى إجراء العديد من التجارب السريرية في أمراض أخرى مثل متلازمة خلل، وكذلك في الأورام الصلبة مثل سرطان القولون، وسرطان الخلايا الكلوية، GVH التنسج النقوي، وسرطان الدم النقوي الحاد، ومرض والورم الميلانيني، وسرطان البروستاتا، مع نتائج متباينة حتى الآن. لقد تم استخدام الثاليدوميد لسنوات عديدة في علاج بعض مظاهر

مرض الجذام وتم إعادة تقديمه في الولايات المتحدة لعلاج الحماي العقديّة الجذامية، كما أنه مفيد في إدارة المظاهر الجلدية لمرض الذئبة الحمامية.

إن ملف الآثار الجانبية للثاليدوميد واسع النطاق. وأهم سمية هي تشوهات الأجنة. وبسبب هذا التأثير، فإن وصف الثاليدوميد واستخدامه يخضعان لتنظيم دقيق من قبل الشركة المصنعة. وتشمل الآثار الجانبية الأخرى للثاليدوميد الاعتلال العصبي المحيطي والإمساك والطفح الجلدي والتعب وقصور الغدة الدرقية وزيادة خطر الإصابة بجلطات الأوردة العميقة. والجلطات شائعة بدرجة كافية، وخاصة في مجموعة الأورام الخبيثة في الدم، لدرجة أن معظم المرضى يتم وصف نوع ما من مضادات التخثر عند بدء العلاج بالثاليدوميد.

نظرًا لملف السمية الخطير للثاليدوميد، فقد تم بذل جهود كبيرة في تطوير نظائر. تسمى المشتقات المعدلة للمناعة من الثاليدوميد IMiD أقوى بكثير من الثاليدوميد في تنظيم السيروتوكينات والتأثير على تكاثر الخلايا التائية. لينايدوميد هو IMiDs بعض IMiDs فموي ثبت في الدراسات على الحيوانات وفي المختبر أنه مشابه للثاليدوميد في العمل، ولكن مع سمية أقل، وخاصة التشوهات الخلقية. تمت الموافقة على لينايدوميد من قبل إدارة الغذاء والدواء عندما أظهرت التجارب فعاليته في علاج متلازمة خلل التنسج أظهرت التجارب السريرية باستخدام لينايدوميد لعلاج المايلوما المتعددة فعالية مماثلة، مما 31q النقي مع حذف الكروموسوم 5 فموي IMiD هو (CC4047 المسمى في الأصل) أدى إلى الموافقة على كل من المايلوما الأولية والمتكررة / المقاومة. بوماليدوميد الأخرى، لديه آليات عمل عديدة بما في ذلك النشاط المضاد IMiDs أحدث تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء. مثل وتحفيز موت الخلايا المبرمج ونشاط الخلايا التائية السامة للخلايا. استهدفت معظم $TNF\alpha$ لتكوين الأوعية الدموية، وتثبيط التجارب السريرية لبوماليدوميد المرضى الذين يعانون من الورم النقي المتعدد المتكرر/المقاوم، والذي وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على الدواء له في عام 2013. كل من لينايدوميد وبوماليدوميد لهما ملفات آثار جانبية مماثلة لتلك الخاصة بالثاليدوميد.

CYTOTOXIC AGENTS

أزاثيوبرين

الأزاثيوبرين هو دواء أولي للميركاتوبورين، ومثله كمثل الميركاتوبورين، يعمل كمضاد للأبيض (انظر الفصل 54). ورغم أن تأثيره يتم على الأرجح عن طريق التحويل إلى ميركاتوبورين ومستقلبات أخرى، فقد تم استخدامه على نطاق أوسع من الميركاتوبورين لقمع المناعة لدى البشر. تمثل هذه العوامل نماذج أولية لمجموعة مضادات الأبيض من الأدوية المثبطة للمناعة السامة للخلايا. ويبدو أن العديد من العوامل الأخرى التي تقتل الخلايا التكاثرية تعمل بمستوى مماثل في الاستجابة المناعية.

يمتص الأزاثيوبرين جيدًا من الجهاز الهضمي ويتم استقلابه في المقام الأول إلى ميركاتوبورين. يحول إنزيم أوكسيداز الزانثين معظم المادة الفعالة إلى حمض الثيووريك 6 قبل الإخراج في البول. بعد تناول الأزاثيوبرين، يتم أيضًا إفراز كميات صغيرة من الدواء غير المتغير والميركاتوبورين عن طريق الكلى، وقد يحدث زيادة تصل إلى الضعف في السمية لدى المرضى الذين يعانون من انعدام البول أو

انعدام البول. نظرًا لأن الكثير من إبطال فعالية الدواء يعتمد على إنزيم أوكسيداز الزانثين، فيجب على المرضى الذين يتلقون أيضًا ألوبيورينول (انظر الفصلين 36 و54) للسيطرة على فرط حمض البوليك تقليل جرعة الأزاثيوبرين إلى ربع إلى ثلث الكمية المعتادة لمنع السمية المفرطة.

يبدو أن الأزاثيوبرين والميركاتوبورين يسببان تثبيط المناعة عن طريق التدخل في عملية التمثيل الغذائي للحمض النووي البيورين في الخطوات المطلوبة لموجة تكاثر الخلايا الليمفاوية التي تتبع التحفيز المستضدي. وبالتالي فإن نظائر البيورين هي عوامل سامة للخلايا تدمر الخلايا الليمفاوية المحفزة. وعلى الرغم من أن استمرار تخليق الحمض النووي الريبي المرسل ضروري لتخليق الأجسام المضادة المستديمة بواسطة الخلايا البلازمية، إلا أن هذه النظائر يبدو أنها أقل تأثيرًا على هذه العملية من تأثيرها على تخليق الأحماض النووية في الخلايا المتكاثرة. ويمكن لهذه العوامل حجب المناعة الخلوية وكذلك الاستجابات الأولية والثانوية للأجسام المضادة في المصل.

يبدو أن الأزابيرين والمركابتوبورين مفيدان بشكل مؤكد في الحفاظ على الطعوم الكلوية وقد يكونان مفيدان في زراعة أنسجة أخرى كما تم استخدام هذه المواد المضادة للاكسدة بنجاح في علاج التهاب كبيبات الكلى الحاد، وفي المكون الكلوي من الذئبة الحمامية الجهازية، وفي بعض حالات التهاب المفاصل الروماتويدي، ومرض كرون، والتصلب المتعدد. كما تم استخدام هذه الأدوية بشكل عرضي في علاج قلة الصفائح مجهولة السبب المقاومة للبريدنيزون وفقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي

التأثير السام الرئيسي للأزابيرين والميركابتوبورين هو تثبيط نخاع العظم، والذي يتجلى عادة في نقص الكريات البيض، على الرغم من أن فقر الدم وقلة الصفائح قد يحدثان. يحدث طفح جلدي، وحمي، وغثيان وقيء، وأحياناً إسهال، مع ظهور أعراض الجهاز الهضمي بشكل رئيسي عند الجرعات العالية. يحدث خلل في وظائف الكبد، يتجلى في مستويات عالية جداً من الفوسفاتيز القلوية في المصل واليرقان الخفيف، أحياناً، وخاصة في المرضى الذين يعانون من خلل في وظائف الكبد

سيكلوفوسفاميد

يعد عامل الألكلة سيكلوفوسفاميد أحد أكثر الأدوية المثبطة للمناعة فعالية. يدمر سيكلوفوسفاميد الخلايا الليمفاوية المتكاثرة (انظر الفصل 54) ولكنه يبدو أيضاً أنه يؤكل بعض الخلايا الساكنة. وقد لوحظ أن الجرعات الكبيرة جداً (على سبيل المثال، <120 مجم/كجم)

قد يؤدي إعطاء الدواء عن طريق الوريد على مدى عدة أيام إلى إحداث تحمل محدد واضح لمستضد جديد إذا تم إعطاء الدواء في نفس الوقت مع المستضد أو بعده بفترة وجيزة. وجرعات أصغر، كان فعالاً ضد الاضطرابات المناعية الذاتية (بما في ذلك الذئبة ومتلازمات النزيف، وفقر الدم الانحلالي المناعي XIII الحمامية الجهازية) وفي المرضى الذين يعانون من أجسام مضادة مكتسبة لعامل الذاتي، وخلل تنسج خلايا الدم الحمراء النقي الناجم عن الأجسام المضادة، وحبيبات ويجنز

إن العلاج بجرعات كبيرة من السيكلوفوسفاميد يحمل مخاطر كبيرة للإصابة بنقص الكريات الدموية، ولذلك يتم دمجها عادة مع إجراءات إنقاذ الخلايا الجذعية (الزرع). وعلى الرغم من أن السيكلوفوسفاميد يبدو أنه يحفز تحمل نخاع العظم أو زراعة الخلايا اللاحقة، والتي قد تكون خطيرة أو مميتة إذا كان المتبرع غير متوافق مع الأنسجة (على GVH المناعية، فإن استخدامه لا يمنع متلازمة الرغم من تثبيط المناعة الشديد الناجم عن جرعات عالية من السيكلوفوسفاميد). قد يسبب الدواء أيضاً التهاب المثانة النزفي، والذي يمكن الوقاية منه أو علاجه باستخدام ميسنا. تشمل الآثار الضارة الأخرى للسيكلوفوسفاميد الغثيان والقيء والتسمم القلبي واضطرابات الإلكتروليت

مثبطات تخليق البيريميدين

يعتبر الليفلونوميدي دواءً أولياً لمثبط تخليق البيريميدين. ويعد التيريفلونوميدي المستقلب النشط الرئيسي للليفلونوميدي. وكلاهما يثبطان بشكل عكسي إنزيم ديهيدروأوروتات ديهيدروجينيز الموجود في الميتوكوندريا، والذي يشارك في تخليق البيريميدين؛ ويؤديان في النهاية إلى انخفاض نشاط الخلايا الليمفاوية. كما أن لهما نشاط مضاد للالتهابات بالإضافة إلى خصائص تعديل المناعة

يعتبر الليفلونوميدي فعالاً عن طريق الفم، ويتمتع المستقلب النشط بنصف عمر طويل يصل إلى عدة أسابيع. وبالتالي، يجب البدء في تناول الدواء بجرعة تحميل، ولكن يمكن تناوله مرة واحدة يوميًا بعد الوصول إلى حالة مستقرة. تمت الموافقة عليه فقط لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي في الوقت الحالي، على الرغم من أن الدراسات جارية لدمج الليفلونوميدي مع ميكوفينولات موفيتيل لمجموعة متنوعة من اضطرابات الجلد المناعية الذاتية والالتهابية، فضلاً عن الحفاظ على الطعوم في زراعة الأعضاء الصلبة. ويبدو أيضاً أن الليفلونوميدي (من بيانات الفئران) له نشاط مضاد للفيروسات. تشمل السمية ارتفاع إنزيمات الكبد مع بعض مخاطر تلف الكبد وضعف الكلى. لا ينبغي للمرضى الذين يعانون من أمراض الكبد الشديدة تلقي الليفلونوميدي. هذا الدواء يسبب تشوهات خلقية. ويمنع استخدامه أثناء الحمل. تم الإبلاغ عن حدوث تواتر منخفض للتأثيرات القلبية الوعائية (الذبحة الصدرية، تسرع القلب)

تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على عقار تيريفلونوميدي لعلاج التصلب المتعدد المتكرر. وعلى الرغم من أنه يعمل على تعديل المناعة، إلا أن آلية عمله الدقيقة في علاج التصلب المتعدد غير واضحة. ومن المفترض أنه يقلل من عدد الخلايا الليمفاوية النشطة في الجهاز العصبي المركزي. وهو عقار يؤخذ عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا، وعلى عكس عقار ليفلونوميدي، لا يتطلب جرعة تحميل. إن ملف الآثار الجانبية لعقار تيريفلونوميدي مشابه لملف الآثار الجانبية لعقار ليفلونوميدي، وهو ممنوع في الحمل وأمراض الكبد الشديدة. وتبلغ نسبة الإصابة بنقص العدلات لدى المرضى الذين يتناولون العقار 15%، ويعاني 10% من المرضى من انخفاض في عدد الصفائح الدموية

هيدروكسي كلوروكين

هيدروكسي كلوروكين هو عامل مضاد للملاريا له خصائص مثبتة للمناعة. يُعتقد أنه يثبط معالجة المستضد داخل الخلايا وتحميل من الفئة الثانية عن طريق زيادة درجة حموضة المقصورات الليزوزومية والداخلية، وبالتالي تقليل MHC الببتيدات على جزيئات تنشيط الخلايا التائية

، وبسبب هذه الأنشطة المثبطة للمناعة، يستخدم هيدروكسي كلوروكين لعلاج بعض الاضطرابات المناعية الذاتية (انظر الفصل 36) بعد GVH على سبيل المثال، التهاب المفاصل الروماتويدي والذئبة الحمامية الجهازية. كما تم استخدامه لعلاج والوقاية من مرض زراعة الخلايا الجذعية الخيفية لم يثبت أن هيدروكسي كلوروكين مفيد في

علاج مرض كوفيد-19. عوامل سامة أخرى

كما أن العوامل السامة الأخرى، بما في ذلك الميثوتريكسات، والفينكريستين، والسيتارابين (انظر الفصل 54)، لها أيضًا خصائص مثبطة للمناعة.

GVH. لقد تم استخدام الميثوتريكسات على نطاق واسع في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي (انظر الفصل 36) وفي علاج مرض وعلى الرغم من إمكانية استخدام العوامل الأخرى لقمع المناعة، إلا أن استخدامها لم يكن واسع الانتشار مثل مضادات البيورين، كما

أن مؤثراتها لقمع المناعة أقل تأكيدًا. ويبدو استخدام الميثوتريكسيت (الذي يمكن إعطاؤه عن طريق الفم) معقولاً في المرضى الذين يعانون من ردود فعل غير طبيعية تجاه مضادات البيورين. كما تم استخدام المضاد الحيوي داكلينوميسين بنجاح إلى حد ما في وقت رفض زرع الكلى الوشيك. ويبدو أن فينكريستين مفيد جدًا في علاج فرطية نقص الصفائح مجهولة السبب المقاومة للبريدنيزون وقد ثبت أن قلويد فينكا ذي الصلة فينبلاستين يمنع تحلل الخلايا البدنية في المختبر عن طريق الارتباط بوحدة الأنايب الدقيقة داخل الخلية ومنع إطلاق الهيستامين والمركبات النشطة للأوعية الدموية الأخرى

البنوتوستاتين هو مثبط لأدينوزين دياميناز يستخدم بشكل أساسي كعامل مضاد للأورام الخبيثة في الغدد الليمفاوية؛ فهو يسبب نقصًا المقاوم للستيرويدات بعد زراعة الخلايا الجذعية GVH شديدًا في الخلايا الليمفاوية. ويُستخدم الآن بشكل متكرر لعلاج مرض الخيفية، وكذلك في الأنظمة التحضيرية قبل عمليات الزرع هذه لتوفير تثبيط مناعي شديد لمنع رفض الطعم

وكلاء متنوعون

وتستخدم ثلاثة منظمات مناعية أخرى معتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية حصريًا في علاج التصلب المتعدد الانتكاسي المتكرر.

هو إستر الميثيل لحمض الفوماريك. آلية عمله الدقيقة غير معروفة، لكن يبدو أنه ينشط العامل النووي (DMF) فومارات ثنائي الميثيل إلى تقليل الإجهاد التأكسدي الذي يساهم في NRF2 يؤدي تنشيط مسار (NRF2) (مسار النسخ المشتق من الكريات الحمر 2) مثل 2 عن طريق الفم. قد يكون نقص DMF إزالة الميالين؛ ويبدو أيضًا أنه يساعد في حماية الخلايا العصبية من الالتهاب. يتم إعطاء اللمفاويات كبيرًا، لذلك يجب مراقبة تعداد الدم بانتظام وقد يتم حجب الدواء إذا كان هناك عدوى نشطة. يكون الاحمرار شائعًا مع بدء العلاج وعادة ما يتحسن مع الوقت. تشمل الآثار الجانبية الأقل شيوعًا الغثيان والإسهال وآلام البطن وزيادة إنزيمات الكبد وزيادة الحمضات.

،عبارة عن مزيج من البولي ببتيدات الاصطناعية وأربعة أحماض أمينية (حمض الجلوتاميك، ولالانين (GA) أسيتات الجلوتيرامير والليسين، والليروسين) بنسبة مولية ثابتة. آلية تعديل المناعة في التصلب المتعدد غير معروفة. تشير الدراسات إلى أن أسيتات الجلوتيرامير تعمل على تقليل الاستجابة المناعية لمستضدات الميالين عن طريق تحريض وتنشيط الخلايا التائية الكابتة التي تهجر إلى الجهاز العصبي المركزي. يتم إعطاؤه عن طريق الحقن تحت الجلد (وليس عن طريق الوريد) بجرعات ومواعيد مختلفة. تشمل السمية فرط حساسية الجلد، ونادرًا ضمور الدهون ونخر الجلد في موقع الحقن. تشمل الآثار الضارة الأخرى الاحمرار وآلم الصدر وضيق التنفس وانقباض الحلق والخفقان، وكلها عادة ما تكون خفيفة ومحدودة ذاتيًا

نشط عن طريق الفم، وهو مشتق من (S1P) هو مُعدّل لمستقبلات سفينجوزين 1 فوسفات (FH) فينجوليمود هيدروكلوريد (النوع الفرعي 1) في إطلاق الخلايا الليمفاوية من العقد الليمفاوية والغدة S1P المستقبل الفطري ميريسين. يتحكم مستقبل ويقلل في النهاية أعداد الخلايا الليمفاوية S1P إلى فوسفات فينجوليمود، والذي يرتبط لاحقًا بمستقبل FH الزعرية. يتم استقلاب أيضًا FH على الخلايا العصبية، بحيث قد يؤثر S1P المتداولة في الجهاز العصبي المحيطي والمركزي. يتم التعبير عن مستقبلات

على التنكس العصبي، والتغصن، وآليات الإصلاح الذاتية بالإضافة إلى التسبب في نقص الخلايا الليمفاوية لتعديل نشاط المرض في وغيرها من التشوهات. وبسبب QT، سمية قلبية خطيرة بما في ذلك بطء القلب، وإطالة فترة FH التصلب المتعدد. يمكن أن يسبب في المرضى FH هذه المضاعفات المحتملة، يتطلب الدواء مراقبة القلب لمدة 6 ساعات بعد إعطاء الجرعة الأولى. يُمنع استخدام أو احتشاء عضلة القلب، QTc الذين يعانون من حالات مرضية سابقة مثل انسداد القلب من النوع الثاني أو الثالث، أو إطالة فترة مؤخرًا، أو قصور القلب. تشمل الآثار الجانبية الأقل شيوعًا الوذمة البقعية، وارتفاع إنزيمات الكبد، والصداع، والإسهال، والسعال. يتم ؛ وبالتالي يلزم توخي الحذر عند استخدامه مع أدوية أخرى يتم P450 استقلاب الدواء في المقام الأول بواسطة نظام السييتوكروم استقلابها بنفس الطريقة.

يرتبط بمستقبلات سفينجوزين-1 فوسفات، والتي (SPMS) سيبونيمود هو عقار فموي جديد لعلاج التصلب المتعدد التقدمي الثانوي. توجد على الخلايا الليمفاوية وأنواع أخرى من الخلايا، ويمنع هجرة الخلايا الليمفاوية إلى الجهاز العصبي المركزي.

IMMUNOSUPPRESSIVE ANTIBODIES

لقد أحدث تطوير تقنية الخلايا الهجينة بواسطة ميلستين وكوهلر في عام 1975 ثورة في مجال الأجسام المضادة وزاد بشكل جذري من B نقاء وخصوصية الأجسام المضادة المستخدمة في العيادات والاختبارات التشخيصية في المختبر. الخلايا الهجينة عبارة عن خلايا مدمجة مع خلايا البلازماويتوما الخالدة التي تفرز أجسامًا مضادة وحيدة النسيلة خاصة بمستضد مستهدف. تستخدم صناعة الأدوية مرافق زراعة الخلايا الهجينة على نطاق واسع لإنتاج أجسام مضادة وحيدة النسيلة للتشخيص والدرجة السريرية.

في الآونة الأخيرة، تم استخدام علم الأحياء الجزيئي لتطوير الأجسام المضادة وحيدة النسيلة. يتم فحص المكتبات التوليفية من الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين الذي يشفر سلاسل الغلوبولين المناعي الثقيلة والخفيفة المعبر عنها على أسطح البكتيريا ضد المستضدات النقية. والنتيجة هي قطعة جسم مضاد ذات خصوصية وألفة عالية للمستضد المطلوب. تم استخدام هذه التقنية لتطوير أجسام مضادة خاصة بالفيروسات (على سبيل المثال، فيروس نقص المناعة البشرية)، والبروتينات البكتيرية، ومستضدات الأورام، وحتى السيتوكينات. تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على استخدام العديد من الأجسام المضادة التي تم تطويرها بهذه الطريقة في البشر.

تتضمن تقنيات الهندسة الوراثية الأخرى إنتاج نسخ هجينة وبشرية من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة لدى الفئران من أجل تقليل قدرتها على التكاثر وزيادة عمر النصف للأجسام المضادة لدى المريض. تعمل الأجسام المضادة لدى الفئران التي يتم إعطاؤها للمرضى والتي تتخلص من البروتينات الأصلية لدى الفئران بسرعة، (HAMAS) من البشر على تحفيز إنتاج أجسام مضادة بشرية مضادة للفئران كبيرة. تتضمن عملية التكاثر استبدال معظم الأجسام المضادة لدى الفئران بمناطق بشرية مكافئة مع الحفاظ فقط على المناطق المتغيرة الخاصة بالمستضدات سليمة. تتمتع الأجسام المضادة البشرية الهجينة لدى الفئران بخصائص مماثلة مع استبدال أقل اكتمالاً للمكونات لدى الفئران. تستخدم اتفاقية التسمية الحالية لهذه المواد المعدلة وراثيًا

للمنتجات الكيميرية. هذه الإجراءات "ximab" أو "imab" للأجسام المضادة البشرية، و "zumab" أو "umab" اللاحقة"
الهندسية الجزيئية
للعديد من الأجسام المضادة المذكورة أدناه HAMA وقد نجحت هذه الأدوية في تقليل أو منع إنتاج

الأجسام المضادة للخلايا الليمفاوية والخلايا الليمفاوية الثابتة والجزيئات الكيميرية

لقد تم تحضير المصل المضاد للخلايا الليمفاوية بشكل متقطع لأكثر من 100 عام. ومع ظهور زراعة الأعضاء البشرية كخيار علاجي
أهمية جديدة. والآن يتم استخدام الجلوبيولين المضاد للخلايا (ALG) واقعي، اكتسب الجلوبيولين المضاد للخلايا الليمفاوية المتغير
في العديد من المراكز الطبية، وخاصة في برامج زراعة (ATG) والجلوبيولين المضاد للخلايا الليمفاوية (ALG) الليمفاوية المتغير
الأعضاء. وعادة ما يتم الحصول على المصل المضاد عن طريق تطعيم الخيول أو الأغنام أو الأرانب بالخلايا الليمفاوية البشرية

، بشكل أساسي على الخلايا الليمفاوية الطرفية الصغيرة طويلة العمر التي تدور بين الدم واللمف. مع الاستمرار في إعطاء ALG يعمل
من الجزيئات الليمفاوية، حيث تشارك عادةً في تجمع إعادة (T) "يتم أيضًا استنزاف الخلايا الليمفاوية" المعتمدة على الغدة الزعترية
الدوران. نتيجة لتدمير الخلايا التائية أو تعطيلها، يحدث ضعف في فرط الحساسية المتأخر والمناعة الخلوية بينما يظل تكوين
مفيدان لقمع بعض المقصورات الرئيسية (أي الخلايا التائية) في الجهاز المناعي ATG وALG. الأجسام المضادة الخلطية سليماً نسبياً
ويلعبان دورًا محددًا في إدارة زراعة الأعضاء الصلبة ونخاع العظم

أو مستقبلات CD25 وCD3 وCD2 تؤثر الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الموجهة ضد بروتينات سطح الخلية المحددة مثل
السيستوكين ومختلف الإنترينات بشكل أكثر انتقائية على وظيفة مجموعة الخلايا التائية. تعمل الخصوصية العالية لهذه الأجسام
المضادة على تحسين الانتقائية وتقليل سمية العلاج، مما يغير مسار المرض في العديد من الاضطرابات المناعية الذاتية المختلفة
، والأجسام المضادة الأحادية النسيلة في إحداث تثبيط المناعة، وفي علاج الرفض الأولي ALG في إدارة عمليات الزرع، يمكن استخدام
بالإضافة إلى السيكلوسبورين لإعداد ATG وALG وفي علاج الرفض المقاوم للستيرويدات. كان هناك بعض النجاح في استخدام
بجرعات كبيرة لمدة 7-10 أيام قبل زرع خلايا نخاع ATG أو ALG المتلقين لزرع نخاع العظم. في هذا الإجراء، يتم علاج المتلقي بـ
الشديد GVH يدمر الخلايا التائية في طعم نخاع المتبرع، وينخفض احتمال الإصابة بمرض ALG العظم من المتبرع. يبدو أن

هي في الغالب تلك المرتبطة بحقن بروتين غريب. غالبًا ما يحدث ألم موضعي واحمرار في موقع الحقن ALG إن التأثيرات السلبية لـ
(فرط الحساسية من النوع الثالث). نظرًا لأن استجابة الأجسام المضادة الخلطية تظل نشطة في المتلقي، فقد تتكون أجسام مضادة
الغريب. تحدث تفاعلات مماثلة مع الأجسام المضادة وحيدة النسيلة من أصل فئران بسبب ALG تفاعلية مع الجلد ومحفزة ضد
إطلاق السيستوكينات بواسطة الخلايا التائية والوحدات

والأجسام المضادة وحيدة النسيلة للفئران وعادة ما تتطلب وقف ALG وقد لوحظت تفاعلات فرط الحساسية ومرض المصل تجاه
للخيول وتستقر في كبيبات الكلى، مما يتسبب في تلف الكلى ALG العلاج. وقد ترسب مجمعات الأجسام المضادة للمضيف مع

(IGIV) الجلوبيولين المناعي الوريدي

وهناك نهج مختلف لتعديل المناعة يتمثل في استخدام الغلوبولين المناعي البشري متعدد النسائل عن طريق الوريد. ويتم تحضير هذا "من مجموعات تضم آلاف المتبرعين الأصحاء، ولا يستهدف "الجسم المضاد العلاجي (IgG عادة) المستحضر من الغلوبولين المناعي. أي مستضد محدد. بل إن المرء يتوقع أن يكون لمجموعة الأجسام المضادة المختلفة تأثير طبيعي على شبكات المناعة لدى المريض

بجرعات عالية (2 جم / كجم) فعاليته في مجموعة متنوعة من التطبيقات التي تتراوح من نقص الغلوبولين المناعي إلى IGIV لقد أثبت الاضطرابات المناعية الذاتية إلى فيروس نقص المناعة البشرية

آمن وفعال في علاج مرضى داء كاواساكي، حيث يقلل الالتهاب الجهازى ويمنع تمدد الأوعية الدموية التاجية. كما حقق IGIV وقد ثبت أن المحتملة IGIV استجابات سريرية جيدة في الذئبة الحمامية الجهازية والبرفيرية الصفائحية مجهولة السبب المقاومة. تشمل آليات عمل FC، انخفاض الخلايا التائية المساعدة، وزيادة الخلايا التائية التنظيمية، وانخفاض إنتاج الغلوبولين المناعي التلقائي، وحصار مستقبل وزيادة استقلاب الأجسام المضادة، والتفاعلات الذاتية-المضادة للنوع مع "الأجسام المضادة المرضية". على الرغم من أن آلية عمله يجلب فائدة سريرية لا يمكن إنكارها للعديد من المرضى الذين يعانون من مجموعة متنوعة من IGIV الدقيقة لا تزال غير معروفة، إلا أن المتلازمات المناعية.

عند الأطفال حديثي الولادة Rh كان أحد أقدم التطورات الرئيسية في علم الأدوية المناعية هو تطوير تقنية لمنع مرض انحلال الدم تعتمد التقنية على ملاحظة أنه يمكن منع استجابة الأجسام المضادة الأولية لمستضد غريب إذا تم إعطاء جسم مضاد محدد لهذا البشري يحتوي IgG هو محلول مركز (15%) من Rho(D) المستضد بشكل سلبي في وقت التعرض للمستضد. الجلوبيولين المناعي في خلايا الدم الحمراء Rho(D) على أجسام مضادة عالية العيار ضد مستضد

عندما D، أو إيجابي لعامل Rho(D) عادة في وقت ولادة طفل إيجابي لعامل D لمستضد Rh يحدث تحسس الأمهات السلبية لعامل تتسرب خلايا الدم الحمراء للجنين إلى مجرى دم الأم. قد يحدث التحسس أيضًا في بعض الأحيان مع حالات الإجهاض أو الحمل خارج إلى الجنين أثناء الثلث الثالث من Rh الرحم. في حالات الحمل اللاحقة، تنتقل الأجسام المضادة الأمومية ضد الخلايا الإيجابية لعامل الحمل، مما يؤدي إلى تطور مرض انحلال الدم لدى حديثي الولادة

في غضون 24 إلى 72 ساعة بعد ولادة طفل إيجابي ل Rhnegative للأم السلبية ل Rho(D) إذا تم إعطاء حقنة من الأجسام المضادة ل يتم قمعها لأن خلايا الدم الحمراء للطفل يتم تطهيرها Rho(D) فإن استجابة الأم للأجسام المضادة للخلايا الأجنبية الإيجابية ل Rh، ذاكرة يمكن تنشيطها في B لذلك، ليس لديها خلايا. Bcell ضد Rho(D) من الدورة الدموية قبل أن تتمكن الأم من توليد استجابة Rho(D) حالات الحمل اللاحقة مع جنين إيجابي ل

عندما يتم علاج الأم بهذه الطريقة، لم يتم ملاحظة مرض انحلال الدم لدى المولود في حالات الحمل اللاحقة. لكي يكون هذا العلاج Rho(D) ويجب ألا تكون محصنة بالفعل ضد عامل Dunegative و Rho(D) الوقائي ناجحًا، يجب أن تكون الأم سلبية قبل الولادة في الأسبوع 26-28 من الحمل واللاتي تعرضن للإجهاض أو الحمل خارج Rh يُنصح أيضًا بالعلاج غالبًا للأمهات السلبية ل للأم ولا Rho(D) الرحم أو الإجهاض التلقائي، عندما تكون فصيلة دم الجنين غير معروفة. ملاحظة: يتم إعطاء الجلوبيولين المناعي يجب إعطاؤه للأم الحامل

طفل رضيع

المضاد IgG ل 2 مل في العضل، تحتوي على ما يقرب من 300 ميكروجرام من Rho(D) الجرعة المعتادة من الغلوبولين المناعي. الآثار الجانبية نادرة وتتكون من عدم ارتياح موضعي في موقع الحقن أو، نادرًا، ارتفاع طفيف في درجة الحرارة. Rho(D).

الغلوبولينات المناعية المفرطة

مصنوعة من مجموعات مختارة من المتبرعين من البشر أو الحيوانات الذين IGIV الغلوبولينات المناعية المفرطة هي مستحضرات لديهم مستويات عالية من الأجسام المضادة ضد عوامل معينة ذات أهمية مثل الفيروسات أو السموم (انظر أيضًا الملحق). تتوفر المفرطة المناعة لعلاج الفيروس المخلوي التنفسي، وفيروس تضخم الخلايا، والقوباء المنطقية، وفيروس IGIVs أنواع مختلفة من وداء الكلب، والتيتانوس، والجرعات الزائدة من الديجوكسين، B الهربس البشري 3، وفيروس التهاب الكبد إن الإغطاء الوريدي للغلوبولينات المناعية المفرطة هو نقل سلبي للأجسام المضادة عالية العيار والتي إما تقلل من المخاطر أو تقلل من شدة العدوى. يتم حقن غلوبولين المناعة المفرطة لداء الكلب حول الجرح وإعطائه عن طريق الوريد. يتم إعطاء غلوبولين المناعة المفرطة للكزاز عن طريق الوريد عند الإشارة للوقاية. غلوبولينات المناعة المفرطة (مضادات السموم) للثعابين الجرسية والمرجانية هي من أصل خيول أو أغنام وهي فعالة ضد الثعابين الجرسية في أمريكا الشمالية والجنوبية وبعض الثعابين المرجانية (ولكن ليس ثعبان المرجان في أريزونا). تتوفر مضادات سموم الخيول والأغنام لتسمم الثعابين الجرسية، ولكن يتوفر فقط مضاد سموم يمنع هذا المستحضر المظاهر 2'(Fab) الخيول للدغة الثعبان المرجاني. يتوفر أيضًا مضاد سموم عقرب لحاء أريزونا على هيئة خيول العصبية لتسمم العقارب ويستخدم بشكل عام في الأطفال الصغار والرضع.

MONOCLONAL ANTIBODIES (Mabs)

وعزل جينات الغلوبولين المناعي وراثيًا وتوليفها، إلى تطوير أجسام B، لقد أدت التطورات في القدرة على اختيار خلايا الذاكرة البشرية، مضادة وحيدة النسيلة بشرية بالكامل ومؤنسنة وهجينة موجهة ضد مجموعة واسعة من الأهداف العلاجية. وكما هو موضح أعلاه، فإن الأجزاء الفأرية الوحيدة من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المأهولة هي المناطق التي تحدد التكامل في المجالات المتغيرة لسلاسل الغلوبولين المناعي الثقيلة والخفيفة. المناطق التي تحدد التكامل مسؤولة في المقام الأول عن قدرة الأجسام المضادة على ربط المستضد. تحتوي الأجسام المضادة الكيميرية عادةً على مناطق متغيرة فأرية مرتبطة بالمستضد ومناطق ثابتة بشرية. أحدث من الدم المحيطي باستخدام مستضد مستهدف ثم B الأجسام المضادة البشرية بالكامل هي نتيجة للقدرة على اختيار خلايا الذاكرة عزل السلاسل الثقيلة والخفيفة المتغيرة وراثيًا. ومن المثير للاهتمام أن بعض الأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي تم تطويرها في البداية لأنواع معينة من سرطان الدم يمكن استخدامها أيضًا في أمراض المناعة الذاتية مثل التصلب المتعدد. تتم مناقشة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة أدناه حسب الهدف الجزيئي الذي تتعرف عليه.

مابس متنوعة

على الخلايا الليمفاوية البائية والتائية الطبيعية والخبيثة، والخلايا CD52 يوجد CD52 مبشرًا يرتبط بـ IgG1 يعتبر عقار أليمتوزوماب القاتلة الطبيعية، والخلايا الوحيدة، والبلعميات، وعدد صغير من الخلايا الحبيبية. تمت الموافقة على عقار أليمتوزوماب لأول مرة لعلاج ابيضاض الدم المزمن في الخلايا البائية. حاليًا، تمت الموافقة على عقار أليمتوزوماب لعلاج المرضى الذين تم تشخيصهم بالتصلب المتعدد المتكرر، حيث يستنزف عقار أليمتوزوماب الخلايا التائية والبائية الالتهابية المناعية الذاتية عن طريق التحلل المباشر المعتمد على الأجسام المضادة. يبدو أن إعادة تكوين الخلايا الليمفاوية تعمل على إعادة التوازن المؤقت للجهاز المناعي. يصبح المرضى الذين يتلقون هذا الجسم المضاد مصابين بقلّة الخلايا الليمفاوية وقد يصابون أيضًا بقلّة العدلات وفقر الدم وقلّة الصفائح. نتيجة لذلك، يجب مراقبة المرضى عن كثب بحثًا عن العدوى الانتهازية والسمية الدموية

والذي يتم التعبير عنه بشكل مفرط على خلايا المايلوما. من المحتمل أن يؤدي ارتباط CD38 يرتبط داراتوموماب وإيزاتوكسيماب بـ على خلايا المايلوما إلى موت الخلايا عن طريق موت الخلايا المبرمج، أو السمية CD38 هذه الأجسام المضادة وحيدة النسيلة بـ الخلوية المعتمدة على المكمل، أو السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة. وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء على استخدامها في مرضى المايلوما المتعددة الذين لا يستجيبون للعلاجات القياسية إما بمفردهم أو بالاشتراك مع أدوية المايلوما الأخرى مثل ديكساميثازون، بوماليدوميد، ومثبطات البروتيازوم المختلفة. تمت الموافقة على عقار إيلوتوزوماب من قبل إدارة الغذاء والدواء لعلاج تكرار الإصابة بالورم النقوي المتعدد بالاشتراك مع أدوية أخرى للورم النقوي. يرتبط هذا العقار بجزء تنشيط الخلايا الليمفاوية على خلايا الورم النقوي المتعدد. وهو يمكن من قتل خلايا الورم النقوي المتعدد عن طريق السمية الخلوية المعتمدة (SLAMF7) F7 (ADCC) على الأجسام المضادة

إن عقار نيكليستاماب عبارة عن أجسام مضادة وحيدة النسيلة ثنائية التخصص، حيث إن أحد ذراعي مستضد نضوج الخلايا البائية وتسمى هذه الأنواع من الأجسام المضادة CD3. على خلايا المايلوما المتعددة والذراع الآخر يرتبط بـ IgG (BCMA) المرتبط بـ لأنها تقرب الخلايا التائية من الخلايا السرطانية لتعزيز نشاطها المضاد للأورام، BiTEs بمستضدات الخلايا التائية ثنائية التخصص، أو

معتمدة لمرضى الأطفال أو (GD2) D2 دينوتوكسيماب وناكسيتاماب عبارة عن أجسام مضادة وحيدة النسيلة مرتبطة بالغانجليوسيد (GMCSF) البالغين المصابين بأورام الخلايا العصبية عالية الخطورة بالاشتراك مع عامل تحفيز مستعمرات الخلايا البلعمية الحبيبية الذين يحققون استجابة جزئية على الأقل للعلاج متعدد العوامل متعدد (RA) وحمض 13 سيسريتينوبك (IL2) والإنترلوكين 2 الوسائط من الخط الأول. يحتوي دينوتوكسيماب على تحذير مربع أسود لتفاعلات التسريب الخطيرة والسمية العصبية في غالبية المرضى، بينما يتميز ناكسيتاماب بفترة تسريب أقصر للمرضى الخارجيين

(R) VEGF ومستقبلات (VEGF) مضادات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية

(VEGFR) ومضادات مستقبلات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) إن مضادات مستقبلات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية هي عقاقير مضادة لتكوين الأوعية الدموية تمنع عامل نمو بطانة الأوعية الدموية من الارتباط بمستقبلاته، وخاصة على الخلايا IgG1 البطانية، وبالتالي تمنع نمو الأوعية الدموية (تكوين الأوعية الدموية). بيفاسيزوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة من نوع

يستخدم لعلاج الخط الأول والثاني من السرطانات المتعددة. وقد تمت الموافقة عليه لعلاج المرضى المصابين بسرطان القولون والمستقيم النقيلي بالاشتراك مع العلاج الكيميائي المناسب. كما تمت الموافقة عليه لعلاج سرطان الرئة غير الحشفي غير صغير الخلايا، ورم أرومي دقيقي متعدد الأشكال الذي تقدم بعد العلاج السابق، وسرطان الكلى النقيلي عند استخدامه مع إنترفيرون ألفا وسرطان عنق الرحم المستمر أو المتكرر أو النقيلي، وكذلك سرطان المبيض أو قناة فالوب أو سرطان الصفاف الأولي من أصل ظهاري بالاشتراك مع العلاج الكيميائي المناسب. ولأن بيفاسيزوماب مضاد لتكوين الأوعية الدموية، فلا ينبغي إعطاؤه حتى يتعافى المرضى من الجراحة. يجب مراقبة المرضى الذين يتناولون الدواء بحثًا عن النزيف وثقوب الجهاز الهضمي ومشاكل التئام الجروح. كما تم استخدام عقار بيفاسيزوماب خارج نطاق العلامة عن طريق الحقن داخل الجسم الزجاجي لإبطاء تقدم الضمور البقي الوعائي الجديد (انظر (رانبييزوماب أدناه).

وقد تمت VEGFA بولوسيزوماب، وفاريسيماب، ورانبييزوماب هي شظايا أجسام مضادة بشرية تم تصميمها هندسيًا وترتبط بـ الموافقة على حقنها داخل الجسم الزجاجي في المرضى الذين يعانون من الضمور البقي المرتبط بالعمر والوذمة البقعية السكرية خارج الخلية ويتم إعطاؤه أيضًا عن طريق الحقن داخل الجسم الزجاجي لإبطاء VEGF بيجابتانيب هو أوليجونوكليوتيد مرتبط بـ الضمور البقي.

على الخلايا السرطانية كمضاد للمستقبلات، ويمنع ارتباط VEGF 2 راموسيروماب هو جزيء وحيد النسيلة بشري يرتبط بمستقبل وقد تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج المؤشرات التالية: سرطان القولون VEGFR2 بمستقبل VEGF (حمض الفولينيك والفلوروربوراسيل والإرينوتيكان)، وسرطان الرئة صغير الخلايا FOLFIRI النقيلي بالاشتراك مع نظام العلاج الكيميائي النقيلي المقاوم للبلاتين بالاشتراك مع الدوسيتاكسيل، وسرطان الغدة الدرقية المتقدم في الوصلة المعدية أو المريئية مع أو بدون نانوجرام/مل والذين >400 (AFP) باكليتاكسيل، وسرطان الخلايا الكبدية كعامل وحيد في المرضى الذين يعانون من ألفا فيتوبروتين. عولجوا بالسورافينيب.

(EGFR) مضادات مستقبلات عامل نمو البشرة

سيتوكسيماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة هجين من الفئران البشرية يمنع ارتباط ريبطات عامل نمو البشرة بمستقبل عامل نمو البشرة. وهو يثبط نمو الخلايا السرطانية من خلال مجموعة متنوعة من الآليات، بما في ذلك انخفاض نشاط الكيناز، ونشاط ميتالوبروتيناز المصفوفة، وإنتاج عامل النمو، فضلاً عن زيادة موت الخلايا المبرمج. وقد تمت الموافقة على استخدامه في المرضى المصابين بسرطان الخلايا الحشفية في الرأس والرقبة الإيجابي لمستقبل عامل نمو البشرة بالاشتراك مع العلاج الإشعاعي أو العلاج الكيميائي المناسب. كما تمت الموافقة على استخدامه لعلاج سرطان القولون والمستقيم النقيلي السلبي لمستقبل عامل نمو البشرة بالاشتراك مع العلاج الإشعاعي أو العلاج الكيميائي المناسب، أو كعامل وحيد في المرضى الذين لا KRAS والإيجابي لمستقبل يستطيعون تحمل بعض العلاجات الكيميائية. يمكن إعطاء سيتوكسيماب بالاشتراك مع إيرينوتيكان أو بمفرده في المرضى الذين لا من قبل حوالي 4٪ من المرضى الذين يعالجون بـ سيتوكسيماب HAMAS يستطيعون تحمل إيرينوتيكان. يتم توليد

وهو مخصص للاستخدام في (EGFR) هو جسم مضاد وحيد النسيلة يستهدف مستقبلات عامل نمو البشرة Necitumumab المرضى المصابين بسرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة الحرفشية النقيلي بالاشتراك مع جيمسيتابين وسيسلاتين. وعلى عكس سيتوكسيماب، فهو جسم مضاد وحيد النسيلة بشري بالكامل له نفس آلية العمل وسمية مماثلة بما في ذلك نقص المغنيسيوم في المرضى الذين يتلقون الدواء والسكتة القلبية الرئوية في 3% من المرضى. وعلى الرغم من شيوع السمية الجلدية والسمية 83% وبالتالي يتمتع بنصف عمر (HAMAS) أي أنه لا يثير) المرتبطة بالتسريب، فإن الميزة المميزة على سيتوكسيماب هي أنه بشري بالكامل. أطول في الدورة الدموية

بشري بالكامل. وقد تمت الموافقة عليه لعلاج سرطان القولون والمستقيم IgG2 بانيتوموماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة من النوع النقيلي الذي يعبر عن مستقبلات عامل نمو البشرة لدى المرضى الذين تطور مرضهم أثناء تناول أو متابعة أنظمة العلاج الكيميائي التي تحتوي على الفلورويبيرميدين والأوكسالبيلاتين والإرينوتيكان. ومثله كمثّل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الأخرى المضادة لمستقبلات عامل نمو البشرة، فإنه يثبط نمو الخلايا، ويحفز موت الخلايا المبرمج، ويقلل من إنتاج عامل نمو الأوعية الدموية، ويثبط دخول مستقبلات عامل نمو البشرة إلى الجسم. وكان هذا أول جسم مضاد وحيد النسيلة معتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية تم إنتاجه من فئران معدلة وراثيًا تعبر عن جينات الغلوبولين المناعي البشري

(EGFR) يرتبط أحد ذراعي الجسم المضاد بعامل نمو البشرة. IgG1 هو جسم مضاد بشري معدّل وراثيًا من نوع Amivantamab مما يؤدي إلى قمع إشارات الورم، MET لتثبيط ارتباط ريبطة (MET) ويرتبط الذراع الآخر بعامل انتقال الخلايا الظهارية المتوسطة ونموه. تمت الموافقة عليه لعلاج المرضى المصابين بسرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة المتقدم محليًا أو النقيلي مع طفرات إدراج EGFR إكسون 20 في

مثبطات نقطة التفتيش المناعية

لقد غيرت مثبطات نقاط التفتيش المناعية طريقة علاج العديد من أنواع السرطان. فقد تفوقت على الأدوية السامة للخلايا، وهي الآن تعتبر خيارات علاجية أولى للعديد من أنواع السرطان. فبمجرد تنشيط الخلايا التائية المضادة للأورام، تمنع مثبطات نقاط التفتيش المناعية هذه الخلايا التائية من أن يتم قمعها أو تعطيلها بواسطة الأورام أو الخلايا التنظيمية. وهذا يسمح لها بتدمير الأورام بشكل أكثر اكتمالًا، ولكنها قد تؤدي أيضًا إلى متلازمة إطلاق السيتوكين، والتي قد تهدد الحياة اعتمادًا على شدتها

من توصيل إشارة قمعية إلى الخلايا CD80/86 على الخلايا التائية، مما يمنع CTLA4 يرتبط كل من إيبيليموماب وتريميليموماب بـ التائية. وهذا له تأثير الحفاظ على تنشيط الخلايا التائية. تمت الموافقة على هذا العقار لعلاج المرضى البالغين والأطفال (<12 عامًا) المصابين بسرطان الجلد غير القابل للاستئصال أو النقيلي، وسرطان الجلد مع العقد الإقليمية في إطار الجراحة المساعدة، وسرطان الخلايا الكلوية بالاشتراك مع نيفولوماب، ومرضى سرطان القولون والمستقيم الذين تعاني أورامهم من عيوب في إصلاح الحمض النووي. تمت الموافقة على عقار تريميليموماب بالاشتراك مع دورفالوماب لعلاج المرضى المصابين بسرطان الخلايا الكبدية غير القابل للاستئصال

وهي تسمح للخلايا التائية PD1 إن نيفولوماب، وبمبروليزوماب، وسيمبليما، ودوستارليماب هي أجسام مضادة وحيدة النسيلة ل على الخلايا (PDL1) PDLigand 1 على الخلايا التائية مع PD1 المحتملة المضادة للأورام بالبقاء نشطة عن طريق منع تفاعل السرطانية. ويسمح منع هذا التفاعل للخلايا التائية بالبقاء نشطة. تمت الموافقة على نيفولوماب لعلاج ليفوما هودجكين، وسرطان الورم الميلانيني، وسرطان الخلايا الحرشفية المتكرر أو النقيلي في الرأس، (NSCLC) الخلايا الكلوية، وسرطان الرئة غير صغير الخلايا والرقبة، وسرطان الخلايا الظهارية النقيلي، وسرطان الخلايا الكبدية بعد التقدم على السورافينيب، وسرطان القولون والمستقيم النقيلي في المرضى الذين لديهم طفرات إصلاح الحمض النووي وتقدموا على عوامل مضادة للأورام الأخرى. على غرار نيفولوماب، تمت الموافقة على بيمبروليزوماب لعلاج سرطان الرأس والرقبة، وسرطان الرئة صغير الخلايا، وسرطان الغدد الليمفاوية هودجكين، والورم الميلانيني، وسرطان الخلايا ميركل، وسرطان الغدد الليمفاوية المنصفية الأولية الكبيرة، وسرطان الخلايا الظهارية البولية، وسرطان الخلايا الكلوية، وسرطانات المريء والمعدة وعنق الرحم، وسرطان الخلايا الكبدية، والمرضى الذين تعاني أورامهم من عيوب في إصلاح الحمض النووي. وفي الآونة الأخيرة، تمت الموافقة على سيمبليما للمرضى الذين يعانون من سرطان الخلايا القاعدية المتقدم محليًا والمنتشر. تمت الموافقة على دوستارليماب للأورام الصلبة المتكررة أو المتقدمة لدى المرضى البالغين الذين يعانون من نقص إصلاح عدم التطابق.

والذي تمت الموافقة عليه لعلاج المرضى (LAG3) هو عقار وحيد النسيلة موجه ضد جين تنشيط الخلايا الليمفاوية 3 Relatlimab. nivolumab. البالغين والأطفال (12 ≤ عامًا) المصابين بالورم الميلانيني النقيلي فقط بالاشتراك مع

PDL1 على الخلايا السرطانية، كما تتداخل مع إشارات بروتين PDL1 ترتبط الأدوية أتيزوليزوماب وأفيلوماب ودورفالوماب ببروتين علاج، IgG1 من النوع PDL1 الكابتة في الخلايا التائية. تمت الموافقة على أتيزوليزوماب، وهو جزيء وحيد النسيلة مضاد لبروتين سرطان الخلايا الظهارية، وسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، وسرطان الخلايا الصغيرة، وسرطان الثدي السلبي الثلاثي النقيلي. تمت الموافقة على دواء أفولوماب لعلاج المرضى البالغين والأطفال (12 ≤ عامًا) المصابين بسرطان الخلايا الظهارية ميركل وسرطان الخلايا الظهارية المتقدم محليًا أو النقيلي الذين تطور مرضهم على العلاج القائم على البلاتين. تمت الموافقة عليه أيضًا لعلاج الخط الأول بالاشتراك مع أكسيتينيب للمرضى المصابين بسرطان الخلايا الكلوية المتقدم. تمت الموافقة على دواء دورفالوماب (مضاد لبروتين علاج المرضى المصابين بسرطان الخلايا الظهارية المتقدم محليًا أو النقيلي الذين تطور مرضهم على العلاج القائم على PDL1) البلاتين. وقد تمت الموافقة عليه أيضًا للمرضى المصابين بسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة في المرحلة الثالثة غير القابل للاستئصال والذين لم يتطور مرضهم على العلاج القائم على البلاتين أو العلاج الإشعاعي

لعلاج المرضى المصابين بسرطان الثدي trastuzumab و pertuzumab و Margetuximab تمت الموافقة على مع ارتفاع خطر حدوثه بالاشتراك مع العلاج الكيميائي المضاد للأورام. هذه الأجسام المضادة هي خصوم ل HER2/neupositive مع أعضاء آخرين HER2/neu وتقمع نمو الورم عن طريق منع ثنائيات غير متجانسة لمستقبل عامل نمو البشرة البشري HER2/neu كما أنها PI3 kinase و MAP kinase وبالتالي تثبيط الإشارات داخل الخلايا بواسطة الربيطة من خلال مسارات HER، من عائلة تمت الموافقة على HER2/neupositive على الخلايا السرطانية (ADCC) تتوسط السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة في المرضى المصابين بسرطان الثدي HER2/neupositive للأورام paclitaxel لعلاج الخط الأول جنبًا إلى جنب مع trastuzumab

والمرضى المصابين بسرطان الغدة المعدية أو غدة الوصل المعدي المريئي النقيلي. كعامل وحيد، فإنه يحفز مغفرة في 15-20٪ من مرضى سرطان الثدي؛ عند استخدامه مع العلاج الكيميائي، فإنه يزيد من معدلات الاستجابة والمدة وكذلك البقاء على قيد الحياة، لمدة عام واحد. تتضمن تركيبة أخرى من عقار التراستوزوماب هياالورونيداز (هيرسيبتين هايلكتا)، والتي يمكن إعطاؤها تحت الجلد على عكس التراستوزوماب وحده (الذي يجب إعطاؤه عن طريق الوريد). يجب مراقبة المرضى بحثًا عن اعتلال عضلة القلب المحتمل أثناء تناول هذه الأدوية.

على الخلايا الليمفاوية البائية CD20 ترتبط بجزيء (بشري Fc) IgG1 ريتوكسيماب هو فئران هجينة أحادية النسيلة بشرية من النوع الطبيعية والخبيثة. كان أحد أول العقاقير وحيدة النسيلة المعتمدة لعلاج السرطان. تمت الموافقة عليه لعلاج المرضى المصابين كعامل منفرد أو بالاشتراك مع العلاج الكيميائي المناسب ولعلاج سرطان الدم الليمفاوي، CD20 بالليمفوما اللاهودجكينية الإيجابية لـ بالاشتراك مع العلاج الكيميائي. تمت الموافقة على ريتوكسيماب أيضًا لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي بالاشتراك مع (CLL) المزمّن المؤشرات الحديثة لاستخدام ريتوكسيماب هي لعلاج حبيبات ويجنر. TNF α الميثوتريكسات في المرضى الذين فشل علاجهم بمضاد والتهاب الأوعية الدموية المجهرية، والفقاع الشائع من المتوسط إلى الشديد. تتضمن آلية العمل تحللًا بوساطة المكمل، وسمية خلوية تعتمد على الأجسام المضادة، وتحفيز موت الخلايا المبرمج في خلايا الليمفوما الخبيثة وفي الخلايا البائية المشاركة في التسبب في التهاب المفاصل الروماتويدي والحبيبات والتهاب الأوعية الدموية. في الليمفوما، يبدو أن هذا الدواء يتآزر مع العلاج الكيميائي (على ؛ انظر الفصل 54). يرتبط عدد كبير من الآثار الجانبية بعلاج ريتوكسيماب اعتمادًا على مجموعة CHOP، سبيل المثال، فلودارابين المرضى.

على الخلايا CD20 مأهولة/بشرية موجهة ضد IgG أوبينوتوزوماب وأوفاتوزوماب عبارة عن أجسام مضادة وحيدة النسيلة من نوع الليمفاوية البائية. تمت الموافقة على أوبينوتوزوماب لعلاج المرضى الذين لم يخضعوا للعلاج من قبل والذين يعانون من سرطان الدم الليمفاوي المزمّن بالاشتراك مع الكلورامبوسيل. تمت الموافقة عليه أيضًا لعلاج المرضى الذين يعانون من سرطان الدم الليمفاوي المزمّن الذين (1) مقاومون لنظام علاجي يحتوي على ريتوكسيماب، أو (2) حققوا شفاء جزئيًا بالعلاج الكيميائي، أو (3) يعانون من مرض سرطان الدم الليمفاوي المزمّن في المرحلة الثانية أو الثالثة أو الرابعة التي لم يتم علاجها سابقًا. تمت الموافقة على أوفاتوزوماب للمرضى الذين يعانون من سرطان الدم الليمفاوي المزمّن والذين لم يستجيبوا للفلودارابين وأليمتوزوماب. مثل ريتوكسيماب وأوبينوتوزوماب، يرتبط أوفاتوزوماب بجميع الخلايا البائية بما في ذلك سرطان الدم الليمفاوي المزمّن. يُعتقد أنه يحلل خلايا سرطان الدم الليمفاوي المزمّن في وجود المكمل ويتوسط السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة. يبدو أن أوفاتوزوماب له فوائد في المرضى الذين يتناولون B كبيرة في التصلب المتعدد الانتكاسي. هناك خطر طفيف من إعادة تنشيط فيروس التهاب الكبد أوبينوتوزوماب وأوفاتوموماب.

على الخلايا الليمفاوية البائية. وهو مخصص لعلاج البالغين CD20 يستهدف IgG أوكريزوماب هو جزيء وحيد الخلية من نوع بالخلايا الليمفاوية البائية والخلايا CD20 المصابين بالتصلب المتعدد الانتكاسي أو الأولي المتقدم. يعمل أوكريزوماب عن طريق ربط ولأن هذا جزيء CD20+ الليمفاوية الأولية، ثم السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة والتحلل بوساطة المكمل للخلايا

وحيد الخلية يستنزف الخلايا البائية، فيجب مراقبة المرضى بحثًا عن زيادة خطر الإصابة بالعدوى بما في ذلك التهابات الجهاز التنفسي العلوي. يجب استخدام العلاج التعويضي بالغلوبيولين المناعي عندما يصاب المرضى بنقص غاما غلوبولين الدم

بشري. وهو سام للخلايا IgG1/2 Fc يحتوي على هجين معدّل وراثيًا من نوع CD19 هو عقار وحيد النسيلة مضاد لـ Tafasitamab وقد تمت الموافقة عليه لعلاج البالغين المصابين بسرطان ADCC بشكل مباشر كما أنه يتوسط في حدوث CD19 البائية الحاملة لـ الغدد الليمفاوية المنتشر الكبير المتكرر أو المقاوم للعلاج والذين لا يحق لهم زراعة الخلايا الجذعية الذاتية

معتمد للأطفال والبالغين الذين يعانون من سرطان الدم CD3 T (BiTE) بلبيناتوموماب هو عقار ثنائي التخصص موجه لخلايا المقاوم للعلاج أو المتكرر. كما أنه معتمد للبالغين والأطفال الذين يعانون من هدوء المرض، ولكن مع وجود (ALL) الليمفاوي الحاد بحيث CD19+ وخلايا سرطان الدم CD3+ T في تقريب خلايا BiTE مرض متبقي ضئيل بنسبة 01% أو أكثر. تتمثل استراتيجية علاج (CRS) تتمكن الخلايا التائية من قتل خلايا سرطان الدم الليمفاوي الحاد. يجب مراقبة المرضى بحثًا عن متلازمة إطلاق السيتوكين والسموم العصبية والالتهابات

إلى الأورام (ADC، مقترن الأدوية المضادة) الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المستخدمة لتوصيل النظائر والسموم

أدوتراستوزوماب إيماتانسين وفاماتراستوزوماب ديروكستيكان عبارة عن مركبات دوائية مضادة حيث يرتبط الجسم المضاد لـ تراستوزوماب (انظر أعلاه) كيميائيًا بالعامل السام للخلايا ميرتانسين، وهو مادة تعطل الأنابيب الدقيقة (إيماتانسين) أو HER2/neu مثبت توبوايزوميراز (ديروكستيكان). تمت الموافقة على أدوتراستوزوماب إيماتانسين للمرضى المصابين بسرطان الثدي الذين تلقوا سابقًا تراستوزوماب وتاكسان بشكل منفصل أو معًا، والذين تكرر مرضهم أو تقدم أثناء العلاج HER2/neu positive السابق. تشمل السمية تلك الخاصة بتراستوزوماب وحده بالإضافة إلى السمية الكبدية بسبب إيماتانسين. تمت الموافقة على فاماتراستوزوماب ديروكستيكان للمرضى المصابين بسرطان الثدي غير القابل للاستئصال أو النقيلي، أو سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، أو سرطان الغدة الدرقية في المعدة أو تقاطع المعدة والمريء الذين تلقوا علاجًا سابقًا قائمًا على تراستوزوماب

(99mTc) مُصنَّف بالتكنيشيوم 99 (CEA) من فئران من جسم مضاد لمستضد سرطاني جنيني Fab هو جزء من Arcitumomab يُستخدم لتصوير المرضى المصابين بسرطان القولون والمستقيم النقيلي (التصوير الومضاني) لتحديد مدى المرض. غالبًا ما يتم رفع من مناعة العامل بحيث يمكن إعطاؤه أكثر من Fab في المرضى المصابين بسرطان الجهاز الهضمي. يقلل استخدام جزء CEA مستوى أقوى HAMA مرة؛ من شأن الأجسام المضادة وحيدة النسيلة السليمة للفئران أن تثير

مقترن بمثبط للأنابيب الدقيقة. ويستهدف هذا الجزيء IgG1 إن عقار بيلانتاماب مافودوتين عبارة عن جزيء أحادي الخلية من النوع الموجود في خلايا المايلوما المتعددة. وعند إدخاله إلى الجسم، ينفصل مثبط الأنابيب (BCMA) مستضد نضوج الخلايا البائية الدقيقة عن المستضد أحادي الخلية ويحفز موت الخلايا المبرمج. كما قد يقتل عقار بيلانتاماب مافودوتين خلايا المايلوما المتعددة عن طريق تثبيط تخليق الخلايا. وقد تمت الموافقة عليه لعلاج المرضى الذين عولجوا سابقًا بجزيء أحادي الخلية مضاد لمستقبل

والذين لا يستجيبون للعلاج. وهناك تحذير مرفق بهذا الجزيء لأنه يسبب سمية للعين - وتحديدًا قد يتسبب في تلف ظهارة CD38 القرنية، مما يؤدي إلى تغيرات في الرؤية أو حتى فقدان الرؤية.

التي يتم التعبير TNF وهو مؤشر على سطح الخلية في عائلة مستقبلات، CD30 برينتوكسيماب فيدوتين هو مركب دوائي مضاد يرتبط بـ عنها في الأورام اللمفاوية التائية الكبيرة غير النمطية وعلى خلايا ريدستينبرج في لمفوما هودجكين؛ وقد يتم التعبير عنها أيضًا في هجين (في الفئران البشرية) مرتبط بـ IgG1 الكريات البيضاء النشطة الطبيعية. يتكون برينتوكسيماب فيدوتين من وهو عامل تعطل الأنابيب الدقيقة يحفز توقف دورة الخلية وموت الخلايا المبرمج. عندما، (MMAE) monomethylauristatin E وهو عامل تعطل الأنابيب، MMAE على سطح الخلية، يتم استيعاب المركب متبوعًا بانقسام بروتيني لـ CD30 بـ ADC يرتبط هذا تمت الموافقة على برينتوكسيماب لعلاج المرضى المصابين بمفوما هودجكين بعد فشل عملية زرع الخلايا الجذعية. IgG الدقيقة من الذاتية أو بعد فشل نظامين سابقين على الأقل من العلاج الكيميائي. تمت الموافقة عليه أيضًا للمرضى المصابين بسرطان الغدد الليمفاوية الخلية الكبيرة بعد فشل نظام علاج كيميائي متعدد العوامل على الأقل. يجب مراقبة المرضى الذين يتناولون برينتوكسيماب فيدوتين في المقام الأول بحثًا عن نقص العدلات واعتلال الأعصاب الحسية الطرفية.

(111In) كبروماب بينديتيد هو جسم مضاد وحيد النسيلة خاص بمستضد الغشاء الخاص بالبروستات. وهو مقترن بالإنديوم النظيري ويُستخدم في التصوير المناعي للمرضى الذين تم تأكيد إصابتهم بسرطان البروستات عن طريق الخزعة وبعد استئصال البروستات في المرضى الذين يعانون من ارتفاع مستوى الأجسام المضادة الخاصة بالبروستات لتحديد مدى المرض.

In. أو 111 (90Y) ومُصنَّف باستخدام الإيتريوم النظيري CD20 إن عقار إبريتوموماب تيوكسيتان هو جسم مضاد وحيد النسيلة مضاد لـ يوفر إشعاع النظير المقترن بالجسم المضاد النشاط المضاد للأورام الرئيسي لهذا الدواء. تمت الموافقة على استخدام عقار إبريتوموماب في المرضى الذين يعانون من لمفوما غير هودجكين منخفضة الدرجة أو الجريبية أو الخلايا البائية المتكررة أو المقاومة للعلاج، بما في ذلك المرضى الذين يعانون من مرض الجربي المقاوم للعلاج بعقار ريتوكسيماب. يتم استخدامه بالاشتراك مع عقار ريتوكسيماب في نظام علاجي من خطوتين.

وهو مخصص للاستخدام لدى البالغين المصابين. CD22 إن عقار إينوتوزوماب أوزوغاميسين عبارة عن مركب دوائي مضاد موجه ضد على الخلايا CD22 بسرطان الدم الليمفاوي الحاد الخلو البائي المتكرر أو المقاوم للعلاج. عندما يرتبط المركب الدوائي المضاد بـ MAB البائية المصابة بسرطان الدم (وغير الخبيثة)، يتم استيعابه في حويصلة حمضية حيث يتم فصل ناسيتيل جاما كاليشيميسين من وبعد ذلك يتسبب الكاليشيميسين في حدوث كسر مزدوج في الحمض النووي مما يؤدي إلى موت الخلايا -

مقترن بعامل ألكلة. وقد تمت الموافقة CD19 من النوع IgG1 لوناكستوكسيماب تيسيرين هو عقار مضاد للخلايا الجذعية من النوع يتم استيعاب، CD19 عليه لعلاج المرضى الذين يعانون من أورام الخلايا الجذعية الكبيرة المنتشرة أو المقاومة للعلاج. عند الارتباط بـ العقار المضاد للخلايا الجذعية ويتم فصل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة والعامل الألكلة عن طريق التحلل البروتيني، يليه العامل الألكلة مما يتسبب في حدوث روابط متقاطعة بين سلاسل الحمض النووي مما يؤدي إلى موت الخلايا

؛ وهو مخصص لعلاج المرضى البالغين المصابين بسرطان الدم الخلوي CD22 يعد موكسيكوماب باسودوتوكس عقارًا آخر مضادًا ل
المشعر المتكرر أو المقاوم للعلاج والذين تلقوا علاجين سابقين يشملان نظير نوكليوسيد البيورين. عندما يتم إطلاق باسودوتوكس من
نظير نوكليوسيد البيورين، فإنه يحفز عامل الاستطالة 2 في الخلية، مما يثبط تخليق البروتين ويسبب موت الخلايا المبرمج

يستهدف الخلايا البائية المنقسمة بنشاط. وقد تمت الموافقة IgG بولاتوزوماب فيدوتين هو مستحضر مضاد للخلايا البائية من النوع
المتكرر أو المقاوم (DLBCL) على استخدامه في المرضى البالغين المصابين بسرطان الغدد الليمفاوية المنتشرة الكبيرة في الخلايا البائية
للعلاج بالاشتراك مع البنداموستين ومنتج ريتوكسيماب. وبمجرد امتصاصه من قبل الخلايا البائية، فإنه يقتل الخلية بنفس الطريقة
التي يقتل بها برينتوكسيماب فيدوتين (عامل تفكيك الأنابيب الدقيقة)

وقد تمت الموافقة nectin 4 بشري يستهدف بروتين التصاق سطح الخلية IgG1 ADC هو عبارة عن Enfortumab vedotin إن
عليه للمرضى الذين يعانون من سرطان الخلايا الحرشفية المتقدم محليًا أو النقلي والذين تلقوا سابقًا علاجًا كيميائيًا يحتوي على
والبلاتين أو غير المؤهلين للعلاجات القائمة على السيسبلاتين antiPD1 و antiPDL1

وهو يقترن بمثبط (Trop2) مبشر يرتبط بمستضد سطح خلية الأرومة الغازية IgG1 ADC هو Sacituzumab govitecan عند الاستيعاب الخلوي. تمت الموافقة عليه للمرضى الذين يعانون من سرطان الثدي الثلاثي السلبي MAB توبوايزوميراز يتم فصله من
المتقدم أو الموضوعي المتقدم والذين تلقوا علاجين أو أكثر من العلاجات الجهازية السابقة. تمت الموافقة عليه أيضًا للمرضى الذين
MAB يعانون من سرطان الظهارة البولية المتقدم أو الموضوعي المنتشر والذين تلقوا سابقًا علاجًا يعتمد على البلاتين أو علاج
antiPD1.

تمت الموافقة عليه لعلاج المرضى المصابين (TF) هو عقار مضاد لسرطان موجه ضد عامل الأنسجة Tisotumab vedotin بسرطان عنق الرحم المتكرر أو النقلي مع تطور المرض أثناء العلاج الكيميائي أو بعده. تتضمن التحذيرات المرفقةسمية العين

استخدام البروتينات وحيدة النسيلة والبروتينات الاندماجية كعوامل تعديل المناعة ومضادة للالتهابات

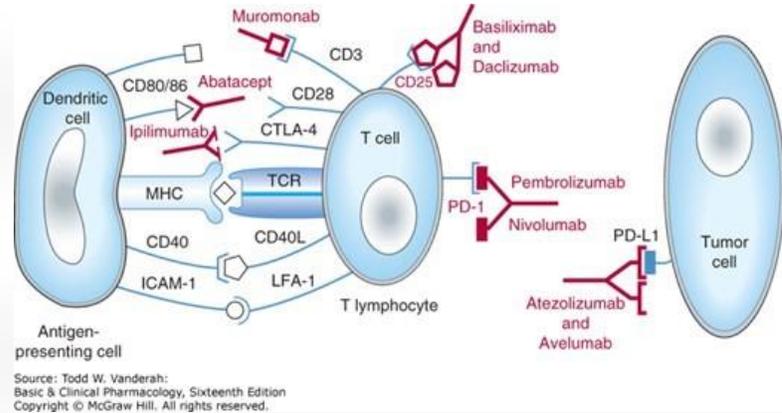
أداليموماب، وسيرتوليزوماب بيجول، وإيتانيرسبت، وجوليموماب، وإنفليكسيماب هي أجسام مضادة ترتبط بالنشاط البيولوجي ل
وهو سيتوكين مسبب للالتهابات مهم في التهاب المفاصل الروماتويدي لدى البالغين والأطفال والأمراض الالتهابية المماثلة، TNF α ،
مثل الصدفية اللويحية، والتهاب المفاصل الصدفي، والتهاب الفقار اللاصق، ومرض كرون، والتهاب القولون التقرحي. يجب مراقبة
بحثًا عن عدوى سابقة، بالإضافة إلى إعادة تنشيط السل، وحمى الوادي، والورم TNF α المرضى الذين يتناولون أدوية مضادة ل
TNF α الليمفاوي. يجب ألا يتلقى المرضى لقاحات حية أثناء تناول أدوية مضادة ل

عبارة عن بروتينات اندماجية معاد تركيبها تتكون من المجال خارج الخلوي لمستضد الخلايا الليمفاوية Abatacept و belatacept
في Abatacept البشري (الشكل 55-7). تمت الموافقة على استخدام IgG1 من Fc المندمج مع المجالات (CTLA4) التائية السامة 4
Belatacept التهاب المفاصل الروماتويدي وأشكال أخرى من التهاب المفاصل ويتم مناقشته في الفصل 36. تمت الموافقة على

CD80، للمساعدة في منع الرفض في عمليات زرع الكلى. يمنع كلا البروتينين الاندماجين تنشيط الخلايا التائية عن طريق الارتباط بـ في الخلايا التائية CD28 مما يمنع إشارة تنشيط

الشكل 7-55

CTLA4IgFc (CTLA4Ig، أفعال بعض الأجسام المضادة وحيدة النسيلة (موضحة باللون الأحمر). يرتبط بروتين الاندماج وظيفة الخلايا التائية عن طريق Muromonab على الخلايا التغصنية ويمنع تحفيز الخلايا التائية. يمنع CD80/86 بـ (abatacept) على (CD25) IL2 من الارتباط بمستقبل IL2 Basiliximab يمنع ADCC. قد يسهل أيضًا إزالة الخلايا التائية عبر CD3 الارتباط بـ مهم أيضًا لبقاء الخلايا التنظيمية التائية. يمكن الحفاظ على تنشيط الخلايا التائية أو CD25 الخلايا التائية، مما يمنع التنشيط؛ إشارات ipilimumab ؛ يثبط CTLA4 (ipilimumab) باستخدام جسم مضاد لـ CD80/86 مع CTLA4 استعادته إذا تم حظر تفاعل atezolizumab وavelumab بينما يرتبط PD1 بـ nivolumab و pembrolizumab ويثبط التنشيط. يرتبط CTLA4 على تثبيط توصيل الإشارة السلبية AntiPD1 و antiPDL1 تعمل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة. PDL1 بـ durvalumab و PD1 بواسطة مما يؤدي أيضًا إلى إطالة تنشيط الخلايا التائية، PD1 بواسطة



من الارتباط بمستقبله، مما يوقف سلسلة IL1 الطبيعي الذي يمنع IL1 هو شكل معاد التركيب من مضاد مستقبلات Anakinra في مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي البالغين Anakinra السيتوكينات التي كانت لتنتقل لولا ذلك. تمت الموافقة على استخدام الذين فشل علاجهم بواحد أو أكثر من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض. كما يُستخدَم أيضًا للمرضى الذين يعانون من هو بروتين اندماجي ثنائي يتكون من مجالات ربط الربيطة للأجزاء خارج Rilonacept (CAPS). متلازمة الدورية المرتبطة بالكربوويرين من Fc المندمج مع جزء (IL1RACP) وبروتين ملحق مستقبل الإنترلوكين 1 (IL1RI) الخلية من مكون مستقبل الإنترلوكين 1 البشري ومتلازمة (FCAS) البشري. يُستخدَم لعلاج متلازمة الدورية المرتبطة بالكربوويرين ومتلازمة التهاب الذاتي العائلي البارد IgG1 (NLRP3) عند الأطفال الذين تزيد أعمارهم عن 12 عامًا وبالبالغين. تنتج هذه الأمراض عن طفرات في الجين MuckleWells (MWS) مما يسبب التهابًا، IL1 β في إفراز مفرط لـ NLRP3 الذي يشفر بروتين كربوويرين، وهو مكون مهم في الإنفلماسوم. تتسبب طفرات منعائيًا ذاتيًا يؤدي إلى الحمى والطفح الجلدي الشبيه بالشرى وآلام المفاصل وآلام العضلات والتعب والتهاب الملتحمة

من الارتباط بمستقبله. تمت الموافقة عليه للبالغين والأطفال الذين تبلغ أعمارهم 4 IL1 β بشري يمنع IgG Mab كاناكنوماب هو تمت الموافقة عليه أيضًا لعلاج التهاب المفاصل الشبائي مجهول السبب الجهازى عند الأطفال. CAPS سنوات فأكثر المصابين بـ / (HIDS) D ومتلازمة فرط الغلوبولين المناعي (TRAPS) TNF الذين تبلغ أعمارهم 2 سنة أو أكثر ومتلازمة دورية مرتبطة بمستقبلات عند المرضى البالغين والأطفال (FMF) وحى البحر الأبيض المتوسط العائلية (MKD) نقص ميفالونات كيناز

يشتركان في نفس IL13 و IL4 ونظرًا لأن كلاً من IL4 و IL13 و IL4 مستقبلياً سلسلة ألفا يرتبط بسلسلة ألفا لمستقبلات بمستقبلاتها على مجموعة متنوعة من الخلايا بما في ذلك IL13 و IL4 مستقبل سلسلة ألفا، فإن دوبيلوماب يثبط ارتباط كل من الخلايا البدنية والخلايا الحمضية والبلعميات والخلايا الظهارية والخلايا الكأسية. دوبيلوماب مخصص لعلاج التهاب الجلد التأتبي المتوسط إلى الشديد لدى المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 12 عامًا وكعلاج صيانة إضافي للمرضى الذين يعانون من الربو الحمضي المتوسط إلى الشديد أو التهاب الجيوب الأنفية المزمن غير الخاضع للسيطرة الكافية مع السلالات الأنفية

وتحيد نشاطها البيولوجي، وبالتالي تمنع إنتاج الخلايا IL5: breslizumab و mepolizumab و Benralizumab ترتبط الأدوية الحمضية وبقائها. وقد تمت الموافقة على هذه الأدوية لعلاج المرضى الذين يعانون من الربو الحمضي الشديد. كما يُستطب استخدام لعلاج المرضى الذين يعانون من الحبيبات الحمضية المصحوبة بالتهاب الأوعية الدموية Mepolizumab

تمت الموافقة عليه كعلاج صيانة إضافي للربو (TSLP) بشري يرتبط بليمفوبوتين السدى الزعتري IgG2 MAB هو Tezepelumab TSLP يمنع Tezepelumab الشديد لدى البالغين والأطفال (≤ 12 عامًا). على الرغم من أن آلية العمل لم يتم توضيحها تمامًا، فإن من الارتباط بمستقبلاته على الخلايا الظهارية ويحد من إنتاج السيتوكينات الالتهابية السابقة

علاج المرضى brodalumab و secukinumab و Ixekizumab تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على أدوية الذين يعانون من الصدفية اللويحية المتوسطة إلى الشديدة يحتوي عقار سيكيوكينوماب على مؤشرات إضافية للمرضى المصابين بالتهاب المفاصل الصدفي والتهاب الفقار اللاصق. يرتبط عقارا من خلال IL17 ويمنعان من الارتباط بمستقبله، بينما يمنع عقار برودالوماب IL17 إكسيكيزوماب وسيكيوكينوماب بسيتوكين نفسه IL17 الارتباط بمستقبل

علاج البالغين المصابين بالصدفية اللويحية المتوسطة إلى tildrakizumab و guselkumab و ixekizumab وتمنعه من الارتباط بمستقبل IL23 الشديدة. تستهدف هذه الأجسام المضادة وحيدة النسيلة يتم الحقن تحت الجلد ويمكن للمرضى إعطاء الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ذاتيًا بعد التدريب. يجب تقييم secukinumab و بحثًا عن عدوى السل النشطة أو السابقة قبل IL23 و IL17 المرضى الذين يتلقون أجسامًا وحيدة النسيلة تعمل على تحييد أنشطة العلاج. يجب تجنب اللقاحات الحية أثناء العلاج

وقد تمت IL13 مما يمنعه من الارتباط بمجمع مستقبلات IL13، يرتبط بـ IgG4 ترالوكينوماب هو جزيء وحيد النسيلة من نوع الموافقة عليه لعلاج التهاب الجلد التأتبي المتوسط إلى الشديد لدى البالغين الذين لم تتم السيطرة على مرضهم باستخدام

الستيرويدات القشرية الموضعية. يعمل علاج المرضى باستخدام ترالوكينوماب على تثبيط إنتاج السيتوكينات والكيموكينات المؤيدة للالتهابات في الآفات الجلدية.

الخلوية ويمنعها من الارتباط بها. وقد تمت الموافقة عليه لعلاج IL6 سيلتوكسيماب هو عقار وحيد النسيلة هجين يرتبط بمستقبلات المرضى المصابين بمرض كاسلمان متعدد المراكز والذين لا يحملون فيروس نقص المناعة البشرية ولا يحملون فيروس الهربس البشري من النوع 8.

القابلة للذوبان والمرتبطة بالغشاء. وهو يثبط IL6 يرتبط بمستقبلات IgG1 يُعد عقار توسيليزوماب عقارًا بشريًا مُعاد التركيب من نوع يجب مراقبة TNF α Mabs إلى الخلايا الليمفاوية، مما يثبط العمليات الالتهابية. وعلى غرار مضادات IL6 الإشارات التي يرسلها المرضى الذين يتلقون عقار توسيليزوماب عن كثب بحثًا عن الأمراض المعدية مثل السل وغيره من الالتهابات البكتيرية والفطرية والفيروسية الغازية. كما يُستخدم عقار توسيليزوماب بشكل شائع لعلاج متلازمة إطلاق السيتوكين الناتجة عن علاج نقطة التفتيش (انظر أدناه). ومن المثير للاهتمام أن عقار توسيليزوماب متاح في كل من التركيبات CAR المناعية أو العلاج المناعي للخلايا التائية القابلة للحقن والغموية للأدوية البيولوجية.

وقد تمت الموافقة عليه IL6. بشرية ترتبط أيضًا بشكل مضاد لمستقبل IgG1 ساريلوماب هو أجسام مضادة وحيدة النسيلة من النوع لعلاج المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي النشط بدرجة متوسطة إلى شديدة والذين لم يستجيبوا للأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض. ويجب استخدامه بحذر في المرضى الذين يعانون من أمراض معدية معينة، على غرار توسيليزوماب.

وقد تمت الموافقة عليه لعلاج IL6 أحادي التكافؤ يرتبط أيضًا بشكل مضاد لمستقبل IgG2 هو عقار آخر من فئة Satralizumab aquaphorin4 اضطراب طيف التهاب العصب البصري لدى البالغين الذين لديهم أجسام مضادة لـ

على الخلايا البائية، ولكنه معتمد أيضًا لعلاج اضطراب طيف التهاب CD19 مبشر موجه ضد IgG1 Mab هو Inebilizumab إن له تأثير تحللي Mab آلية العمل غير معروفة، لكن هذا aquaphorin4 العصب البصري لدى البالغين الذين لديهم أجسام مضادة لـ. وعدوى السل النشطة أو الكامنة قبل العلاج B تجاه الخلايا البائية. يجب فحص المرضى بحثًا عن عدوى التهاب الكبد

مما يمنع الأحداث المؤيدة للالتهابات والتليف. تمت، IL36 مبشر يرتبط بشكل مضاد لمستقبل IgG1Mab هو Spesolimab الموافقة عليه لعلاج نوبات الصدفية البثري المعمة لدى البالغين

من الارتباط. وقد IFN α مما يمنع IFN α بشرية ترتبط بمستقبلات IgG1 أنيفرلوماب هو أجسام مضادة وحيدة النسيلة من النوع تمت الموافقة عليه لعلاج المرضى الذين يعانون من الذئبة الحمامية الجهازية المتوسطة إلى الشديدة والذين يتلقون أيضًا علاجًا على المستوى الخلوي IFN α من الارتباط بمستقبلاته، يتم حظر الإشارات الالتهابية التي يسببها IFN α قياسيًا. ولأنه يمنع

ويحده. تمت الموافقة على استخدامه في مرضى الأطفال (بما في ذلك الرضع) IFN γ بشري يرتبط بـ IgG1 MAB هو Emapalumab هو مرض وراثي نادر حيث يوجد عدد كبير جدًا من الخلايا الليمفاوية النشطة (HLH). HLH) والبالغين المصابين بداء البلمعة اللمفاوية يحفز إطلاق العديد من السيتوكينات والكيموكينات الأخرى، فإن تحييد نشاط IFN γ وتفزز السيتوكينات بشكل غير طبيعي. نظرًا لأن يوفّر بعض الفوائد العلاجية IFN γ

على الخلايا الليمفاوية النشطة. وهو IL2 α سلسلة مستقبلات، CD25 هجين بين الفأر والإنسان يرتبط بـ IgG1 باسيليكسيماب هو من الارتباط بالخلايا الليمفاوية النشطة، وبالتالي فهو مثبط للمناعة. وهو مخصص للوقاية IL2 ويمنع، IL2 يعمل كمضاد لمستقبلات من رفض الأعضاء الحاد لدى مرضى زراعة الكلى ويمكن استخدامه كجزء من نظام مثبط للمناعة يشمل أيضًا الجلوكوكورتيكويدات والسيكلوسبورين.

عقارًا وحيد النسيلة يثبط عامل تنشيط الخلايا البائية، المعروف أيضًا باسم محفز الخلايا الليمفاوية البائية، مما Belimumab يُعد يمنع تحفيز الخلايا البائية. تمت الموافقة عليه للمرضى الذين تزيد أعمارهم عن 5 سنوات والذين يعانون من الذئبة الحمامية الجهازية النشطة الإيجابية للأجسام المضادة الذاتية والذين يتلقون أيضًا علاجًا قياسيًّا

تمت الموافقة عليه (CCR4) من النوع 4 (CC) أحادي النمط البشري يرتبط بمستقبل الكيموكين IgG هو Mogamulizumab علاج المرضى البالغين المصابين بفطريات الفطريات المتكررة أو المقاومة للعلاج أو متلازمة سيزاري. يتوسط هذا المضاد الحيوي CCR4 على الخلايا التائية التي تعبر عن ADCC نشاط

تمت الموافقة عليه لعلاج الربو التحسسي لدى المرضى، IgE أو ماليزوماب هو جسم مضاد أحادي النسيلة معاد التركيب من نوع البالغين والمراهقين الذين يعانون من أعراض مقاومة للكورتيكوستيرويدات المستنشقة (انظر الفصل 20). كما تمت الموافقة على عالي الألفة على الخلايا القاعدية Fc ϵ بمستقبل IgE الجسم المضاد أحادي النسيلة لعلاج الشرى المزمن. يمنع الجسم المضاد ارتباط IgE لوسطاء الحساسية من النوع الأول مثل الهيستامين والليكوترينات. قد تظل مستويات IgE والخلايا البدينة، مما يثبط إطلاق الكلية في المصل مرتفعة لدى المرضى لمدة تصل إلى عام واحد بعد تناول أو ماليزوماب

وتمت الموافقة عليها IL23 بشرية ترتبط بـ IgG1 عبارة عن أجسام مضادة وحيدة النسيلة من نوع Guselkumab وustekinumab مما، IL23 من p19 بالوحدة الفرعية Guselkumab للمرضى الذين يعانون من الصدفية اللويحية المتوسطة إلى الشديدة. يرتبط p40 بالوحدة الفرعية Ustekinumab يرتبط. IL22 و IL17 يمنعها من الارتباط بمستقبلاتها ويقلل مستويات السيتوكينات الالتهابية من الارتباط بمستقبلاتها، وبالتالي يثبط الإشارات التي تنتقل بواسطة المستقبلات IL23 و IL12 يمنع. IL23 و IL12 من السيتوكينات للمرضى البالغين والأطفال (≤ 12 عامًا) المصابين بالصدفية اللويحية المتوسطة إلى Ustekinumab في الخلايا الليمفاوية. يُستطب الشديدة، والمرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الصدفي النشط إما بمفرده أو مع الميثوتريكسات، والمرضى الذين يعانون من antiTNF α في علاجهم. إن ميزة عقار أوستيكنوماب مقارنة بأدوية antiTNF α مرض كرون المتوسط إلى الشديد والذين فشلت أدوية المستخدمة في علاج الصدفية هي التحسن السريع والطويل الأمد في الأعراض إلى جانب الجرعات غير المتكررة للغاية

المعبر عنها على أسطح $\alpha 4\beta 7$ و $\alpha 4\beta 1$ من $\alpha 4$ مبشر يرتبط بالوحدة الفرعية IgG4 ناتاليزوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة من نوع بمستقبلاتها ذات الصلة. وهو مخصص $\alpha 4$ جميع الكريات البيضاء باستثناء العدلات. وهو يثبط التصاق الكريات البيضاء بواسطة للمرضى المصابين بالتصلب المتعدد ومرض كرون الذين لم يتحملوا العلاجات التقليدية أو استجابوا لها بشكل غير كافٍ. لا ينبغي المذكورة أعلاه. يزيد ناتاليزوماب من خطر الإصابة باعتلال α استخدام ناتاليزوماب مع أي من الأدوية المضادة لعامل نخر الورم الدماغ الأبيض المتعدد البؤر التدريجي.

في الجهاز الهضمي. لا يبدو أنه يسبب تثبيط $\alpha 4\beta 7$ integrin هو جسم مضاد وحيد النسيلة يستهدف بروتين Vedolizumab $\alpha 4\beta 7$ لأنه لا يرتبط بأغلب بروتين natalizumab مثل $\alpha 4\beta 7$ integrin المناعة الجهازية للأجسام المضادة الأخرى المرتبطة ببروتين على الخلايا الليمفاوية. وقد تم التوصية بالموافقة عليه لعلاج البالغين المصابين بمرض كرون والتهاب القولون التقرحي integrin

مايز أخرى

وهو (؛ انظر الفصل FGF2342) بوروسوماب هو جزيء وحيد النسيلة بشري يعمل على تحييد نشاط عامل نمو الخلايا الليفية 23 يحدث نقص فوسفات الدم المرتبط بالجين X (XLH) معتمد لعلاج الأطفال والبالغين المصابين بنقص فوسفات الدم المرتبط بالجين والذي يعمل على تثبيط إعادة امتصاص الفوسفات الكلوي الأنبوبي وإنتاج فيتامين د 1,25 ثنائي، FGF23 نتيجة لإنتاج فائض من X الهيدروكسي بواسطة الكلى. يؤدي العلاج بالبوروسوماب إلى استعادة إعادة امتصاص الفوسفات الكلوي وزيادة مستويات فيتامين د ثنائي الهيدروكسي 1,25.

ويمنع التفاعل بين (vWF) كابلاسيوماب عبارة عن جزء من جسم مضاد أحادي المجال مصمم هندسيًا يستهدف عامل فون ويلبراند والصفائح الدموية. تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية للبالغين المصابين بالبرفيرية الخثرانية المكتسبة vWF بالاشتراك مع تبادل البلازما والعلاج المثبط للمناعة (aTTP)

على البطانة النشطة والصفائح الدموية. يمنع التفاعلات بين الخلايا Pselectin مبشر موجه ضد IgG Mab هو Crizanlizumab البطانية والصفائح الدموية وخلايا الدم الحمراء والكريات البيضاء. تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء لتقليل حدوث مرض الانسداد الوعائي لدى المرضى البالغين والأطفال (<16 عامًا) المصابين بمرض فقر الدم المنجلي

هي عقاقير وحيدة النسيلة مبرمجة وراثيا galcanezumab و fremanezumab و erenumab و Eptinezumab إن الأدوية بمستقبل الببتيد المرتبط Erenumab تستخدم لعلاج المرضى الذين يعانون من الصداع النصفي المتكرر (انظر الفصل 16). يرتبط مما يمنع، (CGRP) بربيطة الببتيد galcanezumab و fremanezumab ويمنع تنشيطه. يرتبط (CGRP) بجين الكالسيونين ارتباطه بالمستقبل. يتم إعطاء هذه العقاقير وحيدة النسيلة ذاتيا تحت الجلد لمنع الصداع النصفي

إيداروسيزوماب هو جزء من بروتين فاب يستهدف مثبط الثرومبين دابيغاتران، وهو جزيء صغير. ويستخدم في المرضى الذين يتناولون دابيغاتران والذين هم معرضون لخطر النزيف بسبب النشاط المضاد للتخثر المفرط للدابيغاتران

ويستخدم في المرضى المصابين بعدوى فيروس نقص المناعة البشرية. CD4 وحيد الخلية مبرمج بشريًا يستهدف IgG4 إيبالزوماب هو المقاومة للأدوية المتعددة بالاشتراك مع أدوية أخرى مضادة للفيروسات القهقرية (انظر الفصل 49). وهو يمنع دخول فيروس نقص دون التسبب في تثبيط المناعة أو التدخل في الوظيفة الطبيعية للخلايا التائية المساعدة CD4 T المناعة البشرية إلى خلايا

أول عقار أحادي التكافؤ معتمد للاستخدام البشري من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية. وهو عقار أحادي CD3 كان موروموناب على CD3 التكافؤ معتمد لعلاج رفض الطعم الكلوي الحاد أو القلبي المقاوم للستيرويد أو الكبدي المقاوم للستيرويد. يعمل موروموناب تثبيط وظيفة الخلايا التائية. ولأن العقار أحادي التكافؤ من أصل فئران، فإن المرضى عادة ما يتلقون العلاج المسبق بمضادات المناعة CD3 قبل العلاج بموروموناب.

على الصفائح integrin GPIIb/IIIa من جسم مضاد وحيد النسيلة بشري فأري يرتبط بمستقبل Fab هو جزء من Abciximab الدموية النشطة ويمنع الفيبرينوجين وعامل فون ويلبراند وجزيئات الالتصاق الأخرى من الارتباط بالصفائح الدموية النشطة، وبالتالي منع تراكمها. يُشار إليه كمساعد للتدخل التاجي عن طريق الجلد بالاشتراك مع الأسبرين والهيبارين للوقاية من مضاعفات نقص تروية القلب. راجع الفصل 34 لمزيد من التفاصيل.

إن أليروكوماب وإيفولوكوماب وإيفيناكوماب هي عقاقير وحيدة النسيلة مضادة للكوليسترول (انظر الفصل 35). تعمل أليروكوماب وإيفولوكوماب على خفض مستويات الكوليسترول السيئ عن طريق منع بروتين كوفيرتاز سوبتيليزين/كيكسين من النوع 9 والتسبب في تدهور مستقبلات الكوليسترول السيئ. وبالتالي، فإن (LDRL) من الارتباط بمستقبلات الكوليسترول السيئ (PCSK9) هذه العقاقير وحيدة النسيلة لها تأثير زيادة مستويات الكوليسترول السيئ على الخلايا الكبدية، مما يخفض مستويات الكوليسترول السيئ في الدورة الدموية. إن إيفيناكوماب هو مثبط أنجيوبويتين 3، ولكنه أيضًا له تأثير خفض الكوليسترول السيئ عن طريق تعزيز معالجة الكوليسترول السيئ وتطهيره قبل تكوين الكوليسترول السيئ. تمت الموافقة على هذه العقاقير وحيدة النسيلة البشرية كعلاج مكمل للنظام الغذائي وعلاج الستاتينات الذي يتحملة الجسم إلى أقصى حد لدى البالغين المصابين بفرط كوليسترول الدم العائلي. المتماثل أو غير المتماثل أو أمراض القلب والأوعية الدموية التصلبية الذين يحتاجون إلى خفض إضافي لمستويات الكوليسترول السيئ

مستقبل منشط لربيطة العامل النووي كابا بي؛) RANKL خاص بـ IgG2 دينوسوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة بشري من النوع. فإنه يثبط نضوج الخلايا الناقضة للعظم، وهي الخلايا المسؤولة عن ارتشاف العظم، RANKL انظر الفصل 42). من خلال الارتباط بـ دينوسوماب مخصص لعلاج النساء بعد انقطاع الطمث المصابات بهشاشة العظام المعرضات لخطر كبير للإصابة بالكسور. كما أنه مخصص للرجال والنساء المعرضين لخطر كبير للإصابة بكسور العظام نتيجة لهشاشة العظام الناجمة عن الجلوكوكورتيكويد، وعلاج الحرمان من الأندروجين (الرجال)، وعلاج مثبطات الأروماتاز لسرطان الثدي. قبل البدء في تناول دينوسوماب، يجب تقييم المرضى للتأكد من عدم إصابتهم بنقص الكالسيوم في الدم. أثناء العلاج، يجب أن يتلقى المرضى مكملات الكالسيوم وفيتامين د

مما، C5 مبرمجة وراثيًا ترتبط بمكون المكمل IgG إن عقار إيكوليزوماب ورافوليزوماب عبارة عن أجسام مضادة وحيدة النسيلة من نوع وبالتالي تثبيط النشاط الانحلالي النهائي للمكمل. تمت الموافقة على عقار إيكوليزوماب لعلاج المرضى، C5a و C5b يمنع انقسامه إلى فهو يقلل بشكل (aHUS) ومتلازمة انحلال الدم اليوريمية غير النمطية (PNH) الذين يعانون من بيلة الهيموغلوبين الليلي الانتياي

كبير من الحاجة إلى نقل خلايا الدم الحمراء. كما يمنع أعراض بيلة الهيموغلوبين الليلي الانتياي من فقر الدم والتعب والجلطات، والهيموغلوبين في الدم عن طريق تثبيط انحلال الدم داخل الأوعية الدموية. وبالمثل في متلازمة انحلال الدم اليوريمية غير النمطية يمنع عقار إيكوليزوماب اعتلال الأوعية الدموية الدقيقة الخثاري بوساطة المكمل. يجب تحصين المرضى أو تعزيز جرعاتهم من هو عامل مناعي فطري رئيسي لتحديد C5 لقاحات المكورات السحائية قبل تلقي هذه الأجسام المضادة وحيدة النسيلة لأن المكمل بكتيريا المكورات السحائية. عقار رافوليزوماب مشابه مع مدة عمل أطول

يرتبط لاناديلوماب بكاليكيرين البلازما ويمنع نشاطه البروتيني. تمت الموافقة على هذا العقار أحادي التكافؤ للوقاية من الوذمة الوعائية لدى المرضى الذين تبلغ أعمارهم 12 عامًا أو أكثر. في المرضى الذين يعانون من الوذمة الوعائية الوراثية، تكون (HAE) الوراثة (انظر الفصل 17). يشق الكاليكيرين في البلازما كينينوجين عالي C1 مستويات الكاليكيرين في البلازما غير منظمة بسبب غياب مثبط الوزن الجزيئي، مما يؤدي إلى زيادة مستويات البراديكينين مما يؤدي إلى التورم والألم الملحوظ لدى المرضى الذين يعانون من الوذمة الوعائية الوراثية. بعد التدريب، يمكن للمرضى إعطاء هذا الدواء تحت الجلد

C4 مما يمنعه من انقسام C1s أحادي التكافؤ مبرمج يثبط الشلال المكمل الكلاسيكي عن طريق الارتباط ب IgG4 هو Sutimlimab وبالتالي تحلل خلايا الدم الحمراء لدى المرضى المصابين بمرض التراص البارد. تمت الموافقة عليه لتقليل انحلال خلايا الدم الحمراء بوساطة المتمم لدى المرضى الأطفال والبالغين المصابين بمرض التراص البارد

بشري يرتبط بروتين بيتا أميلويد وتمت الموافقة عليه لعلاج المرضى المصابين بمرض الزهايمر. ويعتقد أنه IgG1 أدوكانوماب هو يقلل من عدد لويحات بيتا أميلويد في أدمغة المرضى المصابين بمرض الزهايمر. هذا العقار ليس خاليًا من الجدل لأن بعض الآثار الجانبية تشبه مرض الزهايمر

مما يمنع (RSV) مبشر يرتبط بالبروتين المندمج للفيروس المخلوي التنفسي IgG1 هو جسم مضاد وحيد النسيلة Palivizumab الإصابة بأمراض الجهاز التنفسي السفلي الخطيرة. يتم استخدامه في الأطفال حديثي الولادة المعرضين لخطر الإصابة بهذه العدوى الفيروسية ويقلل من تكرار الإصابة والاستشفاء بنحو 50% (انظر الفصل 49)

فيمنع الفيروس من (GP1,2) يرتبط بجليكوبروتين سطح فيروس إيبولا زائير IgG1 أنسوفيماب هو جزيء أحادي التكافؤ من النوع الارتباط بمستقبله الخلوي. يشكل أتولتيفيماب ومافتيفيماب وأوديسيفيماب مزيجًا من الأجسام المضادة أحادية التكافؤ يعمل أيضًا على تحييد عدوى إيبولا زائير. وقد تمت الموافقة على استخدامه للمرضى البالغين والأطفال المصابين بإيبولا زائير. يجب ألا يتلقى المرضى الذين عولجوا بعقار أنسوفيماب أو مزيج الأجسام المضادة أحادية التكافؤ لقاح الإيبولا لعدة أشهر لتجنب تقليل فعالية اللقاح

تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على عقاري أوبيلتوكسازيماب وراكسيباكوماب لعلاج المرضى بعد التعرض، لاستنشاق جراثيم الجمرة الخبيثة. يعمل العقاران على منع ارتباط "المستضد الوقائي" لجراثيم الجمرة الخبيثة بمستقبلاتها الخلوية مما يمنع دخول العوامل القاتلة والوذمة للجمرة الخبيثة إلى الخلايا. تمت الموافقة على العقارين لعلاج أو الوقاية من الجمرة الخبيثة

عند البالغين والأطفال المصابين بها عن طريق الاستنشاق مع الأدوية المضادة للبكتيريا المناسبة. ومن المثير للاهتمام أن هذين العقارين لم يتم اختبارهما على البشر لأن تعريض مجموعة من الأشخاص المصابين بالجمرة الخبيثة عن طريق الاستنشاق أمر غير أخلاقي وهناك عدد قليل جدًا من الأشخاص المصابين بشكل طبيعي لإجراء تجربة سريرية مناسبة.

بشري. يرتبط بمستقبل عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1 وهو معتمد من قبل إدارة الغذاء والدواء IgG1 Mab هو Teprotumumab الأمريكية لعلاج المرضى الذين يعانون من أمراض العين الدرقية.

CELLULAR IMMUNOTHERAPIES: CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELLS (CAR T CELLS)

هي عقاقير حية تتكون من الخلايا التائية التي تم "إعادة توجيهها" نحو مستضد سطح الخلية المطلوب على CAR الخلايا التائية الجاهزة"، فإنها تتطلب حاليًا كريات الدم البيضاء CAR الخلايا السرطانية. وعلى الرغم من أن الأبحاث تتجه نحو الخلايا التائية يتم تحويلها باستخدام فيروس رجعي مصمم للتعبير عن مناطق PBL، من كل مريض. بعد تنقية الخلايا التائية من (PBL) الطرفية متغيرة من الأجسام المضادة ذات السلسلة الثقيلة والخفيفة والتي يتم دمجها وراثيًا مع مجالات الإشارة داخل الخلايا التائية التي تنشط الخلية التائية عندما ترتبط مناطق متغيرة من الأجسام المضادة بالمستضد المستهدف. بمجرد تحويل الخلايا التائية، يتم زيادة عددها وأخيرًا يتم ضخها مرة أخرى في نفس المريض (علاج ذاتي)، حيث تقتل الخلايا التي تعبر عن الهدف المقصود.

وتمت CD19 لعلاج الأورام الخبيثة في الخلايا البائية. أربعة منها تستهدف CAR T تمت الموافقة حاليًا على ستة منتجات من خلايا tisagenlecleucel و axicabtagene ciloleucel) الموافقة عليها لعلاج أنواع مختلفة من سرطان الدم الليمفاوي في الخلايا البائية على خلايا المايلوما المتعددة BCMA واثنان يستهدفان (lisocabtagene maraleucel و brexucabtagene autoleucel) (idecabtagene vicleucel و ciltacabtagene autoleucel). Tisagenlecleucel هو المنتج الوحيد من خلايا CAR T (BALL) للأطفال والشباب المصابين بسرطان الدم الليمفاوي الحاد في الخلايا البائية.

في T لاستيعاب أعداد كبيرة من الخلايا CAR T في كثير من الأحيان يتم علاج المرضى مسبقًا بالسيكلوفوسفاميد قبل العلاج بخلايا التسريب.

وهي متلازمة تهدد الحياة. يمكن علاج (CRS) الذاتية هذه إلى متلازمة إطلاق السيتوكين CAR قد يؤدي إعطاء علاجات الخلايا التائية متلازمة إطلاق السيتوكين باستخدام عقار توسيليزوماب مع أو بدون الكورتيكوستيرويدات. قد تحدث أيضًا سمية عصبية؛ العلاج CD19 المضادة ل CAR داعم. قد يحدث نقص غاما غلوبولين الدم لفترة طويلة بسبب تدمير الخلايا البائية بواسطة الخلايا التائية مجالًا نشطًا للغاية للبحث، وتواصل العديد من CAR أصبحت الخلايا التائية IGIV. علاج نقص غاما غلوبولين الدم هذا هو وخاصة للأورام الصلبة، CAR المجموعات تطوير علاجات جديدة للخلايا التائية.

CLINICAL USES OF IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS

تُستخدم العوامل المثبطة للمناعة بشكل شائع في حالتين سريريتين: زراعة الأعضاء والاضطرابات المناعية الذاتية. وتختلف العوامل المستخدمة إلى حد ما بالنسبة للاضطرابات المحددة التي يتم علاجها (انظر العوامل المحددة والجدول 1-55)، كما تختلف جداول الإعطاء. ولأن الاضطرابات المناعية الذاتية معقدة للغاية، فإن جداول العلاج المثلّي لم يتم تحديدها بعد في العديد منها.

SOLID ORGAN & BONE MARROW TRANSPLANTATION

في عملية زراعة الأعضاء، يلزم تحديد نوع الأنسجة. استناداً إلى مطابقة التوافق النسيجي بين المتبرع والمتلقي مع نظام النمط الوراثي وتعمل مطابقة التوافق النسيجي الوثيقة على تقليل احتمال رفض الطعم وقد تقلل أيضاً (HLA) لمستضد الكريات البيضاء البشرية من متطلبات العلاج المثبط للمناعة المكثف. وقبل عملية الزرع، قد يتلقى المرضى نظاماً مثبطاً للمناعة، بما في ذلك الجلوبيولين، المضاد للخلايا الليمفاوية، أو الباسيليكسيماب. وقد تحدث أربعة أنواع من الرفض في متلقي زرع الأعضاء الصلبة: الرفض الحاد للغاية والرفض المتسارع، والرفض الحاد، والرفض المزمن. ويحدث الرفض الحاد للغاية بسبب الأجسام المضادة المتكونة مسبقاً ضد العضو المتبرع به، مثل الأجسام المضادة لفصيلة الدم. ويحدث الرفض الحاد للغاية في غضون ساعات من عملية الزرع ولا يمكن إيقافه بالأدوية المثبطة للمناعة. ويؤدي إلى نخر سريع وفشل العضو المزروع. ويحدث الرفض المتسارع بواسطة كل من الأجسام المضادة والخلايا التائية، ولا يمكن إيقافه أيضاً بالأدوية المثبطة للمناعة. ويحدث الرفض الحاد للعضو في غضون أيام إلى أشهر وينطوي بشكل أساسي على المناعة الخلوية. عادة ما يكون من الممكن عكس الرفض الحاد باستخدام الأدوية المثبطة للمناعة مثل الأزابورين، والميكوفينولات موفيتيل، والسيكلوسبورين، والتاكروليموس، والجلوكوكورتيكويدات، والسيكلوفوسفاميد، والميثوتريكسات لوقف CD3 والسيروليموس. وفي الآونة الأخيرة، تم استخدام العوامل البيولوجية مثل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة لالرفض الحاد. وعادة ما يحدث الرفض المزمن بعد أشهر أو حتى سنوات من عملية الزرع. ويتميز بتضخم وتليف الأوعية الدموية للعضو المزروع، مما يؤثر على المناعة الخلوية والخلطية. ويتم علاج الرفض المزمن بنفس الأدوية المستخدمة في الرفض الحاد.

إن زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم من متبرعين متماثلين هي علاج راسخ للعديد من الأمراض الخبيثة وغير الخبيثة. يتم تحديد، وعادة ما يكون أحد أفراد الأسرة، ويتم تأهيل المرضى بجرعات عالية من العلاج الكيميائي و/أو العلاج الإشعاعي، HLA متبرع مطابق لثم يتم حقن الخلايا الجذعية من المتبرع. لا يستخدم نظام التجهيز لقتل الخلايا السرطانية في حالة المرض الخبيث فحسب، بل وأيضاً لقمع الجهاز المناعي تماماً حتى لا يرفض المريض الخلايا الجذعية من المتبرع. ومع تعافي تعداد الدم لدى المرضى (بعد الانخفاض بسبب نظام التجهيز)، فإنهم يطورون نظاماً مناعياً جديداً يتم إنشاؤه من الخلايا الجذعية من المتبرع. إن رفض الخلايا الجذعية من المتبرع أمر نادر ولا يمكن علاجه إلا عن طريق ضخ المزيد من الخلايا الجذعية من المتبرع.

لأن الخلايا GVH شائع جداً، ويحدث لدى غالبية المرضى الذين يتلقون عملية زرع متماثلة. يحدث مرض GVH ومع ذلك، فإن مرض التائية للمتبرع تفشل في التعرف على جلد المريض وكبدته وأمعائه (عادةً) على أنها ذاتية وتهاجم هذه الأنسجة. وعلى الرغم من إعطاء المرضى علاجاً مثبطاً للمناعة (سيكلوسبورين وميثوتريكسات وغيرهما) في وقت مبكر من مسار عملية الزرع للمساعدة في منع هذا

الحاد في غضون أول 100 يوم ويتجلى عادةً في شكل GVH التطور، إلا أنه غالبًا ما يحدث على الرغم من هذه الأدوية. يحدث مرض طفح جلدي أو إسهال شديد أو سمية كبدية. تتم إضافة أدوية إضافية، تبدأ دائمًا بجرعات عالية من الكورتيكوستيرويدات وإضافة أدوية مثل ميكوفينولات موفيتيل وسيروليموس وتاكروليموس وداكليزوماب وغيرها، بمعدلات نجاح متفاوتة. يتطور المرضى عمومًا إلى المزمّن (بعد 100 يوم) ويحتاجون إلى العلاج لفترات متفاوتة بعد ذلك. ومع ذلك، على عكس مرضى زراعة الأعضاء GVH مرض الصلبة، فإن معظم مرضى زراعة الخلايا الجذعية قادرون في نهاية المطاف على التوقف عن تناول الأدوية المثبطة للمناعة مع اختفاء مرض فرط المناعة المضيف (عادة بعد مرور 1-2 سنة من عملية الزرع).

AUTOIMMUNE DISORDERS

تختلف فعالية الأدوية المثبطة للمناعة في علاج الاضطرابات المناعية الذاتية بشكل كبير. ومع ذلك، يمكن تحقيق الشفاء من خلال العلاج المثبط للمناعة في العديد من حالات فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي، والبقع الحمراء مجهولة السبب، ومرض السكري من النوع الأول، والتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو، والتهاب الشرايين الصدغي. وكثيراً ما يُرى التحسن أيضاً في المرضى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية، والتهاب كبيبات الكلى الحاد، ومثبطات العامل الثامن المكتسبة (الأجسام المضادة)، والتهاب المفاصل الروماتويدي، والاعتلال العضلي الالتهابي، والتصلب الجلدي، وبعض الحالات المناعية الذاتية الأخرى. والتصلب المتعدد هو مرض مناعي ذاتي مهم يستجيب بشكل متفاوت للأدوية من هذه الفئة (انظر المربع: علاج التصلب المتعدد)

كما يتم استخدام العلاج المثبط للمناعة في حالات الربو الحاد المزمّن، حيث يكون السيكلوسبورين فعالاً في كثير من الأحيان، كما يعتبر لعلاج الربو الحاد (انظر (IgE أجسام مضادة ل) السيروليموس بديلاً آخر (انظر الفصل 20). وقد تمت الموافقة على عقار أوماليزوماب (القسم السابق). ويخضع عقار تاكروليموس حالياً للبحث السريري لعلاج التهاب الكبد المزمّن النشط المناعي الذاتي والتصلب المتعدد، حيث يلعب إنترفيرون بيتا دوراً حاسماً

IMMUNOMODULATION THERAPY

لقد أصبح تطوير العوامل التي تعمل على تعديل الاستجابة المناعية بدلاً من قمعها مجالاً مهماً في علم الأدوية. والسبب وراء هذا النهج هو أن مثل هذه الأدوية قد تزيد من الاستجابة المناعية للمرضى الذين يعانون من نقص المناعة الانتقائي أو العام. وتتمثل الاستخدامات المحتملة الرئيسية في اضطرابات نقص المناعة والأمراض المعدية المزمنة والسرطان. وقد أدى وباء الإيدز إلى زيادة الاهتمام بتطوير أدوية أكثر فعالية لتعديل المناعة

CYTOKINES

السيتوكينات هي مجموعة كبيرة ومتباينة من البروتينات ذات الوظائف المتنوعة. بعضها عبارة عن بروتينات تنظيمية مناعية يتم تصنيعها بواسطة الكريات البيضاء وتلعب أدوارًا تفاعلية عديدة في وظيفة الجهاز المناعي وفي التحكم في تكوين الدم. تم تلخيص السيتوكينات التي تم تحديدها بوضوح في الجدول 2-55. في معظم الحالات، تتوسط السيتوكينات تأثيراتها من خلال المستقبلات الموجودة على الخلايا المستهدفة ذات الصلة ويبدو أنها تعمل بطريقة مماثلة لآلية عمل الهرمونات. في حالات أخرى، قد يكون للسيتوكينات تأثيرات مضادة للتكاثر ومضادة للميكروبات ومضادة للأورام.

الجدول 2-55

السيتوكينات

تمثل عملية صرف الأدوية الجنيسة 10% من إجمالي نفقات الأدوية في الولايات المتحدة، ولكنها تمثل 90% من الأدوية التي يتم صرفها. إن وصف الأدوية بالاسم الجنيس يمنح الصيدلي المرونة في اختيار منتج الدواء المحدد لتلبية الطلب، كما يمنح المريض إمكانية توفير المال عندما تكون هناك منافسة على الأسعار.

Imaizumi VM et al: الثوم: مراجعة منهجية لتأثيراته على أمراض القلب والأوعية الدموية. Crit Rev Food Sci Nutr

2022;31:1.

Cytokine	Properties
Interferon- α (IFN- α)	Antiviral, oncostatic, activates NK cells
Interferon- β (IFN- β)	Antiviral, oncostatic, activates NK cells
Interferon- γ (IFN- γ)	Antiviral, oncostatic, secreted by and activates or up-regulates TH1 cells, NK cells, CTLs, and macrophages
Interleukin-1 (IL-1)	T-cell activation, B-cell proliferation and differentiation
Interleukin-2 (IL-2)	T-cell proliferation, TH1, NK, and LAK cell activation
Interleukin-3 (IL-3)	Hematopoietic precursor proliferation and differentiation
Interleukin-4 (IL-4)	TH2 and CTL activation, B-cell proliferation
Interleukin-5 (IL-5)	Eosinophil proliferation, B-cell proliferation and differentiation
Interleukin-6 (IL-6)	HCF, TH2, CTL, and B-cell proliferation
Interleukin-7 (IL-7)	CTL, NK, LAK, and B-cell proliferation, thymic precursor stimulation
Interleukin-8 (IL-8)	Neutrophil chemotaxis, proinflammatory
Interleukin-9 (IL-9)	T-cell proliferation
Interleukin-10 (IL-10)	TH1 suppression, CTL activation, B-cell proliferation

		Interleukin-11 (IL-11)	Megakaryocyte proliferation, B-cell differentiation		
		Interleukin-12 (IL-12)	TH1 and CTL proliferation and activation		
		Interleukin-13 (IL-13)	Macrophage function modulation, B-cell proliferation		
		Interleukin-14 (IL-14)	B-cell proliferation and differentiation		
		Interleukin-15 (IL-15)	TH1, CTL, and NK/LAK activation, expansion of T-cell memory pools		
		Interleukin-16 (IL-16)	T-lymphocyte chemotaxis, suppresses HIV replication		
		Interleukin-17 (IL-17)	Stromal cell cytokine production		
		Interleukin-18 (IL-18)	Induces TH1 responses		
		Interleukin-19 (IL-19)	Proinflammatory		
		Interleukin-20 (IL-20)	Promotes skin differentiation		
		Interleukin-21 (IL-21)	Promotes proliferation of activated T cells, maturation of NK cells		

ملاحظة: تتداخل العديد من أنشطة الإنترلوكين وتتأثر ببعضها البعض.

الخلية القاتلة المنشطة بالليمفوكين، LAK العامل المساعد المكون للدم؛ HCF،

والتي (CSFs) عوامل تحفيز المستعمرات، (IFNs) وقد تبع المجموعة الأولى من السيتوكينات التي تم اكتشافها، وهي الإنترفيرونات تمت مناقشتها في الفصل 33). وتعمل العوامل الأخيرة على تنظيم تكاثر وتمايز الخلايا السلفية لنخاع العظم. وقد تم تصنيف معظم وتم ترقيمها حسب ترتيب اكتشافها. ويتم إنتاج السيتوكينات (ILs) السيتوكينات التي تم اكتشافها مؤخرًا على أنها إنترلوكينات الصيدلانية باستخدام تقنيات استنساخ الجينات.

Generic Prescribing

Ho MJ et al: قاعدة بيانات كوكرين. Syst Rev فعالية إنزيم كيو 10 في خفض ضغط الدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم الأولي. قاعدة بيانات كوكرين: 20094؛:CD007435.

20094؛:CD007435.

Interleukin-22 (IL-22)	Regulator of TH2 cells
Interleukin-23 (IL-23)	Promotes proliferation of TH1 memory cells
Interleukin-24 (IL-24)	Induces tumor apoptosis, induces TH1 responses
Interleukin-27 (IL-27)	Stimulates naive CD4 cells to produce IFN- γ
Interleukin-28 and -29 (IL-28, IL-29)	Antiviral, interferon-like properties
Interleukin-30 (IL-30)	p28 subunit of IL-27
Interleukin-31 (IL-31)	Contributes to type I hypersensitivities and TH2 responses
Interleukin-32 (IL-32)	Involved in inflammation
Interleukin-34 (IL-34)	Stimulates monocyte proliferation via the CSF-1 receptor (CSF-1R)
Interleukin-35 (IL-35)	Induces regulatory T cells (iT _H 35)
Tumor necrosis factor- α (TNF- α)	Oncostatic, macrophage activation, proinflammatory
Tumor necrosis factor- β (TNF- β)	Oncostatic, proinflammatory, chemotactic
Granulocyte colony-stimulating factor	Granulocyte production
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	Granulocyte, monocyte, eosinophil production

	Macrophage colony-stimulating factor	Monocyte production, activation	
	Erythropoietin (epoetin, EPO)	Red blood cell production	
	Thrombopoietin (TPO)	Platelet production	

[GM-CSF] وعامل تحفيز مستعمرات الخلايا الحبيبية البلعمية G-CSF و IL2 و IFN γ و TNF α بما في ذلك) تتمتع معظم السيتوكينات بنصف عمر قصير جدًا في المصل (بالدقائق). يوفر طريق الإعطاء تحت الجلد المعتاد إطلاقًا أبطأ في الدورة الدموية ومدة أطول IL2 و IFN γ و IFN β و IFN α للعمل. كل سايكوكين له سمية فريدة خاصة به، ولكن بعض السميات مشتركة. على سبيل المثال، تسبب جميعًا الحمى وأعراض تشبه أعراض الأنفلونزا وفقدان الشهية والتعب والضعف TNF α و

إنترفيرونات من النوع IFN α و IFN β تشكل عائلات IFN γ و IFN β و IFN α : إنترفيرونات هي بروتينات تصنف حاليًا إلى ثلاث عائلات الأول، أي البروتينات التي لا تتأثر بالأحماض والتي ترتبط بنفس المستقبل على الخلايا المستهدفة. إنترفيرونات من النوع الثاني، وهي بروتينات قابلة للتأثر بالأحماض وترتبط بمستقبل منفصل على الخلايا المستهدفة. عادةً ما يتم تحفيز إنترفيرونات من النوع الأول عن طريق العدوى الفيروسية، حيث تنتج الكريات البيضاء إنترفيرونات من النوع الأول. تنتج الخلايا الليفية والخلايا الظهارية إنترفيرونات من النوع الأول. عادةً ما يكون إنترفيرونات من النوع الأول ناتجًا للخلايا الليمفاوية التائية المنشطة

تتفاعل الإنترفيرونات مع مستقبلات الخلايا لإنتاج مجموعة واسعة من التأثيرات التي تعتمد على الخلية وأنواع الإنترفيرونات. تُظهر الإنترفيرونات، وخاصة إنترفيرون غاما، خصائص تعزيز المناعة، والتي تشمل زيادة عرض المستضد وتنشيط الخلايا البلعمية والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا التائية السامة. كما تمنع الإنترفيرونات تكاثر الخلايا. وفي هذا الصدد، يكون الإنترفيرون ألفا والإنترفيرون بيتا أكثر فعالية من إنترفيرون غاما. ومن بين التأثيرات المذهلة الأخرى للإنترفيرون زيادة التعبير عن جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير على أسطح الخلايا. وفي حين تحفز الأنواع الثلاثة من إنترفيرون جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير من الفئة الأولى، فإن إنترفيرون غاما فقط يحفز التعبير عن الفئة الثانية. وفي الخلايا الدبقية، يعاكس إنترفيرون بيتا هذا التأثير وقد يقلل في الواقع من عرض المستضد داخل الجهاز العصبي

لعلاج العديد من الأورام، بما في ذلك سرطان الدم الخلوي المشعر، وسرطان الدم النقوي المزمن، والورم IFN α تمت الموافقة على كما أظهر نشاطًا كعامل مضاد لسرطان في سرطان الخلايا C و B الميلانيني الخبيث، وساركوما كابوزي، وعلاج التهابات التهاب الكبد للاستخدام في تصلب المتعدد الانتكاسي. تمت IFN β الكلووية، ومتلازمة الكارسينويد، وسرطان الدم الخلوي التائي. تمت الموافقة على لعلاج سرطان الخلايا الكلووية النقيلي والورم الميلانيني الخبيث. التحقيقات IL2 لعلاج مرض الحبيبات المزمن، و IFN γ الموافقة على

والتي تشمل الحمى، IFNs و3 و4 و6 و10 و11 و12، جارية. يمكن أن تحد سمية IL1 السريرية للسيتوكينات الأخرى، بما في ذلك والقشعريرة والضييق وآلام العضلات وقمع نخاع العظم والصداع والاكنتئاب، من استخدامها السريري بشدة

على نطاق واسع في علاج العديد من الأورام الخبيثة، ولكن النتائج كانت مخيبة للآمال بسبب السمية التي تحد TNF α لقد تم اختبار بجرعات عالية داخل الشرايين لعلاج الورم الميلانيني الخبيث وساركوما الأنسجة TNF α من الجرعة. أحد الاستثناءات هو استخدام %الرخوة في الأطراف. في هذه الحالات، لوحظت معدلات استجابة أكبر من 80

كما CD25+ مدمج مع سم الخناق، ويستخدم لعلاج المرضى المصابين بأورام الخلايا التائية الجلدية IL2 دينيلوكين ديفتيتوكس هو ذا أهمية خاصة لأنه يعزز تجديد الخلايا المحترفة التي تقدم GMCSF تأثيرات مساعدة مع اللقاحات. يعد GMCSF وIL12 أظهرت المستضد مثل الخلايا الشجرية المطلوبة لتحضير استجابات الخلايا التائية الساذجة النوعية للمستضد. هناك بعض التقارير التي يمكنه في حد ذاته تحفيز استجابة مناعية مضادة للأورام، مما يؤدي إلى تراجع الورم في سرطان الجلد وسرطان GMCSF تفيد بأن البروستاتا

من المهم التأكيد على أن تفاعلات السيتوكين مع الخلايا المستهدفة غالبًا ما تؤدي إلى إطلاق سلسلة من السيتوكينات الذاتية إلى زيادة عدد مستقبلات سطح IFN γ المختلفة، والتي تمارس تأثيراتها بشكل متتابع أو مترامن. على سبيل المثال، يؤدي التعرض ل IFN γ إنتاج IL12 بينما يحفز العلاج التجريبي بـ TNF α إنتاج IL2 يحفز العلاج بـ TNF α الخلية على الخلايا المستهدفة ل

IMMUNOLOGIC REACTIONS TO DRUGS & DRUG ALLERGY

لقد تمت مناقشة الآلية المناعية الأساسية والطرق التي يمكن بها قمعها أو تحفيزها بواسطة الأدوية في الأقسام السابقة من هذا الفصل. كما تعمل الأدوية على تنشيط الجهاز المناعي بطرق غير مرغوب فيها تتجلى في شكل تفاعلات دوائية ضارة. يتم تجميع هذه التفاعلات عمومًا في تصنيف واسع النطاق باسم "حساسية الدواء". في الواقع، فإن العديد من تفاعلات الأدوية مثل تلك الخاصة، بالبندسلين واليوديدات والفينيتوين والسلفوناميدات هي حساسية بطبيعتها. تتجلى تفاعلات الأدوية هذه في شكل طفح جلدي، وذمة وتفاعلات تأقية، والتهاب كبيبات الكلى، والحمى، وفرط الحمضات

يمكن أن يكون للتفاعلات الدوائية التي تحدث بواسطة الاستجابات المناعية عدة آليات مختلفة. وبالتالي، يمكن ربط أي من الأنواع الأربعة الرئيسية لفرط الحساسية التي تمت مناقشتها سابقًا في هذا الفصل بتفاعلات دوائية تحسسية

نتيجة لسعات النحل وحبوب اللقاح والأدوية، بما في ذلك الحساسية المفرطة IgE النوع الأول: تفاعلات حساسية حادة ناتجة عن على الخلايا البدينة في الأنسجة والخلايا القاعدية في الدم، وبعد التفاعل مع المستضد IgE والشرى والوذمة الوعائية. يتم تثبيث تطلق الخلايا وسطاء فعّالين

النوع الثاني: غالبًا ما تعمل الأدوية على تعديل بروتينات المضيف، مما يؤدي إلى استثارة استجابات الأجسام المضادة للبروتين حيث يصبح الجسم المضاد ثابتًا في خلية المضيف، والتي تخضع IgM أو IgG المعدل. تتضمن هذه الاستجابات التحسسية بعد ذلك لتحلل المعتمد على المكمل أو للسمية الخلوية المعتمدة على الجسم المضاد.

مع مستضد غريب وهو IgG النوع الثالث: قد تسبب الأدوية مرض المصل، والذي ينطوي على مجمعات مناعية تحتوي على معقد التهاب وعائي متعدد الأنظمة يعتمد على المكمل والذي قد يؤدي أيضًا إلى الشرى.

النوع الرابع: الحساسية الخلوية هي الآلية التي تشارك في التهاب الجلد التماسي التحسسي من الأدوية المطبقة موضعياً أو تصلب الجلد في موقع المستضد المحقون داخل الجلد.

في بعض تفاعلات الأدوية، قد تحدث العديد من استجابات فرط الحساسية هذه في وقت واحد.

قد يتم تصنيف بعض التفاعلات العكسية للأدوية عن طريق الخطأ على أنها تفاعلات حساسية أو تفاعلات مناعية في حين أنها في الواقع حالات نقص وراثي أو فردية ولا يتم التوسط فيها بواسطة آليات مناعية (على سبيل المثال، انحلال الدم بسبب بريماكين في نقص إنزيم الجلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجينيز، أو فقر الدم اللاتنسجي الناجم عن الكورامفينيكول). انظر الشكل 55-6

IMMEDIATE (TYPE I) DRUG ALLERGY

تحدث الحساسية من النوع الأول (الفورية) لبعض الأدوية عندما يرتبط الدواء، الذي لا يستطيع إحداث استجابة مناعية بمفرده "تساهميًا بروتين حامل للمضيف (الهابتين). وعندما يحدث هذا، يكشف الجهاز المناعي مركب الهابتين باعتباره "ذاتًا معدلة خاصة بالهابتين. ومن غير المعروف لماذا يستجيب بعض المرضى للدواء IgE ويستجيب عن طريق توليد أجسام مضادة من نوع 5 و13 التي تفرزها خلايا IL4 وتحت تأثير IgG. بينما يستجيب آخرون للدواء بأجسام مضادة من نوع IgE بأجسام مضادة من نوع 5 و13 ويوضح الشكل 55-5 آلية فرط الحساسية الفورية التي يسببها IgE. تفرز الخلايا البائية الخاصة بالدواء أجسامًا مضادة من نوع TH2، الهابتين.

على الخلايا القاعدية في الدم أو ما يعادلها من (FCERs) عالية الألفة Fc على مستقبلات IgE إن تثبيت الأجسام المضادة من نوع، الأنسجة (الخلايا البدينة) يهدد الطريق لحدوث تفاعل تحسسي حاد. وأهم مواقع توزيع الخلايا البدينة هي الجلد، والظهارة الأنفية والرئة، والجهاز الهضمي. وعندما يتم إعادة إدخال العقار المسبب للحساسية إلى الجسم، فإنه يرتبط بالخلايا القاعدية والخلايا البدينة على السطح للإشارة إلى إطلاق الوسطاء (مثل الهيستامين والليوكوترينات؛ انظر الفصلين 16 و18) من IgE ويربط بينها وبين داخل الخلايا داخل الخلايا البدينة. ويبدو أن العديد CAMP الحبيبات. ويرتبط إطلاق الوسطاء بتدفق الكالسيوم وانخفاض مستويات (مثل الكاتيولامينات، والجلوكوكورتيكويدات، والثيوفيلين)، بينما CAMP من الأدوية التي تمنع إطلاق الوسطاء تعمل من خلال آلية تمنع أدوية أخرى إطلاق الهيستامين، وتمنع أدوية أخرى مستقبلات الهيستامين. قد تتولد أيضًا مواد أخرى فعالة في الأوعية الدموية مثل الكينينات أثناء إطلاق الهيستامين. تعمل هذه المواد الوسيطة على بدء استرخاء العضلات الملساء للأوعية الدموية على الفور، وزيادة نفاذية الأوعية الدموية، وانخفاض ضغط الدم، والوذمة، وانقباض القصبات الهوائية.

العلاج الدوائي للحساسية الفورية

يمكن اختبار شخص ما لمعرفة ما إذا كان يعاني من حساسية تجاه عقار ما من خلال اختبار خدش بسيط، أي عن طريق وضع محلول مخفف للغاية من العقار على الجلد وخدشه برأس إبرة. إذا كانت الحساسية موجودة، فسوف يحدث انتفاخ (وذمة) وتوهج (زيادة لمادة IgE تدفق الدم) على الفور (في غضون 10-15 دقيقة). ومع ذلك، قد تكون اختبارات الجلد سلبية على الرغم من فرط حساسية هابتين أو لمنتج أضي للعقار، وخاصة إذا كان المريض يتناول الستيرويدات أو مضادات الهيستامين.

وتعمل الأدوية التي تعدل الاستجابات التحسسية على عدة حلقات في هذه السلسلة من الأحداث. فالبريدنيزون، الذي يستخدم غالبًا بواسطة خلايا IL4 ويمنع إنتاج IgE في حالات التفاعلات التحسسية الشديدة، مثبط للمناعة؛ فهو يمنع تكاثر النسائل المنتجة ل

لأن الجلوكوكورتيكويدات سامة عمومًا للخلايا الليمفاوية. وفي الطرف الصادر من الاستجابة، IgE التائية المساعدة في استجابة التحسسية، تعمل الأيزوبروتيرينول والأدرينالين والثيوفيلين على تقليل إطلاق الوسطاء من الخلايا البدنية والخلايا القاعدية وتؤدي إلى توسع القصبات الهوائية. ويعارض الأدرينالين الهيستامين؛ فهو يريح العضلات الملساء في القصبات الهوائية وينقبض العضلات الوعائية، مما يخفف من تشنج القصبات وانخفاض ضغط الدم. وكما ذكرنا في الفصل التاسع، فإن الأدرينالين هو الدواء المفضل في حالات الربو القصبي.

تفاعلات الحساسية المفرطة. تعمل مضادات الهيستامين على تثبيط الهيستامين بشكل تنافسي، والذي من شأنه أن يؤدي بخلاف ذلك إلى انقباض القصبات الهوائية وزيادة قد تعمل الجلوكوكورتيكويدات أيضًا على تقليل إصابة الأنسجة والوذمة في الأنسجة الملتهبة، فضلاً عن تسهيل عمل الكاتيكولامينات في الخلايا التي قد أصبحت مقاومة للأدرينالين أو الأيزوبروتيرينول. قد تكون العديد من العوامل الموجهة نحو تثبيط الليكوترينات مفيدة في الاضطرابات التحسسية والتهابية الحادة (انظر الفصل 20).

إزالة التحسس من المخدرات

عندما لا تتوافر بدائل معقولة، يجب استخدام بعض الأدوية (مثل البنسلين والأنسولين) لعلاج الأمراض التي تهدد الحياة حتى في وجود حساسية معروفة للأدوية. في مثل هذه الحالات، يمكن أحياناً تحقيق إزالة التحسس (وتسمى أيضاً نقص التحسس) من خلال البدء بجرعات صغيرة جداً من الدواء وزيادة الجرعة تدريجياً على مدى ساعات أو أيام حتى تصل إلى النطاق العلاجي الكامل (انظر الفصل 43). هذه الممارسة محفوفة بالمخاطر ويجب إجراؤها تحت إشراف طبي مباشر مع توفر الأدرينالين للحقن الفوري، حيث قد المتاحة IgE تحدث الحساسية المفرطة قبل تحقيق إزالة التحسس. يُعتقد أن الإعطاء البطيء والتدريجي للدواء يرتبط تدريجياً بجميع، على أسطح الخلايا البدنية وإزالة حبيبات الخلايا IgE على الخلايا البدنية، مما يؤدي إلى إطلاق تدريجي للحبيبات. بمجرد ربط جميع يمكن إعطاء جرعات علاجية من الدواء المسبب بأقل قدر من رد الفعل المناعي الإضافي. لذلك، لا تتم إزالة حساسية المريض إلا أثناء إعطاء الدواء.

AUTOIMMUNE (TYPE II) REACTIONS TO DRUGS

يمكن أن تتسبب بعض العقاقير في حدوث متلازمات المناعة الذاتية. ومن الأمثلة على ذلك الذئبة الحمامية الجهازية بعد العلاج بالهيدرالازين أو البروكيناميد، و"التهاب الكبد الذئبي" بسبب الحساسية للأدوية الملمية، وفقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي الناتج عن تناول ميثيل دوبا، والبقع الحمراء قليلة الصفيحات بسبب الكينيدين، وندرة الكريات البيض بسبب مجموعة متنوعة من العقاقير. وكما هو موضح في فصول أخرى من هذا الكتاب، فإن عدداً من العقاقير يرتبط بتفاعلات من النوع الأول والثاني. في هذه الحالات المناعية الذاتية التي يسببها العقاقير، ترتبط الأجسام المضادة من النوع ج بالأنسجة المعدلة بالعقاقير ويتم تدميرها بواسطة نظام لحسن الحظ، تهدأ التفاعلات المناعية الذاتية للعقاقير عادةً في غضون عدة FC. المكمل أو بواسطة الخلايا البلعمية ذات مستقبلات أشهر بعد سحب العقار المسبب. لا يُبرر العلاج المثبط للمناعة إلا عندما تكون الاستجابة المناعية الذاتية شديدة بشكل غير عادي.

SERUM SICKNESS & VASCULITIC (TYPE III) REACTIONS

إن التفاعلات المناعية للأدوية التي تؤدي إلى مرض المصل أكثر شيوعاً من الاستجابات التأقية الفورية، ولكن فرط الحساسية من النوع الثاني والثالث غالباً ما تتداخل. تشمل السمات السريرية لمرض المصل الطفح الجلدي الشروي والأحمر، وآلام المفاصل أو التهاب المفاصل، وتضخم الغدد الليمفاوية، والتهاب كبيبات الكلى، والوذمة الطرفية، والحمى. تستمر التفاعلات عموماً من 6 إلى 12 يوماً آلية إصابة الأنسجة هي تكوين IgG أو IgM وتهدأ عادةً بمجرد التخلص من الدواء المسبب. عادةً ما تشارك الأجسام المضادة من فئة مجمع مناعي وترسيبه على الأغشية القاعدية (مثل الرئة والكلى)، يليه تنشيط المكمل وتسلسل الكريات البيضاء، مما يتسبب في تدمير الأنسجة. تكون الجلوكوكورتيكويدات مفيدة في التخفيف من تفاعلات مرض المصل الشديدة للأدوية. في الحالات الشديدة، يمكن استخدام البلازما فيريسييس لإزالة الدواء المسبب والمجمعات المناعية من الدورة الدموية.

يمكن أن يحدث التهاب الأوعية الدموية المناعي أيضاً بسبب الأدوية. وقد ثبت أن السلفوناميدات والبنسلين والثيوراسيل ومضادات الاختلاج والبيوديدات كلها متورطة في بدء التهاب الأوعية الدموية الناجم عن فرط الحساسية. الحمى المتعددة الأشكال هي اضطراب جلدي خفيف نسبياً قد يكون ثانوياً لفرط الحساسية للأدوية. ربما تكون متلازمة ستيفنز جونسون شكلاً أكثر شدة من تفاعل فرط الحساسية هذا وتتكون من الحمى المتعددة الأشكال والتهاب المفاصل والتهاب الكلية واضطرابات الجهاز العصبي المركزي والتهاب عضلة القلب. غالباً ما ارتبطت بالعلاج بالسلفوناميد. قد يؤدي إعطاء الأجسام المضادة أحادية النسيلة أو متعددة النسائل غير البشرية مثل مضاد سم الأفعى الجرسية إلى داء المصل.

CELL-MEDIATED (TYPE IV) REACTIONS

تحدث فرط الحساسية من النوع الرابع بعد 24 إلى 48 ساعة من التعرض لمسببات الحساسية، ولذلك يطلق عليها فرط الحساسية المتأخر. ومثل فرط الحساسية للأدوية الأخرى، قد يتفاعل الدواء كيميائياً مع أنسجة الجسم المضيضة لإنشاء مستضد جديد. عند التعرض الأول لمسببات الحساسية (الدواء)، تحفز الخلايا المقدمة للمستضد استجابة الخلايا التائية الخاصة بهذا المستضد يستغرق هذا من أسبوع إلى أسبوعين. عند التعرض الثاني وجميع التعرضات اللاحقة، تفرز الخلايا المقدمة للمستضد المشتقة من الأنسجة والتي تتلامس مع المستضد الجديد (بروتين المضيف المعدل بمسببات الحساسية) الكيموكينات والسيتوكينات التي تجذب الخلايا التائية الذاكرة إلى موقع إعادة التعرض لمسببات الحساسية. يستغرق هذا 24 إلى 48 ساعة فقط. تتراكم الخلايا الليمفاوية والخلايا المقدمة للمستضد مثل الخلايا البلعمية في الموقع، مما يتسبب في تصلب الجلد واحمراره وتورمه. فرط الحساسية التلامسية على الجلد، مما يؤدي إلى التيسفنج مثل عندما يتم وضع مرهم DTH ويحدث عندما يثير مسبب الحساسية DTH هو شكل من أشكال يحتوي على مسببات الحساسية على الجلد.

ولأن الحكومة الفيدرالية الأميركية تحد من مفاوضات الأسعار بين أكبر المشتريين للأدوية، فإن الجمهور لا يتمتع بالحماية من التسعير المفرط من جانب الشركات المصنعة. وعلى هذا فإن نفقات الأدوية تشكل عبئاً كبيراً ومتزايداً على المرضى، وبرنامج الرعاية الصحية

وشركات التأمين الصحي الخاصة. وسوف يسمح التشريع الفيدرالي الذي تم توقيعه في عام 2022 (قانون خفض التضخم) للحكومة الفيدرالية بالتفاوض على أسعار عدد محدد من الأدوية.

Herxheimer A, Petrie KJ: قاعدة بيانات: علاج. قاعدة بيانات: Cochrane Syst الميلا تونين للوقاية من اضطراب الرحلات الجوية الطويلة وعلاجه. قاعدة بيانات: Rev 20022:CD001520.

Alirocumab	Praluent
Amivantamab, amivantamab	Rybrevant
Anakinra	Kineret
Anifrolumab	Saphnelo
Ansuvimab	Ebanga
Antithymocyte globulin	Thymoglobulin
Arcitumomab	CEA-Scan
Atezolizumab	Tecentriq
Atoltivimab, maftivimab, and odesivimab	Inmazeb
Avelumab	Bavencio
Axicabtagene ciloleucel	Yescarta
Azathioprine	Generic, Imuran
Basiliximab	Simulect
Belantamab mafodotin	Blenrep
Belatacept	Nulojix
Belimumab	Benlysta
Benralizumab	Fasenra

		Bevacizumab	Avastin
		Blinatumomab	Blincyto
		Brentuximab vedotin	Adcetris
		Brexucabtagene autoleucel	Tecartus
		Brodalumab	Siliq
		Brolucizumab	Beovu
		Burosumab	Crysvita
		Canakinumab	Ilaris
		Caplacizumab	Cablivi

إن الوضع الأكثر تعقيداً ينطبق على تسعير الجزيئات الجديدة المعقدة (ما يسمى بالأدوية المتخصصة)، والتي على النقيض من الأمثلة المذكورة أعلاه، تتطلب قدرًا هائلاً من البحث والتطوير والاستثمار في التصنيع، على سبيل المثال، العوامل الجديدة المستخدمة لعلاج التهاب الكبد الفيروسي ب و ج. إن هذه العوامل المستخدمة لعلاج التهاب الكبد مكلفة للغاية في الولايات المتحدة (24 ألف دولار إلى 75 ألف دولار لدورة علاج واحدة)، ولكن الشركات المصنعة تبرر التكلفة بأنها أقل من البديل (الذي غالباً ما يكون عملية زرع الكبد) وقد يكون الدواء شافياً. والواقع أن الأدوية المتخصصة تمثل أكثر من نصف الإنفاق على الأدوية في الولايات المتحدة. وعلاوة على ذلك، فإن الأدوية المتخصصة التي لا يوجد لها منافسة وتقييد الوصول إلى الصيدليات والتكاليف المرتفعة للغاية تدفع الإنفاق إلى الارتفاع أكثر من ذلك. وتشكل الأدوية 10% من إجمالي نفقات الرعاية الصحية في الولايات المتحدة.

فعالية مكملات الجنسنغ على مستوى الدهون في الدم. تحليل تلوي ومراجعة منهجية للتجارب: HernandezGarcia D et al: [PubMed: 31315027] ؛ 243: J Ethnopharmacol 2019;112:090. السريرية العشوائية

	Capromab pendetide	ProstaScint
	Cemiplimab	Libtayo
	Certolizumab pegol	Cimzia
	Cetuximab	Erbitux
	Ciltacabtagene autoleucl	Carvykti
	Crizanlizumab	Adakveo
	Cyclophosphamide	Generic
	Cyclosporine	Generic, Sandimmune, Restasis
	Daratumumab	Darzalex
	Denileukin diftitox	Ontak
	Denosumab	Prolia
	Dimethyl fumarate	Tecfidera
	Dinutuximab	Unituxin
	Dostarlimab	Jemperli
	Dupilumab	Dupixent
	Durvalumab	Imfinzi
	Eculizumab	Soliris
	Elotuzumab	Empliciti
	Emapalumab-lzsg	Gamifant

		Enfortumab vedotin	Padcev		
		Eptinezumab	Vyepti		
		Erenumab-aooe	Aimovig		
		Etanercept	Enbrel		
		Everolimus	Afinitor, Zortress		
		Evinacumab	Evkeeza		
		Evolocumab	Repatha		

Specialty Drugs

Syst Rev هانسن إم في وآخرون: الميلاونين لعلاج القلق قبل وبعد الجراحة لدى البالغين. قاعدة بيانات كوكرين

20154::CD009861.

Faricimab	Vabysmo
Fingolimod hydrochloride	Gilenya
Fremanezumab-vfrm	Ajovy
Galcanezumab-gnlm	Emgality
Glatiramer acetate	Copaxone
Golimumab	Simponi
Guselkumab	Tremfya
Ibalizumab	Trogarzo
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin
Idarucizumab	Praxbind
Idecabtagene vicleucel	Abecma
Immune globulin intravenous [IGIV]	Various
Inebilizumab	Uplizna
Infliximab	Remicade
Inotuzumab ozogamicin	Elzonris
Interferon alfa-2a	Roferon
Interferon alfa-2b	Intron-A
Interferon beta-1a	Avonex, Rebif
Interferon beta-1b	Betaseron, Extavia

		Interferon gamma-1b	Actimmune		
		Interleukin 2 (IL-2, aldesleukin)	Proleukin		
		Ipilimumab	Yervoy		
		Isatuximab	Sarclisa		
		Ixekizumab	Taltz		
		Lanadelumab	Takhzyro		
		Leflunomide	Arava		

،إن أسعار الأدوية تعتمد على عوامل عديدة. فتكاليف البحث والتسويق (مثل الخصومات التي تقدمها شركات إدارة فوائد الصيدلة) وتكاليف الإنتاج، وتكاليف الشحن، والتكاليف التنظيمية، وتكاليف الإعلان المباشر للمستهلك، والربح، كلها عوامل تساهم في تحديد سعر الدواء. وبشكل عام، تدفع شركات التأمين ثمن أغلب الأدوية لأن اللوائح تلزم بوضع قائمة شاملة بالأدوية. وبالنسبة للمرضى الأكبر سناً، فإن القوانين واللوائح الفيدرالية تلزم لجان الصيدلة والعلاج في الجزء د من برنامج الرعاية الطبية باتخاذ قرارات تغطية الأدوية الموصوفة على أساس الأدلة العلمية ومعايير الممارسة، فضلاً عن منع التمييز في علاج المريض بالأدوية. ولأن هذه الشركات مملوكة للقطاع العام، فإن المساهمين يمارسون نفوذاً قوياً لتعظيم الأرباح. وفي حين أن تكلفة تصنيع الدواء قد تكون 20% (أو أقل) من سعر الجملة، فإن التكاليف المذكورة أعلاه تساهم في تكلفة الدواء بالنسبة للصيدلي أو الطبيب. ويضيف الجشع والتأثير المفرط لأموال المساهمين (على النقيض من مصالح المستهلكين) عنصراً آخر من التكلفة، وقد أدى ذلك في بعض الأحيان إلى زيادات مذهلة في أسعار الأدوية الراسخة (والتي لا توجد تكاليف تطوير حالية لها) فضلاً عن الأدوية الأحدث. في حالة اليريميثامين، وهو عقار جزيني صغير بسيط ومستخدم منذ فترة طويلة لعلاج داء المقوسات، ارتفع سعره في الولايات المتحدة من حوالي 13 دولاراً للقرص إلى 750 دولاراً للقرص في عام 2015 عندما استحوذت شركة جديدة على حقوق هذا العقار. في عام 2016، ارتفع سعر تركيبة الأدرينالين الأكثر من 50 دولاراً إلى 300 دولار للجرعة الواحدة، على الرغم من عدم إجراء أي (EpiPen) استخداماً في حالات الحساسية المفرطة تغييرات في العقار أو المركبة أو وحدة الحقن. ارتفع سعر جل أكتار (كورتيكوتروبين) من 40 دولاراً في عام 2001 إلى 40 ألف دولار مؤخراً. حتى سعر الديدجوكسين ارتفع بشكل كبير، حيث يوجد نقص في المنافسة بين الشركات المصنعة

إدارة أعراض المسالك البولية السفلية غير العصبية عند الذكور: Gravas S et al:

تم الوصول إليه في 28 سبتمبر 2022. uroweb.org/guidelines/managementofnonneurogenicmaleluts.

Lenalidomide	Revlimid
Lisocabtagene maraleucel	Breyanzi
Loncastuximab tesirine	Zynlonta
Lymphocyte immune globulin	Atgam
Margetuximab	Margenza
Mepolizumab	Nucala
Mogamulizumab	Poteligeo
Moxetumomab pasudotox-tdfk	Lumoxiti
Muromonab CD3	OKT3
Mycophenolate mofetil	Generic, CellCept
Natalizumab	Tysabri
Naxitamab	Danyelza
Necitumumab	Portrazza
Nivolumab	Opdivo
Obiltoxaximab	Anthim
Ocrelizumab	Ocrevus
Ofatumumab	Arzerra
Omalizumab	Xolair
Palivizumab	Synagis

		Panitumumab	Vectibix		
		Pegademase bovine (bovine adenosine deaminase)	Adagen		
		Pegaptanib	Macugen		
		Peginterferon alfa-2a	Pegasys		
		Peginterferon alfa-2b	PEG-Intron		
		Pembrolizumab	Keytruda		
		Pertuzumab	Perjeta		

Polatuzumab vedotin-piiq	Polivy
Pomalidomide	Pomalyst
Ramucirumab	Cyramza
Ranibizumab	Lucentis
Ravulizumab	Ultomiris
Raxibacumab	ABthrax
Relatlimab (relatlimab + nivolumab combo)	Opdualag
Reslizumab	Cinqair
Rh ₀ (D) immune globulin micro-dose	RhoGAM, others
Rilonacept	Arcalyst
Risankizumab-rzaa	Skyrizi
Rituximab	Rituxan
Romosozumab	Evenity
Sacituzumab govitecan	Trodelvy
Satralizumab	Enspryng
Scorpion antivenom (equine (Fab)'2)	Anascorp
Secukinumab	Cosentyx
Siltuximab	Sylvant
Siplizumab	
Sirolimus	Generic, Rapamune
Spesolimab	Spevigo
Sutimlimab	Enjaymo
Tacrolimus (FK 506)	Generic, Prograf, others
Teriflunomide	Aubagio
Tafasitamab	Monjuvi
Teclistamab	Tecvyli

إجابة دراسة الحالة

الحاد المقاوم للستيرويد. وتتضمن المعالجة الدوائية علاجًا إضافيًا مثبتًا للمناعة. لم يتم GVHD يعاني هذا المريض من مرض تحديد معيار الرعاية في هذه الحالة الخطيرة للغاية؛ حيث يتم تقييم علاجات مختلفة من خلال العديد من التجارب السريرية الحاد المقاوم للستيرويد باستخدام عقار إنفليكسيماب GVHD الجارية. في الوقت الحالي، ستبدأ العديد من المراكز العلاج لمرض والفصل الضوئي بالإضافة إلى الاستمرار في تناول عقار تاكروليموس.

REFERENCES

في ظل غياب الرعاية الصحية الشاملة في الولايات المتحدة، يتمتع العديد من الأشخاص بتأمين صحي خاص وتأمين على الأدوية وتدير خطط التأمين على الأدوية منظمات تسمى مديري فوائده الصيدلة. وقد صُممت مديري فوائده الصيدلة في الأصل لجمع شركات التأمين والصيدليات معًا في شبكة لغرض تقديم خدمات الصيدلة. وقد وسعت مديري فوائده الصيدلة أنشطتها للتحكم في ما يتم وصفه، والتحكم في الكمية الموصوفة، وطلب إذن مسبق (من مديري فوائده الصيدلة) للأدوية غير المغطاة. والوسيلة للسيطرة على الأدوية هي صيغة الأدوية. ولأن استخدام الأدوية له قيمة بالنسبة للشركات المصنعة، فإنها تقدم خصومات لتحفيز مديري فوائده الصيدلة على اختيار منتجاتهم وزيادة حصتهم في السوق. ويُترك للطبيب التعامل مع قواعد وصف الأدوية التي يحددها مديري فوائده الصيدلة. وفي بعض الحالات، يكتب الطبيب وصفة طبية ويحدد مدير فوائده الصيدلة ما سيحصل عليه المريض، وكمية أو عدد أيام الإمداد، وبالنسبة للأدوية المتخصصة، أين يمكن ملء الوصفة الطبية.

Adv Ther 2020;27:1279-80. جيليسن أ، شميدت ه: سيليمارين كعلاج داعم لأمراض الكبد: مراجعة سردية

Teprotumumab	Teprezza
Tezepelumab	Tezspire
Thalidomide	Thalomid
Tisotumab vedotin	Tivdak
Tildrakizumab	Ilumya
Tisagenlecleucel	Kymriah
Tocilizumab	Actemra
Trastuzumab	Herceptin
fam-trastuzumab deruxtecan	Enhertu
Tralokinumab	Adtralza
Tremelimumab	Imjudo
Ustekinumab	Stelara
Vedolizumab	Entyvio

*Several drugs discussed in this chapter are available as orphan drugs but are not listed here. Other drugs not listed here will be found in other chapters (see Index).

General Immunology

Levinson WE: 17 الطبعة، علم المناعة، الطبعة 17. McGraw Hill، 2022.

الطبعة العاشرة. جارلاند ساينس، 2022، Janeway's Immunobiology، مورفي كيه إم وآخرون (المحررون): مجلة

Wei SC et al: الآليات الأساسية لعلاج حصار نقاط التفتيش المناعية. Cancer Discov 20188:1069. [PubMed: 30115704]

Hypersensitivity

Brusselle GG et al: العلاجات البيولوجية للربو الشديد. N Engl J Med 2022;386:157-66. [PubMed: 35020986]

Waldron JL et al: فرط الحساسية والأحداث الضارة المرتبطة بالمناعة في العلاج البيولوجي. Clin Rev Allergy Immunol 2022;62:413-22. [PubMed: 34319562]

Autoimmunity

باتيل س وآخرون: استكشاف دور الأدوية المناعية في أمراض المناعة الذاتية: مراجعة شاملة. مجلة أبحاث الأحياء الفموية القحفية 2021;11:11-29. [PubMed: 33948430]

في علاج CD20 كايجي سي وآخرون: مراجعة منهجية لسلامة وفعالية المستحضرات البيولوجية المستهدفة للجيل الثاني والثالث من الاضطرابات المناعية. Front Immunol 2021;12:788-99.

Immunodeficiency Diseases

فريمان سي إم وآخرون: علاج الغلوبولين المناعي لنقص المناعة في الخلايا البائية. مجلة أساليب المناعة 2022;113:336-50. [PubMed: 35964701]

Immunosuppressive Agents

ماير ف وآخرون: سلامة العلاجات البيولوجية في متلقي زراعة الأعضاء الصلبة: مراجعة منهجية. سيمين التهاب المفاصل الروماتويدي 2021;12:63-71. [PubMed: 34507811]

Privitera G et al: الاتجاهات الجديدة مع المواد البيولوجية في مرض التهاب الأمعاء: النهج المتتالي والمشارك. Therap Adv Gastroenterol 2021;14:14.

ton BK: Updates in chronic graft-versus-host disease. Hematology 2021;1:648.

Antilymphocyte Globulin & Monoclonal Antibodies

Panackel C et al: نظرة ثاقبة: زراعة الكبد: المناعة المثبطة للمناعة في زراعة الكبد: نظرة ثاقبة. J Clin Exp Hepatol 2022;12:1557-1566. [PubMed: 36340316]

Goleva E et al: فهمنا الحالي لعلاج مثبطات نقاط التفتيش في العلاج المناعي للسرطان. Ann Allergy Asthma Immunol 2021;126:126-135. [PubMed: 33716146]

Cytokines

Propper DJ, Balkwill FR: تسخير السيتوكينات والكيموكينات لعلاج السرطان. Nat Rev Clin Oncol 2022;19:237-254. [PubMed: 34997230]

Tuzlak S et al: إعادة وضع استقطاب الخلايا التائية من السيتوكينات الفردية إلى المساعدة المعقدة. Nat Immunol 2021;22:1210-1220. [PubMed: 34545250]

Drug Allergy

Macy E et al: فهم فرط الحساسية للأدوية: 2012-2022. J Allergy Clin Immunol Pract 2023;11:805-815.

Cellular Immunotherapy

آلية وإدارة وتخفيف السمية الالتهابية: CART فيشر جيه دبليو، بهاتاراي إن: العلاج بخلايا

Front Immunol 2021;12:693016.
[PubMed: 34220853]

CASE STUDY

دراسة الحالة

تم نقل فتاة تبلغ من العمر 6 سنوات إلى قسم الطوارئ من قبل والديها. كانت في حالة غيبوبة، وتنفس سريع (25 نفساً في الدقيقة) وتسارع في ضربات القلب (150 نبضة في الدقيقة)، لكنها تبدو محمرة، وكان قياس الأكسجين في الدم من أطراف الأصابع طبيعياً يكشف استجاب واديها أنهما بلا مأوى ويعيشان في سيارتهما (شاحنة صغيرة). كانت الليالي باردة، واستخدما موقد فحم (97%)، صغير للتدفئة داخل السيارة. ما هو التشخيص الأكثر احتمالاً؟ ما العلاج الذي يجب البدء فيه على الفور؟ إذا كانت والدتها حاملاً فما هي التدابير الإضافية التي يجب اتخاذها؟

يعيش البشر في عالم كيميائي* فهم يستنشقون ويبتلعون ويمتصون من خلال الجلد العديد من هذه المواد الكيميائية. ويهتم عالم السموم المهنية والبيئية في المقام الأول بالتعرف على الآثار الضارة التي قد تنتج عن التعرض للمواد الكيميائية التي يتعرض لها البشر في العمل أو في البيئة العامة والوقاية منها وعلاجها. وفي الممارسة السريرية، يجب على عالم السموم المهنية والبيئية تحديد ومعالجة الآثار الصحية الضارة لهذه التعرضات. بالإضافة إلى ذلك، سيطلب من عالم السموم المهنية والبيئية المدرب تقييم وتحديد المخاطر المرتبطة بالمواد الكيميائية المستخدمة في مكان العمل أو التي يتم إدخالها إلى البيئة البشرية، وتطوير استراتيجيات وإجراءات لمنع الآثار الضارة للمخاطر الكيميائية المحددة. أحد المخاطر الرئيسية التي تغيرت خلال السنوات العشر الماضية والتي تحتاج إلى تركيزنا هي التعرضات الناجمة عن تغير المناخ، مثل زيادة تلوث الهواء بسبب حرائق الغابات أو الحرائق الحضرية التي تؤثر على كل من العمال والبيئة البشرية.

إن حالات التسمم المهني والبيئي تشكل مشاكل معقدة. ونادراً ما يقتصر التعرض على نوع واحد من الجزيئات. فمعظم المواد المستخدمة في أماكن العمل أو البيئة عبارة عن مركبات أو مخاليط. وكثيراً ما يتم وصف المكونات بشكل سيئ في الوثائق المتاحة للمراجعة. وعلاوة على ذلك، ورغم أن الهيئات التنظيمية في العديد من البلدان لديها متطلبات للإفصاح عن المواد الخطرة وتأثيراتها الصحية، فإن استبعاد المعلومات الخاصة غالباً ما يجعل من الصعب على أولئك الذين يعالجون مرضى التسمم المهني والبيئي فهم طبيعة ونطاق المرض الحالي. ولأن العديد من هذه الأمراض لها فترات كامنة طويلة قبل أن تصبح ظاهرة، فإن الكشف عن العمليات

الأصلية والمواد المسببة وتحديدًا غالباً ما يكون مسألة عمل استقصائي. وقد أصبح رصد تركيزات التعرض في مكان العمل وفي البيئة العامة أكثر شيوعاً. ومع ذلك، غالباً ما يكون من الصعب تحديد سجلات الرصد وربطها بفرد أو مجموعة صغيرة من الأفراد المعرضين وغالباً ما تكون السجلات المتاحة غير كافية لتحديد مدى تعرض الشخص أو المجموعة، ومدته، ومعدل جرعته. قد تكون هذه المعلومات حاسمة لتحديد الاضطراب السام سريريًا وشرعيًا وإدارته.

Occupational Toxicology

يتعامل علم السموم المهنية مع تأثيرات المواد الكيميائية الموجودة في مكان العمل. وينصب التركيز الرئيسي لعلم السموم المهنية على تحديد العوامل المثيرة للقلق، وتحديد الأمراض الحادة والمزمنة التي تسببها، وتحديد الظروف التي يمكن استخدامها فيها بأمان، ومنع امتصاص كميات ضارة من هذه المواد الكيميائية. كما يُطلب من أخصائي السموم المهنية علاج الأمراض الناجمة عن هذه المواد الكيميائية إذا كان طبيياً. وقد يحدد أخصائيو السموم المهنية أيضاً وينفذون برامج لمراقبة العمال المعرضين والبيئة التي يعملون فيها وهم يعملون غالباً مع خبراء الصحة المهنية، ومحترفي السلامة المعتمدين، وممرضات الصحة المهنية في أنشطتهم.

لقد تم وضع حدود تنظيمية وإرشادات طوعية لتحديد حدود التعرض للمواد الكيميائية "الآمنة" للعمال. وفي الولايات المتحدة (PELS) وهي تسمى حدود التعرض المسموح بها (OSHA) الأمريكية، يتم إصدار هذه الحدود من قبل إدارة السلامة والصحة المهنية معايير OSHA وعلى موقعها الإلكتروني، تصدر OSHA بالإضافة إلى حدود التعرض المسموح بها التي تظهر في الجداول في منشورات لمواد معينة ذات سمية خطيرة بشكل خاص. يتم تطوير هذه المعايير بعد دراسة علمية مكثفة، ومدخلات أصحاب المصلحة في جلسات الاستماع، والتعليقات العامة، وخطوات أخرى مثل النشر في السجل الفيدرالي. تتمتع هذه المعايير بقوة القانون في الولايات المتحدة الأمريكية، وأصحاب العمل الذين يستخدمون هذه المواد ملزمون بالامتثال للمعايير. قد يؤدي عدم الامتثال للمعايير إلى سلطة مقاضاة الانتهاكات لقواعدها ومعاييرها. يمكن العثور على معايير OSHA مجموعة من العقوبات المدنية. ليس لدى يمكن العثور على نسخ من معايير إدارة السلامة والصحة في المناجم الأمريكية. على OSHA كاملة على موقع OSHA (MSHA) على wwwmshagov.

تقوم بشكل دوري بإعداد قوائم (ACGIH) إن المنظمات التطوعية، مثل المؤتمر الأمريكي لخبراء الصحة الصناعية الحكوميين بإصداراتها المتفق عليها من قيم الحد الأقصى الآمن للعديد من المواد الكيميائية. وهذه القيم غير قابلة للتنفيذ ولا تتمتع بالصفة القانونية إلا في ظروف محدودة. وقد يتم تحديث الضرورات التنظيمية في الولايات المتحدة من وقت لآخر عندما تتوفر معلومات جديدة حول السمية. وهذه العملية بطيئة وتتطلب مدخلات من العديد من المصادر باستثناء بعض الظروف الاستثنائية. وفي هذه الحالات، قد يتم إجراء تعديلات على المعايير وقد يتم إصدار معيار مؤقت طارئ بعد إجراءات تنظيمية مناسبة. وتعتبر إرشادات لقيم الحد الأقصى الآمن مفيدة كنقاط مرجعية في تقييم التعرضات المحتملة في مكان العمل في غياب متطلبات إدارة ACGIH السلامة والصحة المهنية. والامتثال لهذه الإرشادات التطوعية ليس بديلاً عن الامتثال للوائح إدارة السلامة والصحة المهنية في wwwacgihorg على ACGIH الولايات المتحدة. ويمكن الحصول على قوائم قيم الحد الأقصى الآمن الحالية من

Environmental Toxicology

علم السموم البيئي، والذي يُطلق عليه الآن غالبًا علم السموم البيئية، يتعامل مع التأثير الضار للمواد الكيميائية الموجودة في البيئة كمُلوثات على الكائنات الحية. ويهتم علم السموم البيئية بالتأثيرات السامة للعوامل الكيميائية والفيزيائية على مجموعات ومجتمعات الكائنات الحية داخل أنظمة بيئية محددة. ويشمل دراسة مسارات نقل هذه العوامل وتفاعلاتها مع البيئة. ويهتم علم السموم التقليدي بالتأثيرات السامة على الكائنات الحية الفردية؛ ويهتم علم السموم البيئية بالتأثير على مجموعات الكائنات الحية أو على الأنظمة البيئية. وقد أصبح البحث في علم السموم البيئية أحد أهم مجالات الدراسة لعلماء السموم

إن التغيرات في حالة الهواء والماء على كوكبنا تشكل مصدر قلق دولي رئيسي. وقد دخلت المعاهدات التي تم التفاوض عليها بين العديد من الدول والمصممة للسيطرة على الملوثات التي تؤثر على تغير المناخ حيز التنفيذ. ويشكل تغير المناخ الأولوية الأكثر أهمية بالنسبة لعلماء البيئة. وتسعى اتفاقيات باريس للمناخ إلى الحد من انبعاثات الغازات المسببة للانحباس الحراري العالمي، والتي تولدها إلى حد كبير الوقود الأحفوري، والتي أدت إلى ارتفاع درجات الحرارة والآثار اللاحقة لتلك الارتفاعات في درجات الحرارة، مثل حرائق الغابات وارتفاع درجة حرارة القطب الشمالي. واعتبارًا من 20 يناير 2021، تشارك الولايات المتحدة مرة أخرى في هذه الاتفاقيات الحاسمة بالإضافة إلى ذلك، تدعم الإدارة الحالية العديد من خطط التكيف مع المناخ والمرونة للتخفيف من آثار تغير المناخ، مثل أداة تقييم المناخ التابعة لوزارة الدفاع

(mediadefensegov/2021/Apr/05/2002614579/1/1/0/DODCLIMATEASSESSMENTTOOLPDF).

يشمل مصطلح البيئة كل ما يحيط بالكائن الحي، ولكن بشكل خاص الهواء والتربة والمياه. وعلى الرغم من اعتبار البشر من الأنواع المستهدفة ذات الأهمية الخاصة، فإن الأنواع الأخرى لها أهمية كبيرة كأهداف محتملة للتسمم البيئي. غالبًا ما توفر الدراسة العلمية للتأثيرات الصحية الضارة في الحيوانات إنذارًا مبكرًا للأحداث البشرية الوشيكة نتيجة للتأثيرات السامة للبيئة، وتسمى هذه الأنواع بالأنواع المؤشرة، مثل معظم حيوانات ابن عرس (مثل المنك) والبرمائيات (مثل الضفادع). في الولايات المتحدة، يتم تنظيم التلوث يتمتع وكلاؤهما بصلاحيات شبيهة بسلطات الشرطة ويمكنهم فرض عقوبات مدنية وجنائية. (EPA) البيئي من قبل وكالة حماية البيئة على انتهاكات لوائح وكالة حماية البيئة

قبل الآن، كان يُنظر إلى تلوث الهواء عادةً على أنه نتيجة للتصنيع والتطور التكنولوجي والتوسع الحضري المتزايد. ومع ذلك، أدى العدد المتزايد من حرائق الغابات الأخيرة في جميع أنحاء البلاد والعالم إلى تغيير مصادر ملوثات الهواء، على سبيل المثال، الجسيمات في الواقع، في الولايات المتحدة، أصبحت حرائق الغابات الآن أكبر مصدر لانبعاثات الجسيمات الدقيقة. (انظر أدناه، PM) الدقيقة إلى الغلاف الجوي. على الرغم من ندرتها، فإن الظواهر الطبيعية مثل الانفجارات البركانية قد تؤدي إلى تلوث الهواء بالغازات أو الأبخرة أو الجسيمات الضارة بالبشر. قد يتعرض البشر أيضًا للمواد الكيميائية المستخدمة في البيئة الزراعية كمبيدات حشرية أو في معالجة الأغذية والتي قد تستمر كبقايا أو مكونات في المنتجات الغذائية. يتم تنظيم ملوثات الهواء في الولايات المتحدة من قبل وكالة حماية البيئة على أساس الاعتبارات الصحية (الأساسية) والجمالية (الثانوية). يتطلب قانون الهواء النظيف من وكالة حماية البيئة أن تكون قد ويتم سرد ستة معايير لملوثات الهواء في الجدول 1-56. يمكن العثور على (NAAQS) حددت معايير جودة الهواء المحيط الوطنية

جداول إضافية للملوثات الجوية الأولية والثانوية الخاضعة للتنظيم وغيرها من القضايا التنظيمية المتعلقة بملوثات الهواء في الولايات كما أن العديد من الولايات داخل الولايات المتحدة لديها أيضًا لوائح فردية لملوثات الهواء قد www.epa.gov المتحدة على الموقع تكون أكثر صرامة من تلك التي وضعتها وكالة حماية البيئة، مثل كاليفورنيا. كما تنظم العديد من الدول الأخرى وبعض المنظمات فوق الحكومية ملوثات الهواء. وفي حالة الدول المجاورة، كانت مشاكل تلوث الهواء والماء عبر الحدود مصدر قلق في السنوات الأخيرة. أدت الجسيمات الدقيقة والنويدات المشعة والأمطار الحمضية ومشاكل مماثلة إلى تلوث الهواء والماء في بلدان مختلفة. كما أثار التلوث البحري أيضًا مخاوف بشأن تلوث المحيطات وكان له تأثير على مصائد الأسماك في بعض البلدان. أصبح هذا النوع من التلوث الآن موضوعًا لكثير من الأبحاث والمعاهدات الدولية الجديدة

الجدول 1-56

ومعايير وكالة حماية البيئة لمعايير ملوثات (PELS) قيم حد التعرض المسموح بها) أمثلة على معايير إدارة السلامة والصحة المهنية الهواء.

Compound	OSHA Standards ¹	EPA NAAQS Standards ³
----------	-----------------------------	----------------------------------

	PEL ² (ppm)	Averaging Time	EPA Primary Standard (1-h level/8-h levels) ⁷⁸
Carbon monoxide	50 ppm	8 h	9 ppm
		1 h	35 ppm
Lead (Pb) ⁷⁹	50 ug/m ³	Rolling 3-month average	0.15 mcg/m ³
Nitrogen dioxide	5 ppm	1 h	100 ppb
		1 year	53 ppb
Ozone	0.1 ppm	8 h	0.07 ppm
By specific type; see OSHA Table Z-11	Particulate matter (PM) _{2.5}	1 year	12 mcg/m ³

⁷⁸ Primary standard for criteria air pollutants that provides public health protection, including protecting the health of “sensitive” populations (www.epa.gov/criteriaair-pollutants/naaqs-table).

⁷⁹ See [Chapter 57](#) for more details about current OSHA blood lead levels.

The United Nations Food and Agriculture Organization and the World Health Organization (FAO/WHO) Joint Expert Commission on Food Additives adopted the term acceptable daily intake (ADI) to denote the daily intake of a chemical from food that, during an entire lifetime, appears to be without appreciable risk. These guidelines are reevaluated as new information becomes available. In the USA, the Food and Drug Administration (FDA) and the Department of Agriculture are responsible for the regulation of contaminants such as pesticides, drugs, and chemicals in foods. Major international problems have occurred because of traffic among nations in contaminated or adulterated foods from countries whose regulations and enforcement of

		24 h	35 mcg/m ³
Sulfur dioxide	5 ppm	1 h	75 ppm

يتم تحديث معايير إدارة السلامة والصحة المهنية بشكل متكرر، ويتم إحالة القراء إلى الموقع الإلكتروني للحصول على أحدث المعلومات.
wwwoshagov، 19101000، Z1 و Z2 الجداول، يمكن العثور على حدود التعرض هذه على 1

ليوم عمل عادي مدته 8 ساعات قد يتعرض له العمال بشكل (TWA) هي قيم متوسط الوقت المرجح لمدة 8 ساعات 2PELS متكرر دون آثار ضارة.

pure food and drug laws are lax or nonexistent. For example, both human and animal illnesses have resulted from ingestion of products imported from China that contained melamine.

*The author thanks Daniel T. Teitelbaum, MD, emeritus, and the late Gabriel L. Plaa, PhD, the previous author's of this chapter, for their enduring contributions.

يمكن العثور على معايير وكالة حماية البيئة هذه والمزيد من التفاصيل على www.epa.gov/criteriaairpollutants/naaqstable.

TOXICOLOGIC TERMS & DEFINITIONS

Hazard & Risk

الخطر هو قدرة مادة كيميائية على التسبب في إصابة في موقف أو بيئة معينة؛ وتعتبر ظروف الاستخدام والتعرض من الاعتبارات الأساسية. لتقييم الخطر، يحتاج المرء إلى معرفة كل من السمية المتأصلة للمادة والكميات التي قد يتعرض لها الأفراد. غالبًا ما يكون الخطر وصفًا يعتمد على تقديرات ذاتية وليس تقييمًا موضوعيًا.

يُعرّف الخطر بأنه التردد المتوقع لحدوث تأثير غير مرغوب فيه ناجم عن التعرض لعامل كيميائي أو فيزيائي. ويعتمد تقدير الخطر على بيانات الاستجابة للجرعة والاستقراء من العلاقات المرصودة إلى الاستجابات المتوقعة للجرعات التي تحدث في مواقف التعرض الفعلية. وتعد جودة وملاءمة البيانات البيولوجية المستخدمة في مثل هذه التقديرات من العوامل المحددة الرئيسية. وقد أصبح تقييم المخاطر جزءًا لا يتجزأ من العملية التنظيمية في معظم البلدان. ومع ذلك، تظل العديد من افتراضات علماء تقييم المخاطر غير مثبتة، ولن توفر سوى المراقبة طويلة الأجل لأسباب ونتائج السكان الأساس للتحقق من صحة تقنيات تقييم المخاطر الأحدث.

Routes of Exposure

تختلف طرق دخول المواد الكيميائية إلى الجسم باختلاف حالات التعرض. ففي البيئة الصناعية، يعد الاستنشاق هو الطريق الرئيسي لدخول المواد الكيميائية. كما أن الطريق عبر الجلد مهم للغاية، ولكن الابتلاع عن طريق الفم هو طريق ثانوي نسبيًا. وبالتالي، يجب تصميم الوقاية الأولية لتقليل أو القضاء على الامتصاص عن طريق الاستنشاق أو عن طريق التلامس الموضعي. تدخل الملوثات الجوية الجسم عن طريق الاستنشاق وعن طريق التلامس الجلدي. ويتم امتصاص ملوثات المياه والترربة عن طريق الاستنشاق والابتلاع والتلامس الجلدي.

Quantity, Duration, & Intensity of Exposure

قد تختلف التفاعلات السامة حسب كمية التعرض ومدته ومعدل التعرض. يؤدي التعرض لمادة سامة يمتصها الإنسان أو الحيوان المستهدف إلى جرعة. يشير التعرض الحاد إلى تعرض واحد أو تعرضات متعددة تحدث على مدى فترة وجيزة من ثوانٍ إلى يوم أو يومين. قد تطغى الجرعات الحادة المكثفة التي يتم امتصاصها بسرعة من المواد التي يمكن إزالتها سمومها عادةً بواسطة آليات إنزيمية، بجرعات صغيرة على قدرة الجسم على إزالة سموم المادة وقد تؤدي إلى سمية خطيرة أو حتى مميتة. قد تؤدي نفس الكمية من المادة، الممتصة ببطء، إلى سمية قليلة أو معدومة. هذه هي الحال مع التعرض للسيانيد. رودانيز، وهو إنزيم ميتوكوندريا موجود في البشر

يزيل سموم السيانيد بفعالية إلى ثيوسيانات غير سامة نسبياً عندما يتم تقديم السيانيد بكميات صغيرة، ولكن الإنزيم يطغى عليه (أو يشبعه) جرعات السيانيد الكبيرة التي يتم مواجهتها بسرعة، مع تأثير مमित

إن التعرضات الفردية أو المتعددة على مدى فترة زمنية أطول تمثل تعرضاً مزمنًا. وفي البيئة المهنية، تحدث التعرضات الحادة (مثل التفرغ العرضي) والمزمنة (مثل التعامل المتكرر مع مادة كيميائية). وغالباً ما تكون التعرضات للمواد الكيميائية كملوثات للهواء والماء مزمنة. وقد تسبب أمراضاً مزمنة، كما حدث في كارثة خليج ميناماتا في اليابان، والتي نجمت عن تلوث صناعي بميثيل الزئبق. وقد بدأ مرض إيتاي في اليابان، الناجم عن التعرض المزمن لمادة ملوثة صناعية منقولة بالمياه مثل الكاديوم، في عام 1912 ولكن الحكومة اليابانية لم تعترف به رسمياً كمرض بيئي إلا في عام 1968. وقد تؤدي الانبعاثات الكيميائية الكبيرة المفاجئة إلى تعرض سكاني حاد وضخم مع عواقب وخيمة أو مميتة. وكانت الكارثة التي وقعت في بوبال في الهند في عام 1984 حدثاً من هذا القبيل. فقد تم إطلاق إيزوسيانات الميثيل في منطقة مكتظة بالسكان. وتسببت في وفاة ما يقرب من 4000 شخص وإصابة أكثر من نصف مليون شخص. لقد أدى إطلاق مادة الديوكسين في سيفيزو بإيطاليا عام 1976 إلى تلوث منطقة مأهولة بالسكان بمادة كيميائية عضوية ثابتة وتسبب في آثار حادة ومزمنة طويلة الأمد. كما سلط تسرب النفط الهائل الناجم عن انفجار منصة الحفر ديب ووتر هورايزون التابعة لشركة بي بي عام 2010 في خليج المكسيك الضوء على إمكانية حدوث تأثيرات سامة بيئية طويلة الأمد على منطقة جغرافية واسعة النطاق. ولا تزال الدراسات المكثفة لآثار هذه الكارثة البيئية جارية، ولا تزال العواقب البيئية الإجمالية غير محددة؛ وقد يكون لبعض الأنواع، مثل الدلفين ذو الأنف الزجاجي، آثار ضارة متعددة الأجيال.

ENVIRONMENTAL CONSIDERATIONS

إن بعض الخصائص الكيميائية والفيزيائية مهمة لتقدير المخاطر المحتملة للمواد السامة البيئية. وتساعد البيانات المتعلقة بالتأثيرات السامة للكائنات الحية المختلفة، إلى جانب المعرفة المتعلقة بالقدرة على التحلل والتراكم البيولوجي والنقل والتضخم البيولوجي عبر سلاسل الغذاء، في هذا التقدير. (انظر المربع: التراكم البيولوجي والتضخم البيولوجي لمثال كلاسيكي يتعلق بالبحيرات العظمى). إن المواد الكيميائية التي تتحلل بشكل سيئ (عن طريق مسارات حيوية أو غير حيوية) تظهر ثباتاً بيئياً ويمكن أن تتراكم. وتشمل هذه ثنائي الفينيل متعدد الكلور، والديوكسينات والفورانات، والمواد المماثلة. كانت - (POPs) المواد الكيميائية الملوثات العضوية الثابتة تصريفات ميثيل الزئبق من مصانع الورق في الدول الاسكندنافية مسؤولة عن التراكم البيولوجي لمركبات الزئبق في الثدييات البحرية العليا والأسماك الأعلى في سلسلة الغذاء. كانت هذه المركبات مسؤولة عن النتائج السامة للأعصاب في المجتمعات البشرية التي تشمل أنظمتها الغذائية هذه الكائنات الحية كمصدر للغذاء. تميل المواد المحبة للدهون مثل المبيدات الحشرية العضوية الكلورية المحظورة أو المهجورة إلى التراكم البيولوجي في دهون الجسم. وينتج عن هذا مخلفات الأنسجة التي يتم إطلاقها ببطء بمرور الوقت. وقد يكون لهذه المخلفات ومستقلباتها آثار ضارة مزمنة مثل اختلال الغدد الصماء والاضطرابات العصبية والسرطان. وعندما تدخل مادة سامة مستمرة إلى سلسلة الغذاء، يحدث التضخم البيولوجي حيث يتغذى نوع واحد على أنواع أخرى. وهذا يركز المادة الكيميائية في الكائنات الحية الأعلى في سلسلة الغذاء. يقف البشر على قمة سلسلة الغذاء. وقد يتعرضون لأحمال ملوثة شديدة التركيز مع حدوث

التراكم البيولوجي والتضخم البيولوجي. والملوثات التي لها أوسع تأثير بيئي هي ملوثات ضعيفة التحلل؛ وهي متحركة نسبيًا في الهواء والماء والترية؛ وتظهر تراكمًا بيولوجيًا؛ وتظهر أيضًا تضخمًا بيولوجيًا.

Bioaccumulation & Biomagnification

If the intake of a long-lasting contaminant by an organism exceeds the latter's ability to metabolize or excrete the substance, the chemical accumulates within the tissues of the organism. This is called bioaccumulation.

Although the concentration of a contaminant may be virtually undetectable in water, it may be magnified hundreds or thousands of times as the contaminant passes up the food chain. This is called biomagnification.

The biomagnification of polychlorinated biphenyls (PCBs) in the Great Lakes of North America is illustrated by the following residue values available from a classic Environment Canada report published by the Canadian government, and elsewhere.

The biomagnification for this substance in the food chain, beginning with phytoplankton and ending with the herring gull, is nearly 50,000-fold. Domestic animals and humans may eat fish from the Great Lakes, resulting in PCB residues in these species as well.

Source	PCB Concentration (ppm) ¹	Concentration Relative to Phytoplankton
Phytoplankton	0.0025	1
Zooplankton	0.123	49.2
Rainbow smelt	1.04	416
Lake trout	4.83	1932
Herring gull	124	49,600

¹Data from Environment Canada, The State of Canada's Environment, 1991, Government of Canada, Ottawa; and other publications.

SPECIFIC CHEMICALS

AIR POLLUTANTS

قد ينتج تلوث الهواء عن الأبخرة والهباء الجوي والدخان والجسيمات والمواد الكيميائية الفردية. هناك ستة ملوثات هواء ذات أولوية لوكالة حماية البيئة، سيتم مناقشة أحدها في الفصل 57 (الرصاص). المواد الخمس الرئيسية الأخرى في تلوث الهواء هي أول أكسيد الكربون وأكاسيد الكبريت وأكاسيد النيتروجين والأوزون والجسيمات. تساهم الزراعة، وخاصة الزراعة على نطاق صناعي، في مجموعة متنوعة من ملوثات الهواء: الغبار على شكل جسيمات، والمواد الكيميائية للمبيدات الحشرية، وكبريتيد الهيدروجين، وغيرها. تشمل مصادر الملوثات حرق الوقود الأحفوري، والنقل، والتصنيع، والأنشطة الصناعية الأخرى، وتوليد الطاقة الكهربائية، وتدفئة المساحات، والتخلص من النفايات، وغيرها. أظهرت الدراسات في هلسنكي وغيرها من المدن أن انبعاثات حركة المرور غير المحفزة للسيارات هي أكبر مساهم في تلوث الهواء على مستوى الأرض من أي مصدر آخر. أدى إدخال المحولات الحفازة في السيارات واستخدامها الإلزامي في العديد من البلدان إلى الحد بشكل كبير من تلوث الهواء المنبعث من السيارات. لقد أدى حظر استخدام رباعي إيثيل الرصاص في البنزين إلى القضاء على مصدر رئيسي لتلوث الرصاص وتسمم الأطفال بالرصاص في البيئات الحضرية. وفي الاقتصادات الناشئة، يؤدي استخدام وسائل النقل القائمة على محركات ثنائية الدورة إلى تلوث الهواء على مستوى الأرض في المدن المزدهمة للغاية. ويساعد إدخال وقود الديزل "النظيف منخفض الكبريت" في الحد من الملوثات الحضرية والطرق السريعة مثل أكاسيد الكبريت. كما تتحول بعض المدن إلى الحافلات الكهربائية (سواء العامة أو المدرسية) وسيارات الأجرة للحد من تلوث الهواء بشكل أكبر، مثل دنفر بولاية كولورادو. وقد أظهرت الدراسات المكثفة الأخيرة لمجموعة أوسع من تأثيرات ملوثات الهواء المتنوعة مثل ثاني أكسيد النيتروجين والجسيمات وثاني أكسيد الكبريت آثارًا ضارة ذات دلالة إحصائية على نتائج الحمل، وزيادة حالات تسمم الحمل، ونتائج القلب والأوعية الدموية السيئة، وتفاقم الأعراض في مرض الانسداد الرئوي المزمن، وزيادة مشاكل الصحة العقلية وتفاقم الأعراض لدى المرضى المصابين بالتليف الرئوي مجهول السبب. هناك العديد من التغيرات الفسيولوجية الأخرى المهمة التي تصيب البشر، وخاصة الأطفال، والتي يشتبه في أنها نتيجة لملوثات الهواء. ولن يتناول هذا الفصل تأثيرات خليط من هذه الملوثات الجوية، مثل تلوث الهواء المرتبط بالمرور، ولكن من الجدير بالذكر أن تأثيرات خليط هذه الملوثات تؤدي إلى زيادة كبيرة في التأثيرات الصحية الضارة.

وقد ارتبط ثاني أكسيد الكبريت والدخان الناتج عن الاحتراق غير الكامل للفحم بتأثيرات ضارة حادة بين الأطفال وكبار السن والأفراد الذين يعانون من أمراض القلب أو الجهاز التنفسي. كما تم ربط تلوث الهواء المحيط بأمراض القلب والتهاب الشعب الهوائية ومرض الانسداد الرئوي وانتفاخ الرئة والربو القصبي وسرطان مجرى الهواء أو الرئة. وقد تم نشر العديد من الدراسات العلمية الأساسية والوبائية السريرية حول سموم ملوثات الهواء، وقد أدت هذه الدراسات إلى تعديل المعايير التنظيمية لملوثات الهواء. وتنطبق معايير وكالة حماية البيئة لهذه المواد على البيئة العامة، وتنطبق معايير إدارة السلامة والصحة المهنية على التعرض في مكان العمل (انظر على الإنترنت بيانات تلوث الهواء حسب الموقع في الولايات المتحدة AirNow الجدول 561 لمزيد من التفاصيل). يوفر موقع (www.airnow.gov).

أول أكسيد الكربون

هو غاز عديم اللون والطعم والرائحة وغير مهيج، وهو ناتج ثانوي للاحتراق غير الكامل. يبلغ متوسط تركيز (CO) أول أكسيد الكربون أول أكسيد الكربون في الغلاف الجوي حوالي 01 جزء في المليون؛ وفي حركة المرور الكثيفة، قد يتجاوز التركيز 100 جزء في المليون رقم المعيار، www.wosh.gov الموصى بها حالياً ومعايير وكالة حماية البيئة في الجدول 1-56 (انظر أيضاً PEL تظهر قيم (Z1) الجدول، 19101000).

1. آلية العمل

إن ثاني أكسيد الكربون يرتبط ارتباطاً وثيقاً ولكن بشكل عكسي بمواقع ربط الأكسجين في الهيموجلوبين وله تقارب مع الهيموجلوبين، يبلغ حوالي 220 مرة تقارب الأكسجين. ولا يستطيع المنتج المتكون - الكربوكسي هيموجلوبين - نقل الأكسجين. وعلاوة على ذلك فإن وجود الكربوكسي هيموجلوبين يتداخل مع تفكك الأكسجين من الأوكسي هيموجلوبين المتبقي نتيجة لتأثير بور. وهذا يقلل من نقل الأكسجين إلى الأنسجة. والأعضاء ذات الطلب الأعلى على الأكسجين (الدماغ والقلب والكلية) هي الأكثر تأثراً. ويكون لدى البالغين غير المدخنين العاديين مستويات كربوكسي هيموجلوبين أقل من 1٪ تشبع (1٪ من إجمالي الهيموجلوبين في شكل كربوكسي هيموجلوبين)؛ وقد يُعزى هذا إلى التكوين الداخلي لثاني أكسيد الكربون من استقلاب الهيم. وقد يُظهر المدخنون تشبعاً بثاني أكسيد الكربون بنسبة 5-10٪. ويعتمد المستوى على عادات التدخين لديهم. الشخص الذي يتنفس هواءً يحتوي على 01% من ثاني أكسيد الكربون (1000 جزء في المليون) سيكون مستوى الكربوكسي هيموجلوبين لديه حوالي 50% في فترة قصيرة من الزمن.

2. التأثيرات السريرية

إن العلامات الرئيسية للتسمم بأول أكسيد الكربون هي نقص الأكسجين. وتتطور هذه العلامات بالترتيب التالي: (1) ضعف نفسي، حركي؛ (2) صداع وضيق في المنطقة الصدغية؛ (3) ارتباك وفقدان حدة البصر؛ (4) تسرع القلب، وسرعة التنفس، والإغماء والغيبوبة؛ و(5) الغيبوبة العميقة، والتشنجات، والصدمة، وفشل الجهاز التنفسي. وهناك تباين كبير في الاستجابات الفردية لتركيز الكربوكسي هيموجلوبين. فقد تؤدي مستويات الكربوكسي هيموجلوبين التي تقل عن 15% إلى الصداع والضيق؛ وعند 25% يشكو العديد من العمال من الصداع والتعب وانخفاض مدى الانتباه وفقدان التنسيق الحركي الدقيق. وقد يظهر الانهيار والإغماء عند حوالي 40%؛ ومع مستويات أعلى من 60%، قد يحدث الموت نتيجة لتلف لا رجعة فيه في الدماغ وعضلة القلب. وقد تتفاقم التأثيرات 40% السريرية بسبب العمل الشاق، والارتفاعات الشاهقة، ودرجات الحرارة المحيطة المرتفعة. يُنظر إلى التسمم بأول أكسيد الكربون عادةً على أنه شكل من أشكال التسمم الحاد. وهناك أدلة تشير إلى أن التعرض المزمّن لمستويات منخفضة من أول أكسيد الكربون قد يؤدي إلى تأثيرات قلبية ضارة واضطرابات عصبية واضطرابات عاطفية. والجنين النامي معرض بشكل كبير لتأثيرات التعرض لثاني أكسيد الكربون. وقد يؤدي تعرض المرأة الحامل لمستويات مرتفعة من أول أكسيد الكربون في فترات حرجة من نمو الجنين إلى وفاته أو عيوب خلقية خطيرة لا رجعة فيها ولكنها قابلة للبقاء. وقد أشارت دراسات حديثة حول التعرض المنخفض لأول أكسيد الكربون لدى النساء الحوامل إلى انخفاض أوزان المواليد وانخفاض نتائج الحمل عندما تكون مستويات أول أكسيد الكربون مرتفعة أثناء الزيارة الأولى قبل

الولادة. وقد ترتبط هذه المستويات بالتدخين غير المبلغ عنه أو التعرض المحيط. وتشير الدراسات إلى ضرورة فحص أول أكسيد الكربون في الزيارة الأولى قبل الولادة للكشف عن هذا الخطر والتخفيف منه.

3. علاج

يجب إبعاد المرضى الذين تعرضوا لغاز أول أكسيد الكربون عن مصدر التعرض على الفور. ويجب الحفاظ على التنفس، ويجب إعطاء الأكسجين بتدفق وتركيز عالين. وهو المضاد النوعي لغاز أول أكسيد الكربون. على الفور. وفي حالة وجود فشل في الجهاز التنفسي يلزم استخدام التهوية الميكانيكية. وقد تكون التركيزات العالية من الأكسجين سامة وقد تساهم في تطور متلازمة الضائقة التنفسية الحادة. لذلك، يجب علاج المرضى بتركيزات عالية لفترة قصيرة فقط. مع هواء الغرفة عند 1 ضغط جوي، يكون نصف وقت التخلص من أول أكسيد الكربون حوالي 320 دقيقة؛ ومع 100% أكسجين، يكون نصف الوقت حوالي 80 دقيقة؛ ومع الأكسجين عالي الضغط يمكن تقليل نصف الوقت إلى حوالي 20 دقيقة. وعلى الرغم من وجود بعض الجدل حول الأكسجين عالي، (ضغط جوي 2-3) الضغط للتسمم بغاز أول أكسيد الكربون، إلا أنه يمكن استخدامه إذا كان متاحًا بسهولة. ويوصى به بشكل خاص لإدارة النساء الحوامل المعرضات لغاز أول أكسيد الكربون. كما كان العلاج بخفض الحرارة لتقليل الطلب الأيضي للدماغ مفيدًا أيضًا. لا يبدو أن الوذمة الدماغية الناتجة عن التسمم بأول أكسيد الكربون تستجيب للعلاج بالمانيتول أو الستيرويد وقد تكون مستمرة. يمكن أن يكون التعافي التدريجي من التسمم بأول أكسيد الكربون المعالج، حتى لو كان بدرجة شديدة، كاملاً، ولكن بعض المرضى يعانون من خلل عصبي نفسي وحركي لفترة طويلة بعد التعافي من التسمم الحاد بأول أكسيد الكربون.

ثاني أكسيد الكبريت

هو غاز مهيج عديم اللون ينتج في المقام الأول عن احتراق الوقود الأحفوري المحتوي على الكبريت. ترد (SO₂) ثاني أكسيد الكبريت الحالية في الجدول EPA 1-56 و OSHA PEL معايير

1. آلية العمل

عند درجة حرارة الغرفة، تبلغ قابلية ذوبان ثاني أكسيد الكبريت حوالي 200 جرام من ثاني أكسيد الكبريت/لتر من الماء. وبسبب قابليته العالية للذوبان، فإنه عندما يتلامس مع الأغشية الرطبة، فإنه يشكل حمض الكبريتيك بشكل مؤقت. ولهذا الحمض تأثيرات مهيجة شديدة على العينين والأغشية المخاطية والجلد. ويتم امتصاص حوالي 90% من ثاني أكسيد الكبريت المستنشق في الجهاز التنفسي العلوي، وهو موقع تأثيره الرئيسي. ويؤدي استنشاق ثاني أكسيد الكبريت إلى تضيق القصبات الهوائية وينتج عنه سيلان قصي غزير؛ ويبدو أن ردود الفعل اللاإرادية وتغير توتر العضلات الملساء متورطة. والنتيجة السريرية هي الربو المهيج الحاد. ويؤدي التعرض لـ 5 جزء في المليون من ثاني أكسيد الكبريت لمدة 10 دقائق إلى زيادة مقاومة تدفق الهواء لدى معظم البشر. ويُقال إن التعرض لـ 5-10 جزء في المليون يسبب تشنج قصي شديد؛ ويُقدر أن 10-20% من الشباب الأصحاء يتفاعلون مع تركيزات أقل. وقد تم الإبلاغ عن

ظاهرة التكيف مع التركيزات المزعجة لدى العمال. ومع ذلك، لم تؤكد الدراسات الحالية هذه الظاهرة. والأفراد المصابون بالربو حساسون بشكل خاص لثاني أكسيد الكبريت

2. التأثيرات السريرية والعلاج

تشمل علامات وأعراض التسمم تهيج العينين والأنف والحلق، وتضيق القصبات الهوائية، وزيادة إفرازات القصبات الهوائية. في الأشخاص المصابين بالربو، قد يؤدي التعرض لثاني أكسيد الكبريت إلى نوبة ربو حادة. عند حدوث تعرض حاد شديد لثاني أكسيد الكبريت، يمكن ملاحظة الوذمة الرئوية المتأخرة. لا تكون التأثيرات التراكمية الناجمة عن التعرض المزمن لمستويات منخفضة من ثاني أكسيد الكبريت ملحوظة، خاصة عند البشر، ولكن هذه التأثيرات ارتبطت بتفاقم أمراض القلب والرئة المزمنة. عند حدوث التعرض المشترك لأحمال الجسيمات القابلة للاستنشاق العالية وثنائي أكسيد الكبريت، قد يؤدي الحمل المهيح المختلط إلى زيادة الاستجابة التنفسية السامة. لا يوجد علاج محدد لثاني أكسيد الكبريت ولكنه يعتمد على المناورات العلاجية المستخدمة لعلاج تهيج الجهاز التنفسي والربو. في بعض أحواض الهواء الحضرية شديدة التلوث، أدت تركيزات ثاني أكسيد الكبريت المرتفعة جنبًا إلى جنب مع الأحمال الجسيمية المرتفعة إلى حالات طوارئ تلوث الهواء وزيادة ملحوظة في حالات التهاب القصبات الهوائية الربو الحاد. يبدو أن الأطفال وكبار السن هم الأكثر عرضة للخطر. في ديترويت، وهي منطقة لا تلتزم بمعايير وكالة حماية البيئة فيما يتعلق بثاني أكسيد الكبريت، يعاني الأطفال في المناطق المحرومة من العديد من أيام الإقامة في المستشفيات وأيام الإصابة بأعراض الجهاز التنفسي المرتبطة بالربو كل عام نتيجة لتعرضهم لثاني أكسيد الكبريت. والمصدر الرئيسي لثاني أكسيد الكبريت في المناطق الحضرية هو حرق الفحم، سواء للتدفئة المنزلية أو في محطات الطاقة التي تعمل بالفحم. كما تساهم الوقود المستخدم في النقل والذي يحتوي على نسبة عالية من الكبريت في ذلك. ويساهم كلاهما أيضاً في زيادة الحمل الدقيق للجسيمات القابلة للاستنشاق وزيادة معدلات الإصابة بأمراض القلب والجهاز التنفسي والوفيات في المناطق الحضرية

أكاسيد النيتروجين

هو غاز مهيج بني اللون يرتبط أحياناً بالحرارة. ويتكون أيضاً من العلف الطازج؛ وقد يؤدي تعرض (NO₂) إن ثاني أكسيد النيتروجين المزارعين لثاني أكسيد النيتروجين في صومعة إلى الإصابة بمرض السيلوفيلر، وهو شكل حاد ومميت محتمل من متلازمة الضائقة هذا الاضطراب نادر الحدوث اليوم. وقد تأثر عمال المناجم الذين يتعرضون بانتظام لعوامل معاداة الديزل (ARDS) التنفسية الحادة بشكل خاص بانبعاثات أكاسيد النيتروجين ذات التأثيرات التنفسية الخطيرة. واليوم، فإن المصدر الأكثر شيوعاً للتعرض البشري لأكاسيد النيتروجين، بما في ذلك ثاني أكسيد النيتروجين، هو انبعاثات السيارات والشاحنات. وقد أظهرت جرد تلوث الهواء الأخير في المدن ذات الازدحام المروري الشديد الدور المهم الذي تلعبه محركات الاحتراق الداخلي في زيادة تلوث الهواء الحضري بثاني أكسيد

النيتروجين. وقد ارتبطت مجموعة متنوعة من اضطرابات الجهاز التنفسي والجهاز القلبي الوعائي ومشاكل أخرى بالتعرض لثاني أكسيد النيتروجين.

1. آلية العمل

إن ثاني أكسيد النيتروجين هو مادة مهيجة للرئة غير قابلة للذوبان نسبيًا. وهو قادر على إحداث وذمة رئوية ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة لدى البالغين. ويؤدي استنشاقه إلى إتلاف البنية التحتية للرئة التي تنتج المادة الخافضة للتوتر السطحي اللازمة للسماح بتمدد الحويصلات الهوائية بسلاسة وبجهد منخفض. ويبدو أن الخلايا من النوع الأول في الحويصلات الهوائية هي الخلايا التي تتأثر بشكل رئيسي بالتعرض الحاد للاستنشاق بدرجة منخفضة إلى متوسطة. وعند التعرض بدرجة أعلى، تتضرر الخلايا الحويصلية من النوع الأول والثاني. وإذا تضررت الخلايا من النوع الأول فقط، فمن المرجح أن يؤدي العلاج بأجهزة التهوية الحديثة والأدوية إلى التعافي بعد فترة حادة من الضائقة الشديدة. ويصاب بعض المرضى بالربو غير التحسسي، أو مرض "ارتعاش مجرى الهواء"، بعد مثل هذه الإصابة التنفسية. وإذا حدث تلف شديد للخلايا الحويصلية من النوع الأول والثاني، فقد يتعطل استبدال الخلايا من النوع الأول؛ وقد يحدث تليف تدريجي يؤدي في النهاية إلى استئصال القصبات الهوائية وانهايار الحويصلات الهوائية. وقد يؤدي هذا إلى مرض تنفسي تقييدي دائم. بالإضافة إلى التأثير المباشر على الرئة العميقة، فقد ارتبط التعرض الطويل الأمد لتركيزات أقل من ثاني أكسيد النيتروجين بأمراض القلب والأوعية الدموية، وزيادة حالات السكتة الدماغية، وأمراض مزمنة أخرى.

ترد مستويات التعرض المسموح بها الحالية لثاني أكسيد النيتروجين ومعايير وكالة حماية البيئة في الجدول 56-1. إن التعرض لـ 25 جزءًا في المليون من ثاني أكسيد النيتروجين يسبب تهيجًا لبعض الأفراد؛ بينما يسبب التعرض لـ 50 جزءًا في المليون تهيجًا معتدلاً للعينين والأنف. وقد يؤدي التعرض لـ 50 جزءًا في المليون لمدة ساعة إلى حدوث وذمة رئوية وربما آفات رئوية شبيهة حادة أو مزمنة؛ وقد يؤدي التعرض لـ 100 جزء في المليون إلى حدوث وذمة رئوية والوفاة.

2. التأثيرات السريرية

تشمل علامات وأعراض التعرض الحاد لثاني أكسيد النيتروجين تهيج العينين والأنف، والسعال، وإنتاج البلغم المخاطي أو الرغوي وضيق التنفس، وألم الصدر. وقد تظهر الوذمة الرئوية في غضون ساعة إلى ساعتين. وقد تهدأ العلامات السريرية لدى بعض الأفراد في غضون أسبوعين تقريبًا؛ وقد ينتقل المريض بعد ذلك إلى مرحلة ثانية من الشدة المتزايدة بشكل مفاجئ، بما في ذلك الوذمة الرئوية المتكررة والتدمير اللبني للقصبات الهوائية النهائية (التهاب القصبات الهوائية المسدودة). أدى التعرض المزمّن للحيوانات المعملية لجزء في المليون من ثاني أكسيد النيتروجين إلى حدوث تغيرات انتفاخية؛ وبالتالي، فإن التأثيرات المزمنة على البشر تثير القلق 10-25

3. علاج

لا يوجد علاج محدد للتسمم الحاد بثاني أكسيد النيتروجين؛ وتستخدم التدابير العلاجية لإدارة تهيج الرئة العميق والوذمة الرئوية غير القلبية. وتشمل هذه التدابير الحفاظ على تبادل الغازات مع الأكسجين الكافي والتهوية السنخية. وقد يشمل العلاج الدوائي موسعات الشعب الهوائية والمهدئات والمضادات الحيوية. وقد تم تطوير طرق جديدة لإدارة متلازمة الضائقة التنفسية الحادة الناجمة عن ثاني أكسيد النيتروجين، وهناك الآن جدل كبير حول البروتوكول التنفسي الدقيق الذي يجب استخدامه في أي مريض

الأوزون والأكاسيد الأخرى

هو غاز مهيج مزرق اللون يوجد في الغلاف الجوي للأرض (الستراتوسفير)، حيث يعمل كمتصص مهم للأشعة فوق (O3) الأوزون البنفسجية على ارتفاعات عالية. وعلى مستوى الأرض، يعد الأوزون ملوثًا مهمًا. ينشأ تلوث الأوزون على مستوى الأرض من التحلل الضوئي لأكاسيد النيتروجين والمركبات العضوية المتطايرة والحرارة وأشعة الشمس. يتم إنتاج هذه المركبات في المقام الأول عند حرق الوقود الأحفوري مثل البنزين أو النفط أو الفحم أو عند تبخر بعض المواد الكيميائية (مثل المذيبات). تنبعث أكاسيد النيتروجين من محطات الطاقة والمركبات الآلية وغيرها من مصادر الاحتراق عالي الحرارة. تنبعث المركبات العضوية المتطايرة من المركبات الآلية والمصانع الكيميائية ومصافي النفط والمصانع ومحطات الوقود والطلاء وغيرها من المصادر، مثل حفر النفط والغاز والتكسير الهيدروليكي (التكسير) (انظر

www.coloradogov/airquality/tech_doc_repository.aspx?action=open&file=FRAPPENCAR_Final_Report_July2017pdf) يمكن العثور على مزيد من المعلومات حول الأوزون على مستوى الأرض ومصادره وعواقبه على www.epagov/groundlevelozonepollution/groundlevelozonebasics.

يمكن توليد الأوزون في مكان العمل عن طريق المعدات الكهربائية ذات الجهد العالي، وحول الأجهزة المنتجة للأوزون المستخدمة في تنقية الهواء والماء. كما تعد المصادر الزراعية للأوزون مهمة أيضًا، حيث توجد العديد من التأثيرات الضارة على النباتات (انظر هناك تدرج شبه خطي بين التعرض للأوزون (مستوى ساعة واحدة، 20-). www.nps.gov/subjects/air/natureozonehtm). الحالية للأوزون EPA و PEL جزء في المليار) واستجابة العضلات الملساء في الشعب الهوائية. انظر الجدول 1-56 لمعرفة معايير 100 1. آلية العمل والآثار السريية

الأوزون مادة مهيجة للأغشية المخاطية. يؤدي التعرض الخفيف إلى تهيج الجهاز التنفسي العلوي. يمكن أن يؤدي التعرض الشديد، إلى تهيج الرئة العميق، مع وذمة رئوية عند استنشاقه بتركيزات كافية. يعتمد اختراق الأوزون في الرئة على حجم المد والجزر؛ وبالتالي، يمكن أن تزيد التمارين الرياضية من كمية الأوزون التي تصل إلى الرئة البعيدة. تشبه بعض تأثيرات الأوزون تلك التي نراها مع الإشعاع. مما يشير إلى أن سمية الأوزون قد تنتج عن تكوين الجذور الحرة التفاعلية. بسبب الغاز تنفسًا ضحلًا وسريعًا وانخفاضًا في مرونة الرئة كما لوحظت حساسية متزايدة للرئة لمضيقات القصبات الهوائية. يؤدي التعرض لحوالي 01 جزء في المليون من الأوزون لمدة 10-30 دقيقة إلى تهيج وجفاف الحلق؛ فوق 01 جزء في المليون، نجد تغييرات في حدة البصر، وألم تحت القص، وضيق التنفس. تضعف وظيفة الرئة عند تركيزات تتجاوز 08 جزء في المليون

وقد لوحظت استجابة مفرطة للمجري الهوائية والتهابها لدى البشر. إن استجابة الرئة للأوزون ديناميكية. والتغيرات المورفولوجية والكيميائية الحيوية هي نتيجة للإصابة المباشرة والاستجابات الثانوية للضرر الأولي. ويؤدي التعرض الحاد والمزمن لدى الحيوانات إلى تغيرات مورفولوجية ووظيفية في الرئة؛ وقد تم تحديد العديد من المسارات الميكانيكية المعنية. وقد تم الإبلاغ عن التهاب الشعب، الهوائية المزمن والتهاب القصيبات الهوائية والتليف والتغيرات الانتفاخية في مجموعة متنوعة من الأنواع، بما في ذلك البشر المعرضين لتركيزات أعلى من 1 جزء في المليون. وتم الإبلاغ عن زيادة الزيارات إلى أقسام الطوارئ في المستشفيات بسبب أمراض القلب والرئة أثناء تنبيهات الأوزون. وقد أظهرت الدراسات في المناطق ذات الأوزون المرتفع في الصين خسارة كبيرة لسنوات من الحياة وتأثير اقتصادي كبير على المرضى المصابين بمرض الانسداد الرئوي المزمن بسبب مستويات الأوزون المرتفعة المزمنة. وكانت التأثيرات أكثر أهمية في المواسم الباردة منها في الأشهر الأكثر دفئًا. توفر الدراسات التي أجريت على الاستجابات الفسيولوجية الأساسية للإنسان نتيجة التعرض للأوزون والعلامات الحيوية التي تم استحضارها نظرة ثاقبة مفيدة حول التأثيرات السمية الأساسية للأوزون.

2. علاج

لا يوجد علاج محدد للتعرض الحاد للأوزون. ويمكن التخفيف من آثار الأوزون عن طريق تقليل الوقت الذي يقضيه الشخص في الخارج أثناء أيام ارتفاع مستوى الأوزون، وخاصة بالنسبة للفئات السكانية الأكثر عرضة للإصابة مثل كبار السن والأطفال (انظر ويعتمد العلاج على التدابير العلاجية المستخدمة في علاج تهيج الرئة العميق والوذمة الرئوية غير القلبية التي (www.airnow.gov). أدت إلى متلازمة الضائقة التنفسية الحادة

الجسيمات

الجسيمات موضوع معقد بسبب حقيقة وجود أحجام مختلفة من الجسيمات وتختلف التأثيرات الصحية حسب الحجم (الشكل 56- أو 25 ميكرون أو أصغر هي التي PM25 ميكرون وبينما تثير تأثيرات صحية، فإن الجسيمات PM10 يبلغ حجم الجسيمات (1) يمكن أن تصل إلى مناطق أعمق PM25 تثير التأثيرات الأكثر عمقًا. في حين أن كلاهما جسيمات قابلة للاستنشاق، إلا أن الجسيمات من مواقع البناء والصناعات (مداخن الدخان) والمركبات (مثل عوادم الديزل) PM25 من الرئتين. يمكن أن تنبعث الجسيمات والحرائق، ولكن أنواع مكونات هذه الجسيمات يمكن أن تختلف حسب المصدر. على سبيل المثال، لم تكن الجسيمات في جراند رابيدز ميشيغان هي نفسها من حيث السمية في الفئران مقارنة بالجسيمات التي تم جمعها في ديترويت بولاية ميشيغان بسبب الاختلافات في التركيب. تنشأ هذه الجسيمات من مزيج من الأحماض (مثل النترات والكبريتات)، والتربة، والغبار، والمعادن، والمواد لن يتم تناول). (PAHs) العضوية (مثل العفن والبكتيريا)، والمواد المسرطنة، مثل الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات بالتفصيل، ولكن يمكن العثور على معلومات حول الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات في المراجع التالية:

www.epa.gov/sites/default/files/201403/documents/pahs_factsheet_cdc_2013.pdf؛

؛ انظر أيضًا مرجع الوكالة الدولية www.watsdrdcgov/csem/polycyclicaromatichydrocarbons/what_are_pahs.html

لبحوث السرطان). بالإضافة إلى ذلك، يمكن نقل هذه الجسيمات من مسافات طويلة، مما قد يؤدي إلى تغيير تركيبها وسميتها. على سبيل المثال، خلال السنوات الخمس الماضية، انتشر تلوث الهواء بالجسيمات من حرائق الغابات من الساحل الغربي إلى الساحل الشرقي في الولايات المتحدة، ويمكن أن ينتشر عبر المحيطات أيضًا (انظر www.nationalgeographic.com/environment/article/wildfiresmokeblowingacrosscountrymoretoxicthanwe-thought) من كل من إدارة السلامة والصحة المهنية ووكالة حماية البيئة في PM25 يمكن العثور على اللوائح الخاصة بجسيمات (الجدول 1-56، لكن خبراء تلوث الهواء يفترضون بقوة أن المستويات الحالية ليست كافية

الشكل 1-56

(www.epa.gov/pmpollution/particulatematterpmbasics#PM). وممن بين المخاوف الناشئة بشأن الجسيمات الدقيقة في الهواء تلك التي تنتج عن تحلل البلاستيك إلى جزيئات دقيقة إلى نانوية الحجم، تسمى الجسيمات الدقيقة أو النانوية. (لن يتم تناول هذا الموضوع، ولكن يمكن العثور على مزيد من التفاصيل على blogs.cdc.gov/nioshscienceblog/2020/02/19/microplastics/؛ والمراجع التالية: Amato Lourenco et al, 2020؛ بالإضافة إلى ذلك، تشكل هذه الجسيمات الدقيقة أيضًا مصدر قلق كبير فيما يتعلق بتلوث المياه والتربة (انظر Prata et al, 2020). (المزيد من التفاصيل www.epa.gov/waterresearch/microplasticsresearch).

1. آلية العمل والآثار السريرية

إلى الترسب في مجاري الهواء الصدرية العلوية؛ ويمكن (PM10) تميل الجسيمات الخشنة التي يتراوح حجمها بين 25 و10 ميكرون أن تترسب في مناطق تبادل الغازات. ويُشتبه في أن الجسيمات الدقيقة (PM25) للجسيمات الدقيقة التي يقل حجمها عن 25 ميكرون للغاية، التي يقل حجمها عن 0.1 ميكرون، تسبب آثارًا صحية خطيرة، على الرغم من صعوبة جمع البيانات الوبائية لأن هذا الجزء لا إلى التهاب الرئة، جزئيًا بسبب الإجهاد التأكسدي؛ ويقلل من وظائف PM25 يتم أخذ عينات منه عمومًا في الهواء المحيط. ويؤدي الرئة، من بين تأثيرات أخرى يمكن أن تؤدي إلى تفاقم الحالات الرئوية الموجودة مسبقًا، مثل الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن؛ مرتبط بالوفيات الناجمة عن أمراض PM25 ويرتبط بارتفاع معدل الوفيات لدى هؤلاء المرضى. هناك أيضًا أدلة بيولوجية على أن القلب والأوعية الدموية، مثل عدم انتظام ضربات القلب البطيني، والعمليات الخثرية، وزيادة الالتهاب الجهازية/الإجهاد التأكسدي PM25 تشمل الأمراض الأخرى المرتبطة بـ (Shi et al, 2016؛ Bowe et al, 2019؛ انظر) وارتفاع ضغط الدم، من بين أمور أخرى مرض الكلى المزمن والعديد من التأثيرات على الصحة العقلية مثل مرض الزهايمر والانتحار والاضطراب ثنائي القطب. بالإضافة إلى إلى انخفاض الإدراك عند الرضع. في النهاية، يكمن التحدي في أن جميع PM25 ذلك، أثناء الحمل، يمكن أن يؤدي التعرض لـ، الجسيمات ليست متماثلة (على سبيل المثال، حرائق الغابات مقابل حركة المرور في المناطق الحضرية) وبالتالي، كما هو مذكور أعلاه، سيكون مهمًا فيما يتعلق بالسمية الخلوية والعضوية PM فإن تكوين

على غرار التعرض للأوزون، لا توجد علاجات محددة للتعرض الحاد أو المزمن للجسيمات الدقيقة. ويتلخص التخفيف من الآثار، الضارة للجسيمات الدقيقة في تقليل الوقت الذي يقضيه المرء خارج المنزل أثناء الأيام التي ترتفع فيها نسبة الجسيمات الدقيقة، أو N95 وارتداء قناع، (www.airnow.gov انظر) وخاصة بالنسبة للفئات السكانية الأكثر عرضة للإصابة مثل كبار السن والأطفال. في الأماكن المغلقة HEPAfilter عند التواجد في الهواء الطلق، واستخدام نظام تنقية الهواء KN95

SOLVENTS

الهيدروكربونات الأليفاتية المهلجنة

كانت هذه المواد "الهيدروكربونية الهالوجينية" تُستخدم على نطاق واسع كمذيبات صناعية وعوامل إزالة الشحوم وعوامل التنظيف، وتشمل هذه المواد رباعي كلوريد الكربون، والكلوروفورم، وثلاثي كلورو الإيثيلين، ورباعي كلورو الإيثيلين (بيركلورو إيثيلين) و1،1،1-تريكلورو إيثان (ميثيل كلوروفورم). وتصنف العديد من الهيدروكربونات الأليفاتية الهالوجينية على أنها مواد مسرطنة معروفة أو محتملة للإنسان. وقد تم إزالة رباعي كلوريد الكربون وثلاثي كلورو الإيثيلين إلى حد كبير من مكان العمل. ولا يزال كلورو الإيثيلين وثلاثي كلورو الإيثان قيد الاستخدام في التنظيف الجاف وإزالة الشحوم بالمذيبات، ولكن من المرجح أن يكون استخدامهما محدودًا للغاية في ثلاثي كلورو الإيثيلين كمادة مسرطنة معروفة من جميع طرق (NIEHS) المستقبل. في عام 2016، أدرج المعهد الوطني للعلوم البيئية التعرض. وتعتبر وكالة حماية البيئة أن بيركلورو الإيثيلين مادة مسرطنة محتملة للإنسان. ويمكن الاطلاع على ورقة بيانات وكالة حماية البيئة على

B تم إدراج التنظيف الجاف كمهنة ضمن فئة 2. www.epa.gov/haps/healtheffectsnotebookhazardousairpollutants. يسرد المركز الكندي للصحة والسلامة المهنية المهن (IARC) من الأنشطة المسببة للسرطان من قبل الوكالة الدولية لأبحاث السرطان www.ccohs.ca/oshanswers/diseases/cancer/carcinogen_occupation.html والتعرضات للمواد المسببة للسرطان في

كما تم استخدام الأليفاتيات المفلورة مثل الفريونات والمركبات ذات الصلة الوثيقة في أماكن العمل، وفي السلع الاستهلاكية، وفي أنظمة تكييف الهواء الثابتة والمتحركة. وبسبب الضرر الشديد الذي تسببه لطبقة الأوزون في طبقة التروبوسفير، فقد تم الحد من استخدامها أو إلغاؤها بموجب اتفاقيات دولية. كما تسبب المذيبات الأليفاتية المهلجنة الشائعة مشاكل خطيرة باعتبارها ملوثات مياه ثابتة. وهي موجودة على نطاق واسع في كل من المياه الجوفية ومياه الشرب نتيجة لممارسات التخلص السيئة

لهذه المركبات على (OSHA) يمكن العثور على مستويات التعرض المسموح بها من قبل إدارة السلامة والصحة المهنية www.osha.gov، الجدول Z1.

1. آلية العمل والآثار السريرية

في الحيوانات المعملية، تسبب الهيدروكربونات المهلجنة تثبيط الجهاز العصبي المركزي، وإصابة الكبد، وإصابة الكلى، وبعض درجات السمية القلبية. كما أن العديد منها مسببة للسرطان في الحيوانات وتعتبر مسببات محتملة للسرطان لدى البشر. تم إدراج ثلاثي كلورو الإيثيلين ورباعي كلورو الإيثيلين على أنهما "مسببان للسرطان لدى البشر بشكل معقول" من قبل برنامج علم السموم الوطني الأمريكي هذه المواد مثبتة للجهاز A. وصنفتها الوكالة الدولية لبحوث السرطان على أنهما مسببان محتملان للسرطان لدى البشر من الفئة 2 العصبي المركزي لدى البشر. يمكن أن يؤدي التعرض المزمن في مكان العمل لمذيبات الهيدروكربونات المهلجنة إلى سمية عصبية كبيرة مع ضعف الذاكرة والاعتلال العصبي المحيطي. يمكن أن تسبب جميع مذيبات الهيدروكربونات المهلجنة عدم انتظام ضربات القلب لدى البشر، وخاصة في المواقف التي تنطوي على إثارة متعاطفة وإطلاق النورادرينالين

كما أن السمية الكبدية هي أيضًا من التأثيرات السامة الشائعة التي قد تحدث للإنسان بعد التعرض الحاد أو المزمن للهالوهيدروكربونات. ويمكن أن تحدث السمية الكلوية للإنسان المعرض لرباعي كلوريد الكربون، والكلوروفورم، وثلاثي كلورو الإيثيلين وقد لوحظت قدرة الكلوروفورم، ورباعي كلوريد الكربون، وثلاثي كلورو الإيثيلين، ورباعي كلورو الإيثيلين على التسبب في السرطان في دراسات التعرض مدى الحياة التي أجريت على الفئران والجرذان وفي بعض الدراسات الوبائية البشرية. ويعتبر ثنائي كلورو الميثان (كلوريد الميثيلين) سمًا عصبياً قوياً، ومولداً لثاني أكسيد الكربون في البشر، ومسبباً محتملاً للسرطان لدى البشر. وقد تم استخدامه على نطاق واسع كمزيل للطلاء، وغراء بلاستيكي، ولأغراض أخرى. وقد وجدت الدراسات الوبائية للعمال الذين تعرضوا لمذيبات الهيدروكربون الأليفاتية التي تشمل ثنائي كلورو الميثان، وثلاثي كلورو الإيثيلين، ورباعي كلورو الإيثيلين ارتباطات مهمة بين العوامل وسرطان الكلى والبروستات والخصية. يعتبر مركب ثلاثي كلورو الإيثيلين الآن مادة مسرطنة معروفة من الدرجة الأولى حسب الوكالة الدولية لبحوث السرطان؛ وقد تم الإبلاغ عن حالات سرطان الكلى والمفوما غير الهودجكينية. كما زادت حالات سرطان أخرى، لكن معدل حدوثها لم يصل إلى مستوى الدلالة الإحصائية

2. علاج

لا يوجد علاج محدد للتسمم الحاد الناتج عن التعرض للهيدروكربونات الهالوجينية. ويعتمد العلاج على الجهاز العضوي المعني

الهيدروكربونات العطرية

.سيتم هنا مناقشة العديد من الهيدروكربونات العطرية: البنزين، والتولوين، والزيلين

يستخدم البنزين لخصائصه المذيبة وكمادة وسيطة في تركيب مواد كيميائية أخرى. ويظل البنزين مكوناً مهماً في البنزين. يمكن العثور على البنزين في البنزين الممتاز بتركيزات تبلغ حوالي 15%. في المناخات الباردة مثل ألاسكا، قد تصل تركيزات البنزين في البنزين إلى 5 من أجل توفير دفعة أوكتان. إنه أحد أكثر المواد الكيميائية الصناعية استخداماً على نطاق واسع في العالم. يبلغ الحد الأقصى الحالي ويوصى بحد 5 أجزاء في المليون للتعرض الجلدي. أوصى (Z1 الجدول، wwwosh.gov انظر) للتعرض 10 جزء في المليون في الهواء وآخرون بخفض حدود التعرض للبنزين إلى 01 جزء في المليون لأن سرطانات الدم (NIOSH) المعهد الوطني للسلامة والصحة المهنية الزائدة تحدث عند الحد الأقصى الحالي للتعرض

إن التأثير السام الحاد للبتزين هو تثبيط الجهاز العصبي المركزي. إن التعرض لـ 7500 جزء في المليون لمدة 30 دقيقة قد يكون مميّناً إن التعرض لتركيزات أعلى من 3000 جزء في المليون قد يسبب النشوة والغثيان ومشاكل الحركة والغيبوبة. قد يحدث الدوار والنعاس والصداع والغثيان عند تركيزات تتراوح من 250 إلى 500 جزء في المليون. لا يوجد علاج محدد للتأثير السام الحاد للبتزين.

إن التعرض المزمّن للبتزين قد يؤدي إلى تأثيرات سامة خطيرة للغاية. وأهم هذه التأثيرات هو إصابة نخاع العظم. حيث تحدث فقر الدم اللاتنسجي، وقلة الكريات البيض، وقلة الكريات الشاملة، وقلة الصفيحات الدموية، وكذلك أنواع مختلفة من سرطان الدم بما في ذلك سرطان الدم النقوي الحاد. وقد ارتبط التعرض المزمّن لمستويات منخفضة من البتزين بسرطان الدم من عدة أنواع أخرى بالإضافة إلى الأورام اللمفاوية، ونخاع العظم، ومتلازمة خلل التنسج النقوي. وقد أظهرت العديد من الدراسات زيادة حدوث سرطان الدم بعد تعرض العمال لمستويات منخفضة تصل إلى 2 جزء في المليون سنويًا. ويبدو أن الخلايا الجذعية متعددة القدرات في نخاع العظم هي أهداف للبتزين أو نواتج أيضه، وقد تكون الخلايا الجذعية الأخرى أهدافًا أيضًا.

من المعروف منذ فترة طويلة أن البتزين مادة قوية تكسر الكروموسومات، وهي مادة مسببة للطفرات تعمل عن طريق التسبب في كسر الكروموسومات. وقد اقترحت دراسات حديثة إعادة تنظيم الكروموسومات المحددة والأنماط الجينومية المرتبطة بسرطان الدم الناجم عن البتزين. تشير الأدلة إلى أن أنماط الجينات المحددة خاصة بالتعرض للبتزين. خلصت دراسة فحصت استجابة التعبير الجيني في خلايا الدم الطرفية لعمال البترول إلى أن أنماط التعبير الجيني تختلف بشكل كبير بين العمال المعرضين للبتزين بتركيزات أقل توفر مراجعات مسببات السرطان. (Jørgensen et al, 2018) انظر) بكثير من 05 جزء في المليون من البتزين والمراجع غير المعرضة للبتزين نظرة عامة شاملة على البتزين كعامل مسبب للسرطان. تؤكد البيانات الوبائية الارتباط السببي بين التعرض للبتزين وسرطان الدم وسرطانات نخاع العظم الأخرى لدى العمال. تصنف الوكالة الدولية لبحوث السرطان البتزين على أنه مادة مسرطنة معروفة من الدرجة الأولى. تصنف معظم المنظمات الوطنية والدولية البتزين على أنه مادة مسرطنة معروفة للبشر.

لا يمتلك التولوين (ميثيل بنزين) خصائص البتزين السامة للنخاع العظمي، كما لم يرتبط باللوكميما. وهو ليس مسبباً للسرطان، وهو مدرج في الفئة 3 من قبل الوكالة الدولية لبحوث السرطان. ومع ذلك، فهو مثبط للجهاز العصبي المركزي ومهيج للجلد والعين. كما أنه لمعرفة الحد الأقصى المسموح (www.osha.gov) Z1 و Z2 سام للأعصاب وسام للجنين. راجع جداول إدارة السلامة والصحة المهنية به للتعرض. يمكن أن يؤدي التعرض لـ 800 جزء في المليون إلى إجهاد شديد وترنح؛ ويمكن أن يؤدي التعرض لـ 10000 جزء في المليون إلى فقدان الوعي بسرعة. الآثار المزمنة للتعرض الطويل الأمد للتولوين غير واضحة لأن الدراسات البشرية التي تشير إلى التأثيرات السلوكية تتعلق عادةً بالتعرض لعدة مذبذبات. ومع ذلك، في دراسات مهنية محدودة، لم يتم ملاحظة التفاعلات الأيضية وتعديل تأثيرات التولوين في العمال المعرضين أيضًا لمذبذبات أخرى. تحتوي الدرجات الأقل دقة من التولوين على البتزين. إذا كان من المقرر استخدام التولوين ذي الدرجة الفنية في أماكن ملامسة أو تعرض بشري، فمن المستحسن تحليل المادة لمعرفة محتوى البتزين. إذا كان البتزين موجودًا، فيجب إجراء المراقبة على الفور.

تم استبدال الزيلين (ثنائي ميثيل البنزين) بالبتزين في العديد من عمليات إزالة الشحوم بالمذيبات. ومثل التولوين، لا تمتلك الزيلينات الثلاثة خصائص البتزين السامة للنخاع، كما لم ترتبط بسرطان الدم. الزيلين مثبط للجهاز العصبي المركزي ومهيج للجلد. تحتوي

الدرجات الأقل دقة من الزيلين على البنزين. وتوجد حاجة مماثلة لمراقبة التعرض للبنزين إذا كان الزيلين من الدرجة التقنية ملوثًا بالبنزين. يبلغ متوسط التعرض المرجح بالزمن والحدود الزمنية للتعرض للزيلين 100 و150 جزءًا في المليون على التوالي. يمكن العثور على الجدول، www.osh.gov على مستويات التعرض المسموح بها الحالية من قبل إدارة السلامة والصحة المهنية على الموقع Z1.

PESTICIDES

مبيدات الكلور العضوية

،(كلوروفينوثان) ونظائره، وهيكلوريدات البنزين، والسيكلوديينات DDT: تصنف هذه المواد عادة إلى أربع مجموعات والتوكسافينات (الجدول 2-56). وهي عبارة عن مركبات أربيلية أو كربونية حلوقية أو غير حلوقية تحتوي على بدائل الكلور. وتختلف المركبات الفردية اختلافًا كبيرًا في تحولها الحيوي وقدرتها على التخزين في الأنسجة؛ ولا ترتبط السمية والتخزين دائمًا. ويمكن امتصاصها من خلال الجلد وكذلك عن طريق الاستنشاق أو الابتلاع عن طريق الفم. ومع ذلك، هناك اختلافات كمية مهمة بين في المحلول بشكل ضعيف من خلال الجلد، في حين أن امتصاص الديلدرين من الجلد DDT المشتقات المختلفة؛ حيث يتم امتصاص فعال للغاية. وقد تم التخلي عن مبيدات الآفات العضوية الكلورية إلى حد كبير لأنها تسبب أضرارًا بيئية شديدة. ومن المعروف الآن أنها محدودًا للغاية للقضاء على البعوض المنزلي في DDT تسبب اضطراب الغدد الصماء لدى الحيوانات والبشر. ولا يزال استخدام المناطق الموبوءة بالمalaria في أفريقيا. إن هذا الاستخدام مثير للجدل، ولكنه فعال للغاية ومن المرجح أن يظل قائمًا في المستقبل المنظور. إن بقايا المبيدات الحشرية الكلورية العضوية في البشر والحيوانات والبيئة تشكل مشاكل طويلة الأمد لم يتم فهمها بالكامل بعد. ومن بين المخاوف الرئيسية التي لم يتم حلها التحلل الأيضي لبقايا الدهون المخزنة إلى مركبات قد تكون أكثر سمية من المركب الأصلي.

الجدول 2-56

المبيدات الكلورية العضوية

Chemical Class	Compounds	Toxicity Rating ¹	A D I ²
DDT and analogs	Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)	4	0.005
	Methoxychlor	3	0.1
	Tetrachlorodiphenylethane (TDE)	3	—
Benzene hexachlorides	Benzene hexachloride (BHC; hexachlorocyclohexane)	4	0.008
	Lindane	4	0.008
Cyclodienes	Aldrin	5	0.0001
	Chlordane	4	0.0005
	Dieldrin	5	0.0001
	Heptachlor	4	0.0001
Toxaphenes	Toxaphene (camphechlor)	4	—

تصنيف السمية: الجرعة المميتة المحتملة عن طريق الفم للإنسان للفئة 3 = 500-5000 مجم/كجم، والفئة 4 = 50-1500

الجرعة اليومية المقبولة (مجم/كجم/يوم) 2 (Gosselin et al, 1984 انظر). مجم/كجم، والفئة 5 = 5-50 مجم/كجم

1. علم السموم البشرية

إن الخصائص السامة الحادة لجميع مبيدات الكلور العضوية في البشر متشابهة نوعياً. تتداخل هذه العوامل مع تعطيل قناة الصوديوم في الأغشية القابلة للإثارة وتسبب إطلاقاً متكرراً سريعاً في معظم الخلايا العصبية. يتم تثبيط نقل أيونات الكالسيوم. تؤثر هذه قد DDT، الأحداث على إعادة الاستقطاب وتعزز من استثارة الخلايا العصبية. التأثير الرئيسي هو تحفيز الجهاز العصبي المركزي. مع يكون الرعشة هي أول مظاهر التسمم، وربما تستمر في التشنجات، بينما مع المركبات الأخرى تظهر التشنجات غالباً كأول علامة على التسمم. لا يوجد علاج محدد لحالة التسمم الحادة، والإدارة هي أعراض

لقد تم دراسة الخصائص المسرطنة المحتملة لمبيدات الآفات العضوية الكلورية على نطاق واسع، وتشير النتائج إلى أن الإعطاء المزمّن للحيوانات المعملية لفترات طويلة يؤدي إلى زيادة تسرطنها. إن تعطيل المسار الغدد الصماء هو الآلية المفترضة. وقد تم افتراض العديد من الآليات لتسرطن الزينوإستروجين (مثل الإستروجين). ومع ذلك، حتى الآن، لم تجد العديد من الدراسات الوبائية الكبيرة على البشر ارتباطًا مهمًا بين خطر الإصابة بالسرطان ومركبات معينة أو مستويات مصّل نواتج أيض مبيدات الآفات العضوية الكلورية. تظهر العديد من الدراسات الحديثة تركيزات مرتفعة من نواتج أيض مبيدات الآفات العضوية الكلورية في أنسجة سرطان الإنسان المختلفة، لكن السببية غير مؤكدة. هناك مسارات مختلفة قد تبدأ بها هذه النواتج أو تعزز الأورام البشرية قيد الدراسة، لكن لم يتم التوصل إلى إجماع. لم تؤكد نتائج دراسة حالة شاهد أجريت للتحقيق في العلاقة بين ثنائي كلورو ثنائي فينيل ثنائي كلورو إيثيلين وخطر الإصابة بسرطان الثدي وجود ارتباط إيجابي DDT ومستويات الأنسجة الدهنية الثديية لـ DDT المستقلب الأساسي لـ (DDE، في الأنسجة الدهنية الثديية وخطر الإصابة بسرطان الثدي لا DDT على النقيض من ذلك، أظهرت الدراسات الحديثة أن مستويات تزال مرتفعة.

قبل سن البلوغ وسرطان المخ. وتشير الدراسات الحديثة أيضًا إلى أن خطر DDT وتدعم هذه الدراسة وجود ارتباط بين التعرض لمادة الإصابة بسرطان الخصية والورم الليمفاوي غير الهودجكيني يزداد لدى الأشخاص الذين لديهم مستويات مرتفعة من الكلور العضوي كما تثير النقاط النهائية غير السرطانية القلق أيضًا. ويرتبط اختفاء الخصية ونقص حجم القضيب عند الأطفال حديثي الولادة بمستويات دهنية من مستقلبات الكلوردان لدى الأم. وترتبط هذه البقايا أيضًا بسرطان الخصية

2. علم السموم البيئية

تعتبر المبيدات العضوية الكلورية من المواد الكيميائية الثابتة. إن تحللها بطيء للغاية عند مقارنتها بالمبيدات الأخرى، كما أن تراكمها البيولوجي، وخاصة في النظم البيئية المائية، موثق بشكل جيد. وتعتمد حركتها في التربة على تركيب التربة؛ فوجود المادة العضوية، يساعد على امتصاص هذه المواد الكيميائية على جزيئات التربة، في حين أن الامتصاص ضعيف في التربة الرملية. وبمجرد امتصاصها لا يتم امتصاصها بسهولة. وتؤدي هذه المركبات إلى حدوث خلل كبير في التوازن الغددي لدى الأنواع الحساسة من الحيوانات، والطيور، بالإضافة إلى تأثيرها الضار على البشر. ومنذ أوائل ستينيات القرن العشرين، عندما لفت عمل راشيل كارسون وكتابها اللاحق الربيع الصامت، الانتباه إلى هذه القضية، تم الاعتراف بالمبيدات العضوية الكلورية باعتبارها سمومًا بيئية ضارة. ويُحظر استخدامها في معظم الولايات القضائية

(OP) مبيدات الفوسفور العضوي

وتستخدم هذه المواد، التي يرد بعضها في الجدول 3-56، لمكافحة مجموعة كبيرة ومتنوعة من الآفات. وهي مبيدات حشرية مفيدة عندما تكون على اتصال مباشر بالحشرات أو عندما تستخدم كمبيدات جهازية للنباتات، حيث تنتقل المادة داخل النبات وتمارس تأثيرها على الحشرات التي تتغذى على النبات. وتُرش الأنواع العديدة المستخدمة حاليًا بتقنيات الرش بما في ذلك الطرق اليدوية والجرارات والهوائية. وغالبًا ما تنتشر على نطاق واسع عن طريق الرياح والطقس وتعرض للانجراف على نطاق واسع. وتستند مبيدات والتي تم تطويرها في ألمانيا، G، الآفات العضوية الفوسفاتية إلى مركبات مثل السومان والساارين والتابون، والتي غالبًا ما تسمى مركبات

وهو غاز VX، كمبيدات حشرية وتم استخدامها لاحقًا كأسلحة لاستخدامها كغازات حرب. وفي وقت لاحق، طور العلماء البريطانيون كما تم تصنيع العديد من هذه المركبات في الولايات المتحدة G. أعصاب أقوى بعشرين مرة من مركبات سلسلة

الجدول 3-56

مبيدات الفوسفور العضوية

Compound	Toxicity Rating ⁸⁰	ADI ⁸¹
Azinphos-methyl	5	0.005
Chlorfenvinphos	—	0.002
Diazinon	4	0.002
Dichlorvos	—	0.004
Dimethoate	4	0.01
Fenitrothion	—	0.005
Malathion	4	0.02
Parathion	6	0.005
Parathion-methyl	5	0.02
Trichlorfon	4	0.01

⁸⁰ Toxicity rating: Probable human oral lethal dosage for class 4 = 50–500 mg/kg, class 5 = 5–50 mg/kg, and class 6 = ≤5 mg/kg; —, data not found. (See Gosselin et al, 1984.)

⁸¹ ADI, acceptable daily intake (mg/kg/d).

Parathion, malathion, azinphos, and other OP compounds that are less toxic than the military-grade compounds are widely used in agriculture

في جميع أنحاء العالم. في الولايات المتحدة الأمريكية، بُذلت جهود للحد من استخدام مركبات الفوسفور العضوي بسبب مخاوف تلوث الأغذية وقضايا الصحة والسلامة المهنية. تنظم العديد من القوانين استخدام هذه المواد الكيميائية. كان تأثيرها هو الحد من الاستخدام الإجمالي لمركبات الفوسفور العضوي الأكثر سمية على المحاصيل الغذائية في الولايات المتحدة الأمريكية. ومع ذلك، فإن المشاكل المستمرة مع سوسة القطن قد أجبرت بعض المزارعين على الاعتماد بشكل أكبر على الباراثيون المرشوش جواً ومشتقاته في السنوات الأخيرة. تُستخدم بعض مركبات الفوسفور العضوي الأقل سمية في الطب البشري والبيطري كمضادات طفيليات محلية أو جهازية (انظر الفصلين 7 و 53). يتم امتصاص الفوسفات العضوي عن طريق الجلد وكذلك عن طريق الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي. التحول الحيوي سريع، خاصة عند مقارنته بالمعدلات التي لوحظت مع مبيدات الآفات الهيدروكربونية المذكورة. قام ستورم وزملاؤه بمراجعة حدود التعرض المهني الحالية والمقترحة للاستنشاق البشري لـ 30 مبيدًا فوسفاتيًا عضويًا (انظر مراجع المبيدات الحشرية).

علم السموم البشرية 1.

في الثدييات وكذلك الحشرات، فإن التأثير الرئيسي لهذه العوامل هو تثبيط الأستيل كولين استريز من خلال فسفرة موقع الاستراتيج العلامات والأعراض التي تميز التسمم الحاد ترجع إلى تثبيط هذا الإنزيم وتراكم الأستيل كولين؛ بعض العوامل تمتلك أيضًا نشاط كوليوني مباشر. يتوفر علاج محدد بالترياقات والمضادات المفيدة. بالإضافة إلى ذلك، قد يوفر العلاج المسبق بالفوسفستيغمين والمركبات قصيرة المفعول الأخرى الحماية ضد هذه المبيدات الحشرية أو نظائرها من الغازات الحربية إذا تم استخدامها في الوقت المناسب. تم وصف هذه التأثيرات وعلاجها في الفصلين 7 و 8 من هذا الكتاب. ارتبطت الوظائف العصبية والإدراكية المتغيرة، وكذلك الأعراض النفسية ذات المدة المتغيرة، بالتعرض لهذه المبيدات الحشرية. علاوة على ذلك، هناك بعض المؤشرات على ارتباط انخفاض نشاط الأريلستريز بمجمعات الأعراض العصبية لدى قدامى المحاربين في حرب الخليج.

بالإضافة إلى تثبيط الأستيل كولين إستراز، وبشكل مستقل عنه، فإن بعض هذه العوامل قادرة على فسفرة إنزيم آخر موجود في ويؤدي هذا إلى إزالة الميالين بشكل تدريجي لأطول الأعصاب (NTE) الأنسجة العصبية، وهو ما يسمى بإستراز هدف الاعتلال العصبي يرتبط هذا المرض بالشلل والتنكس المحوري، ويطلق عليه أحياناً اسم اعتلال الأعصاب المتعدد المتأخر الناجم عن إسترات الفوسفور وقد يحدث اعتلال الأعصاب المركزي واللاإرادي المتأخر لدى بعض المرضى المسمومين. الدجاج حساس بشكل (OPIDP) العضوي خاص لهذه الخصائص وقد أثبت أنه مفيد جداً لدراسة مسببات المرض وتحديد مشتقات الفوسفور العضوي السامة المحتملة NTE للأعصاب. لا يوجد علاج محدد لتسمم

وهو مركب فوسفوري عضوي، (TOCP) وقد لوحظت لدى البشر سمية عصبية محورية مزمنة تقدمية مع فوسفات ثلاثي أورثوكريزيل، غير مبيد للحشرات. ويُعتقد أيضًا أنها تحدث مع المبيدات الحشرية ديكلوروفوس، وترايكورفون، وليبتوفوس، وميثاميدوفوس، وميبافوكس، وترايكورونات، وغيرها. وعادة ما يبدأ الاعتلال العصبي المتعدد على هيئة إحساس بالحرق والوخز، وخاصة في القدمين مع حدوث ضعف في الحركة بعد بضعة أيام. وقد تمتد الصعوبات الحسية والحركية إلى الساقين واليدين. ويتأثر المشي، وقد يكون هناك ترنح. وقد تتطور تغييرات في الجهاز العصبي المركزي والجهاز العصبي اللاإرادي في وقت لاحق. ولا يوجد علاج محدد لهذا

بشكل كبير. وقد نُشرت تقارير عن هذا النوع من NTE الشكل من السمية العصبية المتأخرة. ويختلف التشخيص الطويل الأمد لتثبيط الاعتلال العصبي (والسمية الأخرى) لدى عمال تصنيع المبيدات الحشرية ومستخدمي المبيدات الحشرية الزراعية.

وقد حددت الملاحظة السريرية الحديثة أيضًا متلازمة متوسطة لدى المرضى الذين يعانون من تسمم شديد بالفوسفات العضوي تتميز هذه المتلازمة بفشل النقل العصبي العضلي، وفشل القلب الذي يعد أكثر شيوعًا في التسمم بالنيكوتين منه بالموسكارين. يؤدي الفشل العصبي العضلي التدريجي إلى ضعف عضلات الجهاز التنفسي وفي النهاية إلى الموت. الشذوذ الفسيولوجي معقد ولكنه ينطوي على انخفاض تدريجي في كفاءة نقل الوصلات العصبية العضلية. المرضى الذين يصابون بهذه المتلازمة المتوسطة معرضون لخطر كبير من فشل القلب والجهاز التنفسي وقد يحتاجون إلى تهوية ميكانيكية. نظرًا لأن التسمم بالفوسفور العضوي يحدث غالبًا في الأجزاء الأقل تطورًا من العالم حيث الموارد الطبية محدودة للغاية، فإن تطور المتلازمة المتوسطة غالبًا ما يكون من المضاعفات المميتة. لا يتم علاجها بشكل فعال بالبروتوكول الإداري المعتاد للتسمم بالمبيدات الحشرية بالفوسفات العضوي.

2. علم السموم البيئية.

لا تعتبر المبيدات الحشرية العضوية الفوسفورية مبيدات حشرية ثابتة. فهي غير مستقرة نسبيًا وتحلل في البيئة نتيجة للتحلل المائي والتحلل الضوئي. وكفئة، تعتبر هذه المبيدات ذات تأثير دائم صغير على البيئة، على الرغم من تأثيراتها الحادة على الكائنات الحية.

مبيدات الكاربامات

هذه المركبات (الجدول 4-56) تمنع الأستيل كولين استريز عن طريق كرباميليشن الموقع الأستراتي. وبالتالي، فإنها تمتلك الخصائص السامة المرتبطة بتثبيط هذا الإنزيم كما هو موضح في المبيدات الحشرية العضوية الفوسفورية. ومع ذلك، وكما هو موضح في الفصلين 8، فإن الارتباط ضعيف نسبيًا، ويحدث الانفصال بعد دقائق إلى ساعات، وتكون التأثيرات السريرية أقصر مدة من تلك التي لوحظت مع المركبات العضوية الفوسفورية. يكون إعادة تنشيط الكولين استريز تلقائيًا أسرع بعد التثبيط بواسطة الكاربامات. يكون المؤشر العلاجي، نسبة الجرعات التي تسبب سمية شديدة أو الوفاة إلى تلك التي تؤدي إلى تسمم بسيط، أكبر مع الكاربامات منه مع عوامل الفوسفور العضوية. وعلى الرغم من أن النهج السريري للتسمم بالكاربامات مشابه لذلك الخاص بالمركبات العضوية الفوسفورية، إلا أنه لا ينصح باستخدام البراليدوكسيم

الجدول 4-56

مبيدات الكاربامات

Compound	Toxicity Rating ¹	ADI ²
Aldicarb	6	0.005
Aminocarb	5	—
Carbaryl	4	0.01
Carbofuran	5	0.01
Dimetan	4	—
Dimetilan	4	—
Isolan	5	—
Methomyl	5	—
Propoxur	4	0.02
Pyramat	4	—
Pyrolan	5	—
Zectran	5	—

تصنيف السمية: الجرعة المميتة المحتملة عن طريق الفم للإنسان للفئة 4 = 500-50 مجم/كجم، والفئة 5 = 150-50 مجم/كجم، والفئة 6 = 50-5 مجم/كجم، والفئة 5 ≥ 5 مجم/كجم (Gosselin et al, 1984 انظر).

المدخول اليومي المقبول (ملغ/كغ/يوم)؛ —، لم يتم العثور على البيانات، 2ADI.

تعتبر الكاربامات من المبيدات غير الدائمة، ولا تؤثر إلا بشكل ضئيل على البيئة.

المبيدات النباتية

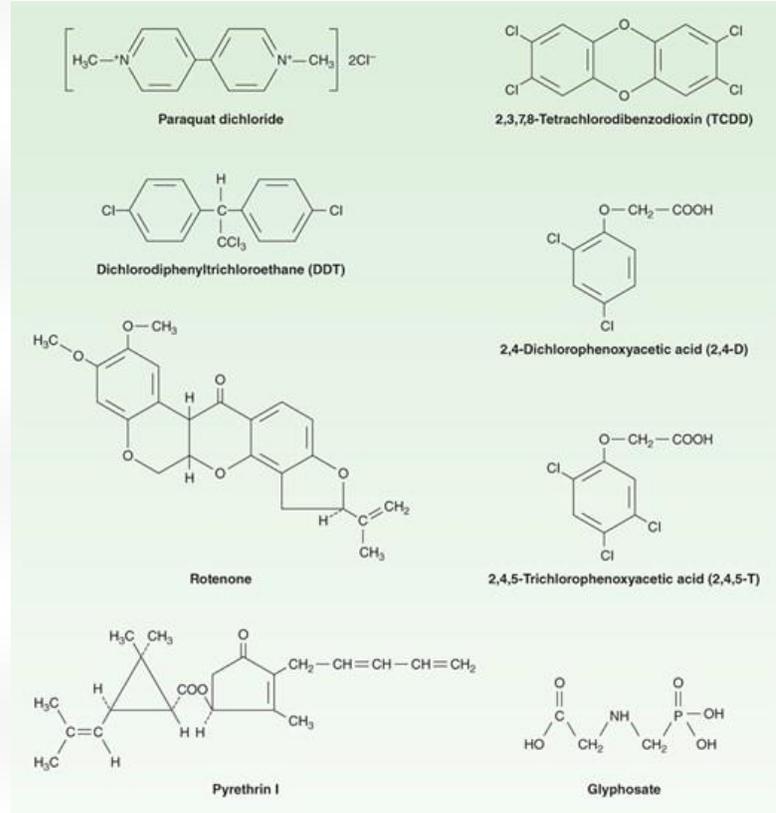
تشمل المبيدات الحشرية المشتقة من مصادر طبيعية النيكوتين والروتينون والبيريثروم. يتم الحصول على النيكوتين من الأوراق المجففة لنبات نيكوتيانا تاباكوم ونيكوتين روستيكا. يتم امتصاصه بسرعة من الأسطح المخاطية؛ يتم امتصاص القلويد الحر، ولكن ليس الملح، بسهولة من الجلد. النيكوتين يتفاعل مع مستقبل الأستيل كولين في الغشاء ما بعد المشبكي (العقد العصبية الودية واللاودية، الوصلة العصبية العضلية)، مما يؤدي إلى استقطاب الغشاء. تسبب الجرعات السامة تحفيزاً سريعاً يتبعه حصار النقل. تم وصف هذه الإجراءات في الفصل 7. يوجه العلاج نحو الحفاظ على العلامات الحيوية وقمع التشنجات. تم تطوير نظائر النيكوتين (النيونيكوتينويدز) لاستخدامها كمبيدات حشرية زراعية وقد تورطت في انهيار مستعمرات النحل.

يؤدي *Lurucu* و *Lonchocarpus utilis* و *D mallaccensis* و *Derris elliptica* يتم الحصول على الروتينون (الشكل 56-2) من تناول الروتينون عن طريق الفم إلى إنتاج

تهيج الجهاز الهضمي. كما يمكن أن يحدث التهاب الملتحمة والتهاب الجلد والتهاب البلعوم والتهاب الأنف. العلاج هو علاج الأعراض.

الشكل 2-56

التركيبات الكيميائية لمبيدات الأعشاب والحشرات المختارة.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

يتكون البيثروروم من ستة إسترات معروفة للمبيدات الحشرية: البيثرين الأول (انظر الشكل 2-56)، والبيثرين الثاني، والسينيرين الأول والسينيرين الثاني، والجاسمولين الأول، والجاسمولين الثاني. تشكل البيثرويدات الاصطناعية نسبة متزايدة من استخدام المبيدات الحشرية في جميع أنحاء العالم. يمكن امتصاص البيثروروم بعد الاستنشاق أو الابتلاع. عند امتصاصه بكميات كافية، يكون الموقع الرئيسي للتأثير السام هو الجهاز العصبي المركزي؛ يمكن أن يحدث الإثارة والتشنجات والشلل الكزازي. تعتبر قنوات الصوديوم والكالسيوم والكلوريد ذات الجهد الكهربائي أهدافاً، وكذلك مستقبلات البنزوديازيبين الطرفية. عادة ما يتم توجيه علاج التعرض إلى إدارة الأعراض. مضادات الاختلاج ليست فعالة باستمرار. من المفيد استخدام ناهض قناة الكلوريد الإيفرمكتين، وكذلك البنتوباربيتال والميفينيسين. البيثرويدات مهيجة للغاية للعينين والجلد والجهاز التنفسي. وقد تسبب هذه المواد الربو المهيج، وربما متلازمة خلل

وحتى الحساسية المفرطة. وتنجم الإصابات الأكثر شيوعاً بين البشر عن تأثيراتها المسببة (RADS) وظائف مجرى الهواء التفاعلي للحساسية والتهيج على مجرى الهواء والجلد. وقد لوحظت حالات تنمل الجلد لدى العمال الذين يرشون البيروثرويدات الصناعية. وقد تسبب استخدام البيروثرويدات الصناعية المستمرة لإبادة الحشرات على متن الطائرات في حدوث مشاكل في الجهاز التنفسي والجلد فضلاً عن بعض الشكاوى العصبية لدى المضيفات الجويات وغيرهم من عمال الطائرات. وقد أدت حالات التعرض المهني الشديد للبيروثرويدات الصناعية في الصين إلى تأثيرات ملحوظة على الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك التشنجات. كما لوحظت مظاهر سامة أخرى لم يتم الإبلاغ عنها من قبل لدى الأفراد المعرضين للبيروثرويدات

HERBICIDES

مبيدات الأعشاب الكلوروفينوكسي

وأملاحهما وإستراتهما (2,4,5T) وحمض ثلاثي كلورو فينوكسي أسيتيك (2,4D) وقد استُخدم حمض ثنائي كلورو فينوكسي أسيتيك، كمبيدات أعشاب لتدمير الأعشاب الضارة (انظر الشكل 2-56). وهذه المركبات ذات سمية حادة منخفضة نسبياً للإنسان. ومع ذلك وعلى الرغم من خطورتها الحادة المنخفضة، فإنها تسبب سمية خطيرة للإنسان والبيئة على المدى الطويل. ولا يزال حمض ثنائي كلورو فينوكسي أسيتيك يستخدم على نطاق واسع تجارياً ومنزلياً لمكافحة الأعشاب الضارة في المروج. وكان لحمض ثنائي كلورو فينوكسي أسيتيك استخدامات مماثلة، ولكنه أدرج بشكل سيئ السمعة في العامل البرتقالي، الذي استُخدم كمزيل للأوراق أثناء حرب فيتنام. وقد تلوث العامل البرتقالي بمادة رباعي كلورو دي بنزوب ديوكسين (مادة مسرطنة قوية للحيوانات ومسببة للسرطان على الأرجح للإنسان) ومركبات أخرى سامة ومستمرة وغير مرغوب فيها ومتعددة الكلور. وعندما تم اكتشاف هذه السمية، ألغت وزارة الزراعة الأمريكية تسجيل المبيدات الحشرية المحلية لمبيدات الأعشاب التي تحتوي على ثلاثي كلورو فينوكسي، ولم تعد هذه المركبات مستخدمة. ومع ذلك، توجد مركبات أخرى أقل دراسة، مثل الزانثينات المكورة، في كل من مبيدات الأعشاب التي تحتوي على ثنائي كلورو فينوكسي وثلاثي كلورو فينوكسي (انظر أدناه)

بجرعات كبيرة غيبوبة وانخفاض عام في توتر العضلات. ونادراً ما يستمر ضعف العضلات وانخفاض D في البشر، يمكن أن يسبب 2,4 التوتربشكل ملحوظ لعدة أسابيع. وفي الحيوانات المعملية، تم الإبلاغ أيضاً عن علامات خلل في وظائف الكبد والكلى مع مبيدات الأعشاب الكلوروفينوكسي. وأكدت العديد من الدراسات الوبائية التي أجراها المعهد الوطني للسرطان في الولايات المتحدة العلاقة وسرطان الغدد الليمفاوية غير هودجكين. ومع ذلك، فإن الأدلة على وجود صلة سببية بين ساركوما الأنسجة الرخوة D السببية بين 2,4. تعتبر غامضة

(Nnitrosodimethylamine) وقد تبين أن ثنائي كلورو فينوكسي ومبيدات الأعشاب ذات الصلة تحتوي على ثنائي ميثيل نيتروسامين وهو مادة مسرطنة قوية للإنسان، أثناء التحول البيئي وكذلك تطهير المياه الخالية من الكلور. وقد شككت الدراسات التي أجرتها وزارة البيئة الكندية وغيرها في استخدام هذا المركب بسبب تلوث المياه. كما أثارت الدراسات التي أجريت على المركبات المبيدة

للأعشاب ذات الصلة المكونة للنيتروسامين تساؤلات حول مدى ملاءمة هذه المركبات لمكافحة الأعشاب الضارة بشكل عام. ولكن بسبب القيمة الاقتصادية العالية للغاية لمبيدات الأعشاب للمجتمع الزراعي، فقد تأخر اتخاذ القرارات طويلة الأجل بشأن استخدامها.

جليفوسات

هو المكون الرئيسي في راوند أب. يتم تصنيع وبيع (؛ انظر الشكل N[phosphonomethyl] glycine-2-56) إن الجليفوسات مبيدات أعشاب أخرى مماثلة تحت أسماء تجارية مختلفة. أصبحت مبيدات الأعشاب المحتوية على الجليفوسات الآن أكثر مبيدات الأعشاب استخدامًا على نطاق واسع في العالم. يعمل الجليفوسات كمبيد أعشاب ملامس. يتم امتصاصه من خلال أوراق وجذور النباتات. يتم تركيبه عمومًا مع مادة فعالة سطحية لتعزيز تأثيره المقصود على النباتات الضارة. نظرًا لأنه غير انتقائي، فقد يلحق الضرر بالمحاصيل المهمة والنباتات الزينة المرغوبة حتى عند استخدامه وفقًا للتوجيهات. لتقليل التأثير الاقتصادي على النباتات القيمة، تم تطوير الأنواع المعدلة وراثيًا مثل فول الصويا والذرة والقطن المقاومة للجليفوسات وتم تسجيل براءات اختراعها. يتم زراعتها على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم. جميع محاصيل فول الصويا تقريبًا والعديد من محاصيل الذرة المزروعة اليوم هي من النوع المقاوم للجليفوسات. تُزرع هذه المحاصيل المعدلة وراثيًا من بذور حاصلة على براءة اختراع ولها قيمة اقتصادية كبيرة للمزارعين، وتساهم بشكل كبير في إمدادات الغذاء. ومع ذلك، فإن استخدامها في بعض الولايات القضائية مثير للجدل للغاية. وفي حين لا يوجد دليل على أن المحاصيل المعدلة وراثيًا سامة أو خطيرة على البشر أو الحيوانات، فإن التأثير الزراعي الطويل الأجل للاستخدام الواسع النطاق لمبيدات الأعشاب الجليفوسات على المحاصيل المقاومة لا يزال يتعين تحديده. بالإضافة إلى ذلك، كان تأثير القضاء الفعال على الأعشاب الضارة على إمدادات الغذاء وموائل الأنواع الحرجة - مثل النحل والفرشات وبعض الطيور المهاجرة - مصدر قلق متزايد.

بسبب توافر واستخدام هذا المبيد على نطاق واسع، فإن التسمم بالجليفوسات أمر شائع. العديد من حالات الابتلاع والتقارير عن التسمم تأتي من البلدان النامية، حيث الانتحار بالمبيدات الحشرية أمر شائع. العديد من الإصابات طفيفة، ولكن تم الإبلاغ عن بعض حالات التسمم الخطيرة والمميتة. الجليفوسات هو مهيج خطير للعين والجلد. عند تناوله يمكن أن يسبب تآكلًا خفيفًا إلى متوسطًا في المريء. كما أنه يسبب الالتهاب الرئوي والفشل الكلوي. كانت هناك بعض التقارير عن نتائج مشوهة في العمال الذين يتعاملون مع الجليفوسات ويطبّقونها، لكن الأدلة الوبائية ليست واضحة. هناك أدبيات متزايدة حول إدارة التسمم الحاد بالجليفوسات. العلاج هو عرضي، ولا يوجد بروتوكول محدد. تم استخدام غسيل الكلى بنجاح في حالات الفشل الكلوي.

على الرغم من أن الجليفوسات يبدو أنه يتمتع بقدر ضئيل من الثبات وسمية أقل من مبيدات الأعشاب الأخرى، إلا أن التركيبات التجارية غالبًا ما تحتوي على عوامل فعالة للسطح ومركبات نشطة أخرى تزيد من تعقيد سمية المنتج. وترتبط بعض التأثيرات السامة بمادة العامل الفعال للسطح.

وقد زاد القلق بشأن التأثير المسرطن المحتمل للتعرض لمبيدات الأعشاب المحتوية على الجليفوسات في السنوات الأخيرة. وعلى الرغم من أن الأدلة العلمية سواء في الحيوانات أو البشر كانت غير مؤكدة، فقد أدت التفسيرات وإعادة التفسير المختلفة للأدلة الحيوانية والبشرية المتاحة إلى إدراج الجليفوسات على أنه مادة مسببة للسرطان على الأرجح للبشر. ويستند هذا التصنيف إلى حد كبير كأساس للعديد من الدعاوى القضائية ضد مصنعي الجليفوسات A على الدراسات الحيوانية والميكانيكية. وقد استخدم تصنيف 2

وكان مقنعًا للعديد من هيئات المحلفين كدليل على أن مبيد الأعشاب كان سببًا في إصابة المدعي بسرطان الغدد الليمفاوية. وقد أظهر الباحثون وجود ارتباط ذي دلالة إحصائية بين التعرض للجليفوسات وسرطان الغدد الليمفاوية غير هودجكين لدى البشر (تشانغ وآخرون، 2019). لا تزال مسألة قدرة الجليفوسات على التسبب في السرطان قيد الدراسة النشطة كما هو الحال مع دوره المحتمل في أمراض (www.epa.gov/ingredientsused/pesticideproducts/glyphosate#actions)، مثل مرض الكلى المزمن ذي السبب غير المعروف (جونسون وآخرون، 2019).

مبيدات الأعشاب ثنائية البيريديل

إن الباراكوات هو العامل الأكثر أهمية في هذه الفئة (انظر الشكل 56-2). ويقال إن آلية عمله مماثلة في النباتات والحيوانات، وتتضمن اختزال إلكترون واحد من مبيد الأعشاب إلى أنواع الجذور الحرة. ويعد الابتلاع (عن طريق الخطأ أو الانتحار) من بين أخطر حالات التسمم بالمبيدات الحشرية وأكثرها فتكًا. وتحدث العديد من حالات التعرض الخطيرة في البلدان النامية حيث تتوفر موارد علاجية محدودة. يتراكم الباراكوات ببطء في الرئة من خلال عملية نشطة ويسبب وذمة الرئة والتهاب الحويصلات الهوائية والتليف التدريجي. ومن المحتمل أن يثبط إنزيم أكسيداز الفائق، مما يؤدي إلى تسمم الأكسجين بالجذور الحرة داخل الخلايا.

في البشر، تتمثل العلامات والأعراض الأولى بعد التعرض عن طريق الفم في القيء الدموي والبراز الدموي. ومع ذلك، في غضون بضعة أيام، يحدث التسمم المتأخر، مع ضائقة تنفسية وتطور الوذمة الرئوية النزفية الاحتقانية المصحوبة بتكاثر خلوي واسع النطاق. أثناء الفترة الحادة، يجب استخدام الأكسجين بحذر لمكافحة ضيق التنفس أو الزرقة، لأنه قد يؤدي إلى تفاقم الآفات الرئوية. قد تتطور إصابة الكبد أو الكلى أو عضلة القلب. قد تكون الفترة الفاصلة بين الابتلاع والوفاة عدة أسابيع.

وبسبب التسمم الرئوي المتأخر، فإن تثبيت الباراكوات على الفور لمنع الامتصاص أمر مهم. ويتم إعطاء المواد الماصة (مثل الفحم المنشط، وتراب فولر) بشكل روتيني لربط الباراكوات وتقليل امتصاصه. ولا ينصح بغسل المعدة، لأنه قد يعزز الشفط من المعدة إلى الرئتين. وبمجرد امتصاص الباراكوات، يكون العلاج ناجحًا في أقل من 50% من الحالات. كما أن مراقبة تركيزات الباراكوات في البلازما والبول مفيدة لتقييم التشخيص. كما تم استخدام التصوير المقطعي المحوسب لمتابعة الآفات الرئوية أثناء تطورها وللمساعدة في التشخيص. تبدأ مرحلة التكاثر الرئوي بعد 1-2 أسبوع من تناول الباراكوات. وعلى الرغم من أن بعض التقارير تشير إلى بعض النجاح مع غسيل الكلى، إلا أن غسيل الكلى وحقن الدم نادرًا ما يغيران المسار السريري. وقد تم استخدام العديد من الأساليب لإبطاء أو إيقاف التليف الرئوي التدريجي. إن استخدام الكورتيكوستيرويدات والسيكلوفوسفاميد في تثبيط المناعة أمر شائع، ولكن الأدلة على فعاليته ضعيفة. وقد تكون مضادات الأكسدة مثل الأسيثيل سيستئين والساليبيلات مفيدة من خلال إزالة الجذور الحرة، ومضادات الالتهابات، ومثبطات العامل النووي كبا بي. ومع ذلك، لا توجد تجارب بشرية منشورة. ومعدل الوفيات مرتفع في جميع المراكز على الرغم من الاختلافات الكبيرة في العلاج. ويحتاج المرضى إلى مراقبة وعلاج مطول لقصور الجهاز التنفسي والكلوي إذا نجوا من المرحلة الحادة من التسمم.

ENVIRONMENTAL POLLUTANTS

ثنائي الفينيل متعدد الكلور ومتعدد البروم

كانت مركبات ثنائي الفينيل المهلجنة عالية الهلجنة، والتي تتمتع بخواص مرغوبة للعزل ومقاومة الحرائق والعديد من الاستخدامات الأخرى، تُصنَّع بكميات كبيرة خلال منتصف القرن العشرين. وقد أدت الكميات المنتجة والانتشار شبه العالمي للمواد التي أدرجت فيها إلى مشكلة بيئية هائلة. فكل من ثنائي الفينيل الكلور والمبروم يشكل خطراً بيئياً وساماً إلى حد كبير، وقد حظرت استخدامه الآن.

تستخدم كسوائل عازلة للحرارة وناقلة (مركبات ثنائي الفينيل متعدد المستويات، PCBs) كانت مركبات ثنائي الفينيل متعدد الكلور للحرارة، وزيتون تشحيم، ومواد ملينة، وموسعات شمعية، ومثبطات للهب. وقد توقف استخدامها وتصنيعها صناعياً في الولايات المتحدة بحلول عام 1977. وكانت المنتجات المكلورة المستخدمة تجارياً عبارة عن خليط من متزامرات ومركبات متماثلة تحتوي على من الكلور. وهذه المواد الكيميائية مستقرة للغاية، ومحبة للدهون بدرجة عالية، وتستقلب بشكل سيء، ومقاومة للغاية 68-12% للتهور البيئي؛ وبالتالي تتراكم بيولوجياً في سلاسل الغذاء.

إن الغذاء هو المصدر الرئيسي لبقايا ثنائي الفينيل متعدد الكلور في البشر. وقد دفع تراكم ثنائي الفينيل متعدد الكلور في أنواع الأسماك: كندا والولايات المتحدة إلى تقييد الصيد التجاري والحد من استهلاك الأسماك من البحيرات العظمى في أمريكا الشمالية (انظر المربع التراكم البيولوجي والتضخم البيولوجي، في وقت سابق). بالإضافة إلى ذلك، أدى التلوث الكبير في المواقع الصناعية، والإغراق غير القانوني، والهجرة من مواقع النفايات الخطرة وغيرها من المصادر واسعة النطاق، والاستخدام الواسع النطاق لثنائي الفينيل متعدد الكلور في المحولات الكهربائية إلى مناطق متعددة موضعية من التلوث والتعرض البشري. وقد تسبب تسرب سواحل العوازل الكهربائية للمحولات في الأحياء والساحات الخلفية في حدوث أعداد كبيرة من حوادث التعرض الخطيرة ولكن الموضعية للغاية لثنائي الفينيل متعدد الكلور.

هناك العديد من التقارير التي تتحدث عن تعرض أعداد كبيرة من السكان لمركبات ثنائي الفينيل متعدد الكلور. ففي عام 1968، حدث تعرض خطير لمركبات ثنائي الفينيل متعدد الكلور. استمر عدة أشهر. في اليابان نتيجة لتلوث زيت الطهي بوسط نقل يحتوي على ثنائي الفينيل متعدد الكلور (مرض يوشو). وفي نفس الوقت تقريباً، حدث تفشي مماثل أطلق عليه مرض يوتشونغ في تايوان. وقد تم الإبلاغ عن تأثيرات على الجنين وعلى نمو ذرية النساء المسمومات. ومن المعروف الآن أن زيت الطهي الملوث لم يحتوي على ثنائي الفينيل ومن (PCQs) ورباعي فينيل متعدد الكلور (PCDFs) متعدد الكلور فحسب، بل احتوى أيضاً على ثنائي بنزوفوران متعدد الكلور المرجح أن التأثيرات المنسوبة في البداية إلى ثنائي الفينيل متعدد الكلور كانت ناجمة في الواقع عن مزيج من الملوثات. ويصاب العمال المعرضون لثنائي الفينيل متعدد الكلور في عملهم بمشاكل جلدية تشمل حب الشباب الكلوري، والتهاب بصيلات الشعر، واحمرار الجلد، والجفاف، والطفح الجلدي، وفرط التقرن، وفرط تصبغ الجلد. كما تم العثور على بعض التشوهات الكبدية في حالات التسمم. بثنائي الفينيل متعدد الكلور، وارتفاع مستويات الدهون الثلاثية في البلازما.

تتراكم المعلومات حول تأثيرات ثنائي الفينيل متعدد الكلور على التكاثر والتطور. المبيدات الحشرية المهلجنة هي من المواد التي تسبب اضطراب الغدد الصماء القوية، وهناك قلق واسع النطاق بشأن التأثير الإستروجيني المستمر لهذه المواد الكيميائية. تم العثور على تأثيرات تكاثرية ضارة لثنائي الفينيل متعدد الكلور في

ولقد أجريت العديد من الدراسات على الحيوانات. ولم يتم بعد إثبات التأثيرات المباشرة المسببة للتشوهات الخلقية لدى البشر: فلم تكن الدراسات التي أجريت على العمال وعامة السكان المعرضين لمستويات معتدلة أو عالية للغاية من ثنائي الفينيل متعدد الكلور قاطعة. كما تم الإبلاغ عن بعض التأثيرات السلوكية الضارة لدى الرضع. وقد وُصف ارتباط بين التعرض قبل الولادة لثنائي الفينيل متعدد الكلور والعجز في الوظائف الفكرية لدى الأطفال المولودين لأمهات تناولن كميات كبيرة من الأسماك الملوثة. وقد أثبتت الدراسات الوبائية زيادة في أنواع مختلفة من السرطان بما في ذلك سرطان الجلد، وسرطان الثدي، وسرطان البنكرياس، وسرطان الغدة الدرقية. وقد وفرت هذه النتائج والدراسات على الحيوانات أساساً كافياً للوكالة الدولية لبحوث السرطان لتصنيف بعض ثنائيات الفينيل متعدد الكلور على أنها من الفئة 1، أي مسببة للسرطان لدى البشر، في المجلد 100 من دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان. ويمكن الاطلاع على نشرة حقائق شاملة صادرة عن وكالة حماية البيئة بشأن ثنائيات الفينيل متعدد الكلور على الموقع الإلكتروني www.epa.gov/pcbs.

في العديد من الصفات السامة والمدمرة للبيئة لمركبات ثنائي (PBDEs) وإيثراتها (PBBS) تشترك مركبات ثنائي الفينيل متعدد البروم الفينيل متعدد الكلور. وقد تم تقديمها كمثبطات للحرائق في الخمسينيات من القرن الماضي وتم استخدامها بكميات هائلة منذ ذلك الوقت. لم تعد مركبات ثنائي الفينيل متعدد البروم تُنتج وقد لا يتم استخدامها بعد الآن، ولكن إيثرات ثنائي الفينيل متعدد البروم لا تزال مستخدمة كمثبطات للحرائق في البلاستيك المستخدم في الفراش وتنجيد السيارات. كان تلوث مثبطات الحرائق بمركبات ثنائي الفينيل متعدد البروم واسع النطاق في منطقة البحيرات العظمى، مما أدى إلى تعرض عدد كبير من السكان لها. تعتبر مركبات ثنائي (IARC) الفينيل متعدد البروم من فئة الوكالة الدولية لبحوث السرطان

أ: مسببات محتملة للسرطان لدى البشر. لا يتم تصنيف مركبات ثنائي الفينيل متعدد البروم. يمكن العثور على ورقة حقائق فنية 2 صادرة عن وكالة حماية البيئة بشأن مركبات ثنائي الفينيل متعدد البروم ومركبات ثنائي الفينيل متعدد البروم على الموقع الإلكتروني www2.epa.gov/fedfac/technicalfactsheetpolybrominateddiphenyletherspbdesandpolybrominatedbiphenylspbbs.

أو الديوكسينات، هي مجموعة من المركبات المتشابهة المهلجنة، والتي كان رباعي، (PCDDs) إن ثنائي بنزوفوكسين متعدد الكلور من أكثرها دراسةً بعناية. وهناك مجموعة كبيرة من المركبات الشبيهة بالديوكسينات، بما في ذلك (TCDD) كلورو ثنائي بنزوفوكسين ومركبات ثنائي الفينيل متعدد الكلور. وفي حين كانت ثنائيات الفينيل متعدد الكلور تستخدم (PCDFs) ثنائي بنزوفوران متعدد الكلور تجارياً، فإن ثنائي بنزوفوكسين متعدد الكلور وثنائي بنزوفوكسين متعدد الكلور هي منتجات ثانوية غير مرغوب فيها تظهر في البيئة وفي المنتجات المصنعة كملوثات بسبب عمليات الاحتراق غير الخاضعة للسيطرة السليمة. كما يتم إنتاجها عندما يحدث تسخين غير متوقع لدرجات حرارة تزيد عن 600 درجة مئوية كما يحدث في الصواعق أو الحرائق الكهربائية في المحولات التي تحتوي على ثنائيات الفينيل متعدد الكلور. ومثل ثنائيات الفينيل متعدد الكلور، فإن هذه المواد الكيميائية مستقرة للغاية ومحبة للدهون بدرجة عالية وهي ضعيفة التمثيل الغذائي ومقاومة للغاية للتدهور البيئي. وقد حدثت عدة حالات تلوث بيئي كبيرة تتضمن الديوكسينات والפורانات من المواقع الصناعية. وقد أظهرت المنشورات الحديثة ارتفاع معدل الإصابة بالأمراض المزمنة اللاحقة (مثل مرض

ومستقلباتها TCDD السكري ومتلازمة التمثيل الغذائي والسمنة) بين الأشخاص المعرضين. وقد قدمت الدراسات المعملية لتركيزات في الدم نظرة ثاقبة حول ثبات الملوثات واستقلابها

في مجموعة متنوعة من التأثيرات السامة. تم إنتاج متلازمة الهزال (فقدان الوزن الشديد TCDD في الحيوانات المعملية، تسبب المصحوب بانخفاض كتلة العضلات والأنسجة الدهنية)، وضمور الغدة الزعترية، والتغيرات الجلدية، والسمية الكبدية، والسمية المناعية، والتأثيرات على التكاثر والتطور، والتشوهات الخلقية، والسرطان. تتكون التأثيرات التي لوحظت على العمال المشاركين في من التهاب الجلد التماسي وحب الشباب الكلوري. في المرضى الذين (TCDD وبالتالي من المحتمل أنهم تعرضوا ل) تصنيع 2،4،5، قد يكون حب الشباب الكلوري المنفصل هو المظهر الوحيد، TCDD يعانون من تسمم شديد ب

مسؤول عن السمية البشرية الأخرى المرتبطة، Fenoprop أو Silvex المعروف تجاريًا باسم، T، TCDD 2,4,5 كان يُعتقد أن وجود بمبيد الأعشاب. هناك أدلة وبائية على وجود ارتباط بين التعرض المهني لمبيدات الأعشاب الفينوكسي وزيادة حدوث سرطان الغدد في مبيدات الأعشاب هذه يلعب دورًا في عدد من أنواع السرطان مثل ساركوما TCDD الليمفاوية غير هودجكين. يبدو أن ملوث مادة مسرطنة معروفة من الدرجة 1 وفقًا TCDD الأنسجة الرخوة وسرطان الرئة وسرطان الغدد الليمفاوية هودجكين وغيرها. يعتبر للوكالة الدولية لبحوث السرطان. لا يمكن تصنيف المركبات الهالوجينية الأخرى من هذا النوع حاليًا من حيث التسبب في السرطان؛ جزءًا من خليط مبيد الأعشاب العامل TCDD فهي مدرجة في الفئة 3 وفقًا للوكالة الدولية لبحوث السرطان. وكما ذكر أعلاه، كان البرتقالي الذي تعرض له العديد من أفراد الجيش أثناء حرب فيتنام. لقد أضافت إدارة المحاربين القدامى في الولايات المتحدة الأمريكية، آثارًا سلبية إضافية أصبحت الآن مدرجة في تعويضات العجز التي تقدمها الإدارة للأفراد المعرضين لعامل البرتقالي (سرطان المثانة وقصور الغدة الدرقية، ومرض باركنسون)، ولكن العديد من الآثار السلبية الأخرى كانت مرتبطة، بما في ذلك أنواع السرطان المحددة المذكورة أعلاه وغيرها، ومرض السكري من النوع 2، وأمراض القلب الإقفارية، والاعتلال العصبي المحيطي، والعديد من الآثار الأخرى (انظر

www.vagov/disability/eligibility/hazardousmaterialsexposure/agentorange/#amieligibleforvadisabilit).

(PFCs، PFOA) المركبات المفلورة

لقد كانت المواد الكيميائية الهيدروكربونية المفلورة محل اهتمام تجاري منذ منتصف القرن العشرين، وهي الآن تسمى "المواد الكيميائية الدائمة". وقد شملت استخداماتها مواد التبريد في أنظمة تكييف الهواء؛ والمواد الحاملة للأكسجين الاصطناعي في الدراسات السريرية التجريبية؛ والطلاءات المقاومة للحرارة والبقع والالتصاق لأواني الطهي والأقمشة وغيرها من المواد. وقد تم إنتاج الفلوروكربونات بكميات كبيرة للغاية وأصبحت منتشرة على نطاق واسع في البيئة. وعندما اتضح فيما بعد أن هجرة الفلوروكربونات ذات الوزن الجزيئي المنخفض إلى طبقة التروبوسفير كان لها تأثير ضار على طبقة الأوزون الواقية، تم حظر استخدامها. أما المركبات ذات الوزن الجزيئي الأعلى والأعلى فلورة، والتي تسمى الآن المواد المفلورة (مثل التيفلون)، فقد ظلت مستخدمة على نطاق واسع ومثلها كمثل الهيدروكربونات المكورة والمبرومية بشدة، فقد تعقدت فائدتها التجارية بسبب الاعتراف بالتأثيرات الضارة على البيئة والتأثيرات السامة المشتبه بها على الإنسان والتي تشبه بعض الصفات الضارة للهيدروكربونات المهلجنة الأخرى. ومن المراجع المفيدة

في هذا الصدد ورقة الحقائق الصادرة عن مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها بشأن مركبات البيرفلوروكربونات. يمكنك العثور على www.cdcd.gov/biomonitoring/pdf/PFCs_FactSheet.pdf عليه على

1. علم السموم البشرية

لقد تركزت المخاوف بشأن سمية مركبات البيرفلوروكربون على خصائصها الإستروجينية وتراكمها واستمرارها لدى البشر. ويتعرض البشر لمركبات البيرفلوروكربون عن طريق الابتلاع والاستنشاق. وبما أن هذه المركبات تدخل سلسلة الغذاء ومصادر المياه وتستمر فإن ابتلاع منتجات الأغذية والمياه الملوثة يشكل مصدراً رئيسياً لتراكمها لدى البشر. ويقدر عمر النصف البشري لحمض بنحو 3 سنوات. وبعثباره مادة كيميائية مستمرة ومسببة لاضطراب الغدد الصماء، فمن المرجح أن يكون (PFOA) البيرفلوروكربون له بعض التأثيرات الضارة طويلة الأمد على الوظيفة الإنجابية، وانتشار الخلايا، وغيرها من آليات التوازن الخلوي. وقد تبين أن العديد من مركبات البيرفلوروكربون (ولكن ليس المركبات البيرفلوروكربونية المشتقة من حمض البيرفلوروكربون) تعمل كمواد تكاثر لخلايا سرطان الثدي. ومع ذلك، فقد أظهرت دراسة وبائية كبيرة مؤخراً وجود ارتباط إحصائي كبير بين مستويات حمض البيرفلوروكربون المرتفعة جداً في مصل الدم لدى العمال وسرطان الكلى، وربما سرطان البروستاتا، وسرطان المبيض، وسرطان الغدد الليمفاوية غير هودجكين. وقد تكون هناك أيضاً ارتباطات متواضعة بارتفاع الكوليسترول واضطرابات حمض البوليك. وأخيراً، يحدث اضطراب رئوي حاد، حمى دخان البوليمر، بسبب التحلل الحراري لحمض بيرفلورو الأوكتانويك. ومثل حمى دخان المعادن، التي تظهر لدى عمال اللحام نتيجة لتبخير الكاديوم، فإن حمى دخان البوليمر تبدأ بشكل حاد بعد عدة ساعات من التعرض لحمض بيرفلورو الأوكتانويك المتبخر وقد تسبب ضائقة تنفسية شديدة. إن ظهور الأعراض، والضبيق، والقشعريرة والحمى، وضائقة التنفس هي سمة من سمات حمى الدخان. وبينما تكون حمى دخان البوليمر خفيفة ومحدودة ذاتياً عادةً، فقد حدث وذمة رئوية غير قلبية. كلما تم تسخين حمض بيرفلورو الأوكتانويك فوق 350-400 درجة مئوية، تنبعث أبخرة سامة قادرة على التسبب في حمى دخان البوليمر. وتشكل أواني الطهي المنزلية شديدة السخونة أو حرق الأقمشة المطلية هذا الخطر.

ولم يتم تحديد التأثيرات البشرية الأخرى بوضوح، على الرغم من أن الدراسات التي أجريت على الحيوانات أظهرت تأثيرات سامة على وظائف المناعة والكبد والغدد الصماء، فضلاً عن بعض الزيادة في الأورام ووفيات الأطفال حديثي الولادة. ويمكن الاطلاع على نشرة حقائق مفيدة صادرة عن الجمعية الأمريكية لسرطان حول هذا الموضوع على الموقع

www.cancer.org/cancer/cancercauses/teflonandperfluorooctanoicacidpfoa.html.

2. علم السموم البيئية

المركبات البيرفلوروكربونية عبارة عن مواد كيميائية بيئية ثابتة لها تأثير بيئي واسع النطاق. توجد مركبات البيرفلوروكربونية والمركبات ذات الصلة الآن على نطاق واسع في الماء والتربة والعديد من الأنواع البرية والطيور. تراكمت لدى الكائنات المائية كميات كبيرة من مركبات البيرفلوروكربونية. أجرت وزارة البيئة الكندية تقييماً شاملاً للمخاطر المتعلقة بالمواد الكيميائية البيرفلوروكربونية، وتم وضع

إرشادات لإدارة مركبات بيرفلوروكربونية والمركبات ذات الصلة. يمكن العثور على هذه الإرشادات على www.ecgcca/eseees/default.asp?lang=En&n=451C95ED1.

لقد زادت المخاوف بشأن ثبات حمض بيرفلورو الأوكتانويك في الماء وانتقاله إلى المحاصيل الغذائية والحليب وغيرها من الأطعمة من الماء مع

في رغاوي إطفاء PFAS و PFOA وقد تم العثور على مركبات ثابتة واسعة النطاق في العديد من مصادر المياه. وتستخدم مركبات الحرائق من بين العديد من المصادر الأخرى (كما ذكر أعلاه) ونتيجة لذلك يمكن أن تنتهي في المياه الجوفية بالقرب من المجتمعات في مصال الإنسان في المناطق التي تعيش PFAS/PFOS وقد قامت العديد من الدراسات الآن بقياس مستويات كبيرة من مركبات بالقرب من القواعد الجوية (مثل كولورادو سيرينجنز)، من بين أمور أخرى

المواد المسببة لاختلال الغدد الصماء

كما هو موضح أعلاه، فإن التأثيرات الضارة المحتملة لبعض المواد الكيميائية في البيئة تحظى باهتمام كبير بسبب خصائصها الشبيهة بالإستروجين أو المضادة للأندروجين. كما أن المركبات التي تؤثر على وظيفة الغدة الدرقية تشكل مصدر قلق. ومنذ عام 1998، كانت عملية تحديد الأولويات وفحص واختبار المواد الكيميائية لمثل هذه التأثيرات تخضع للتطور على مستوى العالم. تحاكي هذه المواد الكيميائية أو تعزز أو تثبط عمل هرموني. وهي تشمل عدداً من المكونات النباتية (الفيتويستروجين) وبعض الميكويستروجينات فضلاً عن المواد الكيميائية الصناعية، وعوامل الكور العضوي الثابتة (مثل دي دي تي)، وثنائي الفينيل متعدد الكلور، ومثبطات اللهب المبرومة. وهناك مخاوف بسبب تلوثها المتزايد للبيئة، وظهور التراكم البيولوجي، وإمكانية سميتها. والواقع أن الاختبارات المخبرية وحدها غير موثوقة لأغراض تنظيمية، وتعتبر الدراسات على الحيوانات ضرورية. وقد لوحظت استجابات الغدد الصماء المعدلة في الزواحف واللافقاريات البحرية. ولكن في البشر، لم يتم إثبات العلاقة السببية بين التعرض لعامل بيئي محدد وتأثير صحي ضار بسبب تعديل الغدد الصماء بشكل كامل. وتجري حالياً دراسات وبائية للسكان المعرضين لتركيزات أعلى من المواد الكيميائية البيئية التي تعطل الغدد الصماء. وهناك مؤشرات على زيادة سرطان الثدي وغيره من سرطانات الجهاز التناسلي لدى هؤلاء المرضى. وتقتضي الحكمة تقليل التعرض للمواد الكيميائية البيئية التي تعطل وظيفة الغدد الصماء. وأخيراً، أشارت دراسة حديثة إلى أن السمنة ووزن Starling et al، في مصال الأم، مما يربط هذه الملوثات البيئية بالآثار الضارة على الأطفال (انظر PFAS الرضع مرتبطان بمستويات (2019)).

السموم الزرقاء

السموم الزرقاء هي عائلة كبيرة من الببتيدات الحلقية والقلويدات والليبوبوليساكاريدات؛ وهي منتجات الطحالب الخضراء المزرقمة المنتشرة على نطاق واسع في البحيرات وفي المياه المالحة حيث تتشكل أزهارها في درجات الحرارة الدافئة. إذا تم تناولها بتركيزات عالية، يمكن أن تسبب السموم الزرقاء التسمم والموت السريع بسبب فشل الجهاز التنفسي. في تركيزات أقل، قد تسبب أمراض الجهاز الهضمي أو الجلد، وخلل في كسبب لمرض التنكس العصبي BMAA الجهاز العصبي والكبد وأعضاء أخرى. وقد تم ربط السم العصبي للبكتيريا الزرقاء

الأسبستوس

لقد تم استخدام الأسبستوس في العديد من أشكاله على نطاق واسع في الصناعة لأكثر من 100 عام. وقد ثبت أن جميع أشكال الأسبستوس تسبب مرض الرئة التليف التدرجي (الأسبستوس)، وسرطان الرئة، والورم المتوسط. كل شكل من أشكال الأسبستوس بما في ذلك الأسبستوس الكريسوتيل، يسبب زيادة في سرطان الرئة والورم المتوسط. يحدث سرطان الرئة لدى الأشخاص المعرضين لتركيزات من الألياف أقل بكثير من التركيزات التي تسبب داء الأسبستوس. وقد أظهرت دراسات واسعة النطاق للغاية أجريت على عمال العزل أن تدخين السجائر والتعرض لغاز الرادون يزيدان من حدوث سرطان الرئة الناجم عن الأسبستوس بشكل تآزري. إن التعرض للأسبستوس والتدخين يشكلان مزيجًا خطيرًا للغاية.

إن كافة أشكال الأسبستوس تسبب وربما متوسطاً في الغشاء البلوري أو الصفاق عند التعرض لجرعات منخفضة للغاية. كما تزيد احتمالات الإصابة بأنواع أخرى من السرطان (سرطان القولون والحنجرة والمعدة وربما حتى سرطان الغدد الليمفاوية) بين المرضى المعرضين للأسبستوس. ولم يتم تحديد آلية السرطان الناجم عن الأسبستوس بعد. والواقع أن العديد من الدراسات الوبائية التي أجريت على السكان العاملين تتناقض مع الحجج التي تزعم أن الأسبستوس الكريسوتيل لا يسبب وربما متوسطاً. ولقد أدى إدراك خطورة كافة أشكال الأسبستوس وكونها مسببة للسرطان إلى دفع العديد من البلدان إلى حظر كافة استخدامات الأسبستوس. وتزعم بلدان مثل كندا وزيمبابوي وروسيا والبرازيل وغيرها من البلدان التي لا تزال تنتج الأسبستوس أن استخدام الأسبستوس يمكن أن يكون آمناً إذا ما تم فرض ضوابط بيئية دقيقة في أماكن العمل. ولكن الدراسات التي أجريت على الممارسات الصناعية تجعل "الاستخدام الآمن" للأسبستوس أمراً غير محتمل إلى حد كبير. ولقد أحبطت المحاولات الأخيرة للحد من التجارة الدولية في الأسبستوس بسبب الضغوط الشديدة التي مارستها صناعة الأسبستوس والدول المنتجة. يمكن العثور على معلومات حول البلدان التي تحظر ibasecretariat.org/alpha_ban_list.php الأسبستوس حالياً وحركة حظر الأسبستوس الدولية على

METALS

التسمم المهني والبيئي بالمعادن وشبه الفلزات والمركبات المعدنية مشكلة صحية رئيسية. يحدث التعرض للمعادن السامة في العديد من الصناعات، وفي المنزل، وفي أماكن أخرى في البيئة غير المهنية. لا تزال السموم المعدنية الكلاسيكية (الزئبق والرصاص والزرنيخ) مستخدمة على نطاق واسع. (تمت مناقشة علاج سميتها في الفصل 57). التعرض المهني والتسمم بسبب البريليوم والكاديوم والمنجنيز واليورانيوم هي مشاكل مهنية جديدة نسبياً. في عام 2016، أدرج المعهد الوطني لعلوم الصحة البيئية المركبات التي تطلق "الكوبالت والكوبالت على أنها مواد مسرطنة للإنسان يُتوقع بشكل معقول أن تكون

البريليوم

هو معدن قلوي خفيف يضيفي خصائص خاصة على السبائك والسيراميك التي يتم دمجها فيها. تُستخدم سبائك (Be) البريليوم البريليوم والنحاس كمكونات لأجهزة الكمبيوتر، وفي تغليف المرحلة الأولى من الأسلحة النووية، وفي الأجهزة التي تتطلب التصلب مثل

مخاريط أنف الصواريخ الخزفية، وفي بلاطات الحماية الحرارية المستخدمة في المركبات الفضائية. وبسبب استخدام البريليوم في الأجهزة السنية، يتعرض أطباء الأسنان وصانعو الأجهزة السنية غالبًا لغبار البريليوم بتركيزات سامة وقد يصابون بمرض البريليوم البريليوم سام للغاية عند استنشاقه، ويصنّفه الوكالة الدولية لبحوث السرطان على أنه مادة مسرطنة معروفة من الدرجة الأولى. ويؤدي استنشاق جزيئات البريليوم إلى الإصابة بمرض البريليوم الحاد والمرض المزمن الذي يتميز بالتليف الرئوي التدريجي. كما تتطور أمراض وهو تليف رئوي حبيبي مزمن. وفي 5- (CBD) الجلد لدى العمال المعرضين للبريليوم. ويطلق على مرض الرئة مرض البريليوم المزمن نتيجة لتنشيط هجوم مناعي ذاتي على الجلد والرئتين. ويتطور CBD من السكان الذين لديهم حساسية مناعية للبريليوم، يكون 15%، تبدو واعدة CBD المرض بشكل تدريجي وقد يؤدي إلى إعاقة شديدة وسرطان ووفاة. وعلى الرغم من أن بعض طرق العلاج باستخدام إلا أن التشخيص ضعيف في معظم الحالات

إن مستويات التعرض المسموح بها حاليًا للبريليوم والتي تبلغ 001 ميكروجرام/م³ بمتوسط فترة 30 يومًا أو 2 ميكروجرام/م³ على وقد أوصى كل من المعهد الوطني للسلامة والصحة المهنية والمعهد CBD مدى فترة 8 ساعات لا توفر الحماية الكافية لمنع الإصابة بـ الأمريكي للصحة الصناعية بخفض الحد الأقصى المسموح به للتعرض والقيمة القصوى المسموح بها للتعرض لمدة 8 ساعات إلى ميكروجرام/م³. وفي سبتمبر 2020، خفضت لوائح إدارة السلامة والصحة المهنية الجديدة الحد الأقصى المسموح به للتعرض 005 إلى 02 ميكروجرام/م³ على مدى فترة 8 ساعات. وتظهر معلومات إدارة السلامة والصحة المهنية الحالية عن البريليوم على الموقع www.osha.gov/beryllium.

لا يُعتقد عمومًا أن التعرض البيئي للبريليوم يشكل خطرًا على صحة الإنسان إلا في المناطق المجاورة للمواقع الصناعية التي حدث فيها تلوث للهواء والماء والترية الكادميوم

هو معدن انتقالي يستخدم على نطاق واسع في الصناعة. يتعرض العمال للكادميوم في تصنيع بطاريات النيكل (Cd) الكادميوم والكادميوم والأصبغ والمواد الأيوتكتيكية منخفضة نقطة الانصهار؛ في اللحام؛ في فوسفورات التلفزيون؛ وفي عمليات الطلاء. كما يستخدم على نطاق واسع في أشباه الموصلات والبلاستيك كمثبت. غالبًا ما يتم صهر الكادميوم من الغبار المتبقي من عمليات صهر الرصاص، وغالبًا ما يواجه عمال مصاهر الكادميوم سمية الرصاص والكادميوم

الكادميوم سام عن طريق الاستنشاق والابتلاع. عندما تتبخر المعادن المطلية بالكادميوم أو الملحومة بمواد تحتوي على الكادميوم عن طريق حرارة المشاعل أو أدوات القطع، فإن الغبار الناعم والأبخرة المنبعثة تسبب اضطرابًا تنفسيًا حادًا يسمى حمى دخان الكادميوم يتميز هذا الاضطراب الشائع بين عمال اللحام عادةً بالقشعريرة والسعال والحمى والضعف. على الرغم من أنه قد يؤدي إلى الالتهاب الرئوي، إلا أنه عادة ما يكون عابرًا. ومع ذلك، فإن التعرض المزمن لغبار الكادميوم يؤدي إلى تليف رئوي تقدمي أكثر خطورة. يسبب الكادميوم أيضًا تلفًا شديدًا في الكلى، بما في ذلك الفشل الكلوي إذا استمر التعرض. الكادميوم مادة مسرطنة للإنسان ومدرجة في الفئة 1 من قبل الوكالة الدولية لبحوث السرطان

ميكروجرام/م3 ولكنه لا يوفر حماية كافية لصحة العمال. يمكن OSHA 5 يبلغ مستوى التعرض المسموح به حالياً للكاديوم وفقاً ل
للكاديوم على OSHA العثور على معيار

www.osha.gov/pls/oshaweb/owadispsshow_document?p_table=STANDARDS&p_id=10036.

المواد النانوية

يقدم قسم الصحة (nm) تُعرّف المواد النانوية بأنها أي مادة، طبيعية أو مصنعة، لها بعد واحد على الأقل يتراوح بين 1 و100 نانومتر نسبة. ehsstanford.edu/topic/hazardousmaterials/nanomaterials والسلامة بجامعة ستانفورد تعريفاً أكثر دقة على العرض إلى الارتفاع للمواد النانوية هي أطول بعد لها إلى أقصر بعد لها

،لقد اكتسبت المواد النانوية اهتماماً تجارياً متزايداً، وهي الآن تستخدم في مجموعة غير عادية من الأغراض. ففي صناعة تصنيع الأدوية يتم اختبار الجسيمات النانوية واستخدامها لتوصيل الأدوية الكيميائية لعلاج السرطان وغيرها من الأدوية. وتشمل المواد النانوية المنتجة حالياً أسلاكاً نانوية من الذهب والفضة والكاديوم والجرمانيوم والسيراميك وأكسيد الألومنيوم؛ وأنايب نانوية من الكربون والسيليكون والجرمانيوم؛ وبلورات نانوية من أكسيد الزنك؛ ورقائق نانوية من الذهب؛ ومكعبات نانوية من أكسيد النحاس. وقد أدى الاستخدام المتزايد للمواد النانوية إلى إطلاق هذه المواد النانوية في أماكن العمل والبيئة العامة. ولأن المواد النانوية تتصرف وفقاً لأنماط فريدة من التفاعل الكيميائي والفيزيائي، فإن سميتها غالباً ما تكون جديدة ولا توجد معلومات كافية عن التأثير البشري أو البيئي المحتمل لانتشار هذه المنتجات المصنعة في البيئة. يوضح دليل السلامة والصحة في مختبرات جامعة نورث كارولينا المشاكل المتعلقة بالعمل مع المواد النانوية في المختبر واستخدامها الآمن على الرابط التالي:
politics.uncedu/TDClient/2833/Portal/KB/ArticleDet?ID=132030.

1. علم السموم البشرية

إن الاستنشاق والابتلاع عن طريق الفم والامتصاص الجلدي والحقن الوريدي للمواد النانوية كانت مصادر التعرض البشري. وبسبب الخصائص الفيزيائية الكيميائية الفريدة للمواد النانوية، فإن سميتها قد تكون مماثلة أو مختلفة تماماً عن المواد الأكبر حجمًا التي واجهتها دراسات علم السموم التقليدية. ستؤثر طبيعة التعرض على احتمالية وصول المواد النانوية إلى الأعضاء أو الخلايا المستهدفة يمكن للمواد النانوية عبور الأغشية الخلوية، وقد تخترق المواد النانوية والمعلومات الوراثية، وقد تؤثر على الاستجابة الخلوية على نطاق النانو. لقد ثبت أن جسيمات السيليكا النانوية تسبب سمية الكلى لدى البشر، وجسيمات الفضة النانوية سامة لخلايا الصاري لدى البشر والقوارض، وجسيمات أكسيد الزنك النانوية سامة لخلايا الكبد لدى البشر. وقد وجد أن أنايب الكربون النانوية متعددة سامة للخلايا الرئوية البشرية. وقد أجريت العديد من الدراسات لتقييم سمية المواد النانوية، مثل أنايب (MWCNT) الجدران الكربون النانوية متعددة الجدران. بعد دراسات مكثفة أجريت على الحيوانات باستخدام ميتسوي 7 (أحد أشكال أنايب الكربون النانوية متعددة الجدران)، قامت الوكالة الدولية لبحوث السرطان بتقييم وإقرار أنايب الكربون النانوية متعددة الجدران ميتسوي 7 باعتبارها مادة مسرطنة من المجموعة 2 ب (انظر

ومن المرجح للغاية أن أنابيب الكربون (monographsiarcwhoint/wpcontent/uploads/2018/06/mono11101pdf). النانوية متعددة الجدران الأخرى ذات نسبة العرض إلى الارتفاع المماثلة هي أيضًا مواد مسرطنة. وقد لوحظ أن جسيمات ثاني أكسيد التيتانيوم النانوية المستخدمة على نطاق واسع في واقيات الشمس ومستحضرات التجميل الأخرى والأدوية والعديد من المنتجات الأخرى سامة للرتين وأماكن أخرى.

2. علم السموم البيئية

يمكن للمواد النانوية أن تدخل البيئة في جميع مراحل دورة حياتها الصناعية، بما في ذلك التصنيع والتسليم والاستخدام والتخلص منها. وعندما يتم وضع المواد النانوية في مجاري النفايات، فقد تدخل أنظمة المياه، أو تحملها الرياح أو التربة، وتدخل سلسلة الغذاء تتوفر ورقة حقائق صادرة عن وكالة حماية البيئة بشأن المواد النانوية في البيئة على الموقع www.epa.gov/sites/production/files/201403/documents/ffrrofactsheet_emergingcontaminant_nanomaterials_jan2014_final.pdf.

لقد أدى الإنتاج المتزايد للمواد النانوية واستخداماتها المتعددة إلى تلوث البيئة. وقد تم دراسة العديد من الأنواع، بما في ذلك البكتيريا والثدييات الصغيرة والأسماك والكائنات المائية الأخرى في التقييمات المخبرية لسمية المواد النانوية. وتظل السمية البيئية للمواد النانوية مجالاً مثيراً للقلق العميق والبحوث الجارية.

إجابة دراسة الحالة

يظهر على الطفل علامات كلاسيكية (وسوابق) لتعرضه لأول أكسيد الكربون. لا يمكن الاعتماد على قياس التأكسج النبضي في والأوكسي (COHgb) حالات التسمم بأول أكسيد الكربون، على الرغم من أن الأدوات الأحدث قد تميز بين الكربوكسي هيموجلوبين للتسمم (الفصل 58). يعد الأوكسجين عالي التدفق الفوري إلزامياً ويجب إعطاؤه من خلال قناع ABCDs هيموجلوبين. يجب وضع وجهه محكم أو قسطرة القصبة الهوائية. يجب الحصول على عينة دم لغازات الدم ومحتوى الكربوكسي هيموجلوبين. إذا كان أكبر من 50٪، فيمكن النظر في علاج الأوكسجين عالي الضغط (إذا كان متاحاً). يجب مراقبة كهربية القلب COHgb باستمرار بحثاً عن عدم انتظام ضربات القلب. قد تكون الأدوية المضادة للاختلاج مطلوبة في حالة حدوث نوبات. قد يكون الضرر العصبي الناجم عن التعرض لأول أكسيد الكربون خفياً وطويلاً الأمد؛ يجب متابعة الطفل لسنوات إذا لزم الأمر. الجنين معرض إذا كانت الأخيرة مرتفعة، فيجب النظر COHgb بشكل خاص لنقص الأوكسجين، وإذا كانت الأم حاملاً، فيجب قياس غازات الدم و في العلاج بالأوكسجين عالي الضغط.

REFERENCES

Air pollution

أليكسيس إن إي وآخرون: التعرض للأوزون منخفض المستوى يسبب التهاب مجرى الهواء ويغير النمط الظاهري لسطح الخلية لدى البشر الأصحاء.

201022:593. [PubMed: 20384440]

أماتو لورينكو إل إف وآخرون: فئة ناشئة من ملوثات الهواء: التأثيرات المحتملة للجسيمات البلاستيكية الدقيقة على صحة الجهاز التنفسي للإنسان؟ مجلة العلوم البيئية الشاملة

2020749:141676. [PubMed: 32827829]

Ann NY Acad Sci 20101203 :. باور أيه كيه، كليبرجر إس آر: الآليات الجينية للحساسية لأمراض الرئة الناجمة عن الأوزون
113. [PubMed: 20716292]

Bowe B et al: في الولايات المتحدة PM25 عبء الوفيات المرتبطة بأسباب محددة والمرتبطة بتلوث الهواء بجسيمات
Netw Open 20192: e1915834. [PubMed: 31747037]

باكي أ وآخرون: الأكسجين عالي الضغط لعلاج التسمم بأول أكسيد الكربون: مراجعة منهجية وتحليل نقدي للأدلة. توكسيكول ريف
200575 :24. [PubMed: 16180928]

Carlsen HK et al: الأوزون مرتبط بزيارات الطوارئ في المستشفيات بسبب أمراض القلب والرئة والسكتة الدماغية في ريكيافيك
2009-2003. Environ Health 201312:28. [PubMed: 23566138]

Dockery DW et al: تأثير مكافحة تلوث الهواء على الوفيات والقبول في المستشفيات في أيرلندا
2013176:3.

Fanelli V et al: متلازمة الضائقة التنفسية الحادة: تعريف جديد وخيارات علاجية حالية ومستقبلية
20135:326. [PubMed: 20135:326]

23825769]

Goyal P, Mishra D, Kumar A: جرد الانبعاثات من المركبات للملوثات المعيارية في دلهي. Springerplus 20132:216؛.
[PubMed: 23741649]

هاتش جي إي وآخرون: المؤشرات الحيوية لجرعة وتأثير الأوزون المستنشق في البشر أثناء الراحة مقابل ممارسة التمارين الرياضية مقارنة بالفئران أثناء الراحة. المؤشرات الحيوية
Insights 20138:53؛. [PubMed: 23761957]

Heinrich J et al: والوفيات الناجمة عن جميع الأسباب PM10 التعرض الطويل الأمد لثاني أكسيد النيتروجين والجسيمات
Occup Environ Med 201370:179؛. [PubMed: 23220504]

Hernandez ML et al: الأوزون منخفض المستوى له تأثيرات تنفسية وجهازية على المراهقين الأمريكيين من أصل أفريقي المصابين
J Allergy Clin Immunol 20181974 :142 ؛. [PubMed: 30102937]

Howden R et al: على الاستجابات القلبية للضغوط البيئية Nrf2 تأثير. Oxid Med Cell Longev 20132013:901239؛.
[PubMed: 23738044]

هوانج آي واي وآخرون: ارتباط التعرض للجسيمات الدقيقة على المدى القصير بالوفاة نتيجة الانتحار بين مرضى اضطراب الاكتئاب
Sci Rep 202212:8471؛. [PubMed: 35589851]

بعض الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات غير غير المتجانسة وبعض التعرضات ذات (IARC) الوكالة الدولية لبحوث السرطان
، الصلة. في: دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان حول تقييم المخاطر المسببة للسرطان على البشر. منظمة الصحة العالمية
2010.

إغليسياس فاسكيز وآخرون: تعرض الأم لتلوث الهواء أثناء الحمل والوظائف الإدراكية واللغوية والحركية للطفل: دراسة إكلبيسييس
Environ Res 2022212:113501؛. [PubMed: 35640710]

الحاجة إلى وضع معيار أكثر صرامة لجودة الهواء فيما يتعلق بالجسيمات: Independent Particulate Matter Review et al: [PubMed: 32521130] 383:680:2020 مجلة نيو إنجلاند الطبية

مقارنة بين التعرض المهني وغير المهني لعوادم الديزل وعواقبها على دراسة التأثيرات الصحية: Järholm B, Reuterwall C: [PubMed: 23000824] Occup Environ Med 201269:851:.

جيريت م وآخرون: التعرض الطويل الأمد للأوزون والوفيات. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2009؛ 1085:360 [PubMed: 19279340]

التسمم بأول أكسيد الكربون: Kao JW, Nanagas KA: Emerg Med Clin North Am 200422:985: [PubMed: 15474779]

توصيف الأجواء الحضرية أثناء دراسات التعرض للاستنشاق في ديترويت وجراند رابيدز، ميشيغان: Keeler GJ et al: [PubMed: 17325968] Toxicol Pathol 200735:15:.

كيلوج سي ايه، جريفين دي دبليو: علم الأحياء الجوية والنقل العالمي لغبار الصحراء Trends Ecol Evol 2006638 :21 ؛ [PubMed: 16843565]

لين جيه وآخرون: التجارة الدولية للصين وتلوث الهواء في الولايات المتحدة Proc Natl Acad Sci U S A 20141736 :111 ؛ [PubMed: 24449863]

مان أ، إيرلي جي إل: متلازمة الضائقة التنفسية الحادة. مو ميد 2012؛ 371:109 [PubMed: 23097941]

التعرض الطويل الأمد للجسيمات الدقيقة المحيطة ووظائف الكلى لدى الرجال الأكبر سنًا: دراسة الشيوخة: Mehta AJ et al: [PubMed: 26955062] Environ Health Perspect 20161353 :124 ؛

براتا جيه سي وآخرون: التعرض البيئي للبلاستيك الدقيق: نظرة عامة على التأثيرات المحتملة على صحة الإنسان Sci Total Environ 2020702:134455: [PubMed: 31733547]

التسمم بأول أكسيد الكربون - منظور الصحة العامة. علم السموم 2000؛ 145: 1: Raub JA et al: [PubMed: 10771127]

ومعدل الوفيات: تقدير التأثيرات الحادة والمزمنة في دراسة قائمة على PM25 شي إل وآخرون: تركيزات منخفضة من الجسيمات السكان. منظور الصحة البيئية
2016124:46. [PubMed: 26038801]

ثورستون جي دي وآخرون: تلوث الهواء الخارجي وأمراض مجرى الهواء التي تصيب حديثي الولادة. تقرير رسمي من ورشة عمل الجمعية الأمريكية للصدر. جمعية آن الأمريكية للصدر
202017:387. [PubMed: 32233861]

Zhang Y et al: وأمراض الكلى المزمنة. مجلة التلوث البيئي 2021؛ 254: 183 (PM25) الجسيمات الدقيقة: [PubMed: 34529145]

Environmental Pollutants

Barton KE et al: في: المحددات الاجتماعية والديموغرافية والسلوكية لتركيزات مصل المواد البيروفلوروألكيل والبولي فلوروألكيل في مجتمع معرض بشدة لملوثات الرغوة المكونة للأغشية المائية في مياه الشرب. مجلة الصحة البيئية والصحة الدولية 2020؛ 223
256. [PubMed: 31444118]

Booker SM: Enviro Health Perspect 2001109؛A116. [PubMed: 11333203]
الديوكسين في فيتنام: محاربة إرث الحرب:

Fucic A et al: الكلى، الرئة، الثدي، الجهاز التناسلي، التعرض البيئي للزئبق واستروجينات والسرطانات المرتبطة بالإستروجين: الدماغ، البنكرياس، و
Environ Health 201211؛:S8. [PubMed: 22759508]

Geusau A et al: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzopdioxin (TCDD) التسمم الشديد بـ: التأثيرات السريرية والمعملية: Environ Health Perspect 2001109:865. [PubMed: 11564625]

Gosselin RE، Smith RP، Hodge HC، Williams & Wilkins، علم السموم السريرية للمنتجات التجارية، الطبعة الخامسة: 1984.

هام جي، تشين سي واي، بيرنباوم إل إس: مزيج من الديوكسين والفورانات وثنائي الفينيل متعدد الكلور غير التقليدي يعتمد على عوامل التكافؤ السامة المتفق عليها ينتج تأثيرات تكاثرية شبيهة بالديوكسين
Toxicol Sci 200374:182. [PubMed: 12730615]

Jacobson JL, Jacobson SW: ارتباط التعرض قبل الولادة لملوث بيئي بالوظيفة الفكرية في مرحلة الطفولة: J Toxicol Clin Toxicol 200240:467؛. [PubMed: 12216999]

Maras M et al: خصائص شبيهة بالإستروجين لكحولات الفلوروتيليمر كما تم الكشف عنها من خلال تكاثر خلايا سرطان الثدي: منظور الصحة البيئية. mcg7. 2006114:100؛. [PubMed: 16393665]

McDonough CA et al: PFOS في مصلى الإنسان ومياه الشرب من مجتمع متأثر بـ PFASs غير المشبعة وغيرها من AFFF. Environ Sci Technol 20218139 :55 ؛. [PubMed: 34029073]

Sadasivaiah S, Tozan Y, Breman JG: للرش المتبقي في الأماكن المغلقة في (DDT) ثنائي كلورو ثنائي فينيل ثلاثي كلورو الإيثان: Am J Trop Med Hyg 200777:249؛. [PubMed: 18165500]

شوسترمان دي جيه: حمى دخان البوليمر ومتلازمات أخرى مرتبطة بالتحلل الحراري للفلوروكربون. Occup Med 19938:519؛. [PubMed: 8272977]

ستارلينج إيه بي وآخرون: التعرض قبل الولادة لمواد البيروفلورو ألكيل والبولي فلورو ألكيل ونمو الرضيع والسمنة: دراسة البداية الصحية. إنفيرون إنت 2019131:104983؛. [PubMed: 31284113]

سانت هيلير س وآخرون: سرطان الثدي الإيجابي لمستقبلات الإستروجين وارتباطه بالعوامل البيئية. مجلة الجغرافيا الصحية الدولية 201110:10 ؛. [PubMed: 21266041]

Svirčev Z et al: نظرة عامة جغرافية وتاريخية عالمية لتوزيع السيانوتوكسين والتسمم بالسيانوبكتيريا: Arch Toxicol 201993:2429؛. [ببميد: 31350576]

وكالة حماية البيئة الأمريكية، جرد الانبعاثات الوطنية. 2022؛ متاح على <https://www.epa.gov/airemissionsinventories/nationalemissionsinventorynei>.

التعرض لحمض البيروفلوروكتانويك ونتائج الإصابة بالسرطان في مجتمع ملوث: تحليل جغرافي. منظور الصحة البيئية
Vieira VM et al: 2013121:318. [PubMed: 23308854]

وارنر م وآخرون: مرض السكري ومتلازمة التمثيل الغذائي والسمنة فيما يتعلق بتركيزات الديوكسين في المصل: دراسة صحة المرأة في
سيفيسو.

Health Perspect 2013121:906. [PubMed: 23674506]

Metals

Cummings KJ et al: إعادة النظر في مرض البريليوم الحاد. Environ Health Perspect 2009117:1250. [PubMed: 19672405]

Kelleher P, Pacheco K, Newman LS: الاضطرابات النسيجية المرتبطة: التهاب الرئوي الناتج عن الغبار غير العضوي. Environ Health Perspect 2000108:685.
بالمعادن.

[ببميد: 10931787]

Nanomaterials/Nanotoxicology

آخرون: تأثير الخصائص الفيزيائية والكيميائية لجسيمات النانو الفضية على تنشيط الخلايا البدينة وإزالة التحبيب AA الدوسري
توكسيكول في المختبر

201529:195. [PubMed: 25458489]

Toxicol أندرسون دي إس وآخرون: تأثير حجم الجسيمات على استمرارية وتصفية جسيمات النانو الفضية المتبخرة في رئة الفئران
Sci 2015144:366.

[PubMed: 25577195]

جونسون آر جيه، ويسلينج سي، نيومان إل إس: مرض الكلى المزمن ذو السبب غير المعروف في المجتمعات الزراعية. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2019؛380:1843-31067373 [PubMed: 31067373]

Nowack B et al: تحليل التعرض المهني والاستهلاكي والبيئي للمواد النانوية المصنعة المستخدمة في 10 قطاعات تكنولوجية. نانوسميا 2013؛7:1152-22783888 [PubMed: 22783888]

Sargent LM et al: تعزيز سرطان الغدة الرئوية بعد التعرض للاستنشاق لأنابيب الكربون النانوية متعددة الجدران. الجزء 3:11 من Fibre Toxicol 2014. مجلة [PubMed: 24405760]

سيجريست كيه جيه وآخرون: أنابيب الكربون النانوية متعددة الجدران المعالجة بالحرارة والمشبعة بالنيتروجين من ميتسوي 7 تسبب سمية جينية في الخلايا الظهارية للرئة البشرية. الجزء فيبر توكسيكول 2019؛16:36-31590690 [PubMed: 31590690]

Fi S et al: Toxicity of nanomaterials. Chem Soc Rev 2012;41:2323. [PubMed: 22170510]

Toxicol. كيفية قياس المخاطر/الأخطار بعد التعرض لجزيئات ثاني أكسيد التيتانيوم النانوية أو المصبوغة Wahrheit: قاعدة بيانات Lett 2013220:193. [PubMed: 23603385]

Pesticides

مجلة (Apis mellifera L) براندت أ وآخرون: النيونيكوتينويدات ثياكلوبريد، إيميداكلوبريد، وكلوثيانيدين تؤثر على مناعة نحل العسل الحشرات Physiol 201686:40. [PubMed: 26776096]

Bräuner EV et al: دراسة مستقبلية للمركبات العضوية الكلورية في الأنسجة الدهنية وخطر الإصابة بسرطان الغدد الليمفاوية غير هودجكين Environ Health Perspect 2012120:105. [PubMed: 22328999]

Cattani D et al: الآليات الكامنة وراء السمية العصبية التي يسببها مبيد الأعشاب القائم على الجليفوسات في حُصين الفئران غير: [PubMed: 24636977]
الناضجة: تورط السمية الإثارية للغلوتامات. علم السموم 2014؛ 34:320

- الأمراض الحادة المرتبطة بالمبيدات الحشرية المستخدمة لمكافحة بق الفراش (CDC) مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها
سبع ولايات، 2003-2010.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep 201160:1269. [PubMed: 21937972]

Cha YS et al: 31:899؛2014. التسمم بالبيرثرويد: السمات والتنبؤات بالأعراض غير النمطية. مجلة الطب الطارئ 2014؛ 31:899 [PubMed:
23959805]

Gawarammana IB, Buckley NA: الإدارة الطبية لتناول الباراكوات. Br J Clin Pharmacol 201172:745. [PubMed:
21615775]

Gosselin RE، Smith RP، Hodge HC: علم السموم السريرية للمنتجات التجارية، الطبعة الخامسة، Williams & Wilkins،
1984.

Haley RW et al: بمجمعات الأعراض العصبية لدى قدامى PON1 من (A النوع) Q ارتباط انخفاض نشاط إنزيم أريلاستريز النوع: [PubMed: 10373407]
المحاربين في حرب الخليج Toxicol Appl Pharmacol 1999227 :157 .

Lorenzoni PJ et al: دراسة كهروفيزيولوجية للمتلازمة المتوسطة للتسمم بالفوسفات العضوي: [PubMed: 20483619]
J Clin Neurosci 201017:1217.

Lotti M, Moretto A: اعتلال الأعصاب المتعدد المتأخر الناتج عن الفوسفات العضوي. Toxicol Rev 200524:37. [PubMed: 16042503]

Mrema EJ et al: 307:74؛ 2013. المبيدات الحشرية العضوية المكورة المستمرة وآليات سميتها. علم السموم 2013؛ 307:74 [PubMed:
23219589]

راي دي إي، فراي جيه آر: إعادة تقييم السمية العصبية لمبيدات الحشرات البيروثرويدية. فارماكول ثير 2006؛ 111: 174
[PubMed: 16324748]

Soderlund DM et al: 3 :171؛ 2002. علم السموم التراكمية. علم السموم 2002؛ 3: 171 [PubMed:
]

11812616]

Storm JE, Rozman KK, Doull J: حدود التعرض المهني لـ 30 مبيدًا عضويًا فوسفاتيًا بناءً على تثبيط أسيتيل كولينستريز في خلايا [PubMed: 10996660]. الدم الحمراء. علم السموم 2000؛ 150: 1

ترابرت ب وآخرون: مستويات الترانسبوناكلور والأوكسيكلوردان أثناء الحمل لدى الأمهات وانتشار اختفاء الخصية ونقص حجم [PubMed: 21975279]. القضيبي عند الأولاد. مجلة إنفرون هيلث بيرسبكت 2012؛ 120: 478

Wigfield YY, McLenaghan CC: في مخاليط الأسمدة النيتروجينية/مبيدات الأعشاب Nnitrosodimethylamine مستويات [PubMed: 2177673]. Bull Environ Contam Toxicol 1990؛ 45: 847. الموجودة في صورة ملح ثنائي ميثيل أمين D المحتوية على 2,4

Zhang L et al: التعرض لمبيدات الأعشاب القائمة على الجليفوسات وخطر الإصابة بسرطان الغدد الليمفاوية غير هودجكين [PubMed: 2019781]. Mutat Res 2019؛ 81: 186. تحليل تلوي وأدلة داعمة

Solvents

Jørgensen KM et al: استجابة التعبير الجيني في خلايا الدم الطرفية لعمال البترول المعرضين لمستويات أقل من جزء في المليون [PubMed: 30373255]. من البنزين. مجلة البحوث البيئية والصحة العامة الدولية 2018؛ 15: 2385

is D et al: Carcinogenicity of benzene. Lancet Oncol 2017؛ 18: 1574. [PubMed: 29107678]

Rappaport SM et al: استقلاب البنزين لدى البشر بعد التعرض المهني والبيئي [PubMed: 20026321]. Chem Biol Interact 2010؛ 184: 189.

Rusyn I et al: Trichloroethylene: Mechanistic, epidemiologic and other support evidence of carcinogenic risk. Pharmacol Ther 2014؛ 141: 55. [PubMed: 23973663]

Others

Balmes JR: الطبيعة المتغيرة لحرائق الغابات: التأثيرات على صحة الجمهور. Clin Chest Med 2020;41:771-781. [PubMed: 33153694]

بيرام ه وآخرون: البيئة وتغير المناخ العالمي وصحة القلب والرئة. المجلة الأمريكية لطب العناية الحرجة بالجهاز التنفسي 2017؛ 195: 718. [PubMed: 27654004]

De Guise S et al: التغيرات المناعية طويلة المدى في الدلافين ذات الأنف الزجاجي بعد عقد من الزمان من تسرب النفط من منصة: Environ Toxicol Chem 2021;40:1308-1318. [PubMed: 33598929]

وزارة الصحة والخدمات الإنسانية الأمريكية، المعهد الوطني لخدمات الصحة البيئية، برنامج علم السموم الوطني: التقرير الخامس عشر عن المواد المسرطنة. 2021. ntp.niehs.nih.gov/go/roc15.

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 57: التسمم بالمعادن الثقيلة والمواد المخلبة

مايكل جيه كوسنيت

CASE STUDY

دراسة الحالة

بعد انتهاء خدمات صباح يوم الأحد، حضر 27 شخصًا اجتماعًا اجتماعيًا للكنيسة حيث تم تقديم القهوة والمخبوزات والسندويشات. في غضون 15-60 دقيقة، أصيب 13 شخصًا بالتقيؤ وانزعاج في البطن، مصحوبًا على مدار الساعات العديدة التالية بإسهال غير دموي. في غضون 12 ساعة، تم نقل سبعة من هؤلاء الأفراد إلى المستشفى بسبب أعراض الجهاز الهضمي المستمرة وانخفاض ضغط الدم وحمضات الفجوات الأيونية الأيضي. كان الإنعاش بالسوائل ومضخات الضغط مصحوبة بإخراج بول كافي. ما التشخيصات التي يجب مراعاتها؟ ما الاختبارات التي يجب إجراؤها، وما العلاج الذي يجب مراعاته؟

إن بعض المعادن مثل الحديد ضرورية للحياة، في حين أن معادن أخرى مثل الرصاص موجودة في جميع الكائنات الحية ولكنها لا تخدم أي غرض بيولوجي مفيد. يمكن إرجاع بعض أقدم الأمراض التي تصيب البشر إلى التسمم بالمعادن الثقيلة المرتبطة بتعدين المعادن وتنقيتها واستخدامها. وحتى مع الاعتراف الحالي بمخاطر المعادن الثقيلة، فإن حدوث التسمم لا يزال كبيرًا، وتظل الحاجة إلى استراتيجيات وقائية وعلاج فعالة عالية. تتداخل المعادن الثقيلة السامة مع وظيفة الكاتيونات الأساسية، وتسبب تثبيط الإنزيمات وتولد الإجهاد التأكسدي، وتغير التعبير الجيني، وتضطرب إشارات الخلايا. ونتيجة لذلك، فإن العلامات والأعراض متعددة الأنظمة. هي السمة المميزة للتسمم بالمعادن الثقيلة

عندما يحدث التسمم، يمكن استخدام جزيئات المخلب (من "المخلب")، أو منتجات التحول الحيوي الخاصة بها في الجسم، لربط المعدن وتسهيل إخرجه من الجسم. تتم مناقشة عقاقير المخلب في الجزء الثاني من هذا الفصل

TOXICOLOGY OF HEAVY METALS

LEAD

إن التسمم بالرصاص هو أحد أقدم الأمراض المهنية والبيئية في العالم. وعلى الرغم من المخاطر المعروفة التي يسببها الرصاص، فإنه لا يزال يستخدم على نطاق واسع في التطبيقات التجارية، بما في ذلك إنتاج بطاريات التخزين (أكثر من 90% من استهلاك الولايات المتحدة)، والذخيرة، وسبائك المعادن، واللحام، والزجاج، والبلاستيك، والأصباغ، والسيراميك. وقد يؤدي تآكل أنابيب الرصاص في المباني القديمة أو خطوط الإمداد إلى زيادة تركيز الرصاص في مياه الصنبور. وقد انخفض التعرض البيئي للرصاص، والذي أصبح منتشرًا في كل مكان بحكم التوزيع البشري للرصاص في الهواء والماء والغذاء، بشكل كبير في العقود الأربعة الماضية نتيجة لإزالة الرصاص كمادة مضافة في البنزين، فضلاً عن انخفاض ملامسة الطلاء الذي يحتوي على الرصاص وغيره من المنتجات الاستهلاكية المحتوية على الرصاص، مثل لحام الرصاص في العلب المستخدمة كحاويات للأغذية. كما خفضت التشريعات في الولايات المتحدة في عام 2011 الحد الأقصى المسموح به لمحتوى الرصاص في منتجات الأطفال إلى 100 جزء في المليون. ولا يزال الرصاص يستخدم في بعض تركيبات البنزين المستخدم في الطائرات ذات المحركات المكبسية. إن وجود الرصاص في بعض الأدوية الشعبية (مثل الأدوية المكسيكية أزاركون وجريتيا، وبعض مستحضرات الطب الأيروفيدي) وفي مستحضرات التجميل (مثل الكحل المستخدم حول العينين، وفي بعض المجتمعات الأفريقية والآسيوية) ساهم في تعرض الأطفال والبالغين للرصاص. وعلى الرغم من أن التدابير الصحية العامة إلى جانب تحسين ظروف العمل، قد أدت إلى انخفاض حالات التسمم بالرصاص بشكل خطير، إلا أن هناك قلقاً كبيراً بشأن آثار التعرض للرصاص بمستويات منخفضة. وتشير الأدلة الواسعة النطاق إلى أن التعرض للرصاص بمستويات منخفضة قد يكون له آثار ضارة خفية دون السريرية على الوظيفة الإدراكية العصبية لدى الأطفال وقد يساهم في ارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب والأوعية الدموية لدى البالغين. ولا يخدم الرصاص أي غرض مفيد في جسم الإنسان. وفي الأعضاء المستهدفة الرئيسية مثل الجهاز العصبي المركزي النامي، لم يثبت أن أي مستوى من التعرض للرصاص يخلو من الآثار الضارة.

حركية الدواء

إن الرصاص غير العضوي يمتص ببطء ولكن بشكل ثابت عن طريق الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي. كما يمتص بشكل ضعيف عن طريق الجلد. إن امتصاص غبار الرصاص عن طريق الجهاز التنفسي هو السبب الأكثر شيوعاً للتسمم الصناعي. إن الجهاز المعوي هو الطريق الأساسي للدخول في حالة التعرض غير الصناعي (الجدول 1-57). يختلف الامتصاص عن طريق الجهاز الهضمي وفقاً لطبيعة مركب الرصاص، ولكن بشكل عام، يمتص البالغون حوالي 10-15% من الكمية المتناولة، بينما يمتص الأطفال الصغار ما يصل إلى 50%. وقد ارتبط نقص الكالسيوم الغذائي ونقص الحديد والابتلاع على معدة فارغة بزيادة امتصاص الرصاص 50%.

الجدول 1-57

علم سموم مركبات الزرنيخ والرصاص والزرنيق المختارة

	Form Entering Body	Major Route of Absorption	Distribution	Major Clinical Effects	Key Aspects of Mechanism	Metabolism and Elimination
Arsenic	Inorganic arsenic salts	Gastrointestinal, respiratory (all mucosal surfaces)	Predominantly soft tissues (highest in liver, kidney). Avidly bound in skin, hair, nails	Acute cardiovascular: shock, arrhythmias; chronic: coronary heart disease CNS: encephalopathy, peripheral neuropathy. Gastroenteritis; pancytopenia; cancer (many sites)	Inhibits enzymes; interferes with oxidative phosphorylation; alters cell signaling, gene expression	Methylation. Renal (major); sweat and feces (minor)
Lead	Inorganic lead oxides and salts	Gastrointestinal, respiratory	Soft tissues; redistributed to skeleton (>90% of adult body burden)	CNS deficits; peripheral neuropathy; anemia; nephropathy; hypertension and cardiovascular mortality; reproductive toxicity	Inhibits enzymes; interferes with essential cations; alters membrane structure	Renal (major); feces and breast milk (minor)
	Organic (tetraethyl lead)	Skin, gastrointestinal, respiratory	Soft tissues, especially liver, CNS	Encephalopathy	Hepatic dealkylation (fast) → trialkyl metabolites (slow) → dissociation to lead	Urine and feces (major); sweat (minor)
Mercury	Elemental mercury	Respiratory tract	Soft tissues, especially kidney, CNS	CNS: tremor, behavioral (erethism); gingivo-stomatitis, peripheral neuropathy; acrodynia; pneumonitis (highdose)	Inhibits enzymes; alters membranes	Elemental Hg converted to Hg ²⁺ . Urine (major); feces (minor)

	Inorganic: Hg ⁺ (less toxic); Hg ²⁺ (more toxic)	Gastrointestinal, skin (minor)	Soft tissues, especially kidney	Acute renal tubular necrosis; gastroenteritis; CNS effects (rare)	Inhibits enzymes; alters membranes	Urine
	Organic: alkyl, aryl	Gastrointestinal, skin, respiratory (minor)	Soft tissues	CNS effects, birth defects	Inhibits enzymes; alters microtubules, neuronal structure	Deacylation. Fecal (alkyl, major); urine (Hg ²⁺ after deacylation, minor)

بمجرد امتصاص الرصاص من الجهاز التنفسي أو الجهاز الهضمي، فإنه يدخل مجرى الدم، حيث يرتبط حوالي 99% منه بكريات الدم الحمراء ويوجد 1% منه في البلازما. ثم يتم توزيع الرصاص بعد ذلك على الأنسجة الرخوة مثل نخاع العظام والدماغ والكلى والكبد والعضلات والغدد التناسلية؛ ثم إلى السطح تحت السمحاق للعظام؛ وفي وقت لاحق إلى مصفوفة العظام. كما يعبر الرصاص المشيمة ويشكل خطراً محتملاً على الجنين. تتبع حركية إزالة الرصاص من الجسم نموذجاً متعدد المقصورات، يتكون في الغالب من الدم والأنسجة الرخوة، بنصف عمر يتراوح من شهر إلى شهرين؛ والهيكل العظمي، بنصف عمر يتراوح من سنوات إلى عقود. يظهر حوالي 70% من الرصاص الذي يتم التخلص منه في البول، مع إفراز كميات أقل من خلال الصفراء والجلد والشعر والأظافر والعرق وحليب الثدي. إن الجزء الذي لا يخضع للإفراز الفوري، والذي يبلغ حوالي نصف الرصاص الممتص، قد يدمج في الهيكل العظمي، وهو مستودع لأكثر من 90% من عبء الرصاص في الجسم لدى معظم البالغين. في المرضى الذين يعانون من أعباء عالية من الرصاص في العظام، قد يؤدي الإطلاق البطيء من الهيكل العظمي إلى ارتفاع تركيزات الرصاص في الدم لسنوات بعد توقف التعرض، وقد تؤدي حالات دوران العظام المرتفعة المرضية مثل فرط نشاط الغدة الدرقية أو التثبيت لفترات طويلة إلى تسمم صريح بالرصاص. كانت شظايا الرصاص المحتجزة، وخاصة ولكن ليس حصرياً تلك الموجودة في فراغ المفصل أو الكيس الكاذب أو تجويف آخر مملوء بالسوائل أو بجوار العظام، مسؤولة عن تطور علامات وأعراض التسمم بالرصاص بعد سنوات أو عقود من الإصابة الأولية بطلق ناري. تربط نماذج الحركية الحيوية المحدثة مؤخراً تناول الرصاص بتركيز الرصاص في الدم والعظام بمرور الوقت، بما في ذلك نموذج هذه النماذج مفيدة في تطوير DoDO'Flaherty ونموذج Leggett، التابع لوكالة حماية البيئة الأمريكية، ونموذج AllAges Lead. معايير الصحة العامة المتعلقة بالتعرض المسموح به للرصاص في مكان العمل وفي البيئة.

الديناميكية الدوائية

يمارس الرصاص تأثيرات سامة متعددة الأنظمة يتم التوسط فيها من خلال طرق عمل متعددة، بما في ذلك تثبيط الوظيفة الأنزيمية؛ والتدخل في عمل الكاتيونات الأساسية، وخاصة الكالسيوم والحديد والزنك؛ وتوليد الإجهاد التأكسدي؛ والتغيرات في التعبير الجيني؛ والتغيرات في إشارات الخلايا؛ وتعطيل سلامة الأغشية في الخلايا والعضيات داخل الخلايا.

A. الجهاز العصبي

إن الجهاز العصبي المركزي النامي للجنين والطفل الصغير هو العضو المستهدف الأكثر حساسية للتأثير السام للرصاص. وتشير الدراسات الوبائية إلى أن تركيزات الرصاص في الدم أقل من 5 ميكروجرام/ديسيلتر قد تؤدي إلى عجز دون سريري في الوظيفة الإدراكية العصبية لدى الأطفال الصغار المعرضين للرصاص، دون وجود عتبة واضحة أو مستوى "عدم التأثير". إن استجابة الجرعة بين تركيزات الرصاص المنخفضة في الدم والوظيفة الإدراكية لدى الأطفال الصغار غير خطية، بحيث يتجاوز الانخفاض في الذكاء المرتبط بزيادة الرصاص في الدم من أقل من 1 إلى 10 ميكروجرام/ديسيلتر (62 نقطة ذكاء) الانخفاض المرتبط بالتغير من 10 إلى 30 ميكروجرام/ديسيلتر (30 نقطة ذكاء).

إن البالغين أقل حساسية لتأثيرات الرصاص على الجهاز العصبي المركزي، ولكن التعرض الطويل الأمد لتركيزات الرصاص في الدم في نطاق 10-30 ميكروجرام/ديسيلتر قد يرتبط بتأثيرات دون سريرية على الوظيفة الإدراكية العصبية. وعند تركيزات الرصاص في الدم أعلى من 30 ميكروجرام/ديسيلتر، قد تظهر العلامات أو الأعراض السلوكية والعصبية الإدراكية تدريجيًا، بما في ذلك التهيج والتعب وانخفاض الرغبة الجنسية وفقدان الشهية واضطراب النوم وضعف التنسيق البصري الحركي وتباطؤ وقت رد الفعل. كما تعد الصداع، وآلام المفاصل وآلام العضلات من الشكاوى الشائعة. يحدث الرعشة ولكنها أقل شيوعًا. وعادة ما يصاحب اعتلال الدماغ بالرصاص الذي يحدث عادةً عند تركيزات رصاص في الدم أعلى من 100 ميكروجرام/ديسيلتر، زيادة الضغط داخل الجمجمة وقد يسبب ترنحًا وذهولًا وغيوبية وتشنجات ووفاة. تشير الدراسات الوبائية الحديثة إلى أن الرصاص قد يزيد من تدهور الوظيفة الإدراكية المرتبطة بالعمر لدى كبار السن. في الحيوانات التجريبية، ارتبط التعرض للرصاص أثناء النمو، والذي ربما يعمل من خلال آليات وراثية، بزيادة التعبير عن بيتا أميلويد، وزيادة بروتين تاو المفسفر، وتلف الحمض النووي التأكسدي، وأمراض الزهايمر في الدماغ المتقدم في السن. هناك اختلاف كبير بين الأفراد في حجم التعرض للرصاص المطلوب للتسبب في ظهور علامات وأعراض واضحة مرتبطة بالرصاص.

قد يظهر اعتلال الأعصاب الطرفية الواضح بعد التعرض المزمن لجرعات عالية من الرصاص، وعادة ما يحدث ذلك بعد شهور إلى سنوات من تركيزات الرصاص في الدم أعلى من 100 ميكروجرام/ديسيلتر. وقد يظهر اعتلال الأعصاب، الذي يتسم بطابع حركي في الغالب، سريريًا مع ضعف غير مؤلم في العضلات الباسطة، وخاصة في الطرف العلوي، مما يؤدي إلى سقوط الرسغ الكلاسيكي. قد تكون العلامات السريرية السابقة لخلل الأعصاب الطرفية الناجم عن الرصاص قابلة للاكتشاف عن طريق الاختبار التشخيصي الكهربائي.

B. دم

يمكن أن يسبب الرصاص فقر الدم الذي قد يكون إما طبيعيًا أو صغير الخلايا وقليل الصباغ. يتداخل الرصاص مع تخليق الهيم عن طريق منع دمج الحديد في بروتوبورفيرين التاسع وعن طريق تثبيط وظيفة الإنزيمات في مسار تخليق الهيم، بما في ذلك حمض /أمينوليفولينيك ديهيدراتيز وفيروشلاتاز. في غضون 2-8 أسابيع بعد ارتفاع تركيز الرصاص في الدم (عادةً إلى 30-50 ميكروجرام/ديسيلتر أو أكثر)، قد يكون من الممكن اكتشاف زيادة في سلائف الهيم، وخاصة بروتوبورفيرين كريات الدم الحمراء الحرة أو مخلب الزنك، بروتوبورفيرين الزنك، في الدم الكامل. يساهم الرصاص أيضًا في فقر الدم عن طريق زيادة هشاشة غشاء كريات الدم الحمراء، وتقليل وقت بقاء خلايا الدم الحمراء. قد يحدث انحلال الدم الصريح مع التعرض العالي. تنقيط قاعدي على لطاخة الدم المحيطي pyrimidine يُعتقد أنه نتيجة لتثبيط الرصاص للإنزيم 5،3'

إن وجود إنزيم النوكليوتيداز في الدم، في بعض الأحيان، قد يكون دليلاً تشخيصياً يوحي بوجود تسمم بالرصاص، وإن كان غير حساس وغير محدد.

C. الكلى

إن التعرض المزمن لجرعات عالية من الرصاص، والذي يرتبط عادة بارتفاع تركيز الرصاص في الدم إلى أكثر من 80 ميكروجرام/ديسيلتر لمدة أشهر أو سنوات، قد يؤدي إلى تليف الكلى الخلالي وتصلب الكلى. وقد تستمر فترة بقاء اعتلال الكلية الناتج عن الرصاص لسنوات. وقد يغير الرصاص إفراز حمض البوليك من الكلى، مما يؤدي إلى نوبات متكررة من التهاب المفاصل النقرسي ("النقرس الزحلجي"). يؤدي التعرض الحاد لجرعات عالية من الرصاص في بعض الأحيان إلى زيادة مؤقتة في تركيز الرصاص في الدم، ربما كنتيجة لتضيق الأوعية الدموية داخل الكلى. وقد وثقت الدراسات التي أجريت على عينات عامة من السكان وجود ارتباط بين تركيز الرصاص في الدم ومقاييس وظائف الكلى، بما في ذلك الكرياتينين في المصل وتصفية الكرياتينين. وقد يؤدي وجود عوامل خطر أخرى لقصور الكلى، بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم والسكري، إلى زيادة قابلية الإصابة بخلل وظائف الكلى الناجم عن الرصاص.

D. الأعضاء التناسلية

إن التعرض لجرعات عالية من الرصاص يشكل عامل خطر معروف لولادة جنين ميت أو الإجهاض التلقائي. وقد أسفرت الدراسات الوبائية التي أجريت حول تأثير التعرض لمستويات منخفضة من الرصاص على النتائج الإنجابية مثل انخفاض الوزن عند الولادة، أو الولادة المبكرة، أو الإجهاض التلقائي عن نتائج متباينة. ومع ذلك، فقد كشفت دراسة مقارنة متداخلة مصممة جيداً عن نسبة لكل زيادة قدرها 5 ميكروجرام/ديسيلتر في الرصاص في دم الأم عبر نطاق (95% CI 11-31) احتمالات للإجهاض التلقائي تبلغ 18 تقريبي يتراوح بين 5-20 ميكروجرام/ديسيلتر. وقد ربطت الدراسات الحديثة التعرض قبل الولادة لمستويات منخفضة من الرصاص (على سبيل المثال، تركيزات الرصاص في دم الأم من 5 إلى 15 ميكروجرام/ديسيلتر) بانخفاض النمو البدني والإدراكي الذي تم تقييمه خلال فترة حديثي الولادة والطفولة المبكرة. وفي الذكور، ارتبطت تركيزات الرصاص في الدم التي تزيد عن 40 ميكروجرام/ديسيلتر بإنتاج الحيوانات المنوية المنخفض أو الشاذ.

E. الجهاز الهضمي

قد يؤدي التسمم بالرصاص بدرجة معتدلة إلى فقدان الشهية والإمساك، وفي حالات أقل شيوفاً الإسهال. وفي حالة تناول جرعات عالية، قد تحدث نوبات متقطعة من آلام البطن الشديدة ("مغص الرصاص"). ولا تزال آلية حدوث مغص الرصاص غير واضحة ولكن يُعتقد أنه ينطوي على تقلص تشنجي للعضلات الملساء لجدار الأمعاء، والذي يحدث بواسطة تغيير في انتقال الإشارات المشبكية عند الوصلة العصبية العضلية الملساء. وفي الأفراد المعرضين بشدة للرصاص والذين يعانون من سوء نظافة الأسنان، قد يؤدي تفاعل الرصاص الدائر مع أيونات الكبريت التي تفرزها الميكروبات إلى ظهور رواسب داكنة من كبريتيد الرصاص عند حافة اللثة ("خطوط الرصاص اللثوية"). وعلى الرغم من ذكر ذلك بشكل متكرر كدليل تشخيصي في الماضي، إلا أنه أصبح في الآونة الأخيرة علامة نادرة نسبياً على التعرض للرصاص.

F. الجهاز القلبي الوعائي

تشير البيانات الوبائية والتجريبية والميكانيكية المختبرية إلى أن التعرض للرباص يرفع ضغط الدم لدى الحيوانات التجريبية والبشر، المعرضين للإصابة. وقد يحدث تأثير ضغط الرباص من خلال التفاعل مع تقلص العضلات الملساء الوعائية بوساطة الكالسيوم، فضلاً عن توليد الإجهاد التأكسدي والتداخل المرتبط به في مسارات إشارات أكسيد النيتريك. وفي المجتمعات التي تتعرض للرباص في البيئة أو العمل، يرتبط تركيز الرباص في الدم بارتفاع ضغط الدم الانقباضي والانقباضي. وقد حددت الدراسات التي أجريت على الرجال والنساء في منتصف العمر وكبار السن مستويات منخفضة نسبياً من التعرض للرباص لدى عامة السكان كعامل خطر مستقل على مخطط كهربية القلب. وقد ربطت النتائج الوبائية المستمدة من QTc لارتفاع ضغط الدم. كما ارتبط التعرض للرباص بإطالة فترة من دراسات الأقران المستقبلية التعرض المزمّن للرباص البيئي المرتبط بتركيزات الرباص في دم السكان في نطاق 10-25 ميكروجرام ديسيلتر بزيادة كبيرة في خطر الوفاة بأمراض القلب والأوعية الدموية. وهذا يشكل مصدر قلق كبير على الصحة العامة لأن هذه / التركيزات كانت منتشرة في الولايات المتحدة قبل ثمانينيات القرن العشرين. ورغم أن تركيزات الرباص في الدم لدى عامة السكان انخفضت بشكل كبير منذ ذلك الحين (انظر أدناه)، فإن التعرض المرتبط بالرباص في الدم في هذا النطاق لا يزال قائماً في البيئات المهنية في جميع أنحاء العالم.

الأشكال الرئيسية للتسمم بالرباص

أ. التسمم بالرباص غير العضوي

1. بصير

إن التسمم الحاد بالرباص غير العضوي نادر الحدوث اليوم (الجدول 1-57). وعادة ما ينتج عن استنشاق كميات كبيرة من أبخرة أكسيد الرباص في المصانع أو، عند الأطفال الصغار، عن تناول جرعة كبيرة من الرباص عن طريق الفم في شكل رقائق طلاء تحتوي على الرباص؛ أو أشياء صغيرة، مثل الألعاب المطلية أو المصنعة من الرباص؛ أو الطعام أو الشراب الملوث. وعادة ما يتطلب ظهور الأعراض الشديدة عدة أيام أو أسابيع من التعرض المتكرر ويتجلى في شكل علامات وأعراض اعتلال الدماغ أو المغص. وقد يكون هناك دليل على فقر الدم الانحلالي (أو فقر الدم مع بقع قاعدية إذا كان التعرض شبه حاد) وارتفاع إنزيمات نقل الأمين الكبدية.

قد يكون تشخيص التسمم الحاد بالرباص غير العضوي صعباً، واعتماداً على الأعراض المصاحبة، فقد يتم الخلط أحياناً بين الحالة والتهاب الزائدة الدودية، أو قرحة المعدة، أو المغص الصفراوي، أو التهاب البنكرياس، أو التهاب السحايا المعدي. غالباً ما يتم الخلط بين العرض شبه الحاد، الذي يتميز بالصداع والتعب وتقلصات البطن المتقطعة وآلام العضلات وآلام المفاصل، على أنه مرض فيروسي يشبه الأنفلونزا. عند تناول رقائق الطلاء أو الطلاء أو الحبيبات أو الأوزان المحتوية على الرباص مؤخراً، فقد تكون التعديلات الإشعاعية مرئية في صور الأشعة السينية للبطن.

2. مزمن

إن المريض الذي يعاني من تسمم مزمن بالرصاص يعاني عادة من أعراض متعددة تشمل فقدان الشهية والتعب والضعف؛ والشكاوى العصبية بما في ذلك الصداع وصعوبة التركيز والتهيج أو الاكتئاب؛ والضعف وآلام المفاصل أو العضلات؛ وأعراض الجهاز الهضمي ويجب الشك بقوة في التسمم بالرصاص لدى أي مريض يعاني من الصداع وآلام البطن وفقر الدم؛ وفي حالات أقل شيوعاً يعاني من اعتلال الأعصاب الحركية والنقرس والقصور الكلوي. ويجب النظر في التسمم المزمن بالرصاص لدى أي طفل يعاني من عجز إدراكي عصبي أو تأخر في النمو أو تأخر في النمو. ومن المهم أن ندرك أن الآثار الضارة للرصاص التي لها أهمية كبيرة على الصحة العامة، مثل نقصان غير السريري في النمو العصبي لدى الأطفال وارتفاع ضغط الدم وغيره من الآثار الضارة على القلب والأوعية الدموية لدى البالغين، عادة ما تكون غير محددة وقد لا تسترعي الانتباه الطبي.

إن تشخيص التسمم بالرصاص يتم تأكيده بشكل أفضل عن طريق قياس الرصاص في الدم الكامل. وعلى الرغم من أن هذا الاختبار يعكس الرصاص المتداول حاليًا في الدم والأنسجة الرخوة ولا يعد مؤشرًا موثوقًا به للتعرض الأخير أو التراكمي للرصاص، فإن معظم المرضى المصابين بأمراض مرتبطة بالرصاص لديهم تركيزات رصاص في الدم أعلى من النطاق الطبيعي. وقد انخفضت تركيزات الرصاص في الدم في الخلفية المتوسطة في أمريكا الشمالية وأوروبا بنسبة >90% في العقود الأخيرة، وقُدِّر متوسط تركيز الرصاص في الدم الهندي في الولايات المتحدة في الفترة 2017-2018 بنحو 0753 ميكروجرام / ديسيلتر. وعلى الرغم من كونه أداة بحثية في المقام الأول، فقد ارتبط تركيز الرصاص في العظام الذي تم تقييمه من خلال قياس فلورسنت الأشعة السينية غير الغازية للرصاص بالتعرض التراكمي للرصاص على المدى الطويل، وعلاقته بالعديد من الاضطرابات المرتبطة بالرصاص هي موضوع تحقيق مستمر. إن قياس إفراز الرصاص في البول بعد جرعة واحدة من عامل استخلاص (يُطلق عليه أحيانًا "اختبار تحدي الاستخلاص") يعكس في المقام الأول محتوى الرصاص في الأنسجة الرخوة وقد لا يكون مؤشرًا موثوقًا به للتعرض الطويل الأمد للرصاص أو التعرض السابق البعيد أو عبء الرصاص الهيكلي. وعليه، نادرًا ما يُشار إلى هذا الاختبار في الممارسة السريرية. ونظرًا لوقت التأخير المرتبط بارتفاع مستويات الرصاص في سلائف الهيم المتداولة، فإن العثور على تركيز رصاص في الدم يبلغ 30 ميكروجرام/ديسيلتر أو أكثر دون زيادة متزامنة في بروتوبورفيرين الزنك يشير إلى أن التعرض للرصاص كان حديثًا.

ب. التسمم بالرصاص العضوي

إن التسمم بمركبات الرصاص العضوي أصبح نادرًا للغاية الآن، ويرجع هذا إلى حد كبير إلى التخلص التدريجي من استخدام رباعي إيثيل ورباعي ميثيل الرصاص في جميع أنحاء العالم كمضافات مضادة للطرق في البنزين. ومع ذلك، لا تزال مركبات الرصاص العضوي مثل ستيرات الرصاص أو نفتينات الرصاص تستخدم في بعض العمليات التجارية، كما يستخدم ستيفينات الرصاص في فتيل الذخيرة والمتفجرات. وبسبب تطايرها أو ذوبانها في الدهون، تميل مركبات الرصاص العضوي إلى الامتصاص الجيد إما من خلال الجهاز التنفسي أو الجلد. تستهدف مركبات الرصاص العضوي الجهاز العصبي المركزي بشكل أساسي، مما ينتج عنه تأثيرات تعتمد على الجرعة قد تشمل العجز الإدراكي العصبي والأرق والهذيان والهلوسة والرعشة والتشنجات والوفاة.

علاج

أ. التسمم بالرصاص غير العضوي

يُتضمن علاج التسمم بالرصاص غير العضوي الإنهاء الفوري للتعرض والرعاية الداعمة والاستخدام الحكيم للعلاج بالاستخلاب (سيتم مناقشة العلاج بالاستخلاب لاحقًا في هذا الفصل). اعتلال الدماغ بالرصاص هو حالة طبية طارئة تتطلب رعاية داعمة مكثفة قد يتحسن الوذمة الدماغية بالكورتيكوستيرويدات والمانيتول أو المحلول الملحي عالي التوتر، وقد تكون هناك حاجة إلى مضادات الاختلاج لعلاج النوبات. قد تشير عتامة الأشعة في صور البطن الشعاعية إلى وجود أجسام رصاصية محتجزة تتطلب تطهير الجهاز الهضمي. يجب الحفاظ على تدفق البول الكافي، ولكن يجب تجنب الإفراط في الترطيب. يتم إعطاء إيديتات الكالسيوم ثنائي الصوديوم عن طريق الوريد بجرعة 1000-1500 مجم / م / 2 / يوم (حوالي 30-50 مجم / كجم / يوم) عن طريق التسريب (CaNa2EDTA) المستمر لمدة تصل إلى 5 أيام. ويوصي بعض الأطباء السريريين ببدء العلاج بالاستخلاب في حالة اعتلال الدماغ الناتج عن الرصاص ويقتصر العلاج بالاستخلاب عن طريق EDTA بحقنة عضلية من ديمركابرو، يتبعها بعد 4 ساعات إعطاء متزامن من ديمركابرو و الحقن على 5 أيام أو أقل، وفي هذا الوقت يمكن البدء في العلاج عن طريق الفم باستخدام مادة استخلاب أخرى، وهي السوكسيمر يتم البدء بنجاح في علاج اعتلال الدماغ الناتج عن الرصاص باستخدام CaNa2EDTA، وفي الحالات التي لا يتوفر فيها (DMSA) السوكسيمر عن طريق الفم من خلال أنبوب أنفي معدي. وعادة ما تكون نقطة النهاية للعلاج بالاستخلاب هي اختفاء الأعراض أو عودة تركيز الرصاص في الدم إلى النطاق الذي يسبق المرض. وفي المرضى الذين يعانون من التعرض المزمن، قد يتبع وقف العلاج بالاستخلاب ارتفاع في تركيز الرصاص في الدم مع إعادة توازن الرصاص من مخزونات الرصاص في العظام

ورغم أن أغلب الأطباء يؤيدون العلاج بالاستخلاب للمرضى الذين يعانون من أعراض مع ارتفاع تركيزات الرصاص في الدم، فإن قرار علاج المرضى الذين لا يعانون من أعراض أكثر إثارة للجدال. فمنذ عام 1991، أوصت مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها بالعلاج بالاستخلاب لجميع الأطفال الذين يعانون من تركيزات رصاص في الدم تبلغ 45 ميكروجرام/ديسيلتر أو أكثر. ومع (CDC) ذلك، لم تجد تجربة سريرية عشوائية مزدوجة التعمية خاضعة للتحكم الوهمي على السوكسيمر في الأطفال الذين تتراوح تركيزات الرصاص في الدم لديهم بين 25 و44 ميكروجرام/ديسيلتر أي فائدة على الوظيفة الإدراكية العصبية أو تقليل الرصاص في الدم على المدى الطويل. ولا ينبغي أن يكون الاستخدام الوقائي لعوامل الاستخلاب في مكان العمل بديلاً عن الحد من التعرض المفرط أو الوقاية منه.

يجب أن تتضمن إدارة مستويات الرصاص المرتفعة في الدم لدى الأطفال والبالغين بذل جهود واعية لتحديد وتقليل جميع المصادر المحتملة للتعرض للرصاص في المستقبل. تحافظ العديد من الوكالات الحكومية المحلية أو الحكومية أو الوطنية على برامج الوقاية من التسمم بالرصاص والتي يمكن أن تساعد في إدارة الحالات. غالبًا ما يُشار إلى فحص الرصاص في الدم لأفراد الأسرة أو زملاء العمل لمريض التسمم بالرصاص لتقييم نطاق التعرض. في عام 2012، تبنت مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها سياسة جديدة حددت ارتفاع أي تركيزات رصاص في دم الأطفال عند أو تتجاوز قيمة مرجعية تتوافق مع النسبة المئوية 975 من التقارير الرباعية كانت القيمة المرجعية لتركيز الرصاص في الدم التي تم تحديدها في عام 2012 هي 5 (NHANES) لمسح الصحة الوطنية والتغذية ميكروجرام/ديسيلتر، وتم تعديلها إلى 35 ميكروجرام/ديسيلتر في عام 2021. ولأن تركيز الرصاص في الدم لا يعرف أنه يخلو من التأثيرات الضارة، فإن اكتشاف تركيز رصاص في الدم يتجاوز القيمة المرجعية (أي مرتفع بالنسبة إلى عامة السكان) يجب أن يدفع إلى وتنص لوائح إدارة (www.cdcc.gov/nceh/lead/acclpp/final_document_030712.pdf) إجراء تحقيقات سريرية وبيئية

التي تم تقديمها في أواخر السبعينيات على إبعاد العمال عن التعرض للرصاص لمستويات (OSHA) السلامة والصحة المهنية الأمريكية الرصاص في الدم التي تزيد عن 50-60 ميكروجرام/ديسيلتر. إن هذا التنظيم أصبح عتيقاً الآن، وقد أوصت لجنة من الخبراء في عام بدء عملية الإزالة عند مستوى رصاص واحد في الدم يزيد عن 30 ميكروجرام/ديسيلتر أو عندما يكون مستوى الرصاص في 2007 الدم في مستويين متتاليين تم قياسهما على مدى فترة زمنية مدتها أربعة أسابيع 20 ميكروجرام/ديسيلتر أو أكثر وينبغي أن يكون الهدف الأبعد أمداً. (wwwncbinlmnihgov/pmc/articles/PMC1849937/pdf/ehp0115000463pdf) أن يحافظ العمال على مستويات الرصاص في الدم أقل من 10 ميكروجرام/ديسيلتر، وأن تتجنب النساء الحوامل التعرض المهني أو المهني الذي من شأنه أن يؤدي إلى مستويات رصاص في الدم أعلى من 35 ميكروجرام/ديسيلتر. تتطلب لوائح وكالة حماية البيئة السارية منذ عام 2010 أن يكون المقاولون الذين يقومون بمشاريع التجديد والإصلاح والطلاء التي تزعج الطلاء الذي يحتوي (EPA) على الرصاص في المساكن التي بنيت قبل عام 1978 والمرافق التي يشغلها الأطفال حاصلين على شهادات ويجب عليهم اتباع ممارسات عمل محددة لمنع تلوث الرصاص (انظر المربع: منع التسمم بالرصاص: جهد مستمر)

الوقاية من التسمم بالرصاص: جهود مستمرة

مستويات التعرض المسموح بها للرصاص في الهواء في مكان العمل، فضلاً عن متطلبات المراقبة الطبية للعمال والتي قد تلزم بمراقبة الرصاص في الدم بشكل دوري

التعرض: المصادر

التعرض المنزلي: سلامة المنتجات الاستهلاكية في الولايات المتحدة اعتمدت اللجنة قيوداً رئيسية على استخدام الرصاص في طلاء المنازل السكنية في عام 1977. قبل ذلك، تم استخدام آلاف الأطنان من أصباغ الرصاص في ملايين المنازل. قدرت دراسة المنازل الصحية الأمريكية الثانية أن 30% من المنازل بها بعض الطلاء (2018-2019) الذي يحتوي على الرصاص وأن 25% منها بها خطر واحد. أو أكثر من مخاطر الطلاء الذي يحتوي على الرصاص

الماء: قد يدخل الرصاص إلى مياه الشرب عندما تحتوي أنابيب الخدمة أو السباكة الداخلية أو التركيبات أو الصنابير على الرصاص، وخاصة عندما يكون الماء ذو حموضة عالية أو محتوى معدني منخفض مما يؤدي إلى تآكل الأنابيب وأدوات السباكة

التعرض في مكان العمل: تقدر إدارة السلامة والصحة أن أكثر من 16 مليون عامل (OSHA) المهنية الأمريكية معرضون للرصاص. وقد حددت برامج إدارة السلامة والصحة المهنية على مستوى الولاية والحكومة الفيدرالية

الأطفال: بسبب سلوك الفم الطبيعي، يكون الأطفال معرضين بشكل خاص لخطر التعرض للرصاص الموجود في الألعاب والمجوهرات والمطبوعات وغيرها من المنتجات الاستهلاكية

أمثلة على التدابير الوقائية

تتطلب قواعد وكالة حماية البيئة الأمريكية الخاصة بالتجديد والإصلاح والطلاء من الشركات التي تقوم بمشاريع التجديد والإصلاح والطلاء التي تزجج الطلاء الذي يحتوي على الرصاص في المنازل ومرافق رعاية الأطفال ومدارس ما قبل المدرسة التي تم بناؤها قبل عام 1978 أن تحصل على شهادة من وكالة حماية البيئة (أو ولاية معتمدة من وكالة حماية البيئة)، واستخدام مجددین معتمدين تم تدريبهم من قبل مقدمي التدريب المعتمدين من وكالة حماية البيئة، واتباع ممارسات العمل الآمنة من الرصاص. في عام 2021، أصدرت وكالة حماية البيئة معايير تصريح محدثة للرصاص في الغبار بعد الحد من طلاء الرصاص السكني (www.epa.gov/lead/renovationrepairandpaintingprogram).

ترجع قواعد إدارة السلامة والصحة المهنية الحالية المتعلقة بالتعرض للرصاص في مكان العمل وحماية الإزالة الطبية إلى أواخر سبعينيات القرن العشرين ولم تعد توفر الحماية الكافية برنامج الوقاية من التسمم بالرصاص المهني التابع لإدارة كاليفورنيا الصحة العامة تقدم إرشادات صحية وقائية محدثة (www.cdph.gov/Programs/CCDCPHP/DEODC/OHB/OLPPP/Pages/OLPPP.aspx). أصدرت في عام 2022، إدارة السلامة والصحة المهنية إشعارًا مسبقًا بشأن القواعد

بدأ إنتاج الرصاص منذ 6000 عام، ويُعد التسمم بالرصاص أحد أقدم الأمراض المهنية المعروفة. وعلى مستوى العالم، تضاعف إنتاج الرصاص على مدار العقود الماضية جزئيًا بسبب الطلب المتزايد على بطاريات تخزين الرصاص الحمضية وتظل الجهود المبذولة لمنع التسمم بالرصاص من مصادر صناعية وتجارية وبيئية متعددة محورًا نشطًا للصحة العامة في الولايات المتحدة.

المقترحة التي تشير إلى نية تحديث معايير الرصاص في مكان العمل (www.osh.gov/lead/rulemaking). وبموجب قاعدة الرصاص والنحاس الصادرة عن وكالة حماية البيئة (www.epa.gov/sdwa/useleadfreepipesfittingsfixturesolderandfluxdrinkingwater)، إذا تجاوزت نسبة الرصاص في أكثر من 10% من عينات مياه الصنبور في المواقع التي من المرجح أن تحتوي على سباكة ملوثة بالرصاص مستوى عمل الرصاص البالغ 15 جزءًا في المليار، فإن أنظمة المياه ملزمة بفرض تدابير لمكافحة التآكل وغيرها من التدابير. ويضع قانون مياه الشرب الآمنة، المعدل بموجب قانون الحد من الرصاص في مياه الشرب لعام 2011، حدودًا لمحتوى الرصاص في مواد السباكة الجديدة لمياه الشرب (www.epa.gov/dwstandardsregulations/useleadfreepipesfittingsfixturesolderandfluxdrinkingwater). وفي عام 2021، أعلنت وكالة حماية البيئة عن جهود متزايدة لحصر وإزالة خطوط الخدمة الرصاصية التي تنقل مياه الشرب من شبكات المياه الرئيسية إلى المنازل. أصدرت لجنة سلامة المنتجات الاستهلاكية الأمريكية قواعد تحد من كمية الرصاص التي يمكن أن توجد في منتجات الأطفال (<https://www.cpsc.gov/BusinessManufacturing/BusinessEducation/Lead/TotalLeadContentBusinessGuidanceandSmallEntityComplianceGuide>) (www.cpsc.gov/BusinessManufacturing/BusinessEducation/Lead/LeadInPaint).

ب. التسمم العضوي بالرصاص

يتكون العلاج الأولي من تطهير الجلد ومنع التعرض للرصاص مرة أخرى. يتطلب علاج النوبات استخدام مضادات الاختلاج بشكل مناسب. يمكن محاولة العلاج بالاستخلاب التجريبي في حالة وجود تراكيزات عالية من الرصاص في الدم

ARSENIC

الزرنيخ هو عنصر طبيعي موجود في قشرة الأرض وله تاريخ طويل من الاستخدام كمكون للمنتجات التجارية والصناعية، كمكون في المستحضرات الصيدلانية، وكعامل للتسمم المتعمد. تشمل التطبيقات التجارية الحديثة للزرنيخ استخدامه في تصنيع أشباه الموصلات، ومواد الحفاظ على الخشب للتطبيقات الصناعية (على سبيل المثال، الأخشاب البحرية أو أعمدة المرافق)، والسبائك تم إنهاء استخدام مركبات الفينيل أرسينيك (MSMA) غير الحديدية، والزجاج، ومبيد الأعشاب أحادي الصوديوم ميثان أرسونات كمضافات علفية للدواجن والخنازير في الولايات المتحدة في عام 2015. في بعض مناطق العالم، قد تحتوي المياه الجوفية على مستويات عالية من الزرنيخ الذي تسرب من الرواسب المعدنية الطبيعية. يُعترف الآن بالزرنيخ في مياه الشرب في دلتا نهر الجانج في الهند وبنغلاديش كواحدة من أكثر مشاكل الصحة البيئية إلحاحًا في العالم. وتشير تقييقات المخاطر البيئية إلى أن الزرنيخ المنقول من نفايات احتراق الفحم (مثل رماد الفحم) المودعة في مدافن النفايات غير المبطنة قد يلوث المياه الجوفية. وقد اقترحت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية مؤخراً مستويات عمل للزرنيخ غير العضوي في عصير التفاح تبلغ 10 أجزاء من المليار وفي حبوب الأرز تبلغ 100 جزء من المليار في محاولة للحد من التعرض للزرنيخ الغذائي، وخاصة بالنسبة للأطفال الصغار ويتم تصنيع الزرنيخ، وهو غاز هيدريد الزرنيخ. (www.fda.gov/food/metals/arsenicfoodanddietarysupplements) ذو تأثيرات انحلالية قوية، في المقام الأول للاستخدام في صناعة أشباه الموصلات، ولكن قد يتولد أيضاً عن طريق الخطأ (AsH3) عندما تتلامس خامات الزرنيخ أو أشباه الموصلات الخردة من زرنيخ الجاليوم مع المحاليل الحمضية

ومن الأهمية التاريخية أن محلول فاوهر، الذي يحتوي على 1% من زرنيخ البوتاسيوم، كان يستخدم على نطاق واسع كدواء للعديد من الأمراض منذ القرن الثامن عشر وحتى منتصف القرن العشرين. وكانت الزرنيخات العضوية أول مضادات الميكروبات الصيدلانية واستخدمت على نطاق واسع خلال النصف الأول من القرن العشرين حتى حلت محلها السلفوناميدات وغيرها من العوامل الأكثر فعالية والأقل سمية

وقد تم تطوير مواد أخرى من الزرنيخ العضوي، وأبرزها اللوزيت (ثنائي كلورو [2كلوروفينيل]أرسين)، في أوائل القرن العشرين كعوامل حرب كيميائية. وأعيد إدخال ثلاثي أكسيد الزرنيخ إلى دستور الأدوية الأمريكي في عام 2000 كدواء يقيم لعلاج سرطان الدم النقوي الحاد المتكرر، ويجد استخدامًا موسعًا في بروتوكولات علاج السرطان التجريبية. ويستخدم ميلارسوبرول، وهو زرنيخ ثلاثي التكافؤ آخر، في علاج داء المثقبيات الأفريقي المتقدم (انظر الفصل 52)

حركية الدواء

تُمتص مركبات الزرنيخ القابلة للذوبان بشكل جيد من خلال الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي (انظر الجدول 1-57). الامتصاص الجلدي محدود ولكنه قد يكون ذا أهمية سريرية بعد التعرض الشديد لكواشف الزرنيخ المركزة. يخضع معظم الزرنيخ غير العضوي الممتص لعملية الميثيل، وخاصة في الكبد، إلى حمض أحادي ميثيل أرسنيك وحمض ثنائي ميثيل أرسنيك، اللذين يتم إفرازهما، جنبًا إلى جنب مع الزرنيخ غير العضوي المتبقي، في البول. عندما يكون الامتصاص اليومي المزمّن أقل من 1000 ميكروجرام من الزرنيخ غير العضوي القابل للذوبان، يتم إفراز حوالي ثلثي الجرعة الممتصة في البول في غضون 2-3 أيام. بعد الابتلاع بكميات كبيرة، يطول عمر النصف للإزالة. قد يؤدي استنشاق مركبات الزرنيخ ذات الذوبان المنخفض إلى احتباس طويل الأمد في الرئة وقد لا ينعكس ذلك على إفراز الزرنيخ في البول. يرتبط الزرنيخ بمجموعات السلفهيدريل الموجودة في الأنسجة المتقرنة، وبعد توقف التعرض، قد يحتوي الشعر والأظافر والجلد على مستويات مرتفعة بعد عودة قيم البول إلى وضعها الطبيعي. ومع ذلك، قد لا يمكن التمييز بين الزرنيخ في الشعر والأظافر نتيجة لترسيب الخارجي والزرنيخ المتضمن بعد الامتصاص الداخلي.

الديناميكية الدوائية

يُعتقد أن مركبات الزرنيخ تمارس تأثيراتها السامة من خلال عدة طرق عمل. قد ينتج التداخل مع وظيفة الإنزيم عن ارتباط مجموعة السلفهيدريل بالزرنيخ الثلاثي التكافؤ أو عن طريق استبدال الفوسفات. قد يسبب الزرنيخ غير العضوي أو مستقلباته الإجهاد (AS3+) التأكسدي، ويغير التعبير الجيني، ويتداخل مع نقل الإشارات الخلوية. على الرغم من أن الزرنيخ الثلاثي التكافؤ غير العضوي (الزرنيخات، AS5+) أكثر سمية بشكل عام بمقدار يتراوح من مرتين إلى عشر مرات من الزرنيخ الخماسي التكافؤ غير العضوي على أساس مولي، إلا أنه من المعروف حدوث تحول بيئي في الجسم الحي، وقد حدث الطيف الكامل من سمية الزرنيخ بعد التعرض ([MMAlII] على سبيل المثال، حمض مونوميثيلارسونوس) الكافي لأي من الشكلين. الشكل الثلاثي التكافؤ من المستقلبات الميثيلي (DMA)، إلى حمض ثنائي ميثيل أرسونوس MMA أكثر سمية من المركبات الأصلية غير العضوية. وقد ارتبط انخفاض كفاءة مثيلة في البول، بزيادة خطر الآثار الضارة المزمنة. تتطلب مثيلة الزرنيخ سادينوسيل ميثيونين، وهو مانح MMA مما أدى إلى ارتفاع نسبة ميثيل عالمي في الجسم، وقد تكون الاضطرابات المرتبطة بالزرنيخ في عملية التمثيل الغذائي للكربون الواحد وراء بعض التأثيرات الجينية الناجمة عن الزرنيخ مثل التعبير الجيني المتغير.

يتأكسد غاز الزرنيخ داخل الجسم الحي ويمارس تأثيرًا انحلالياً قويًا مرتبطًا بتغيير تدفق الأيونات عبر غشاء كريات الدم الحمراء؛ كما أنه يعطل التنفس الخلوي في الأنسجة الأخرى. الزرنيخ مادة مسرطنة معروفة للإنسان وقد ارتبط بسرطان الرئة والجلد والمثانة. قد تحتوي الكائنات البحرية على كميات كبيرة من الزرنيخ العضوي ثلاثي الميثيل الممتص جيدًا، الأرسينوبيتين، بالإضافة إلى مجموعة متنوعة من الزرنيخ السكري والأرسينوليبيدات. لا يمارس الأرسينوبيتين أي تأثيرات سامة معروفة عند تناوله بواسطة الثدييات ويفرز في البول دون تغيير؛ يتم استقلاب الزرنيخ السكري جزئيًا إلى حمض ثنائي ميثيل الأرسينيك. قد تساهم مركبات الثيوأرسينيت التي تحدث كمستقلبات ثانوية للزرنيخ غير العضوي ومركبات الزرنيخ المثيلة داخل الجسم الحي في السمية

الأشكال الرئيسية للتسمم بالزرنيخ

A. التسمم الحاد بالزرنيخ غير العضوي

في غضون دقائق إلى ساعات بعد التعرض لجرعات عالية (عشرات إلى مئات المليجرامات) من مركبات الزرنيخ غير العضوية القابلة للذوبان، تتأثر العديد من الأنظمة. تشمل العلامات والأعراض المعدية المعوية الأولية الغثيان والقيء والإسهال وآلام البطن. قد يؤدي تسرب الشعيرات الدموية المنتشر، جنبًا إلى جنب مع فقدان السوائل في الجهاز الهضمي، إلى انخفاض ضغط الدم والصدمة والوفاة. قد تحدث السمية القلبية الرئوية، بما في ذلك اعتلال عضلة القلب الاحتقاني، والوذمة الرئوية القلبية أو غير القلبية، واضطرابات نظم على الفور أو بعد تأخير لعدة أيام. عادة ما يتطور نقص (على مخطط كهربية القلب QTc خاصة بالاقتران مع إطالة فترة) البطين الكريات الدموية في غضون أسبوع واحد، وقد يحدث تنقيط قاعدي لكريات الدم الحمراء بعد فترة وجيزة. قد تحدث تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك الهذيان واعتلال الدماغ والغيبوبة، في غضون الأيام القليلة الأولى من التسمم. قد يبدأ تطور اعتلال الأعصاب الطرفية الحسية الحركية الصاعد بعد تأخير يتراوح بين أسبوعين إلى ستة أسابيع. وقد يؤثر هذا الاعتلال العصبي في النهاية على العضلات القريبة ويؤدي إلى فشل الجهاز التنفسي العصبي العضلي. بعد أشهر من التسمم الحاد، قد تظهر خطوط بيضاء عرضية (خطوط ألدريتش ميس) في الأظافر.

يجب أن يؤخذ التسمم الحاد بالزرنيخ غير العضوي في الاعتبار عند الأفراد الذين يعانون من بداية مفاجئة لالتهاب المعدة والأمعاء مع انخفاض ضغط الدم والحمض الأيضي. يجب أن يزداد الشك عندما تتبع هذه النتائج الأولية خلل في القلب وقلة الكريات الدموية واعتلال الأعصاب الطرفية. يمكن تأكيد التشخيص من خلال إظهار كميات مرتفعة من الزرنيخ غير العضوي ومستقبلاته في البول (عادة في نطاق عدة آلاف من الميكروجرامات في أول 2-3 أيام بعد التسمم الحاد المصحوب بأعراض). يختفي الزرنيخ بسرعة من الدم، وباستثناء مرضى انقطاع البول، لا ينبغي استخدام مستويات الزرنيخ في الدم لأغراض التشخيص. يعتمد العلاج على تطهير الأمعاء بشكل مناسب، والرعاية الداعمة المكثفة، والعلاج السريع باستخدام يونيثيول، 3-5 مجم / كجم عن طريق الوريد كل 4-6 ساعات، أو ديمركابول، 3-5 مجم / كجم عن طريق الحقن العضلي كل 4-6 ساعات. وفي الدراسات التي أجريت على الحيوانات كانت فعالية العلاج بالاستخلاب أعلى عندما تم إعطاؤه في غضون دقائق إلى ساعات بعد التعرض للزرنيخ؛ لذلك، إذا كان الشك التشخيصي مرتفعًا، فلا ينبغي حجب العلاج لعدة أيام إلى أسابيع غالبًا ما تكون مطلوبة للحصول على تأكيد مختبري.

كما أثبت السوكسيمير فعاليتها في النماذج الحيوانية، كما أن مؤشره العلاجي أعلى من مؤشر ديمركابول. ومع ذلك، نظرًا لأنه متاح في الولايات المتحدة للإعطاء عن طريق الفم فقط، فقد لا يكون من المستحسن استخدامه في العلاج الأولي للتسمم الحاد بالزرنيخ. عندما قد يحد التهاب المعدة والأمعاء الشديد والوذمة الحشوية من الامتصاص بهذه الطريقة

B. التسمم المزمن بالزرنيخ غير العضوي

كما يؤدي التسمم المزمن بالزرنيخ غير العضوي إلى ظهور علامات وأعراض متعددة الأجهزة. وقد تظهر تأثيرات غير مسرطنة واضحة بعد الامتصاص المزمن لأكثر من 001 ملغ/كغ/يوم (500-1000 ميكروغرام/يوم عند البالغين). ويختلف وقت ظهور الأعراض باختلاف الجرعة والتحمل بين الأفراد. وقد تظهر أعراض بنيوية مثل التعب وفقدان الوزن والضعف، إلى جانب فقر الدم والشكاوى غير المحددة في الجهاز الهضمي واعتلال الأعصاب الطرفية الحسية والحركية، وخاصة تلك التي تتميز بنمط قفاز الجورب من خدر وعادة ما تتطور التغيرات الجلدية - من بين التأثيرات الأكثر تميزًا - بعد سنوات من التعرض وتشمل نمط "قطرة المطر" من فرط

التصبغ وفرط التقرن الذي يصيب اليدين والقدمين. وقد يحدث أيضًا مرض الأوعية الدموية الطرفية وارتفاع ضغط الدم البائي غير التليفي. وتشير الدراسات الوبائية إلى وجود صلة محتملة بارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب والأوعية الدموية والوفيات والسكري وأمراض الجهاز التنفسي المزمنة غير الخبيثة والنتائج الإنجابية السلبية. قد يظهر سرطان الرئة والجلد والمثانة وربما مواقع أخرى، بما في ذلك الكلى والكبد، بعد سنوات من التعرض لجرعات من الزرنيخ لا تكون عالية بما يكفي لإحداث تأثيرات حادة أو مزمنة أخرى. تشير بعض الدراسات إلى أن تدخين التبغ قد يتفاعل بشكل تآزري مع الزرنيخ في زيادة خطر حدوث نتائج صحية سلبية معينة.

وقد ارتبط إعطاء الزرنيخ في أنظمة العلاج الكيميائي للسرطان، غالبًا بجرعة يومية تتراوح من 10 إلى 20 مجم لمدة أسابيع إلى بضعة على مخطط كهربية القلب، وأدى في بعض الأحيان إلى عدم انتظام ضربات القلب البطيني الخبيث مثل QT أشهر، بإطالة فترة الالتواءات البطينية.

يتضمن تشخيص التسمم المزمن بالزرنيخ دمج النتائج السريرية مع تأكيد التعرض. تركيز البول من مجموع الزرنيخ غير العضوي هو >20 ميكروجرام / لتر في عامة السكان. قد تعود مستويات البول المرتفعة المرتبطة بالآثار DMA و MMA ومستقبلاته الأولية الضارة الواضحة إلى وضعها الطبيعي في غضون أيام إلى أسابيع بعد توقف التعرض. نظرًا لأنها قد تحتوي على كميات كبيرة من الزرنيخ فيجب تجنب جميع المأكولات البحرية لمدة 3، DMA العضوي غير السام مثل أرسينويدين أو سكر الزرنيخ الذي يتم استقلابه إلى أيام على الأقل قبل تقديم عينة البول لأغراض التشخيص. قد يكشف محتوى الزرنيخ في الشعر والأظافر (عادةً >1 جزء في المليون) في بعض الأحيان عن التعرض المرتفع في الماضي، ولكن يجب تفسير النتائج بحذر في ضوء احتمال التلوث الخارجي. قد يكون للتحليل القطاعي للشعر أو الأظافر باستخدام طرق حساسة مثل تحليل التنشيط النيوتروني أو مصادر الإشعاع السنكروتروني قيمة جنائية في بعض الأحيان للتحقيق في النمط الزمني للتسمم بالزرنيخ.

تتكون إدارة التسمم المزمن بالزرنيخ في المقام الأول من إنهاء التعرض والرعاية الداعمة غير المحددة. وعلى الرغم من أنه يمكن النظر في العلاج بالاستئلاب الفموي التجريبي قصير المدى باستخدام يونيثيول أو سوكسيمير للأفراد الذين يعانون من أعراض مع ارتفاع تركيزات الزرنيخ في البول، إلا أنه لا توجد فائدة مؤكدة بخلاف إزالته من التعرض وحده. تشير الدراسات الأولية إلى أن المكملات الغذائية من حمض الفوليك - والتي يُعتقد أنها عامل مساعد في مثيلة الزرنيخ - قد تكون ذات قيمة للأفراد المعرضين للزرنيخ، وخاصة الرجال، الذين يعانون أيضًا من نقص حمض الفوليك.

ج. التسمم بغاز الزرنيخ

إن التسمم بغاز الأرسين يؤدي إلى نمط مميز من التسمم يهيمن عليه تأثيرات انحلالية عميقة. فبعد فترة كامنة قد تتراوح بين ساعتين إلى 24 ساعة بعد الاستنشاق (اعتمادًا على حجم التعرض)، قد يحدث انحلال دموي داخل الأوعية الدموية. وقد تشمل الأعراض الأولية الشعور بالضيق والصداع وضيق التنفس والضعف والغثيان والقيء وآلام البطن والبرقان ونقص الهيموجلوبين في البول. وغالبًا ما يظهر الفشل الكلوي القلة البول، وهو نتيجة لترسب الهيموجلوبين في الأنابيب الكلوية، في غضون يوم إلى ثلاثة أيام. وفي حالات التعرض المكثف، قد تحدث تأثيرات مميتة على التنفس الخلوي قبل تطور الفشل الكلوي. وترتفع مستويات الزرنيخ في البول ولكنها نادرًا ما تكون متاحة لتأكيد التشخيص أثناء الفترة الحرجة من المرض. وتعتبر الرعاية الداعمة المكثفة. بما في ذلك نقل الدم المتبادل،

والترطيب القوي، وفي حالة الفشل الكلوي الحاد، غسيل الكلى. هي الدعامة الأساسية للعلاج. لم يتم إثبات أن العوامل المخلبة المتاحة حاليًا لها قيمة سريرية في التسمم بالزئبق.

MERCURY

لقد اجتذب الزئبق المعدني باعتباره "الزئبق". المعدن الوحيد الذي يكون سائلاً في الظروف العادية. اهتماماً أكاديمياً وعلمياً منذ العصور القديمة. فقد تم في وقت مبكر إدراك أن استخراج الزئبق يشكل خطراً على الصحة. ومع شيوع الاستخدام الصناعي للزئبق خلال المائتي عام الماضية، تم التعرف على أشكال جديدة من السمية التي تبين أنها مرتبطة بتحويلات مختلفة للمعدن. وفي أوائل الخمسينيات من القرن العشرين، انتشر وباء غامض من العيوب الخلقية والأمراض العصبية في قرية ميناماتا اليابانية لصيد الأسماك. وقد تم تحديد العامل المسبب بأنه ميثيل الزئبق في المأكولات البحرية الملوثة، والذي تم تتبعه إلى تصريفات صناعية في الخليج من مصنع قريب. وبالإضافة إلى الزئبق العنصري والزئبق الألكي (بما في ذلك ميثيل الزئبق)، تشمل الزئبق الرئيسية الأخرى أملاح الزئبق غير العضوية ومركبات الزئبق الأريلية، وكل منها يمارس نمطاً فريداً نسبياً من السمية السريرية.

إن الزئبق يستخرج في الغالب من خام الزنجفر على هيئة كبريتيد الزئبق، ثم يتم تحويله تجارياً إلى مجموعة متنوعة من الأشكال الكيميائية. وتتيح إعادة التدوير استعادة الزئبق من المنتجات التجارية مثل الإضاءة الفلورية، والمفاتيح الكهربائية، ومقاييس الضغط الجوي، ومقاييس الحرارة، وغيرها من المنتجات التي يتم التخلص تدريجياً من استخدامه. وقد تم اكتشاف تطبيقات صناعية وتجارية، رئيسية للزئبق مؤخراً في تصنيع ملغم الأسنان (43% من الاستخدام المحلي في الولايات المتحدة)؛ والمرحلات، وأجهزة الاستشعار، والمفاتيح الكهربائية (41% من الاستخدام المحلي في الولايات المتحدة)؛ والإنتاج الكهروكيميائي للكور والصودا الكاوية؛ وتصنيع المصابيح والمصابيح والإضاءة. ويشكل الاستخدام الواسع النطاق للزئبق الأولي في إنتاج الذهب الحر في مشكلة في العديد من البلدان النامية. وقد انخفض استخدام الزئبق في المستحضرات الصيدلانية والمبيدات الحيوية بشكل كبير في السنوات الأخيرة، ولكن لا يزال هناك استخدام عرضي للزئبق في المطهرات، والأدوية الشعبية، وكريمات تفتيح البشرة التجميلية. لقد تم إزالة مادة الثيمروسال، وهي مادة حافظة عضوية زئبقية يتم استقلالها جزئياً إلى إيثيل الزئبق، من جميع اللقاحات التي كانت تحتوي عليها تقريباً. ولا تزال الانبعاثات البيئية للزئبق من حرق الوقود الأحفوري، والتي تساهم في التراكم البيولوجي لميثيل الزئبق في الأسماك، تشكل مصدر قلق في بعض مناطق العالم. كما يحدث التعرض لمستويات منخفضة من الزئبق المنبعث من حشوات الملغم السنوية، ولكن لم يتم إثبات السمية الجهازية من هذا المصدر.

حظرت الولايات المتحدة تصدير الزئبق الأولي في عام 2013. دعت اتفاقية ميناماتا الدولية بشأن الزئبق، التي وقعتها 137 دولة منذ عام 2013، إلى التخلص التدريجي من الزئبق في عام 2020 في العديد من المنتجات بما في ذلك البطاريات والمفاتيح والمرحلات والمصابيح الفلورية والمبيدات الحشرية والمبيدات الحيوية والمطهرات وأدوات القياس (مثل موازين الحرارة وأجهزة قياس ضغط الدم) وعمليات التصنيع مثل إنتاج الكلور القلوي (بحلول عام 2025). كما أن هناك حاجة إلى اتخاذ إجراءات للسيطرة على انبعاثات الزئبق والحد منها من مصادر مثل محطات الطاقة وعمليات الصهر وحرق النفايات والتخلص منها.

إن امتصاص الزئبق يختلف بشكل كبير تبعاً للشكل الكيميائي للمعدن. فالزئبق الأولي متطاير للغاية ويمكن امتصاصه من الرئتين (انظر الجدول 1-57). كما يتم امتصاصه بشكل ضعيف من الجهاز الهضمي السليم. والزئبق المستنشق هو المصدر الأساسي للتعرض المهني. أما مركبات الزئبق الألكي العضوي قصيرة السلسلة فهي متطايرة وقد تكون ضارة عند الاستنشاق وكذلك عند الابتلاع. وقد يكون الامتصاص الجلدي للزئبق المعدني والزئبق غير العضوي مصدر قلق سريري بعد التعرض الحاد أو المزمّن الطويل الأمد. ويبدو أن مركبات الزئبق الألكي يتم امتصاصها بشكل جيد من خلال الجلد، وقد أدى التلامس الحاد مع بضع قطرات من ثنائي ميثيل الزئبق إلى سمية شديدة ومتأخرة. وبعد الامتصاص، يتم توزيع الزئبق على الأنسجة في غضون ساعات قليلة، مع حدوث أعلى تركيز في الكلى ويتم إفراز الزئبق غير العضوي من خلال البول والبراز. يتبع إخراج الزئبق غير العضوي نموذجاً متعدد المقصورات: يتم إخراج معظمه في غضون أسابيع إلى أشهر، ولكن قد يتم الاحتفاظ بجزء منه في الكلى والدماغ لسنوات. بعد استنشاق بخار الزئبق الأولي، تنخفض مستويات الزئبق في البول بنصف عمر يبلغ حوالي 1-3 أشهر. تركيز الزئبق في البول أقل من 15 ميكروجرام / لتر في معظم الأفراد الذين أقل من حد الكشف البالغ 013 NHANES 2017-2018 وكان متوسط تركيز الزئبق في بول السكان العام في دراسة ميكروجرام / لتر.

يخضع ميثيل الزئبق، الذي يبلغ نصف عمره في الدم والجسم بالكامل حوالي 50 يوماً، للإفراز الصفراوي والدورة المعوية الكبديّة، مع إفراز أكثر من ثلثه في النهاية في البراز. كان متوسط تركيز الزئبق الكلي في الدم الهندي لدى سكان الولايات المتحدة في المسح الوطني للصحة والفحص الغذائي 2017-2018 0643 ميكروجرام/لتر؛ وكانت النسبة المئوية 387 95 ميكروجرام/لتر (حوالي 90% موجود على شكل ميثيل الزئبق). يرتبط الزئبق بمجموعات السلفهيدريل في الأنسجة المتقرنة، وكما هو الحال مع الرصاص والزئنيخ، تظهر آثاره في الشعر والأظافر. وقد عمل الزئبق في الشعر كعلامة حيوية صالحة للتعرض لميثيل الزئبق على مدى فترة تتراوح من أسابيع إلى أشهر في الدراسات الوبائية.

الأشكال الرئيسية للتسمم بالزئبق

يتفاعل الزئبق مع مجموعات السلفهيدريل في الجسم الحي، مما يثبط الإنزيمات ويغير أغشية الخلايا. ويعتمد نمط التسمم السريري بالزئبق إلى حد كبير على الشكل الكيميائي للمعدن ومسار وشدة التعرض.

A. بصير

قد يؤدي الاستنشاق الحاد لأبخرة الزئبق العنصري إلى التهاب رئوي كيميائي ووذمة رئوية غير قلبية. وقد يحدث التهاب حاد في اللثة، والفم، وقد تحدث أيضاً عواقب عصبية (انظر النص التالي). قد يؤدي الابتلاع الحاد لأملح الزئبق غير العضوية، مثل كلوريد الزئبق إلى التهاب معوي نزي في تآكلي قد يهدد الحياة، يتبعه في غضون ساعات إلى أيام نخر أنبوبي حاد وفشل كلوي قليل البول.

B. مزمّن

يؤدي التسمم المزمن الناتج عن استنشاق بخار الزئبق إلى ظهور ثلاثية كلاسيكية من الرعشة والاضطرابات العصبية والنفسية والتهاب اللثة والفم. وعادة ما يبدأ الرعشة برعشة دقيقة في اليدين، ولكن الوجه قد يتأثر أيضاً، وقد يتطور الأمر إلى حركات رقصية للأطراف. ومن الشائع ظهور مظاهر عصبية نفسية، بما في ذلك فقدان الذاكرة والتعب والأرق وفقدان الشهية. وقد يحدث تغير خبيث في المزاج إلى الخجل والانسحاب والاكتئاب إلى جانب الغضب الشديد أو الاحمرار (نمط سلوكي يشار إليه باسم الإثارة الجنسية). وتشير الدراسات الحديثة إلى أن التعرض لجرعات منخفضة قد يؤدي إلى تأثيرات عصبية غير سريرية. وقد يتم الإبلاغ عن التهاب اللثة والفم، المصحوب أحياناً بتفكك الأسنان، بعد التعرض لجرعات عالية. وقد يتم الكشف عن أدلة على تلف الأعصاب الطرفية من خلال اختبار التشخيص الكهربائي، ولكن الاعتلال العصبي الطرفي الواضح نادر. إن ألم الأطراف هو رد فعل غير شائع ناتج عن التعرض المزمن أو شبه الحاد للزئبق ويحدث بشكل رئيسي عند الأطفال. ويتميز هذا الألم باحمرار مؤلم في الأطراف وقد يكون مرتبطاً بارتفاع ضغط الدم والتعرق وفقدان الشهية والأرق والتهيج أو اللامبالاة والطفح الجلدي. وقد ارتبط التعرض المزمن لأملاح الزئبق غير العضوية، أحياناً عن طريق التطبيق الموضعي في كريمات تفتيح البشرة التجميلية، بأعراض عصبية وسمية كلوية في تقارير الحالات وسلسلة الحالات. وقد تم الإبلاغ عن تسمم شديد بالزئبق الميثيل من كريمات تفتيح البشرة المنتجة بشكل غير قانوني.

يؤثر التسمم بميثيل الزئبق بشكل رئيسي على الجهاز العصبي المركزي ويؤدي إلى تنمل الوجه والجهاز الطرفي، وخلل في السمع، وخلل في النطق، واضطرابات عصبية نفسية، وتضييق تدريجي للحقول البصرية. قد تظهر علامات وأعراض التسمم بميثيل الزئبق لأول مرة بعد عدة أسابيع أو أشهر من بدء التعرض. ميثيل الزئبق هو سم تكاثري. قد يؤدي التعرض بجرعات عالية من ميثيل الزئبق قبل الولادة إلى إعاقة ذهنية شديدة ومتلازمة شبيهة بالشلل الدماغي في النسل. وقد ارتبط التعرض المنخفض للزئبق قبل الولادة بخطر حدوث عجز في النمو العصبي دون السريري.

وفي عام 2004، خلص تقرير صادر عن لجنة مراجعة سلامة التحصين التابعة لمعهد الطب إلى أن الأدلة المتاحة تؤيد رفض العلاقة السببية بين اللقاحات المحتوية على الثيمروسال والتوحد. وعلى نحو مماثل، لم تدعم دراسة استيعادية وغيرها من التحقيقات التي أجرتها مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها أو بالتعاون معها وجود ارتباط سببي بين التعرض المبكر قبل الولادة أو بعدها للزئبق الناجم عن اللقاحات المحتوية على الثيمروسال والأداء النفسي العصبي في وقت لاحق من الطفولة (www.cdc.gov/vaccinesafety/pdf/cdcstudiesonvaccinesandautism.pdf).

ثنائي ميثيل الزئبق هو شكل نادر من الزئبق العضوي ولكنه سام للغاية للأعصاب وقد يؤدي إلى الوفاة المتأخرة بعد التعرض لكميات ضئيلة منه.

يتضمن تشخيص التسمم بالزئبق دمج التاريخ والنتائج الجسدية مع الاختبارات المعملية التأكيدية أو غيرها من الأدلة على التعرض في غياب التعرض المهني، يكون تركيز الزئبق في البول عادة أقل من 15 ميكروجرام/لتر، ويكون تركيز الزئبق في الدم الكامل أقل من 5 بمراجعة مؤشر التعرض (ACGIH) ميكروجرام/لتر. في عام 2013، قامت المؤتمر الأمريكي لأخصائيي الصحة الصناعية الحكوميين البيولوجي للزئبق الأولي إلى قيمة بول ما قبل التحول تبلغ 20 ميكروجرام/لتر من الكرياتينين بناءً على السمية العصبية والكلوية. في النهج التشخيصي الأولي للمريض الذي يعاني من تسمم محتمل بالزئبق، يُنصح بقياس كل من الزئبق في البول والدم الكامل. وللتقليل من مخاطر السمية العصبية التنموية الناجمة عن ميثيل الزئبق، نصحت إدارة الغذاء والدواء ووكالة حماية البيئة النساء الحوامل

والنساء اللاتي قد يحملن والأمهات المرضعات والأطفال الصغار بتجنب استهلاك الأسماك التي تحتوي على مستويات عالية من الزئبق (مثل سمك أبو سيف)، والحد من استهلاك التونة الخفيفة المعلبة إلى حصتين إلى ثلاث حصص في الأسبوع أو التونة البيضاء إلى حصة واحدة في الأسبوع، واستهلاك 8-12 أونصة من مجموعة متنوعة من الأسماك منخفضة الزئبق في الأسبوع (انظر wwwfdagov/food/consumers/adviceabouteatingfish).

علاج

A. التعرض الحاد

بالإضافة إلى الرعاية الداعمة المكثفة، قد يكون العلاج بالاستخلاب السريع باستخدام يونيثيول عن طريق الفم أو الوريد، أو ديمركابول العضلي، أو السوكسيمير عن طريق الفم مفيداً في تقليل السمية الكلوية بعد التعرض المفرط الحاد لأملح الزئبق غير العضوية. قد يساعد الترطيب القوي في الحفاظ على إخراج البول، ولكن إذا حدث فشل كلوي حاد، فقد يكون من الضروري إجراء غسيل الكلى أو الترشيح الدموي لمدة أيام إلى أسابيع بالتزامن مع العلاج بالاستخلاب. نظراً لأن فعالية العلاج بالاستخلاب تتراجع بمرور الوقت منذ التعرض، فلا ينبغي تأخير العلاج حتى ظهور قلة البول أو غيرها من التأثيرات الجهازية الرئيسية.

B. التعرض المزمن

يؤدي استخدام اليونيتول والسكسيمير إلى زيادة إفراز الزئبق في البول بعد استنشاق الزئبق الأولي الحاد أو المزمن، ولكن تأثير مثل هذا العلاج على النتائج السريرية غير معروف. وقد ثبت أن الديمركابول يعيد توزيع الزئبق إلى الجهاز العصبي المركزي من مواقع أنسجة أخرى، ونظراً لأن المخ هو عضو مستهدف رئيسي، فلا ينبغي استخدام الديمركابول في علاج التعرض المزمن للزئبق الأولي أو قد يعززون من تصفية الجسم لميثيل (NAC) العضوي. تشير البيانات المحدودة إلى أن السكسيمير واليونيتول والناسيتيل سيستين الزئبق.

كانت "الرصاصية السحرية" التي ابتكرها بول إيرليتس لعلاج مرض الزهري (الأرسفينامين، السالفارسان) عبارة عن الزرنيخ*.

PHARMACOLOGY OF CHELATORS

العوامل المخلبية هي عقاقير تستخدم لمنع أو عكس التأثيرات السامة للمعادن الثقيلة على إنزيم أو هدف خلوي آخر، أو لتسريع إزالة المعدن من الجسم. من خلال تكوين مركب مع المعدن الثقيل، يجعل العامل المخلبي المعدن غير متاح للتفاعلات السامة مع المجموعات الوظيفية للإنزيمات أو البروتينات الأخرى، والإنزيمات المساعدة، والنواة الخلوية، والأغشية. تحتوي العوامل المخلبية على ذرة واحدة أو أكثر من الذرات المنسقة، عادةً الأكسجين أو الكبريت أو النيتروجين، والتي تتبرع بزوج من الإلكترونات إلى أيون معدني كاتيوني لتكوين رابطة تساهمية تنسيقية واحدة أو أكثر. اعتماداً على عدد الروابط المعدنية، يمكن الإشارة إلى المركب باسم

أحادي أو ثنائي أو متعدد الأسنان. يصور الشكل 1-57 المخلب السداسي الأسنان المتكون من تفاعل إيديتات (إيثيلين ديامين رباعي أسيتات) مع ذرة معدنية، مثل الرصاص

الشكل 1-57

تكون EDTA (أ) في محلول ملح ثنائي الصوديوم من (EDTA، إيثيلين ديامين تيترااسيتات) تكوين الملح والمخلب باستخدام إيديتات أيونات الصوديوم والهيدروجين متاحة كيميائيًا وبيولوجيًا. (ب) في محاليل إيديتات ثنائي الصوديوم للكالسيوم، يرتبط الكالسيوم بروابط تساهمية إحدائية مع النيتروجين وكذلك بروابط أيونية عادية. (ج) في مخلب الرصاص-إيديتات، يتم دمج الرصاص في خمس (McGraw Hill 1980: الطبعة السابعة. نيويورك، نيويورك)؛ Goldfien A: Review of Medical Pharmacology، Jawetz E، Meyers FH، حلقات غير متجانسة. (أعيد إنتاجه بإذن من

في بعض الحالات، قد لا يعمل التأثير العلاجي لعامل التخلب على تعزيز إفراز هذا المعدن فحسب. وهو التأثير المرغوب. بل قد يعمل أيضاً على إعادة توزيع بعض المعدن إلى أعضاء حيوية أخرى. وقد ثبت ذلك في حالة الديمركابرو، الذي يعيد توزيع الزئبق والزرنيخ إلى المخ بينما يعمل أيضاً على تعزيز إفراز الزئبق والزرنيخ في البول. ورغم أن العديد من عوامل التخلب لديها القدرة على تحريك الكاديوم، فإن ميلها إلى إعادة توزيع الكاديوم إلى الكلى وزيادة سمية الكلى قد أبطل قيمتها العلاجية في حالات التسمم بالكاديوم.

بالإضافة إلى إزالة المعدن المستهدف الذي يمارس تأثيرات سامة على الجسم، قد تعمل بعض عوامل التخلب على تعزيز إفراز الزنك، (DTPA) الكالسيوم وحمض ثنائي إيثيلين ثلاثي أمين خماسي الأستيتيك EDTA الكاتيونات الأساسية، مثل الزنك في حالة والنحاس في حالة السكسيمر. لم يتم إثبات أي أهمية سريرية لهذا التأثير، على الرغم من أن بعض البيانات الحيوانية تشير إلى احتمال حدوث تأثير سلبي على النمو. إذا كان التخلب المطول خلال فترة ما قبل الولادة أو فترة الطفولة المبكرة ضرورياً، فقد يتم النظر في المكملات الغذائية الحكيمة بالزنك

كلما طالت فترة نصف العمر للمعدن في عضو معين، كلما قلت فعالية إزالته عن طريق الاستقلاب. على سبيل المثال، في حالة تتم إزالة المعدن بشكل DTPA الكالسيوم أو السوكسيمر، أو استقلاب البلوتونيوم باستخدام EDTA استقلاب الرصاص باستخدام أكثر فعالية من الأنسجة الرخوة مقارنة بالعظام، حيث يؤدي دمجها في مصفوفة العظام إلى احتباسه لفترة أطول

في أغلب الحالات، يبدو أن قدرة العوامل المخلبية على منع أو تقليل التأثيرات الضارة للمعادن السامة تكون أعظم عندما يتم إعطاء هذه العوامل بعد فترة وجيزة جداً من التعرض الحاد للمعادن. قد يظل استخدام العوامل المخلبية بعد أيام إلى أسابيع من انتهاء التعرض الحاد للمعادن - أو استخدامها في علاج التسمم المعدني المزمن - مرتبطاً بزيادة إفراز المعدن. ومع ذلك، عند هذه النقطة، قد تنخفض قدرة هذا الإخراج المعزز على تخفيف التأثير المرضي للتعرض للمعادن

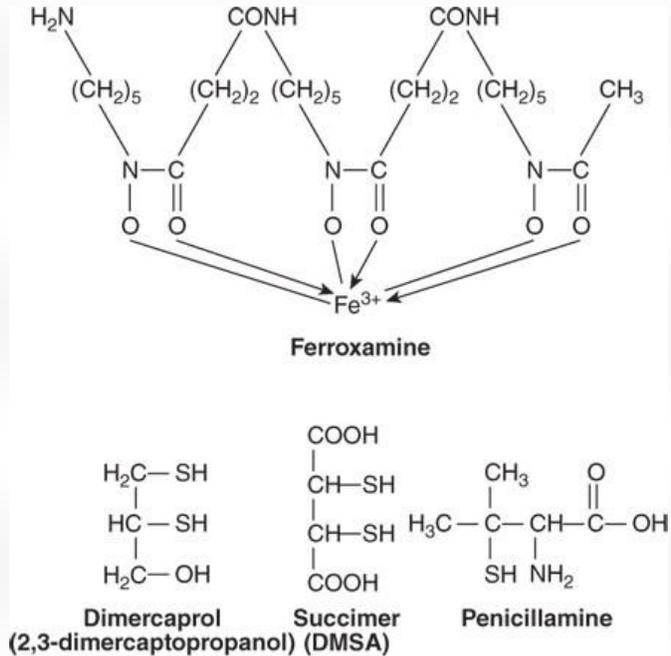
يتم وصف أهم عوامل التخلب المستخدمة حالياً في الولايات المتحدة الأمريكية أدناه

DIMERCAPROL (2,3-DIMERCAPTOPROPANOL, BAL)

تم تطوير ديمركابروول (الشكل 2-57)، وهو سائل زيتي عديم اللون ذو رائحة قوية تشبه رائحة الميركابتان، في بريطانيا العظمى أثناء الحرب العالمية الثانية كترياق علاجي ضد التسمم بمادة اللوزيت الحربية المحتوية على الزرنيخ. ومن ثم أصبح معروفًا باسم مضاد ولأن المحاليل المائية من ديمركابروول غير مستقرة وتتأكسد بسهولة، يتم توزيعه في محلول 10% في زيت BAL اللوزيت البريطاني، أو الفول السوداني ويجب إعطاؤه عن طريق الحقن العضلي، وهو أمر مؤلم غالبًا.

الشكل 2-57

التركيبات الكيميائية للعديد من المواد المخلبية. فيروكسامين (فيروكسامين) بدون الحديد المخلي هو ديفيروكسامين. وهو ممثل هنا لإظهار المجموعات الوظيفية؛ حيث يتم الاحتفاظ بالحديد في الواقع في نظام مقيد. التركيبات الخاصة بمجموعات المواد المخلبية المعدنية في الجسم الحي للديمركابروول، والسكسيمر، والبنسيلامين، واليونيثيول (انظر النص) غير معروفة وقد تتضمن تكوين ثنائي، كبريتيد مختلط مع الأحماض الأمينية. (أعيد إنتاجها بإذن من مايرز إف إتش، وجاويتز إي، وجولدفين إيه: مراجعة علم الأدوية الطبية (الطبعة السابعة. نيويورك، نيويورك: ماكجرو هيل؛ 1980)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

في النماذج الحيوانية، يمنع الديمركابروول ويعكس تثبيط الإنزيمات المحتوية على السلفهيدريل الناجم عن الزرنيخ، وإذا تم إعطاؤه بعد التعرض مباشرة، فقد يحمي من التأثيرات المميتة للزرنيخ غير العضوي والعضوي. تشير البيانات البشرية إلى أنه يمكن أن يزيد من معدل إفراز الزرنيخ والرصاص وقد يقدم فائدة علاجية في علاج التسمم الحاد بالزرنيخ والرصاص والزرنيق.

المؤشرات والسمية

تمت الموافقة على ديمركابروول من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية كعلاج وحيد للتسمم الحاد بالزرنيخ والزرنيق غير العضوي وعلاج على الرغم من أن الدراسات. (؛ انظر أدناه EDTA) التسمم الشديد بالرصاص عند استخدامه مع إيديتات الكالسيوم ثنائي الصوديوم حول استقلابه لدى البشر محدودة، إلا أن ديمركابروول الذي يتم إعطاؤه عن طريق العضل يبدو أنه يمتص بسهولة ويستقلب ويطرح عن طريق الكلى في غضون 4-8 ساعات. تشير النماذج الحيوانية إلى أنه قد يخضع أيضًا للإفراز الصفراوي، لكن دور هذا الطريق الإخراجي لدى البشر والتفاصيل الأخرى المتعلقة بالتحول الحيوي له غير مؤكدة عند استخدامه بجرعات علاجية، يرتبط الديمركابروول بارتفاع معدل حدوث الآثار الجانبية، بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم، وتسارع القلب، والغثيان، والتقيؤ، والدموع، واللعاب، والحمى (خاصة عند الأطفال)، والألم في موقع الحقن. كما ارتبط استخدامه بقلبة الصفيحات وزيادة زمن البروثرومبين - وهي عوامل قد تحد من الحقن العضلي بسبب خطر تكوين ورم دموي في موقع الحقن. وعلى الرغم من تأثيراته الوقائية في الحيوانات المسكرة بشكل حاد، فقد يعيد الديمركابروول توزيع الزرنيخ والزرنيق إلى الجهاز العصبي المركزي، ولا يُنصح به لعلاج التسمم المزمن. تتمتع نظائر الديمركابروول القابلة للذوبان في الماء - البيونيثيول والسوكسيمر - بمؤشرات علاجية أعلى وقد حلت محل الديمركابروول في العديد من الحالات.

SUCCIMER (DIMERCAPTOSUCCINIC ACID, DMSA)

السوكسيمر هو نظير قابل للذوبان في الماء من الديمركابروول، ومثله كمثل هذا العامل فقد ثبت في الدراسات على الحيوانات أنه يمنع ويعكس تثبيط المعادن للإنزيمات المحتوية على السلفهيدريل ويحمي من التأثيرات القاتلة الحادة للزرنيخ. في البشر، يرتبط العلاج بالسوكسيمر بزيادة إفراز الرصاص في البول وانخفاض تركيز الرصاص في الدم. قد يقلل أيضًا من محتوى الزرنيق في الكلى، وهو عضو هدف رئيسي لأملاح الزرنيق غير العضوية. في الولايات المتحدة الأمريكية، يتم تصنيع السوكسيمر للاستخدام عن طريق الفم حصريًا ولكن تم استخدام التركيبات الوريدية بنجاح في أماكن أخرى. يتم امتصاصه بسرعة ولكن بشكل متفاوت إلى حد ما بعد تناوله عن طريق الفم. تحدث مستويات الدم القصوى للسوكسيمر بعد حوالي 3 ساعات. يرتبط الدواء في الجسم الحي بحمض السيستين الأميني لتكوين ثنائي كبريتيد مختلط بنسبة 1:1 و 1:2، ربما في الكلى، وقد تكون هذه المركبات هي الجزيئات المخليبية النشطة. تشير وهو أحد مجموعة البروتينات الناقلة المشاركة في الإخراج، (Mrp2) البيانات التجريبية إلى أن بروتين المقاومة المتعددة للأدوية 2 الخلوي للمواد الغريبة، يسهل الإخراج الكلوي للمركبات الزرنيقية المرتبطة بالسوكسيمر المتحول والبيونيثيول. يبلغ نصف وقت إخراج السوكسيمر المتحول حوالي 2-4 ساعات.

المؤشرات والسمية

تمت الموافقة على عقار سوكسيمير من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج الأطفال الذين تزيد تركيزات الرصاص في الدم لديهم عن 45 ميكروجرام/ديسيلتر، ولكنه يستخدم أيضًا بشكل شائع لدى البالغين. الجرعة النموذجية هي 10 مجم/كجم عن طريق الفم عن طريق الحقن في تقليل تركيز الرصاص في EDTA ثلاث مرات يوميًا. إن تناول عقار سوكسيمير عن طريق الفم يضاها تناول عقار في العلاج الخارجي للمرضى القادرين على امتصاص العقار عن طريق الفم. ومع ذلك، وعلى الرغم من EDTA الدم وقد حل محل عقار على تعزيز التخلص من الرصاص، فإن قيمتهما في عكس سمية الرصاص EDTA القدرة الموضحة لكل من عقار سوكسيمير وعقار المعروفة أو في تحسين النتيجة العلاجية بطريقة أخرى لم يتم إثباتها بعد من خلال تجربة سريرية خاضعة للعلاج الوهمي. في دراسة أجريت على فئران صغيرة معرضة للرصاص، أدى تناول عقار سوكسيمير بجرعات عالية إلى تقليل التدهور الإدراكي العصبي الناجم عن الرصاص عند إعطائه للحيوانات المعرضة للرصاص بجرعات متوسطة وعالية. وعلى العكس من ذلك، عند إعطائه لمجموعة التحكم التي لم تتعرض للرصاص، ارتبط عقار سوكسيمير بانخفاض في الأداء الإدراكي العصبي. وبناءً على تأثيراته الوقائية ضد الزرنيخ في الحيوانات وقدرته على تحريك الزئبق من الكلى، فقد تم استخدام السوكسيمير أيضًا في علاج التسمم بالزرنيخ والزئبق.

في التجارب السريرية المحدودة، تم تحمل السوكسيمير بشكل جيد. وله تأثير ضئيل على مخزون الجسم من الكالسيوم والحديد والمغنيسيوم. كما أنه يسبب زيادة طفيفة في إفراز الزنك في البول، وبشكل أقل ثباتًا، النحاس. لم يرتبط هذا التأثير على توازن المعادن الزرة بآثار جانبية واضحة، لكن تأثيره الطويل الأمد على النمو العصبي غير مؤكد. تعد الاضطرابات المعدية المعوية، بما في ذلك فقدان الشهية والغثيان والقيء والإسهال، من الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا، والتي تحدث في أقل من 10% من المرضى. تم الإبلاغ عن الطفح الجلدي، والذي يتطلب أحيانًا إيقاف الدواء، في أقل من 5% من المرضى. لوحظت زيادات خفيفة وقابلة للعكس في أمينوترانسفيراز الكبد في أقل من 5% من المرضى، وتم الإبلاغ عن حالات معزولة من نقص العدلات الخفيف إلى المتوسط.

EDETATE CALCIUM DISODIUM (ETHYLENEDIAMINETETRAACETIC ACID, EDTA)

حمض إيثيلين ديامين رباعي الأسيتيك (انظر الشكل 57-1) هو عامل استقلاب فعال للعديد من المعادن ثنائية التكافؤ وثلاثية التكافؤ في المختبر. لمنع استنزاف الكالسيوم الذي قد يهدد الحياة، يجب إجراء علاج التسمم المعدني فقط باستخدام شكل ملح الكالسيوم (إيديتات الكالسيوم ثنائي الصوديوم) EDTA ثنائي الصوديوم من

الأغشية الخلوية بشكل سيئ نسبيًا وبالتالي يعمل على تخلص أيونات المعادن خارج الخلية بشكل أكثر فعالية من EDTA يخترق الأيونات داخل الخلايا.

تحد من امتصاصه عن طريق الفم. وعلاوة على ذلك، فإن الإعطاء عن طريق الفم قد EDTA إن الطبيعة الأيونية شديدة الاستقطاب ل عن طريق التسريب الوريدي. في المرضى الذين لديهم وظائف EDTA يزيد من امتصاص الرصاص من الأمعاء. وبالتالي، يجب إعطاء بسرعة عن طريق الترشيح الكبلي، مع ظهور 50% من الجرعة المحقونة في البول في غضون ساعة EDTA كlobية طبيعية، يتم إفراز

بتحريك الرصاص من الأنسجة الرخوة، مما يتسبب في زيادة ملحوظة في إفراز الرصاص في البول وانخفاض مماثل EDTA واحدة. يقوم في تركيز الرصاص في الدم. في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي، قد يتأخر إفراز الدواء - وتأثيراته في تحريك المعادن المؤشرات والسامة

يُستخدَم إيديتات ثنائي الصوديوم بشكل أساسي لإزالة الرصاص، ولكن قد يكون مفيداً أيضاً في حالات التسمم بالزنك والمنجنيز وبعض النويدات المشعة الثقيلة. وقد لاحظت تجربة عشوائية مزدوجة التعمية وخاضعة للعلاج الوهمي لإيديتات ثنائي الصوديوم (وليس إيديتات ثنائي الصوديوم للكالسيوم) انخفاضاً كبيراً في الأحداث القلبية الوعائية في مجموعة فرعية تتكون من مرضى السكري الذين لديهم تاريخ سابق من احتشاء عضلة القلب. وتجري حالياً تجربة عشوائية لاحقة وخاضعة للعلاج الوهمي لإيديتات ثنائي الصوديوم في مجموعة أكبر من مرضى السكري بعد احتشاء عضلة القلب.

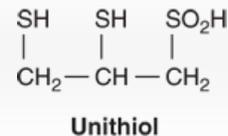
نظراً لأن الدواء والمعادن المتحركة تفرز عن طريق البول، فإن الدواء موانع نسبياً في مرضى انقطاع البول. في مثل هذه الحالات، تم EDTA مع غسيل الكلى عالي التدفق أو الترشيح الدموي. تم الإبلاغ عن سمية الكلى من EDTA وصف استخدام جرعات منخفضة من ولكن في معظم الحالات يمكن منعها من خلال الحفاظ على تدفق البول الكافي، وتجنب الجرعات المفرطة، والحد من مسار العلاج أملاح، EDTA إلى استنزاف مؤقت للزنك ذو أهمية سريرية غير مؤكدة. تم استخدام نظائر EDTA إلى 5 أيام متتالية أو أقل. قد يؤدي ثنائي إيثيلين تريأمين بنتا أسيتات، لإزالة ("إزالة الدمج") من بعض نظائر اليورانيوم، DTPA الكالسيوم والزنك ثنائي الصوديوم من المشعة، والأرض النادرة، والمعادن الانتقالية، وفي عام 2004 وافقت عليها إدارة الغذاء والدواء لعلاج التلوث بالبلوتونيوم والأمريسيوم والكوريوم.

في الخمسينيات من القرن العشرين، إلا أن الموزع USP الكالسيوم هو دواء عام تم تقديمه لأول مرة إلى صيغة EDTA على الرغم من أن الوحيد في الولايات المتحدة للأمبولات المختلطة مسبقاً بوزن 1 جرام للحقن رفع بشكل كبير متوسط تكلفة الجملة لعبوة 5 أمبولات: من حوالي 950 دولاراً إلى 27000 دولار في عام 2014 (انظر ونتيجة لذلك، لا تزال صيدليات المستشفيات في الولايات المتحدة تحتفظ بأمبولات جاهزة للاستخدام في حالات الطوارئ لعلاج غير متوفرة بالكامل بسبب نقص EDTA حالات التسمم الشديد بالرصاص. وبحلول أواخر عام 2022، أصبحت أمبولات الكالسيوم الأدوية على مستوى البلاد في الولايات المتحدة

UNITHIOL (DIMERCAPTOPROPANESULFONIC ACID, DMPS)

يونيثيول، وهو عامل استخلاص ثنائي ميركابتول وهو نظير قابل للذوبان في الماء لثنائي ميركابتول، متاح في الصيغ الرسمية لروسيا ودول الاتحاد السوفييتي السابقة الأخرى منذ عام 1958 وفي ألمانيا منذ عام 1976. وهو متاح قانونياً من الصيدليات المركبة في الولايات المواد السائبة قيد "A المتحددة منذ عام 1999، وتم تأكيد قرار مؤقت في عام 2019 عندما تم تضمينه في قائمة الفئة 1 503 التقييم". يمكن إعطاء يونيثيول عن طريق الفم والوريد. التوافر البيولوجي عن طريق الفم هو حوالي 50٪، مع حدوث مستويات DMPS الذروة في الدم في حوالي 4 ساعات. يتم إفراز أكثر من 80٪ من الجرعة الوريدية في البول، بشكل أساسي على شكل كبريتيدات

الحلقية. يبلغ نصف وقت إخراج يونيثيول الكلي (الدواء الأصلي ومنتجات تحويله) حوالي 20 ساعة. يُظهر اليونيثيول تأثيرات وقائية ضد التأثير السام للزئبق والزرنيخ في النماذج الحيوانية، ويزيد من إفراز الزئبق والزرنيخ والرصاص لدى البشر. تشير الدراسات التي أجريت على الحيوانات وبعض التقارير عن الحالات إلى أن اليونيثيول قد يكون مفيداً أيضاً في علاج التسمم بمركبات البزموت.



المؤشرات والسمية

لا توجد مؤشرات معتمدة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لاستخدام اليونيثيول، ولكن الدراسات التجريبية وخصائصه الدوائية والدوائية تشير إلى أن اليونيثيول الوريدي يوفر مزايا مقارنة بالديمركابول العضلي أو السوكسيمر الفموي في العلاج الأولي للتسمم الحاد الشديد بالزئبق غير العضوي أو الزرنيخ. يمكن إعطاء المستحضرات المائية من اليونيثيول (عادة 50 مجم/مل في ماء معقم) بجرعة 3-5 مجم/كجم كل 4 ساعات عن طريق التسريب الوريدي البطيء على مدى 20 دقيقة. إذا كانت بضعة أيام من العلاج مصحوبة باستقرار الحالة القلبية الوعائية والجهاز الهضمي للمريض، فقد يكون من الممكن التغيير إلى الإعطاء عن طريق الفم بجرعة 3-5 مجم/كجم كل 6-8 ساعات. يمكن أيضاً اعتبار اليونيثيول الفموي بديلاً للسوكسيمر الفموي في علاج التسمم بالرصاص. قد 4-8 يكون إعطاء اليونيثيول عن طريق الوريد بالاشتراك مع غسيل الكلى عالي التدفق أو الترشيح الدموي مفيداً في علاج المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي الانسدادي الناجم عن أملاح الزئبق والبيزموث.

له معدل حدوث منخفض بشكل عام للآثار الجانبية (>4%). تعد التفاعلات الجلدية المحدودة Unithiol تم الإبلاغ عن أن عقار ذاتياً (طفح جلدي ناتج عن الدواء أو الشرى) هي الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً، على الرغم من الإبلاغ عن حالات معزولة من ردود الفعل التحسسية الكبرى، بما في ذلك الحمى المتعددة الأشكال ومتلازمة ستيفنز جونسون. نظراً لأن التسريب الوريدي السريع قد يبطئ على مدار 15-20 دقيقة Unithiol يسبب توسع الأوعية الدموية وانخفاض ضغط الدم، فيجب تسريب عقار

PENICILLAMINE (D-DIMETHYL-CYSTEINE)

البنسيلامين (انظر الشكل 57-2) هو مشتق بلوري أبيض اللون قابل للذوبان في الماء من البنسلين. البنسيلامين أقل سمية من الليزومير وبالتالي فهو الشكل العلاجي المفضل. يتم امتصاص البنسيلامين بسهولة من الأمعاء وهو مقاوم للتحلل الأيضي

المؤشرات والسمية

يستخدم البنسيلامين بشكل رئيسي لعلاج التسمم بالنحاس أو لمنع تراكم النحاس، كما هو الحال في مرض ويلسون (التنكس الكبدى العديسي). كما يستخدم أحياناً في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي الشديد (انظر الفصل 36). وقد أدت قدرته على زيادة إفراز

الرصاص والزنابق في البول إلى استخدامه في العلاج الخارجي للتسمم بهذه المعادن، ولكن السوكسيمر، بقدرته الأقوى على تحريك المعادن وملف الآثار الضارة الأقل، حل بشكل عام محل البنسيلامين لهذه الأغراض.

وقد لوحظت آثار جانبية لدى ما يصل إلى ثلث المرضى الذين يتناولون البنسيلامين. وتشمل تفاعلات فرط الحساسية الطفح الجلدي والحكة والحمى الناتجة عن تناول الدواء، ويجب استخدام الدواء بحذر شديد، إن وجد، لدى المرضى الذين لديهم تاريخ من حساسية البنسلين. كما تم الإبلاغ عن حدوث سمية كلوية مع وجود بروتين في البول، وقد يؤدي الاستخدام المطول للدواء إلى قصور كلوي. وقد ارتبط نقص الكريات الدموية بتناول الدواء لفترة طويلة. ويعد نقص البيريدوكسين من الآثار السامة الشائعة لأشكال أخرى وقد تم استخدام مشتق أسيتيلي، ناسيتيل بنسيلامين، تجريبيًا في التسمم بالزنابق وقد D. من الدواء، ولكن نادرًا ما يُرى مع الأيزومر. يكون له قدرة فائقة على تحريك المعادن، ولكنه غير متوفر تجاريًا.

ديفيروكسامين

وهو يرتبط بالحديد بقوة (انظر الشكل 57-2) ولكنه يرتبط بالمعادن الزرة. *Streptomyces pilosus* تم عزل الديفيروكسامين من الأساسية بشكل ضعيف. وعلاوة على ذلك، على الرغم من التنافس على الحديد المرتبط بشكل فضفاض في البروتينات الحاملة للحديد (الهيموسيدرين والفيريتين)، فإنه يفشل في التنافس على الحديد المخلب بيولوجيًا، كما هو الحال في السيتوكرومات والبروتينات الدموية الميكروسومية والميتوكوندريالية. وبالتالي، فهو المخلب الوريدي المفضل للتسمم بالحديد (انظر الفصلين 33 و58). لاحظت تجربة سريرية خاضعة للعلاج الوهمي للتحقيق في علاج الديفيروكسامين الحاد في المرضى الذين يعانون من نزيف داخل المخ العفوي نتائج سريرية مفيدة بعد 180 يومًا في المجموعة الفرعية من المرضى الذين كان لديهم حجم ورم دموي متوسط الحجم عند العرض. قد تكون طريقة العمل هي تقليل زيادة الحديد في الدماغ الناتجة عن تحلل الهيموجلوبين. قد يكون الديفيروكسامين بالإضافة إلى غسيل الكلى مفيدًا أيضًا في علاج التسمم بالألمنيوم في الفشل الكلوي. يُمتص الديفيروكسامين بشكل ضعيف عند تناوله عن طريق الفم وقد يزيد من امتصاص الحديد عند تناوله بهذه الطريقة. لذلك يجب إعطاؤه عن طريق الوريد يُعتقد أنه يتم استقلابه، لكن المسارات غير معروفة. يتم إفراز مركب الكيلاتور في البول، وغالبًا ما يتحول لون البول إلى اللون البرتقالي المحمر.

قد يؤدي الإعطاء الوريدي السريع إلى انخفاض ضغط الدم. كما لوحظت أيضًا استجابات سلبية غير طبيعية مثل الاحمرار وعدم الراحة في البطن والطفح الجلدي. تم الإبلاغ عن مضاعفات رئوية (مثل متلازمة الضائقة التنفسية الحادة) لدى بعض المرضى الذين خضعوا لتسريب ديفيروكسامين لمدة أطول من 24 ساعة، والسمية العصبية وزيادة قابلية الإصابة ببعض أنواع العدوى (مثل البرسينيا)

بعد العلاج طويل الأمد لحالات زيادة الحديد (على سبيل *enterocolitica*) وقد تم وصف حالات الإصابة بمتلازمة القولون العصبي (المثال، الثلاثيميا الكبرى).

ديفيروكس وديفيروكس

ديفيراسيروكس هو مركب ثلاثي الأسنان له قدرة عالية على الارتباط بالحديد وقدر منخفض على الارتباط بالمعادن الأخرى، مثل الزنك والنحاس. وهو فعال عن طريق الفم ويمتص جيدًا. وفي الدورة الدموية، يرتبط بالحديد، ويفرز المركب في الصفراء. وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء على ديفيراسيروكس في عام 2005 لعلاج زيادة الحديد عن طريق الفم الناتجة عن عمليات نقل الدم، وهي مشكلة في علاج الثلاسيميا ومتلازمة خلل التنسج النقوي. الاستخدام طويل الأمد جيد التحمل بشكل عام، مع الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا التي تتكون من اضطرابات الجهاز الهضمي الخفيفة إلى المتوسطة والطفح الجلدي. وقد نصح بمراقبة وظائف الكبد والكلية لأنه تم الإبلاغ عن ضعف وفشل كلوي وكبدية مرتبط بديفيراسيروكس أثناء علاج كبار السن المصابين بمتلازمات خلل التنسج النقوي.

تمت الموافقة على عقار ديفيريرون، وهو عقار ثنائي السنوات لتصفية الحديد يتم التخلص منه بشكل أساسي عن طريق الكلى، من قبل إدارة الغذاء والدواء في عام 2011 كعقار ثانوي عن طريق الفم للمرضى الذين يعانون من زيادة الحديد الناجم عن نقل الدم بسبب الثلاسيميا. نظرًا لحدوث نقص العدلات في 5-10% من المرضى، مع ندرة الكريات البيض في حوالي 1%، يوصى بمراقبة الدم بشكل منتظم. يبدو أن عقار ديفيريرون وعقار ديفيراسيروكس لهما فعالية مماثلة في علاج اعتلالات الهيموجلوبين المرتبطة بنقل الدم والتي تتطلب إزالة الحديد على المدى الطويل.

لقد تم استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي بشكل متزايد لتقييم العبء الحديدي في القلب والكبد وتوجيه العلاج بالاستئصال بالحديد. وقد تم استخدام الأنظمة العلاجية التي تجمع بين عوامل الاستئصال بالحديد في الحالات التي أسفر فيها العلاج الأحادي عن نتائج دون المستوى الأمثل.

PRUSSIAN BLUE (FERRIC HEXACYANOFERRATE)

مع Fe^{2+} و Fe^{3+} سداسي أسيانوفيرات الحديدية (الأزرق البروسي غير القابل للذوبان) هو مركب بلوري مائي يتم فيه تنسيق ذرات مجموعات السيانيد في بنية شبكية مكعبة. وعلى الرغم من استخدامه كصبغة تجارية زرقاء داكنة لمدة 300 عام تقريبًا، إلا أنه لم يتم التعرف على فوائده المحتملة كمخلب دوائي إلا منذ ثلاثة عقود فقط. من خلال التبادل الأيوني في المقام الأول، وثانيًا عن طريق الاحتجاز الميكانيكي أو الامتصاص، يتمتع المركب بألفة عالية لبعض الكاتيونات أحادية التكافؤ، وخاصة السيزيوم والثاليوم. عند استخدامه كدواء فموي، يتعرض الأزرق البروسي غير القابل للذوبان لامتصاص معوي ضئيل (>1%). نظرًا لأن المركبات التي يشكلها مع السيزيوم أو الثاليوم غير قابلة للامتصاص، فإن الإعطاء عن طريق الفم للمخلب يقلل من الامتصاص المعوي أو يقطع الدورة المعوية الكبدية والمعوية لهذه الكاتيونات، وبالتالي يسرع من إخراجها في البراز. في سلسلة الحالات السريرية، ارتبط استخدام اللون الأزرق البروسي بانخفاض في نصف العمر البيولوجي (أي الاحتفاظ به في الجسم الحي) للسيزيوم والثاليوم المشع.

المؤشرات والسمية

والتسمم (137Cs) في عام 2003، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على استخدام الأزرق البروسي لعلاج التلوث بالسيزيوم المشع بأملاح الثاليوم. وجاءت الموافقة على هذا العلاج نتيجة للقلق بشأن التلوث البشري المحتمل بالسيزيوم المشع الناجم عن استخدام الإرهابيين لجهاز نشر المواد المشعة ("القنبلة القذرة"). ويشكل هذا العقار جزءاً من المخزون الوطني الاستراتيجي للأدوية والمواد

ملاحظة: على الرغم من أن (www.cdcc.gov/phpr/stockpile/) الطبية التي تحتفظ بها مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها الأشكال القابلة للذوبان من الأزرق البروسي، مثل سداسي أسيانوفيرات البوتاسيوم، قد تكون أكثر فائدة في علاج التسمم بالثاليوم، إلا (أن الشكل غير القابل للذوبان فقط هو المتاح حالياً كدواء).

بعد التعرض للسيزيوم 137 أو أملاح الثاليوم، تكون الجرعة المعتمدة للبالغين من الأزرق البروسي 3 جرام عن طريق الفم ثلاث مرات يوميًا؛ والجرعة المقابلة للأطفال (من عمر 2 إلى 12 عامًا) هي 1 جرام عن طريق الفم ثلاث مرات يوميًا. يمكن للمراقبة المتسلسلة للإشعاع في البول والبراز (السيزيوم 137) وتركيزات الثاليوم في البول أن توجه مدة العلاج الموصى بها. يجب البدء في الرعاية الداعمة الإضافية لمرض الإشعاع الحاد المحتمل (السيزيوم 137) أو التسمم الجهازي بالثاليوم حسب الحاجة.

لم يرتبط اللون الأزرق البروسي بآثار جانبية كبيرة. الإمساك، الذي قد يحدث في بعض الحالات، يجب علاجه بالمليينات أو زيادة تناول الألياف الغذائية.

التسمم الغذائي الجرثومي هو السبب الأكثر شيوعًا لظهور العلامات والأعراض المعوية لدى مجموعة من الأفراد في غضون عدة ساعات من تناول وجبة مشتركة. يمكن أن يؤدي تناول الطعام الملوث بالسموم البكتيرية المتكونة مسبقًا مثل سموم المكورات العنقودية أو العصيات الشمعية إلى القيء بعد فترة حضانة قصيرة تصل إلى 1-2 ساعة. ومع ذلك، فإن ظهور القيء لدى بعض الأفراد في غضون 15 دقيقة والتقدم إلى انخفاض ضغط الدم والحمض الأيضي لدى العديد من الأفراد ليسا من السمات النموذجية للتسمم الغذائي الجرثومي، بل يشيران أكثر إلى التسمم ببعض المواد الكيميائية السامة أو الأدوية، بما في ذلك الزرنيخ غير العضوي وأملاح الزئبق (مثل زرنيخ الصوديوم أو كلوريد الزئبق). أدى غياب القيء الدموي أو الإسهال الدموي أو القصور الكلوي إلى تقليل احتمالية أن يكون الزئبق غير العضوي مسؤولاً. كشف تحقيق وبائي لاحقاً أن جميع الأفراد المتضررين تناولوا القهوة المغشوشة عمدًا، والتي تحتوي على 6300 جزء في المليون من الزرنيخ غير العضوي. إن تحليل البول للكشف عن الزرنيخ والزئبق وتحليل البراز، والتقيؤ للكشف عن مسببات الأمراض البكتيرية قد يكونان من الاختبارات التشخيصية الأولية المعقولة. وفي انتظار نتائج الاختبار قد يكون العلاج التجريبي السريع لهذه المجموعة من النتائج باستخدام عوامل التخلب مثل يونيثيول أو سوكسيمر أو ديمركابروول Gensheimer KF et al: Arsenic poisoning cause by liberatel poison at a church gathering: An epidemiological approach to a forensic investigation. J Forensic Sci 2010;55:1116). مناسبًا. (استنادًا إلى حادثة حقيقية، انظر

REFERENCES

Lead

اللجنة الاستشارية للوقاية من التسمم بالرصاص لدى الأطفال التابعة لمراكز (CDC) مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها. السيطرة على الأمراض والوقاية منها: التعرض لمستويات منخفضة من الرصاص يضر بالأطفال: دعوة متجددة للوقاية الأولية. 2012. www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/Final_Document_030712.pdf.

www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf. الملف السام للرصاص. 2020. (ATSDR). وكالة تسجيل المواد السامة والأمراض

إرشادات لتحديد وإدارة التعرض للرصاص لدى النساء الحوامل والمرضعات (CDC) مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها. 2010. www.cdc.gov/nceh/lead/publications/LeadandPregnancy2010.pdf.

والذي (2005) Lanphear et al. إعادة تقييم إحصائي للبيانات المستخدمة في التحليل المجمع الذي أجراه Crump KS et al. Crit Rev Toxicol 2013;43:785-800. [PubMed: 24040996] أشار إلى أن المستويات المنخفضة من الدم تؤدي إلى عجز فكري لدى الأطفال

www.epa.gov/isa/integratedscienceassessmentisalead. وكالة حماية البيئة: التقييم العلمي المتكامل للرصاص. 2013.

Environ Health Perspect 2007;115:463-473. [PubMed: 17431500] توصيات بشأن الإدارة الطبية لتعرض البالغين للرصاص. Kosnett MJ et al:

تتطلب صحة وسلامة مكان العمل تحديث أحكام معيار الرصاص المهني لحماية الإزالة الطبية، ومحفزات: Kosnett MJ et al: إدارة السلامة ACOEM المراقبة الطبية، ومستوى العمل ومستوى التعرض المسموح به للرصاص في هواء مكان العمل: استجابة J Occup Environ Health 2003;61:170-177. [PubMed: 36603060] والصحة المهنية

Environ Health Perspect 2005;113:894-900. [PubMed: 16002379] التعرض البيئي المنخفض للرصاص والتطور الفكري للأطفال: تحليل دولي مشترك: Lanphear BP et al:

روبن أ: التعرض للرصاص في مرحلة الطفولة ومرض التنكس العصبي لدى البالغين. مجلة ألزهايمر للأمراض 2018؛ 64: 17-24. [PubMed: 29865081]

تقديرات التأثير الصحي المتميزة للتعرض من خلال الاختيار في دراسات الأقران: هل الدراسات البيئية Weisskopf MG et al: 1113:123؛ [ملاحظة: تشير الدراسة إلى العلاقة بين تركيز الرصاص في Environ Health Perspect 2015 معرضة لخطر معين؟ [PubMed: 25956004] العظام ومعدل الوفيات بأمراض القلب والأوعية الدموية

Arsenic

بيكري ايه وآخرون: التعرض للزرنيخ، التقييم، السمية، التشخيص والإدارة: إرشادات للأطباء المهنيين والبيئيين. مجلة طب البيئة 60؛e634 والمهن 2018؛60.

كارلين دي جيه وآخرون: الزرنيخ والصحة البيئية: حالة العلم وفرص البحث المستقبلية. منظور الصحة البيئية 2016؛124:890 [PubMed: 26587579]

Gurnari C et al: When poisons treatment: the case of sarsenic in acute promyelocytic leukemia. Chemotherapy 2019;64:238. [PubMed: 32521534]

جيمس كيه إيه وآخرون: العلاقة بين التعرض مدى الحياة للزرنيخ غير العضوي في مياه الشرب وأمراض القلب التاجية لدى سكان كولورادو. منظور الصحة البيئية 2015؛123:128 [PubMed: 25350952]

Cardiol Rev كونونينكو م، فريشمان ديليو إتش: العلاقة بين التعرض للزرنيخ وأمراض القلب والأوعية الدموية. مجلة 202129:217؛. [PubMed: 32941260]

كو سي سي وآخرون: ارتباط عملية التمثيل الغذائي للزرنيخ بالسرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية والسكري: مراجعة منهجية للأدلة الوبائية. إنفيرون هيلث بيرسبكت 2017؛125:087001 [PubMed: 28796632]

Quansah R et al: الصحة البيئية. الارتباط الوبائي بالنسبة للحمل/وفيات الرضع: مراجعة منهجية وتحليل تلوي. الصحة البيئية Perspect 2015123:412؛. [PubMed: 25626053]

سانشيز تي آر وآخرون: تحليل تلوي للتعرض للزرنيخ ووظائف الرئة: هل هناك دليل على وجود مرض رئوي تقييدي أو انسدادية؟ تقرير الصحة 2018؛244:5 [PubMed: 29637476]

Mercury

الملف السام للزئبق (مسودة للتعليق العام). 2022 (ATSDR) وكالة تسجيل المواد السامة والأمراض.
www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf.

الصالح الأول: العواقب الصحية المحتملة لاستخدام كريمات تفتيح البشرة المحتوية على الزئبق أثناء فترة الحمل والرضاعة. مجلة
[PubMed: 27009692] الصحة البيئية والصحة الدولية 2016؛ 219: 468

Beasley DMG et al: التعافي الكامل من جرعة قاتلة محتملة من كلوريد الزئبق. J Med Toxicol 2014;10:40-49. [PubMed:
23760886]

Bellinger DC et al: ترميمات الأسنان الملغمة والوظيفة العصبية النفسية للأطفال: تجربة نيو إنجلاند للأطفال الملغمة. Environ
Health Perspect 2007;115:440-446. [PubMed: 17431496]

Bose O'Reilly S et al: علامات وأعراض عمال مناجم الذهب المعرضين للزئبق. مجلة الطب المهني والصحة البيئية الدولية: 2017;130:
249-254.

حول تناول الأسماك والمأكولات البحرية. EPA/FDA 2019 وكالة حماية البيئة: نصائح
www.epa.gov/fishtech/epafdaadviceabouteatingfishandshellfish.

جراندين بي وآخرون: الآثار الضارة لميثيل الزئبق: الآثار المترتبة على البحوث المتعلقة بالصحة البيئية. مجلة إنفيرون هيلث
[PubMed: 20529764] بيرسبكت 2010؛ 118: 1137

McKean SJ et al: التعرض للزئبق قبل الولادة، والتوحد، والتأخر في النمو، باستخدام مزيج من الحرائك الدوائية لتركيزات دم
[PubMed: 26198445] Environ Health 2015;14:62-71. حديثي الولادة وبيانات الاستبيان: دراسة حالة وشاهد

Yorifuji T et al: التعرض الطويل الأمد لميثيل الزئبق والعلامات العصبية في ميناماتا والمجتمعات المجاورة. علم الأوبئة 2008؛
19: 3. [PubMed: 18091411]

Chelating Agents

في علاج (DMSA) براديري س، فالي أ: مقارنة بين إيديتات الصوديوم والكالسيوم (إيديتات الكالسيوم ثنائي الصوديوم) والسوكسيمر التسمم بالرصاص غير العضوي. كلين توكسيكول 2009؛47:841

dimercaptopropane1sulphonate دارجان بي وآخرون: تقرير حالة: تسمم حاد بكبريتات الزئبق تم علاجه باستخدام 2,3 والترشيح الدموي. العناية الحرجة 20037؛:R1. [PubMed: 12793883]

على المرضى المصابين بداء السكري والذين سبق لهم الإصابة EDTA تأثير نظام العلاج بالاستخلاب القائم على: Escolar E et al: (1)7؛. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 201415:(1)7؛. باحتشاء عضلة القلب في تجربة تقييم العلاج بالاستخلاب [PubMed: 24254885]

دور الديويفيريون في تخليب الحديد. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 2018؛ 379:2140؛ Hider RC, Hoffbrand AV: [PubMed: 30485781]

Clin Pharmacol Ther 201088:412؛. الاستخلاب للمعادن الثقيلة (الزرنخ والرصاص والزئبق): وقائي أم خطير؟ Kosnett MJ: [PubMed: 20664538]

J Med Toxicol 20139:347؛. دور العلاج بالاستخلاب في علاج التسمم بالزرنخ والزئبق: Kosnett MJ: [PubMed: 24178900]

هل العلاج بالاستخلاب فعال لعلاج التسمم الوريدي بالزئبق المعدني؟ Pelclova D et al: Basic Clin Pharmacol Toxicol 2017628 :120 ؛. [PubMed: 27911474]

دراسة مقارنة بين ثنائي إيديتات الكالسيوم ثنائي الصوديوم وحمض ثنائي ميركاتوسوكسينيك في علاج Sakthithasan K et al: Clin Toxicol 201856:1143؛. التسمم بالرصاص لدى البالغين

هل يمكن استخدام الأزرق البروسي القابل للذوبان أو غير القابل للذوبان في علاج التسمم بالراديو ED: تومسون دي إف، المسمى
[PubMed: 38:1509؛2004 سيزيوم والثاليوم؟ آن فارماكوثر 15252192]

ثورتل ن وآخرون: وصف 3180 دورة علاج بالاستخلاب باستخدام حمض ثنائي ميركابتوسكسينيك في الأطفال الذين تبلغ أعمارهم 5
سنوات أو أقل والذين يعانون من تسمم شديد بالرصاص في زامفارا، شمال نيجيريا: تحليل بأثر رجعي لبيانات البرنامج. بلوس ميد
2014111؛e1001739. [PubMed: 25291378]

السكتة الدماغية. IDEF. وي سي وآخرون: تأثير الديفيروكسامين على النتيجة وفقًا لحجم الورم الدموي الأساسي: تحليل لاحق لتجربة
؛. 20221149
[ببميد: 34789008]

CASE STUDY

دراسة الحالة

تم العثور على امرأة تبلغ من العمر 62 عامًا ولديها تاريخ من الاكتئاب في شقتها في حالة خمول. توجد زجاجة فارغة من البوبروبيون على طاولة السرير. في قسم الطوارئ، لا تستجيب للمحفزات اللفظية والمؤلمة. تعاني من نوبة صرع عامة قصيرة، تليها توقف تنفسي. يقوم طبيب الطوارئ بإجراء التنبيب الرغامي وإعطاء دواء عن طريق الوريد، يليه مادة أخرى عبر أنبوب أنفي معدي. يتم إدخال المريضة إلى وحدة العناية المركزة لمواصلة الرعاية الداعمة وتتعاوى في صباح اليوم التالي. ما الدواء الذي يمكن استخدامه عن طريق الوريد لمنع حدوث المزيد من النوبات؟ ما المادة المستخدمة عادة لامتنصص الأدوية الموجودة في الجهاز الهضمي؟

تحدث أكثر من مليون حالة تسمم حاد في الولايات المتحدة كل عام، على الرغم من أن عددًا صغيرًا فقط من هذه الحالات يؤدي إلى الوفاة. وترجع معظم الوفيات إلى جرعة زائدة متعمدة من الانتحار من قبل المراهقين أو البالغين. وقد انخفضت الوفيات بين الأطفال بسبب الابتلاع العرضي لدواء أو منتج منزلي سام بشكل ملحوظ في السنوات الخمسين الماضية نتيجة للتغليف الآمن والتوعية الفعالة للوقاية من التسمم.

حتى في حالة التعرض الشديد للتسمم، نادرًا ما يكون التسمم مميتًا إذا تلقت الضحية عناية طبية سريعة ورعاية داعمة جيدة. وقد أدى التعامل الدقيق مع فشل الجهاز التنفسي وانخفاض ضغط الدم والنوبات واضطرابات تنظيم درجة الحرارة إلى تحسين فرص بقاء المرضى الذين يصلون إلى المستشفى على قيد الحياة.

يستعرض هذا الفصل المبادئ الأساسية للتسمم، والإدارة الأولية، والعلاج المتخصص للتسمم، بما في ذلك طرق زيادة التخلص من الأدوية والسموم.

TOXICOKINETICS & TOXICODYNAMICS

يشير مصطلح الحركة السامة إلى امتصاص وتوزيع وإخراج واستقلاب السموم والجرعات السامة للعوامل العلاجية ومستقلباتها. ويستخدم مصطلح الديناميكية السامة للإشارة إلى التأثيرات الضارة لهذه المواد على وظائف الجسم. وعلى الرغم من وجود العديد من أوجه التشابه بين الحركة الدوائية والحركة السامة لمعظم المواد، إلا أن هناك أيضًا اختلافات مهمة. وينطبق نفس الحذر على الديناميكية الدوائية والديناميكية السامة.

SPECIAL ASPECTS OF TOXICOKINETICS

حجم التوزيع

بأنه الحجم الظاهري الذي تتوزع فيه مادة ما في الجسم (انظر الفصل 3). وهو تمثيل رياضي يصف، على (Vd) يُعرّف حجم التوزيع نحو معاكس، مقدار الدواء المتبقي في الجهاز الوعائي. ويعني حجم التوزيع الكبير أن الدواء يتوزع من الدم إلى أنسجة أخرى، وبالتالي لا يمكن الوصول إليه بسهولة من خلال التداوير الرامية إلى تنقية الدم، مثل غسيل الكلى. ويعني حجم التوزيع الصغير أن الدواء يُحتفظ به داخل الدم أو السائل خارج الخلايا بدلاً من توزيعه في الأنسجة. ومن الأمثلة على الأدوية ذات أحجام التوزيع الكبيرة (>5 لتر/كجم) التي تشارك أحياناً في جرعات زائدة خطيرة مضادات الاكتئاب ومضادات الدهون ومضادات الملاريا والأفيونيات وبروبرانولول وفيراباميل. وتشمل الأدوية ذات حجم التوزيع الصغير نسبياً (<1 لتر/كجم) الساليسيلات والأسيتامينوفين والإيثانول والفينوباربيتال والليثيوم وحمض الفالبرويك والفينيتوين (انظر الجدول 3-1).

التخليص

التصفية هي مقياس لحجم البلازما التي يتم تصفيتها من الدواء لكل وحدة زمنية (انظر الفصل 3). التصفية الكلية لمعظم الأدوية هي مجموع التصفية عن طريق الإخراج عن طريق الكلى والأيض عن طريق الكبد. عند التخطيط لاستراتيجية إزالة السموم، من المهم معرفة مساهمة كل عضو في التصفية الكلية. على سبيل المثال، إذا تم تصفية 95% من الدواء عن طريق التمثيل الغذائي للكبد و5% فقط عن طريق الإخراج الكلوي، حتى الزيادة الكبيرة في تركيز الدواء في البول لن يكون لها تأثير يذكر على الإخراج الكلي.

إن تناول جرعة زائدة من الدواء قد يؤدي إلى تغيير العمليات الحركية الدوائية المعتادة، ويجب أخذ ذلك في الاعتبار عند تطبيق الحركية الدوائية على المرضى المصابين بالتسمم. على سبيل المثال، قد يتباطأ إذابة الأقراص أو وقت إفراغ المعدة بحيث يتأخر الامتصاص والتأثيرات السامة القصوى. قد تلحق الأدوية، وخاصة السموم، الضرر بالحاجز الظهاري للجهاز الهضمي وبالتالي تزيد من الامتصاص. إذا تم تجاوز قدرة الكبد على استقلاب الدواء، فإن تأثير المرور الأول سوف يقل وسوف يتم توصيل المزيد من الدواء إلى الدورة الدموية. مع زيادة كبيرة في تركيز الدواء في الدم، قد يتم تجاوز قدرة ربط البروتين، مما يؤدي إلى زيادة نسبة الدواء الحر وتأثير سام أكبر. عند الجرعة العادية، يتم التخلص من معظم الأدوية بمعدل يتناسب مع تركيز البلازما (حركية الدرجة الأولى). إذا كان تركيز

البلازما مرتفعًا جدًا وكان التمثيل الغذائي الطبيعي مشبعًا، فقد يصبح معدل الإزالة ثابتًا (حركية الدرجة صفر). قد يؤدي هذا التغيير في الحركية الدوائية إلى إطالة عمر النصف الظاهري في المصل بشكل ملحوظ وزيادة السمية.

SPECIAL ASPECTS OF TOXICODYNAMICS

إن المبادئ العامة للاستجابة للجرعة الموضحة في الفصل الثاني ذات صلة عند تقدير شدة التسمم المحتملة. وعند النظر في بيانات الاستجابة للجرعة، يجب مراعاة كل من المؤشر العلاجي وتداخل منحنيات الاستجابة العلاجية والسامة. على سبيل المثال، قد يكون لعقارين نفس المؤشر العلاجي ولكن نطاقات الجرعات الآمنة غير متساوية إذا لم تكن منحدرات منحنيات الاستجابة للجرعة الخاصة بهما متماثلة. بالنسبة لبعض الأدوية، على سبيل المثال، المهدئات المنومة، فإن التأثير السام الرئيسي هو امتداد مباشر للفعل العلاجي كما هو موضح من خلال منحنى الاستجابة للجرعة المتدرج (انظر الشكل 1-22). في حالة عقار ذو منحنى استجابة للجرعة خطي (العقار أ)، قد تحدث تأثيرات مميّزة عند 10 أضعاف الجرعة العلاجية الطبيعية. وعلى النقيض من ذلك، قد لا يكون العقار ذو المنحنى الذي يصل إلى هضبة (العقار ب) مميّزًا عند 100 ضعف الجرعة الطبيعية.

إن التأثير السام للعديد من الأدوية قد يختلف عن التأثير العلاجي. على سبيل المثال، يؤدي التسمم بالأدوية التي لها تأثيرات شبيهة بالأتروبين (مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات) إلى تقليل التعرق، مما يجعل من الصعب تبريد الحرارة. وفي حالة التسمم بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، قد يحدث أيضًا زيادة في النشاط العضلي أو النوبات؛ وبالتالي يتم تعزيز إنتاج الجسم للحرارة، وقد ينتج عن ذلك ارتفاع شديد في درجة الحرارة. إن الجرعات الزائدة من الأدوية التي تثبط الجهاز القلبي الوعائي، مثل حاصرات بيتا أو حاصرات قنوات الكالسيوم، يمكن أن تغير بشكل عميق ليس فقط وظيفة القلب ولكن جميع الوظائف التي تعتمد على تدفق الدم. وتشمل هذه الوظائف التخلص من السموم عن طريق الكلى والكبد وأي أدوية أخرى قد يتم إعطاؤها.

APPROACH TO THE POISONED PATIENT

كيف يموت المريض المسموم؟

إن فهم الآليات الشائعة للوفاة بسبب التسمم يمكن أن يساعد في إعداد مقدم الرعاية لعلاج المرضى بشكل فعال. تعمل العديد من السموم على تثبيط الجهاز العصبي المركزي، مما يؤدي إلى الخدر أو الغيبوبة. غالبًا ما يفقد المرضى الذين يعانون من الغيبوبة ردود أفعالهم الوقائية لمجرى الهواء وقدرتهم على التنفس. وبالتالي، قد يموتون نتيجة لانسداد مجرى الهواء بسبب اللسان المترهل، أو استنشاق محتويات المعدة إلى القصبة الهوائية أو توقف التنفس. هذه هي الأسباب الأكثر شيوعًا للوفاة بسبب جرعات زائدة من المخدرات والأدوية المهدئة والمنومة (مثل الباربيتورات والكحول).

كما تحدث حالات التسمم القلبي الوعائي بشكل متكرر. وقد يحدث انخفاض ضغط الدم نتيجة لقمع انقباض القلب؛ أو نقص حجم الدم الناتج عن القيء أو الإسهال أو احتجاز السوائل؛ أو الانهيار الوعائي الطرفي بسبب حصار النغمة الوعائية التي تتحكم فيها مستقبلات ألفا الأدرينالية؛ أو عدم انتظام ضربات القلب. كما يمكن أن يؤدي انخفاض حرارة الجسم أو ارتفاعها بسبب التعرض

بالإضافة إلى التأثيرات غير المنظمة لدرجة الحرارة للعديد من الأدوية إلى انخفاض ضغط الدم. ويمكن أن تحدث حالات عدم انتظام ضربات القلب القاتلة مثل تسرع القلب البطيني والرجفان مع تناول جرعات زائدة من العديد من الأدوية المؤثرة على القلب مثل الإيفيدرين والأمفيتامينات والكوكايين والديجيتاليس والثيوفيلين؛ والأدوية التي لا تعتبر عادةً مؤثرة على القلب، مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومضادات الهيستامين وبعض نظائر الأفيون.

قد يحدث نقص الأكسجين الخلوي على الرغم من التهوية الكافية وإعطاء الأكسجين عندما يكون التسمم بسبب السيانيد وكبريتيد الهيدروجين وأول أكسيد الكربون والسموم الأخرى التي تتداخل مع نقل أو استخدام الأكسجين. قد لا يكون هؤلاء المرضى مصابين بالزرقة، لكن نقص الأكسجين الخلوي يكون واضحًا من خلال تطور تسرع القلب وانخفاض ضغط الدم والحمض اللبني الشديد. وعلامات نقص التروية على مخطط كهربية القلب.

قد تؤدي النوبات وفرط النشاط العضلي والتصلب إلى الوفاة. وقد تسبب النوبات استنشاقًا رئويًا ونقص الأكسجين وتلفًا في الدماغ. وقد ينتج ارتفاع الحرارة عن فرط النشاط العضلي المستمر ويمكن أن يؤدي إلى انهيار العضلات وبيلة الميوجلوبين والفشل الكلوي والحمض اللبني واعتلال التخثر وفرط بوتاسيوم الدم. تشمل الأدوية والسموم التي غالبًا ما تسبب النوبات مضادات الاكتئاب والإيزونيازيد والبوبورويون والديفينهيدرامين والكوكايين والأمفيتامينات. بالإضافة إلى ذلك، قد يؤدي الانسحاب من بعض الأدوية أو العقاقير أيضًا إلى حدوث نوبات (مثل الإيثانول أو البالكوفين).

قد يحدث تلف في أجهزة أخرى بعد التسمم، ويتأخر ظهوره أحيانًا. يهاجم الباراكوات أنسجة الرئة، مما يؤدي إلى تليف رئوي يبدأ بعد عدة أيام من الابتلاع. يؤدي نخر الكبد الهائل الناجم عن التسمم بالأسيتامينوفين أو بعض أنواع الفطر إلى اعتلال الدماغ الكبدي. والوفاة بعد 48-72 ساعة أو أكثر من الابتلاع.

أخيرًا، قد يموت بعض المرضى قبل دخولهم المستشفى لأن التأثيرات السلوكية للدواء المتناول قد تؤدي إلى إصابات مؤلمة. يُعد التسمم بالكحول والأدوية المهدئة والمنومة الأخرى عاملًا شائعًا يساهم في حوادث السيارات. قد يعاني المرضى تحت تأثير من صدمة عندما يصبحون عدوانيين أو يسقطون (LSD) أو ثنائي إيثيل أميد حمض الليسرجيك (PCP) المهلوسات مثل فينسيكليدين من ارتفاع.

INITIAL MANAGEMENT OF THE POISONED PATIENT

يجب أن تتبع الإدارة الأولية للمريض الذي يعاني من غيبوبة أو نوبات أو أي حالة ذهنية متغيرة أخرى نفس النهج بغض النظر عن السم. لعلاج التسمم ("ABCDs") المعني: التدابير الداعمة هي الأساسيات.

أولاً، يجب تنظيف مجرى الهواء من القيء أو أي عائق آخر وإدخال أنبوب مجرى الهواء الفموي أو القصبية الهوائية إذا لزم الأمر. بالنسبة للعديد من المرضى، فإن الوضع البسيط في الوضع الجانبي، أو الجانب الأيسر لأسفل أو تنفيذ مناورة "دفع الفك" يكفي لتحريك اللسان المترهل خارج مجرى الهواء. يجب تقييم التنفس من خلال الملاحظة، وقياس التأكسج النبضي، ومراقبة ثاني أكسيد الكربون في نهاية المد والجزر، وفي حالة الشك، عن طريق قياس غازات الدم الشرياني. يجب وضع أنبوب التنفس والتهوية الميكانيكية

للمرضى الذين يعانون من قصور في الجهاز التنفسي. يجب تقييم الدورة الدموية من خلال المراقبة المستمرة لمعدل النبض، وضغط الدم، ومخرجات البول، وتقييم التروية الطرفية. يجب وضع خط وريدي وسحب الدم لقياس نسبة الجلوكوز في المصل وغير ذلك من القياسات الروتينية.

في هذه المرحلة، يجب أن يتلقى كل مريض يعاني من تغير في الحالة العقلية اختبارًا بالدكستروز المركز، ما لم يثبت اختبار سريع لسكر الدم عند السرير أن المريض لا يعاني من نقص سكر الدم. يتم إعطاء البالغين 25 جرامًا (50 مل من محلول الدكستروز بنسبة 50%)، عن طريق الوريد، والأطفال 05 جرام/كجم (2 مل/كجم من الدكستروز بنسبة 25%). قد يبدو مرضى نقص سكر الدم في حالة سُكر ولا توجد طريقة سريعة وموثوقة للتمييز بينهم وبين المرضى المصابين بالتسمم. يجب أيضًا على المرضى الذين يعانون من إدمان الكحول أو سوء التغذية تلقي 100 مجم من الثيامين عن طريق الحقن العضلي أو في محلول التسريب الوريدي في هذا الوقت لمنع متلازمة فيرنيك.

يمكن إعطاء عقار النالوكسون المضاد للأفيون بجرعة 2-04 مجم عن طريق الوريد. يعمل عقار النالوكسون على عكس اكتئاب الجهاز التنفسي والجهاز العصبي المركزي الناتج عن جميع أنواع العقاقير الأفيونية (انظر الفصل 31). من المفيد أن نتذكر أن هذه العقاقير تسبب الوفاة في المقام الأول بسبب اكتئاب الجهاز التنفسي؛ لذلك، إذا تم بالفعل تقديم المساعدة في مجرى الهواء والتنفس، فقد لا يكون عقار النالوكسون ضروريًا. قد تكون هناك حاجة لجرعات أكبر من عقار النالوكسون للمرضى الذين يعانون من جرعة زائدة تتضمن الفنتانيل والكودايين وبعض العقاقير الأفيونية الأخرى. قد يكون عقار الفلومازينيل المضاد للبنزوديازيبين (انظر الفصل 22) مفيدًا للمرضى الذين يُشتبه في تناولهم جرعة زائدة من البنزوديازيبين، ولكن لا ينبغي استخدامه إذا كان هناك تاريخ من الاستخدام المزمن للبنزوديازيبين، أو جرعة زائدة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، أو اضطراب النوبات، لأنه يمكن أن يكشف عن التشنجات لدى هؤلاء المرضى.

التاريخ والفحص البدني

يمكن للمرء أن يبدأ في إجراء تقييم أكثر تفصيلاً لتشخيص محدد. ويشمل ذلك، ABCD بمجرد تطبيق التدخلات الأساسية الأولية جمع أي تاريخ متاح وإجراء فحص بدني موجه نحو السموم. يجب البحث عن أسباب أخرى للغيبوبة أو النوبات مثل إصابات الرأس أو التهاب السحايا أو الشذوذ الأيضي ومعالجتها. يتم وصف بعض التسممات الشائعة تحت متلازمات السموم الشائعة.

A. تاريخ

قد تكون البيانات الشفهية حول كمية وحتى نوع الدواء المتناول في حالات الطوارئ السامة غير موثوقة. ومع ذلك، يجب أن يُطلب من أفراد الأسرة والشرطة ورجال الإطفاء أو المساعدين الطبيين وصف البيئة التي حدثت فيها حالة الطوارئ السامة ويجب عليهم إحضار أي حقن أو زجاجات فارغة أو منتجات منزلية أو أدوية بدون وصفة طبية في المنطقة المجاورة مباشرة للمريض الذي قد يكون مسمومًا.

B. الفحص البدني

يجب إجراء فحص موجز، مع التركيز على المناطق التي من المرجح أن تعطي أدلة على التشخيص التسممي. وتشمل هذه المناطق العلامات الحيوية والعينين والفم والجلد والبطن والجهاز العصبي.

1. العلامات الحيوية

إن التقييم الدقيق للعلامات الحيوية (ضغط الدم، النبض، التنفس، ودرجة الحرارة) أمر ضروري في جميع حالات الطوارئ المتعلقة بالسموم. إن ارتفاع ضغط الدم وتسارع القلب من الأمور الشائعة مع الأمفيتامينات والكوكايين والأدوية المضادة للمسكارين (مضادات الكولين). إن انخفاض ضغط الدم وبطء القلب من السمات المميزة للجرعة الزائدة من حاصرات قنوات الكالسيوم، وحاصرات بيتا، والكلونيدين، والمهدئات المنومة. إن انخفاض ضغط الدم مع تسارع القلب شائع مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، والترازودون والكوتيايبين، وموسعات الأوعية الدموية، ومضادات بيتا. إن التنفس السريع من الأمور الشائعة مع الساليسيلات وأول أكسيد الكربون والسموم الأخرى التي تسبب الحمض الأيضي أو الاختناق الخلوي. قد يرتبط ارتفاع الحرارة بالأدوية المقلدة للودي، ومضادات الكولين، والساليسيلات، والأدوية التي تسبب النوبات أو تصلب العضلات. يمكن أن يحدث انخفاض حرارة الجسم بسبب أي دواء مثبت للجهاز العصبي المركزي، وخاصة عندما يصاحبه التعرض لبيئة باردة.

2. عيون

تعتبر العيون مصدرًا قيمًا للمعلومات السمية. إن تضيق حدقة العين (تقبض الحدقة) هو سمة مميزة للمواد الأفيونية، والكلونيدين، والفينوثيازينات، ومثبطات الكولينستريز (مثل المبيدات الحشرية العضوية الفوسفاتية)، والغيبوبة العميقة بسبب العقاقير المهدئة والأتروبين والعقاقير المضادة، LSD إن اتساع حدقة العين (توسع حدقة العين) هو سمة شائعة مع الأمفيتامينات، والكوكايين، و الكولين الأخرى. إن الرجفة الأفقية هي سمة مميزة للتسمم بالفينيتوين، والكحول، والباربيتورات، والعقاقير المهدئة الأخرى. إن وجود الرجفة الرأسية والأفقية يشير بقوة إلى التسمم بالفينيسيكلدين. إن تدلي الجفون، وتباطؤ حدقة العين، وشلل العين هي سمات مميزة للتسمم الغذائي.

3. فم

قد تظهر على الفم علامات الحروق نتيجة للمواد المسببة للتآكل أو السخام الناتج عن استنشاق الدخان. وقد يتم ملاحظة الروائح النموذجية للكحول أو المذيبات الهيدروكربونية أو الأمونيا. ويمكن لبعض الفاحصين التعرف على التسمم بسبب السيانيد من خلال رائحة تشبه رائحة اللوز المر.

4. جلد

غالبًا ما يظهر الجلد محمّرًا وساخنًا وجافًا في حالة التسمم بالأتروبين وغيره من مضادات المسكارين. يحدث التعرق المفرط مع الفوسفات العضوية والنيكوتين والأدوية المحاكية للودي. قد يحدث الزرقة بسبب نقص الأكسجين في الدم أو بسبب الميتهيموغلوبين في الدم. قد يشير اليرقان إلى نخر الكبد بسبب التسمم بالأسيتامينوفين أو فطر أمانيتا فالويدس.

5. البطن

قد يكشف الفحص البطني عن انسداد معوي، وهو أمر شائع في حالات التسمم بالأدوية المضادة للمسكارين والأفيون والمهدئات. كما أن أصوات الأمعاء المفرطة النشاط وتشنجات البطن والإسهال شائعة في حالات التسمم بالمركبات العضوية الفوسفاتية والحديد A phalloides وA muscaria والزرنيخ والثيوفيلين و

6. الجهاز العصبي

إن الفحص العصبي الدقيق أمر ضروري. تشير النوبات البؤرية أو العجز الحركي إلى وجود آفة بنيوية (على سبيل المثال، نزيف داخل الجمجمة بسبب الصدمة) وليس اعتلال الدماغ السام أو الأيضي. الرجفة، وخلل النطق، والترنح هي سمة مميزة للتسمم بالفينيتوين، والكاربامازيبين، والكحول، وغيرها من المهدئات. الارتعاش وفرط النشاط العضلي شائعان مع الأتروبين وغيره من مضادات الكولين والكوكايين وغيره من المهدئات.

الأدوية المقلدة للود. يمكن أن يحدث تيبس العضلات بسبب الهالوبيريديول وغيره من العوامل المضادة للذهان، أو بسبب الإستركنين أو الكزاز. فرط التوتر العام للعضلات وارتعاش الأطراف السفلية من السمات المميزة لمتلازمة السيروتونين. غالبًا ما تحدث النوبات، بسبب الجرعة الزائدة من مضادات الاكتئاب (خاصة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات والبوبروبيون [كما في دراسة الحالة]) والكوكايين، والأمفيتامينات، والثيوفيلين، والإيزونيازيد، والديفينهيدرامين. قد يُرى غيبوبة رخوة مع غياب ردود الفعل وحتى مخطط كهربية الدماغ مع غيبوبة عميقة بسبب التسمم بالمهدئات أو المنومة أو غيرها من مثبتات الجهاز العصبي المركزي وقد يُخطئ في اعتبارها موتًا دماغيًا.

الإجراءات المخبرية والتصويرية

A. غازات الدم

يؤدي نقص التهوية إلى ارتفاع ثاني أكسيد الكربون في الدم (فرط ثاني أكسيد الكربون) وانخفاض الأكسجين في الدم (نقص الأكسجين) وقد يُرى هذا في حالات التسمم بالأفيون أو الإيثانول. وقد يكون الأكسجين في الدم منخفضًا أيضًا لدى مريض مصاب بالتهاب رئوي تنفسي أو وذمة رئوية ناجمة عن المخدرات. كما يؤدي ضعف أكسجة الأنسجة بسبب نقص الأكسجين أو انخفاض ضغط الدم أو التسمم بالسليانيد إلى الحمض الأيضي. يقيس الأكسجين في الدم الأكسجين المذاب في البلازما فقط وليس محتوى الأكسجين الكلي في الدم أو تشبع الأوكسي هيموجلوبين وقد يبدو طبيعيًا لدى المرضى الذين يعانون من التسمم الشديد بأول أكسيد الكربون. وقد يعطي قياس التأكسج النبضي أيضًا نتائج طبيعية زائفة في حالات التسمم بأول أكسيد الكربون.

B. الألكتروليتات

يجب قياس الصوديوم والبوتاسيوم والكلوريد والبيكربونات. ثم يتم حساب الفجوة الأيونية عن طريق طرح الأنيونات المقاسة من الكاتيونات:

$$\text{Anion gap} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$$

عادةً، لا يتجاوز مجموع الكاتيونات مجموع الأنيونات بما يزيد عن 12-16 ملي مكافئ/لتر (أو 8-12 ملي مكافئ/لتر إذا كانت الصيغة المستخدمة لتقدير فجوة الأنيونات تغفل مستوى البوتاسيوم). تنجم فجوة الأنيونات الأكبر من المتوقع عن وجود أنيونات غير مقاسة (لاكتات، إلخ) مصاحبة للحمض الأيضي. قد يحدث هذا مع العديد من الحالات، مثل الحمض الكيتوني السكري، أو الفشل الكلوي، أو الحمض اللبني الناجم عن الصدمة. تشمل الأدوية التي قد تسبب ارتفاع الحمض الأيضي لفجوة الأنيونات (الجدول 1-58) الأسبرين والميتفورمين والميثانول وإيثيلين جليكول والإيزونيازيد والحديد.

الجدول 1-58

أمثلة على حموضة الفجوة الأيونية الناتجة عن تناول الأدوية

Type of Elevation of the Anion Gap	Agents
Organic acid metabolites	Methanol, ethylene glycol, diethylene glycol, oxoprolinuria (rare complication of acetaminophen)
Lactic acidosis	Cyanide, carbon monoxide, ibuprofen , isoniazid , metformin , salicylates, valproic acid; any drug-induced seizures, hypoxia, or hypotension

هي 12-16 ملي مكافئ/لتر؛ محسوبة من $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$ ملاحظة: الفجوة الأيونية الطبيعية المحسوبة من وهي 8-12 ملي مكافئ/لتر، $(\text{Na}^+) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$.

إن التغيرات في مستوى البوتاسيوم في المصل خطيرة لأنها قد تؤدي إلى عدم انتظام ضربات القلب. وتشمل الأدوية التي قد تسبب ارتفاع البوتاسيوم في الدم على الرغم من وظائف الكلى الطبيعية البوتاسيوم نفسه، وحاصرات بيتا، وجليكوسيدات الديجيتاليس، ومدرات البول الموفرة للبوتاسيوم، والفلورايد. وتشمل الأدوية المرتبطة بنقص البوتاسيوم الباربيوم، ومستقبلات بيتا، والكافيين والثيوفيلين، ومدرات البول الثيازيدية والعروية.

C. اختبارات وظائف الكلى

بعض السموم لها تأثيرات سامة للكلى مباشرة؛ وفي حالات أخرى، يكون الفشل الكلوي نتيجة لصدمة أو بيلة ميوغلوبينية. يجب قياس والميوغلوبين في البول إلى نخر (CK) مستويات نيتروجين اليوريا في الدم والكرياتينين وإجراء تحليل للبول. يشير ارتفاع كيناز الكرياتين العضلات بسبب النوبات أو تصلب العضلات. يشير وجود بلورات الأكسالات بأعداد كبيرة في البول إلى التسمم بالإيثيلين جليكول.

D. تركيز المصل في السائل

تعتمد الأسمولية المحسوبة في المصل بشكل أساسي على الصوديوم والجلوكوز ونيتروجين اليوريا في المصل. ويمكن تقديرها من

الصيغة التالية:

$$2 \times \text{Na}^+ (\text{mEq/L}) + \frac{\text{Glucose (mg/dL)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/dL)}}{3}$$

تبلغ هذه القيمة المحسوبة عادة 280-290 ميلي أسمول/لتر. قد يساهم الإيثانول والكحوليات الأخرى بشكل كبير في الضغط

الأسمولي المقاس في المصل، ولكن نظرًا لعدم تضمينها في الحساب، فإنها تسبب فجوة ضغط أسمولية

$$\text{Osmol gap} = \text{Measured osmolality} - \text{Calculated osmolality}$$

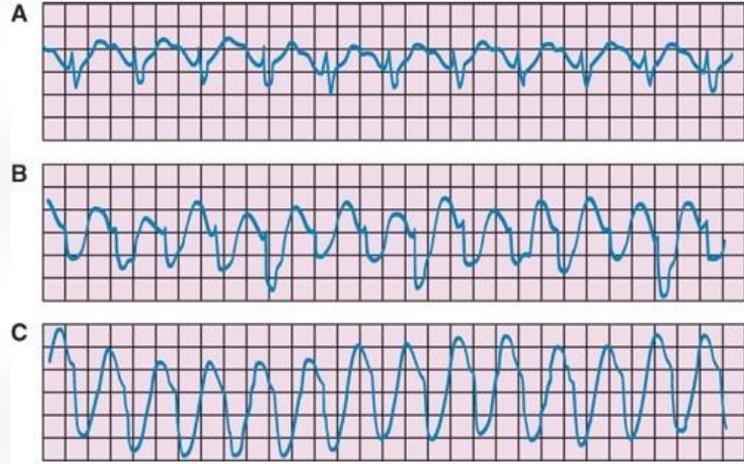
تشمل المواد التي ترتبط غالبًا بفجوة الضغط الأسمولية غير الطبيعية الأسيون والإيثانول وإيثيلين جليكول والكحول الأيزوبروبيل والميثانول والبروبيلين جليكول.

E. تخطيط القلب الكهربائي

(إلى أكثر من 100 ملي ثانية) هو أمر نموذجي لجرعة زائدة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات والأدوية QRS إن اتساع مدة مركب في العديد من حالات التسمم، بما في QTc الأخرى التي تسد قناة الصوديوم في الأنسجة الموصلة للقلب (الشكل 1-58). قد تطول فترة ذلك مضادات الاكتئاب ومضادات الدهون والميثادون والليثيوم والزرنيخ (انظر أيضًا <https://www.crediblemeds.org/everyone/compositelistallqt drugs/>). إن الانسداد الأذيني البطيني المتغير ومجموعة متنوعة من عدم انتظام ضربات القلب الأذيني والبطيني شائعة مع التسمم بالديجوكسين وغيره من الجليكوسيدات القلبية. قد يؤدي نقص الأكسجين في الدم بسبب التسمم بأول أكسيد الكربون إلى تغييرات إقفارية في مخطط كهربية القلب.

الشكل 1-58

التغيرات في مخطط كهربية القلب في حالة تناول جرعة زائدة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. (أ) يؤدي تباطؤ التوصيل داخل (ب وج) تحاكي تسرع القلب فوق البطيني مع التوسع. (ثانية؛ في الوضع الطبيعي، 008 ثانية 018) QRS البطين إلى إطالة فترة الإدارة: Winchester JF و Shannon MW و Haddad LM تسرع القلب البطيني. (أعيد إنتاجها بإذن من QRS التدريجي لمجموعات ؛) WB Saunders 1998: السريرية للتسمم والجرعة الزائدة من المخدرات، الطبعة الثالثة. فيلادلفيا، بنسلفانيا



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

F. نتائج التصوير

قد يكون تصوير البطن باستخدام فيلم عادي مفيدًا لأن بعض الأقراص، وخاصة الحديد والبوليتاسيوم، قد تكون غير شفافة للأشعة السينية. قد تكشف الأشعة السينية للصدر عن الالتهاب الرئوي التنفسي أو الالتهاب الرئوي الهيدروكربوني أو الوذمة الرئوية. عند (CT) الاشتباه في إصابة الرأس، يوصى بإجراء فحص التصوير المقطعي المحوسب

اختبارات فحص السموم

إن الاعتقاد الخاطئ الشائع بأن "فحص" السموم هو أفضل وسيلة لتشخيص وإدارة التسمم الحاد هو اعتقاد خاطئ. ولكن من المؤسف أن فحص "المخدرات التي تسبب الإدمان" السريع في البول يقتصر على بضعة فئات من المخدرات ويخضع للعديد من النتائج الإيجابية والسلبية الكاذبة. وهناك فحص شامل أكثر موثوقية للسموم ولكنه يستغرق وقتًا طويلاً ومكلفاً، وقد لا تتوفر نتائج الاختبارات لعدة أيام. وعلاوة على ذلك، فإن العديد من الأدوية شديدة السمية مثل حاصرات قنوات الكالسيوم، وحاصرات بيتا والإيزونيازيد لا يتم تضمينها في عملية الفحص. وعادة ما تكون الفحص السريري للمريض والاختبارات المعملية الروتينية المختارة كافية لتوليد تشخيص مبدئي وخطة علاج مناسبة. ورغم أن اختبارات الفحص (ما يسمى بلوحات "المخدرات التي تسبب الإدمان") قد تكون مفيدة في تأكيد التسمم المشتبه به، إلا أنها لا ينبغي أن تؤخر العلاج اللازم. وعلاوة على ذلك، قد تكون هذه الاختبارات مؤشراً على التعرض ولكنها لا تقدم معلومات بشأن وقت التعرض أو كمية المخدرات الموجودة في جسم المريض. قد يكون من الضروري إجراء فحص شامل وأكثر رسمية في حالات الاشتباه في موت الدماغ (لاستبعاد المخدرات كسبب للغيبوبة)، أو إساءة معاملة الأطفال، أو كجزء من فحص ما بعد الوفاة.

عندما يتم النظر في استخدام ترياق معين أو علاج آخر، فقد يكون من الضروري إجراء اختبارات معملية كمية. على سبيل المثال، يكون تحديد مستوى الأسيتامينوفين مفيدًا في تقييم الحاجة إلى العلاج الترياق باستخدام الأسيثيل سيستئين. قد تشير مستويات الساليسيلات (الأسبرين)، والإيثيلين جليكول، والميثانول، والثيوفيلين، والكاربامازيبين، والليثيوم، وحمض الفالبرويك، والأدوية والسّموم الأخرى في المصل إلى الحاجة إلى غسيل الكلى (الجدول 2-58)

الجدول 2-58

غسيل الكلى في حالة تناول جرعة زائدة من المخدرات والتسمم

Hemodialysis may be indicated depending on the severity of poisoning or the blood concentration:

Carbamazepine

Ethylene glycol

Lithium

Methanol

Metformin

Phenobarbital

Salicylate

Theophylline

Valproic acid

Hemodialysis is ineffective or is not useful:

Amphetamines

Antidepressants

Antipsychotic drugs

Benzodiazepines

Calcium channel blockers

Digoxin

Metoprolol and propranolol

Opioids

إزالة التلوث

يجب أن تتم إجراءات إزالة التلوث في نفس الوقت مع التثبيت الأولي والتقييم التشخيصي والتقييم المختبري. تتضمن عملية إزالة التلوث إزالة السموم من الجلد أو الجهاز الهضمي. يجب على مقدم الرعاية الصحية دائمًا ارتداء معدات الحماية الشخصية المناسبة. عند إجراء عملية إزالة التلوث للمريض لتجنب التعرض الثانوي غير المقصود للسموم المحتملة

A. جلد

يجب إزالة الملابس الملوثة بالكامل ووضعها في كيسين لمنع الإصابة بالمرض لدى مقدمي الرعاية الصحية وإجراء تحليل معلمي محتمل. اغسل الجلد الملوث بالماء والصابون

B. الجهاز الهضمي

لا يزال الجدول قائمًا حول فعالية تطهير الجهاز الهضمي، وخاصة عندما يبدأ العلاج بعد أكثر من ساعة من تناول السموم. وفي معظم حالات تناول السموم، يوصي خبراء السموم السريرية بإعطاء الفحم المنشط لربط السموم المتناولة في الأمعاء قبل أن يتم امتصاصها (كما في دراسة الحالة). وفي ظروف غير عادية، يمكن أيضًا استخدام غسيل المعدة أو غسل الأمعاء بالكامل. إن إحداث القيء غير فعال، وربما يكون ضارًا، ولم يعد ينصح به

1. غسيل المعدة

The Cost of Prescriptions

جيلر إيه آي وآخرون: زيارات قسم الطوارئ بسبب الأحداث الضارة المرتبطة بالمكملات الغذائية. مجلة نيو إنجلاند الطبية
2015373:1531؛ [PubMed: 26465986]

Antidote	Poison(s)	Comments
Acetylcysteine (Acetadote, Mucomyst)	Acetaminophen	Best results if given within 8–10 hours of overdose. Follow liver function tests and acetaminophen blood levels. Acetadote is given intravenously; Mucomyst is given orally.

إذا كان المريض مستيقظًا أو إذا كان مجرى الهواء محميًا بأنبوب القصبة الهوائية، فيمكن إجراء غسيل المعدة باستخدام أنبوب معدي فموي أو أنفي معدي - أنبوب كبير قدر الإمكان. يجب أن تكون محاليل الغسيل (عادةً 0.9% محلول ملحي) في درجة حرارة الجسم. لمنع انخفاض حرارة الجسم.

2. الفحم المنشط

نظرًا لمساحته السطحية الكبيرة، يمكن للفحم المنشط امتصاص العديد من الأدوية والسموم. ويكون أكثر فعالية إذا تم إعطاؤه بنسبة على الأقل من الفحم إلى الجرعة المقدرة من السم حسب الوزن. لا يرتبط الفحم بالحديد أو الليثيوم أو البوتاسيوم، ويرتبط 10:1 بالكحول والسيانيد بشكل ضعيف فقط. ولا يبدو أنه مفيد في التسمم بسبب الأحماض المعدنية والقلويات المسببة للتآكل. قد تعمل الجرعات المتكررة من الفحم المنشط عن طريق الفم على تعزيز التخلص الجهازى من بعض الأدوية (بما في ذلك الكاربامازيبين والدابسون والفينوباريتال) من خلال آلية يشار إليها باسم "غسيل الكلى المعوي"، على الرغم من أن الفائدة السريرية غير مثبتة.

3. المليينات

قد يؤدي إعطاء مادة ملينة إلى تسريع إزالة السموم من الجهاز الهضمي وتقليل الامتصاص، على الرغم من عدم إجراء دراسات خاضعة تطهير (GoLYTELY، CoLyte) للرقابة. يمكن أن يعزز غسل الأمعاء بالكامل بمحلول متوازن من البولي إيثيلين جلايكول إلكتروليت الأمعاء بعد تناول أقراص الحديد والأدوية المغلفة معويًا والعبوات المملوءة بالمخدرات غير المشروعة والأجسام الغريبة. يتم إعطاء المحلول عن طريق الفم بجرعة 1-2 لتر/ساعة (500 مل/ساعة للأطفال) لعدة ساعات حتى يصبح السائل الشرجي صافياً

مضادات محددة

هناك اعتقاد خاطئ شائع بأن لكل سم ترياق. في الواقع، تتوفر ترياقات انتقائية لفئات قليلة فقط من السموم. وترد الترياقات الرئيسية وخصائصها في الجدول 3-58

الجدول 3-58

أمثلة على الترياقات المحددة

Atropine	Anticholinesterase intoxication: organophosphates, carbamates	An initial dose of 1–2 mg (for children, 0.05 mg/kg) is given IV, and if there is no response, the dose is doubled every 10–15 minutes, with decreased wheezing and pulmonary secretions as therapeutic end points.
Atropine	Rapid-onset mushroom poisoning with predominant muscarinic excess symptoms	Useful for control of muscarinic symptoms. <i>Note:</i> Of no value in delayed-onset mushroom poisoning.
Bicarbonate, sodium	Membrane-depressant cardiotoxic drugs (tricyclic antidepressants, quinidine, etc)	1–2 mEq/kg IV bolus usually reverses cardiotoxic effects (wide QRS, hypotension). Give cautiously in heart failure (avoid sodium overload).
Calcium	Fluoride; calcium channel blockers	Large doses may be needed in severe calcium channel blocker overdose. Start with 15 mg/kg IV.
Deferoxamine	Iron salts	If poisoning is severe, give 15 mg/kg/h IV. 100 mg of deferoxamine binds 8.5 mg of iron.
Digoxin antibodies	Digoxin and related cardiac glycosides	One vial binds 0.5 mg digoxin ; indications include serious arrhythmias, hyperkalemia.
Esmolol	Theophylline, caffeine, metaproterenol	Short-acting β blocker. Infuse 25–50 mcg/kg/min IV.
Ethanol	Methanol, ethylene glycol	A loading dose is calculated so as to give a blood level of at least 100 mg/dL (42 g/70 kg in adults). Fomepizole (see below) is easier to use.
Flumazenil	Benzodiazepines	Adult dose is 0.2 mg IV, repeated as necessary to a maximum of 3 mg. <i>Do not give to patients with seizures, benzodiazepine dependence, or tricyclic overdose.</i>
Fomepizole	Methanol, ethylene glycol	More convenient than ethanol. Give 15 mg/kg; repeat every 12 hours.
Glucagon	β blockers	5–10 mg IV bolus may reverse hypotension and bradycardia.
Hydroxocobalamin	Cyanide	Adult dose is 5 g IV over 15 minutes. Converts cyanide to cyanocobalamin (vitamin B ₁₂).
Naloxone	Narcotic drugs, other opioid derivatives	A specific antagonist of opioids; give 0.4–2 mg initially by IV, IM, or SC injection. Larger doses may be needed to reverse the effects of overdose with propoxyphene, codeine , or fentanyl derivatives. Duration of action (2–3 hours) may be significantly shorter than that of the opioid being antagonized.
Oxygen	Carbon monoxide	Give 100% by high-flow nonrebreathing mask; use of hyperbaric chamber is controversial but often recommended for severe poisoning.
Physostigmine	Suggested for delirium caused by anticholinergic agents	Adult dose is 0.5–1 mg IV slowly. The effects are transient (30–60 minutes), and the lowest effective dose may be repeated when symptoms return. May cause bradycardia, increased bronchial secretions, seizures. Have atropine ready to reverse excess effects. <i>Do not use for tricyclic antidepressant overdose.</i>

طرق تعزيز التخلص من السموم

بعد إجراءات التشخيص والتطهير المناسبة وإعطاء الترياقات، من المهم أن نفكر فيما إذا كانت التدابير الرامية إلى تعزيز الإخراج، مثل غسيل الكلى أو قلوبية البول، قادرة على تحسين النتائج السريرية. يسرد الجدول 2-58 حالات التسمم التي قد يكون غسيل الكلى مفيداً لها.

أ. إجراءات غسيل الكلى

1. غسيل الكلى البريتوني

.على الرغم من أنها تقنية بسيطة ومتاحة نسبياً، إلا أن غسيل الكلى البريتوني غير فعال في إزالة معظم الأدوية

2. غسيل الكلى

، إن غسيل الكلى أكثر فعالية من غسيل الكلى البريتوني وقد تمت دراسته جيداً. فهو يساعد في تصحيح اختلال توازن السوائل والكهارل وحالة الحمض والقاعدة، وقد يعزز أيضاً إزالة المستقلبات السامة (على سبيل المثال، حمض الفورميك في التسمم بالميثانول؛ وحمض الأكساليك والجليكوليك في التسمم بإيثيلين جليكول). إن كفاءة كل من غسيل الكلى البريتوني وغسيل الكلى الدموي تعتمد على الوزن الجزيئي، وقابلية ذوبان الماء، وارتباط البروتين، والتصفية الذاتية، وتوزيع السم المحدد في الجسم. يعد غسيل الكلى مفيداً بشكل خاص في حالات الجرعة الزائدة حيث يمكن إزالة الدواء المسبب ووجود اختلالات في السوائل والكهارل ويمكن تصحيحها (على سبيل المثال، التسمم بالساليصيلات).

ب. إدرار البول القسري والتلاعب بدرجة حموضة البول

SOCIOECONOMIC FACTORS

JAMA 2012308:274؛. [PubMed: 22797645]

Pralidoxime (2-PAM)

Organophosphate (OP) cholinesterase inhibitors

Adult dose is 1 g IV, which should be repeated every 3–4 hours as needed or preferably as a constant infusion of 250–400 mg/h. Pediatric dose is approximately 250 mg. No proved benefit in carbamate poisoning; uncertain benefit in established OP poisoning.

كانت إدرار البول القسري شائعة في السابق ولكن لم تثبت فعاليتها، وقد تتسبب في زيادة حجم البول واختلال توازن الكهارل ولا ينصح بها. ويمكن تعزيز التخلص الكلوي من بعض السموم عن طريق تغيير درجة حموضة البول. على سبيل المثال، تكون قلووية البول مفيدة في حالات تناول جرعة زائدة من الساليسيلات. وقد تزيد الحموضة من تركيز الأدوية في البول مثل فينسيكليدين والأمفيتامينات. ولكن لا ينصح بها لأنها قد تؤدي إلى تفاقم المضاعفات الكلوية الناجمة عن انحلال الريبيدات، والتي غالبًا ما تصاحب التسمم.

COMMON TOXIC SYNDROMES

أسييتامينوفين

يعد الأسييتامينوفين أحد العقاقير الشائعة التي تشارك في محاولات الانتحار والتسمم العرضي، سواء كعامل وحيد أو بالاشتراك مع عقاقير أخرى. ويعتبر تناول أكثر من 150-200 مجم/كجم (للأطفال) أو 7 جرام إجمالاً (للبالغين) سامًا محتملاً. وينتج مستقلب شديد السمية في الكبد (انظر الشكل 4-5).

في البداية، لا تظهر على المريض أي أعراض أو يعاني من اضطراب بسيط في الجهاز الهضمي (غثيان، قيء). بعد مرور 24 إلى 36 ساعة تظهر علامات إصابة الكبد، مع ارتفاع مستويات أمينوترانسفيراز ونقص بروثرومبين الدم. قد يحدث فشل كبدي شديد، مما يؤدي إلى الحمض الأيضي، وانخفاض سكر الدم، واعتلال الدماغ، والوفاة. قد يحدث أيضًا فشل كلوي. مع الابتلاع الحاد الشديد ومستويات المصل المرتفعة جدًا، يمكن أن يحدث الحمض الأيضي في غياب فشل الكبد. نادرًا ما يسبب تناول الأسييتامينوفين المزمن بيلة 5. وأكسوبرولين بسبب استنفاد الجلوتاثيون مما يؤدي إلى الحمض الأيضي فجوة الأنيون.

يتم تقدير شدة التسمم من خلال قياس تركيز الأسييتامينوفين في المصل. إذا كان المستوى أعلى من 150 مجم/ل بعد حوالي 4 ساعات من الابتلاع، فإن المريض معرض لخطر إصابة الكبد. قد يكون مدمو الكحول المزمنون أو المرضى الذين يتناولون أدوية تزيد من إنتاج المستقلبات السامة معرضين للخطر بمستويات أقل. يعمل الترياق الأسييتيل سيستئين كبديل للجلوتاثيون، حيث يرتبط P450 بالمستقلبات السامة أثناء إنتاجها. يكون أكثر فعالية عند إعطائه مبكرًا ويجب البدء في غضون 8-10 ساعات إذا أمكن. قد تكون زراعة الكبد ضرورية للمرضى الذين يعانون من

AMPHETAMINES & OTHER STIMULANTS

وتشمل العقاقير المنشطة التي يساء استخدامها بشكل شائع في الولايات المتحدة الميثامفيتامين (المخدر المنشط)، وميثيلين ديوكسي ميثامفيتامين (إكستاسي)، والكوكايين (الكراك)، فضلاً عن العقاقير الصيدلانية مثل السودوإيفيدرين (سودافيد) والإيفيدرين (كما هو الحال وفي العامل العشبي ماهوانج) (انظر الفصل 32). وكثيراً ما يضاف الكافيين إلى المكملات الغذائية التي تباع باعتبارها "معززات أيضية" أو "حارقات للدهون". وأصبحت النظائر الاصطناعية الأحدث للأمفيتامينات (التي تباع غالباً في الشوارع باعتبارها "أملاح استحمام") والمنشطات الاصطناعية لمستقبلات القنب الذاتية (التي تباع باعتبارها "مواد كيميائية بحثية" أو "ك2" أو "توابل") من العقاقير الشائعة التي يساء استخدامها.

عند تناول الجرعات المعتادة، يصاحب النشوة واليقظة شعور بالقوة والرفاهية. وعند تناول جرعات أعلى، قد يحدث قلق واضطراب وذهان حاد، مصحوباً بارتفاع ضغط الدم وتسارع دقات القلب. وقد تساهم فرط النشاط العضلي أو النوبات لفترات طويلة في ارتفاع الحرارة وانحلال الريدات. وقد تم تسجيل درجات حرارة الجسم تصل إلى 42 درجة مئوية (1076 درجة فهرنهايت). يمكن أن يسبب ارتفاع الحرارة تلفاً في المخ وانخفاض ضغط الدم واعتلال تخثر الدم والفشل الكلوي.

يتضمن علاج التسمم بالمنشطات تدابير داعمة عامة كما هو موضح سابقاً. لا يوجد ترياق محدد. النوبات وفرط الحرارة هي أخطر المظاهر ويجب معالجتها بقوة. عادة ما يتم التعامل مع النوبات بالبنزوديازيبينات الوريدية (على سبيل المثال، لورازيبام). فرط الحرارة، الشديد هو حالة طارئة تهدد الحياة ويجب علاجها بسرعة. يتم خفض درجة الحرارة عن طريق خلع الملابس، والرش بالماء الفاتر وتشجيع التبريد التبخيري باستخدام المروحة أو عن طريق الغمر في الجليد. بالنسبة لدرجات حرارة الجسم المرتفعة جداً (على سبيل المثال، <40-41 درجة مئوية [104-1058 درجة فهرنهايت])، يتم استخدام الشلل العصبي العضلي (على سبيل المثال، مع فيكورونيوم) لإلغاء نشاط العضلات بسرعة. قد يؤدي إنتاج السيروتونين الزائد من خلال تثبيط إعادة امتصاصه أو تعزيز إطلاقه بواسطة بعض المنشطات إلى متلازمة السيروتونين (انظر الفصل 16).

ANTICHOLINERGIC AGENTS

يمكن لعدد كبير من الأدوية الموصوفة وغير الموصوفة، فضلاً عن مجموعة متنوعة من النباتات والفطريات، أن تمنع تأثيرات الأستيل كولين على مستقبلات المسكارين. كما أن بعض الأدوية المستخدمة لأغراض أخرى (مثل مضادات الهيستامين) لها أيضاً تأثيرات مضادة للكولين، بالإضافة إلى تأثيرات سامة محتملة أخرى. على سبيل المثال، يمكن لمضادات الهيستامين مثل ديفينهيدرامين أن تسبب نوبات؛ يمكن لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، التي لها تأثيرات مضادة للكولين، ومضادة للكولينيدين، ومضادة للألفا، أن تسبب سمية قلبية وعائية شديدة.

إن متلازمة مضادات الكولين الكلاسيكية (من الناحية الفنية، "مضادات المسكارين") تُذكر على أنها "حمراء كالشمندر" (احمرار الجلد)، و"حارة كالأرنب" (فرط الحرارة)، و"جافة كالعظم" (جفاف الأغشية المخاطية، وعدم التعرق)، و"أعمى كالخفاش" (عدم وضوح الرؤية، وشلل العضلة الهدبية)، و"مجنونة كالقبعات" (ارتباك، هذيان). وعادة ما يعاني المرضى من تسرع القلب الجيبي، وعادة ما تتوسع حدقة العين (انظر الفصل الثامن). وقد يحدث هذيان مضطرب أو غيبوبة. ويشيع ارتعاش العضلات، ولكن النوبات غير عادية ما لم يتناول المريض مضاد الهيستامين أو مضاد الاكتئاب ثلاثي الحلقات. كما أن احتباس البول شائع، وخاصة بين الرجال الأكبر سنًا.

يعتمد علاج متلازمة مضادات الكولين بشكل كبير على العلاج الداعم. وقد يحتاج المرضى المضطربون إلى التخدير باستخدام البنزوديازيبين أو أحد العوامل المضادة للذهان (مثل هالوبيريدول أو أولانزابين). والتريق المحدد لمتلازمة مضادات الكولين الطرفية والمركزية هو فيزوستيغمين، الذي يتميز بتأثير سريع ودراماتيكي وهو مفيد بشكل خاص للمرضى الذين يعانون من اضطراب شديد. يتم إعطاء فيزوستيغمين بجرعات صغيرة عن طريق الوريد (0.5-1 مجم) مع مراقبة دقيقة، لأنه يمكن أن يسبب بطء القلب والنوبات إذا تم إعطاؤه بسرعة كبيرة. لا ينبغي إعطاء فيزوستيغمين للمريض الذي يعاني من جرعة زائدة خطيرة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات لأنه يمكن أن يؤدي إلى تفاقم السمية القلبية، مما يؤدي إلى انسداد القلب أو توقف الانقباض. قد تكون هناك حاجة إلى قسطرة المثانة لمنع التمدد المفرط.

ANTIDEPRESSANTS

يمكن أن تسبب مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (مثل أميتريبتيلين، ديسيرامين، دوكسينين، والعديد من الأدوية الأخرى؛ انظر الفصل 30) جرعة زائدة من العقاقير تهدد الحياة. ويعتبر تناول أكثر من 1 جرام من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (أو حوالي 15-مجم/كجم) مميتًا محتملاً 20

مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات هي مضادات تنافسية لمستقبلات الكولين المسكارينية، والنتائج المضادة للكولين (تسرع القلب واتساع حدقة العين، وجفاف الفم) شائعة حتى عند تناول جرعات معتدلة. كما أن بعض مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات هي حاصرات قوية لمستقبلات ألفا، مما قد يؤدي إلى توسع الأوعية الدموية. كما تحتوي على خصائص مضادة للهيستامين وتناهض والتي قد تؤدي إلى نوبات. وقد يتبع الاضطراب والنوبات التي تحدث بوساطة مركزية الاكتئاب وانخفاض ضغط GABAA مستقبلات الدم. والأهم من ذلك هو حقيقة أن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تثبط قناة الصوديوم في القلب، مما يتسبب في تباطؤ التوصيل، وانخفاض انقباض القلب. وقد تؤدي هذه السمية القلبية إلى عدم انتظام ضربات القلب الشديد (الشكل 1-58) QRS مع اتساع فترة. بما في ذلك انسداد التوصيل البطيني وتسرع القلب البطيني

يتضمن علاج جرعة زائدة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات الرعاية الداعمة العامة كما هو موضح سابقًا. قد تكون هناك حاجة إلى التنبيب الرغامي والتهوية المساعدة. يتم إعطاء السوائل الوريدية لخفض ضغط الدم، وإضافة الدوبامين أو النورإبينفرين إذا لزم الأمر. يوصي العديد من علماء السموم بالنورإبينفرين كدواء أولي مفضل لخفض ضغط الدم الناجم عن مضادات الاكتئاب ثلاثية هو بيكربونات الصوديوم: توفر جرعة 50-100 ملي (عريض QRS التي تتجلى من خلال مجمع) الحلقات. الترياق للسمية القلبية

مكافئ (أو 1-2 ملي مكافئ / كجم) زيادة سريعة في الصوديوم خارج الخلية مما يساعد في التغلب على حصار قناة الصوديوم. على الرغم من أن الفيزيوستيغمين يعكس بشكل فعال العلامات المضادة للكولين، إلا أنه يمكن أن يؤدي إلى تفاقم تثبيط التوصيل القلبي ويسبب النوبات ولا ينصح به.

مثبطات أكسيداز أحادي الأمين (مثل ترانيلسيبرومين وفينيلزين) هي مضادات اكتئاب قديمة تستخدم أحياناً لعلاج الاكتئاب المقاوم ويمكن أن تسبب تفاعلات شديدة لارتفاع ضغط الدم عند تناول الأطعمة أو الأدوية المتفاعلة (انظر الفصلين 9 و30)، ويمكن أن (SSRIs) تتفاعل مع مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية.

إن مضادات الاكتئاب الحديثة (مثل الفلوكسيتين والباروكستين والسييتالوبرام والفينيلافاكسين) هي في الغالب من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية وهي أكثر أماناً بشكل عام من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين، على الرغم من أنها قد تسبب النوبات. قد تتفاعل مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية مع بعضها البعض أو بشكل خاص مع مثبطات أكسيداز أحادي الأمين لتسبب متلازمة السيروتونين، التي تتميز بالانفعال وفرط نشاط العضلات وفرط الحرارة (انظر الفصل 16) تسبب البوبروبيون (ليس من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية) في حدوث نوبات حتى في الجرعات العلاجية. وقد ارتبطت وعدم انتظام ضربات القلب QT بعض مضادات الاكتئاب بإطالة فترة

ANTIPSYCHOTICS

تشمل الأدوية المضادة للذهان الفينوثيازينات والبيوتيروفينونات القديمة، فضلاً عن الأدوية الجديدة التي يطلق عليها "غير التقليدية". وكل هذه الأدوية يمكن أن تسبب تثبيط الجهاز العصبي المركزي، والنوبات، وانخفاض ضغط الدم. وبعضها يمكن أن باضطرابات الحركة الباركنسونية (التفاعلات غير التوتيرية) وفي حالات D2 كما ترتبط حاصرات الدوبامين القوية QT. يسبب إطالة فترة نادرة بمتلازمة الخبيثة للذهان، والتي تتميز بتصلب "أنبوب الرصاص"، وفرط الحرارة، وعدم استقرار الجهاز العصبي اللاإرادي (انظر الفصلين 16 و29).

ASPIRIN (SALICYLATE)

إن التسمم بالساليسيلات (انظر الفصل 36) هو سبب أقل شيوعاً بكثير لوفيات الأطفال بسبب التسمم منذ إدخال الحاويات المقاومة للأطفال وانخفاض استخدام الأسبرين للأطفال. ولا يزال التسمم بالساليسيلات مسؤولاً عن العديد من حالات التسمم الانتحارية والعرضية. ومن المرجح أن يؤدي تناول أكثر من 200 ملغ/كغ من الأسبرين بشكل حاد إلى التسمم. كما يمكن أن ينتج التسمم عن الإفراط المزمن في تناول الأدوية؛ ويحدث هذا بشكل أكثر شيوعاً لدى المرضى المسنين الذين يستخدمون الساليسيلات لعلاج الألم المزمن والذين يصابون بالارتباك بشأن جرعاتهم. ويؤدي التسمم إلى فصل الفسفرة التأكسدية وتعطيل التمثيل الغذائي الخلوي الطبيعي.

غالبًا ما تكون أول علامة على تسمم الساليسيلات هي فرط التنفس وقلع الجهاز التنفسي بسبب التحفيز النخاعي. يلي ذلك الحمض الأيضي، وتنتج فجوة الأنيون المتزايدة عن تراكم اللاكتات وكذلك إفراز البيكربونات بواسطة الكلى للتعويض عن القلاء التنفسي. غالبًا ما يكشف اختبار غازات الدم الشرياني عن قلاء تنفسي وحمض أيضي مختلط. قد ترتفع درجة حرارة الجسم بسبب فصل الفسفرة التأكسدية. قد يحدث ارتفاع شديد في الحرارة في الحالات الخطيرة. يساهم القيء وفرط التنفس وكذلك ارتفاع الحرارة في فقدان السوائل والجفاف. في حالة التسمم الشديد جدًا، قد يحدث حموضة أيضية عميقة ونوبات وغيوبة ووذمة رئوية وانهيار قلبي وعائي. قد يتأخر امتصاص الساليسيلات وعلامات السمية بعد تناول جرعات زائدة كبيرة جدًا أو تناول أقراص مغلقة معويًا.

إن الرعاية الداعمة العامة ضرورية. بعد تناول كميات كبيرة من الأسبرين (على سبيل المثال، أكثر من 100 قرص)، يُنصح بتطهير الأمعاء بشكل مكثف، بما في ذلك غسل المعدة، وجرعات متكررة من الفحم المنشط، والنظر في غسل الأمعاء بالكامل. تُستخدم السوائل الوريدية لتعويض فقدان السوائل الناجم عن سرعة التنفس والقيء والحمى. في حالات التسمم المعتدل، يتم إعطاء بيكربونات الصوديوم الوريدية لجعل البول قلويًا وتعزيز إفراز الساليسيلات عن طريق حبس الساليسيلات في شكلها القطبي المؤين. في حالات التسمم الشديد (على سبيل المثال، المرضى الذين يعانون من الحمض الشديد والغيوبة ومستوى الساليسيلات في المصل <90- مجم / ديسيلتر)، يتم إجراء غسيل الكلى الطارئ لإزالة الساليسيلات بشكل أسرع واستعادة توازن القاعدة الحمضية وحالة 100 السوائل.

BETA BLOCKERS

في حالة تناول جرعة زائدة، تعمل حاصرات بيتا على تثبيط مستقبلات بيتا 1 وبيتا 2 الأدرينالية؛ وتفقد الانتقائية، إن وجدت، عند تناول جرعات عالية. وأكثر حاصرات بيتا سمية هو بروبرانولول. ويمكن أن يؤدي تناول جرعة علاجية أقل من ضعفين إلى ثلاثة أضعاف الجرعة إلى حدوث سمية خطيرة. وقد يكون هذا لأن بروبرانولول عند تناول جرعات عالية يسبب تأثيرات حجب قنوات الصوديوم مماثلة لتلك التي تحدث مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، وهو محب للدهون، مما يسمح له بدخول الجهاز العصبي المركزي (انظر الفصل 10).

يعد ببطء القلب وانخفاض ضغط الدم من أكثر مظاهر التسمم شيوعًا. يمكن للعوامل ذات النشاط المحفز الجزئي (على سبيل المثال مع تناول (الواسع QRS مجمع) بيندولول) أن تسبب تسرع القلب وارتفاع ضغط الدم. قد تحدث نوبات وحصار التوصيل القلبي. جرعة زائدة من بروبرانولول

يجب توفير الرعاية الداعمة العامة على النحو المبين سابقًا. إن التدابير المعتادة المستخدمة لرفع ضغط الدم ومعدل ضربات القلب مثل السوائل الوريدية وأدوية بيتا أجونيسست والأترولين، غير فعالة بشكل عام. الجلوكاجون هو ترياق مفيد - مثل أدوية بيتا أجونيسست داخل الخلايا ولكنه يفعل ذلك بشكل مستقل عن مستقبلات بيتا الأدرينالية CAMP يعمل على الخلايا القلبية لرفع مستويات - يمكنه تحسين معدل ضربات القلب وضغط الدم عند إعطائه بجرعات عالية (5-10 مجم عن طريق الوريد)

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

يمكن أن تسبب مضادات الكالسيوم سمية خطيرة أو الوفاة في حالة تناول جرعات زائدة صغيرة نسبيًا. تعمل حاصرات القنوات هذه على تثبيط تلقائية العقدة الجيبية وإبطاء توصيل العقدة الأذينية البطينية (انظر الفصل 12). كما أنها تقلل من الناتج القلبي وضغط الدم. تكون الجرعات الزائدة من فيراباميل وديلتيازيم أكثر خطورة بشكل عام، حيث تؤدي إلى بطء القلب وانخفاض ضغط الدم والصدمة القلبية. تكون ثنائي هيدروبيريدينات (مثل نيفيديين وأملوديبين) أكثر انتقائية لقنوات الكالسيوم الوعائية، مما يؤدي إلى توسع الأوعية الدموية وانخفاض ضغط الدم وتسارع القلب الانعكاسي. في حالة تناول جرعة زائدة هائلة، قد تفقد هذه الانتقائية. ويمكن أن تحدث جميع التأثيرات القلبية الوعائية المذكورة مع أي من حاصرات قنوات الكالسيوم.

يتطلب العلاج رعاية داعمة عامة. وبما أن معظم مضادات الكالسيوم التي يتم تناولها تكون في شكل ممتد الإطلاق، فقد يكون من الممكن طردها قبل امتصاصها بالكامل؛ ابدأ في غسل الأمعاء بالكامل وتناول الفحم المنشط عن طريق الفم في أقرب وقت ممكن، قبل أن يتدخل الانسداد المعوي الناجم عن مضادات الكالسيوم. الكالسيوم، الذي يتم إعطاؤه عن طريق الوريد بجرعات تتراوح من 2 إلى جرام، هو ترياق مفيد لتقلصات القلب المنخفضة ولكنه أقل فعالية في حالة الانسداد العقدي أو الانهيار الوعائي الطرفي. تشمل 10 العلاجات الأخرى التي تم الإبلاغ عنها أنها مفيدة في إدارة انخفاض ضغط الدم المرتبط بالتسمم بحاصرات قنوات الكالسيوم جرعة عالية من الأنسولين (05-1 وحدة / كجم / ساعة) بالإضافة إلى مكملات الجلوكوز للحفاظ على مستوى السكر في الدم الطبيعي؛ والميثيلين الأزرق. أشارت بعض التقارير إلى فائدة إعطاء مستحلب (ECMOVA) الجلوكاجون؛ أكسجة الغشاء خارج الجسم الوريدي دهني (يستخدم عادة كمكمل غذائي للدهون عن طريق الوريد) لجرعة زائدة شديدة من فيراباميل.

CARBON MONOXIDE & OTHER TOXIC GASES

أول أكسيد الكربون هو غاز عديم اللون والرائحة، وهو موجود في كل مكان لأنه ينشأ كلما تم حرق مواد تحتوي على الكربون. تحدث معظم حالات التسمم بأول أكسيد الكربون لدى ضحايا الحرائق، ولكن التعرض العرضي والانتحاري شائع أيضًا. تم وصف تشخيص وعلاج التسمم بأول أكسيد الكربون في الفصل 56. يتم إنتاج العديد من الغازات السامة الأخرى في الحرائق أو إطلاقها في الحوادث الصناعية (الجدول 4-58).

الجدول 4-58

خصائص التسمم ببعض الغازات

Gas	Mechanism of Toxicity	Clinical Features and Treatment
Irritant gases (eg, chlorine, ammonia, sulfur dioxide, nitrogen oxides)	Corrosive effect on upper and lower airways	Cough, stridor, wheezing, pneumonia Treatment: Humidified oxygen, bronchodilators
Carbon monoxide	Binds to hemoglobin, reducing oxygen delivery to tissues	Headache, dizziness, nausea, vomiting, seizures, coma Treatment: 100% oxygen; consider hyperbaric oxygen
Cyanide	Binds to cytochrome, blocks cellular oxygen use	Headache, nausea, vomiting, syncope, seizures, coma Treatment: Conventional antidote kit consists of nitrites to induce methemoglobinemia (which binds cyanide) and thiosulfate (which hastens conversion of cyanide to less toxic thiocyanate); a newer antidote kit (Cyanokit) consists of concentrated hydroxocobalamin, which directly converts cyanide into cyanocobalamin
Hydrogen sulfide	Similar to cyanide	Similar to cyanide. Smell of rotten eggs Treatment: No specific antidote; some authorities recommend the nitrite portion of the conventional cyanide antidote kit
Oxidizing agents (eg, nitrogen oxides)	Can cause methemoglobinemia	Dyspnea, cyanosis (due to brown color of methemoglobin), syncope, seizures, coma Treatment: Methylene blue (which hastens conversion back to normal hemoglobin)

CHOLINESTERASE INHIBITORS

تُستخدم مثبطات الفوسفات العضوية والكولينستيراز الكارباماتي (انظر الفصل السابع) على نطاق واسع لقتل الحشرات والآفات الأخرى. وتنجم أغلب حالات التسمم الخطيرة بالفوسفات العضوية والكارباماتي عن تناولها عمداً في محاولة انتحار، ولكن التسمم حدث أيضاً في مكان العمل (استخدام المبيدات الحشرية أو التعبئة والتغليف)، نتيجة لتلوث الأغذية، أو كهجوم إرهابي (على سبيل المثال، إطلاق غاز الأعصاب الكيميائي السارين في مترو أنفاق طوكيو في عام 1995).

يؤدي تحفيز المستقبلات المسكارينية إلى تقلصات في البطن، وإسهال، وإفراز مفرط للعاب، وتعرق، وتكرار التبول، وزيادة إفرازات الشعب الهوائية (انظر الفصلين 6 و7). ويؤدي تحفيز المستقبلات النيكوتينية إلى تنشيط عقدي عام، مما قد يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم وتسارع أو بطء القلب. وقد تتطور ارتعاشات العضلات والتقلصات إلى ضعف وشلل في عضلات الجهاز التنفسي. وتشمل الإسهال والتبول وتضييق الحديقة) DUMBELS تأثيرات الجهاز العصبي المركزي الانفعال والارتباك والنوبات. وتساعد مقاييس وضعف العضلات وتشنج القصبات والإثارة والدمع والنوبات والتعرق واللحاح) في تذكر النتائج الشائعة. ويمكن استخدام اختبار الدم لتوثيق النشاط المنخفض لإنزيمات خلايا الدم الحمراء (أستيل كولينستريز) والبلازما (بوتيريل كولينستريز)، والتي توفر تقديرًا غير مباشر لنشاط الكولينستريز المشبكي.

يجب توفير الرعاية الداعمة العامة على النحو المبين أعلاه. ويجب اتخاذ الاحتياطات اللازمة لضمان عدم تعرض المنقذين ومقدمي الرعاية الصحية للتسمم نتيجة تعرضهم للملابس أو الجلد الملوث. وهذا أمر بالغ الأهمية بشكل خاص بالنسبة للمواد الأكثر فعالية مثل الباراثيون أو غازات الأعصاب. ويتكون العلاج المضاد للمسموم من الأتروبين والبراليدوكسيم (انظر الجدول 58-3). الأتروبين مثبط تنافسي فعال في المواقع المسكارينية ولكنه لا يؤثر على المواقع النيكوتينية. قد يكون البراليدوكسيم الذي يتم إعطاؤه في وقت مبكر كافيًا قادرًا على استعادة نشاط الكولينستريز وهو نشط في كل من المواقع المسكارينية والنيكوتينية؛ ومع ذلك، فإن الدراسات متضاربة فيما يتعلق بتأثيره على النتائج السريرية.

CYANIDE

عبارة عن مواد كيميائية شديدة السمية تستخدم في التركيب الكيميائي، كمبيدات (HCN) وسيانيد الهيدروجين (CN-) أملاح السيانيد للقوارض، وفي السابق كطريقة للإعدام، وكعوامل انتحار أو قتل. يتكون سيانيد الهيدروجين من حرق البلاستيك والصوف والعديد من المنتجات الاصطناعية والطبيعية الأخرى. يتم إطلاق السيانيد أيضًا بعد تناول نباتات مختلفة (مثل الكسافا) والبذور (مثل التفاح) والخوخ والمشمش.

في أوكسيد السيتوكروم، مما يثبط استخدام الأكسجين داخل الميتوكوندريا الخلوية (Fe3+) يرتبط السيانيد بسهولة بالحديد الثلاثي ويؤدي إلى نقص الأكسجين الخلوي والحمض اللبني. تشمل أعراض التسمم بالسيانيد ضيق التنفس والانفعال وتسارع القلب متبوعًا بنوبات الصرع والغيبوبة وانخفاض ضغط الدم والوفاة. الحمض الأيضى الشديد هو سمة مميزة. قد يرتفع محتوى الأكسجين الوريدي لأن الأكسجين لا تمتصه الخلايا.

يتضمن علاج التسمم بالسيانيد الإغطاء السريع للترياق عن طريق الفم، والفحم المنشط (على الرغم من أن الفحم لا يرتبط بالسيانيد بشكل جيد، إلا أنه يمكن أن يقلل من الامتصاص)، والرعاية الداعمة العامة. هناك ترياقان معتمدان من قبل إدارة الغذاء والدواء لعلاج لتكوين سيانوكوبالامين- CN سمية السيانيد. هيدروكسوكوبالامين (سيانوكيت) هو شكل من أشكال فيتامين ب 12 يتحد بسرعة مع غير السام (شكل آخر من فيتامين ب 12). نيشودوتي هو مجموعة علاج السيانيد القديمة التي تحتوي على نترات الصوديوم مما يخلق سيانوميثيموغلوبين أقل، CN- وثيوكبريتات الصوديوم. يحفز نترات الصوديوم الميتهموغلوبين في الدم، الذي يرتبط بـ (SCN-) إلى ثيوسيانات أقل سمية CN- سمية. ثيوكبريتات الصوديوم هي عامل مساعد في التحويل الأنزيمي لـ

ديجوكسين

توجد الديجيتاليس وغيرها من الجليكوسيدات القلبية والكاردينوليدات في العديد من النباتات (انظر الفصل 13) وفي جلد بعض الضفادع. قد تحدث السمية نتيجة لجرعة زائدة حادة أو من تراكم الديجوكسين في مريض يعاني من قصور كلوي أو من تناول دواء يتداخل مع إخراج الديجوكسين.

القيء شائع لدى المرضى الذين يعانون من جرعة زائدة من الديجيتاليس. قد يحدث فرط بوتاسيوم الدم نتيجة لجرعة زائدة حادة من الديجيتاليس أو تسمم شديد، في حين قد يحدث نقص بوتاسيوم الدم لدى المرضى الذين يتناولون علاجًا مدمرًا للبول لفترة طويلة وقد يؤدي ذلك إلى تفاقم السمية (لا يسبب الديجيتاليس نقص بوتاسيوم الدم). قد تحدث مجموعة متنوعة من اضطرابات نظم القلب بما في ذلك بطء القلب الجيبي، وحصار الأذنين الأيسر، وتسارع القلب الأذيني مع الحصار، وإيقاع الوصلة المتسارع، ونبضات البطن المبكرة، وتسارع القلب البطيني ثنائي الاتجاه، واضطرابات نظم البطن الأخرى.

يجب توفير الرعاية الداعمة العامة. غالبًا ما يكون الأتروبين فعالاً في علاج بطء القلب أو حصار الأذيني البطيني. أدى استخدام أجسام مضادة للديجوكسين (انظر الفصل 13) إلى إحداث ثورة في علاج سمية الديجوكسين؛ يجب إعطاؤها عن طريق الوريد بالجرعة الموضحة في النشرة الداخلية. تتحسن الأعراض عادةً في غضون 30 إلى 60 دقيقة بعد إعطاء الأجسام المضادة. يمكن أيضًا تجربة أجسام مضادة للديجوكسين في حالات التسمم بجليكوسيدات قلبية أخرى (مثل الديجيتوكسين، الدفلي)، على الرغم من أن الجرعات الأكبر قد تكون ضرورية بسبب التفاعل المتبادل غير الكامل.

ETHANOL & SEDATIVE-HYPNOTIC DRUGS

هيدروكسي، تحدث الجرعة الزائدة من الإيثانول والأدوية المهدئة والمنومة (على سبيل المثال، البنزوديازيبينات، الباربيتورات، كاربوسوبرودول [سوما]؛ انظر الفصول 22 و23) بشكل متكرر بسبب توفرها واستخدامها على نطاق واسع، [GHB] بيوتيرات.

قد يشعر المرضى الذين يتناولون جرعة زائدة من الإيثانول أو غيره من المهدئات المنومة بالنشوة والنشاط ("السكر") أو في حالة من الذهول أو الغيبوبة ("السكر الميت"). غالبًا ما يعاني المرضى الذين يعانون من الغيبوبة من انخفاض في القدرة على التنفس. قد يؤدي انخفاض ردود الفعل الوقائية للمجرى الهوائي إلى استنشاق محتويات المعدة عن طريق الرئة، مما يؤدي إلى الالتهاب الرئوي. قد يحدث انخفاض في درجة حرارة الجسم بسبب التعرض البيئي والارتعاش المكتئب. عادةً ما تسبب مستويات الإيثانول في الدم التي تزيد عن 300 مجم / ديسيلتر غيبوبة عميقة، لكن المستخدمين المنتظمين غالبًا ما يكونون متسامحين مع تأثيرات الإيثانول وقد في غيبوبة عميقة GHB يتمكنون من المشي على الرغم من المستويات الأعلى. غالبًا ما يكون المرضى الذين يعانون من جرعة زائدة من لمدة 3-4 ساعات ثم يستيقظون تمامًا في غضون دقائق.

يجب توفير الرعاية الداعمة العامة. ومع الاهتمام الدقيق بحماية مجرى الهواء (بما في ذلك التنبيب الرغامي) ومساعدة التهوية، يتعافى معظم المرضى مع زوال تأثيرات الدواء. يستجيب انخفاض ضغط الدم عادةً للسوائل الوريدية، وتدفئة الجسم إذا كان باردًا، وإذا لزم الأمر، قابض للأوعية الدموية. قد يستيقظ المرضى الذين يعانون من جرعة زائدة من البنزوديازيبين بعد حقنهم بالفلومازينيل الوريدي

وهو مضاد للبنزوديازيبين. ومع ذلك، لا يستخدم هذا الدواء على نطاق واسع كعلاج تجريبي لجرعة زائدة من الدواء لأنه قد يتسبب في حدوث نوبات لدى المرضى الذين يتناولون البنزوديازيبين بشكل مزمن أو الذين تناولوا أيضًا دواءً مسببًا للتشنجات (مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات). لا توجد ترياقات للإيثانول أو الباربيطورات أو معظم المهدئات المنومة الأخرى؛ لذا فإن الرعاية الداعمة أمر بالغ الأهمية.

ETHYLENE GLYCOL & METHANOL

إن الإيثيلين جليكول والميثانول من الكحولات التي تعتبر سمومًا مهمة بسبب استقلالها إلى أحماض عضوية شديدة السمية (انظر الفصل 23). وهي قادرة على التسبب في تثبيط الجهاز العصبي المركزي وحالة من السكر تشبه جرعة زائدة من الإيثانول، مصحوبة بفجوة أسمولية. بالإضافة إلى ذلك، فإن منتجاتها الأيضية - حمض الفورميك (من الميثانول) أو أحماض الهيبيريك والأكساليك والجليكوليك (من الإيثيلين جليكول) - تسبب حموضة أيضية شديدة ويمكن أن تؤدي إلى الغيبوبة والعمى (في حالة حمض الفورميك) أو الفشل الكلوي (من حمض الأكساليك وحمض الجليكوليك). في البداية، يبدو المريض مخمورًا، ولكن بعد تأخير يصل إلى عدة ساعات، يصبح من الواضح وجود حموضة أيضية شديدة بسبب فجوة الأنيون، مصحوبة بفرط التنفس وتغير الحالة العقلية. قد يعاني المرضى الذين يعانون من التسمم بالميثانول من اضطرابات بصرية تتراوح من عدم وضوح الرؤية إلى العمى.

يمكن منع استقلاب الإيثيلين جليكول والميثانول إلى منتجاتهما السامة عن طريق تثبيط إنزيم كحول ديهيدروجينيز باستخدام عقار منافس، مثل فومبوزول (4ميثيل بيرازول). كما يعد الإيثانول ترياقًا فعالًا، ولكن قد يكون من الصعب تحقيق مستوى آمن وفعال منه في الدم. يمكن لغسيل الكلى إزالة الكحول الأصلي والنواتج الأيضية السامة، وهو مناسب بشكل عام للمرضى الذين يعانون من الحماض أو علامات خلل في الأعضاء الطرفية (غيبوبة أو فشل كلوي [الإيثيلين جليكول] أو تغيرات بصرية [الميثانول]).

IRON & OTHER METALS

يستخدم الحديد على نطاق واسع في مستحضرات الفيتامينات المتاحة دون وصفة طبية. وقد يؤدي تناول 10 إلى 12 قرصًا من الفيتامينات المتعددة قبل الولادة التي تحتوي على الحديد إلى إصابة الطفل الصغير بأمراض خطيرة. كما أن التسمم بالمعادن الأخرى (الرصاص والزنك والزرنيخ) أمر مهم أيضًا، وخاصة في الصناعة. راجع الفصول 33 و56 و57 للحصول على مناقشات مفصلة حول التسمم بالحديد والمعادن الأخرى.

MARIJUANA

هو المكون الرئيسي في الماريجوانا المسؤول عن معظم تأثيراتها المؤثرة على الحالة المزاجية (انظر الفصل THC) تتراهدروكانابينول شائعًا بشكل متزايد بسبب تقنياتها للاستخدام الطبي والترفيهي. تنتج صناعة القنب مجموعة متنوعة THC أصبح التعرض لمادة (63). المضافة، والتي قد تؤدي إلى التعرض العرضي والتعرض في مرحلة THC من الأطعمة والمشروبات والحلوى التي تحتوي على مادة

،الطفولة. قد تسبب القنب الصناعي الذي يتم تسويقه على أنه "بخور عشبي" أو "توابل" تأثيرات منشطة ملحوظة، والدهان المؤثرة على الحالة المزاجية. لمناقشة THC والنوبات. يبدو أن الكانابيديول، وهو مكون مهم آخر من القنب، خالٍ من معظم تأثيرات مفصلة حول استخدام الماريجوانا، والجرعات الزائدة، والعلاج، انظر الفصول 24 و32 و63

OPIOIDS

إن المواد الأفيونية (الأفيون، والمورفين، والهروين، والميبريدين، والميثادون، إلخ) من العقاقير التي يتم إساءة استخدامها بشكل شائع (انظر الفصلين 31 و32)، كما أن الجرعات الزائدة هي نتيجة شائعة لاستخدام المستحضرات غير القياسية التي تباع في الشوارع. وفي السنوات الأخيرة، كانت هناك زيادة في حالات التعرض للفنتانيل بسبب غش الهيروين والميثامفيتامين، فضلاً عن ظهور حبوب مزيفة تباع في الخفاء باسم "نوركو" و"زاناكس" للمستهلكين غير المدركين. انظر الفصل 31 لمناقشة مفصلة لجرعات المواد الأفيونية الزائدة وعلاجها.

RATTLESNAKE ENVENOMATION

% في الولايات المتحدة الأمريكية، تعد الأفاعي الجرسية أكثر الزواحف السامة شيوعًا. نادرًا ما تكون اللدغات مميتة، ولا تنطوي 20 منها على تسمم. ومع ذلك، فإن حوالي 60% من اللدغات تسبب أمراضًا خطيرة بسبب الإنزيمات الهضمية المدمرة الموجودة في السم. تشمل أدلة تسمم الأفاعي الجرسية الألم الشديد والتورم والكدمات وتكوين بثور نزفية وعلامات أنياب واضحة. تشمل التأثيرات الجهازية الغثيان والقيء وتشنجات العضلات والوخز والطعم المعدني في الفم والصدمة واعتلال تخثر الدم الجهازية مع إطالة وقت التخثر وانخفاض عدد الصفائح الدموية.

أظهرت الدراسات أن العلاجات الميدانية الطارئة مثل الشق والشفط والضمادات وأكياس الثلج أكثر ضررًا من نفعها من ناحية أخرى، يساعد تجنب الحركة غير الضرورية على الحد من انتشار السم. ويعتمد العلاج النهائي على إعطاء مضاد للسم عن طريق الوريد (يُعرف أيضًا باسم مضاد السم)، ويجب البدء في ذلك في أقرب وقت ممكن. هناك نوعان من مضادات السموم المعتمدة ومضاد سموم Crotalidae polyvalent immuno Fab (Crofab) من قبل إدارة الغذاء والدواء في الولايات المتحدة؛ مضاد سموم Crotalidae equine immunity F(ab')₂ (Anavip).

ثيوفيلين

على الرغم من استبداله إلى حد كبير بمضادات بيتا المستنشقة، لا يزال الثيوفيلين يستخدم لعلاج تشنج القصبات الهوائية من قبل بعض المرضى الذين يعانون من الربو والتهاب الشعب الهوائية (انظر الفصل 20). يمكن أن تسبب جرعة من 20 إلى 30 قرصًا تسممًا خطيرًا أو مميتًا لدى البالغين. يمكن أن يحدث التسمم المزمن أو شبه الحاد بالثيوفيلين أيضًا نتيجة للإفراط العرضي في تناول الدواء أو استخدام دواء يتداخل مع عملية التمثيل الغذائي للثيوفيلين (على سبيل المثال، سيميديين، سيبروفلوكساسين، إريثروميسين؛ انظر الفصل 4). ينتج الكافيين تأثيرات سامة مماثلة وهو متاح في العديد من مكملات "الطاقة".

،بالإضافة إلى تسرع القلب الجيبي والرعشة، فإن القيء شائع بعد تناول جرعة زائدة. قد يحدث انخفاض ضغط الدم، وتسرع القلب ونقص بوتاسيوم الدم، وارتفاع سكر الدم، ربما بسبب تنشيط مستقبلات بيتا 2 الأدرينالية. لم يتم فهم سبب هذا التنشيط بشكل كامل، ولكن يمكن تخفيف التأثيرات باستخدام حاصرات بيتا

(انظر أدناه). تشمل اضطرابات نظم القلب تسرع القلب الأذيني، وانقباضات البطين المبكرة، وتسرع القلب البطيني. في حالات التسمم الشديد (على سبيل المثال، الجرعة الزائدة الحادة مع مستوى مصل <100 مجم/لتر)، تحدث النوبات غالبًا وتكون مقاومة عادةً لمضادات الاختلاج الشائعة. قد يتأخر ظهور السمية لعدة ساعات بعد تناول تركيبات أقراص الإطلاق المستمر

يجب توفير الرعاية الداعمة العامة. ويجب إجراء تطهير الأمعاء بشكل مكثف باستخدام جرعات متكررة من الفحم المنشط وغسل الأمعاء بالكامل. يعد عقار بروبранولول أو غيره من حاصرات بيتا (مثل الإسمولول) تريبًا مفيدًا لانخفاض ضغط الدم وتسارع القلب الناتج عن بيتا. يوصى بإجراء غسيل الكلى لتركيزات مصل <100 مجم/لتر وللنوبات المستعصية لدى المرضى الذين يعانون من مستويات أقل.

إجابة دراسة الحالة

يمكن أن تتسبب الجرعة الزائدة من بوبروبيون في حدوث نوبات صرع متكررة أو طويلة الأمد. يتم علاج النوبات الصرعية الناجمة عن المخدرات باستخدام البنزوديازيبين الوريدي مثل لورازيبام أو ديازيبام. إذا لم يكن هذا فعالاً، يمكن استخدام الفينوباربيتال أو ميثب آخر أقوى للجهاز العصبي المركزي. لمنع امتصاص الأدوية والسُموم المتناولة بشكل جهازي، غالبًا ما يتم إعطاء محلول من الفحم المنشط عن طريق الفم أو عن طريق أنبوب أنفي معدي

REFERENCES

دارت آر دي (المحرر): علم السموم الطبية، الطبعة الثالثة، لبينيكوت وويليامز وويلكينز، 2004.

LS, Howland MA, Lewin NA, et al (editors): [Goldman's Toxic Emergencies](#), 11th ed. McGraw-Hill, 2019.

KR, Smollin CG, Anderson IB, et al (editors): [Rising & Drug Abuse](#), 8th ed. McGraw-Hill, 2021.

INDEX. (Revised Quarterly.) Thomson/Micromedex.

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 59: الجوانب الخاصة لعلم الأدوية في فترة ما حول الولادة والأطفال

INTRODUCTION

تعتمد تأثيرات الأدوية على الجنين والطفل حديث الولادة على المبادئ العامة الموضحة في الفصول من 1 إلى 4 من هذا الكتاب. ومع ذلك، فإن السياقات الفسيولوجية التي تعمل فيها هذه المبادئ الدوائية تختلف في النساء الحوامل عنها في الأطفال الذين ينضجون بسرعة. في الوقت الحاضر، بدأنا نفهم العوامل الحركية الدوائية الفريدة التي تعمل في هؤلاء المرضى، في حين أن المعلومات المتعلقة بالاختلافات الديناميكية الدوائية (على سبيل المثال، خصائص المستقبلات والاستجابات) لا تزال غير مكتملة إلى حد كبير.

DRUG THERAPY IN PREGNANCY

Pharmacokinetics

يمكن لمعظم الأدوية التي تتناولها النساء الحوامل أن تعبر المشيمة وتعرض الجنين النامي والجنين لتأثيراتها الدوائية والمسخية. ومع ذلك، فإن معظم الأدوية، على الرغم من دخولها إلى حجرة الجنين، لا تعرض الجنين للخطر عند استخدامها بالجرعات الموصى بها يسرد الجدول 1-59 الأدوية المسخية في البشر. تشمل العوامل الحرجة التي تؤثر على نقل الأدوية المشيمية وتأثيرات الأدوية على الجنين ما يلي: (1) الخصائص الفيزيائية والكيميائية للدواء؛ (2) معدل عبور الدواء للمشيمة وكمية الدواء التي تصل إلى الجنين؛ (3) مدة التعرض للدواء؛ خصائص التوزيع في أنسجة الجنين المختلفة؛ (5) مرحلة نمو المشيمة والجنين في وقت التعرض للدواء؛ و(6) تأثيرات الأدوية (4) المستخدمة مجتمعة.

الجدول 1-59

الأدوية التي لها آثار ضارة كبيرة على الجنين أو أي آثار جانبية أخرى

بمجرد الموافقة على تسويق منتج ما، يجوز للطبيب وصفه لاستخدامات أو أنظمة علاجية أو مجموعات من المرضى غير* المشمولين في الملصق المعتمد. وقد تكون مثل هذه الاستخدامات "غير المعتمدة" أو، على وجه التحديد، "غير الملصقة" مناسبة FDA. "وعقلانية في ظروف معينة، وقد تعكس في الواقع مناهج العلاج الدوائي التي تم الإبلاغ عنها على نطاق واسع في الأدبيات الطبية Drug Bull 1982:4؛

فريد مو وآخرون: تأثير السليمارين (حليب الشوك) على أمراض الكبد في المرضى المصابين بالتهاب الكبد الوبائي سي المزمن الذين لم ينجح علاجهم بالإنترفيرون

	Drug	Trimester	Effect	
	ACE inhibitors	All, especially second and third	Renal damage, hypocalvaria	
	Aminopterin	First	Multiple major anomalies	
	Amphetamines	All	Suspected abnormal developmental patterns, decreased school performance	
	Androgens	Second and third	Masculinization of female fetus	
	Antidepressants, tricyclic	Third	Neonatal withdrawal symptoms have been reported in a few cases with clomipramine , desipramine , and imipramine .	
	Barbiturates	All	Chronic use can lead to neonatal dependence	
	Busulfan	All	Various major malformations	
	Carbamazepine	First	Neural tube defects	

Chlorpropamide	All	Prolonged symptomatic neonatal hypoglycemia
Clomipramine	Third	Neonatal lethargy, hypotonia, cyanosis, hypothermia
Cocaine	All	Increased risk of spontaneous abortion, abruptio placentae, and premature labor; neonatal cerebral infarction, increased risk for attention deficit hyperactivity disorder
Cyclophosphamide	First	Various major malformations
Cytarabine	First, second	Various major malformations
Diazepam	All	Chronic use may lead to neonatal dependence
Dydrogesterone First		Hypospadias, cardiovascular malformations, spina bifida
Diethylstilbestrol	All	Vaginal adenosis, clear cell vaginal adenocarcinoma
Ethanol	All	Risk of fetal alcohol spectrum disorder
Etretinate	All	High risk of major congenital malformations
Heroin	All	Chronic use leads to neonatal abstinence syndrome.
Iodide	All	Congenital goiter, hypothyroidism
Isotretinoin	All	High risk of CNS, face, ear, and other malformations
Lithium	First, third	Ebstein anomaly and other cardiac malformations, neonatal toxicity after third trimester exposure
Methadone	All	Chronic use may lead to neonatal abstinence syndrome.
Methotrexate	First	Multiple major malformations
Misoprostol	First	Möbius sequence
Mycophenolate mofetil	First	Major malformations of the face, limbs, and other organs
Organic solvents	First	Neurodevelopmental effects, color blindness
Penicillamine	First	Cutis laxa, other congenital malformations
Phencyclidine	All	Abnormal neurologic examination, poor suck reflex and feeding
Phenytoin	All	Fetal hydantoin syndrome
Propylthiouracil	All	Congenital goiter
Serotonin reuptake inhibitors	Third	Neonatal abstinence syndrome, persistent pulmonary hypertension of the newborn
Smoking (constituents of tobacco smoke)	All	Intrauterine growth restriction; prematurity; sudden infant death syndrome; perinatal complications, oral cleft

A. ذوبان الدهون

وكما هو الحال أيضاً مع الأغشية البيولوجية الأخرى، فإن مرور الدواء عبر المشيمة يعتمد على قابلية ذوبان الدهون ودرجة تأين الدواء، وتميل الأدوية المحبة للدهون إلى الانتشار بسهولة عبر المشيمة ودخول الدورة الدموية للجنين. على سبيل المثال، يعبر عقار ثيوبنتال وهو عقار يستخدم عادة في العمليات القيصرية، المشيمة على الفور تقريباً ويمكن أن يسبب التخدير أو انقطاع النفس عند الرضيع، حديث الولادة. وتعتبر الأدوية شديدة التأين مثل السكسينيل كولين والتوبوكورارين، والتي تستخدم أيضاً في العمليات القيصرية المشيمة ببطء وتحقق تركيزات منخفضة للغاية في الجنين. إن عدم نفاذية المشيمة للمركبات القطبية نسبي وليس مطلقاً. فإذا تم تحقيق تدرجات تركيز عالية بما فيه الكفاية بين الأم والجنين، فإن المركبات القطبية تعبر المشيمة أيضاً بكميات قابلة للقياس. ويعبر الساليسيلات، الذي يتأين بالكامل تقريباً عند درجة الحموضة الفسيولوجية، المشيمة بسهولة. يحدث هذا لأن كمية صغيرة من الساليسيلات التي لا تتأين تكون قابلة للذوبان في الدهون بدرجة كبيرة.

B. الحجم الجزيئي والرقم الهيدروجيني

كما زادت إدارة الغذاء والدواء من متطلبات وضع العلامات على الأدوية التي تحمل مخاطر خاصة. ويُطلب من موزعي الأدوية توزيع دليل الأدوية "على المرضى عند صرف هذه الأدوية. ويتم إعداد هذه الأدلة من قبل مصنعي الأدوية. بالإضافة إلى ذلك، غالباً ما يقدم" الصيدالة مواد تعليمية للمرضى تصف الدواء واستخدامه والآثار الجانبية ومتطلبات التخزين وطرق الإعطاء وما يجب فعله عند تفويت جرعة ما والحاجة المحتملة للعلاج المستمر.

Tamoxifen	All	Increased risk of spontaneous abortion or fetal damage
Tetracycline	All	Discoloration and defects of teeth and altered bone growth
Thalidomide	First	Phocomelia (shortened or absent long bones of the limbs) and many internal malformations
Trimethadione	All	Multiple major anomalies
Topiramate	First	Oral cleft
Valproic acid	All	Neural tube defects, cardiac and limb malformations; developmental delay; possibly autism
Warfarin	First	Hypoplastic nasal bridge, chondrodysplasia punctata
	Second	CNS malformations
	Third	Risk of bleeding. Discontinue use 1 month before delivery.

إن الوزن الجزيئي للدواء يؤثر أيضاً على معدل النقل وكمية الدواء المنتقل عبر المشيمة. فالأدوية التي يتراوح وزنها الجزيئي بين 250 و500 تستطيع عبور المشيمة بسهولة، وذلك اعتماداً على قابليتها للدوبان في الدهون ودرجة تأينها؛ أما الأدوية التي يتراوح وزنها الجزيئي بين 500 و1000 فإنها تعبر المشيمة بصعوبة أكبر؛ أما الأدوية التي يزيد وزنها الجزيئي عن 1000 فإنها تعبر المشيمة بصعوبة بالغة. ومن التطبيقات السريرية المهمة لهذه الخاصية اختيار الهيبارين كمضاد للتخثر عند النساء الحوامل. ولأن الهيبارين عبارة عن جزيء كبير جداً (ومستقطب)، فإنه غير قادر على عبور المشيمة، وهذا ينطبق أيضاً على الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض ولكن القطبية. وعلى النقيض من الوارفارين، الذي يسبب تشوهات خلقية ويجب تجنبه خلال الأشهر الثلاثة الأولى وحتى بعدها (مع استمرار نمو المخ)، فإن الهيبارين يمكن إعطاؤه بأمان للنساء الحوامل اللاتي يحتجن إلى مضادات التخثر. ومع ذلك فإن المشيمة تحتوي على ناقلات للأدوية، والتي يمكنها حمل جزيئات أكبر إلى الجنين. على سبيل المثال، تعبر مجموعة متنوعة من الأجسام المضادة الأمومية المشيمة وقد تسبب اعتلال الجنين، كما هو الحال في عدم توافق العامل الريزيبي. بدءاً من الثلث الثاني من الحمل تطور المشيمة ناقلات تسمح للجلوبولينات المناعية بالعبور من الأم إلى الجنين على الرغم من حجمها الجزيئي الكبير. وهذا له آثار سريرية مهمة، لأنه ثبت أن عدداً متزايداً من الأدوية البيولوجية (على سبيل المثال، علاج عامل نخر الورم المضاد) تعبر المشيمة بالإضافة إلى اكتشاف المواد البيولوجية في دم الحبل السري، تم الإبلاغ عن مخاطر اضطرابات المناعة الذاتية مثل نقص العدلات بين الأجنة (BCG) الحاد عند حديثي الولادة وفقر الدم وقلة الصفيحات وحالات انتشار العصبية كالميت جيران

أعلى من 74 سوف تكون أكثر pKa نظرًا لأن الدم الأمومي له درجة حموضة 74، بينما الدم الجنيني هو 73، فإن الأدوية الأساسية ذات تأينًا في الحيز الجنيني، مما يؤدي إلى احتباس الأيونات، وبالتالي إلى مستويات جنينية أعلى (انظر الفصل 1، تأين الأحماض الضعيفة). (والقواعد الضعيفة)

c. ناقلات المشيمة

.خلال العقد الماضي، تم التعرف على العديد من ناقلات الأدوية في المشيمة، مع تزايد الاعتراف بتأثيراتها على نقل الأدوية إلى الجنين بضخ مجموعة متنوعة من الأدوية، بما في ذلك أدوية MDR1 المشفر بواسطة جين Pglycoprotein على سبيل المثال، يقوم ناقل السرطان (على سبيل المثال، فينبلاستين، دوكسوروبيسين) وغيرها من العوامل إلى الدورة الدموية الأمومية. وعلى نحو مماثل، فإن لا تحقق سوى تركيزات منخفضة للجنين - وهو التأثير الذي قد يزيد، Pglycoprotein مثبطات البروتياز الفيروسي، والتي تعد ركائز ل من خطر الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية العمودي من الأم إلى الجنين. يحتوي عقار جليبيريد الخافض للسكر على مستويات وكذلك BCRP بلازما أقل في الجنين مقارنة بالأم. وقد وثقت أعمال حديثة أن هذا العامل يتدفق من الدورة الدموية للجنين بواسطة ناقل الموجود في غشاء حافة الفرشاة المشيمية. بالإضافة إلى ذلك، يساهم ارتباط جليبيريد بالبروتين الأمومي (<988٪) MRP3 بواسطة ناقل أيضًا في انخفاض مستوياته الجنينية مقارنة بتركيزات الأم

D. ربط البروتين

،إن الدرجة التي يرتبط بها الدواء ببروتينات البلازما (في الغالب بالألبومين) قد تؤثر أيضًا على معدل النقل والكمية المنقولة. ومع ذلك إذا كان المركب قابلاً للذوبان في الدهون بدرجة كبيرة (على سبيل المثال، بعض غازات التخدير)، فلن يتأثر كثيرًا بالارتباط بالبروتين. إن نقل هذه الأدوية القابلة للذوبان في الدهون بشكل أكبر ومعدلات توازنها الإجمالية تعتمد بشكل أكبر على (وتتناسب مع) تدفق الدم المشيمي. وذلك لأن الأدوية القابلة للذوبان في الدهون بدرجة كبيرة تنتشر عبر الأغشية المشيمية بسرعة كبيرة بحيث لا تعتمد معدلات توازنها الإجمالية على تساوي تركيزات الدواء الحر على كلا الجانبين. إذا كان الدواء ضعيف الذوبان في الدهون ومتأينًا، فإن نقله يكون بطيئًا ومن المحتمل أن يعوقه ارتباطه ببروتينات بلازما الأم. يعد الارتباط التفاضلي بالبروتين مهمًا أيضًا لأن بعض الأدوية تظهر ارتباطًا أكبر بالبروتين في بلازما الأم مقارنة ببلازما الجنين بسبب انخفاض تقارب بروتينات الجنين. وقد ثبت ذلك بالنسبة للسلفوناميدات والباربيتورات والفينيتوين وعوامل التخدير الموضعي

E. استقلاب الأدوية في المشيمة والجنين

هناك آليتان تساعدان في حماية الجنين من الأدوية في الدورة الدموية للأم: (1) تلعب المشيمة نفسها دورًا كحاجز شبه نافذ وكموقع، لاستقلاب بعض الأدوية التي تمر من خلالها. وقد ثبت حدوث عدة أنواع مختلفة من تفاعلات الأكسدة العطرية (على سبيل المثال الهيدروكسيل، وإزالة الألكلة، وإزالة الميثيل) في أنسجة المشيمة. ويتأكسد البنثوباربيتال بهذه الطريقة. وعلى العكس من ذلك، من الممكن أن تؤدي القدرة الأيضية للمشيمة إلى تكوين مستقلبات سامة، وبالتالي قد تزيد المشيمة من السمية (على سبيل المثال الإيثانول، والبنزيرين). (2) نظرًا لقدرة المشيمة على تحويل بريدنيزولون إلى بريدنيزون غير نشط، يمكن استخدام بريدنيزولون في المريضات الحوامل اللاتي يتطلبن علاجًا بالكورتيكوستيرويد دون خطر تعرض الجنين لكورتيكوستيرويد نشط. تدخل الأدوية التي عبرت المشيمة الدورة الدموية للجنين عبر الوريد السري. يدخل حوالي 40-60% من تدفق الدم الوريدي السري إلى كبد الجنين؛ ويتجاوز الباقي الكبد ويدخل الدورة الدموية العامة للجنين. وقد يتم استقلاب الدواء الذي يدخل الكبد جزئيًا هناك قبل دخوله الدورة الدموية للجنين. بالإضافة إلى ذلك، قد يتم تحويل نسبة كبيرة من الدواء الموجود في الشريان السري (الذي يعود إلى المشيمة) عبر المشيمة إلى الوريد السري وإلى الكبد مرة أخرى. وتجدر الإشارة إلى أن نواتج أيض بعض الأدوية قد تكون أكثر نشاطًا من المركب الأصلي وقد تؤثر سلبيًا على الجنين

Pharmacodynamics

A. تأثيرات الأدوية على الأم

تتغير أحياناً تأثيرات الأدوية على الأنسجة التناسلية (الثدي والرحم وما إلى ذلك) لدى المرأة الحامل بسبب البيئة الغددية المناسبة لمرحلة الحمل. لا تتغير تأثيرات الأدوية على الأنسجة الأمومية الأخرى (القلب والرئتين والكلى والجهاز العصبي المركزي وما إلى ذلك) بشكل كبير بسبب الحمل، على الرغم من أن السياق الفسيولوجي (الناتج القلبي وتدفق الدم الكلوي وما إلى ذلك) قد يتغير، مما يتطلب استخدام أدوية لا تحتاجها نفس المرأة عندما لا تكون حاملاً. على سبيل المثال، قد تكون هناك حاجة إلى جليكوسيدات القلب ومدرات البول لعلاج قصور القلب الناجم عن زيادة عبء العمل القلبي أثناء الحمل، أو قد تكون هناك حاجة إلى الأنسولين للسيطرة على نسبة السكر في الدم في مرض السكري الحاملي.

B. تأثيرات الأدوية العلاجية على الجنين

إن العلاج بالأجنة هو مجال ناشئ في علم الأدوية الخاص بالولادة. ويتضمن هذا إعطاء الدواء، في الغالب للمرأة الحامل، مع التركيز على الجنين كهدف للدواء. وفي الوقت الحاضر، تُستخدم الكورتيكوستيرويدات لتحفيز نضوج رئة الجنين عندما يُتوقع حدوث ولادة مبكرة ويمكن أن يؤدي إعطاء الفينوباربيتال للنساء الحوامل في وقت قريب من موعد الولادة إلى تحفيز الإنزيمات الكبدية للجنين المسؤولة عن تحويل البيليرويين إلى جلوكورونيد، كما أن معدل الإصابة باليرقان أقل لدى الأطفال حديثي الولادة عندما تُعطى الأمهات الفينوباربيتال مقارنة بعدم استخدام الفينوباربيتال. وقبل أن يصبح العلاج بالضوء هو الأسلوب المفضل لعلاج فرط بيليرويين الدم غير المباشر لدى الأطفال حديثي الولادة، كان الفينوباربيتال يستخدم لهذا الغرض. وكان إعطاء الفينوباربيتال للأم يُقترح تاريخياً كوسيلة لتقليل خطر النزيف داخل الجمجمة لدى الأطفال الخدج؛ ومع ذلك، فشلت الدراسات العشوائية الكبيرة الحديثة في تأكيد هذا التأثير وأظهرت بدلاً من ذلك الحاجة المتزايدة إلى التهوية الميكانيكية. تُعد الأدوية المضادة لاضطراب النظم التي تُعطى للأمهات من الأمور، التي يجب أخذها في الاعتبار عند علاج اضطرابات نظم القلب لدى الجنين. ورغم أن فعاليتها لم تُثبت بعد من خلال دراسات مُحكمة فقد ثبت أن الديجوكسين، والفليكايينيد، والبروكيناميد، والفيراباميل، وغيرها من الأدوية المضادة لاضطراب النظم فعالة في سلسلة من الحالات. وبالمثل، ثبت أن

إن استخدام الأم لزيدوفودين وغيره من أدوية فيروس نقص المناعة البشرية يقلل بشكل كبير من انتقال فيروس نقص المناعة البشرية من الأم إلى الجنين، كما أن استخدام مجموعات من ثلاثة عوامل مضادة للفيروسات القهقرية يمكن أن يقضي على عدوى الجنين بالكامل تقريبًا (انظر الفصل 49). لا يتم إثبات هذا التأثير إلا إذا تم علاج الرضيع أيضًا بعوامل مضادة للفيروسات القهقرية بعد الولادة؛ وبالتالي، فإن تأثير علاج الأم يرتبط على الأرجح بقمع الحمل الفيروسي لفيروس نقص المناعة البشرية لديها أكثر من أي تأثير علاجي محدد على الجنين.

C. التأثيرات المتوقعة للأدوية السامة على الجنين

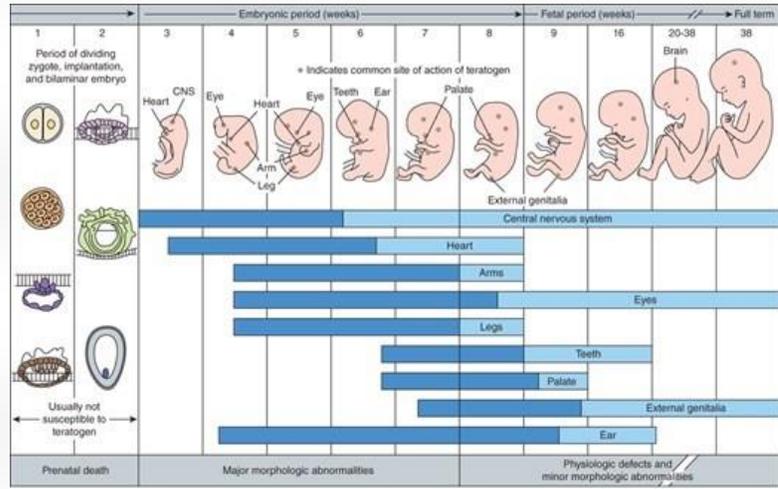
إن الاستخدام المزمن للمواد الأفيونية من قبل الأم يؤدي غالبًا إلى الاعتماد عليها لدى الجنين والمولود الجديد. وقد يتجلى هذا الاعتماد بعد الولادة في صورة متلازمة الانسحاب لدى حديثي الولادة، والتي تُعرف الآن بمتلازمة الامتناع لدى حديثي الولادة. وهناك سمية دوائية أقل فهمًا للجنين ناجمة عن استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في أواخر الحمل. وفي أواخر الحمل، يمكن أن تؤدي هذه الأدوية إلى تلف كلوي كبير لا رجعة فيه لدى الجنين، وبالتالي فهي ممنوعة في الثلثين الثاني والثالث من الحمل. وقد تتأخر أيضًا الآثار الضارة، كما هو الحال في حالة الأجنة الإناث المعرضات للديثيلستيبيسترول، اللاتي قد يكن أكثر عرضة للإصابة بسرطان غدي في المهبل بعد البلوغ.

D. تأثيرات الأدوية المسببة للتشوهات

إن التعرض لمرة واحدة داخل الرحم لدواء ما قد يؤثر على هيكل الجنين التي تمر بتطور سريع في وقت التعرض. والثاليدوميد هو المثال الكلاسيكي للدواء الذي قد يؤثر بشدة على نمو الأطراف بعد التعرض لفترة وجيزة فقط. ومع ذلك، يجب أن يكون هذا التعرض في وقت حرج في نمو الأطراف. يحدث خلل الأطراف الناجم عن الثاليدوميد خلال الأسابيع الرابعة إلى السابعة من الحمل لأن الذراعين والساقين تنمو خلال هذا الوقت (الشكل 1-59)

الشكل 1-59

Moore KL: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology، بنسلفانيا، فيلادلفيا، الطبعة الرابعة. Saunders، 1988)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

1. الآليات المسببة للتشوهات الخلقية

إن الآليات التي تنتج بها الأدوية المختلفة تأثيرات مشوهة غير مفهومة بشكل جيد وربما تكون متعددة العوامل. على سبيل المثال، قد يكون للأدوية تأثير مباشر على أنسجة الأم مع تأثيرات ثانوية أو غير مباشرة على أنسجة الجنين. قد تتداخل الأدوية مع مرور الأكسجين أو العناصر الغذائية عبر المشيمة وبالتالي يكون لها تأثير على أسرع أنسجة الجنين استقلابًا. كما قد يكون للأدوية تأثيرات مباشرة مهمة على عمليات التمايز في الأنسجة النامية. على سبيل المثال، ثبت أن فيتامين أ (الريتينول) له تأثيرات مهمة في توجيه التمايز في الأنسجة الطبيعية. العديد من نظائر فيتامين أ (أيزوتريتينوين، إتريتينات) هي عوامل مشوهة قوية للإنسان، حيث تغير العمليات الطبيعية للتمايز. أخيرًا، يبدو أن نقص مادة مهمة يلعب دورًا في بعض أنواع التشوهات. على سبيل المثال، تقلل مكملات حمض الفوليك قبل وأثناء الحمل المبكر من حدوث عيوب الأنبوب العصبي بنسبة تصل إلى 75٪ (انظر الفصل 33، المربع، مكملات حمض الفوليك).

إن التعرض المستمر لمادة مسببة للتشوهات قد يؤدي إلى تأثيرات تراكمية أو قد يؤثر على العديد من الأعضاء التي تمر بمراحل مختلفة من النمو. إن الاستهلاك المزمن لجرعات عالية من الإيثانول أثناء الحمل، وخاصة خلال الثلث الأول والثاني من الحمل، قد يؤدي إلى اضطراب طيف الكحول الجنيني (انظر الفصل 23). في هذه المتلازمة، يتأثر الجهاز العصبي المركزي والنمو وتطور الوجه سلبيًا.

2. تعريف المسبب للتشوهات

لكي يتم اعتبار المادة أو العملية المرشحة مسببة للتشوهات، يجب أن (1) تؤدي إلى مجموعة مميزة من التشوهات، مما يشير إلى الانتقائية لأعضاء مستهدفة معينة؛ (2) تمارس تأثيراتها في مرحلة معينة من نمو الجنين، على سبيل المثال، خلال الفترة الزمنية المحدودة لتكوين الأعضاء المستهدفة (انظر الشكل 1-59)؛ و(3) تظهر حدودًا يعتمد على الجرعة. قد يسبب الدواء أو العملية المرضية تأثيرات مسببة للتشوهات من خلال التأثير سلبيًا على العمليات المشيمية. على سبيل المثال، ثبت أن ارتفاع ضغط الدم غير

المعالج أثناء الحمل يزيد من معدلات التشوهات الكبرى. تم سرد بعض الأدوية التي لها تأثيرات مسببة للتشوهات أو تأثيرات ضارة أخرى معروفة أثناء الحمل في الجدول 1-59. لا تقتصر التأثيرات المسببة للتشوهات على التشوهات الكبرى، ولكنها تشمل أيضًا تقييد النمو داخل الرحم (مثل التدخين)، والإجهاض (مثل الكحول)، والولادة المبكرة (مثل دخان السجائر)، والتأخر المعرفي العصبي (مثل الكحول)، وحمض الفالبرويك.

بالإضافة إلى الأدوية المسببة للتشوهات، يمكن أن تحدث التشوهات الخلقية عن طريق مجموعة كبيرة من مسببات الأمراض، المعدية، بما في ذلك الفيروسات مثل الحصبة الألمانية، فيروس تضخم الخلايا، والهربس، ومؤخرًا فيروس زيكا. وعلى نحو مماثل، يمكن للعديد من المواد الكيميائية، مثل المعادن الثقيلة (مثل الزئبق والرصاص) والعوامل البيئية (مثل الإشعاع وارتفاع الحرارة) أن تلحق الضرر بالجنين. ومن المهم مراعاة هذه العوامل غير الدوائية في التشخيص التفريقي للآثار الضارة الناجمة عن الأدوية على الجنين.

طبقت إدارة الغذاء والدواء متطلبات جديدة لوضع العلامات على الحمل والرضاعة الطبيعية لجميع طلبات الأدوية الجديدة في الجدول (A، B، C، D، X) الولايات المتحدة اعتبارًا من 30 يونيو 2015. يزيل التنسيق الجديد تصنيف المخاطر القائم على الحروف ويوفر معلومات أكثر اكتمالاً فيما يتعلق بتقييم المخاطر مقابل الفوائد المترتبة على استخدام الأدوية أثناء الحمل والرضاعة (2-59 الطبيعية وفي الذكور والإناث في سن الإنجاب. تم تطبيق تغييرات وضع العلامات على الأدوية المقدمة في أو بعد 30 يونيو 2001 تدريجيًا. كان مطلوبًا من الأدوية المعتمدة قبل 30 يونيو 2001 إزالة فئة الحروف قبل 30 يونيو 2018 ولكنها لم تخضع لمتطلبات وضع العلامات السردية الجديدة. لم يتأثر وضع العلامات على الأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية

الجدول 2-59

فئات المخاطر المسببة للتشوهات الخلقية وفقًا لإدارة الغذاء والدواء

Category	Description
A	Controlled studies in women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester (and there is no evidence of a risk in late trimesters), and the possibility of fetal harm appears remote.
B	Either animal-reproduction studies have not demonstrated a fetal risk, but there are no controlled studies in pregnant women, or animalreproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the first trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters).
C	Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women or studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.
D	There is positive evidence of human fetal risk, but the benefits from use in pregnant women may be acceptable despite the risk (eg, if the drug is needed in a life-threatening situation or for a serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective).
X	Studies in animals or human beings have demonstrated fetal abnormalities or there is evidence of fetal risk based on human experience or both, and the risk of the use of the drug in pregnant women clearly outweighs any possible benefit. The drug is contraindicated in women who are or may become pregnant.

يتضمن الشكل الجديد للمعلومات لأول مرة بيانات من سجلات التعرض المحددة أثناء الحمل، والتي تجمع وتحافظ على البيانات المتعلقة بالأدوية المعتمدة الموصوفة للنساء الحوامل. يتكون هذا الشكل من ملخص المخاطر والاعتبارات السريرية والبيانات. هذه هي السرديات التي تفصل ما تم وصفه بشأن سلامة الجنين والأم، وسيتم تحديثها مع ظهور معلومات جديدة. هذا الشكل أكثر انسجامًا مع النموذج المستخدم للآثار الضارة الأخرى للأدوية، وبالتالي يحل محل النظام القديم، حيث تم تصنيف ما يقرب من ثلاثة أرباع جميع الأدوية على أنها من الفئة "ج"، مما تسبب في التكرار وعدم الوضوح. ستسمح السرديات التفصيلية للأطباء باتخاذ قرارات أكثر تحديدًا بشأن وصف الأدوية أثناء الحمل، مع مراعاة حدود مخاطر محددة ومعناها السريري

3. تقديم المشورة للنساء حول مخاطر التشوهات الخلقية.

منذ أن ظهر بشكل درامي تأثير الثاليدوميد الشديد على تشوهات الأجنة، افترض العديد من مقدمي الرعاية الصحية أن كل عقار قد يكون مسبباً محتملاً للتشوهات الخلقية لدى البشر. ولكن بدلاً من ذلك، تم تحديد أقل من ثلاثين عقاراً من هذا القبيل، مع مئات العوامل التي ثبت أنها آمنة على الأجنة. ونظراً لارتفاع مستويات القلق بين النساء الحوامل، ولأن ما يقرب من نصف حالات الحمل في

الولايات المتحدة غير مخطط لها، فإن آلاف النساء سنوياً يحتجن إلى المشورة بشأن تعرض الأجنة للعقاقير والمواد الكيميائية والإشعاع. وقد تم توثيق قدرة المشورة المناسبة على منع عمليات الإجهاض غير الضرورية. ويتعين على الأطباء الذين يرغبون في تقديم مثل هذه المشورة للنساء الحوامل التأكد من أن المعلومات التي يقدمونها محدثة ومستندة إلى الأدلة وأن المرأة تدرك أن خطر التشوهات الخلقية الأساسي أثناء الحمل (أي خطر حدوث تشوهات خلقية لدى حديثي الولادة في غياب أي تعرض معروف للتشوهات الخلقية) يبلغ نحو 3%. ومن الأهمية بمكان أيضاً معالجة المخاطر التي قد تتعرض لها الأم والجنين نتيجة للحالة غير المعالجة إذا تم تجنب تناول أي دواء. أظهرت دراسات حديثة حدوث اعتلالات مرضية خطيرة لدى النساء اللاتي توقفن عن العلاج بمثبطات السيروتونين الانتقائية لعلاج الاكتئاب أثناء الحمل بسبب مخاوف من التشوهات الخلقية.

DRUG THERAPY IN INFANTS & CHILDREN

تتغير العمليات الفسيولوجية التي تؤثر على المتغيرات الحركية الدوائية لدى الرضيع بشكل كبير في السنة الأولى من العمر، وخاصة خلال الأشهر القليلة الأولى. لذلك، يجب إيلاء اهتمام خاص للحركية الدوائية في هذه الفئة العمرية. لم يتم استكشاف الاختلافات الديناميكية الدوائية بين الأطفال والمرضى الآخرين بتفصيل كبير ولكنها ربما تكون مهمة بالنسبة للأنسجة المستهدفة المحددة التي تنضج عند الولادة أو بعدها مباشرة (على سبيل المثال، القناة الشريانية).

Drug Absorption

تتبع عملية امتصاص الدواء لدى الرضع والأطفال نفس المبادئ العامة التي تتبع لدى البالغين. وتشمل العوامل الفريدة التي تؤثر على امتصاص الدواء تدفق الدم في موقع الإعطاء، كما يتحدد من خلال الحالة الفسيولوجية للرضيع أو الطفل؛ وبالنسبة للأدوية التي يتم تناولها عن طريق الفم، ووظيفة الجهاز الهضمي، والتي تتغير بسرعة خلال الأيام القليلة الأولى بعد الولادة. كما يؤثر العمر بعد الولادة على تنظيم امتصاص الدواء.

A. تدفق الدم في موقع الحقن

يعتمد الامتصاص بعد الحقن العضلي أو تحت الجلد بشكل أساسي، سواء عند الأطفال حديثي الولادة أو عند البالغين، على معدل تدفق الدم إلى العضلة أو المنطقة تحت الجلد التي تم حقنها. ومن الحالات الفسيولوجية التي قد تقلل من تدفق الدم إلى هذه المناطق الصدمة القلبية الوعائية، وانقباض الأوعية الدموية بسبب العوامل المحفزة للنشاط الودي، وفشل القلب. ومع ذلك، قد يكون لدى الأطفال الخدج المرضى الذين يحتاجون إلى حقن عضلية كتلة عضلية ضئيلة للغاية. ويزداد الأمر تعقيداً بسبب انخفاض تدفق الدم الطرفي إلى هذه المناطق. في مثل هذه الحالات، يصبح الامتصاص غير منتظم ويصعب التنبؤ به، لأن الدواء قد يبقى في العضلات ويتم امتصاصه ببطء أكثر من المتوقع. إذا تحسن تدفق الدم فجأة، فقد يكون هناك زيادة مفاجئة وغير متوقعة في كمية الدواء التي تدخل الدورة الدموية، مما يؤدي إلى تركيزات عالية وربما سامة من الدواء. ومن أمثلة الأدوية الخطيرة بشكل خاص في مثل هذه المواقف الجليكوسيدات القلبية والمضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية ومضادات الاختلاج.

B. وظيفة الجهاز الهضمي

تحدث تغيرات كيميائية حيوية وفسيلوجية كبيرة في الجهاز الهضمي للمواليد الجدد بعد الولادة بفترة وجيزة. ففي الأطفال المولودين في موعدهم الطبيعي، يبدأ إفراز حمض المعدة بعد الولادة مباشرة ويزداد تدريجياً على مدار عدة ساعات. وفي الأطفال الخدج، يحدث إفراز حمض المعدة بشكل أبطأ، مع ظهور أعلى تركيزات له في اليوم الرابع من العمر.

تطول مدة إفراغ المعدة (حتى 6 أو 8 ساعات) في الأيام الأولى بعد الولادة. لذلك، قد يتم امتصاص الأدوية التي يتم امتصاصها في المعدة بشكل كامل أكثر من المتوقع. في حالة الأدوية التي يتم امتصاصها في الأمعاء الدقيقة، قد يتأخر التأثير العلاجي. تكون التمعج عند حديثي الولادة غير منتظمة وقد تكون بطيئة. وبالتالي قد تكون نسبة الدواء الممتصة في الأمعاء الدقيقة غير متوقعة؛ فقد يتم امتصاص كمية أكبر من الكمية المعتادة من الدواء إذا تباطأت التمعج، وقد يؤدي هذا إلى السمية من جرعة قياسية بخلاف ذلك. يلخص الجدول 3-59 البيانات المتعلقة بالتوافر البيولوجي عن طريق الفم للعديد من الأدوية عند حديثي الولادة مقارنة بالأطفال الأكبر سنًا والبالغين. تميل زيادة التمعج، كما هو الحال في حالات الإسهال، إلى تقليل مدى الامتصاص، لأن وقت التلامس مع السطح الامتصاصي الكبير للأمعاء ينخفض.

الجدول 3-59

الامتصاص الفموي للأدوية (التوافر الحيوي) لمختلف الأدوية عند الأطفال حديثي الولادة مقارنة بالأطفال الأكبر سنًا والبالغين

Drug	Oral Absorption
Acetaminophen	Decreased
Ampicillin	Increased
Diazepam	Normal
Digoxin	Normal
Penicillin G	Increased
Phenobarbital	Decreased
Phenytoin	Decreased
Sulfonamides	Normal

تميل أنشطة إنزيمات الجهاز الهضمي إلى أن تكون أقل عند الأطفال حديثي الولادة مقارنة بالبالغين. وتكون أنشطة ألفا أميليز والإنزيمات البنكرياسية الأخرى في الاثني عشر منخفضة عند الرضع حتى سن 4 أشهر. كما يكون لدى الأطفال حديثي الولادة تركيزات منخفضة من الأحماض الصفراوية والليبار، مما قد يقلل من امتصاص الأدوية القابلة للذوبان في الدهون.

Drug Distribution

مع تغير تكوين الجسم مع النمو، تتغير أيضًا أحجام توزيع الأدوية. يكون لدى حديثي الولادة نسبة أعلى من وزن جسمهم على شكل ماء (70-75%) مقارنة بالبالغ (50-60%). يمكن أيضًا ملاحظة الاختلافات بين حديثي الولادة في الموعد المحدد (70% من وزن الجسم على شكل ماء) والطفل الخديج الصغير (85% من وزن الجسم على شكل ماء). وبالمثل، يشكل الماء خارج الخلايا 40% من وزن الجسم لدى حديثي الولادة، مقارنة بـ 20% لدى البالغين. سيعاني معظم الأطفال حديثي الولادة من إدرار البول في أول 24-48 ساعة من الحياة. نظرًا لأن العديد من الأدوية موزعة في جميع أنحاء الحيز المائي خارج الخلايا، فقد يكون حجم (حجم) الحيز المائي خارج الخلايا مهمًا في تحديد تركيز الدواء في مواقع المستقبلات. هذا مهم بشكل خاص للأدوية القابلة للذوبان في الماء (مثل الأمينوغليكوزيدات) وأقل أهمية بالنسبة للعوامل القابلة للذوبان في الدهون.

إن الأطفال الخدج لديهم دهون أقل بكثير من الأطفال المولودين في موعدهم الطبيعي. ويبلغ إجمالي الدهون في الجسم لدى الأطفال الخدج حوالي 1% من إجمالي وزن الجسم، مقارنة بنحو 15% لدى الأطفال حديثي الولادة المولودين في موعدهم الطبيعي. وبالتالي فإن الأعضاء التي تتراكم فيها عمومًا تركيزات عالية من الأدوية القابلة للذوبان في الدهون لدى البالغين والأطفال الأكبر سنًا قد تتراكم فيها كميات أقل من هذه العوامل لدى الأطفال الأقل نضجًا.

هناك عامل رئيسي آخر يحدد توزيع الدواء وهو ارتباط الدواء ببروتينات البلازما. الألبومين هو بروتين البلازما ذو القدرة الأكبر على الارتباط. بشكل عام، يقل ارتباط الأدوية بالبروتينات عند حديثي الولادة، كما هو الحال مع أدوية التخدير الموضعي، الديازيبام الفينيتوين، الأمبسيلين، والفينوباربيتال. لذلك، يزداد تركيز الدواء الحر (غير المرتبط) في البلازما في البداية. ولأن الدواء الحر يمارس التأثير الدوائي، فقد يؤدي هذا إلى تأثير دوائي أكبر أو سمية أكبر على الرغم من تركيز البلازما الطبيعي أو حتى المنخفض للدواء الكلي (المرتبط وغير المرتبط). على سبيل المثال، ضع في اعتبارك جرعة علاجية من دواء (مثل الديازيبام) تُعطى لمريض. تركيز الدواء الكلي في البلازما هو 300 ميكروجرام/لتر. إذا كان الدواء مرتبطًا بالبروتين بنسبة 98% عند طفل أكبر سنًا أو بالغًا، فإن تركيز الدواء الحر هو 6 ميكروجرام/لتر. افترض أن تركيز الدواء الحر هذا ينتج التأثير المطلوب في المريض دون التسبب في السمية. ومع ذلك، إذا تم إعطاء هذا الدواء لرضيع خديج بجرعة معدلة حسب وزن الجسم وأنتج تركيزًا إجماليًا للدواء يبلغ 300 ميكروجرام/لتر - وكان ارتباطه بالبروتين فقط - فإن تركيز الدواء الحر سيكون 30 ميكروجرام/لتر، أو خمسة أضعاف ذلك. وعلى الرغم من أن التركيز الحر الأعلى قد 90% يؤدي إلى إخراج أسرع (انظر الفصل 3)، إلا أن هذا التركيز قد يكون سامًا للغاية في البداية.

تتنافس بعض الأدوية مع البيليرويين في المصل على الارتباط بالألبومين. يمكن للأدوية التي تُعطى لحديثي الولادة المصابين باليرقان أن تحل محل البيليرويين من الألبومين. نظرًا لنفاذية حاجز الدم الدماغي عند حديثي الولادة بشكل أكبر، فقد تدخل كميات كبيرة من البيليرويين إلى المخ وتسبب اليرقان النووي. لوحظ هذا في الواقع عندما تم إعطاء المضادات الحيوية السلفوناميدية للمواليد الخدج

كوقاية ضد الإنتان وهذا هو السبب في تجنب المضاد الحيوي سيفترياكسون تمامًا عند الرضع الذين تقل أعمارهم عن شهرين. وعلى العكس من ذلك، عندما يرتفع البيليروبين في المصل لأسباب فسيولوجية أو بسبب عدم توافق فصيلة الدم، يمكن للبيليروبين أن يحل محل الدواء من الألبومين ويرفع تركيز الدواء الحر بشكل كبير. قد يحدث هذا دون تغيير تركيز الدواء الإجمالي وقد يؤدي إلى تأثير علاجي أكبر أو سمية عند التركيزات الطبيعية، كما هو موضح مع الفينيتوين

على سبيل المثال، يكون حديثي الولادة أكثر (BBB) يعتمد توزيع الأدوية على دماغ حديثي الولادة على نفاذية حاجز الدم الدماغي حساسية بشكل كبير من الأطفال الأكبر سنًا أو البالغين للتأثير الاكتنابي للمورفين على الجهاز العصبي المركزي. أظهرت الأبحاث الذي يضح المورفين مرة أخرى، Pgp (Pgp) الحديثة أن حاجز الدم الدماغي لدى حديثي الولادة يحتوي على عدد أقل بكثير من ناقل إلى الدورة الدموية الجهازية. وبالتالي، تحت تركيزات مصل مماثلة، يتعرض دماغ حديثي الولادة لكمية أكبر بكثير من المورفين مما سيتعرض له بعد شهرين إلى ثلاثة أشهر

Drug Metabolism

تحدث عملية التمثيل الغذائي لمعظم الأدوية في الكبد (انظر الفصل 4). تكون أنشطة التمثيل الغذائي للأدوية لعائلة السيتوكروم بي والإنزيمات المقترنة أقل بشكل كبير (50-70% من قيم البالغين) في بداية حياة حديثي الولادة مقارنة بفترة لاحقة. تعتمد النقطة 450 في التطور التي يصل عندها النشاط الأنزيمي إلى مستويات البالغين على نظام الإنزيم المحدد المعني. يصل تكوين الجلوكورونيد إلى قيم البالغين (لكل كيلوغرام من وزن الجسم) بين السنة الثالثة والرابعة من العمر. وبسبب انخفاض قدرة حديثي الولادة على استقلاب الأدوية، فإن العديد من الأدوية لديها معدلات تصفية بطيئة ونصف عمر إخراج أطول في وقت مبكر من الحياة. إذا لم يتم تغيير جرعات الأدوية وجداول الجرعات بشكل مناسب، فإن هذا عدم النضج يجعل حديثي الولادة أكثر عرضة للآثار الضارة للأدوية التي يتم استقلابها بواسطة الكبد. يوضح الجدول 4-59 كيف يمكن أن تختلف أعمار نصف عمر إخراج الأدوية لدى حديثي الولادة والبالغين وكيف تنخفض أعمار نصف عمر الفينوباربيتال والفينيتوين مع تقدم حديثي الولادة في العمر. ويجب أن تؤخذ عملية النضج في الاعتبار عند إعطاء الأدوية لهذه الفئة العمرية، وخاصة في حالة الأدوية التي يتم إعطاؤها لفترات طويلة

الجدول 4-59

مقارنة بين نصف عمر إزالة الأدوية المختلفة بين الأطفال حديثي الولادة والبالغين

Drug	Neonatal Age	Neonates t½ (hours)	Adults t½ (hours)
Acetaminophen		2.2–5	0.9–2.2
Diazepam		25–100	40–50
Digoxin		60–70	30–60
Phenobarbital	0–5 days	200	64–140
	5–15 days	100	
	1–30 months	50	
Phenytoin	0–2 days	80	12–18
	3–14 days	18	
	14–50 days	6	
Salicylate		4.5–11	10–15
Theophylline	Neonate	13–26	5–10
	Child	3–4	

وهناك اعتبار آخر يجب مراعاته فيما يتعلق بالمولود الجديد، وهو ما إذا كانت الأم تتناول أدوية (مثل الفينوباربيتال) يمكنها أن تحفز، النضوج المبكر لإنزيمات الكبد الجنينية. وفي هذه الحالة، تكون قدرة المولود الجديد على استقلاب بعض الأدوية أكبر من المتوقع وقد نرى تأثيرًا علاجيًا أقل وتركيزات أقل للدواء في البلازما عند إعطاء الجرعة المعتادة للمولود الجديد. وخلال مرحلة الطفولة المبكرة يتجاوز معدل استقلاب العديد من الأدوية قيم البالغين، مما يستلزم غالبًا جرعات أكبر لكل كيلوغرام مقارنة بفترة (شهرًا 12-36) لاحقة من الحياة.

Drug Excretion

معدل الترشيح الكببي أقل بكثير عند الأطفال حديثي الولادة منه عند الرضع الأكبر سنًا أو الأطفال أو البالغين، ويستمر هذا القيد خلال الأيام القليلة الأولى من الحياة. إذا تم حسابه على أساس مساحة سطح الجسم، فإن الترشيح الكببي عند حديثي الولادة يبلغ فقط من قيمته عند البالغين. ويكون معدل الترشيح الكببي أقل حتى عند الأطفال حديثي الولادة الذين يولدون قبل 34% 40-30 أسبوعًا من الحمل. تتحسن الوظيفة بشكل كبير خلال الأسبوع الأول من الحياة. في نهاية الأسبوع الأول، يزداد معدل الترشيح الكببي وتدفع البلازما الكولية بنسبة 50% عن اليوم الأول. وبحلول نهاية الأسبوع الثالث، يبلغ الترشيح الكببي 50-60% من قيمته عند البالغين؛ وبحلول 6-12 شهرًا، يصل إلى قيم البالغين (لكل وحدة مساحة سطح). بعد ذلك، خلال مرحلة الطفولة المبكرة، يتجاوز قيم البالغين، مما يتطلب غالبًا جرعات أكبر لكل كيلوغرام مقارنة بالبالغين، كما هو موضح سابقًا لمعدل استقلاب الدواء. لذلك، فإن الأدوية التي تعتمد على وظائف الكلى للتخلص منها، يتم إخراجها من الجسم ببطء شديد خلال الأسابيع الأولى من الحياة

على سبيل المثال، يتم التخلص من البنسلينات لدى الأطفال الخدج بنسبة 17% من المعدل لدى البالغين بناءً على مساحة السطح القابلة للمقارنة و34% من المعدل لدى البالغين عند تعديلها وفقًا لوزن الجسم. تبلغ جرعة الأمبسلين لحديثي الولادة الذين تقل أعمارهم عن 7 أيام 50-100 مجم/كجم/يوم على جرعتين بفاصل 12 ساعة. تبلغ الجرعة لحديثي الولادة الذين تزيد أعمارهم عن 7 أيام 100-200 مجم/كجم/يوم على ثلاث جرعات بفاصل 8 ساعات. كما لوحظ انخفاض معدل الإخراج الكلوي لدى حديثي الولادة مع المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية (كاناميسين، جنتاميسين، نيوميسين، وستربتوميسين). تبلغ جرعة الجنتاميسين لحديثي الولادة الذين تقل أعمارهم عن 7 أيام 5 مجم/كجم/يوم على جرعتين بفاصل 12 ساعة. تبلغ الجرعة لحديثي الولادة الذين تزيد أعمارهم عن 7 أيام 75 مجم/كجم/يوم على ثلاث جرعات بفاصل 8 ساعات. تعتمد تصفية الجسم الكلية للديجوكسين بشكل مباشر على وظائف الكلى الكافية، وقد يحدث تراكم للديجوكسين عند انخفاض الترشيح الكببي. ونظرًا لأن وظائف الكلى لدى الرضيع المريض قد لا تتحسن بالمعدل المتوقع خلال الأسابيع والأشهر الأولى من الحياة، فقد يكون من الصعب جدًا إجراء تعديلات مناسبة في الجرعات وجداول الجرعات. وفي هذه الحالة، يتم إجراء التعديلات بشكل أفضل على أساس تركيزات الدواء في البلازما التي يتم تحديدها على فترات طوال مسار العلاج

على الرغم من أن التركيز الأكبر يتركز بشكل طبيعي على حديثي الولادة، فمن المهم أن نتذكر أن الأطفال الصغار قد يكون لديهم نصف عمر إخراج أقصر للأدوية مقارنة بالأطفال الأكبر سنًا والبالغين، بسبب زيادة الإخراج الكلوي والتمثيل الغذائي. على سبيل المثال، تكون الجرعة لكل كيلوغرام من الديجوكسين أعلى بكثير في الأطفال الصغار منها في البالغين. لا تزال آليات هذه التغيرات التنموية غير مفهومة بشكل جيد

Special Pharmacodynamic Features in the Neonate

إن الاستخدام المناسب للأدوية جعل من الممكن بقاء الأطفال حديثي الولادة الذين يعانون من تشوهات شديدة والذين لولا ذلك لقوا حتفهم في غضون أيام أو أسابيع بعد الولادة. على سبيل المثال، يؤدي إعطاء الإندوميثاسين (انظر الفصل 36) إلى الإغلاق السريع

للقناة الشريانية السالكة، والتي لولا ذلك لتطلب إغلاقها جراحيًا في الرضيع ذي القلب الطبيعي. من ناحية أخرى، يؤدي تسريب إلى بقاء القناة الشريانية مفتوحة، وهو ما قد ينقذ حياة الرضيع المصاب بتحول الأوعية الدموية الكبرى أو رباعية E1 البروستاجلاندين فالو (انظر الفصل 18). وقد تم وصف تأثير غير متوقع لمثل هذا التسريب عندما تسبب الدواء في تضخم الغدة الدرقية مع انسداد مخرج المعدة كأحد المظاهر السريرية في 6 من 74 رضيعًا تلقوا الدواء. ويبدو أن هذه الظاهرة تعتمد على الجرعة. كما أن الأطفال حديثي الولادة أكثر حساسية للتأثيرات المثبطة المركزية للمواد الأفيونية مقارنة بالأطفال الأكبر سنًا وبالبالغين، مما يستلزم توخي الحذر الإضافي عند تعرضهم لبعض المخدرات (مثل الكودايين) من خلال حليب الثدي.

عند الولادة، قد تكون وظيفة ناقلات الأدوية منخفضة للغاية؛ على سبيل المثال، البروتين السكري، الذي يضح المورفين من حاجز الدم في المخ إلى الدورة الدموية الجهازية. وكما هو موضح أعلاه، فإن انخفاض وظيفة البروتين السكري عند الولادة يمكن أن يفسر لماذا يكون الأطفال حديثي الولادة أكثر حساسية بشكل كبير من الأطفال الأكبر سنًا للتأثيرات المثبطة للجهاز العصبي المركزي للمورفين.

PEDIATRIC DOSAGE FORMS & ADHERENCE

إن الشكل الذي يتم به تصنيع الدواء والطريقة التي يصرف بها الوالد الدواء للطفل يحددان الجرعة الفعلية التي يتم إعطاؤها. العديد من الأدوية المعدة للأطفال تكون في شكل إكسير أو معلقات. الإكسير عبارة عن محاليل كحولية تذوب فيها جزيئات الدواء وتوزع بالتساوي. لا يلزم رجها، وما لم يتبخر جزء من الناقل، فيجب أن تحتوي الجرعة الأولى من الزجاجة والجرعة الأخيرة على كميات مكافئة من الدواء. تحتوي المعلقات على جزيئات غير مذابة من الدواء يجب توزيعها في جميع أنحاء الناقل عن طريق الرج. إذا لم يكن الرج شاملًا في كل مرة يتم فيها إعطاء جرعة، فقد تحتوي الجرعات الأولى من الزجاجة على دواء أقل من الجرعات الأخيرة، مع النتيجة التي قد تؤدي إلى تحقيق تركيز بلازما أو تأثير أقل من المتوقع للدواء في وقت مبكر من مسار العلاج. وعلى العكس من ذلك، قد تحدث السمية في وقت متأخر من مسار العلاج، عندما لا يكون متوقعًا. هذا التوزيع غير المتساوي هو سبب محتمل لعدم الفعالية أو السمية عند الأطفال الذين يتناولون معلقات الفينيتوين. ومن الضروري إذن أن يعرف الطبيب شكل الدواء الذي سيتم صرفه به وأن يقدم التعليمات المناسبة للصيدي والمريض أو الوالد.

قد يكون تحقيق الالتزام (الذي كان يسمى سابقًا الامتثال) أكثر صعوبة في ممارسة طب الأطفال منه في غير ذلك، لأنه لا يتضمن فقط الجهد الضميري الذي يبذله الوالد لاتباع التعليمات ولكن أيضًا أمورًا عملية مثل أخطاء القياس والانسكاب والبصق. على سبيل المثال، يمكن أن يتراوح حجم "ملاعق الشاي" المقاسة من 25 إلى 78 مل. يجب على الوالدين الحصول على ملعقة دواء معايرة أو حقنة من الصيدلية لأن هذه الأجهزة تعمل على تحسين دقة قياس الجرعة وتبسيط إعطاء الأدوية للأطفال.

عند تقييم الالتزام، من المهم أن نسأل عما إذا كانت هناك محاولة لإعطاء الطفل جرعة أخرى بعد أن يسكب نصف ما تم تقديمه. قد لا يتمكن الآباء دائمًا من تحديد مقدار الجرعة التي تلقاها الطفل بالفعل. يجب إخبار الوالدين بما إذا كان يجب إيقاظ الطفل لتناول الجرعة كل 6 ساعات ليلاً أو نهارًا. يجب مناقشة هذه الأمور وتوضيحها، ولا ينبغي افتراض ما قد يفعله الآباء أو لا يفعلونه. يحدث عدم الالتزام غالبًا عندما يتم وصف المضادات الحيوية لعلاج التهاب الأذن الوسطى أو التهابات المسالك البولية ويشعر الطفل

بتحسن بعد 4 أو 5 أيام من العلاج. قد لا يشعر الآباء بوجود أي سبب لمواصلة إعطاء الدواء حتى لو تم وصفه لمدة 10 أو 14 يومًا يجب توقع هذا الموقف الشائع حتى يمكن إخبار الوالدين لماذا من المهم الاستمرار في إعطاء الدواء للفترة المحددة حتى لو بدأ أن "الطفل" شفي.

يجب اختيار أشكال الجرعات وجدول الجرعات العملية والمريحة قدر الإمكان. فكلما كان من السهل إعطاء الدواء وتناوله وكلما كان من السهل اتباع جدول الجرعات، زادت احتمالية تحقيق الالتزام. كما أن المذاق (الطعم) يعد عاملاً مهمًا في الالتزام بالدواء، حيث أن العديد من المعلمات والإكسیر لها طعم مرير أو غير مستساغ ويجد الأطفال صعوبة في تحملها. هنا، يجب على الطبيب أو الصيدلاني أن يكون مبدعًا في استخدام الإضافات المنكهة أو العصائر أو صلصة التفاح أو صلصة الشوكولاتة أو غيرها من المواد اللذيذة لإخفاء المذاق.

طعم الدواء الموصوف

وبما يتفق مع قدرتهم على الفهم والتعاون، فينبغي أن يُمنح الأطفال بعض المسؤولية عن رعايتهم الصحية وعن تناول الأدوية. وينبغي مناقشة هذا الأمر بعبارة مناسبة مع الطفل ومع الوالدين. وينبغي أيضاً مناقشة الآثار الجانبية المحتملة والتفاعلات الدوائية مع الأدوية أو الأطعمة التي لا تحتاج إلى وصفة طبية. وكلما فشل الدواء في تحقيق تأثيره العلاجي، فينبغي النظر في احتمال عدم الالتزام بالعلاج. وهناك أدلة كافية على أن تقارير الوالدين أو الأطفال في مثل هذه الحالات قد تكون غير دقيقة إلى حد كبير. وقد يساعد تعداد الحبوب العشوائى وقياس تركيزات المصل في الكشف عن عدم الالتزام بالعلاج. وقد ثبت أن استخدام حاويات الحبوب المحسوبة التي تسجل كل فتح للغطاء، فعالة للغاية في قياس الالتزام بالعلاج

ولأن العديد من جرعات الأطفال تُحسب . على سبيل المثال باستخدام وزن الجسم . بدلاً من مجرد القراءة من قائمة، فقد تنجم أخطاء كبيرة في الجرعات عن حسابات غير صحيحة. وعادة ما يتم وصف أخطاء تصل إلى عشرة أضعاف بسبب وضع غير صحيح للفاصلة العشرية. ففي حالة الديجوكسين على سبيل المثال، فإن الجرعة المقصودة التي تبلغ 01 مل والتي تحتوي على 5 ميكروجرام من الدواء، عند استبدالها بـ 10 مل . وهو حجم صغير على الرغم من ذلك . قد تؤدي إلى جرعة زائدة مميتة. وقد تم تطوير استراتيجيات مختلفة لمنع هذه الأخطاء القاتلة المحتملة. وبالنسبة للأدوية ذات النوافذ العلاجية الضيقة (على سبيل المثال الديجوكسين والأنسولين والبتوتاسيوم)، فإن إعادة التحقق المستقلة من حسابات الجرعة والحجم تُمارس على نطاق واسع. ومن القواعد الجيدة لتجنب مثل هذه الأخطاء في "الفاصلة العشرية" استخدام "0" في البداية بالإضافة إلى الفاصلة العشرية عند التعامل مع جرعات أقل من "1" وتجنب استخدام صفر بعد الفاصلة العشرية (انظر الفصل 66). وقد تتطلب ممارسات وصف الدواء الآمنة أيضاً كتابة الجرعة بالإضافة إلى النهج العددي. وهذا مهم بشكل خاص في الأدوية مثل البنسلين، والتي توصف عادة بالآلاف أو الملايين من الوحدات. ومن الأمثلة على ذلك "البنسلين جي، 200000 وحدة في الوريد كل 6 ساعات، أو ما يعادل مائتي ألف وحدة في الوريد كل 6 ساعات".

Med تتحمل الهيئات الحكومية المسؤولة عن تنظيم الأدوية مسؤولية مراقبة سلامة الأدوية. وفي الولايات المتحدة، يجمع برنامج الذي ترعاه إدارة الغذاء والدواء البيانات المتعلقة بالسلامة والآثار الضارة للأدوية من خلال الإبلاغ الإلزامي من جانب مصنعي Watch الأدوية والإبلاغ الطوعي من جانب ممارسي الرعاية الصحية. ويجوز للممارسين تقديم تقارير عن أي آثار ضارة مشتبه بها للدواء (أو الجهاز الطبي) باستخدام نموذج بسيط يمكن الحصول عليه من (FDA 3500 نموذج) www.fda.gov/safety/medwatchfdasafetyinformationandadverseeventreportingprogram. ومن المتوقع أن تستخدم إدارة الغذاء والدواء هذه البيانات لتحديد معدل الآثار الضارة. وليس من الواضح ما إذا كانت إدارة الغذاء والدواء لديها الموارد الكافية في الوقت الحاضر لتنفيذ هذا التفويض، ولكنها مخولة باتخاذ إجراءات تنظيمية أخرى إذا لزم الأمر ويمكن العثور على (VAERS، نظام الإبلاغ عن الآثار الضارة للقاحات) وهناك برنامج مماثل للإبلاغ عن اللقاحات لمراقبة سلامة اللقاحات vaers.hhs.gov على الصفحة الرئيسية للإبلاغ عن الآثار الضارة للقاحات على

فولي إتش إم، ستيل إيه إي: الأحداث الضارة المرتبطة بالإعطاء الفموي للميلاتونين. مراجعة منهجية نقدية للأدلة السريرية. مجلة

[PubMed: 30670284]. الطب التكميلي 2019؛ 42:65

		Drug	Effect on Infant	Comments	
		Ampicillin	Minimal	No significant adverse effects; possible occurrence of diarrhea or allergic sensitization.	
		Aspirin	Minimal	Occasional doses are safe.	
		Caffeine	Minimal	Caffeine intake in moderation is safe; concentration in breast milk is low.	

	Chloral hydrate	Significant	May cause drowsiness if infant is fed at peak concentration in milk.
	Chloramphenicol	Significant	Concentrations too low to cause gray baby syndrome; possibility of bone marrow suppression does exist;

DRUG USE DURING LACTATION

وعلى الرغم من أن أغلب الأدوية تفرز في حليب الأم بكميات ضئيلة للغاية بحيث لا تؤثر سلباً على صحة الأطفال حديثي الولادة، فإن آلاف النساء اللواتي يتناولن الأدوية لا يرضعن أطفالهن رضاعة طبيعية بسبب مخاوفهن من إلحاق الأذى بالطفل وسوء فهمهن للمخاطر. ومن المؤسف أن الأطباء كثيراً ما يساهمون في هذا التحيز. ومن المهم أن نتذكر أن الرضاعة الصناعية ترتبط، مقارنة بالرضاعة الطبيعية، بارتفاع معدلات الإصابة بالأمراض والوفيات بين الأطفال في جميع الفئات الاجتماعية والاقتصادية.

إن أغلب الأدوية التي تُعطى للنساء المرضعات يمكن اكتشافها في حليب الثدي. ولحسن الحظ فإن تركيز الأدوية التي يتم الحصول عليها في حليب الثدي يكون منخفضاً عادة (الجدول 5-59). وبالتالي فإن الكمية الإجمالية التي يتلقاها الرضيع في اليوم الواحد من أغلب الأدوية أقل كثيراً مما يمكن اعتباره "جرعة علاجية". وهناك عدد محدود من الأدوية حيث يكون التعرض للوليد من خلال حليب الثدي ذا مغزى سريري، بما في ذلك بعض حالات التعرض لليثيوم والأمبودارون والأيتنولول. وكقاعدة عامة، إذا كانت الجرعة المقدمة للرضيع أقل من 10% من الجرعة المصححة لوزن الأم، فإن احتمالات السمية الوليدية تكون ضئيلة. وإذا احتاجت الأم المرضعة إلى تناول الأدوية وكان الدواء آمناً نسبياً، فينبغي لها أن تتناوله بعد 30-60 دقيقة من الرضاعة وقبل 3-4 ساعات من الرضاعة التالية. وفي بعض الحالات قد يسمح هذا بالوقت اللازم لتصفية الأدوية جزئياً من دم الأم، وسوف تكون تركيزاتها في حليب الثدي منخفضة نسبياً. يمكن اكتشاف معظم المضادات الحيوية التي تتناولها الأمهات المرضعات في حليب الثدي. وتبلغ تركيزات التتراسيكلين في حليب الثدي حوالي 70% من تركيزات مصل الأم، وتشكل خطراً على ظهور بقع دائمة على أسنان الرضيع. ويصل الإيزونيازيد بسرعة إلى التوازن بين حليب الثدي ودم الأم. وتكون التركيزات التي تم تحقيقها في حليب الثدي مرتفعة بما يكفي بحيث قد تظهر علامات نقص البيريدوكسين لدى الرضيع إذا لم تتناول الأم مكملات البيريدوكسين.

الجدول 5-59

الأدوية المستخدمة عادة أثناء الرضاعة والآثار المحتملة على الرضيع

		recommend not taking chloramphenicol while breast-feeding.
Chlorothiazide	Minimal	No adverse effects reported.
Chlorpromazine	Minimal	Appears insignificant.
Codeine	Variable, based on genetic polymorphism	Safe in most cases. Neonatal toxicity described when the mother is an ultra rapid 2D6 metabolizer, producing substantially more morphine from codeine .
Dicumarol	Minimal	No adverse side effects reported; may wish to follow infant's prothrombin time.
Digoxin	Minimal	Insignificant quantities enter breast milk.
Ethanol	Moderate	Moderate ingestion by mother unlikely to produce effects in infant; large amounts consumed by mother can produce alcohol effects in infant.
Heroin	Significant	Enters breast milk and can prolong neonatal opioid dependence.
Iodine (radioactive)	Significant	Enters milk in quantities sufficient to cause thyroid suppression in infant.
Isoniazid (INH)	Minimal	Milk concentrations equal maternal plasma concentrations. Possibility of pyridoxine deficiency developing in the infant.
Lithium	Variable	In some cases—but not in others—large amounts enter breast milk.
Methadone	Significant	(See heroin.) Under close physician supervision, breast-feeding can be continued. Signs of opioid withdrawal in the infant may occur if mother stops taking methadone or stops breast-feeding abruptly.
Oral contraceptives	Minimal	May suppress lactation in high doses.
Penicillin	Minimal	Very low concentrations in breast milk.
Phenobarbital	Moderate	Hypnotic doses can cause sedation in the infant.
Phenytoin	Moderate	Amounts entering breast milk are not sufficient to cause adverse effects in infant.
Prednisone	Moderate	Low maternal doses (5 mg/d) probably safe. Doses 2 or more times physiologic amounts (>15 mg/d) should probably be avoided.
Propranolol	Minimal	Very small amounts enter breast milk.
Propylthiouracil	Variable	Rarely may suppress thyroid function in infant.
Radioactive nuclides	Variable	Will expose baby to radioactivity; ensure that the mother has cleared the radioactivity.
Spironolactone	Minimal	Very small amounts enter breast milk.
Tetracycline	Moderate	Possibility of permanent staining of developing teeth in the infant. Should be avoided during lactation.

تصل معظم المهدئات والمنومات إلى تركيزات في حليب الثدي كافية لإنتاج تأثير دوائي لدى بعض الرضع. يمكن أن تسبب الباربيتورات التي تتناولها الأم بجرعات منومة الخمول والتهدئة وردود الفعل الضعيفة عند المص لدى الرضيع. يمكن أن تسبب هيدرات الكورال التهدئة إذا تم تغذية الرضيع بتركيزات قصوى من الحليب. يمكن أن يكون للدiazepam تأثير مهدئ على الرضيع، ولكن الأهم من ذلك أن نصف عمره الطويل يمكن أن يؤدي إلى تراكم كبير للدواء

تدخل المواد الأفيونية مثل الهيروين والميثادون والمورفين إلى حليب الأم بكميات كافية لإطالة حالة الاعتماد على المخدرات لدى الأطفال حديثي الولادة إذا تناولت الأم الدواء بشكل مزمن أثناء الحمل. وإذا كانت الظروف تحت السيطرة بشكل جيد وكانت هناك علاقة جيدة بين الأم والطبيب، فيمكن إرضاع الرضيع أثناء تناول الأم للميثادون. ومع ذلك، لا ينبغي لها أن تتوقف عن تناول الدواء فجأة؛ يمكن تقليل جرعة الميثادون تدريجيًا مع تقليل جرعة الأم. يجب مراقبة الرضيع بحثًا عن علامات الانسحاب من المخدرات على الرغم من الاعتقاد بأن الكوداين آمن، إلا أن حالة وفاة حديثي الولادة بسبب التسمم بالأفيون كشفت أن الأم كانت تستهلك مما ينتج عنه كميات أعلى بكثير من المورفين. وبالتالي، فإن تعدد الأشكال في استقلاب الأدوية، D6 بسرعة فائقة ركائز السيتوكروم 2 لدى الأم قد يؤثر على تعرض الأطفال حديثي الولادة وسلامتهم. وقد أظهرت دراسة مقارنة لاحقة أن هذا الموقف ليس نادرًا. وقد نشرت إدارة الغذاء والدواء تحذيرًا للأمهات المرضعات بضرورة توخي الحذر الشديد عند استخدام مسكنات الألم التي تحتوي على في حاجز الدم الدماغي تكون أقل عند الولادة، مما يسمح بنفاذ Pglycoprotein الكوداين. كما أظهرت الأبحاث الحديثة أن مستويات المزيد من المورفين إلى الدماغ، مقارنة بفترة لاحقة من الرضاعة والطفولة. وهذا قد يفسر التخدير لدى الأطفال حديثي الولادة الذين CYP2D6 يرضعون رضاعة طبيعية حتى عندما لا يكون هناك تباين وراثي في

لم يثبت أن الاستخدام القليل للكحول من قبل الأم يضر بالرضع. ومع ذلك، فإن الكميات المفرطة من الكحول يمكن أن تسبب تأثيرات مهدئة للرضيع. تركيزات النيكوتين في حليب الثدي لدى الأمهات المدخنات منخفضة ولا تسبب تأثيرات على الرضيع. يتم إفراز كميات صغيرة جدًا من الكافيين في حليب الثدي لدى الأمهات اللاتي يشربن القهوة

Drug Safety Surveillance

Theophylline	Moderate	Can enter breast milk in moderate quantities but not likely to produce significant effects.
Thyroxine	Minimal	No adverse effects in therapeutic doses.
Tolbutamide	Minimal	Low concentrations in breast milk.
Warfarin	Minimal	Very small quantities found in breast milk.

يدخل الليثيوم إلى حليب الثدي بتركيزات تعادل تلك الموجودة في مصبل الأم. ويعتمد التخلص من هذا الدواء بشكل شبه كامل على الإخراج الكلوي، وقد تعرض النساء اللاتي يتناولن الليثيوم الرضيع لكميات كبيرة نسبياً من الدواء

يمكن للمواد المشعة مثل ألبومين البود 125 والبيود المشع أن تسبب تثبيط الغدة الدرقية عند الرضع وقد تزيد من خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية لاحقاً بما يصل إلى 10 أضعاف. يُمنع الرضاعة الطبيعية بعد جرعات كبيرة ويجب الامتناع عنها لعدة أيام إلى أسابيع بعد جرعات صغيرة. وبالمثل، يجب تجنب الرضاعة الطبيعية عند الأمهات اللاتي يتلقين علاجاً كيميائياً للسرطان أو يعالجن بعوامل سامة للخلايا أو تعديل المناعة لأمراض الكولاجين مثل الذئبة الحمامية أو بعد زراعة الأعضاء

PEDIATRIC DRUG DOSAGE

ويسبب الاختلافات في الحركة الدوائية بين الرضع والأطفال، فإن التخفيض النسبي البسيط في الجرعة المخصصة للبالغين قد لا يكون كافياً لتحديد الجرعة الآمنة والفعالة المخصصة للأطفال. وعادة ما تكون المعلومات الأكثر موثوقية حول الجرعة المخصصة للأطفال هي تلك التي يقدمها المصنع في النشرة الداخلية للدواء. ومع ذلك، فإن هذه المعلومات غير متاحة بالنسبة لغالبية المنتجات حتى عندما يتم نشر الدراسات في الأدبيات الطبية، مما يعكس إجماع المصنعين عن وضع علامات على منتجاتهم المخصصة للأطفال. ومؤخراً، ووفقاً لقاعدة طب الأطفال (1998) الخاصة بالاختبارات المخصصة للأطفال، تحركت إدارة الغذاء والدواء نحو توقعات أكثر وضوحاً بأن يختبر المصنعون منتجاتهم الجديدة على الرضع والأطفال. ومع ذلك، فإن معظم الأدوية في الصيغ الشائعة على سبيل المثال، مرجع الأطباء المكتبي، ليست معتمدة خصيصاً للأطفال، ويرجع هذا جزئياً إلى أن المصنعين غالباً ما يفتقرون إلى الحافز الاقتصادي لتقييم الأدوية للاستخدام في سوق طب الأطفال

تحتوي أغلب الأدوية المعتمدة للاستخدام في الأطفال على جرعات موصى بها للأطفال، والتي يتم تحديدها عموماً بالمليجرام لكل كيلوجرام أو لكل رطل. وفي حالة عدم وجود توصيات صريحة بجرعات الأطفال، يمكن إجراء تقريب بأي من الطرق العديدة بناءً على العمر أو الوزن أو مساحة السطح. هذه القواعد ليست دقيقة ولا ينبغي استخدامها إذا قدم المصنع جرعة للأطفال. عند حساب جرعات الأطفال (إما من أحد

(وفقًا للطرق الموضحة أدناه أو من جرعة الشركة المصنعة)، يجب ألا تتجاوز الجرعة المخصصة للأطفال جرعة البالغين أبدًا. إن النسب الوبائية الحالية للسمنة لدى الأطفال تدعو إلى إلقاء نظرة جديدة ودقيقة على جرعات الأدوية المخصصة للأطفال. وتشير الدراسات التي أجريت على البالغين إلى أن تحديد الجرعة على أساس وزن الجسم لكل كيلوجرام قد يشكل جرعة زائدة، لأن توزيع الأدوية لدى الأشخاص المصابين بالسمنة يتم على أساس وزن الجسم النحيل.

Surface Area, Age, & Weight

إن حسابات الجرعة بناءً على العمر أو الوزن (انظر أدناه) متحفظة وتميل إلى التقليل من تقدير الجرعة المطلوبة. ومن المرجح أن تكون الجرعات بناءً على مساحة السطح (الجدول 6-59) كافية.

الجدول 6-59

تحديد جرعة الدواء من مساحة السطح¹

Weight		Approximate Age	Surface Area (m ²)	Percent of Adult Dose
(kg)	(lb)			
3	6.6	Newborn	0.2	12
6	13.2	3 months	0.3	18
10	22	1 year	0.45	28
20	44	5.5 years	0.8	48
30	66	9 years	1	60
40	88	12 years	1.3	78
50	110	14 years	1.5	90
60	132	Adult	1.7	102

70	154	Adult	1.76	103
----	-----	-------	------	-----

على سبيل المثال، إذا كانت جرعة البالغين 1 ملغ/كغ، فإن جرعة الرضيع الذي يبلغ عمره 3 أشهر ستكون 0.18 ملغ/كغ أو 11 ملغ/إجماليًا.

، الطبعة الرابعة عشرة. نيويورك، نيويورك: McGraw Hill 1983؛ Silver HK، Kempe CH، Bruyn HB: Handbook of Pediatrics، أعيد إنتاجه بإذن من

:العمر (قاعدة يونج)

$$Dose = Adult\ dose \times \frac{Age\ (years)}{Age + 12}$$

:الوزن (قاعدة كلارك هي الأكثر دقة إلى حد ما)

$$Dose = Adult\ dose \times \frac{Weight\ (kg)}{70}$$

أو

$$Dose = Adult\ dose \times \frac{Weight\ (lb)}{150}$$

وعلى الرغم من هذه التقريبات، فإنه لا يمكن تحديد الجرعات الآمنة والفعالة لفئة عمرية وحالة معينة إلا من خلال إجراء دراسات على الأطفال.

REFERENCES

بريجز جي جي، فريمان آر كي، يافي إس جيه: الأدوية أثناء الحمل والرضاعة: دليل مرجعي لمخاطر الجنين والوليد، الطبعة العاشرة وولترز كلوير/ليبينكوت ويليامز آند ويلكنز، 2015

de Wildt SN et al: نشوء غلوكورونيد الميذازولام عند الأطفال الخدج. Eur J Clin Pharmacol 201066:165؛. [PubMed: 19838691]

جافين بي جيه، يوجيف آر: دور علاج مثبطات البروتياز في الأطفال المصابين بعدوى فيروس نقص المناعة البشرية. أدوية الأطفال 20024:581؛. [PubMed: 12175273]

هانستن بي دي، هورن جيه آر: التفاعلات الدوائية، التحليل والإدارة. الحقائق والمقارنات. [ربع سنوي]

على العلم مع توصيات العلاج للمرضى الأطفال (ILCOR) لجنة الاتصال الدولية للإنعاش: إجماع لجنة الاتصال الدولية للإنعاش 117؛ 2006؛ e955. [PubMed: 16618790]

إقبال مم، سوهان ت، محمود سز: تأثيرات الليثيوم وحمض الفالبرويك والكاربامازيبين أثناء الحمل والرضاعة. مجلة السموم السريرية 200139:381؛. [PubMed: 11527233]

Drug therapy for breast feeding women. N Engl J Med 2000;343:118. [PubMed: 10891521]

Kearns GL et al: علم الصيدلة التنموي - توزيع الأدوية وتأثيرها وعلاجها عند الرضع والأطفال. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2003349:1157؛. [PubMed: 13679531]

كورين جي: سلامة الأدوية أثناء الحمل والرضاعة الطبيعية: دليل الطبيب، الطبعة الرابعة، ماكجرو هيل، 2006

كورين جي، نوردينج إتش: استخدام مضادات الاكتئاب أثناء الحمل: نسبة الفائدة إلى المخاطر. المجلة الأمريكية لأمراض النساء والتوليد 2012؛ 207: 157 [PubMed: 22425404]

كورين جي، بارينتي جي: التغيرات المرتبطة بالحمل في الحركة الدوائية وتداعياتها السريرية Pharm Res 201835:61؛. [PubMed: 29435666]

كورين جي، باستوزاك أ: منع عمليات إنهاء الحمل غير الضرورية من خلال تقديم المشورة للنساء بشأن التعرض للأدوية والمواد
الكيميائية والإشعاعات أثناء الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. Teratology 199041:657؛. [PubMed: 2353314]

G, Pastuszak A, Ito E: Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1998;338:1128. [PubMed: 9545362]

كورين جي وآخرون: الاختلافات بين الجنسين في الحرائك الدوائية والتكافؤ الحيوي لمزيج دوكسيامين سكسينات بيريدوكسين
هيدروكلوريد الذي يتم إطلاقه ببطء: الآثار المترتبة على العلاج الدوائي أثناء الحمل. مجلة الصيدلة السريرية 2013؛ 53: 1268
[PubMed: 24123059]

لام جيه وآخرون: تطور بروتين سكري البروتين في حاجز الدم الدماغي البشري النامي: الآثار المترتبة على سمية المواد الأفيونية عند
الأطفال حديثي الولادة. بحوث طب الأطفال
201578:417؛. [PubMed: 26086643]

علم الصيدلة الجينية لتسمم المواد الأفيونية عند حديثي الولادة بعد استخدام الأم للكودايين أثناء الرضاعة: دراسة حالة وشاهد
Madadi P et al: Clin Pharmacol Ther 200985:31؛. [PubMed: 18719619]

العلاج الدوائي للجنين 2: عدم انتظام ضربات القلب عند الجنين. مجلة أمراض النساء والتوليد. الكندية 2013؛ 1023:35
NamouzHaddad S, Koren G: [PubMed: 24246403]

مراقبة الأدوية العلاجية عند الأطفال حديثي الولادة. Arch Dis Child 2016101:377؛. [PubMed:
26803050]

بيليد ن وآخرون: انسداد مخرج المعدة الناجم عن العلاج بالبروستاجلاندين عند حديثي الولادة. مجلة نيو إنجلاند الطبية
1992327:505؛. [PubMed: 1635-565]

دليل الأدوية ونموذج الأدوية لمستشفى الأطفال المرضى 2015/2016. مستشفى الأطفال المرضى، تورنتو

العودة إلى الأساسيات: فهم الأدوية عند الأطفال: النضج الحركي الدوائي. Pediatr Rev 200526:321؛.
Tetelbaum M et al: [PubMed: 16140874]

فان لينجن، را وآخرون: تأثيرات المسكنات على الرضيع المعرض للخطر أثناء فترة ما حول الولادة. كلين بيريناتول 2002؛ 511:29
[PubMed: 12380472]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

CASE STUDY

دراسة الحالة

يأتي رجل يبلغ من العمر 77 عامًا إلى مكتبك بناءً على إصرار زوجته. كان يعاني من ارتفاع ضغط الدم المعتدل لمدة 18 عامًا ولكنه لا يحب تناول أدويته. يقول إنه لا يعاني من أي شكاوى حقيقية، لكن زوجته تلاحظ أنه أصبح أكثر نسيانًا مؤخرًا وتوقف تقريبًا عن قراءة الصحيفة ومشاهدة التلفزيون. يكشف فحص الحالة العقلية المصغر أنه يعرف الاسم والمكان ولكنه غير قادر على تحديد الشهر أو السنة. لا يستطيع تذكر أسماء أطفاله الثلاثة البالغين أو ثلاث كلمات عشوائية (مثل شجرة، علم، كرسي) لأكثر من دقيقتين. لا توجد إعتام عدسة العين مرئية، لكنه غير قادر على قراءة الصحف العادية بدون مكبر قوي. يبدو أن سمعه وفهمه للمحادثة محدودان (يهز رأسه ويتسم استجابة لكل من العبارات والأسئلة). لماذا لا يتناول أدويته الخافضة لضغط الدم؟ ما هي التدابير العلاجية المتاحة لعلاج مرض الزهايمر؟ كيف يمكن علاج الضمور البقي؟

لقد صنّف المجتمع تقليدياً كل من تجاوز الخامسة والستين من العمر باعتباره "مسنًا"، ولكن أغلب الخبراء يعتبرون مجال طب الشيخوخة ينطبق على الأشخاص الذين تجاوزوا الخامسة والسبعين من العمر. على الرغم من أن هذا التعريف أيضاً تعسفي. فضلاً عن ذلك فإن العمر الزمني ليس سوى عامل غير مباشر يحدد التغيرات ذات الصلة بالعلاج الدوائي التي تطرأ على كبار السن. بالإضافة إلى الأمراض المزمنة التي تصيب البالغين، فإن كبار السن يعانون من زيادة في حالات الإصابة بالعديد من الأمراض، بما في ذلك مرض الزهايمر، ومرض باركنسون، والخرف الوعائي؛ والسكتة الدماغية؛ وضعف البصر، وخاصة إعتام عدسة العين والتنكس البقي؛ وتصلب الشرايين، وأمراض الأوعية التاجية والطفولية، وقصور القلب؛ ومرض السكري؛ والتهاب المفاصل، وهشاشة العظام والكسور؛ والسرطان. كما أن ضعف السمع وسلس البول شائعان للغاية. ونتيجة لهذا فإن الحاجة إلى العلاج الدوائي كبيرة في هذه الفئة العمرية. ومع اقتراب متوسط العمر المتوقع (وفي بعض البلدان يتجاوز بالفعل) الثمانين عاماً، فإن هذه الحاجة سوف تزداد بشكل كبير.

عندما يتم أخذ جميع العوامل المربكة في الاعتبار، فإن العمر نفسه لا يزال أقوى عامل خطر للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والأمراض العصبية التنكسية ومعظم أشكال السرطان. لقد أجابت الأبحاث حول الأساس الجزيئي للشيخوخة على بعض الأسئلة وفتحت العديد من الأسئلة الأخرى. على عكس الثدييات، لا يوجد لدى بعض أنواع السلاحف البرية والبحرية أي دليل على الشيخوخة على مدى أعمار طويلة للغاية. من المعروف منذ فترة طويلة أن تقييد السرعات الحرارية وحده يمكن أن يطيل عمر الحيوانات، بما في ذلك الثدييات. تشير بعض الأدلة إلى أن الفئران المقيدة بالسرعات الحرارية تظل أيضاً أكثر صحة لفترة أطول. وقد

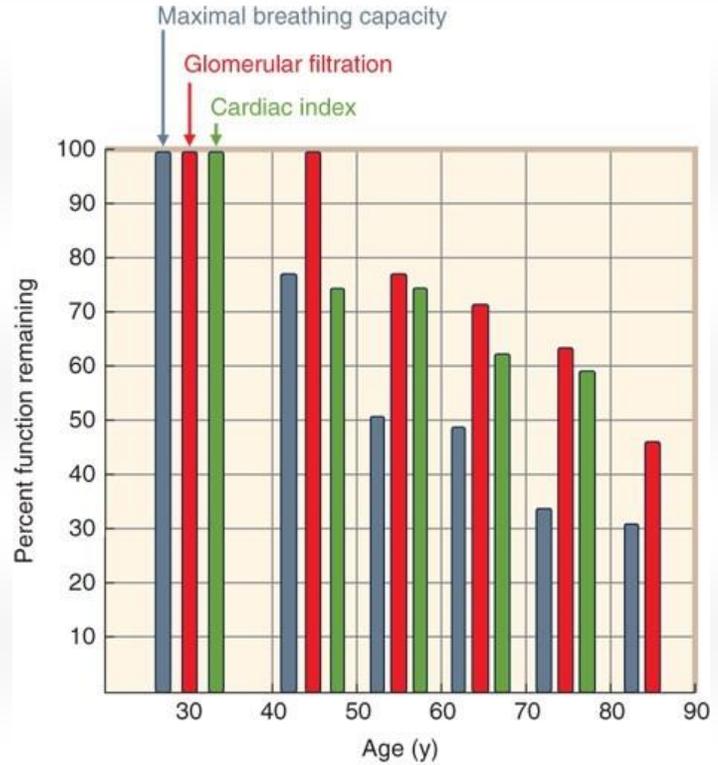
وكذلك الأنواع، *Caenorhabditis elegans* ثبت أن الأدوية التي تحاكي تقييد السرعات الحرارية تزيد من عمر الديدان الخيطية الأخرى، بما في ذلك الفئران. يزيد كل من الميتفورمين والراباميسين من عمر هذه الأنواع عندما يتم إعطاؤهما بمفردهما ويبدو أنهما يحققان تأثيرات تآزرية عندما يتم إعطاؤهما معًا. إن السيرتوينات، وهي فئة من إنزيمات إزالة الأسيتيل البروتينية الذاتية، قد ترتبط بعمر بعض الأنواع، ولكن لم يثبت أن المنشطات (مثل ريسفيراترول) لبعض السيرتوينات تطيل عمر الفئران. وعلى افتراض أنه يمكن العثور على بدائل أكثر أماناً للميتفورمين أو الراباميسين، فهل ينبغي لكل من تجاوز سن الأربعين أو الستين أن يتناول مثل هذا العقار؟ قليلون هم الذين يزعمون أن الزيادة البسيطة في سنوات العمر. عمر الحياة. أمر مرغوب فيه ما لم يصاحبها زيادة في سنوات الحياة أن الصحية. "عمر الصحة". إن ممارسة التمارين الرياضية بانتظام من العوامل المعترف بها التي تساهم في إطالة عمر الصحة. ويبدو هذا يشكل جزءاً من السبب وراء التأثير المفيد لبالزما الدم من الحيوانات الأصغر سناً أو من الحيوانات الأكبر سناً التي تمارس التمارين الرياضية على القدرة الإدراكية لدى الحيوانات الأكبر سناً التي لا تمارس أي نشاط. وتشير الأبحاث الاستفزازية إلى أن متغيرات مثل طول التيلومير على الكروموسومات قد تتنبأ بعمر الحيوانات الأكبر سناً وأن البروتينات الموجودة في دم الحيوانات الصغيرة قد تجدد" الحيوانات الأكبر سناً، ولكن هذه الدراسات لا تقدم أي إرشادات فيما يتصل بالعلاج الحالي للأمراض لدى المرضى الأكبر سناً"

إن التغيرات المهمة في الاستجابة لبعض الأدوية تحدث مع تقدم العمر لدى العديد من الأفراد. أما بالنسبة للأدوية الأخرى، فإن التغيرات المرتبطة بالعمر تكون ضئيلة، وخاصة لدى "المسنين الأصحاء". كما تتغير أنماط استخدام الأدوية نتيجة لتزايد حالات المرض مع تقدم العمر والميل إلى وصف الأدوية بكثرة للمرضى في دور رعاية المسنين. والتغيرات العامة في حياة كبار السن لها تأثيرات كبيرة على طريقة استخدام الأدوية. ومن بين هذه التغيرات مع تقدم العمر زيادة حالات الإصابة بالعديد من الأمراض المتزامنة ومشاكل التغذية، وانخفاض الموارد المالية، وفي بعض المرضى انخفاض الالتزام بالجرعات (يُطلق عليه أيضاً الامتثال) لمجموعة متنوعة من الأسباب. وينبغي لممارس الصحة أن يكون على دراية بالتغيرات في الاستجابات الدوائية التي قد تحدث لدى كبار السن وينبغي أن يعرف كيفية التعامل مع هذه التغيرات. وأخيراً، يتعرض كبار السن المعتمدون في بعض الأحيان للإساءة الجسدية أو المالية من قبل مقدمي الرعاية في المنزل أو في دور رعاية المسنين، وينبغي لممارس الصحة التحقيق في الإساءة كسبب لعدم الالتزام، وكذلك الكدمات والجفاف والأمراض الأخرى

PHARMACOLOGIC CHANGES ASSOCIATED WITH AGING

في عموم السكان، تظهر قياسات القدرة الوظيفية لمعظم أجهزة الأعضاء الرئيسية انخفاضاً يبدأ في مرحلة الشباب ويستمر طوال الحياة. وكما هو موضح في الشكل 1-60، لا يوجد "هضبة منتصف العمر" بل انخفاض خطي يبدأ في موعد لا يتجاوز سن 45 عامًا ومع ذلك، تعكس هذه البيانات المتوسط ولا تنطبق على كل شخص فوق سن معينة؛ فحوالي ثلث الأشخاص الأصحاء لا يعانون من انخفاض مرتبط بالعمر، على سبيل المثال، في تصفية الكرياتينين حتى سن 75 عامًا. تؤدي بعض هذه التغيرات إلى تغير الحركة الدوائية. بالنسبة لعالم العقاقير والطبيب السريري، فإن أهم هذه التغيرات هو انخفاض وظائف الكلى. قد تؤدي التغيرات الأخرى والأمراض المصاحبة إلى تغيير الخصائص الديناميكية الدوائية لأدوية معينة في مرضى معينين

تأثير العمر على بعض الوظائف الفسيولوجية



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

Pharmacokinetic Changes

A. امتصاص

لا يوجد دليل يذكر على حدوث أي تغيير كبير في امتصاص الأدوية مع تقدم العمر. ومع ذلك، قد تؤدي الظروف المرتبطة بالعمر إلى تغيير معدل امتصاص بعض الأدوية. وتشمل هذه الظروف تغير العادات الغذائية، وزيادة استهلاك الأدوية التي لا تحتاج إلى وصفة طبية (مثل مضادات الحموضة والملينات)، والتغيرات في إفراغ المعدة، والتي تكون أبطأ في كثير من الأحيان لدى كبار السن، وخاصة لدى مرضى السكري الأكبر سناً.

B. توزيع

بالمقارنة مع الشباب، فإن كبار السن لديهم كتلة عضلية هزيله منخفضة، ونسبة مياه في الجسم منخفضة، ونسبة دهون متزايدة، كنسبة مئوية من كتلة الجسم. يتم عرض بعض هذه التغييرات في الجدول 1-60. عادة ما يكون هناك انخفاض في ألبومين المصل والذي يرتبط بالعديد من الأدوية، وخاصة الأحماض الضعيفة. قد يكون هناك زيادة متزامنة في مصل أوروسوموكويد (جليكوبروتين حمض ألفا)، وهو بروتين يرتبط بالعديد من الأدوية الأساسية. وبالتالي، قد تتغير نسبة الدواء المرتبط إلى الدواء الحر بشكل كبير. كما هو موضح في الفصل 3، قد تغير هذه التغييرات جرعة التحميل المناسبة للدواء. ومع ذلك، نظرًا لأن كل من التصفية وتأثيرات ربط المستقبلات للأدوية مرتبطة بالتركيز الحر، فلا ينبغي تغيير تأثيرات الحالة الثابتة لنظام جرعات الصيانة بهذه العوامل وحدها. على سبيل المثال، يجب تقليل جرعة التحميل من الديجوكسين في مريض مسن يعاني من قصور القلب (إذا تم استخدامه على الإطلاق) بسبب انخفاض حجم التوزيع الظاهري. قد يتعين تقليل جرعة الصيانة بسبب انخفاض تصفية الدواء

الجدول 1-60

بعض التغييرات المرتبطة بالشيخوخة والتي تؤثر على الحركية الدوائية للأدوية.

Variable	Young Adults (20–30 years)	Older Adults (60–80 years)
Body water (% of body weight)	61	53
Lean body mass (% of body weight)	19	12
Body fat (% of body weight)	26–33 (women)	38–45
	18–20 (men)	36–38
Serum albumin (g/dL)	4.7	3.8
Kidney weight (% of young adult value)	100	80
Hepatic blood flow (% of young adult value)	100	55–60

C. الاستقلاب

تنخفض قدرة الكبد على استقلاب الأدوية مع تقدم العمر بالنسبة لبعض الأدوية، ولكن ليس كلها. وقد أشارت الدراسات التي أجريت على الحيوانات وبعض الدراسات السريرية إلى أن استقلاب بعض الأدوية يكون أبطأ لدى كبار السن؛ وقد تم إدراج بعض هذه الأدوية الميكروسومية. وهناك P450 في الجدول 2-60. وتحدث أكبر التغييرات في تفاعلات المرحلة الأولى، أي تلك التي تقوم بها أنظمة تغيرات أصغر كثيراً في قدرة الكبد على تنفيذ تفاعلات الاقتران (المرحلة الثانية) (انظر الفصل 4). وقد يكون بعض هذه التغييرات ناجماً عن انخفاض تدفق الدم في الكبد (انظر الجدول 1-60)، وهو متغير مهم في تصفية الأدوية التي تتمتع بنسبة استخلاص كبدية

عالية. بالإضافة إلى ذلك، هناك انخفاض مع تقدم العمر في قدرة الكبد على التعافي من الإصابة، على سبيل المثال، تلك التي تسببها الكحول أو التهاب الكبد الفيروسي. لذلك، فإن وجود تاريخ مرضي حديث في الكبد لدى شخص مسن يجب أن يؤدي إلى الحذر في تناول الأدوية التي يتم تصفيتها في المقام الأول عن طريق الكبد، حتى بعد التعافي الكامل على ما يبدو من الإصابة الكبدية. وأخيراً، فإن سوء التغذية والأمراض التي تؤثر على وظائف الكبد. مثل قصور القلب. أكثر شيوعاً بين كبار السن. وقد يؤدي قصور القلب إلى تغيير قدرة الكبد على استقلاب الأدوية بشكل كبير من خلال الحد من تدفق الدم إلى الكبد. وعلى نحو مماثل، فإن نقص التغذية الشديد، الذي يحدث في كثير من الأحيان في سن الشيخوخة، قد يضعف وظائف الكبد.

الجدول 60-2 تأثير العمر

على تصفية بعض الأدوية

من الكبد.

Age-Related Decrease in Hepatic Clearance Found	No Age-Related Difference Found
Alprazolam	Ethanol
Barbiturates	Isoniazid
Carbenoxolone	Lidocaine
Chlordiazepoxide	Lorazepam
Chlormethiazole	Nitrazepam
Clobazam	Oxazepam
Desmethyldiazepam	Prazosin
Diazepam	Salicylate
Flurazepam	Warfarin
Imipramine	
Meperidine	
Nortriptyline	
Phenylbutazone	
Propranolol	
Quinidine, quinine	
Theophylline	
Tolbutamide	

ولأن الكلى هي العضو الرئيسي المسؤول عن تصفية معظم الأدوية من الجسم، فإن الانخفاض المرتبط بالعمر في القدرة الوظيفية . وهو المقياس المعتاد لمعدل الترشيح الكبيبي المقدر. مع (Clcr) للكلى يشكل أهمية بالغة. ويحدث انخفاض في تصفية الكرياتينين تقدم العمر في نحو ثلثي السكان. ومن المهم أن نلاحظ أن هذا الانخفاض لا ينعكس في ارتفاع مكافئ في الكرياتينين في المصل لأن إنتاج الكرياتينين ينخفض أيضاً مع انخفاض كتلة العضلات مع تقدم العمر؛ وبالتالي فإن الكرياتينين في المصل وحده ليس مقياساً كافياً لوظيفة الكلى. والنتيجة العملية لهذا التغيير هي إطالة عمر النصف للعديد من الأدوية، واحتمال التراكم إلى مستويات سامة إذا لم يتم تقليل الجرعة من حيث الحجم أو التكرار. وكثيراً ما تتضمن توصيات الجرعات لكبار السن استثناءً لانخفاض تصفية الكلى. إذا كانت الجرعة الموصى بها للبالغين الشباب فقط معروفة لدواء يتطلب تصفية كلوية، فيمكن إجراء تصحيح تقريبي باستخدام صيغة كوكروفت جولد لتقدير معدل الترشيح الكبيبي وضرب الجرعة الموصى بها للبالغين الشباب في معدل الترشيح الكبيبي المقدر للمريض/100. تنطبق صيغة كوكروفت جولد على المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 40 إلى 80 عامًا

Estimated creatinine clearance (mL/min)

$$= \frac{(140 - \text{Age}) \times (\text{Weight in kg})}{72 \times \text{Serum creatinine in mg/dL}}$$

بالنسبة للنساء، يجب ضرب النتيجة في 0.85 (بسبب انخفاض كتلة العضلات). يجب التأكيد على أن هذا التقدير هو في أفضل الأحوال تقدير سكاني وقد لا ينطبق على مريض معين. إذا كان لدى المريض وظائف كلوية طبيعية (حتى ثلث المرضى المسنين)، فإن الجرعة

إن التصحيح على أساس هذا التقدير سيكون منخفضاً للغاية - ولكن الجرعة المنخفضة مرغوبة في البداية إذا لم يكن المرء متأكدًا من وظائف الكلى لدى أي مريض

،(تعديل النظام الغذائي في أمراض الكلى) الأكثر حداثة، على سبيل المثال MDRD تتوفر آلات حاسبة عبر الإنترنت تستخدم صيغة www.niddk.nih.gov/healthinformation/communicationprograms/nkdep/laboratoryevaluation/glomerularfiltrationratecalculators/mdrdadultsconventionalunits.

إذا كان هناك حاجة إلى قياس دقيق، فيجب الحصول على قياس قياسي لتصفية الكرياتينين كل 12 أو 24 ساعة. وكما هو موضح أعلاه، فإن التغيرات الغذائية تغير معايير الحركة الدوائية. قد يعاني المريض المصاب بالجفاف الشديد (وهو أمر شائع لدى المرضى المصابين بالسكتة الدماغية أو غيرها من إعاقات الحركة) من انخفاض ملحوظ إضافي في تصفية الدواء الكلوي والذي يمكن عكسه تمامًا عن طريق إعادة الترطيب

الرئتان مهمتان لإخراج الأدوية المتطايرة. ونتيجة لانخفاض القدرة التنفسية (انظر الشكل 60-1) وزيادة انتشار مرض الرئة النشط بين كبار السن، أصبح استخدام التخدير عن طريق الاستنشاق أقل شيوعًا والعوامل الوريدية أكثر شيوعًا في هذه الفئة العمرية (انظر الفصل 25).

Pharmacodynamic Changes

كان الاعتقاد السائد لفترة طويلة أن المرضى المسنين أكثر "حساسية" لتأثير العديد من الأدوية، مما يعني تغيير التفاعل الدوائي للأدوية مع مستقبلاتها. والآن أصبح من المعترف به أن العديد من هذه التغيرات الظاهرة - وربما معظمها - تنجم عن تغير في الحركية الدوائية أو انخفاض الاستجابات المتوازنة. وقد دعمت الدراسات السريرية فكرة أن المسنين أكثر حساسية لبعض المهدئات والمنومات والمسكنات. بالإضافة إلى ذلك، تشير بعض البيانات المستمدة من الدراسات التي أجريت على الحيوانات إلى حدوث تغييرات فعلية مع تقدم العمر في خصائص أو أعداد عدد قليل من المستقبلات. وتشير الدراسات الأكثر شمولاً إلى انخفاض في الاستجابة لمنشطات مستقبلات بيتا الأدرينالية. وسيتم مناقشة أمثلة أخرى أدناه.

إن آليات التحكم في التوازن الداخلي المهمة غالباً ما تكون ضعيفة لدى كبار السن. ولأن الاستجابات التوازنية الداخلية تساهم بشكل كبير في الاستجابة الكلية للعديد من الأدوية، فإن هذه التغيرات الفسيولوجية قد تغير نمط أو شدة الاستجابة للأدوية. وفي الجهاز القلبي الوعائي، يتم توفير زيادة الناتج القلبي المطلوبة لممارسة التمارين الخفيفة أو المعتدلة بنجاح حتى سن 75 على الأقل (في الأفراد الذين لا يعانون من أمراض قلبية واضحة)، ولكن الزيادة هي نتيجة في المقام الأول لزيادة حجم السكتة الدماغية لدى كبار السن وليس تسرع القلب، كما هو الحال لدى الشباب. يرتفع ضغط الدم المتوسط مع تقدم العمر (في معظم الدول الغربية)، ولكن حالات انخفاض ضغط الدم الانتصابي العرضي تزداد بشكل ملحوظ أيضًا. وبالتالي، من المهم بشكل خاص التحقق من انخفاض ضغط الدم الانتصابي (انخفاض ضغط الدم الانقباضي بمقدار < 20 مم زئبق عند الوقوف) في كل زيارة. وعلى نحو مماثل، يرتفع متوسط مستوى الجلوكوز في الدم بعد ساعتين من الوجبة بنحو 1 ملغ / ديسيلتر لكل عام من العمر فوق سن الخمسين. كما يضعف تنظيم درجة الحرارة، ولا يتحمل كبار السن انخفاض حرارة الجسم بشكل جيد.

Behavioral & Lifestyle Changes

إن التغيرات الكبرى في ظروف الحياة اليومية تصاحب عملية الشيخوخة وتؤثر على الصحة. وبعض هذه التغيرات (مثل نسيان تناول حبوب منع الحمل) هي نتيجة لتغيرات معرفية مرتبطة بأمراض الأوعية الدموية أو غيرها من الأمراض. ويعتبر ضعف السمع شائعاً جداً، وخاصة بين الرجال، ويؤدي إلى انخفاض فهم المحادثة (حتى مع استخدام المعينات السمعية) والعزلة الاجتماعية من أهم التغيرات التي قد تطرأ على حياتنا هو فقدان الزوج أو الزوجة. وترتبط تغيرات أخرى بالضغوط الاقتصادية المرتبطة بانخفاض الدخل بشكل كبير، وفي كثير من الأحيان زيادة النفقات بسبب المرض.

MAJOR DRUG GROUPS

CENTRAL NERVOUS SYSTEM DRUGS

مهدئات منومة

تزداد أعمار النصف للعديد من البنزوديازيبينات والباربيتورات بنسبة 50-150% بين سن 30 و70 عاماً. ويحدث الكثير من هذا التغيير خلال العقد من 60 إلى 70 عاماً. وبالنسبة لبعض البنزوديازيبينات، يكون كل من الجزئي الأصلي ومستقلباته (التي يتم إنتاجها في الكبد) نشطين دوائياً (انظر الفصل 22). ويساهم التدهور المرتبط بالعمر في وظائف الكلى وأمراض الكبد، إذا كانا موجودين، في تقليل التخلص من هذه المركبات. بالإضافة إلى ذلك، تم الإبلاغ عن زيادة حجم التوزيع لبعض هذه الأدوية. قد يتأثر لورازيبام وأوكسازيبام بهذه التغييرات بشكل أقل من البنزوديازيبينات الأخرى. بالإضافة إلى عوامل الحركة الدوائية هذه، يُعتقد عمومًا أن كبار السن يختلفون أكثر في حساسيتهم للأدوية المهدئة والمنومة على أساس ديناميكي دوائي أيضًا. ومن بين سمية هذه الأدوية، يؤدي الرنج وغيره من ضعف الاستقرار إلى زيادة السقوط والكسور.

مسكنات الألم

تظهر مسكنات الأفيون تغييرات متغيرة في الحركة الدوائية مع تقدم العمر. ومع ذلك، غالبًا ما يكون كبار السن أكثر حساسية بشكل ملحوظ للتأثيرات التنفسية لهذه العوامل بسبب التغييرات المرتبطة بالعمر في وظيفة الجهاز التنفسي. لذلك، يجب استخدام هذه المجموعة من الأدوية بحذر حتى يتم تقييم حساسية المريض المعين، ويجب بعد ذلك إعطاء المريض الجرعة المناسبة لتحقيق التأثير الكامل. لا تكون المواد الأفيونية فعالة في متلازمات الألم المزمن كما هي الحال بالنسبة للألم الحاد، على سبيل المثال، ألم الكسر (انظر الفصل 31). لسوء الحظ، تظهر الدراسات أن المواد الأفيونية تُستخدم باستمرار إن الأدوية الأفيونية لا تستخدم بشكل كافٍ في المرضى الذين يحتاجون إلى مسكنات قوية لعلاج حالات مزمنة شديدة الألم مثل السرطان. وعلى النقيض من ذلك، تم وصف المواد الأفيونية بشكل مفرط في العديد من البلدان لأسباب غير موثقة بشكل جيد، مما أدى إلى وباء الإدمان على المواد الأفيونية والوفيات الناجمة عن الجرعات الزائدة. تتوفر خطط جيدة لإدارة الألم بسهولة (انظر (موريسون وموريسون، 2006؛ رابو وآخرون، 2021).

الأدوية المضادة للذهان ومضادات الاكتئاب

لقد تم استخدام العوامل المضادة للذهان التقليدية (الفينوثيرازينات والهالوبيريدول) بكثافة (و غالبًا ما يتم إساءة استخدامها) في إدارة مجموعة متنوعة من الحالات النفسية لدى كبار السن. لا شك أنها قد تكون مفيدة في إدارة مرض انفصام الشخصية في سن الشيخوخة، وكذلك في علاج بعض الأعراض المرتبطة بالهذيان والخرف والانفعال والعدوانية ومتلازمة جنون العظمة التي تحدث لدى بعض المرضى المسنين (انظر الفصل 29). ومع ذلك، فهي ليست مرضية تمامًا في هذه الحالات المسنة، ولا ينبغي زيادة الجرعة على افتراض إمكانية السيطرة الكاملة. لا يوجد دليل على أن هذه الأدوية لها أي تأثيرات مفيدة في الخرف الزهايمر، وعلى أسس نظرية

يمكن توقع أن تؤدي التأثيرات المضادة للمسكارين للفينوثيازينات إلى تفاقم ضعف الذاكرة والخلل الإدراكي (انظر أدناه). تمت الموافقة على بيمافانسرين لعلاج ألزهايمر المرتبط بمرض باركنسون؛ وهو قيد الدراسة بحثاً عن اضطرابات سلوكية مرتبطة بمرض ألزهايمر (انظر الفصول 28 و29).

إن الكثير من التحسن الظاهري الذي يحدثه هذا الدواء في المرضى المضطربين والمتمردين قد يعكس ببساطة تأثيراته المهدئة. وعندما تكون هناك حاجة إلى مضاد ألزهايمر مهدئ، فإن الفينوثيازين مثل الثيوريدازين هو المناسب. وإذا كان لا بد من تجنب التهدئة، فإن هالوبيريدول أو مضاد ألزهايمر غير نمطي هو الأنسب. ومع ذلك، فإن الهالوبيريدول له سمية خارج هرمية متزايدة، ويجب تجنبه في المرضى الذين يعانون من مرض خارج هرمي موجود مسبقاً. غالباً ما تسبب الفينوثيازينات، وخاصة الأدوية القديمة مثل الكلوربيرومازين، انخفاض ضغط الدم الانتصابي بسبب تأثيراتها على مستقبلات ألفا الأدرينالية. وهي أكثر عرضة للقيام بذلك في كبار السن. وإذا كان لا بد من استخدامها، فيجب البدء بجرعة من هذه الأدوية بجزء بسيط من تلك المستخدمة في البالغين الشباب. لا يبدو أن الجيل الثاني من مضادات ألزهايمر (الكلوزابين، والأولانزابين، والكوتياابين، والريسبيريدون، والأريبيرازول) يتفوق بشكل ملحوظ على الأدوية التقليدية من حيث الفعالية، على الرغم من أن آثارها الجانبية على الجهاز العصبي اللاإرادي أقل. والأدلة التي تدعم فوائد الأولانزابين أقوى إلى حد ما من الأدلة التي تدعم فوائد الأدوية غير التقليدية الأخرى.

يستخدم الليثيوم غالباً في علاج الهوس لدى كبار السن. ولأن الليثيوم يتم التخلص منه عن طريق الكلى، فيجب تعديل الجرعات بشكل مناسب ومراقبة مستوياته في الدم. يؤدي الاستخدام المتزامن لمدرات البول الثيازيدية إلى تقليل تصفية الليثيوم ويجب أن يكون مصحوباً بمزيد من تقليل الجرعة وقياس مستويات الليثيوم في الدم بشكل متكرر.

إن الاضطراب الاكتئابي الرئيسي النفسي لا يحظى بالقدر الكافي من التشخيص والعلاج بين كبار السن. ويدعم هذا الرأي معدل الانتحار بين الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً (ضعف المتوسط الوطني). ومن المؤسف أن اللامبالاة والانفعالات السلبية والانسحاب الاجتماعي المصاحب للاكتئاب الرئيسي قد يُخطئ البعض في فهمه على أنه خرف الشيخوخة. وتشير الأدلة السريرية إلى أن كبار السن يستجيبون لمضادات الاكتئاب (من جميع الأنواع) بنفس قدر استجابة المرضى الأصغر سناً، ولكنهم أكثر عرضة للآثار الضارة. ويؤكد هذا العامل، إلى جانب انخفاض معدل تصفية بعض هذه الأدوية، على أهمية الجرعات الدقيقة ومراقبة الآثار السامة ويفضل بعض الخبراء مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية على مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات لأن مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية لها آثار ضارة أقل على الجهاز العصبي اللاإرادي. وإذا كان من المقرر استخدام مثبطات ثلاثية الحلقات، فيجب اختيار دواء له تأثيرات مضادة للمسكارين أقل، مثل نورترينيتيلين أو ديسبيرامين (انظر الجدول 2-30)

ارتعاش

الرعشة الأساسية هي سبب الارتعاش لدى العديد من كبار السن. قد تكون الرعشة أثناء الراحة وأثناء النية موجودة وقد تكون شديدة لدرجة تحد من أنشطة الحياة اليومية. تشمل الأدوية التي ثبتت فعاليتها حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينالية، مثل بروبيرانولول، وبعض البنزوديازيبينات، مثل أبرازولام (انظر الفصل 28)

الأدوية المستخدمة في مرض الزهايمر

يتسم مرض الزهايمر بضعف الذاكرة التدريجي والخرف واختلال الإدراك، وقد يؤدي إلى حالة نباتية كاملة، مما يؤدي إلى الوفاة المبكرة. يزداد انتشار المرض مع تقدم العمر وقد يصل إلى 20% لدى الأفراد الذين تزيد أعمارهم عن 85 عامًا. تقدر التكلفة السنوية للخرف في الولايات المتحدة بحوالي 150-215 مليار دولار سنويًا. تم التعرف على كل من الأشكال العائلية والمتفرقة. يرتبط الظهور المبكر لمرض الزهايمر بالعديد من العيوب الجينية، بما في ذلك التثلث الصبغي 21 (الكروموسوم 21)، وهو طفرة في جين بريسينيلين 1 على الكروموسوم 19. على عكس الأشكال الشائعة، ApoE، للبروتين المرتبط بالدهون، ε4، الكروموسوم 14، وأليل غير طبيعي (انظر أدناه). تُبذل جهود كبيرة لتطوير اختبارات (Aβ) ارتباطًا وثيقًا بتكوين رواسب بيتا أميلويد ε4 يرتبط الشكل، (ε3 و ε2 ApoE) عملية يمكنها، في مرحلة مبكرة للغاية، التنبؤ بظهور مرض الزهايمر في وقت لاحق؛ ويُعد قياس مستويات بيتا أميلويد في المصل بحساسية عالية أحد هذه الاختبارات (انظر شندلر 2019). وقد كشفت الاختبارات الجينية الحديثة عن متغيرات جينية وقائية يمكن استخدامها في المستقبل القريب لحماية الصحة الإدراكية. وتتقارب العديد من الروابط الجينية لمرض الزهايمر مع وظيفة الخلايا الدبقية الصغيرة واستجابتها لتطور المرض. وسوف تعمل الخلايا الدبقية الصغيرة على زيادة تنظيم العديد من هذه التغيرات الجينية. المعترف بها مؤخرًا في مرض الزهايمر بسبب تعرضها للبقع النشوية

تشمل التغيرات المرضية زيادة ترسب بيتا أميلويد في القشرة المخية، والتي تشكل في النهاية لويحات خارج الخلية وآفات وعائية دماغية، وتشابكات ليفية داخل الخلايا العصبية وبينها تتكون من بروتين تاو. هناك فقدان تدريجي للخلايا العصبية، وخاصة الخلايا تساهم في هذا المرض، والأدوية NLRP3 العصبية الكولينية، وترقق القشرة. يبدو أن العملية الالتهابية التي تنطوي على إنفلماسوم على سبيل المثال، حمض الميفيناميك، تعكس بعض علامات (NSAIDs) المضادة للالتهابات غير الستيرويدية المضادة للالتهابات مرض الزهايمر في النماذج الحيوانية

إن فقدان الخلايا العصبية الكولينية يؤدي إلى انخفاض ملحوظ في أسيتيل ترانسفيراز الكولين وغيره من علامات النشاط الكوليوني وكثيراً ما يكون مرضى الزهايمر حساسين للغاية لسمية الجهاز العصبي المركزي للأدوية ذات التأثيرات المضادة للمسكارين. وتشير بعض الأدلة إلى أن الإثارة الزائدة بواسطة الغلوتامات تساهم في موت الخلايا العصبية. فالبروتين فين، وهو بروتين من عائلة كيناز إس آر سي، ينشط بواسطة بيتا أميلويد، مما يؤدي إلى خلل في التشابك العصبي. ويمكن تثبيط فين بواسطة ساراكاتينيب، وهو عقار جزيئي صغير تم تطويره لأول مرة كعامل مضاد للسرطان. وتشير الدراسات المبكرة على الفئران إلى أن ساراكاتينيب قد يحسن الوظيفة المشبكية في الفئران التي تعاني من نمط خلل وظيفي مشابه لمرض الزهايمر. وبالإضافة إلى ذلك، قد تساهم الشذوذ في وظيفة الميتوكوندريا في موت الخلايا العصبية. وتشير الدراسات الحديثة إلى أن العدوى المشتركة بفيروس الهربس البسيط وفيروس الحمق النطاقي قد تؤدي إلى تحفيز إنتاج بروتينات تاو وبيتا أميلويد. وهذا يثير احتمال الوقاية عن طريق التطعيم ضد كلا الفيروسين

لقد تم استكشاف العديد من طرق علاج مرض الزهايمر (الجدول 3-60). وقد تم تركيز قدر كبير من الاهتمام على الأدوية المحاكية (MAO) للكولين بسبب الأدلة على فقدان الخلايا العصبية الكولينية التي أشرنا إليها سابقًا. وقد اقترح أن تثبيط أحادي الأمين أوكسيداز له بعض التأثيرات المفيدة. وهناك دواء واحد متاح يثبط مستقبلات الغلوتامات (Ldeprenyl) من النوع ب باستخدام سيليجيلين

فقد الدراسة المكثفة، AMPA (انظر أدناه)، و"الأمباكينات"، وهي مواد تسهل النشاط المشبكي عند مستقبلات الغلوتامات NMDA. وتشير بعض الأدلة إلى أن الستاتينات الخافضة للدهون مفيدة. أما موسعات الأوعية الدموية الدماغية فهي ليست فعالة

الجدول 3-60

بعض الاستراتيجيات المحتملة للوقاية من مرض الزهايمر أو علاجه

Therapy	Comment
Cholinesterase inhibitors	Increase cholinergic activity, positive results confirmed; 4 drugs approved
N-methyl-daspartate glutamate antagonists	Inhibit glutamate excitotoxicity; 1 drug, memantine , approved
Modifiers of glucose utilization	PPAR- γ agonists
Antilipid drugs	Statins (off-label use)
Retinoid X receptor	Bexarotene transiently reduced A β in mice
NSAIDs	Disappointing results with cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors but interest continues
Anti-amyloid vaccines	In clinical trials
Anti-amyloid antibodies	Bapineuzumab and solanezumab failed clinical trials but did modify A β kinetics; should treatment be started before symptoms appear? Aducanumab failed to halt A β accumulation in human patients but late results suggest slowing of cognitive decline; approved (see text)
Inhibitors of A β synthesis	γ -Secretase modulator studies in progress

Microtubule stabilizers	Drugs that inhibit disassembly of microtubules reduce accumulation of tau protein tangles in mice
Anticytokine antibodies	Anti-IL-12 and 23 antibodies reversed age-related cognitive decline and A β accumulation in mice
Anti-FYN drug	Small molecule saracatinib, a kinase inhibitor, shows positive results in mice; further studies needed
Anti-TNF α drugs	Mixed results with thalidomide and with etanercept in clinical trials; further studies needed
Antioxidants	Disappointing results
Nerve growth factor	One very small trial
PERK inhibitor GSK2606414	Preliminary study in mice

مستقبلات البيروكسيسوم المنشط جاما، PPAR γ ؛ RNA مثل ER كيناز بروتين كيناز، PERK إنترلوكين؛ IL بيتا أميلويد؛ A β .

وهو مثبط طويل المفعول للكولينستريز ومنظم للمسكارين، أول عقار ثبتت فعاليته في (THA، رباعي هيدرو أمينوأكرديدين) كان التاكزين، علاج مرض الزهايمر. وبسبب سميته الكبدية، تم استبدال التاكزين في الاستخدام السريري بمثبطات الكولينستريز الأحدث: الدونيبيزيل والريفاستيجمين، والجالانتامين. هذه العوامل نشطة عن طريق الفم، ولديها اختراق كافٍ للجهاز العصبي المركزي، وهي أقل سمية بكثير من التاكزين. وعلى الرغم من أن الأدلة على فائدة مثبطات الكولينستريز (وميمانتين؛ انظر أدناه) ذات أهمية إحصائية، فإن مقدار الفائدة متواضع، ويختلف بشكل ملحوظ بين المرضى، ولا يمنع تطور المرض. تسبب مثبطات الكولينستريز آثارًا ضارة كبيرة، بما في ذلك الغثيان والقيء والإسهال وغيرها من التأثيرات المحاكية للكولين الطرفية. يجب استخدام هذه الأدوية بحذر عند المرضى الذين يتناولون أدوية أخرى تعمل على تثبيط إنزيمات السيروتونوم في 450 (على سبيل المثال، الكيتوكونازول، الكينيدين؛ انظر الفصل 4). يتم سرد المستحضرات المتاحة في الفصل 7

يساهم في الفسيولوجيا المرضية لمرض الزهايمر NMDA وقد افترض أن التنشيط المحفز السام لانتقال الغلوتامات عبر مستقبلات بطريقة تعتمد على الاستخدام وينتج حصارًا غير تنافسي. فعاليته المحدودة في مرض NMDA يرتبط ميمانتين بقنوات مستقبلات الزهايمر المتوسط إلى الشديد مماثلة أو أقل من فعالية مثبطات الكولينستريز. ومع ذلك، قد يكون هذا الدواء أفضل تحملاً وأقل سمية من مثبطات الكولينستريز. على النقيض من ذلك، لم تجد دراسة صغيرة لميمانتين في مرض الزهايمر لدى الأشخاص المصابين بمتلازمة داون أي فائدة. أنتجت العلاج المركب بكل من ميمانتين وواحد من مثبطات الكولينستريز نتائج مختلطة. يتوفر ميمانتين باسم ناميندا في أقراص فموية بجرعات 5 و10 مجم وفي تركيبات مركبة مع دونيبيزيل. الآثار الضارة غير شائعة، ولكن تم الإبلاغ عن الدوخة أو الارتباك

وقد ركزت الأبحاث الحديثة على بيتا أميلويد، لأن اللويحات المميزة تتكون في الغالب من هذا الببتيد. ومن المؤسف أن جسمين مضادين لأميلويد، سولانيزوماب وبابينوزوماب، فشلا في تحسين الإدراك أو إبطاء تقدم المرض في التجارب السريرية الأخيرة. وعلى النقيض من ذلك، أشارت التحليلات الأخيرة لنتائج تجربة أدوكانوماب، وهو جسم مضاد آخر لأميلويد بيتا، إلى أن مثل هذه الأدوية قد تكون لها بعض الفوائد بالفعل. وقد توقف تطوير هذا العقار البيولوجي عندما أظهرت النتائج الأولية فشله في وقف تراكم بيتا أميلويد وفي الآونة الأخيرة، أكدت دراسات المتابعة أن العقار يمكن أن يقلل من مستويات بيتا أميلويد في المخ، ولكن هذا لا يحسن المرض بشكل موثوق. فعند أعلى جرعة، أدى العقار إلى إبطاء التدهور المعرفي بشكل متواضع وتحسين الذاكرة والتوجيه ووظائف اللغة ولكن فقط في بعض المرضى. وأسفرت هذه النتائج عن موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية المثيرة للجدل للغاية. ويبدو أن دونانيماب وهو مثبط لإنزيم انقسام بروتين بيتا أميلويد السلفي، Verubecestat، وهو جسم مضاد أحدث لأميلويد بيتا، واعد. يقلل عقار من إنتاج بيتا أميلويد. وقد أظهر هذا العقار أمانًا في تجربة سريرية مبكرة، لكن تجربة عشوائية خاضعة للرقابة من المرحلة (BACE1)، الثالثة لم تظهر أي فائدة

وتشير جهود أخرى إلى أن تراكم التشابكات الخيطية لبروتين تاو يشكل عنصراً حاسماً في تلف الخلايا العصبية في مرض الزهايمر والعديد من الحالات العصبية التنكسية الأخرى. ويبدو أن تراكم بروتين تاو يرتبط بانفصال الأنابيب الدقيقة في الخلايا العصبية، وهو ما حفز الاهتمام بالأدوية التي تمنع تفكك الأنابيب الدقيقة، مثل الإيبوثيلون د. وقد عُزِي فشل العديد من الأدوية في التجارب السريرية

إلى حقيقة مفادها أن هذه التجارب أجريت على مرضى تظهر عليهم علامات مرض الزهايمر، وبالتالي قد تظهر عليهم بالفعل تغيرات لا رجعة فيها. ومن المأمول أن تسمح الأساليب المحسنة للتنبؤ بالحالة بإجراء التجارب في مرحلة مبكرة من المرض في حين لا يزال الانعكاس ممكناً. وقد أظهرت تجربة عشوائية محكمة واسعة النطاق وطويلة الأمد في فنلندا أن الجمع بين التغذية الصحية المتوازنة، والتمارين البدنية، والتدريب الإدراكي، والأنشطة الاجتماعية، مع التدخل في إدارة المخاطر الوعائية والأيضية يمكن أن يقلل من خطر ضعف الإدراك بين الأفراد المعرضين للخطر. وأظهرت التجربة فوائد على الإدراك شملت الأفراد الذين لديهم استعداد وراثي لمرض الزهايمر.

تشير الدراسات التي أجريت على الفئران المعدلة وراثياً المصابة بمرض الزهايمر إلى أن استخدام مثبطات الفسفوديستيراز 5 قد يحسن الوظيفة المشبكية. وأشارت دراسة استقصائية بأثر رجعي لمستخدمي السيلدينافيل إلى أن المستخدمين لديهم خطر أقل للإصابة بمرض الزهايمر. تتطلب هذه الملاحظة تقييماً عشوائياً مزدوج التعمية قبل تقديم أي توصية.

CARDIOVASCULAR DRUGS

الأدوية الخافضة لضغط الدم

يرتفع ضغط الدم، وخاصة الضغط الانقباضي، مع تقدم العمر في الدول الغربية وفي أغلب الثقافات التي يرتفع فيها تناول الملح. وفي النساء، يكون الارتفاع أكثر وضوحاً بعد سن الخمسين. ورغم تجاهل الأطباء لهذا الأمر في الماضي، فإنهم يعتقدون الآن أن ارتفاع ضغط الدم ينبغي أن يعالج لدى كبار السن. والواقع أن العلاج الأكثر فعالية لارتفاع ضغط الدم يشكل أحد العوامل التي قد تساهم في الانخفاض المبلغ عنه في حالات الخرف.

لا تختلف المبادئ الأساسية للعلاج في الفئة العمرية المسنة عن تلك الموصوفة في الفصل الحادي عشر، ولكن التحذيرات المعتادة فيما يتعلق بالحرائك الدوائية المتغيرة وآليات التعويض غير الحادة تنطبق. وبسبب أمانها، يجب تشجيع العلاج غير الدوائي (إنقاص الوزن في السمنة والحد المعتدل من تناول الملح). تعد الثيازيدات خطوة أولى معقولة في العلاج الدوائي. إن نقص بوتاسيوم الدم وفقرط سكر الدم وفقرط حمض البوليك الناجم عن هذه العوامل أكثر أهمية لدى كبار السن بسبب انتشار عدم انتظام ضربات القلب ومرض السكري من النوع 2 والنقرس بين هؤلاء المرضى.

ومن ثم، فإن استخدام جرعات منخفضة من الأدوية الخافضة لضغط الدم. بدلاً من جرعات مدر البول القوي. أمر مهم. كما أن حاصرات قنوات الكالسيوم فعالة وآمنة إذا ما تم ضبطها وفقاً للاستجابة المناسبة. وهي مفيدة بشكل خاص في المرضى الذين يعانون أيضاً من الذبحة الصدرية التصلبية (انظر الفصل الثاني عشر). أما حاصرات بيتا فهي خطيرة بشكل محتمل في المرضى الذين يعانون من مرض انسداد مجرى الهواء، وتعتبر أقل فائدة من حاصرات قنوات الكالسيوم في المرضى الأكبر سناً ما لم يكن هناك قصور مزمن في القلب. كما تعتبر مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أقل فائدة في كبار السن ما لم يكن هناك قصور في القلب أو مرض السكري ونادراً ما تكون هناك حاجة إلى أقوى الأدوية، مثل مينوكسيديل. وينبغي لكل مريض يتلقى أدوية خافضة لضغط الدم أن يخضع لفحص منتظم للكشف عن انخفاض ضغط الدم الانتصابي بسبب خطر نقص تروية الدماغ والسقوط.

العوامل المؤثرة على التقلص العضلي الإيجابي

إن قصور القلب مرض شائع وقاتل بشكل خاص لدى كبار السن. والخوف من هذه الحالة هو أحد الأسباب التي تجعل الأطباء يستخدمون جليكوسيدات القلب بشكل مفرط في هذه الفئة العمرية. والآثار السامة للديجوكسين خطيرة بشكل خاص لدى كبار السن، لأن كبار السن أكثر عرضة لاضطرابات نظم القلب. وعادة ما تنخفض تصفية الديجوكسين لدى كبار السن، ورغم أن حجم التوزيع ينخفض أيضًا في كثير من الأحيان، فإن عمر النصف لهذا الدواء قد يزيد بنسبة 50% أو أكثر. ولأن الدواء يتم تصفيته في الغالب عن طريق الكلى، فيجب أخذ وظائف الكلى في الاعتبار عند تصميم نظام الجرعات. ولا يوجد دليل على وجود أي زيادة في الحساسية الدوائية للتأثيرات العلاجية للجليكوسيدات القلبية؛ بل إن الدراسات التي أجريت على الحيوانات تشير إلى انخفاض محتمل في الحساسية العلاجية. ومن ناحية أخرى، ربما تكون هناك زيادة في الحساسية للتأثيرات السامة المسببة لاضطرابات نظم القلب يساهم نقص بوتاسيوم الدم، ونقص الماغنسيوم، ونقص الأكسجين (بسبب أمراض الرئة)، وتصلب الشرايين التاجية في ارتفاع معدل حدوث عدم انتظام ضربات القلب الناجم عن الديجيتاليس لدى المرضى المسنين. كما تحدث السميات الأقل شيوعًا للديجيتاليس مثل الهذيان والتغيرات البصرية والاضطرابات الغدد الصماء (انظر الفصل 13) بشكل أكثر شيوعًا لدى المرضى الأكبر سنًا مقارنة بالمرضى الأصغر سنًا.

العوامل المضادة لاضطراب النظم

إن علاج عدم انتظام ضربات القلب لدى كبار السن يشكل تحدياً خاصاً بسبب نقص الاحتياطي الديناميكي الدموي الجيد، وتكرار اضطرابات الإلكتروليت، وانتشار أمراض القلب التاجية الخطيرة. كما تنخفض معدلات تصفية الكينيدين والبروكيناميد وتزداد أعمار نصفيهما مع تقدم العمر. وربما ينبغي تجنب عقار ديسوبراميد لدى كبار السن لأن سميته الرئيسية. التأثير المضاد للمسكارين، مما يؤدي إلى مشاكل في التبول لدى الرجال؛ والتأثيرات القلبية السلبية المؤثرة على التقلص العضلي، مما يؤدي إلى قصور القلب. غير مرغوب فيها بشكل خاص لدى هؤلاء المرضى. ويبدو أن معدل تصفية الليدوكائين لا يتغير كثيراً، ولكن عمر النصف يزداد لدى كبار السن. ومن المستحسن تقليل جرعة التحميل من هذا العقار لدى كبار السن بسبب حساسيتهم الكبيرة لتأثيراته السامة.

تشير الأدلة الحديثة إلى أن العديد من المرضى المصابين بالرجفان الأذيني. وهو اضطراب شائع جداً في نظم القلب بين كبار السن. يتحسنون بسهولة عند التحكم في معدل ضربات القلب البطيئ كما يتحسنون عند التحول إلى إيقاع جيبي طبيعي. ولا بد من اتخاذ التدابير (مثل الأدوية المضادة للتخثر) للحد من خطر الانسداد الخثاري في حالة الرجفان الأذيني المزمن.

ANTIMICROBIAL THERAPY

تساهم العديد من التغيرات المرتبطة بالعمر في ارتفاع معدل الإصابة بالعدوى لدى المرضى المسنين. يتجلى انخفاض دفاعات الجسم لدى كبار السن في زيادة كل من العدوى الخطيرة والسرطان. وقد يعكس هذا تغييراً في وظيفة الخلايا الليمفاوية التائية. وفي الرئتين يؤدي الانخفاض الكبير في تصفية المخاطية الهدبية المرتبط بالعمر والتبع إلى زيادة كبيرة في قابلية الإصابة بالعدوى. وفي المسالك البولية، يزداد معدل الإصابة بالعدوى الخطيرة بشكل كبير بسبب احتباس البول والقسطرة لدى الرجال. يجب الحفاظ على

التطعيمات الوقائية: يجب إعطاء لقاح الأنفلونزا سنويًا، ولقاح الكزاز كل 10 سنوات، ولقاح المكورات الرئوية والقوباء المنطقية مرة واحدة.

منذ عام 1940، ساهمت الأدوية المضادة للميكروبات في إطالة العمر أكثر من أي مجموعة أدوية أخرى لأنها قادرة على التعويض إلى حد ما عن هذا التدهور في الدفاعات الطبيعية. والمبادئ الأساسية لعلاج كبار السن بهذه العوامل لا تختلف عن تلك التي تنطبق على المرضى الأصغر سنًا وقد تم تقديمها في الفصل 51. وتتعلق التغيرات الحركية الدوائية الرئيسية بانخفاض وظائف الكلى؛ ولأن معظم المضادات الحيوية من مجموعة بيتا لاكتام والأمينوغليكوزيد والفلوروكينولون تفرز بهذه الطريقة، فمن المتوقع حدوث تغييرات مهمة في نصف العمر. وهذا مهم بشكل خاص في حالة الأمينوغليكوزيدات، لأنها تسبب سمية تعتمد على التركيز والوقت في الكلى وفي الأعضاء الأخرى. وتتضاعف أعمار نصف العمر للجنتاميسين والكاناميسين والنيتيلميسين بأكثر من الضعف. وقد تكون الزيادة أقل وضوحًا بالنسبة للتوبراميسين.

ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

الفصال العظمي مرض شائع جدًا بين كبار السن. والتهاب المفاصل الروماتويدي ليس مشكلة خاصة بكبار السن، ولكن العلاج الدوائي نفسه ينطبق عادةً على كلا النوعين من الأمراض. تنطبق المبادئ الأساسية الموضحة في الفصل 36 وخصائص الأدوية المضادة للالتهابات الموصوفة هناك بشكل كامل هنا.

يجب استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية بحذر خاص في المرضى المسنين لأنها تسبب سمية يكون كبار السن أكثر عرضة لها، في حالة الأسبرين، فإن أهم هذه السموم هو تهيج الجهاز الهضمي والنزيف. في حالة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأحدث، فإن أهمها هو تلف الكلى، والذي قد يكون غير قابل للإصلاح. نظرًا لأن هذه الأدوية يتم التخلص منها في المقام الأول عن طريق الكلى فإنها تتراكم بسرعة أكبر في المريض المسن وخاصة في المريض الذي تكون وظائف الكلى لديه معرضة للخطر بالفعل بما يتجاوز النطاق المتوسط لسنه. يتم إنشاء حلقة مفرغة بسهولة حيث يتسبب تراكم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في المزيد من تلف الكلى، مما أكثر 2 (COX) يؤدي إلى المزيد من التراكم. لا يوجد دليل على أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الانتقائية لإنزيم سيكلوأكسجيناز 2 (COX) أمانًا فيما يتعلق بوظائف الكلى. يجب مراقبة المرضى المسنين الذين يتلقون جرعات عالية من أي مضادات التهاب غير ستيرويدية بعناية بحثًا عن أي تغييرات في وظائف الكلى.

إن الكورتيكوستيرويدات مفيدة للغاية للمرضى المسنين الذين لا يستطيعون تحمل جرعات كاملة من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية. ومع ذلك، فإنها تسبب باستمرار زيادة مرتبطة بالجرعة ومدة الإصابة بهشاشة العظام، وهو تأثير سام خطير بشكل خاص لدى كبار السن. وليس من المؤكد ما إذا كان من الممكن تقليل هذا التأثير الناجم عن الدواء من خلال زيادة تناول الكالسيوم وفيتامين (Qaseem) والبيسفوسفونات إذا كان هشاشة العظام موجودة بالفعل، انظر مرجع (د، ولكن من الحكمة النظر في هذه العوامل وتشجيع ممارسة التمارين الرياضية المتكررة لدى أي مريض يتناول الكورتيكوستيرويدات.

OPHTHALMIC DRUGS

الأدوية المستخدمة في الجلوكوما

يعد الجلوكوما أكثر شيوعًا بين كبار السن، لكن علاجه لا يختلف عن علاج الجلوكوما في بداية ظهوره. تتم مناقشة إدارة الجلوكوما في الفصل العاشر.

الضمور البقعي

إن الضمور البقعي المرتبط بالعمر هو السبب الأكثر شيوعاً للعمى لدى كبار السن في العالم المتقدم. وهناك نوعان من الضمور البقعي المرتبط بالعمر المتقدم: النوع الرطب الذي يرتبط بتسلل أوعية دموية جديدة إلى الحيز تحت الشبكية، والنوع الجاف الأكثر شيوعاً والذي لا يرتبط بتكوين أوعية دموية غير طبيعية. ورغم أن سبب الضمور البقعي المرتبط بالعمر غير معروف، فإن التدخين يشكل عامل خطر موثق، كما كان يُعتقد منذ فترة طويلة أن الإجهاد التأكسدي يلعب دوراً في ذلك. وعلى هذا الأساس، تم استخدام مضادات الأكسدة لمنع أو تأخير ظهور الضمور البقعي المرتبط بالعمر. وتتوفر تركيبات فموية خاصة من فيتامينات سي وإي وبيتا كاروتين وأكسيد الزنك وأكسيد النحاس. وتشمل بعض هذه التركيبات الكاروتينات اللوتين والزيكسانثين، والأحماض الدهنية غير المشبعة طويلة السلسلة أوميغا 3. والدليل على فعالية مضادات الأكسدة هذه متواضع.

في حالة الضمور البقعي المرتبط بالعمر المتقدم، كان العلاج ناجحاً إلى حد ما. يمكن الآن علاج هذا النوع من الضمور البقعي المرتبط بتوفر نوعان (VEGF) بالعمر باستخدام العلاج الضوئي بالليزر أو باستخدام الأجسام المضادة ضد عامل نمو بطانة الأوعية الدموية من الأجسام المضادة - بيفاسيزوماب (أفاستين، يستخدم بدون وصفة طبية) ورانيبيزوماب (لوسينتينس) - بالإضافة إلى أفليبيرسيبت (إيليا، مستقبل بروتين وهمي يرتبط بعامل نمو بطانة الأوعية الدموية) والبيجابتابانيب (ماكوجين). تمت الموافقة على أفليبيرسيبت أيضاً لعلاج الضمور البقعي السكري. يتم حقن هذه العوامل في الجسم الزجاجي للتأثير الموضعي. رانيبيزوماب باهظ الثمن للغاية. هناك عوامل أخرى ترتبط بعامل نمو بطانة الأوعية الدموية قيد الدراسة.

ADVERSE DRUG REACTIONS IN THE ELDERLY

لقد تم توثيق العلاقة بين عدد الأدوية التي يتم تناولها ومعدل حدوث الآثار الجانبية للأدوية بشكل جيد. ففي مرافق الرعاية طويلة الأجل، حيث نسبة عالية من السكان من كبار السن، يتراوح متوسط عدد الوصفات الطبية لكل مريض بين 6 و8. وقد أظهرت الدراسات أن نسبة المرضى الذين يعانون من الآثار الجانبية تزداد من حوالي 10% عند تناول دواء واحد إلى ما يقرب من 100% عند تناول 10 أدوية. وبالتالي، فمن المتوقع أن يكون لدى حوالي نصف المرضى في مرافق الرعاية طويلة الأجل آثار جانبية معروفة أو غير معروفة في وقت ما. وقد يراجع المرضى الذين يعيشون في المنزل العديد من الممارسين المختلفين لحالات مختلفة ويتراكم لديهم وصفات طبية متعددة للأدوية ذات التأثيرات المتداخلة. ومن المفيد إجراء تحليل "الحقيقية البنية" في مثل هؤلاء المرضى. ويتألف

تحليل الحقيبية البنية من مطالبة المريض بإحضار حقيبية تحتوي على جميع الأدوية والمكملات الغذائية والفيتامينات وما إلى ذلك التي يتناولها حالياً إلى الممارس. وسوف نجد أن بعض الوصفات الطبية مكررة، وبعضها الآخر غير ضروري. يمكن في كثير من الأحيان %تقليل العدد الإجمالي للأدوية التي يتم تناولها بنسبة 30-50.

وتشير التقديرات إلى أن معدل حدوث الآثار الضارة للأدوية لدى المرضى المسنين يبلغ ضعف المعدل لدى المرضى الأصغر سناً على الأقل. وتشمل أسباب هذا المعدل المرتفع أخطاء الأطباء في وصف الأدوية وأخطاء المرضى في استخدام الأدوية. وتحدث أخطاء الأطباء أحياناً لأن الطبيب لا يدرك أهمية التغيرات في الحركية الدوائية مع تقدم العمر والأمراض المرتبطة بالعمر. وتحدث بعض الأخطاء لأن الطبيب لا يدرك أن الأدوية غير المتوافقة يصفها أطباء آخرون لنفس المريض. على سبيل المثال، يسبب السيميتيدين وهو عقار حاصر لمستقبلات الهيستامين ويوصف بكثرة (أو يوصى به في شكله الذي لا يحتاج إلى وصفة طبية) لكبار السن، حدوث آثار ضارة أعلى (مثل الارتباك، وعدم وضوح الكلام) لدى كبار السن مقارنة بالمرضى الأصغر سناً. كما يثبط هذا العقار عملية التمثيل الغذائي الكبدي للعديد من الأدوية، بما في ذلك الفينيتوين والوارفارين وحاصرات بيتا وغيرها من العوامل. قد يصاب المريض الذي يتناول أحد هذه الأدوية دون حدوث آثار جانبية بارتفاع ملحوظ في مستويات الدم وتسمم شديد إذا أضيف السيميتيدين إلى النظام العلاجي دون تعديل جرعة الأدوية الأخرى. تم وصف أمثلة إضافية للأدوية التي تثبط إنزيمات الكبد الميكروسومية وتؤدي إلى حدوث آثار جانبية في الفصلين 4 و67.

وقد تنشأ أخطاء المرضى نتيجة لعدم الالتزام بالعلاج لأسباب موصوفة أدناه. فضلاً عن ذلك، فإنها تنشأ غالباً نتيجة لاستخدام أدوية لا تحتاج إلى وصفة طبية، ويتم تناولها دون علم الطبيب. وكما أشرنا في الفصلين 64 و65، فإن العديد من الأدوية التي لا تحتاج إلى وصفة طبية والأدوية العشبية تحتوي على "مكونات مخفية" ذات تأثيرات دوائية قوية. على سبيل المثال، فإن العديد من مضادات الهيستامين الموجودة في الأدوية التي لا تحتاج إلى وصفة طبية لها تأثيرات مهدئة كبيرة وهي أكثر خطورة بطبيعتها على المرضى الذين يعانون من ضعف في الوظائف الإدراكية. وعلى نحو مماثل، فإن تأثيرها المضاد للمسكارين قد يؤدي إلى احتباس البول لدى الرجال المسنين أو الجلوكوما لدى المرضى الذين يعانون من زاوية الغرفة الأمامية الضيقة. وإذا كان المريض يتناول أيضاً مثبطات استقلاب السيستوكروم ب مثل السيميتيدين، فإن احتمال حدوث رد فعل سلبي يزداد بشكل كبير. والمرضى الذي يتناول دواءً عشبياً يحتوي على الجكنة يكون أكثر عرضة للزيف أثناء تناول جرعات منخفضة من الأسبرين.

PRACTICAL ASPECTS OF GERIATRIC PHARMACOLOGY

يمكن تحسين جودة حياة المرضى المسنين بشكل كبير وإطالة عمرهم من خلال الاستخدام الذكي للأدوية. ومع ذلك، يجب على الطبيب المعالج أن يدرك العديد من العقبات العملية التي تحول دون الالتزام بالعلاج.

إن تكاليف الأدوية قد تشكل عقبة كبيرة أمام المرضى الذين يحصلون على دخل تقاعدي هامشي ولا يشملهم التأمين الصحي أو لا يشملهم بشكل كاف. ويتعين على الطبيب أن يكون على دراية بتكلفة الوصفة الطبية والعلاجات البديلة الأرخص. على سبيل المثال

قد تتجاوز التكلفة الشهرية لعلاج التهاب المفاصل باستخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الحديثة 100 دولار، في حين تبلغ تكلفة علاج الإيبوبروفين والنابروكسين، وهما نوعان أقدم من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية ولكن بنفس الفعالية، نحو 20 دولاراً.

وقد ينشأ عدم الالتزام بالعلاج نتيجة للنسيان أو الارتباك، وخاصة إذا كان المريض يتناول عدة وصفات طبية وفواصل جرعات مختلفة. وقد أظهر مسح أجري في عام 1986 أن السكان الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً يمثلون 32% من الأدوية الموصوفة في الولايات المتحدة، على الرغم من أن هؤلاء المرضى لم يمثلوا سوى 11-12% من السكان في ذلك الوقت. ولأن الوصفات الطبية غالباً ما يكتبها عدة ممارسين مختلفين، فلا توجد عادة محاولة لتصميم أنظمة علاجية "متكاملة" تستخدم أدوية بفواصل جرعات متشابهة للعديد من الحالات التي يتم علاجها. وقد ينسى المرضى التعليمات المتعلقة بالحاجة إلى إكمال مدة علاجية محددة عند إعطاء جرعة من دواء مضاد للعدوى. وكثيراً ما يُنظر إلى اختفاء الأعراض على أنه أفضل سبب لوقف تناول الدواء، وخاصة إذا كانت الوصفة الطبية باهظة الثمن.

إن عدم الالتزام بالعلاج قد يكون متعمداً أيضاً. فقد يكون القرار بعدم تناول دواء ما قائماً على خبرة سابقة في التعامل معه. وقد تكون هناك أسباب وجيهة لمثل هذا عدم الالتزام "الذكي"، وينبغي للطبيب المعالج أن يحاول استنباط هذه الأسباب. وقد تعمل مثل هذه الجهود أيضاً على تحسين الالتزام بالعلاجات البديلة، لأن إشراك المريض كمشارك في القرارات العلاجية يزيد من الدافع إلى النجاح.

إن بعض الأخطاء في تناول الأدوية تنجم عن إعاقات جسدية. وقد تساهم في ذلك إعاقات السمع والتهاب المفاصل والرعشة ومشاكل الرؤية. وينبغي التأكد من فهم المريض للتعليمات الشفهية من خلال تكرارها للطبيب؛ وقد تكون التعليمات المكتوبة مفيدة. أما الأدوية السائلة التي يجب قياسها "بالمعلقة" فهي غير مناسبة للمرضى الذين يعانون من أي نوع من الرعشة أو الإعاقة الحركية. ومن الضروري استخدام حقنة الجرعات في مثل هذه الحالات. وبسبب انخفاض إنتاج اللعاب، غالباً ما يواجه المرضى الأكبر سناً صعوبة في بلع الأقراص الكبيرة. وغالباً ما تكون العبوات "الآمنة للأطفال" "آمنة لكبار السن" إذا كان المريض يعاني من التهاب المفاصل. ويحدث إعتام عدسة العين والتنكس البقعي لدى عدد كبير من المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 70 عاماً. لذلك، يجب أن تكون الملصقات الموجودة على زجاجات الوصفات الطبية كبيرة بما يكفي ليتمكن المريض الذي يعاني من ضعف البصر من قراءتها أو يجب ترميزها بالألوان إذا كان المريض يستطيع الرؤية ولكنه لم يعد يستطيع القراءة.

إن العلاج الدوائي يحمل إمكانات كبيرة لتحقيق تأثيرات مفيدة وضارة في المرضى المسنين. ويمكن قلب الميزان في الاتجاه الصحيح من خلال الالتزام ببعض المبادئ:

1. قم بفحص تاريخ الأدوية بعناية. قد يكون المرض الذي يجب علاجه ناتجاً عن تناول دواء، أو قد يؤدي تناول الأدوية إلى تفاعلات مع الأدوية التي يجب وصفها.
2. لا ينبغي وصف الدواء إلا لدواعي محددة وعقلانية. ولا ينبغي وصف أوميبرازول لعلاج "عسر الهضم". وتُنشر إرشادات الخبراء UpToDate.com بانتظام من قبل المنظمات الوطنية ومواقع الويب مثل

3. حدد هدف العلاج الدوائي. ثم ابدأ بجرعات صغيرة وقم بتعديل الجرعة حتى تصل إلى الاستجابة المطلوبة. انتظر ثلاثة أنصاف عمر على الأقل (معدلة حسب العمر) قبل زيادة الجرعة. إذا لم تحدث الاستجابة المتوقعة بالجرعة الطبيعية للبالغين، تحقق من مستويات الدم. إذا لم تحدث الاستجابة المتوقعة بالمستوى المناسب في الدم، انتقل إلى دواء آخر.
4. حافظ على مؤشر مرتفع للشك فيما يتعلق بتفاعلات الأدوية والتفاعلات بينها. تعرف على الأدوية الأخرى التي يتناولها المريض، بما في ذلك الأدوية المتاحة دون وصفة طبية والأدوية العشبية.
5. قم بتبسيط النظام العلاجي قدر الإمكان. عند وصف عدة أدوية، حاول استخدام الأدوية التي يمكن تناولها في نفس الوقت من اليوم. كلما أمكن، قلل من عدد الأدوية التي تتناولها.

إجابة دراسة الحالة

يعاني هذا المريض من عدة حالات تستدعي العلاج الدقيق. فارتفاع ضغط الدم قابل للعلاج بشكل كبير؛ والخطوات الموصوفة في الفصل الحادي عشر مناسبة وفعالة في المرضى المسنين وكذلك المرضى الشباب. وتثقيف المريض أمر بالغ الأهمية في مكافحة تدرده في تناول أدويته. وبسبب ضعف السمع لديه، يجب التأكد من حسن فهمه. وقد يستجيب مرض الزهايمر لأحد مضادات الكولينستريز (دونيبيل، ريفاستيجمين، جالانتامين). أو يمكن تجربة ميمانتين. ومن المؤسف أن التنكس البقي المرتبط بالعمر (السبب الأكثر ترجيحًا لصعوبات الرؤية لديه) لا يتم علاجه بسهولة، ولكن النوع "الرطب" (الأوعية الدموية الجديدة) قد يستجيب جيدًا لأحد الأدوية المتاحة حاليًا (بيفاسيزوماب، رانيبيزوماب، بيجابنتانيب). ومع ذلك، فإن هذه العلاجات باهظة الثمن.

REFERENCES

AcostaRodriguez V et al: المحاذاة اليومية لتقييد السرعات الحرارية في بداية ظهورها تعزز طول العمر لدى فئران C57BL/6J Science 2022376:1192؛. الذكور

[PubMed: 35511946]

فريق عمل مؤسسة الكلية الأمريكية لأمراض القلب: وثيقة إجماع الخبراء لعام 2011 حول ارتفاع ضغط الدم لدى كبار السن. مجلة كلية القلب الأمريكية

201157:2037؛. [PubMed: 21524875]

لجنة الخبراء في تحديثات جمعية طب الشيخوخة الأمريكية لعام 2015: قامت جمعية طب الشيخوخة الأمريكية بتحديث معايير J Am Geriatr Soc 201563:2227؛. [PubMed: 26446832]

AncollilIsrael S, Ayalon L: تشخيص وعلاج اضطرابات النوم لدى كبار السن. Am J Geriatr Psychiatry 2006;14:95. [PubMed: 16473973]

أندريو س وآخرون. تأثير مكملات الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة أوميغا 3 طويلة الأمد مع أو بدون تدخل متعدد المجالات تجريبية عشوائية خاضعة للتحكم الوهمي. لانسييت (MAPT) على الوظيفة الإدراكية لدى كبار السن الذين يعانون من مشاكل الذاكرة [PubMed: 28359749]. نيورول 2017؛ 16: 377

أرونو ديليو إس: العلاج الدوائي لقصور القلب الانقباضي والانبساطي لدى كبار السن. مجلة الشيخوخة والعلوم الطبية 2005;60:1597.

أرفانيتاكييس زد، شاه آر سي، بينيت دي إيه: تشخيص وإدارة الخرف: مراجعة JAMA 2019;322:1589. [PubMed: 31638686]

بلاكبيرن إي إتش، إيبيل إي إس، ليو جيه: بيولوجيا التيلومير البشري: عامل مساهم وتفاعلي في الشيخوخة ومخاطر المرض والحماية العلوم 2015;350:1193. [PubMed: 26785477]

n K: [StaufWortHb](#) Picador, 2013.

I C, Fulmer T: Achieving diagnostic excellence for older patients. JAMA 2022;327:919. [PubMed: 35175301]

roft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31. [PubMed: 1244564]

كولمان آل، ماكليود إس دي: فحص ضعف حدة البصر لدى كبار السن [PubMed: 35608845]. JAMA 2022;327:2090.

Coupland CAC et al: التعرض للأدوية المضادة للكولين وخطر الإصابة بالخرف: دراسة مقارنة متداخلة. JAMA Intern Med 2019;179:1084. [PubMed: 31233095]

دا سيلفار وآخرون: الشيخوخة البطيئة والضئيلة بين الخلايا الجذعية تتحدى النظريات التطورية للشيخوخة. ساينس 2022;376:1466. [PubMed: 35737795]

ديرجال جيه إم وآخرون: التفاعلات المحتملة بين الأدوية العشبية والعلاجات الدوائية التقليدية التي يستخدمها كبار السن الذين يحضرون عيادة الذاكرة. [PubMed: 12428996]. أدوية الشيخوخة 2002;19:879.

erty JR: Age-related changes in adrenergic neuroeffector transmission. Auton Neurosci 2002;96:8. [PubMed: 11911505]

for cognitive loss and dementia. Treat Guidelines Med Lett 2013;11:95.

Epstein NU et al: الأدوية المستخدمة لعلاج مرض الزهايمر ومخاطر السقوط المرتبطة به: دراسة مجموعة استعادية من مبادرة. Drugs Aging 2014;31:125. [PubMed: 24357133]

فانغ جيه وآخرون: اكتشاف الطب الشبكي القائم على النمط الظاهري النهائي جنبًا إلى جنب مع استخراج بيانات سجلات التأمين. Nat Aging 2021;1:1. [PubMed: 35572351]

Ferrari AU: تعديلات الجهاز القلبي الوعائي مع التقدم في السن. Am J Geriatr Cardiol 2002;11:30. [PubMed: 11773713]

جاندي س: إدارة استقلاب بيتا أميلويد مدى الحياة للوقاية من مرض الزهايمر. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2012;367:864. [PubMed: 22931321]

السيرتوينات والشيخوخة والطب. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2011;364:2235. L: ضمان [PubMed: 21651395]

Hartholt KA et al: الوفيات الناجمة عن السقوط بين البالغين في الولايات المتحدة الذين تتراوح أعمارهم بين 75 عامًا أو أكثر: 2000-2016. JAMA 2019;213:321-327. [PubMed: 31162561]

هورويتز وآخرون: عوامل الدم تنقل التأثيرات المفيدة للتمرين على تكوين الخلايا العصبية والإدراك إلى الدماغ المسن. ساينس 2020;369:167-173. [PubMed: 32646997]

Hubbard BP, Sinclair DA: ذات الجزيئات الصغيرة لعلاج الشيخوخة والأمراض المرتبطة بالعمى SIRT1 منشطات Trends Pharmacol Sci 2014;35:146-152. [PubMed: 24439680]

Jager RD, Mieler WF, Miller JW: 358:2606؛2008. مجلة نيو إنجلاند الطبية المرتبط بالعمى. [PubMed: 18550876]

Japp D et al: مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية في المرضى المسنين المصابين بقصور القلب: مراجعة منهجية وتحليل تلوي. 2017;46:18-25. [PubMed: 28181634]

Kaufman AC et al: Fyn inhibition rescues established memory and synapse loss in Alzheimer mice. Ann Neurol 2015;77:953-962. [PubMed: 25707991]

كيلي إيه إس، موريسون آر إس: الرعاية التلطيفية للمرضى المصابين بأمراض خطيرة. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 2015؛ 373:747-754. [PubMed: 26287850]

كينيدي بي كيه، بينيباكر جيه كيه: الأدوية التي تعدل الشيخوخة: الطريق الواعد ولكن الصعب في المستقبل. ترجمة ريس 2013؛ 163:1-10.

كيري جيه وآخرون: مراجعة منهجية للفعالية السريرية والتكلفة لميمانتين في المرضى الذين يعانون من مرض الزهايمر الشديد إلى المتوسط. 2006؛ 227:23-30. [PubMed: 16608378]

MS, Pillemer KA: Elder abuse. N Engl J Med 2015;373:1947-1954. [PubMed: 26559573]

Lamming DW et al: ولا ترتبط بطول العمر mTORC2 مقاومة الأنسولين الناجمة عن راباميسين تتوسطها خسارة Science 2012;335:1638-1643. [PubMed: 22461615]

استخدام قيم الكرياتينين القياسية في مصل الدم في تعديل النظام الغذائي في معادلة دراسة أمراض الكلى لتقدير Levey AS et al: [PubMed: 16908915] ؛ 145: Ann Int Med 2006;247. معدل الترشيح الكبيبي

تعدد الأدوية لدى المرضى المسنين. مراجعة للسيطرة على نسبة السكر في الدم لدى كبار السن المصابين بداء Lipska KJ et al: [PubMed: 26954412] ؛ 1034: JAMA 2016;315. السكري من النوع 2

مانجوني إيه إيه: العلاج الدوائي للقلب والأوعية الدموية لدى المرضى المسنين: اعتبارات حركية دوائية وديناميكية دوائية وعلاجية [PubMed: 16323970] . محددة مرتبطة بالعمر. أدوية الشيخوخة 2005؛ 22: 913

ماركانتونيو إي آر: الهذيان لدى المرضى الأكبر سنًا في المستشفى. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 2017؛ 377: 1456 [PubMed: 29020579]

ماوست دي تي وآخرون: انتشار تعدد الأدوية النشطة للجهاز العصبي المركزي بين كبار السن المصابين بالخرف في الولايات المتحدة [PubMed: 33687462] ؛ 325: JAMA 2021;952

مورينو جيه إيه وآخرون: العلاج عن طريق الفم الذي يستهدف استجابة البروتين غير المطوي يمنع التنكس العصبي والأمراض مورينو جيه إيه وآخرون: [PubMed: 24107777] ؛ 206:ra138. Sci Transl Med 2013;5. السريرية في الفئران المصابة بالبريون

son LJ, Morrison RS: Palliative care and pain management. Med Clin N Am 2006;90:983.[PubMed: 16962853]

D, Buss SS: Treatment of Alzheimer disease. Uptodate.com 2022

قاسم أ. وآخرون: علاج انخفاض كثافة العظام أو هشاشة العظام للوقاية من الكسور لدى الرجال والنساء: تحديث لإرشادات قاسم أ. وآخرون: [PubMed: 107326/M151361] ؛ 2017: Ann Int Med 2017. الممارسة السريرية من الكلية الأمريكية للأطباء

استخدام الأدوية الموصوفة طبيًا وغير الموصوفة طبيًا والمكملات الغذائية بين كبار السن في الولايات المتحدة. Qato DM et al: [PubMed: 19109115] ؛ 2867: JAMA 2008;300

Rabow MW et al: Palliative care and pain management. في: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW
2021 (المحررون): التشخيص والعلاج الطبي الحالي 2021. McGrawHill، 2021.

ساتيزابال سي إل وآخرون: معدل الإصابة بالخرف على مدى ثلاثة عقود في دراسة فرامنغهام للقلب. مجلة نيو إنجلاند الطبية
2016374:523؛. [PubMed: 26863354]

ساوهني ر، سيهل م، نعيم أ: الجوانب الفسيولوجية للشيخوخة: التأثير على إدارة السرطان واتخاذ القرار، الجزء الأول. مجلة السرطان
2005449 :11 ؛.
[PubMed: 16393479]

tens P et al: Alzheimer's disease. Lancet 2021;397:1577–90. [PubMed: 33667416]

Schindler SE et al: HighPrecision plasma β amyloid 42/40 predictions current and future brain
amyloidosis. Neurology. 201993؛:e1647. [PubMed:
31371569]

in DR: Overactive bladder in the elderly: A guide to pharmacological management. Drugs Aging 2005;22:1013.[PubMed: 16363885]

ra A et al: Management of acute heart failure in elderly patients. Arch Cardiovasc Dis 2016;109:422[PubMed: 27185193]

nt GE: ~~AggWd~~ . Little, Brown, 2002.

Vandenberghe R et al: Bapineuzumab من عشوائيتين عالميتين عشوائيتين في المتوسط إلى المتوسط في تجريبتين عالميتين عشوائيتين من
المرحلة الثالثة. Alzheimers Res Ther
20168:18؛. [PubMed: 27176461]

345 :23 ؛2006. مجلة الأدوية للشيخوخة 2006؛ 23 :345.
[PubMed: 16732693]

Zott B et al: 2019:365:559 ساينس . حلقة مفرغة من فرط نشاط الخلايا العصبية المعتمد على بيتا أميلويد. ساينس
31395777]

زوكاريلو وآخرون. تطوير مثبتات جديدة للفوسفوديستيراز 5 لعلاج مرض الزهايمر. بيوكيم فارماكول
2020176:113818؛. [PubMed: 31978378]

CASE STUDY

دراسة الحالة

سيدة تبلغ من العمر 43 عامًا تشكو من تفاقم حالة الوردية. استجابت في البداية لجل الميترونيدازول الموضعي بنسبة 75% مرة واحدة يوميًا، حيث أدى ذلك إلى إزالة ممتازة للمكون الحطاطي البثري لحب الشباب الوردي. مؤخرًا، لاحظت زيادة مستمرة في احمرار الوجه. ما الخيارات العلاجية المتاحة؟

تقدم أمراض الجلد فرصًا خاصة للطبيب. وعلى وجه الخصوص، يعد العلاج الموضعي مناسبًا بشكل خاص لأمراض الجلد، على الرغم من أن بعض الأمراض الجلدية تستجيب بشكل جيد أو أفضل للأدوية التي يتم إعطاؤها بشكل جهازي

إن المبادئ الحركية الدوائية العامة التي تحكم استخدام الأدوية المطبقة على الجلد تشبه تلك التي تشارك في طرق أخرى للإعطاء (انظر الفصلين 1 و 3). ومع ذلك، فإن الجلد البشري عبارة عن سلسلة معقدة من حواجز الانتشار (الشكل 61-1). هناك ما لا يقل عن عاملاً تؤثر على التدفق عبر الجلد. إن تحديد كمية تدفق الأدوية وناقلات الأدوية عبر هذه الحواجز هو الأساس لتحليل الحركية 20 الدوائية للعلاج الجلدي، والتقنيات المستخدمة لإجراء مثل هذه القياسات تتزايد بسرعة في العدد والحساسية

الشكل 61-1

Orkin M، Maibach HI، Dahl MV: Dermatology. New York, NY: (تم إعادة إنتاجه بإذن من) ماكجرو هيل؛ 1991

:تتضمن العوامل الرئيسية التي تحدد الاستجابة الدوائية للأدوية المطبقة على الجلد ما يلي

1. الخواص الفيزيائية والكيميائية للدواء: قد تلعب كل من حجم الجسيمات/الوزن الجزيئي للدواء، والمحبة للدهون، والتقلب، ودرجة الحموضة، ودرجة الباكاف الحمضية، ومعاملات التوزيع (الزيت: الماء والتركيبية: الجلد) دورًا في اختراق الدواء للجلد. على سبيل

المثال، معظم الأدوية الموضعية أقل من أو حوالي 500 دالتون في الحجم/الوزن الجزيئي مع بعض الاستثناءات مثل مشبطات الكالسينورين (تاكروليموس 822 دالتون وبيميكروليموس 810 دالتون). ستواجه الأدوية ذات أحجام الجسيمات الأكبر صعوبة في اختراق الجلد بشكل فعال

2. التباين الإقليمي في اختراق الدواء: على سبيل المثال، تكون مناطق الصفن والوجه والإبط وفروة الرأس أكثر نفاذية من الساعد وقد تتطلب كمية أقل من الدواء (أو دواء أقل قوة) لتحقيق التأثير المكافئ. على سبيل المثال، تُستخدم الكورتيكوستيرويدات ذات الفعالية المنخفضة على الوجه وطيّات الجلد بينما قد تكون هناك حاجة إلى الكورتيكوستيرويدات ذات الفعالية العالية على راحة اليد وباطن القدمين

3. تدرج التركيز: يؤدي زيادة تدرج التركيز إلى زيادة كتلة الدواء المنقولة لكل وحدة زمنية، تمامًا كما هو الحال في الانتشار عبر الحواجز الأخرى (انظر الفصل 1). وبالتالي، يمكن التغلب أحيانًا على نقص فعالية الكورتيكوستيرويدات الموضعية باستخدام تركيزات أعلى من الدواء

4. جدول الجرعات: نظرًا لخصائصه الفيزيائية، يعمل الجلد كمستودع للعديد من الأدوية. ونتيجة لذلك، قد يكون "نصف العمر" الموضعي "طويلاً بما يكفي للسماح بالاستخدام مرة واحدة يوميًا للأدوية ذات نصف العمر الجهازي القصير. على سبيل المثال، يبدو أن الاستخدام مرة واحدة يوميًا للكورتيكوستيرويدات يكون بنفس فعالية الاستخدام المتكرر في العديد من الحالات

5. المركبات والانسداد: تعمل المركبة المناسبة على تعظيم قدرة الدواء على اختراق الطبقات الخارجية من الجلد. بالإضافة إلى ذلك من خلال خصائصها الفيزيائية (تأثيرات الترطيب أو التجفيف)، قد يكون للمركبات نفسها فوائد علاجية مهمة. الانسداد (وضع غلاف بلاستيكي لإبقاء الدواء وناقله على اتصال وثيق بالجلد) فعال للغاية في تعظيم الفعالية. تتمتع المركبات بدرجات متفاوتة من خصائص الانسداد: المراهم < الكريمات < المستحضرات، إلخ. وبالتالي فإن الدواء في قاعدة مرهم سيكون أكثر فعالية من الدواء في كريم أو غسول، بنفس تركيز الدواء. تتم مناقشة هذا بمزيد من التفصيل أدناه إلى جانب المناقشات حول الاختلافات الأخرى في المركبات/الصيغة التي تؤثر على اختراق الدواء

6. حالات الجلد، وصحة الجلد، وسلامته: قد تؤثر ترطيب الجلد، ودرجة حموضة الجلد، ودرجة حرارة الجلد، وتضاريس سطح الجلد، وصددمات الجلد، وأمراض الجلد على اختراق الدواء. قد يؤثر تلف الجلد أو الصدمة أو المرض السريري مثل التهاب الجلد التأتبي على سلامة الجلد، مما يؤدي إلى تعزيز اختراق الدواء

لمناقشة العوامل الإضافية التي تؤثر على التدفق عبر الجلد، مثل الانتشار الجانبي، والجوهر/الالتصاق، والارتباط بروتينات الجلد أو المكونات الأخرى، والفرك، والغسيل، والتقشير، والعمر، وما إلى ذلك، راجع القسم العام في المراجع

REACTIONS TO DERMATOLOGIC MEDICATIONS

يتفاعل الجلد مع العديد من الأدوية الجهازية بمجموعة متنوعة من الاستجابات المسببة للأعراض. بالإضافة إلى ذلك، فإن بعض الأدوية الجلدية نفسها تسبب تفاعلات جلدية. تم تلخيص الأنواع الرئيسية من التفاعلات في الجدول 1-61

الجدول 1-61

التفاعلات الجلدية الموضعية للأدوية الموضعية

Reaction Type	Mechanism	Comment
Irritation	Nonallergic	Most common local reaction
Photoirritation	Nonallergic	Phototoxicity; usually requires UVA exposure
Allergic contact dermatitis	Allergic	Type IV delayed hypersensitivity
Photoallergic contact dermatitis	Allergic	Type IV delayed hypersensitivity; usually requires UVA exposure
Immunologic contact urticaria	Allergic	IgE-mediated type I immediate hypersensitivity; may result in anaphylaxis
Nonimmunologic contact urticaria	Nonallergic	Most common contact urticaria; occurs without prior sensitization

DERMATOLOGIC VEHICLES

تتكون الأدوية الموضعية عادة من مكونات فعالة مدمجة في مادة مركبة تسهل تطبيقها على الجلد. تشمل الاعتبارات المهمة في اختيار المادة المركبة قابلية ذوبان المادة الفعالة في المادة المركبة؛ ومعدل إطلاق المادة من المادة المركبة؛ وقدرة المادة المركبة على ترطيب الطبقة القرنية، وبالتالي تعزيز الاختراق؛ واستقرار المادة العلاجية في المادة المركبة؛ والتفاعلات الكيميائية والفيزيائية بين المادة المركبة والطبقة القرنية والمادة الفعالة.

اعتمادًا على المركبة، يمكن تصنيف التركيبات الجلدية على أنها صبغات، وضمادات مبللة، ومستحضرات، وجل، ورداذ، ومساحيق ومعاجين، وكريمات، وورغوات، ومراهم. تزداد قدرة المركبة على تأخير التبخر من سطح الجلد في هذه السلسلة، وتكون أقل في الصبغات والضمادات المبللة وأكبر في المراهم. بشكل عام، يتم علاج الالتهاب الحاد مع النزف، وتكوين البثور، والتقشر بشكل أفضل باستخدام مستحضرات تحفيف مثل الصبغات والضمادات المبللة والمستحضرات، في حين يتم علاج الالتهاب المزمن مع جفاف الجلد، والتقشر، والتلين بشكل أفضل باستخدام مستحضرات أكثر تشحيماً مثل الكريمات والمراهم. تعتبر الصبغات والمستحضرات

والهلام والرغوات والرداذ ملائمة للتطبيق على فروة الرأس والمناطق المشعرة. يمكن استخدام الكريمات المستحلبة المتلاشية في المناطق بين الثنيات دون التسبب في النقع.

توفر عوامل الاستحلاب مستحضرات متجانسة ومستقرة عند تحضير خليط من السوائل غير القابلة للامتزاج مثل الكريمات التي تحتوي على الزيت في الماء. يصاب بعض المرضى بتهيج بسبب هذه العوامل. قد يؤدي استبدالها بمستحضر لا يحتوي عليها أو استخدام مستحضر يحتوي على تركيز أقل إلى حل المشكلة.

ANTIBACTERIAL AGENTS

TOPICAL ANTIBACTERIAL PREPARATIONS

قد تكون العوامل المضادة للبكتيريا الموضعية مفيدة في منع العدوى في الجروح النظيفة، وفي العلاج المبكر للأمراض الجلدية والجروح المصابة، وفي تقليل استعمار العنقوديات العنقودية للخياشيم، وفي إزالة الروائح الكريهة من الإبط، وفي علاج حب الشباب. فعالية المضادات الحيوية في هذه التطبيقات الموضعية ليست موحدة. تتم مناقشة علم الأدوية العام للأدوية المضادة للميكروبات في الفصول 43-51.

تحتوي بعض مضادات العدوى الموضعية على الكورتيكوستيرويدات بالإضافة إلى المضادات الحيوية. لا يوجد دليل مقنع على أن الكورتيكوستيرويدات الموضعية تمنع التأثير المضاد للبكتيريا للمضادات الحيوية عندما يتم دمج الاثنين في نفس المستحضر. في علاج الأمراض الجلدية الثانوية المصابة، والتي عادة ما تكون مستعمرة بالمكورات العنقودية أو العنقودية أو كليهما، قد يكون العلاج المركب أفضل من العلاج بالكورتيكوستيرويد وحده. قد تكون تركيبات المضادات الحيوية والكورتيكوستيرويد مفيدة في علاج التهاب الجلد الناتج عن الحفاضات والتهاب الأذن الخارجية والأكزيما المصابة بالالتهاب.

يعتمد اختيار مضاد حيوي معين على التشخيص، وعند الاقتضاء، دراسات زراعة وحساسية العينات السريرية في المختبر. إن مسببات الأمراض المعزولة من معظم الأمراض الجلدية المصابة هي العقديات بيتا الانحلالية من المجموعة أ، والمكورات العنقودية الذهبية أو كليهما. أما مسببات الأمراض الموجودة في الجروح الجراحية فهي تلك المقيمة في البيئة. وبالتالي فإن المعلومات حول الأنماط الإقليمية لمقاومة الأدوية مهمة في اختيار العامل العلاجي. تتوفر مستحضرات مضادة للبكتيريا الموضعية المعبأة مسبقًا والتي تحتوي على مضادات حيوية متعددة بجرعات ثابتة أعلى بكثير من العتبة العلاجية. توفر هذه التركيبات مزايا فعالية في العدوى المختلطة وتغطية أوسع للعدوى الناجمة عن مسببات الأمراض غير المحددة، ومقاومة الميكروبات المتأخرة لأي مضاد حيوي مكون واحد.

BACITRACIN & GRAMICIDIN

الباسيتراسين والجراميسيدين عبارة عن مضادات حيوية ببتيدية فعالة ضد الكائنات الحية إيجابية الجرام مثل العقديات والمكورات الرئوية والمكورات العنقودية. بالإضافة إلى ذلك، فإن معظم المكورات اللاهوائية والنيسريات وعصيات الكزاز وعصيات الخناق

حساسية. يتم وضع الباسيتراسين في قاعدة مرهم بمفرده أو بالاشتراك مع النيومايسين أو بوليميكسين ب أو كليهما. قد يؤدي استخدام الباسيتراسين في المنخرين الأماميين إلى تقليل الاستعمار بواسطة المكورات العنقودية المسببة للأمراض بشكل مؤقت. قد تتطور مقاومة الميكروبات بعد الاستخدام لفترة طويلة. نادرًا ما تحدث متلازمة الشرى التلامسية الناجمة عن الباسيتراسين، بما في ذلك الحساسية المفرطة. يحدث التهاب الجلد التلامسي التحسسي بشكل متكرر، ونادرًا ما يحدث الشرى التلامسي التحسسي المناعي. يتم امتصاص الباسيتراسين بشكل سيء من خلال الجلد، لذا فإن السمية الجهازية نادرة.

، يتوفر الجراميسيدين للاستخدام الموضعي فقط، بالاشتراك مع مضادات حيوية أخرى مثل النيومايسين، وبوليميكسين ب وباسيتراسين، ونستاتين. وتقتصر السمية الجهازية لهذا الدواء على الاستخدام الموضعي. ومعدل التحسس بعد الاستخدام الموضعي منخفض للغاية في التركيزات العلاجية.

أوزينوكساسين

هو كينولون جديد غير مفلور أثبت أنه قاتل للبكتيريا ضد المكورات العنقودية الذهبية والمكورات العنقودية (Xepi) أوزينوكساسين يُستعمل كريم أوزينوكساسين 1% الموضعي لعلاج (MRSA) القيحية، بما في ذلك المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين القوباء التي تسببها المكورات العنقودية الذهبية أو المكورات العنقودية القيحية لدى المرضى الذين تبلغ أعمارهم شهرين أو أكثر. نظام الجرعات الموصى به هو وضع الكريم مرتين يوميًا على المنطقة المصابة لمدة 5 أيام. يُظهر أوزينوكساسين الموضعي امتصاصًا جهازيًا ضئيلاً، مما يؤدي إلى حدوث آثار جانبية ضئيلة.

موبيروسين

لا يرتبط الموبيروسين (حمض الزائفة أ) من الناحية البنوية بأي من العوامل المضادة للبكتيريا الموضعية الأخرى المتاحة حاليًا. معظم حساسية للموبيروسين، (MRSA) البكتيريا الهوائية إيجابية الجرام، بما في ذلك المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (انظر الفصل 50). وهو فعال في علاج القوباء التي تسببها المكورات العنقودية الذهبية والمكورات العنقودية بيتا الانحلالية من المجموعة أ. تتراد مقاومة الميكروبات

قد يرتبط مرهم الموبيروسين الأنفي للتخلص من حمل المكورات العنقودية الذهبية في الأنف بتهيج الأغشية المخاطية الناجم عن ناقل البولي إيثيلين جليكول. لا ينبغي استخدام أشكال الجرعات التي تحتوي على كحول البنزويل عند الأطفال حديثي الولادة لتجنب متلازمة اللهاث" المميتة المحتملة في حالة التعرض لكميات كبيرة. لا يتم امتصاص الموبيروسين بشكل ملحوظ في الجسم بعد" التطبيق الموضعي على الجلد السليم، ولكن قد تحدث سمية جهازية من خلال مناطق كبيرة من الجلد العاري

ريتابامولين

ريتابامولين (ألتاباكس) هو مشتق شبه صناعي من البلوروموتلين فعال في علاج عدوى الجلد السطحية غير المعقدة التي تسببها العقديات بيتا الانحلالية من المجموعة أ والمكورات العنقودية الذهبية، باستثناء المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين يُستعمل مرهم ريتابامولين الموضعي بتركيز 1% لعلاج القوباء لدى المرضى البالغين والأطفال الذين تبلغ أعمارهم 9 أشهر أو أكثر. نظام

العلاج الموصى به هو الاستخدام مرتين يوميًا لمدة 5 أيام. يتحمل الجسم ريتابامولين جيدًا مع حدوث تهيج موضعي عرضي فقط في موقع العلاج. على الرغم من ندرة حدوث التهاب الجلد التماسي التحسسي، فقد تم الإبلاغ عن حدوثه.

POLYMYXIN B SULFATE

بوليميكسين ب هو مضاد حيوي بيتيدي فعال ضد الكائنات الحية سلبية الجرام، بما في ذلك الزائفة الزنجارية، والإشريكية القولونية، والإنتروباكترا، والكلبسيلا. معظم سلالات بروتيتوس وسيراتيا مقاومة، وكذلك جميع الكائنات الحية إيجابية الجرام. يمكن تحضير المستحضرات الموضعية إما في محلول أو قاعدة مرهم. تحتوي العديد من تركيبات المضادات الحيوية المعبأة مسبقًا على بوليميكسين ب. من الصعب تحقيق تركيزات مصل يمكن اكتشافها من خلال التطبيق الموضعي، ولكن الجرعة اليومية الإجمالية المطبقة على الجلد العاري أو الجروح المفتوحة يجب ألا تتجاوز 200 مجم من أجل تقليل احتمالية السمية العصبية والسمية الكلوية. التهاب الجلد التماسي التحسسي الناتج عن كبريتات بوليميكسين ب المطبقة موضعيًا غير شائع.

نيوميسين و جنتاميسين

النيومايسين والجنتاميسين عبارة عن مضادات حيوية أمينوغليكوزيدية فعالة ضد الكائنات سلبية الجرام، بما في ذلك الإشريكية القولونية، والبروتيتوس، والكلبسيلا. إن الجنتاميسين يظهر نشاطًا أكبر ضد البكتيريا الزنجارية مقارنة بالنيومايسين. كما أن الجنتاميسين أكثر نشاطًا ضد العنقوديات والمكورات العنقودية بيتا الانحلالية من المجموعة أ. يجب تجنب الاستخدام الموضعي الواسع النطاق للجنتاميسين، وخاصة في بيئة المستشفى، لإبطاء ظهور الكائنات الحية المقاومة للجنتاميسين.

يتوفر النيومايسين في العديد من المستحضرات الموضعية، بمفرده وبالاشتراك مع بوليميكسين ب وباسيتراسين ومضادات حيوية أخرى. كما يتوفر أيضًا على شكل مسحوق معقم للاستخدام الموضعي. يتوفر جنتاميسين على شكل مرهم أو كريم، بمفرده وبالاشتراك مع بيتاميثازون على شكل كريم أو مرهم أو محلول للاستخدام في العيون أو الأذن.

نادراً ما يؤدي التطبيق الموضعي للنيومايسين إلى تركيزات مصل يمكن اكتشافها. ومع ذلك، في حالة الجنتاميسين، من الممكن أن تتراوح تركيزات المصل من 1 إلى 18 ميكروجرام/مل إذا تم تطبيق الدواء في مستحضر قابل للامتزاج بالماء على مناطق كبيرة من الجلد العاري كما هو الحال في المرضى المصابين بالحروق. كلا العقارين قابلان للذوبان في الماء ويتم إفرازهما في المقام الأول في البول. قد يسمح الفشل الكلوي بتراكم هذه المضادات الحيوية، مع احتمال حدوث سمية كلوية، وسمية عصبية، وسمية أذنية.

غالبًا ما يسبب النيومايسين التهاب الجلد التماسي التحسسي، وخاصةً إذا تم تطبيقه على الأمراض الجلدية الإكزيمائية أو إذا تم وضعه في مرهم. عند حدوث التحسس، من الممكن حدوث حساسية متبادلة للستربتوميسين والكاناميسين والباروموميسين والجنتاميسين.

TOPICAL ANTIBIOTICS IN ACNE OR ROSACEA

لقد ثبتت فعالية المضادات الحيوية الجهازية المستخدمة تقليديًا في علاج حب الشباب عند تطبيقها موضعياً. حالياً، يتم استخدام العديد من المضادات الحيوية موضعياً لهذا الغرض: فوسفات كليندامايسين، وقاعدة إريثروميسين، ومينوسيكليين. فعالية العلاج الموضعي أقل من تلك التي يتم تحقيقها عن طريق تناوله عن طريق الفم. لذلك، فإن العلاج الموضعي مناسب بشكل عام في الحالات الخفيفة إلى المتوسطة من حب الشباب الالتهابي. بعض العلاجات الموضعية مناسبة للوردية أو حب الشباب/الوردية. كليندامايسين

يتمتع الكليندامايسين بنشاط ضد البكتيريا المسببة لحب الشباب في المختبر؛ وقد افترض أن هذا هو آلية تأثيره المفيد في علاج حب الشباب. يتم امتصاص حوالي 10% من الجرعة المطبقة، وقد تم الإبلاغ عن حالات نادرة من الإسهال الدموي والتهاب القولون جفاف الجلد وتهيجه، مع شكاوى من (Evoclin) الغشائي الكاذب بعد التطبيق الموضعي. قد تسبب تركيبة المركبة الكحولية والرغوة الحرق واللسع. يتم تحمل تركيبات الجل والغسل القائمة على الماء بشكل جيد وأقل عرضة للتسبب في تهيج الجلد. التهاب الجلد التماسي التحسسي غير شائع.

،يتوفر الكليندامايسين أيضاً في هيئة مواد هلامية موضعية ذات تركيبة ثابتة مع بنزويل بيروكسيد (أكانيا، وبينزاكلين، ودواك، ونيوك. وأونيكستون) ومع تريتينونين (فيلتين، وزيانا)

إريثروميسين

في المستحضرات الموضعية، يتم استخدام قاعدة إريثروميسين بدلاً من الملح لتسهيل الاختراق. آلية عمل إريثروميسين الموضعي في حب الشباب الالتهابي ترجع في المقام الأول إلى تأثيراته المثبطة على تخليق البروتين المعتمد على الحمض النووي الريبي في حب أحد مضاعفات العلاج الموضعي هو تطور سلالات من الكائنات الحية المقاومة للمضادات الحيوية، بما في ذلك المكورات C. الشباب العنقودية. إذا حدث هذا بالتزامن مع عدوى سريرية، فيجب إيقاف إريثروميسين الموضعي وبدء العلاج بالمضادات الحيوية الجهازية المناسبة. قد تشمل التفاعلات الموضعية الضارة لمحلول إريثروميسين إحساسًا بالحرقان في وقت التطبيق وجفاف وتهيج الجلد (يتسبب مكون الكحول في جفاف الجلد وتقشره). يكون الجل الموضعي القائم على الماء أقل جفافاً وقد يكون أفضل تحملاً. ومع ذلك، قد يكون الجل الموضعي قابلاً للاشتعال. قد تشمل بعض أشكال الجرعات البروبيلين جليكول الذي قد يكون له سمية محتملة. إذا تم استخدام كميات كبيرة، وخاصة في طب الأطفال. التهاب الجلد التماسي التحسسي غير شائع. يتوفر الإريثروميسين أيضاً في مستحضر مركب ثابت مع بنزويل بيروكسيد (بنزاميسين، أكتيباك) لعلاج حب الشباب الموضعي

مينوسيكليين

رغوة مينوسيكليين 4% (أمزيك) هي تركيبة معتمدة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج الآفات الالتهابية المتوسطة إلى الشديدة لحب الشباب الشائع لدى البالغين والمرضى الأطفال الذين تبلغ أعمارهم 9 سنوات فأكثر. رغوة مينوسيكليين 15% (زيلكسي) معتمدة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج الآفات الالتهابية لمرض الوردية لدى البالغين. آلية عمل رغوة مينوسيكليين الموضعية لعلاج

حب الشباب أو الوردية غير معروفة. من الناحية المثالية يجب وضع الرغوة مرة واحدة يوميًا على المناطق المصابة بحب الشباب على الوجه قبل النوم بساعة واحدة على الأقل. إذا كان حب الشباب موجودًا في أجزاء أخرى من جسم المريض مثل الرقبة أو الكتفين أو الذراعين أو الظهر أو الصدر، فيجب وضع كميات إضافية من الرغوة الموضعية على هذه المناطق. الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا عند استخدام الوجه هي الاحمرار الخفيف وفرط التصبغ.

البيانات المتاحة عن استخدام رغوة مينوسيكليين بتركيز 4% لدى النساء الحوامل غير كافية لتقييم المخاطر المرتبطة بالدواء المتمثلة في العيوب الخلقية الكبرى أو الإجهاض أو غيرها من النتائج السلبية للأم أو الجنين. وعلى الرغم من أن كمية مينوسيكليين الجهازية بعد الاستخدام الموضعي أقل من الكمية بعد الاستخدام عن طريق الفم، إلا أنه يوصى بتجنب التتراسيكليينات كقناة أثناء الحمل.

ميترونيدازول

يعتبر الميترونيدازول الموضعي فعالاً في علاج الوردية. آلية العمل غير معروفة، ولكنها قد تكون مرتبطة بالتأثيرات المثبطة للميترونيدازول على ديمودكس بريفيس؛ أو قد يعمل الدواء كعامل مضاد للالتهابات من خلال التأثير المباشر على وظيفة الخلايا المتعادلة. لم يتم الإبلاغ عن أي تفاعلات شبيهة بالديسلفرام بعد التطبيق الموضعي على الرغم من أن الدواء يمكن اكتشافه جهازياً يعبر الميترونيدازول عن طريق الفم المشيمة ويظهر في حليب الثدي. تظهر الجرعات الفموية في حليب الثدي بتركيزات مماثلة لتركيزات بلازما الأم. إنه مسبب للسرطان في أنواع القوارض الحساسة، وقد تم الإبلاغ عن تشوهات خلقية تظهر في شكل شفة مشقوقة حنك مشقوق عند الرضع بعد التعرض في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. لا ينصح بالاستخدام عن طريق الفم خلال الأشهر ± الثلاثة الأولى من الحمل، ويجب توخي الحذر عند الاستخدام الموضعي أو المهبلي. بالنسبة للأمهات المرضعات، يوصى بعض المصنعين باتخاذ قرار بشأن التوقف المؤقت عن الرضاعة الطبيعية أو التوقف عن استخدام الميترونيدازول واستخدام علاج بديل ومع ذلك، لعلاج الآفات الالتهابية واحمرار الجلد الناتج عن الوردية، فقد تم اعتبار المضادات الحيوية الموضعية بما في ذلك لا يُنصح باستخدامه للأطفال دون سن 12 عامًا. (Murase 2014) الميترونيدازول متوافقة مع الرضاعة الطبيعية

الجفاف والحرقان واللسع. قد تكون التركيبات الأقل (MetroGel) تشمل التأثيرات الموضعية الضارة لتركيبات الجل القائمة على الماء يجب توخي الحذر عند وضع الميترونيدازول بالقرب من (Noritate cream و MetroLotion و MetroCream) جفافاً أكثر تحملاً. العينين لتجنب الدموع المفرطة

إيفرمكتين

يتوفر الإيفرمكتين الموضعي على هيئة كريم بتركيز 1% (سولانترا) لعلاج الآفات الالتهابية المصاحبة لمرض الوردية. ولا تزال آلية العمل غير معروفة. ولالإيفرمكتين المتناول عن طريق الفم نشاط مضاد للطفيليات ضد عث ديمودكس وربما يكون له تأثير مضاد للالتهابات. كما أن التطبيق الموضعي جيد التحمل مع شكاوى عرضية من الحرق والتتهيج

سلفاسيتاميد الصوديوم

يتوفر السلفاسيتاميد الموضعي بمفرده على هيئة غسول 10% (كلارون) وعلى هيئة غسول 10% (أوفاس)، وفي عدة مستحضرات عن طريق C بالاشتراك مع الكبريت لعلاج حب الشباب الشائع وحب الشباب الوردية. ويعتقد أن آلية العمل هي تثبيط حب الشباب، التثبيط التنافسي لاستخدام حمض البامينوبنزويك. يتم امتصاص حوالي 4% من السلفاسيتاميد المطبق موضعياً عن طريق الجلد وبالتالي فإن استخدامه ممنوع في المرضى الذين لديهم فرط حساسية معروف للسلفوناميدات. يجب استخدام الأشكال الصيدلانية التي تحتوي على بروبيلين جليكول أو كحول البنزويل بحذر عند الأطفال حديثي الولادة.

دابسون

يتوفر دابسون الموضعي على هيئة جل 5% و75% (أكزون) لعلاج حب الشباب. آلية العمل غير معروفة. لم يثبت أن الاستخدام يسبب انحلال الدم أو فقر الدم ذي الصلة (G6PD) الموضعي في المرضى الذين يعانون من نقص جلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجينيز سريريا، ولكن لوحظ انخفاض طفيف في تركيز الهيموجلوبين في المرضى الذين يعانون من نقص جلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجينيز، مما يشير إلى انحلال الدم الخفيف. تم الإبلاغ عن حالات من الميتهيموغلوبينية في الدم المرتبطة بهلام دابسون الموضعي، ويجب تجنب استخدامه في المرضى الذين يعانون من الميتهيموغلوبينية الخلقية أو مجهولة السبب. تشمل التأثيرات الموضعية الضارة جفافاً خفيفاً واحمراراً ودهنية وتقشير الجلد. قد يؤدي تطبيق جل دابسون متبوعاً بيروكسيد البنزويل إلى تغير لون الجلد والشعر إلى الأصفر المؤقت.

ANTIFUNGAL AGENTS

يمكن علاج الالتهابات الفطرية السطحية التي تسببها الفطريات الجلدية (1) باستخدام عوامل مضادة للفطريات الموضعية، مثل، كلوتريمازول، وإيفيناكونازول، وإيكونازول، وكيوتوكونازول، ولوليكونازول، وميكونازول، وأوكسيكونازول، وسيرتاكونازول وسولكونازول، وسيكلوبيروكس أولامين، ونفطيفين، وترينافين، وبوتينايفين، وتولنافات؛ أو (2) باستخدام عوامل يتم تناولها عن طريق الفم، مثل جريزوفولفين، وترينافين، وفلوكونازول، وإيتراكونازول. تم وصف آليات عملها في الفصل 48. يمكن علاج الالتهابات السطحية التي تسببها أنواع المبيضات باستخدام التطبيقات الموضعية لكلوتريمازول، وميكونازول، وإيكونازول، وكيوتوكونازول، وأوكسيكونازول، وسيكلوبيروكس أولامين، ونيساتين، أو أمفوتريسين ب

TOPICAL ANTIFUNGAL PREPARATIONS

مشتقات الأزول الموضعية

، تتمتع الإيميدازولات الموضعية، والتي تشمل كلوتريمازول، وإيكونازول، وكيوتوكونازول، ولوليكونازول، وميكونازول، وأوكسيكونازول وسيرتاكونازول، وسولكونازول، بمجموعة واسعة من النشاط ضد الفطريات الجلدية (البشرية، والميكروسبوروم، والتريكوفيتون) والخمائر، بما في ذلك المبيضات البيضاء والبيتروبوروم أوربيكولار (انظر الفصل 48). وبالمقارنة مع النيساتين لعدوى الخميرة، فإن الأزولات أكثر فعالية.

يتوفر ميكونازول (مونستات، ميكاتين) للاستخدام الموضعي على هيئة كريم أو لوشن وكريم مهبلي أو تحاميل للاستخدام في داء المبيضات المهبلي. يتوفر كلوتريمازول (لوتريمين، مايسليكس) للاستخدام الموضعي على الجلد ككريم أو لوشن وكريم مهبلي وأقراص للاستخدام في داء المبيضات المهبلي.

يتوفر عقار إيفيناكونازول (جوبليا) على شكل محلول 10% لعلاج فطريات الأظافر. ويجب الاستمرار في وضعه يوميًا على أظافر القدم المصابة لمدة 48 أسبوعًا. وتتراوح معدلات الشفاء التام في التجارب السريرية بين 15% و18%. يتوفر عقار إيكونازول (سبكتازول) على شكل كريم للاستخدام الموضعي. يتوفر عقار أوكسيكونازول (أوكسيستات) على شكل كريم وغسول للاستخدام الموضعي. يتوفر عقار كيتوكونازول (نيزورال) على شكل كريم للعلاج الموضعي لفطريات الجلد وداء المبيضات، وعلى شكل شامبو أو رغوة لعلاج التهاب الجلد الدهني. يتوفر عقار لوليكونازول (لوزو) على شكل كريم. يتوفر عقار سولكونازول (إكسيلدريم) على شكل كريم أو محلول. يتوفر عقار سيرتاكونازول (إرتاكو) على شكل كريم. تم تقديم تركيبات ثابتة من الكورتيكوستيرويدات المضادة للفطريات الموضعية على أساس توفير تحسن أسرع في الأعراض مقارنة بعامل مضاد للفطريات وحده. كريم ديبروبيونات كلوتريمازول بيتاميثازون (لوتريزون) هو أحد هذه التركيبات.

يؤدي تطبيق الدواء مرة أو مرتين يوميًا على المنطقة المصابة إلى شفاء العدوى الجلدية السطحية في غضون أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع، على الرغم من أنه يجب الاستمرار في تناول الدواء حتى يتم تأكيد القضاء على الكائن الحي. يمكن علاج داء المبيضات حول الظفر والفطريات الجلدية بفعالية باستخدام أي من هذه العوامل عند تطبيقها ثلاث أو أربع مرات يوميًا. يجب علاج التهاب الجلد الدهني بتطبيق الكيتوكونازول مرتين يوميًا حتى يتم الحصول على التحسن السريري.

قد تشمل التفاعلات الموضعية الضارة للإيميدازولات الوخز والحكة واحمرار الجلد والتهيج الموضعي. التهاب الجلد التماسي التحسسي غير شائع. قد يتم امتصاص الأزولات مثل ميكونازول المستخدمة موضعيًا بشكل جهازي بتركيزات عالية بما يكفي للتسبب في INR في تأثيرات ضارة جهازية، مثل التفاعل مع الوارفارين مما يؤدي إلى زيادة

سيكلوبيروكس أولامين

سيكلوبيروكس أولامين هو عامل مضاد للفطريات واسع الطيف صناعي له نشاط مثبط ضد الفطريات الجلدية وأنواع المبيضات. والفطريات الدائرية. يثبط هذا العامل امتصاص سلائف التخليق الجزيئي الكبير؛ ربما يكون موقع التأثير هو غشاء الخلية الفطرية.

تشير الدراسات الدوائية الحركية إلى أن 1-2% من الجرعة يتم امتصاصها عند وضعها كمحلول على الظهر تحت ضمادة انسدادية. يتوفر سيكلوبيروكس أولامين على هيئة كريم ومستحضر بتركيز 1% (لوبروكس) لعلاج فطريات الجلد وداء المبيضات والسعفة المبرقشة. كان معدل حدوث الآثار الجانبية منخفضًا. تم الإبلاغ عن الحكة وتفاقم المرض السريري. احتمالية الإصابة بالتهاب الجلد التماسي التحسسي ضئيلة.

تمت الموافقة على استخدام 8% من سيكلوبيروكس أولامين (طلاء أظافر بينلاك) لعلاج فطريات الأظافر الخفيفة إلى المتوسطة في 55% اليدين والقدمين. وعلى الرغم من تحمله الجيد مع آثار جانبية ضئيلة، فإن معدلات الشفاء التام في التجارب السريرية تتراوح بين 55% و85%.

تافابورول

تافابورول هو أول عقار مضاد للفطريات من مجموعة أوكسابورول تمت الموافقة عليه لعلاج فطريات أظافر القدم الموضعية. يمنع تافابورول تخليق البروتين الفطري عن طريق تثبيط إنزيم أمينو أسيل ترانسفير ريبونوكلييك أسيد سينثيتاز. يتوفر تافابورول في صورة محلول 5% (كيريدين) يجب وضعه على أظافر القدم المصابة مرة واحدة يوميًا لمدة 48 أسبوعًا. تتراوح معدلات الشفاء التام في %التجارب السريرية بين 65% و91%.

الأليلامينات: النفثيفين والتريينافين

يعد هيدروكلوريد النفثيفين والتريينافين (لاميسيل) من الأليلامينات التي تتمتع بنشاط كبير ضد الفطريات الجلدية ولكنها أقل نشاطًا ضد الخميرة. ينشأ النشاط المضاد للفطريات من التثبيط الانتقائي لإيبوكسيدز السكوالين، وهو إنزيم رئيسي لتخليق الإرغوستيرول (انظر الشكل 1-48).

تتوفر هذه المنتجات على هيئة كريمات بتركيز 1-2% وأشكال أخرى لعلاج فطريات الجلد الموضعية، ويتم تطبيقها على جرعات مرة أو مرتين يوميًا لمدة تتراوح بين 2-4 أسابيع اعتمادًا على موقع الإصابة. تشمل الآثار الجانبية تهيجًا موضعيًا وحرقًا واحمرارًا. يجب تجنب ملامسة الأغشية المخاطية.

بوتينافين

بوتينافين هيدروكلوريد (مينتاكس) هو بنزلامين يرتبط هيكلًا بالأليلامينات. وكما هو الحال مع الأليلامينات، يمنع بوتينافين أكسدة السكوالين، وبالتالي يمنع تخليق الإرغوستيرول، وهو مكون أساسي لأغشية الخلايا الفطرية. يتوفر بوتينافين على شكل كريم 1% يتم تطبيقه عادةً مرة واحدة يوميًا لمدة أسبوعين لعلاج فطريات الجلد السطحية، على الرغم من استخدام أنظمة علاجية أخرى لعلاج سعفة القدم.

تولنافات

تولنافات هو مركب مضاد للفطريات الاصطناعية فعال موضعيًا ضد عدوى الفطريات الجلدية التي تسببها الفطريات البشرية والفطريات الدقيقة والفطريات الشعروية. كما أنه فعال ضد الفطريات الدائرية ولكن ليس ضد الفطريات المبيضة.

يتوفر تولنافات (أفتات، تيناكتين) على هيئة كريم أو محلول أو مسحوق أو رذاذ مسحوق للاستخدام مرتين يوميًا على المناطق المصابة. ومن الشائع حدوث تكرارات بعد وقف العلاج، وعادة ما لا تستجيب عدوى راحة اليد وباطن القدم والأظافر للتولنافات وحده. ويمكن استخدام المسحوق أو رذاذ المسحوق بشكل مزمّن بعد العلاج الأولي في المرضى المعرضين للإصابة بعدوى التينيا وعادة ما يتحمل الجسم تولنافات جيدًا ونادراً ما يسبب تهيجًا أو التهاب الجلد التماسي التحسسي. وعادة ما يتم تطبيق تولنافات مرتين يوميًا لمدة 4 أسابيع لعلاج سعفة القدم والجسم، ومرتين يوميًا لمدة أسبوعين لعلاج سعفة الفخذ، ومرة أو مرتين يوميًا للوقاية من سعفة القدم فقط.

نيستاتين و أمفوتريسين ب

إن النيستاتين والأمفوتريسين ب مفيدان في العلاج الموضعي لعدوى المبيضات البيضاء ولكنهما غير فعالين ضد الفطريات الجلدية. يقتصر استخدام النيستاتين على العلاج الموضعي لعدوى المبيضات الجلدية والغشائية المخاطية بسبب نطاقه الضيق وامتصاصه الضئيل من الجهاز الهضمي بعد تناوله عن طريق الفم. يتمتع الأمفوتريسين ب بنطاق مضاد للفطريات أوسع ويستخدم عن طريق الوريد في علاج العديد من الفطريات الجهازية (انظر الفصل 48) وبدرجة أقل في علاج عدوى المبيضات الجلدية.

الجرعة الموصى بها لمستحضرات النيستاتين الموضعية لعلاج داء المبيضات حول الظفر والثدي هي التطبيق مرتين أو ثلاث مرات في اليوم. يتم علاج داء المبيضات الفموي (القلاع) عن طريق الاحتفاظ بـ 5 مل (للرضع، 2 مل) من معلق النيستاتين الفموي في الفم لعدة دقائق أربع مرات يوميًا قبل البلع. العلاج البديل لداء المبيضات هو الاحتفاظ بقرص مهبلي في الفم حتى يذوب أربع مرات يوميًا. قد تستجيب داء المبيضات الشرجي أو المهبلي أو الفرجي أو منطقة الحفاضات المتكررة أو المقاومة للنيستاتين عن طريق الفم، 05-1 مليون وحدة للبالغين (100000 وحدة للأطفال) أربع مرات يوميًا، بالإضافة إلى العلاج الموضعي. يمكن علاج داء المبيضات الفرجي المهبلي بإدخال قرص مهبلي مرتين يوميًا لمدة 14 يومًا، ثم ليلاً لمدة 14-21 يومًا إضافية. (قد تكون الأزولات المهبلية أو الفموية أكثر فعالية وتتطلب مدة علاج أقصر - انظر أعلاه وأدناه).

يتوفر أمفوتريسين ب (فونجيزون) للاستخدام الموضعي في صورة كريم أو لوشن. الجرعة الموصى بها لعلاج داء المبيضات حول الظفر والظفر هي وضعه على المنطقة المصابة مرتين إلى أربع مرات يوميًا.

تشمل الآثار الجانبية المرتبطة بالإعطاء عن طريق الفم للنيستاتين الغثيان الخفيف والإسهال والقيء العرضي. لا يسبب الاستخدام الموضعي تهيجًا، كما أن فرط الحساسية الناتج عن التلامس التحسسي نادر للغاية. يعتبر الأمفوتريسين ب الموضعي جيد التحمل ولا يسبب تهيجًا موضعيًا إلا في حالات نادرة. قد يسبب الدواء تلميحًا أصفرًا مؤقتًا للجلد، وخاصةً عند استخدام حامل الكريم.

ORAL ANTIFUNGAL AGENTS

مشتقات الأزول الفموية

تشمل مشتقات الأزول المتوفرة حاليًا لعلاج عدوى المبيضات والفطريات الجلدية عن طريق الفم الفلوكونازول (ديفلوكان) والإيتراكونازول.

لا يُستخدَم الكيتوكونازول (نوع آخر من الأزول) لعلاج فطريات الأظافر أو عدوى الفطريات الجلدية أو عدوى (Sporanox) المبيضات. وكما تمت مناقشته في الفصل 48، تعمل مشتقات الإيميدازول عن طريق التأثير على نفاذية غشاء الخلية في الخلايا الحساسة من خلال تعديل عملية التخليق الحيوي للدهون، وخاصةً الستيرويدات، في الخلية الفطرية.

Microsporium و Epidermophyton يعد الفلوكونازول والإيتراكونازول فعالين في علاج الالتهابات الجلدية التي تسببها أنواع لدورات قصيرة من الأزولات الفموية Tinea versicolor بالإضافة إلى المبيضات. تستجيب Trichophyton و

، يتم امتصاص الفلوكونازول جيدًا بعد تناوله عن طريق الفم، ويبلغ عمر النصف للبلازما 30 ساعة. ونظرًا لهذا العمر النصف الطويل فإن الجرعات اليومية من 100 مجم كافية لعلاج داء المبيضات المخاطي الجلدي. وتكون الجرعات مرة واحدة أسبوعيًا كافية لعدوى الفطريات الجلدية - يتم علاج سعفة المبرقشة لمدة أسبوعين والتهابات السعفة الأخرى لمدة 2-6 أسابيع. قد تتطلب عدوى الكوكسيديا أو الهيستوبلازما أو الكريبتوكوكس فترات علاج أطول من 6 أشهر إلى عام أو أكثر. لا ينصح باستخدام الفلوكونازول عن طريق الفم أثناء الحمل بما في ذلك الجرعات الفردية لداء المبيضات المهلي. كما يُمنع استخدام إيتراكونازول لعلاج فطريات الأظافر والالتهابات الفطرية الأخرى أثناء الحمل، وفي الإناث اللاتي يخططن للحمل. يشبه عمر النصف للبلازما لإيتراكونازول عمر الفلوكونازول، وتبقى التركيزات العلاجية القابلة للكشف في الطبقة القرنية لمدة تصل إلى 28 يومًا بعد انتهاء العلاج. يعتبر عقار إيتراكونازول فعالاً في علاج فطريات الأظافر بجرعة 200 مجم يوميًا تؤخذ مع الطعام لضمان أقصى قدر من الامتصاص. تختلف مدة علاج إيتراكونازول وتختلف حسب المرض (7-14 يومًا إلى 8 أسابيع إلى أكثر من 12 شهرًا). يوصى بالتقييم الروتيني لوظائف الكبد للمرضى الذين يتلقون إيتراكونازول أو فلوكونازول لعلاج فطريات الأظافر أو غيرها من الالتهابات الفطرية التي تتطلب دورات علاجية مطولة. حدثت حالات نادرة من فشل الكبد. لذلك، استخدم الأزولات بحذر، وراقب عن كثب CYP2C19 (إيتراكونازول)، و CYP3A4 هناك العديد من التفاعلات الدوائية الهامة سريريًا للأزولات الفموية، حيث إنها مثبطات قوية ل (فلوكونازول)، وتفاعلات أخرى. قد يؤدي الاستخدام المصاحب مع أدوية أخرى إلى زيادة التأثير/السمية الخطيرة سريريًا. يمكن C9 و2 البطيئي. وعدم انتظام ضربات القلب QT أن يؤدي الإعطاء المتزامن إلى ارتفاع تركيزات البلازما لبعض الأدوية، مما يؤدي إلى إطالة فترة حدثت اضطرابات في نظم القلب تهدد الحياة والموت المفاجئ. يُمنع استخدام الدواء في المرضى الذين لديهم دليل على خلل في وظائف البطين (مثل قصور القلب الاحتقاني)

تيريبينافين

يعتبر عقار تيريبينافين (الموصوف أعلاه) فعالاً عن طريق الفم لعلاج فطريات الأظافر. الجرعة الفموية الموصى بها هي 250 مجم يوميًا لمدة 6 أسابيع لالتهابات أظافر اليد و12 أسبوعًا لالتهابات أظافر القدم. يجب مراقبة المرضى الذين يتلقون عقار تيريبينافين لعلاج فطريات الأظافر عن كثب مع إجراء تقييمات معملية دورية لضعف وظائف الكبد المحتمل. حدثت حالات نادرة من فشل الكبد مع استخدام عقار تيريبينافين عن طريق الفم؛ لذلك، لا ينصح باستخدامه في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد المزمنة أو النشطة. بالمقارنة مع الأزولات، فإن خطر السمية الكبدية أقل بكثير من الكيتوكونازول وأقل من أو مماثل للأزولات الأخرى

جريرزوفولفين

يعتبر الجريرزوفولفين فعالاً عن طريق الفم ضد عدوى الفطريات الجلدية التي تسببها الفطريات البشرية والفطريات الدقيقة، والتريكوفيتون، ولكنه غير فعال ضد المبيضات والفطريات الدائرية. إن آلية عمل الجريرزوفولفين المضاد للفطريات غير مفهومة تمامًا. ولكنه فعال فقط ضد الخلايا النامية

بعد تناول 1 جرام من جريرزوفولفين صغير الحجم عن طريق الفم، يمكن اكتشاف الدواء في الطبقة القرنية بعد 4-8 ساعات. يؤدي تقليل حجم جزيئات الدواء إلى زيادة امتصاص الدواء بشكل كبير. تُسمى المستحضرات التي تحتوي على أصغر حجم للجسيمات "ألترا

،ميكروسيز". يحقق جريزوفولفين صغير الحجم مستويات بلازما مكافئة حيويًا بنصف جرعة الدواء الصغير الحجم. بالإضافة إلى ذلك فإن إذابة جريزوفولفين في بولي إيثيلين جليكول يعزز الامتصاص بشكل أكبر. يتوفر جريزوفولفين صغير الحجم على شكل أقراص 250 مجم و500 مجم، ويتوفر الدواء صغير الحجم على شكل أقراص 125 مجم و165 مجم و250 مجم و330 مجم وكبسولات 250 مجم.

،الجرعة المعتادة للبالغين من الشكل المجهرى للدواء هي 500 ملغ يوميًا في جرعات مفردة أو مقسمة مع الوجبات؛ وفي بعض الأحيان يُنصح بجرعة 1 جرام يوميًا في علاج الالتهابات المقاومة. الجرعة المخصصة للأطفال هي 10 ملغ/كجم من وزن الجسم يوميًا في جرعات مفردة أو مقسمة مع الوجبات. يتوفر معلق فموي للاستخدام عند الأطفال. الجرعة المخصصة للبالغين من الشكل المجهرى للغاية هي 375 ملغ يوميًا في جرعات مفردة أو مقسمة، مع ما يصل إلى 750 ملغ يوميًا في جرعات مقسمة للالتهاب الأكثر صعوبة في القضاء عليه مثل سعفة الأظافر وسعفة القدم.

يعد الجريزوفولفين أكثر فعالية في علاج عدوى سعفة فروة الرأس والجلد الأملس (غير المشعر). بشكل عام، تستجيب عدوى فروة الرأس للعلاج في غضون 4-6 أسابيع، وتستجيب عدوى الجلد الأملس في غضون 3-4 أسابيع. تستجيب عدوى الفطريات الجلدية في الأظافر فقط للعلاج المطول. قد تستجيب أظافر اليدين للعلاج لمدة 6 أشهر، في حين أن أظافر القدمين مقاومة للعلاج وقد تتطلب شهرًا من العلاج؛ يحدث الانتكاس دائمًا تقريبًا 8-18

تشمل الآثار الجانبية التي تظهر عند علاج الجريزوفولفين الصداع والغثيان والقيء والإسهال والحساسية للضوء والتهاب الأعصاب الطرفية وقلة الكريات البيضاء وتسمم الكبد والارتباك العقلي في بعض الأحيان. يشترك الجريزوفولفين من عفن البنسلين، وقد يحدث حساسية متبادلة مع البنسلين. يُمنع استخدامه في المرضى الذين يعانون من البورفيريا أو فشل الكبد أو أولئك الذين أصيبوا بردود فعل فرط الحساسية تجاهه في الماضي. لذلك، يُنصح بإجراء تقييم روتيني للأنظمة الكبدية والكلى وتكوين الدم في المرضى الذين يخضعون للعلاج لفترات طويلة. قد يتغير نشاط الكومارين المضاد للتخثر بسبب الجريزوفولفين، وقد تتطلب جرعة مضاد التخثر تعديلًا. يُمنع استخدامه أثناء الحمل، ولا يُنصح باستخدامه أثناء الرضاعة الطبيعية.

TOPICAL ANTIVIRAL AGENTS

أسيكلوفير، فالاسيكلوفير، بينسيكلوفير، وفامسيكلوفير

الأسايكلوفير، والفالاسيكلوفير، والبنسيكلوفير، والفامسيكلوفير هي نظائر جوانين اصطناعية ذات نشاط مثبط ضد أعضاء عائلة فيروس الهربس، بما في ذلك فيروس الهربس البسيط من النوعين 1 و2. تتم مناقشة آلية عملها، ومؤثراتها، واستخدامها عن طريق الفم في علاج الالتهابات الجلدية في الفصل 49

يتوفر الأسايكلوفير الموضعي (زوفيراكس) على هيئة مرهم بتركيز 5% وأقراص فموية بتركيز 50 ملجم؛ ويتوفر البنسيكلوفير الموضعي (دينافير) على هيئة كريم بتركيز 1% لعلاج عدوى فيروس الهربس البسيط المتكررة في الفم لدى البالغين الأصحاء. وقد تشمل الآثار الجانبية الموضعية للأسايكلوفير والبنسيكلوفير الحكّة والألم الخفيف مع الوخز أو الحرقان المؤقت

IMMUNOMODULATORS

إيميكيمود

يتوفر عقار إيميكويمود على هيئة كريم بتركيز 5% (ألدارا) لعلاج سرطان الخلايا القاعدية السطحي الأولي الذي ثبتت فعاليته عن طريق الخزعة في الجذع والرقبة والأطراف ومناطق أخرى مثل الأنف. كما يُستعمل كريم بتركيز 375% (زيكلارا) و5% لعلاج التآليل التناسلية الخارجية والتآليل الشرجية عند البالغين، وتتوفر كريمات بتركيزات أقل تبلغ 25% و375% لعلاج التقرن الشعاعي في الوجه وفروة الرأس. ويُعتقد أن آلية عمل عقار إيميكويمود مرتبطة بقدرته على تحفيز الخلايا أحادية النواة الطرفية لإطلاق إنترفيرون ألفا وتحفيز α (TNF α) وعامل نخر الورم IL6 و IL8 و IL1) الخلايا البلعمية لإنتاج إنترلوكين 1

يجب وضع إيميكويمود على أنسجة التآليل ثلاث مرات في الأسبوع وتركه على الجلد لمدة 6-10 ساعات قبل غسله بالماء والصابون الخفيف. يجب الاستمرار في العلاج حتى يتم القضاء على التآليل، ولكن ليس لأكثر من 16 أسبوعاً في المجموع. يتكون العلاج الموصى به للتقرن الشعاعي من تطبيق كريم 5% مرتين في الأسبوع على المنطقة المجاورة المصابة أو تطبيق كريم 25% أو 375% ليلاً. يتم إزالة الكريم بعد حوالي 8 ساعات بالماء والصابون الخفيف. يتكون علاج سرطان الخلايا القاعدية السطحي من تطبيق كريم 5% خمس مرات في الأسبوع على الورم والمنطقة المحيطة به، لمدة 6 أسابيع من العلاج. يجب ألا يتجاوز إجمالي مساحة الورم المعالجة 3 سم أي الحد الأقصى لقطر الورم 2 سم بالإضافة إلى هامش 1 سم من الجلد المحيط

الامتصاص عن طريق الجلد ضئيل، حيث يتم امتصاص أقل من 09% بعد تطبيق جرعة واحدة. تتكون التأثيرات الضارة من تفاعلات التهابية موضعية، بما في ذلك الحكّة، والاحمرار، والتآكل السطحي

تاكروليموس و بيميكروليموس

يعتبر تاكروليموس (مثل بروتوبيك) وبيميكروليموس (مثل إيديل) من مثبطات الكالسينيورين الموضعية التي أثبتت فائدتها بشكل كبير في علاج التهاب الجلد التأتبي. يعمل كلا العاملين على تثبيط تنشيط الخلايا الليمفاوية التائية ومنع إطلاق السيتوكينات والوسطاء يتوفر تاكروليموس على شكل مرهم بتركيز IgE. الالتهابية من الخلايا البدينة في المختبر بعد التحفيز بواسطة مجمعات مستضد و01%، ويتوفر بيميكروليموس على شكل كريم بتركيز 1%. وكلاهما مخصصان للعلاج قصير الأمد وطويل الأمد المتقطع 003% لالتهاب الجلد التأتبي الخفيف إلى المتوسط. تمت الموافقة على استخدام مرهم تاكروليموس بتركيز 003% وكريم بيميكروليموس بتركيز 1% للأطفال الذين تزيد أعمارهم عن عامين، وتمت الموافقة على جميع الدرجات للاستخدام من قبل البالغين. الجرعة الموصى بها من كلا العاملين هي وضعهما مرتين يوميًا على الجلد المصاب حتى ملاحظة التحسن. لا ينبغي استخدام أي من العقارين مع الضمادات الانسدادية

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا لكلا العقارين هي الشعور بالحرقان في المنطقة التي تم تطبيق الدواء عليها والذي يتحسن مع الاستمرار في الاستخدام. تفرض إدارة الغذاء والدواء الأمريكية تحذيرًا أسودًا بشأن السلامة طويلة الأمد لاستخدام التاكروليموس والبيميكروليموس. الموضوعين بسبب بيانات التسبب في الأورام لدى الحيوانات

كريسابورول (و ابريميلاست)

معتمد 4 (PDE) كريسابورول (يوكريسا) هو بنزوكسابورول، غير ستيرويدي، موضعي، مضاد للالتهابات، مثبت للفوسفوديستيراز كمرهم بنسبة 2% لعلاج التهاب الجلد التأتبي الخفيف إلى المتوسط لدى المرضى الذين تبلغ أعمارهم عامين أو أكثر. يتم تطبيقه مرتين يوميًا. التأثير الضار الأكثر شيوعًا هو الحرق أو اللسع في موقع التطبيق. آلية العمل المحددة في التهاب الجلد التأتبي غير معروفة. هو مثبت Apremilast: أظهرت الدراسات الحديثة ملف تعريف أمان موثوق لعلاج التهاب الجلد التأتبي على المدى الطويل. (ملاحظة (للفوسفوديستيراز 4 عن طريق الفم معتمد لعلاج الصدفية - انظر أدناه

JANUS KINASE (JAK) INHIBITORS

JAK1 و JAK3 عن طريق الفم أو عن طريق الموضع. يعمل التثبيط الانتقائي لإنزيم (JAK) توفاسيتينيب هو مثبت لإنزيم جانوس كيناز على JAK1 كما يعمل تثبيط، (IL21، IL15، IL9، IL7، IL4، IL2) على منع الإشارات من خلال مستقبلات السيتوكين الشائعة تمت الموافقة على (والإنترفيرون من النوع 1، IL6، على سبيل المثال) إضعاف الإشارات بواسطة السيتوكينات المؤيدة للالتهابات الشكل الفموي من قبل إدارة الغذاء والدواء لعلاج الصدفية والتهاب المفاصل الصدفي وغيرها من الحالات الروماتيزمية/المناعية مثل التهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب القولون التقرحي. قد تكون التركيبة الموضعية مفيدة لعلاج الصدفية والثعلبة البقعية والبهاق الإضافية المفيدة في علاج التهاب الجلد التأتبي الأبروسيتينيب (سبيبنكو)، والأوباداسيتينيب (رينفوك)، وكريم JAK تشمل مثبطات روكسوليتينيب (أوبيلورا)

دوبيلوماب

ويمنعها ويقلل بشكل غير مباشر من نشاط السيتوكين IL4 ألفا يرتبط بمستقبلات IL4 دوبيلوماب (دوبيكسنت) هو مضاد لمستقبلات وهو مخصص لعلاج المرضى البالغين المصابين بالتهاب الجلد التأتبي المتوسط إلى الشديد. ويمكن استخدامه بالتزامن مع IL13 الكورتيكوستيرويدات الموضعية. الجرعة الموصى بها هي جرعة أولية 600 مجم تُعطى على شكل حقنتين بجرعة 300 مجم، تليها حقنة 300 مجم مرة كل أسبوعين. تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا تفاعلات موقع الحقن بالإضافة إلى التهاب الملتحمة والتهاب القرنية. يجب على المرضى الذين يعانون من ظهور أعراض جديدة أو تفاقم أعراض العين إبلاغ مقدم الرعاية الصحية الخاص بهم. نادرًا ما يحدث فرط الحمضات والتهاب الأوعية الدموية

ECTOPARASITICIDES

بيرميثرين

يتم امتصاص أقل من 2% من الجرعة. Sarcoptes scabiei و Pthirus pubis و Pediculus humanus يعتبر البيرميثرين سامًا لالمطابقة عن طريق الجلد. يستمر الدواء المتبقي لمدة تصل إلى 10 أيام بعد الاستخدام. أصبحت مقاومة البيرميثرين أكثر انتشارًا

يُنصح بوضع كريم الشطف بيرميثرين 1% (نيكس) غير مخفف على المناطق المصابة بالقمل لمدة 10 دقائق ثم شطفه بالماء الدافئ. لعلاج الجرب، يتم وضع كريم 5% (إليميت، أكتيسين) مرة واحدة على الجسم من الرقبة إلى أسفل، ويترك لمدة 8-14 ساعة، ثم يغسل. تشمل الآثار الجانبية للبيرميثرين حرقة عابرة، ولسع، وحكة. وقد زُعم حدوث تحسس متبادل للبيرميثرين أو الأقحوانات ولكن لم يتم توثيق ذلك بشكل كافٍ.

سببِنوساد

تمت الموافقة على تعليق سببِنوساد (ناتروبا) لعلاج قمل الرأس موضعياً لدى المرضى الذين تبلغ أعمارهم 4 سنوات فأكثر. يتم ولا يتم امتصاصه بشكل ملحوظ من P humanus استخلاص سببِنوساد من تخمير بكتيريا الأكتينومييسيس في التربة وهو سام لبكتيريا التطبيق الموضعي. يوصى بوضع التعليق بنسبة 09% على الشعر وفروة الرأس لمدة 10 دقائق ثم شطفه. يمكن تكرار العلاج بعد أسبوع واحد إذا كان هناك قمل حي.

إيفرمكتين

تمت الموافقة على استخدام لوشن الإيفرمكتين (مثل سكليس) 05% لعلاج قمل الرأس لدى المرضى الذين تبلغ أعمارهم 6 أشهر أو مما يؤدي إلى شلل الطفيلي وموته. تمت مناقشة علم الأدوية الخاص، P. humanus أكثر. يعتبر الإيفرمكتين ساماً لطفيلي بالإيفرمكتين في الفصل 53. يجب وضع اللوشن على الشعر وفروة الرأس وشطفه بعد 10 دقائق. يُستخدم الإيفرمكتين مرة واحدة فقط ولا ينبغي تكراره دون توصية من مقدم الرعاية الصحية.

LINDANE (HEXACHLOROCYCLOHEXANE)

كان يُطلق على إيزومير جاما لهكساكلور حلقي الهكسان عادةً اسم سداسي كلوريد جاما بنزين، وهو اسم خاطئ، نظرًا لعدم وجود حلقة بنزين في هذا المركب. وقد أظهرت دراسات الامتصاص الجلدي باستخدام محلول الليندين في الأسيتون أن ما يقرب من 10% من الجرعة المطبقة على الساعد يتم امتصاصها، ليتم إفرازها لاحقًا في البول على مدى فترة 5 أيام. بعد الامتصاص، يتركز الليندين في الأنسجة الدهنية، بما في ذلك الدماغ.

يتوفر الليندين على هيئة شامبو بتركيز 1%. لعلاج قمل الرأس أو العانة، يتم وضع 30 مل من الشامبو على الشعر الجاف في فروة الرأس أو المنطقة التناسلية لمدة 4 دقائق ثم يتم شطفه. لا ينبغي للمرضى استخدام الليندين أكثر من مرة واحدة لعلاج القمل. الليندين ليس عقارًا من الدرجة الأولى. ضع في اعتبارك استخدام البيرميثرين أو الكروتاميتون أولاً.

وقد أدت المخاوف بشأن سمية الليندين إلى تغيير إرشادات العلاج الخاصة باستخدامه في علاج الجرب؛ إذ تدعو التوصية الحالية إلى وضع 30 مل من الليندين على الجسم بالكامل من الرقبة إلى أسفل، وتركه لمدة تتراوح بين 8 إلى 12 ساعة، ثم غسله. ولا ينبغي للمرضى استخدام الليندين أكثر من مرة واحدة لعلاج الجرب.

وقد أدت المخاوف بشأن السمية العصبية إلى تحذيرات مفادها أنه ينبغي استخدام الليندين بحذر مع الرضع والأطفال وكبار السن والأفراد الذين يعانون من أمراض جلدية وأولئك الذين يقل وزنهم عن 110 أرطال (أقل من 50 كجم). وتنص النشرة الداخلية الحالية في الولايات المتحدة على أن الليندين ممنوع في الأطفال الخدج وفي المرضى الذين يعانون من اضطرابات النوبات غير المنضبطة المعروفة. بالإضافة إلى ذلك، ينبغي استخدام الليندين فقط مع المرضى الذين لا يتحملون العلاج الأولي بالأدوية الأكثر أماناً لعلاج الجرب أو القمل أو فشلوا في ذلك.

كروتاميتون

كروتاميتون، نيثيلوكروتونوتولويد، هو مبيد للجرب له بعض الخصائص المضادة للحكة؛ آلية عمله غير معروفة. كشفت الدراسات التي أجريت على الامتصاص عن طريق الجلد عن مستويات يمكن اكتشافها من كروتاميتون في البول بعد تطبيق واحد على الساعد.

يتوفر الكروتاميتون (كروتان، يوراكس) على هيئة كريم أو لوشن بتركيز 10%. وتوصي الإرشادات المقترحة لعلاج الجرب باستخدامه مرتين بالتدليك على الجسم بالكامل من الذقن إلى أصابع القدم (مع الاهتمام بشكل خاص بطيات الجلد والثنيات والمسافات بين الأصابع) على فترات 24 ساعة، مع الاستحمام بعد آخر استخدام بـ 48 ساعة. ويمكن للمرء أن يتراجع عن استخدامه إذا ظهرت آفات جديدة أو استمرت الحكة لأكثر من 2-4 أسابيع بعد العلاج الأولي. يعد الكروتاميتون عاملاً فعالاً يمكن تجربته أولاً قبل التفكير في استخدام الليندين بسبب ملف الأمان الخاص به. قد يحدث التهاب الجلد التماسي التحسسي والتهيج الأولي، مما يستلزم التوقف عن العلاج. يجب تجنب استخدامه على الجلد الملتهب بشكل حاد أو على العينين أو الأغشية المخاطية.

SULFUR

للكبريت تاريخ طويل في استخدامه كمبيد للجرب. ورغم أنه غير مهيج، إلا أن له رائحة كريهة، ويسبب البقع، وبالتالي فهو غير مستساغ للاستخدام. وقد تم استبداله بمبيدات للجرب أكثر فعالية ولطفاً في السنوات الأخيرة، ولكنه يظل دواءً بديلاً محتملاً للاستخدام مع الرضع والنساء الحوامل. التركيبة المعتادة هي 5% من الكبريت المترسب في الفازلين.

الملائيون

الملائيون هو مثبط عضوي للفوسفات الكولينستريز يتم تحلله وتعطيله بواسطة إنزيمات الكربوكسيل استريز البلازمية بشكل أسرع بكثير في البشر مقارنة بالحشرات، وبالتالي يوفر ميزة علاجية في علاج القمل (انظر الفصل 7). يتوفر الملائيون على شكل لوشن 05% (أوفيد). يجب وضعه على الشعر عندما يجف؛ بعد 4-6 ساعات، يتم تمشيط الشعر لإزالة القمل والصئبان. اغسله بالشامبو بعد 8-12 ساعة. إذا لزم الأمر، كرر ذلك مع التطبيق الثاني بعد 7-9 أيام. لا يلزم إجراء المزيد من العلاج بشكل عام.

كحول البنزيل

على هيئة لوشن بنسبة 5% لعلاج قمل الرأس لدى المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 6 أشهر. يُوضع (Ulesfia) يتوفر الكحول البنزيلي اللوشن على الشعر الجاف ويُترك لمدة 10 دقائق قبل شطفه بالماء. ولأن الدواء ليس قاتلاً للبيض، فيجب تكرار العلاج بعد 7 أيام وقد تم الإبلاغ عن تهيج العين والتهاب الجلد التماسي التحسسي.

ISOPROPYL MYRISTATE

على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية باعتبارها غسولاً مبيدًا للقمل لا يحتاج إلى (Resultz) حصلت مادة إيزوبروبيل ميريستات وصفة طبية، ويحتوي على 50% من إيزوبروبيل ميريستات و50% من السيكلوميثيكون. يوضع المحلول على الشعر الجاف ويدلك حتى يبتل الشعر تمامًا. بعد 10 دقائق، يُشطف الشعر بالماء الدافئ. يُكرر هذا العلاج بعد 7 أيام لقتل أي قمل حديث الفقس. يعمل هذا المنتج عن طريق إذابة الغطاء الشمعي على الهيكل الخارجي للقمل، مما يؤدي إلى الجفاف والموت اللاحق. نظرًا لأن هذا هو أسلوب عمل فيزيائي، فمن غير المرجح أن يكون مقاومًا.

AGENTS AFFECTING PIGMENTATION

HYDROQUINONE, MONOBENZONE, & MEQUINOL

تُستخدم الهيدروكينون والمونوبنزون (بينوكوين، وهو إيثر أحادي البنزول للهيدروكينون)، والميكنول (إيثر أحادي الميثيل للهيدروكينون) لتقليل فرط تصبغ الجلد. وعادةً ما يؤدي استخدام الهيدروكينون والميكنول موضعياً إلى تفتيح مؤقت، في حين يتسبب المونوبنزون في إزالة تصبغ الجلد بشكل لا رجعة فيه.

يبدو أن آلية عمل هذه المركبات تتضمن تثبيط إنزيم التيروسيناز، وبالتالي التدخل في التخليق الحيوي للميلانين. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون المونوبنزون سامًا للخلايا الصبغية، مما يؤدي إلى فقدان دائم لهذه الخلايا. يحدث بعض الامتصاص الجلدي لهذه المركبات لأن المونوبنزون قد يسبب نقص التصبغ في مواقع بعيدة عن منطقة التطبيق. قد يسبب كل من الهيدروكينون والمونوبنزون تهيجًا موضعيًا. يمكن أن يحدث التهاب الجلد التماسي التحسسي لهذه المركبات. تعتبر التركيبات الموصوفة من الهيدروكينون وأسيتونيد أكثر فعالية من مكوناتها الفردية (Solag ) والميكنول وحمض الريتينويك (TriLuma) الفلوسينولون وحمض الريتينويك.

روكسوليتينيب

حصل روكسوليتينيب (أوبزولورا) على موافقة إدارة الغذاء والدواء لعلاج البهاق غير القطعي في يوليو 2022. (حصل روكسوليتينيب ولا ينبغي استخدامه Janus kinase أيضًا على موافقة إدارة الغذاء والدواء لعلاج التهاب الجلد التأتبي في سبتمبر 2021) هذا مثبط لـ بالتزامن مع العقاقير البيولوجية الأخرى أو مثبطات المناعة القوية. تمت الموافقة عليه للبالغين والأطفال الذين تزيد أعمارهم عن 12 عامًا. يجب ألا يتجاوز مجال تطبيق علاج البهاق 10% من مساحة سطح الجسم، مع جرعة قصوى تبلغ 60 جرامًا في الأسبوع أو 100 جرام لكل أسبوعين. هناك تفاعلات دوائية كبيرة مع العديد من مثبطات المناعة (تأثير مثبط المناعة الإضافي)، وكوفيد 19 والعديد من

(زيادة تركيز روكسوليتينيب في المصل)، وتفاعلات CYP3A4 للفاعات الأخرى (تثبيط المناعة يؤثر على فعالية اللقاح)، ومثبطات دوائية أخرى. بعض هذه التفاعلات تبرر تجنب الاستخدام المصاحب. راجع موارد التفاعلات الدوائية قبل الاستخدام

TRIOXSALEN & METHOXSALEN

يستخدم تريوكسالين وميثوكسالين في علاج البهاق والصدفية، ومع تطور مصابيح الفلورسنت فوق البنفسجية عالية الكثافة، ثبت أن العلاج الكيميائي الضوئي باستخدام ميثوكسالين عن طريق الفم لعلاج الصدفية وتريوكسالين عن طريق الفم لعلاج البهاق فعال

يجب تنشيط السورالينات ضوئيًا بواسطة الأشعة فوق البنفسجية ذات الطول الموجي الطويل في نطاق 320-400 نانومتر (الأشعة لإنتاج تأثير مفيد. تتداخل السورالينات مع الحمض النووي، ومع التعرض اللاحق للأشعة فوق البنفسجية (A [UVA] فوق البنفسجية تتشكل نواتج إضافة السيكلوبيوتان مع قواعد البيريبيدين. يمكن أن تتكون نواتج إضافة أحادية الوظيفة وثنائية الوظيفة، حيث A، تتسبب الأخيرة في حدوث روابط متقاطعة بين الخيوط. قد تمنع هذه المنتجات الضوئية للحمض النووي تخليق الحمض النووي. تتمثل المخاطر الرئيسية طويلة الأمد للعلاج الكيميائي الضوئي بالسورالين في إعتام عدسة العين وسرطان الجلد

SUNSCREENS

تحتوي واقيات الشمس الموضعية المفيدة في الحماية من أشعة الشمس إما على مركبات كيميائية تمتص الأشعة فوق البنفسجية أو معادن معتمدة مثل ثاني أكسيد التيتانيوم وأكسيد الزنك التي تعكس الضوء، وتسمى واقيات الشمس. الفئات الثلاث من المركبات الكيميائية الأكثر استخدامًا في واقيات الشمس هي وإستراته والبنزوفينونات والذي بنزويل ميثان (PABA) حمض البامينوبنزويك

تم تصميم معظم مستحضرات الوقاية من الشمس لامتناس الأشعة فوق البنفسجية في نطاق الطول الموجي للأشعة فوق البنفسجية من 280 إلى 320 نانومتر، وهو النطاق المسؤول عن معظم الاحمرار وحروق الشمس المرتبطة بالتعرض لأشعة الشمس (UVB) B والسُمرة. يؤدي التعرض المزمّن للضوء في هذا النطاق إلى شيخوخة الجلد والسرطان الضوئي. حمض البارامينوبنزويك وإستراته هي بالإضافة إلى ذلك، نظرًا لملف A. على الرغم من أنها لا تمتص الأشعة فوق البنفسجية B، أكثر المواد الماصة المتاحة فعالية في منطقة، الأطول UVA من مستحضرات التجميل في أوروبا. ترتبط الأشعة فوق البنفسجية في نطاق PABA السلامة غير المواتي لها، تم حظر نانومتر، أيضًا بشيخوخة الجلد والسرطان. وبالتالي، يجب اختيار منتجات الوقاية من الشمس التي توفر حماية من الأشعة 320-400 "والتي يتم تسويقها على أنها "واسعة الطيف UVB وA فوق البنفسجية

تشمل البنزوفينونات أوكسي بنزون، وديوكسي بنزون، وسوليزوبنزون. توفر هذه المركبات طيفًا أوسع من الامتناس من 250 إلى 360 نانومتر، لكن فعاليتها في نطاق الأشعة فوق البنفسجية B أقل من فعالية حمض باراباما. تشمل ثنائي بنزويل ميثان بارسول ويوسوليكس. تمتص هذه المركبات الأطوال الموجية في جميع أنحاء نطاق الأشعة فوق البنفسجية الطويلة، مع أقصى امتصاص عند نانومتر. يشمل المرضى الحساسون بشكل خاص لأطوال موجات الأشعة فوق البنفسجية الأفراد الذين يعانون من طفح جلدي 360

متعدد الأشكال، والذئبة الحمامية الجلدية، والحساسية الضوئية الناجمة عن الأدوية. في هؤلاء المرضى، قد يوفر واقي الشمس المحتوي على ثنائي بنزويل ميثان حماية أفضل من الأشعة فوق البنفسجية. يبدو أن إيكامسول (ميكسوريل) يوفر حماية أكبر من الأشعة فوق البنفسجية الطويلة مقارنة بثنائي بنزويل ميثان وهو أقل عرضة للتحلل الضوئي.

لواقي الشمس، وهو مقياس لمدى فعاليته في امتصاص الأشعة فوق البنفسجية المسببة (SPF) يتم تحديد عامل الحماية من الشمس لحب الشباب، عن طريق قياس الحد الأدنى من جرعة الاحمرار مع أو بدون واقي الشمس في مجموعة من الأشخاص العاديين. نسبة الحد الأدنى من جرعة الاحمرار مع واقي الشمس إلى الحد الأدنى من جرعة الاحمرار بدون واقي الشمس هي عامل الحماية من الشمس.

تحدد لوائح إدارة الغذاء والدواء الحد الأقصى لقيمة عامل الحماية من الشمس على ملصقات واقيات الشمس بـ 50+ لأن البيانات غير كافية لإثبات أن المنتجات التي تحتوي على قيم عامل حماية من الشمس أعلى من 50 توفر حماية أكبر للمستخدمين. تتطلب هذه وكمية UVA اللوائح أن تجتاز واقيات الشمس التي تحمل علامة "واسعة الطيف" اختبارًا قياسيًا يقارن بين كمية الحماية من أشعة تساعد واقيات الشمس واسعة النطاق ذات قيم عامل الحماية من الشمس 15 أو أعلى في الحماية ليس فقط UVB الحماية من أشعة من حروق الشمس، ولكن أيضًا من سرطان الجلد والشيخوخة المبكرة للجلد عند استخدامها وفقًا للتوجيهات. لا يمكن لواقيات الشمس ذات قيمة عامل الحماية من الشمس بين 2 و 14 أن تدعي فقط أنها تساعد في منع حروق الشمس. بالإضافة إلى ذلك، يجب أن تشير المنتجات التي تدعي أنها مقاومة للماء إلى ما إذا كانت تظل فعالة لمدة 40 دقيقة أو 80 دقيقة أثناء السباحة أو التعرق، بناءً على الاختبارات القياسية. هذه اللوائح لا يتم تطبيقها بشكل جيد.

دفعت الدراسات الحديثة التي أظهرت الامتصاص الجلدي للمكونات النشطة في واقيات الشمس المتوفرة تجاريًا إدارة الغذاء والدواء إلى إصدار قاعدة مقترحة لتحديث المتطلبات التنظيمية لمعظم منتجات واقيات الشمس في الولايات المتحدة. توصي إدارة الغذاء والدواء بالاستمرار في استخدام واقيات الشمس في انتظار تقييمها لبيانات السلامة والفعالية الجديدة.

وقد أثبتت الدراسات البيئية أن مستحضرات الوقاية من الشمس التي تحتوي على الأوكسي بنزون والأوكسينوكسيث لها آثار ضارة على الشعاب المرجانية. وتوصي هيئة المتزهات الوطنية الأمريكية حاليًا باستخدام مستحضرات الوقاية من الشمس "الصديقة للشعاب المرجانية" التي تحتوي على أكسيد الزنك وثنائي أكسيد التيتانيوم للمساعدة في حماية النظام البيئي للشعاب المرجانية.

ACNE PREPARATIONS

RETINOIC ACID & DERIVATIVES

حمض الريتينويك، المعروف أيضًا باسم تربتينونين أو حمض الترانسيرييتينويك، هو الشكل الحمضي لفيتامين أ. وهو علاج موضعي فعال لحب الشباب. وقد ثبت أن العديد من نظائر فيتامين أ، مثل حمض 13-سيسريتينويك (أيزوترتينونين)، فعالة في علاج العديد من الأمراض الجلدية عند تناولها عن طريق الفم. كحول فيتامين أ هو الشكل الفسيولوجي لفيتامين أ. يتكون العامل العلاجي الموضعي

حمض الريتينويك، من أكسدة مجموعة الكحول، مع وجود جميع الروابط المزدوجة الأربعة في السلسلة الجانبية في تكوين الترانس كما هو موضح.

حمض الريتينويك غير قابل للذوبان في الماء ولكنه قابل للذوبان في العديد من المذيبات العضوية. يبقى حمض الريتينويك المطبق موضعياً في البشرة بشكل أساسي، مع امتصاص أقل من 10% في الدورة الدموية. الكميات الصغيرة من حمض الريتينويك الممتصة بعد التطبيق موضعي يتم استقلابها بواسطة الكبد وإخراجها في الصفراء والبول.

حمض الريتينويك له عدة تأثيرات على الأنسجة الظهارية. فهو يعمل على تثبيت الليزوزومات، ويزيد من نشاط بوليميراز الحمض ويزيد من دمج الثيميدين في الحمض النووي. وقد، cAMP، و cGMP، و E2، النووي الريبي، ويزيد من مستويات البروستاجلاندين تُسبب تأثيره في حب الشباب إلى انخفاض التماسك بين الخلايا البشرية وزيادة معدل دوران الخلايا البشرية. ويُعتقد أن هذا يؤدي إلى طرد الرؤوس السوداء المفتوحة وتحويل الرؤوس السوداء المغلقة إلى رؤوس سوداء مفتوحة.

يتم تطبيق حمض الريتينويك الموضعي في البداية بتركيز كافٍ لإحداث احمرار طفيف مع تقشير خفيف. يمكن تقليل التركيز أو وتيرة التطبيق إذا حدث تهيج شديد. يجب تطبيق حمض الريتينويك الموضعي على الجلد الجاف فقط، ويجب توخي الحذر لتجنب ملامسة زوايا الأنف والعينين والفم والأغشية المخاطية. خلال الأسابيع الأربعة إلى الستة الأولى من العلاج، قد تظهر الرؤوس السوداء، التي لم تكن واضحة من قبل وتعطي الانطباع بأن حب الشباب قد تفاقم بسبب حمض الريتينويك. ومع ذلك، مع الاستمرار في العلاج ستختفي الآفات، وفي غضون 8 إلى 12 أسبوعاً يجب أن يحدث تحسن سريري مثالي. تركيبة ذات إطلاق مؤقت من الكريات الدقيقة المحتوية على تريتينوين (ريتينا ميكرو) توصل الدواء بمرور الوقت وقد تكون أقل تهيجاً للمرضى الحساسين.

تقدم تأثيرات التريتينوين على التقشر وفوائد للمرضى الذين يعانون من تلف الجلد بسبب التعرض للضوء. يعمل الاستخدام المطول للتريتينوين على تعزيز تخليق الكولاجين الجلدي وتكوين الأوعية الدموية الجديدة وزيادة سماكة البشرة، مما يساعد على تقليل لهذا الغرض (Renova، Refissa) %الخطوط الدقيقة والتجاعيد. يتم تسويق كريم مرطب مصمم خصيصاً بنسبة 005

، الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لحمض الريتينويك الموضعي هي الاحمرار والجفاف الذي يحدث في الأسابيع القليلة الأولى من الاستخدام ولكن من المتوقع أن تختفي هذه الآثار مع الاستمرار في العلاج. تشير الدراسات التي أجريت على الحيوانات إلى أن هذا الدواء قد يزيد من احتمالية الإصابة بالسرطان بسبب الأشعة فوق البنفسجية. في ضوء ذلك، يجب نصح المرضى الذين يستخدمون حمض الريتينويك بتجنب التعرض لأشعة الشمس أو تقليله واستخدام واقي شمسي واقٍ. التهاب الجلد التماسي التحسسي لحمض الريتينويك الموضعي نادر.

أدابالين (ديفرين) هو مشتق من حمض النفتويك يشبه حمض الريتينويك في البنية والتأثيرات. وهو متاح للاستخدام اليومي على شكل جل أو كريم أو لوشن بنسبة 01% وجل بنسبة 03%. وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية مؤخراً على الجل بنسبة 01% للبيع بدون وصفة طبية. وعلى عكس التريتينوين، فإن أدابالين مستقر كيميائياً ضوئياً ولا يُظهر انخفاضاً طفيفاً في الفعالية عند استخدامه مع بيروكسيد البنزويل. أدابالين أقل تهيجاً من التريتينوين وأكثر فعالية في المرضى الذين يعانون من حب الشباب الخفيف إلى المتوسط. أدابالين متاح أيضاً في شكل جل مركب بجرعة ثابتة مع بيروكسيد البنزويل (إبيدو، إبيدو فورت)

تازاروتين (تازوراك، فابيور، أفاج) هو ريتينويد أسيتيليني متوفر في هيئة جل 01%، كريم، رغووة، وغسول 0045% لعلاج حب الشباب الخفيف إلى المتوسط الشدة في الوجه. يجب على النساء في سن الإنجاب استخدام تازاروتين الموضعي فقط بعد استشارة الطبيب. حول وسائل منع الحمل. يُنصح بعدم استخدام تازاروتين من قبل النساء الحوامل

إيزوتريتينوين

إيزوتريتينوين هو ريتينويد صناعي يقتصر استخدامه حاليًا على العلاج الفموي لحب الشباب الكيسي الشديد الذي يقاوم العلاجات القياسية. الآلية الدقيقة لعمل إيزوتريتينوين في حب الشباب الكيسي غير معروفة، على الرغم من أنه يبدو أنه يعمل عن طريق تثبيط حجم الغدد الدهنية ووظيفتها. يتم امتصاص الدواء جيدًا، ويرتبط بشكل مكثف بألبومين البلازما، ويبلغ عمر النصف لإزالته 20-24 ساعة. توفر تركيبة مذابة في الدهون امتصاصًا أكثر اتساقًا ويمكن تناولها مع أو بدون طعام، (مثل Absorica مثل) CIPisotretinoin، ساعة. توفر تركيبة مذابة في الدهون

ابدأ بجرعة 05 مجم/كجم/يوم مقسمة على جرعتين لمدة شهر، ثم قم بزيادتها إلى 1 مجم/كجم/يوم مقسمة على جرعتين حسب التحمل لمدة 4-5 أشهر. قد يحتاج البالغون المصابون بمرض شديد/ندبات شديدة إلى جرعة تصل إلى 2 مجم/كجم/يوم. إذا استمرت حب الشباب الكيسي الشديد بعد هذا العلاج الأولي، فبعد فترة شهرين، يمكن البدء في دورة علاج ثانية. تشبه الآثار الجانبية الشائعة فرط فيتامين أ وتشمل جفاف وحكة الجلد

الجلد والأغشية المخاطية. الآثار الجانبية الأقل شيوعًا هي الصداع، وعتامة القرنية، والورم الكاذب في المخ، ومرض التهاب الأمعاء، وفقدان الشهية، والتهلبي، وآلام العضلات والمفاصل. كل هذه الآثار قابلة للعكس عند التوقف عن العلاج. لوحظ فرط تنسج العظم الهيكلي لدى المرضى الذين يتلقون إيزوتريتينوين مع الإغلاق المبكر للمشاشات عند الأطفال الذين عولجوا بهذا الدواء. تشوهات الدهون (الدهون الثلاثية، البروتينات الدهنية عالية الكثافة) شائعة، وقد تؤدي الدهون الثلاثية المرتفعة إلى التهاب البنكرياس الحاد مع نزيف البنكرياس المميت (نادرًا) تم الإبلاغ عنه

تشكل التشوهات الخلقية خطرًا كبيرًا لدى المرضى الذين يتناولون عقار آيزوتريتينوين؛ لذلك، تلزم إدارة الغذاء والدواء النساء في سن الإنجاب باستخدام شكل فعال من وسائل منع الحمل لمدة شهر واحد على الأقل قبل العلاج بعقار آيزوتريتينوين، وخلال دورة شهرية واحدة أو أكثر بعد التوقف عن العلاج. يجب الحصول على اختبار حمل سلبي في المصل خلال أسبوعين قبل بدء العلاج لدى هؤلاء المرضى، ويجب بدء العلاج فقط في اليوم الثاني أو الثالث من الدورة الشهرية الطبيعية التالية. في الولايات المتحدة، يجب على وبرنامح تقييم المخاطر iPLEDGE المتخصصين في الرعاية الصحية والصيدلة والمرضى الاستفادة من التسجيل الإلزامي في للمتابعة (REMS) واستراتيجية التخفيف

BENZOYL PEROXIDE

يتغلغل بيروكسيد البنزويل، وهو عامل موضعي فعال في علاج حب الشباب، في الطبقة القرنية أو الفتحات الجريبية دون تغيير ويتحول أيضًا إلى حمض البنزويك داخل البشرة والأدمة. يتم امتصاص أقل من 5% من الجرعة المطبقة من الجلد خلال فترة 8 ساعات. وقد افترض أن آلية عمل بيروكسيد البنزويل في حب الشباب مرتبطة بنشاطه المضاد للميكروبات ضد البكتيريا المسببة لحب الشباب وتأثيراته التقشيرية والمزيلة للرؤوس السوداء

لتقليل احتمالية حدوث تهيج، يجب أن يقتصر الاستخدام على تركيز منخفض (25%) مرة واحدة يوميًا خلال الأسبوع الأول من العلاج %وزيادة وتيرة الاستخدام وقوته إذا كان المستحضر جيد التحمل. ويبدو أن التركيبات المركبة الثابتة من 5% بنزويل بيروكسيد مع 3 إريثروميسين (بنزاميسين) أو 1% كليندامايسين (بينزاكلين، دواك)، و375% بنزويل بيروكسيد مع 12% كليندامايسين (أونيكستون) و25% بنزويل بيروكسيد مع 12% كليندامايسين (أكانيا)، و25% بنزويل بيروكسيد مع 01% أدابالين (إبيدو)، و3% بنزويل بيروكسيد مع 01% تريتينوين (توينيو) أكثر فعالية من استخدام العوامل الفردية بمفردها

لعلاج الآفات (Epsolay) وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على تركيبة خاصة من كريم يحتوي على 5% من بيروكسيد البنزويل الالتهابية التي تسببها الوردية لدى البالغين. يتم تغليف بيروكسيد البنزويل داخل كبسولات دقيقة أساسها السيليكا والتي تطلق بيروكسيد البنزويل ببطء بمرور الوقت، وبالتالي توفر علاجًا فعالًا مع الحد الأدنى من التهيج

في الدراسات التجريبية، يعتبر بيروكسيد البنزويل مادة مسببة للحساسية عند ملامسته للجلد، وقد يحدث هذا التأثير الضار في ما يصل إلى 1% من مرضى حب الشباب. يجب توخي الحذر لتجنب ملامسة العينين والأغشية المخاطية. يعتبر بيروكسيد البنزويل مادة مؤكسدة وقد يتسبب في تبييض الشعر أو الأقمشة الملونة في حالات نادرة

AZELAIC ACID

حمض الأزيليك هو حمض ثنائي الكربوكسيل مشبع بسلسلة مستقيمة وهو فعال في علاج حب الشباب (مثل أزيلكس) وحب الشباب الوردي (مثل فيناسيا، رغوة فيناسيا). لم يتم تحديد آلية عمله بشكل كامل، لكن الدراسات الأولية أظهرت نشاطًا مضادًا للميكروبات ضد البكتيريا المسببة لحب الشباب بالإضافة إلى تأثيرات مثبطة في المختبر على تحويل هرمون التستوستيرون إلى ديهيدروتستوستيرون. يبدأ العلاج الأولي بتطبيق كريم 20% مرة واحدة يوميًا أو جل 15% أو رغوة 15% على المناطق المصابة لمدة أسبوع واحد ثم تطبيقه مرتين يوميًا بعد ذلك. يعاني معظم المرضى من تهيج خفيف مع احمرار وجفاف الجلد خلال الأسبوع الأول من العلاج. يُلاحظ التحسن السريري في غضون 6-8 أسابيع من العلاج المستمر.

بريمونيدين وأوكسي ميتازولين

بريمونيدين (مثل ميرفاسو)، وهو منبه انتقائي لمستقبلات ألفا 2 الأدرينالية، وأوكسي ميتازولين (مثل روفاد)، وهو منبه انتقائي لمستقبلات ألفا 1 الأدرينالية، مخصصان لعلاج الاحمرار المستمر في الوجه الناتج عن الوردية لدى البالغين الذين تبلغ أعمارهم 18 عامًا أو أكثر. قد يؤدي الاستخدام الموضعي اليومي لهلام بريمونيدين 033% أو كريم أوكسي ميتازولين 1% إلى تقليل الاحمرار من خلال تضيق الأوعية الدموية المباشر. قد يحدث تفاقم احمرار الوجه واحمراره مع بريمونيدين، في غضون 30 دقيقة إلى عدة ساعات بعد الاستخدام. قد تؤثر منبهات ألفا الأدرينالية على ضغط الدم (انظر الفصل 11)؛ لذلك، يجب استخدام بريمونيدين وأوكسي ميتازولين بحذر في المرضى الذين يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية الشديدة أو غير المستقرة أو غير الخاضعة للسيطرة.

DRUGS FOR PSORIASIS

TAPINAROF

من قبل إدارة الغذاء والدواء في عام 2022 كأول ناهض لمستقبلات الهيدروكربون (Vtama) 1% Tapinarof تمت الموافقة على كريم هو بوليفينول مشتق من البكتيريا يعمل على Tapinarof. الأريلية الموصوف لعلاج الصدفية من النوع اللويحي عند البالغين والعامل النووي المرتبط بالكرياتين الحمراء 2 الذي يحمي من الضرر التأكسدي الناتج عن (AHR) مستقبلات الهيدروكربون الأريلية الالتهابات. هذا هو أول دواء موضعي خالٍ من الستيرويدات في هذه الفئة.

أسيتريتين

يعتبر الأسيتريتين (سوريانان)، وهو أحد نواتج أيض الإيتريتينات الريبينويدية العطرية، فعالاً في علاج الصدفية، وخاصة الأشكال البثرية. يتم إعطاؤه عن طريق الفم بجرعة 25-50 مجم/يوم. الآثار الضارة المنسوبة إلى علاج الأسيتريتين مماثلة لتلك التي تظهر مع الأيزوتريتينوين وتشبه فرط فيتامين أ. قد يُلاحظ ارتفاع في الكوليسترول والدهون الثلاثية مع الأسيتريتين، وقد تم الإبلاغ عن سمية الكبد مع التهاب الكبد المميت. تحدث ارتفاعات إنزيمات الكبد في ما يصل إلى ثلث المرضى وتتطلب عمومًا إيقاف الدواء. راقب

السمية الكبدية. الأسيتريتين أكثر تشوهات من الأيزوتريتينون في الأنواع الحيوانية التي تمت دراستها حتى الآن، وهو أمر مثير للقلق بشكل خاص نظرًا لطول فترة إخراج الدواء (أكثر من 3 أشهر) بعد الإعطاء المزمن. في الحالات التي يتكون فيها الإيتريتينات نتيجة الإعطاء المتزامن للأسيتريتين والإيثانول، يمكن العثور على الإيتريتينات في البلازما والدهون تحت الجلد لسنوات عديدة.

يجب ألا تستخدم النساء الحوامل أو اللاتي قد يحملن أثناء العلاج أو في أي وقت عقار أسيتريتين لمدة 3 سنوات على الأقل بعد التوقف عن العلاج. يجب على المرضى الالتزام باستخدام شكلين فعالين من وسائل منع الحمل بدءًا من شهر واحد قبل العلاج Do Your PART. بأسيتريتين ولمدة 3 سنوات بعد التوقف عن العلاج. في الولايات المتحدة، يجب على الأطباء استخدام برنامج ويجب تجنب الإيثانول تمامًا أثناء العلاج بأسيتريتين ولمدة شهرين بعد التوقف عن العلاج. يجب على المرضى عدم التبرع بالدم أثناء العلاج ولمدة 3 سنوات بعد التوقف عن تناول عقار أسيتريتين.

تازاروتين

تازاروتين (تازوراك) هو دواء موضعي من مجموعة الريتينويد الأسيتيليني يتم تحليله إلى شكله النشط بواسطة استريز. يرتبط المستقلب النشط، حمض التازاروتينيك، بمستقبلات حمض الريتينويك، مما يؤدي إلى تعديل التعبير الجيني. الآلية الدقيقة للعمل في الصدفية، غير معروفة ولكنها قد تكون مرتبطة بكل من التأثيرات المضادة للالتهابات ومضادات التكاثر. يتم امتصاص تازاروتين عن طريق الجلد ويمكن تحقيق تركيزات جهازية مشوهة إذا تم تطبيقه على أكثر من 20% من إجمالي مساحة الجسم. لذلك يجب إخطار النساء في سن الإنجاب بالمخاطر قبل بدء العلاج، ويجب استخدام تدابير منع الحمل الكافية أثناء العلاج.

يجب أن يقتصر علاج الصدفية على تطبيق كريم أو جل 005% أو 01% مرة واحدة يوميًا، مع عدم تجاوز الجل 20% من إجمالي مساحة سطح الجسم المستخدمة للمرضى الذين تبلغ أعمارهم 12 عامًا أو أكثر. كريم 005% أو 01% مخصص للاستخدام لدى المرضى الذين تبلغ أعمارهم 18 عامًا أو أكثر. تشمل التأثيرات الموضعية الضارة الشعور بالحرقان أو الوخز (تهيج حسي) والتقشير والاحمرار والوذمة الموضعية للجلد (التهاب الجلد المهيج). قد يحدث تفاقم للأدوية المسببة للحساسية للضوء، ويجب تحذير المرضى من تقليل التعرض لأشعة الشمس واستخدام واقيات الشمس والملابس الواقية. يتوفر تازاروتين أيضًا في تركيبة دواء ثابتة مع بروبيونات هالوبيتاسول (دوبري).

كالسيبوترين وكالسيترول

الكالسيبوترين والكالسيترول من نظائر فيتامين د التي تعتبر من العلاجات الأولية للصدفية الخفيفة إلى المتوسطة، وخاصة في المرضى الأطفال. الكالسيبوترين (مثل دوفونيكس وسوريلوكس) هو مشتق صناعي من فيتامين د3 (متوفر على شكل مرهم وكريم وغسول لفروة الرأس ورغوة بنسبة 0005%) وهو فعال في علاج الصدفية اللويحية الشائعة من شدة خفيفة إلى متوسطة. يُلاحظ تحسن الصدفية عمومًا بعد أسبوعين من العلاج، مع استمرار التحسن لمدة تصل إلى 8 أسابيع من العلاج. تشمل الآثار الجانبية الحرق والحكة والتهيج الخفيف، مع جفاف واحمرار منطقة العلاج. يجب توخي الحذر لتجنب ملامسة الوجه، مما قد يسبب تهيج العين يتوفر مرهم مكون من مركبين (مثل تاكونيكس) أو رغوة (مثل إنستيلار) تحتوي على كالسيبوترين وبيتاميثازون ديروبيونات مرة

واحدة يوميًا. إن هذه التركيبة أكثر فعالية من مكوناتها الفردية ويتم تحملها بشكل جيد، مع ملف أمان مماثل لديبروبيونات البيتاميثازون.

يحتوي كالمستيرون (كما في شكل فيكتيكال) على 1,25 ديهيدروكسي كوليكالسيفيرول، وهو الشكل النشط هرمونيًا لفيتامين د3. مرهم كالمستيرون 3 ميكروجرام/جرام مماثل في فعاليته لمرهم كالمستيرون 0005% لعلاج الصدفية اللويحية على الجسم وهو أفضل تحملاً في المناطق الحساسة والملتهبة من الجلد. تظهر الدراسات السريرية بيانات سلامة قابلة للمقارنة فيما يتعلق بالتفاعلات الجلدية والجهازية الضارة بين كالمستيرون الموضعي ومرهم كالمستيرون.

BIOLOGIC AGENTS

تشمل العوامل البيولوجية المفيدة في علاج المرضى البالغين المصابين بالصدفية اللويحية المزمنة المتوسطة إلى الشديدة مثبتات وأنواع مختلفة من مثبتات السيتوكين بما في ذلك، certolizumab و infliximab و etanercept و adalimumab مثل TNF α و IL23 ومثبات، ustekinumab مثل IL23 و IL12 ومثبط، brodalumab و secukinumab و ixekizumab مثل IL17 مثبتات (الجدول 2-61)، وغيرها من العوامل التي تلوح في الأفق. تتم مناقشة risankizumab و tildrakizumab و guselkumab مثل علم الأدوية لهذه العوامل في الفصلين 36 و 55

الجدول 2-61

العوامل البيولوجية لمرض الصدفية

Biologic Agents	Brand Names
TNF- α inhibitors	
Adalimumab	Cyltezo, Humira
Certolizumab	Cimzia
Etanercept	Enbrel, Erelzi
Infliximab	Ixifi, Remicade, Renflexis
IL-17 & IL-17A inhibitors	
Brodalumab	Siliq
Ixekizumab	Taltz
Secukinumab	Cosentyx
IL-23 inhibitors	
Guselkumab	Tremfya
Risankizumab	Skyrizi
Tildrakizumab	Ilumya
IL-12 & IL-23 inhibitors	
Ustekinumab	Stelara

SELECTIVE PHOSPHODIESTERASE 4 (PDE-4) INHIBITORS: APREMILAST & CRISABOROLE

فعالاً في علاج الصدفية اللويحية المتوسطة إلى الشديدة، كما (PDE4) يُعد أبريملاست (مثل أوتيزلا) مثبِّطاً فمويّاً للفوسفوديستيراز 4 يُعد كريسابورول مثبِّطاً موضعياً للفوسفوديستيراز 4 معتمداً من قِبَل إدارة الغذاء والدواء لعلاج التهاب الجلد التأتبي الخفيف إلى

المتوسط لدى البالغين والأطفال الذين تبلغ أعمارهم 3 أشهر أو أكثر. تعمل مثبطات الفوسفوديستيراز النوكليوتيدية الحلقية على إلى مستقبلات غير نشطة. يزداد نشاط الفوسفوديستيراز في التهاب الجلد التأتبي مما يخلق حالة التهابية تؤدي إلى CAMP تفكيك زيادة الوسطاء الالتهابيين. تعمل مثبطات الفوسفوديستيراز 4 على تثبيط نشاط الفوسفوديستيراز المتزايد. يوضح الجدول 3-61 المعايير الأولية للجرعة من أبريملاست من اليوم الأول إلى اليوم الخامس، بهدف تقليل الأعراض المعوية المرتبطة ببدء العلاج. بعد المعايير لمدة 5 أيام، يتم البدء في جرعة صيانة مقدارها 30 مجم مرتين يوميًا في اليوم السادس.

الجدول 3-61

جدول تعديل جرعة أبريملاست

Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6 & Thereafter	
A M	A M	PM									
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg	

تشمل الآثار الجانبية لدواء أبريملاست الإسهال الشديد والغثيان والقيء والاكنتاب والأفكار الانتحارية وتغيرات المزاج وفقدان الوزن ويجب استخدامه بحذر في حالات ضعف وظائف الكلى مع تخفيض الجرعة بشكل مناسب. يجب مراقبة وزن المرضى بانتظام بسبب احتمالية فقدان الوزن المرتبط بالعلاج. قد يؤدي استخدام محفزات إنزيم السيستوكروم بي 450 (انظر الفصل 4) إلى فقدان الفعالية ولا ينصح باستخدامه. يتحمل المرضى أبريملاست بشكل عام بشكل جيد، مع حدوث شكاوى خفيفة في الجهاز الهضمي في وقت مبكر من مسار العلاج وتختفي مع الوقت.

يتم تطبيق كريسابورول (يوكريسا) موضعياً مرتين يوميًا (ليس للاستخدام في العيون أو الفم أو المهبل)، وتقتصر الآثار الجانبية على ألم موقع التطبيق موضعي وردود الفعل من نوع فرط الحساسية مثل الشرى والتهاب الجلد التماسي التحسسي.

كريم روفلوميلاست 03% (زوريف) هو أول مثبط موضعي لإنزيم فوسفوديستيراز 4 تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء لعلاج الصدفية اللويحية الخفيفة والمتوسطة والشديدة للمرضى الذين تبلغ أعمارهم 12 عامًا أو أكثر. يجب وضع الكريم مرة واحدة يوميًا على المناطق المصابة دون قيود على مدة الاستخدام. هذا الكريم الخالي من الستيرويد مفيد بشكل خاص لعلاج الصدفية بين الثنيات.

FUMARIC ACID ESTERS

لعلاج الصدفية عن (Skilarence باسم) والاتحاد الأوروبي (Fumaderm باسم) تم ترخيص إسترات حمض الفوماريك في ألمانيا طريق الفم. وتعتبر علاجًا مثليًا في الولايات المتحدة الأمريكية ولا تتم الموافقة عليها أو تنظيمها من قبل إدارة الغذاء والدواء لعلاج من مشتقات حمض الفوماريك المعتمدة من (Vumerity) وفومارات ديروكسيميل (Tecfidera) الصدفية. فومارات ثنائي الميثيل

قبل إدارة الغذاء والدواء لعلاج التصلب المتعدد (انظر الفصل 55). قد تكون آلية عمل فومارات ثنائي الميثيل في الصدفية ناتجة عن تأثيرات تعديل المناعة على الخلايا الليمفاوية والخلايا الكيراتينية، مما يؤدي إلى التحول بعيدًا عن ملف السيتوكين الصدفي. لاحظ أنه تم الإبلاغ عن العديد من حالات اعتلال الدماغ الأبيض المتعدد البؤر التدريجي لدى مرضى الصدفية الذين عولجوا بإسترات حمض الفوماريك.

ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

TOPICAL CORTICOSTEROIDS

لقد لوحظت الفعالية الملحوظة للكورتيكوستيرويدات الموضعية في علاج الأمراض الجلدية الالتهابية بعد فترة وجيزة من إدخالها. وقد تم استخدام الكورتيكوستيرويدات الموضعية في علاج الصدفية والأمراض الجلدية الأخرى المرتبطة بزيادة معدل دوران الخلايا والآن أصبح هناك العديد من النظائر المتاحة التي تقدم خيارات واسعة من حيث الفعالية والتركيزات والمركبات. وتعتمد الفعالية العلاجية للكورتيكوستيرويدات الموضعية في المقام الأول على نشاطها المضاد للالتهابات. ولا تزال التفسيرات النهائية لتأثيرات الكورتيكوستيرويدات على الوسطاء الداخليين للالتهاب في انتظار المزيد من التوضيح التجريبي. وقد تفسر التأثيرات المضادة للانقسام الخلوي للكورتيكوستيرويدات على البشرة البشرية آلية عمل إضافية في الصدفية والأمراض الجلدية الأخرى المرتبطة بزيادة معدل دوران الخلايا. ويتم مناقشة علم الأدوية العام لهذه العوامل الغددية في الفصل 39

الكيمياء والحركية الدوائية

كان الجلوكوكورتيكوستيرويد الموضعي الأصلي هو الهيدروكورتيزون، وهو الجلوكوكورتيكوستيرويد الطبيعي لقشرة الغدة الكظرية. وكان من الهيدروكورتيزون نشطًا موضعيًا، لكن خصائصه في الاحتفاظ بالملح جعلته غير مرغوب فيه حتى للاستخدام α fluoro مشتق 9 الموضعي. ويعتبر بريدنيزولون وميثيل بريدنيزولون نشطين موضعيًا مثل الهيدروكورتيزون (الجدول 4-61). ولم يكن للستيرويدات أي ميزة على الهيدروكورتيزون. ومع ذلك، فإن تريامسينولون β betamethasone و α fluorinated dexamethasone المفلورة 9 وفلوسينولون، مشتقات الأستيونيد من الستيرويدات المفلورة، تتمتع بميزة فعالية واضحة في العلاج الموضعي. وبالمثل، لا يكون البيتاميثازون نشطًا جدًا موضعيًا، ولكن ربط سلسلة فاليرات ذات 5 كربونات بموضع 17 هيدروكسيل يؤدي إلى مركب (فاليرات البيتاميثازون) أكثر نشاطًا من الهيدروكورتيزون بأكثر من 300 مرة للاستخدام الموضعي. الفلوسيونيد هو مشتق 21 أسيتات من أسيتونيد الفلوسينولون؛ تعمل إضافة 21 أسيتات على تعزيز النشاط الموضعي بنحو خمسة أضعاف. لا يلزم فلورة الكورتيكوستيرويد للحصول على فعالية عالية

الجدول 4-61

الفعالية النسبية لبعض الكورتيكوستيرويدات
الموضعية في تركيبات مختلفة

وحتى لو أصيب المريض بأذى من الدواء، فإن استخدامه لغرض غير مُصنَّف لا يشكل في حد ذاته "إهمالاً طبياً". ومع ذلك، يجوز للمحاكم أن تعتبر المصلق الموجود على العبوة قائمة كاملة بالمؤشرات التي يُعتبر الدواء آمناً عند استخدامها، ما لم يتمكن الطبيب من إثبات أن استخداماً آخر للدواء يُعتبر آمناً من خلال شهادة خبير مختص فاطمة ج. وآخرون: تأثير مكملات الميلاتونين على جودة النوم: مراجعة منهجية وتحليل تلوي للتجارب العشوائية الخاضعة للرقابة. مجلة علم الأعصاب 2022؛ 269: 205 [PubMed: 33417003]

Concentration in Commonly Used Preparations	Drug
Lowest efficacy	
0.25–2.5%	Hydrocortisone
0.25%	Methylprednisolone acetate (Medrol)
0.1% 1.0%	Dexamethasone ¹ (Decaderm)
0.5%	Methylprednisolone acetate (Medrol)
0.2%	Prednisolone (MetiDerm)
	Betamethasone ¹ (Celestone)
Low efficacy	
0.01%	Fluocinolone acetonide ¹ (Fluonid, Synalar)
0.01%	Betamethasone valerate ¹ (Valisone)
0.025% 0.05%	Fluorometholone ¹ (Oxylone)
0.025%	Alclometasone dipropionate (Aclovate)
0.1%	Triamcinolone acetonide ¹ (Aristocort, Kenalog, Triacet)
0.03%	Clocortolone pivalate ¹ (Cloderm)
	Flumethasone pivalate ¹ (Locorten)
Intermediate efficacy	

	0.2%	0.1%	Hydrocortisone valerate (Westcort)
	0.1%		Mometasone furoate (Elocon)
	0.1%		Hydrocortisone butyrate (Locoid)
	0.025%		Hydrocortisone probutate (Pandel)
	0.025%		Betamethasone
	0.1%		benzoate ¹ (Uticort)
	0.1%		Flurandrenolide ¹
	0.05%		(Cordran)
	0.05%		
	0.025%		Betamethasone valerate ¹ (Valisone)
	0.05%		Prednicarbate (Dermatop)
	0.05%		Fluticasone propionate (Cutivate)
	0.1%		Desonide (Desowen)
	0.025%		Halcinonide ¹ (Halog)
			Desoximetasone ¹ (Topicort L.P.)
		Flurandrenolide ¹ (Cordran)	
		Triamcinolone acetonide ¹	
		Fluocinolone acetonide ¹	
		High efficacy	
	0.05%		
		Fluocinonide ¹ (Lidex)	

الستيرويدات المفلورة-1

تتوفر جداول أخرى لقياس فاعلية الكورتيكوستيرويدات. راجع المراجع الخاصة بأدوية الصدفية

% لا يتم امتصاص الكورتيكوستيرويدات إلا بشكل طفيف بعد تطبيقها على الجلد الطبيعي؛ على سبيل المثال، يتم امتصاص حوالي 1 من جرعة محلول الهيدروكورتيزون المطبق على الساعد البطني. يعد الانسداد طويل الأمد بغشاء غير منفذ مثل الغلاف البلاستيكي طريقة فعالة لتعزيز الاختراق، مما يؤدي إلى زيادة الامتصاص بمقدار 10 أضعاف. هناك تباين تشريحي إقليمي ملحوظ في اختراق الكورتيكوستيرويد. بالمقارنة مع الامتصاص من الساعد، يتم امتصاص الهيدروكورتيزون أيضًا بمقدار 014 مرة من خلال قوس القدم الأخمصي، و083 مرة أيضًا من خلال راحة اليد، و35 مرة أيضًا من خلال فروة الرأس، و6 مرات أيضًا من خلال الجبهة، و9 مرات أيضًا من خلال جلد الفرج، و42 مرة أيضًا من خلال جلد الصفن. يزداد الاختراق عدة مرات في الجلد الملتهب لالتهاب الجلد التأتبي، وفي الأمراض التقشرية الشديدة، مثل الصدفية الحمراء، يبدو أن هناك حاجزًا ضئيلاً للاختراق

في الولايات المتحدة، توافق إدارة الغذاء والدواء على الدواء فقط للاستخدامات المحددة التي اقترحها ووثقها المصنع في طلب الدواء (انظر الفصل 1). يتم تحديد هذه الاستخدامات أو المؤشرات المعتمدة (المُسَمَّاة) في النشرة المرفقة بالدواء (NDA) الجديد ولأسباب متنوعة، قد لا تتضمن هذه المؤشرات المُسَمَّاة جميع الحالات التي قد يكون الدواء مفيدًا فيها. لذلك، قد يرغب الطبيب في وصف العامل لبعض الحالات السريرية الأخرى غير المعتمدة (غير الموضحة في العلامة)، غالبًا على أساس أدلة علمية كافية أو حتى مقنعة. لا تفرض القوانين الفيدرالية التي تحكم لوائح إدارة الغذاء والدواء واستخدام الأدوية أي قيود على مثل هذا الاستخدام غير* المعتمد

	0.05%	0.1%	Betamethasone dipropionate ¹ (Diprosone, Maxivate)
		0.25%	
		0.5%	
		0.2%	Amcinonide ¹ (Cyclocort)
		0.05%	Desoximetasone ¹ (Topicort)
		0.1%	Triamcinolone acetonide ¹
			Fluocinolone acetonide ¹ (Synalar-HP)
			Diflorasone diacetate ¹ (Florone, Maxiflor)
			Halcinonide ¹ (Halog)
			Highest efficacy
	0.05%	0.05%	Betamethasone dipropionate in optimized vehicle (Diprolene) ¹
		0.05%	
		0.05%	Diflorasone diacetate ¹ in optimized vehicle (Psorcon)
			Halobetasol propionate ¹ (Ultravate)
			Clobetasol propionate ¹ (Temovate)

Labeled & Off-Label Uses of Drugs

44:18:2019 مکمل الطب العلاجي. [PubMed: 31126553]

		Very responsive		
		Atopic dermatitis		
		Seborrheic dermatitis		

إن الدراسات التجريبية التي أجريت على الامتصاص الجلدي للهيدروكورتيزون فشلت في الكشف عن زيادة كبيرة في الامتصاص عند تطبيقه على أساس متكرر، وقد يكون تطبيق يومي واحد فعالاً في معظم الحالات. تميل قواعد المراهم إلى إعطاء نشاط أفضل للكورتيكوستيرويد مقارنة بالكريم أو المستحضر. إن زيادة تركيز الكورتيكوستيرويد يزيد من الاختراق ولكن ليس بشكل متناسب. على سبيل المثال، يتم امتصاص حوالي 1% من محلول هيدروكورتيزون 0.25% من الساعد. تؤدي زيادة التركيز بمقدار 10 أضعاف إلى زيادة في الامتصاص بمقدار أربعة أضعاف فقط. إن قابلية ذوبان الكورتيكوستيرويد في المركبة هي عامل مهم في الامتصاص الجلدي للستيرويد الموضعي. يتم ملاحظة زيادات ملحوظة في الفعالية عند استخدام المركبات المحسنة، كما هو موضح في التركيبات الأحدث من ديروبيونات بيتاميثازون وداي أسيتات ديفلورازون.

الجدول 4-61 يصنف تركيبات الكورتيكوستيرويد الموضعية وفقاً للفعالية النسبية التقريبية. الجدول 5-61 يسرد الأمراض الجلدية الرئيسية حسب ترتيب استجابتها لهذه الأدوية. في المجموعة الأولى من الأمراض، غالباً ما تنتج مستحضرات الكورتيكوستيرويد منخفضة إلى متوسطة الفعالية تحسناً سريرياً. في المجموعة الثانية، غالباً ما يكون من الضروري استخدام مستحضرات عالية الفعالية أو العلاج بالانسداد أو كليهما. بمجرد تحقيق تحسن، يجب بذل كل جهد ممكن للحفاظ على التحسن باستخدام كورتيكوستيرويد منخفض الفعالية.

الجدول 5-61

الاضطرابات الجلدية المستجيبة للكورتيكوستيرويدات الموضعية مرتبة حسب الحساسية

Lichen simplex chronicus
Pruritus ani
Later phase of allergic contact dermatitis
Later phase of irritant dermatitis
Nummular eczematous dermatitis
Stasis dermatitis
Psoriasis, especially of genitalia and face
Less responsive
Discoid lupus erythematosus
Psoriasis of palms and soles
Necrobiosis lipoidica diabetorum
Sarcoidosis
Lichen striatus
Pemphigus
Familial benign pemphigus
Pemphigoid
Vitiligo
Granuloma annulare
Least responsive: Intralesional injection required
Keloids
Hypertrophic scars
Hypertrophic lichen planus
Alopecia areata
Acne cysts
Prurigo nodularis
Chondrodermatitis nodularis chronica helicis

يمكن التغلب على الاختراق المحدود للكورتيكوستيرويدات الموضعية في ظروف سريرية معينة عن طريق الحقن داخل الآفة بكورتيكوستيرويدات غير قابلة للذوبان نسبيًا، على سبيل المثال، أسيتونيد تريامسينولون، ودياسيتات تريامسينولون، وهي كسائونيد تريامسينولون، وأستات فوسفات بيتاميثازون. عندما يتم حقن هذه العوامل في الآفة، تظل كميات قابلة للقياس في مكانها ويتم إطلاقها تدريجيًا لمدة 3-4 أسابيع. غالبًا ما يكون هذا الشكل من العلاج فعالاً للآفات المدرجة في الجدول 61-5 والتي لا تستجيب عمومًا للكورتيكوستيرويدات الموضعية. يجب أن تقتصر جرعة أملاح تريامسينولون على 1 مجم لكل موقع علاج، أي 01 مل من معلق 10 مجم / مل، لتقليل حدوث ضمور موضعي

الآثار السلبية

تمتلك جميع الكورتيكوستيرويدات الموضعية القابلة للامتصاص القدرة على تثبيط المحور تحت المهاد النخامي الكظري (انظر الفصل وعلى الرغم من أن معظم المرضى الذين يعانون من تثبيط المحور تحت المهاد النخامي الكظري لا يظهرون سوى خلل في (39) الاختبارات المعملية، إلا أنه من الممكن حدوث حالات ضعف شديد في الاستجابة للإجهاد. وقد يحدث متلازمة كوشينغ المنشأ نتيجة للاستخدام المطول للكورتيكوستيرويدات الموضعية بكميات كبيرة. ويزيد تطبيق الكورتيكوستيرويدات القوية على مناطق واسعة من الجسم لفترات طويلة، مع أو بدون انسداد، من احتمالية حدوث تأثيرات جهازية. ويتطلب الأمر عددًا أقل من هذه العوامل لإنتاج تأثيرات جهازية ضارة عند الأطفال، ويشكل تأخر النمو مصدر قلق خاص في الفئة العمرية للأطفال

تشمل التأثيرات الموضعية الضارة للكورتيكوستيرويدات الموضعية ما يلي: ضمور الجلد، والذي قد يظهر على هيئة جلد منخفض ولامع ومتجدد غالبًا يشبه ورق السجائر مع توسع الشعيرات الدموية البارز والميل إلى الإصابة بالبقع الأرجوانية والكدمات؛ الوردية القشرية، مع احمرار مستمر وأوعية توسع الشعيرات الدموية وبثور وحطاطات في توزيع مركزي للوجه؛ التهاب الجلد حول الفم، حب الشباب الستيرويدي، تغيرات في العدوى الجلدية، نقص التصبغ، وفرط الشعر؛ زيادة ضغط العين؛ والتهاب الجلد التماسي التحسسي يمكن تأكيد هذا الأخير من خلال اختبار الرقعة بتركيزات عالية من الكورتيكوستيرويدات، أي 1% في الفالزين، لأن الكورتيكوستيرويدات، الموضعية ليست مهيبة. يتم إجراء فحص احتمالية الإصابة بالتهاب الجلد التماسي التحسسي باستخدام تيكسوكورتول بيفالات، وبوديزونيد، وهيدروكورتيزون فاليرات أو بيوتيرات. يُمنع استخدام الكورتيكوستيرويدات الموضعية في الأفراد الذين يعانون من فرط الحساسية لها. يصاب بعض الأشخاص المصابين بالحساسية بتفاقم عام عند تناول جرعات من هرمون قشر الكظر أو بريدنيزون عن طريق الفم. تتم مناقشة استخدام الكورتيكوستيرويدات الجهازية في الفصل 39

كريسابورول

كريسابورول (أو يوكريسا) هو مثبط موضعي غير ستيرويدي للبروزوكسابورول ومضاد للالتهابات، معتمد كمرهم بنسبة 2% لعلاج التهاب الجلد التأتبي الخفيف إلى المتوسط لدى المرضى الذين تبلغ أعمارهم سنتين أو أكثر. التأثير الضار الأكثر شيوعًا هو الحرق أو اللسع في موقع التطبيق. آلية العمل المحددة في التهاب الجلد التأتبي غير معروفة. أظهرت الدراسات الحديثة ملف تعريف أمان موافق لعلاج التهاب الجلد التأتبي على المدى الطويل

TAR COMPOUNDS

تُستخدم مستحضرات القطران بشكل أساسي في علاج الصدفية والتهاب الجلد والحزاز البسيط المزمن. تمنح المكونات الفينولية هذه المركبات خصائص مضادة للحكة، مما يجعلها ذات قيمة خاصة في علاج التهاب الجلد المزمن. يمكن أن يؤدي استخدام مستحضرات القطران الضعيفة إلى تهيج التهاب الجلد الحاد المصحوب بتكوين بثور وتسرب، وهو ما يجب تجنبه. ومع ذلك، في المراحل شبه الحادة والمزمنة من التهاب الجلد والصدفية، تكون هذه المستحضرات مفيدة للغاية وتوفر بديلاً لاستخدام الكورتيكوستيرويدات الموضعية.

إن أكثر الآثار الجانبية شيوعاً لمركبات القطران الفحامي هي التهاب بصيلات الشعر المهيح، مما يستلزم التوقف عن العلاج في المناطق المصابة لمدة تتراوح من 3 إلى 5 أيام. كما قد يحدث تهيج ضوئي و التهاب الجلد التماسي التحسسي. يجب تجنب مستحضرات القطران لدى المرضى الذين أظهروا حساسية تجاهها سابقاً.

KERATOLYTIC & DESTRUCTIVE AGENTS

SALICYLIC ACID

لقد تم استخدام حمض الساليسيليك على نطاق واسع في العلاج الجلدي كعامل مذيّب للطبقة القرنية. إن الآلية التي ينتج بها تأثيره المذيّب للطبقة القرنية وغيره من التأثيرات العلاجية غير مفهومة بشكل جيد. قد يذيب الدواء البروتينات الموجودة على سطح الخلية والتي تحافظ على الطبقة القرنية سليمة، مما يؤدي إلى تقشير الحطام المقشر. حمض الساليسيليك مذيّب للطبقة القرنية بتركيزات تتراوح بين 3-6%. وفي تركيزات أعلى من 6%، يمكن أن يكون مدمراً للأنسجة.

وقد حدثت حالات تسمم بالساليسيليك ووفاة بعد الاستخدام الموضعي. ففي حالة البالغين، فإن 1 جرام من مستحضر حمض الساليسيليك الموضعي بنسبة 6% سيرفع مستوى الساليسيليك في المصل بما لا يزيد عن 05 مجم/ديسيلتر من البلازما؛ وتبلغ عتبة السمية 30-50 مجم/ديسيلتر. ومن الممكن أن تكون مستويات المصل أعلى في الأطفال، الذين هم بالتالي أكثر عرضة للإصابة بالساليسيليك. وفي حالات التسمم الشديد، يكون غسيل الكلى هو العلاج المفضل (انظر الفصل 58). ومن المستحسن الحد من الكمية الإجمالية لحمض الساليسيليك المطبق وتكرار الاستخدام. وقد تحدث تفاعلات شروية وحساسية مفرطة واحمرار متعدد الأشكال في المرضى الذين يعانون من حساسية للساليسيليك. وقد يرتبط الاستخدام الموضعي بالتهيج الموضعي والالتهاب الحاد وحتى التقرح مع استخدام تركيزات عالية من حمض الساليسيليك. ويجب توخي الحذر بشكل خاص عند استخدام الدواء على أطراف المرضى المصابين بمرض السكري أو أمراض الأوعية الدموية الطرفية.

HYDROGEN PEROXIDE

لعلاج التقرن الدهني المرتفع. ولأن هذا (Eskata مثل) % تمت الموافقة على محلول بيروكسيد الهيدروجين الموضعي بنسبة 40 المحلول المركز يحتوي على مادة كاوية، فيجب استخدامه من قبل مقدمي الرعاية الصحية فقط. يمكن أن يؤدي التلامس المباشر مع العين إلى إصابة دائمة بالعين بما في ذلك العمى. يُمنع علاج التقرن الدهني داخل حافة العين. تشمل تفاعلات الجلد المحلية الشديدة التآكل والتقرح والندبات. لا ينبغي تطبيقه على التقرن الدهني المفتوح أو المصاب

PROPYLENE GLYCOL

يستخدم البروبيلين جليكول على نطاق واسع في المستحضرات الموضعية لأنه يعتبر ناقلاً ممتازاً للمركبات العضوية. وقد تم استخدامه بمفرده كعامل تحلل للطبقة القرنية بتركيزات تتراوح بين 40 و70%، مع انسداد بلاستيكي، أو في هلام يحتوي على حمض الساليسيليك % بنسبة 6

يتم امتصاص كميات ضئيلة فقط من الجرعة المطبقة موضعياً من خلال الطبقة القرنية الطبيعية. يتم أكسدة البروبيلين جليكول الممتص عن طريق الجلد بواسطة الكبد إلى حمض اللاكتيك وحمض البيروفيك، مع الاستخدام اللاحق في عملية التمثيل الغذائي العام للجسم. يتم إفراز ما يقرب من 12-45% من العامل الممتص دون تغيير في البول

البروبيلين جليكول هو عامل فعال لتحلل الطبقة القرنية لإزالة الحطام المفرط التقرن. كما أنه مرطب فعال ويزيد من محتوى الماء في الطبقة القرنية. قد تساعد الخصائص الرطبة للبروبيلين جليكول على تطوير تدرج تناضحي عبر الطبقة القرنية، وبالتالي زيادة ترطيب الطبقات الخارجية عن طريق سحب الماء من الطبقات الداخلية من الجلد

يستخدم البروبيلين جليكول تحت سد البولي إيثيلين أو مع حمض الساليسيليك بنسبة 6% لعلاج داء السمك، والتقرن الراحي والأخمصي، والصدفية، والنخالية الشعرية الحمراء، والتقرن الشعري، والحزاز المسطح الضخامي

قد يعمل البروبيلين جليكول بتركيزات أكبر من 10% كمادة مهيجة لدى بعض المرضى، وقد يكون الأشخاص المصابون بالتهاب الجلد الإكزيماي أكثر حساسية

% يحدث التهاب الجلد التماسي التحسسي مع البروبيلين جليكول، ويوصى باستخدام محلول مائي من البروبيلين جليكول بنسبة 4 لغرض اختبار الرقعة

UREA

تتمتع اليوريا الموجودة في كريم أو قاعدة مرهم متوافقة بتأثير ملين ومرطب على الطبقة القرنية. ولديها القدرة على جعل الكريما والمستحضرات أقل دهنية، وقد تم استخدامها في المستحضرات الجلدية لتقليل الشعور الزيتي للمستحضرات التي قد تكون غير سارة بخلاف ذلك. وهي عبارة عن مسحوق بلوري أبيض له رائحة الأمونيا الخفيفة عندما تكون رطبة.

يتم امتصاص اليوريا عن طريق الجلد، على الرغم من أن الكمية الممتصة ضئيلة. يتم توزيعها بشكل أساسي في الحيز خارج الخلايا ويتم إفرازها في البول. اليوريا هي منتج طبيعي لعملية التمثيل الغذائي، ولا تحدث سمية جهازية عند الاستخدام الموضعي.

تزيد اليوريا من محتوى الماء في الطبقة القرنية، ويرجع ذلك على الأرجح إلى الخصائص الماصة للرطوبة التي يتمتع بها هذا الجزيء الطبيعي. كما أن اليوريا مادة تحلل الكيراتين. ويبدو أن آلية عملها تتضمن تغييرات في الكيراتين الأولي والكيراتين، مما يؤدي إلى زيادة الذوبان. بالإضافة إلى ذلك، قد تكسر اليوريا الروابط الهيدروجينية التي تحافظ على الطبقة القرنية سليمة.

كمربط، يتم استخدام اليوريا بتركيزات تتراوح بين 2-20% في الكريما والمستحضرات. وكعامل تحلل للكيراتين، يتم استخدامه بتركيز في أمراض مثل داء السمك الشائع، وفرط التقرن في راحة اليد وباطن القدم، وجفاف الجلد، وتقرن الشعر. وقد كانت تركيزات 20% تتراوح بين 30-50% المطبقة على صفيحة الظفر مفيدة في تليين الظفر قبل خلعها.

PODOPHYLLUM RESIN & PODOFILOX

يستخدم راتنج بودوفيلوم (بودوكوكون25، بودوكوكون)، وهو مستخلص كحولي من بودوفيلوم بيلتاتوم، المعروف باسم جذر، الماندرين أو تفاح مايو، في علاج الثآليل البثورية وغيرها من الثآليل. وهو عبارة عن مزيج من بودوفيلوم، وألفا وبيتا بيلتاتين، وديوكسيبودوفيلوم، وديهيدروبودوفيلوم، ومركبات أخرى. وهو قابل للذوبان في الكحول، والأثير، والكلوروفورم، ومركب صبغة البنزوين.

يحدث الامتصاص الجلدي لراتنج البودوفيلوم، وخاصة في المناطق بين الثنايا ومن التطبيقات على الثآليل الرطبة الكبيرة. وهو قابل للذوبان في الدهون وبالتالي يتم توزيعه على نطاق واسع في جميع أنحاء الجسم، بما في ذلك الجهاز العصبي المركزي.

الاستخدام الرئيسي لراتنج البودوفيلوم هو في علاج الثآليل التناسلية الخارجية. حيث أن البودوفيلوتوكسين ومشتقاته عبارة عن عوامل سامة للخلايا ذات تقارب خاص مع بروتين الأنابيب الدقيقة للمغزل الانقسامي. وبالتالي يتم منع التجميع الطبيعي للمغزل وإيقاف الانقسامات الخلوية في طور الاستوائي. ويوصى بتركيز 25% من راتنج البودوفيلوم في صبغة البنزوين المركبة لعلاج الثآليل التناسلية الخارجية. ولا توصي مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها حاليًا باستخدام راتنج البودوفيلوم لعلاج الثآليل التناسلية الخارجية بسبب تقارير عن السمية الجهازية إذا تم تطبيقه بشكل غير صحيح (تتوفر عوامل أكثر أمانًا). يجب أن يتم التطبيق بواسطة طبيب ويقتصر على أنسجة الثآليل فقط، للحد من الكمية الإجمالية للدواء المستخدم ولمنع التغيرات التآكلية الشديدة في الأنسجة المجاورة. وفي علاج حالات الثآليل الكبيرة، يُنصح بالحد من التطبيق على أجزاء من المنطقة المصابة لتقليل الامتصاص الجهازية.

يُنصح المريض بغسل المستحضر بعد 30-40 دقيقة من الاستخدام الأولي لاختبار حساسية المريض، حيث أن رد الفعل المهيح متغير. اعتماداً على رد فعل المريض الفردي، يمكن تمديد هذه الفترة إلى 1-4 ساعات في التطبيقات اللاحقة. إذا لم تسفر ثلاث إلى خمس تطبيقات عن حل ملحوظ، فيجب النظر في طرق علاج أخرى. لا ينبغي استخدام هذا الدواء على الثآليل النازفة، أو الثآليل التي ينمو عليها الشعر، أو الشامات والعلامات الخلقية.

تشمل الأعراض السامة المرتبطة بالجرعات الكبيرة بشكل مفرط الغثيان والقيء وتغيرات في الحواس وضعف العضلات والاعتلال العصبي مع انخفاض ردود الفعل الوترية والغيبوبة وحتى الموت. يعد التهيج الموضعي أمرًا شائعًا، وقد يؤدي التلامس غير المقصود مع العين إلى التهاب الملتحمة الشديد. يُمنع استخدام الدواء أثناء الحمل نظرًا للتأثيرات السامة المحتملة على الجنين.

تمت الموافقة على استخدام بودوفيلوتوكسين النقي (بودوفيلوكس) إما كمحلول 05% أو جل (كونديلوكس) لتطبيقه من قبل المريض في علاج الثآليل التناسلية. يقلل التركيز المنخفض من بودوفيلوكس بشكل كبير من احتمالية السمية الجهازية. يمكن علاج معظم الرجال المصابين بثآليل القضيب بأقل من 70 ميكرو لتر لكل تطبيق. بهذه الجرعة، لا يتم اكتشاف بودوفيلوكس بشكل روتيني في المصل. يتم إعطاء العلاج ذاتيًا في دورات علاجية من التطبيق مرتين يوميًا لمدة 3 أيام متتالية تليها فترة خالية من الدواء لمدة 4 أيام. يمكن تكرار هذه الدورة حتى أربع مرات حتى لا يظهر نسيج الثآليل. تشمل الآثار الجانبية الموضعية الالتهاب والتآكل والألم الحارق والحكة.

سينيكاتيكينز

هو منتج دوائي نباتي يتم وصفه بوصفة طبية من جزء منقى جزئيًا من مستخلص الماء من أوراق (Veregen) مرهم سينيكاتشيز 15 الشاي الأخضر من نبات الكاميليا سينينسيس يحتوي على مزيج من الكاتيكين. مرهم سينيكاتشيز مخصص للعلاج الموضعي للثآليل التناسلية الخارجية والشرجية لدى المرضى ذوي المناعة الكاملة الذين تبلغ أعمارهم 18 عامًا أو أكثر. آلية العمل غير معروفة. يجب وضع مرهم سينيكاتشيز ثلاث مرات يوميًا على الثآليل حتى الاختفاء التام، ولا تتجاوز مدة العلاج 16 أسبوعًا.

DRUGS FOR ACTINIC KERATOSES

فلورويوراسيل

فلورويوراسيل هو مضاد أيضا بيريميدين مفلور يشبه اليوراسيل، مع ذرة فلور تحل محل مجموعة 5 ميثيل. تم وصف علم الأدوية الجهازية الخاص به في الفصل 54. يستخدم فلورويوراسيل موضعيًا لعلاج القرقرن الشعاعي أو الشمسي المتعدد وسرطان الخلايا القاعدية السطحي.

يتم امتصاص حوالي 6% من الجرعة المطبقة موضعياً - وهي كمية غير كافية لإحداث تأثيرات جهازية ضارة. يتم استقلاب معظم الدواء يتم التخلص من نسبة صغيرة دون تغيير في البول. α fluorobalanine الممتص وإخراجه على شكل ثاني أكسيد الكربون واليوريا و

يثبط الفلورو يوراسيل نشاط إنزيم ثيميديلات سينثيتاز، مما يتداخل مع تخليق الحمض النووي، وبدرجة أقل، الحمض النووي الريبي. تظهر هذه التأثيرات بشكل أكثر وضوحاً في الخلايا غير النمطية سريعة التكاثر.

يتوفر الفلورو يوراسيل في تركيبات متعددة تحتوي على تركيبات 05% و1% و2% و4% و5% (مثل كاراك وإيفودكس وفلوروبليكس وتولاك). تبدأ الاستجابة للعلاج باحمرار الجلد ثم تتطور إلى ظهور بثور وتآكل وتقرح سطحي ونخر وأخيراً إعادة تكوين الظهارة. يجب الاستمرار في استخدام الفلورو يوراسيل حتى يصل التفاعل الالتهابي إلى مرحلة التقرح والتنخر، وعادة ما يكون ذلك في غضون 3-4 أسابيع، حيث يجب إنهاء العلاج في ذلك الوقت. قد تستمر عملية الشفاء لمدة 1-2 شهر بعد التوقف عن العلاج. قد تشمل الآثار الجانبية الموضعية الألم والحكة والإحساس بالحرقان والحساسية وفرط التصبغ المتبقي بعد الالتهاب. قد يؤدي التعرض المفرط، لأشعة الشمس أثناء العلاج إلى زيادة شدة التفاعل ويجب تجنبه. تم الإبلاغ عن التهاب الجلد التماسي التحسسي للفلورويوراسيل ويُمنع استخدامه في المرضى الذين يعانون من فرط الحساسية المعروف أو أثناء الحمل، كما تم الإبلاغ عن عيوب خلقية وإجهاض بعد التطبيق الموضعي على الأغشية المخاطية لدى النساء الحوامل.

TIRBANIBULIN

ويمنع بلمرة التوبولين. يؤدي Src مرهم تيربانيبولين 1% (كليسيري) هو عامل مضاد للتكاثر من الدرجة الأولى، يعطل إشارات كيناز هذا إلى نشاط كبير ضد نمو الخلايا الكيراتينية ويقدم علاجاً موضعياً جديداً للتقران الشعاعي. آلية عمل تيربانيبولين لعلاج التقران الشعاعي الموضعي غير معروفة. يتطلب العلاج تطبيقاً مرة واحدة يوميًا على الوجه أو فروة الرأس لمدة 5 أيام متتالية بكمية كافية من مرهم 1% لتغطية ما يصل إلى 25 سم² من الجلد المتجاور باستخدام عبوة واحدة بجرعة واحدة لكل تطبيق. يجب توخي عناية خاصة لتجنب انتقال الدواء إلى العينين ومنطقة العين أثناء وبعد التطبيق. يجب توجيه المرضى لغسل أيديهم فوراً بعد التطبيق. إذا حدث تعرض للعين عن طريق الخطأ، فيجب على المرضى غسل أعينهم بالماء على الفور وطلب الرعاية الطبية في أقرب وقت ممكن.

NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

أظهرت تركيبة هلام موضعي 3% من عقار ديكلوفيناك المضاد للالتهابات غير الستيرويدي (مثل سولاراز) فعالية معتدلة في علاج التقرن الشعاعي. آلية العمل غير معروفة. وكما هو الحال مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى، قد تحدث تفاعلات تأقية مع ديكلوفيناك، ويجب إعطاؤه بحذر للمرضى الذين يعانون من فرط الحساسية للأسبرين (انظر الفصل 36)

AMINOLEVULINIC ACID

هو مقدمة داخلية لمنتجات أبيض البورفيرين المسببة للحساسية للضوء (الجدول 61-6). عندما يتم (ALA) حمض أمينوليفولينيك في الخلية. عند التعرض IX (PpIX) توفير حمض أمينوليفولينيك الخارجي للخلية من خلال التطبيقات الموضعية، يتراكم بروتوبورفيرين المتراكم تفاعلاً ضوئياً ديناميكياً ينتج عنه تكوين أكسيد فائق سام للخلايا وجذور PpIX للضوء بطول موجي وطاقة مناسبين، ينتج

هيدروكسيل. يعتمد أساس العلاج الضوئي الديناميكي بحمض أمينوليفولينيك على تحسس الضوء للتقرن الشعاعي باستخدام إما أو (BLUU) والإضاءة باستخدام مصباح العلاج الضوئي الديناميكي بالضوء الأزرق (Levulan Kerastick مثل) حمض أمينوليفولينيك والإضاءة باستخدام مصباح العلاج الضوئي الديناميكي بالضوء (Ameluz مثل) هلام مستحلب نانوي من حمض أمينوليفولينيك (BFRhodoLED). الأحمر ضيق النطاق

الجدول 6-61

(ALA) تركيبات حمض الأمينوليفولينيك

Name	Formulation	Time between Application and PDT*	PDT Light Color	PDT Duration
Ameluz	10% gel	3 hours	Red (~635 nm)	10 minutes
Levulan Kerastick	20% solution	14–18 hours	Blue (~410 nm)	16.7 minutes

*العلاج الضوئي الديناميكي، PDT.

يتكون العلاج من وضع محلول موضعي من حمض ألفا لينوليك بتركيز 20% على كل حالة على حدة من حالات التقرن الشعاعي، ثم التعرض للضوء الأزرق الضوئي الديناميكي بعد مرور 14 إلى 18 ساعة. يحدث شعور بالوخز أو الحرق المؤقت في موقع العلاج أثناء فترة التعرض للضوء. يجب على المرضى تجنب التعرض لأشعة الشمس أو الأضواء الساطعة في الأماكن المغلقة لمدة 40 ساعة على الأقل بعد وضع حمض ألفا لينوليك. سيحدث احمرار وتورم وتقرن في حالات التقرن الشعاعي، وسيختفي هذا الاحمرار تدريجيًا خلال فترة زمنية تتراوح من 3 إلى 4 أسابيع. قد يحدث التهاب الجلد التماسي التحسسي لميثيل إستر

ANTIPRURITIC AGENTS

دوكسيبين

قد يوفر كريم دوكسيبين هيدروكلوريد 5% الموضعي (مثل زونالون، برودوكسين) نشاطًا مضادًا للحكة بشكل كبير عند استخدامه في علاج الحكة المرتبطة بالتهاب الجلد التأتبي أو الحزاز البسيط المزمن. الآلية الدقيقة للعمل غير معروفة ولكنها قد تكون مرتبطة لمركبات الديبنزوكسيبين ثلاثية الحلقات. الامتصاص عبر الجلد متغير H1 و H2 بخصائص مضادات مستقبلات الهيستامين القوية وقد يؤدي إلى نعاس شديد لدى بعض المرضى. نظرًا للتأثير المضاد للكولين للدوكسيبين، فإن الاستخدام الموضعي هو بطلان في المرضى الذين يعانون من الجلوكوما ضيقة الزاوية غير المعالجة أو الميل إلى احتباس البول. نظرًا لحقيقة أن الدوكسيبين مضاد الناجمة عن الدواء وتورسادي بوبنت أمر مثير للقلق خاصة في المرضى المعرضين QT للاكتئاب ثلاثي الحلقات، فإن إطالة فترة للخطر.

يمكن الحصول على مستويات بلازما من الدوكسيبين مماثلة لتلك التي تم تحقيقها أثناء العلاج عن طريق الفم من خلال التطبيق الموضعي؛ قد تحدث تفاعلات دوائية معتادة مرتبطة بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. لذلك، يجب التوقف عن استخدام مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين قبل أسبوعين على الأقل من بدء استخدام كريم الدوكسيبين. يجب إجراء التطبيق الموضعي للكريم أربع مرات يوميًا لمدة تصل إلى 8 أيام من العلاج. لم يتم تحديد سلامة وفعالية الجرعات المزمّنة. تشمل التأثيرات الموضعية الضارة حرقًا ووخزًا ملحوظين في موقع العلاج، مما قد يستلزم إيقاف استخدام الكريم لدى بعض المرضى. يبدو أن التهاب الجلد التماسي التحسسي شائع، ويجب مراقبة المرضى بحثًا عن أعراض فرط الحساسية

براموكسين

براموكسين هيدروكلوريد هو مخدر موضعي يمكن أن يوفر راحة مؤقتة من الحكّة المرتبطة بأمراض الجلد الإكزيمائية الخفيفة يتوفر البراموكسين على هيئة كريم أو لوشن أو جل بتركيز 1%، كما يتوفر مع أسيتات الهيدروكورتيزون. ويمكن أن يؤدي وضعه على المنطقة المصابة مرتين إلى أربع مرات يوميًا إلى تخفيف الحكّة على المدى القصير. وتشمل الآثار الجانبية الموضعية حرقة ووخزة عابرة. ويجب توخي الحذر لتجنب ملامسة العينين

ANTISEBORRHEA AGENTS

يسرد الجدول 7-61 التركيبات الموضعية لعلاج التهاب الجلد الدهني. وتتفاوت فعالية هذه التركيبات وقد تتطلب العلاج المصاحب بالكورتيكوستيرويدات الموضعية في الحالات الشديدة

الجدول 7-61

عوامل مضادة للدهون

Active Ingredient	Typical Trade Name
Betamethasone valerate foam	Luxiq
Chloroxine shampoo	Capitrol
Coal tar shampoo	Ionil-T, Pentrax, Theraplex-T, T-Gel
Fluocinolone acetonide shampoo	FS Shampoo
Ketoconazole shampoo and gel	Nizoral, Xolegel
Selenium sulfide shampoo	Selsun, Exsel
Zinc pyrithione shampoo	DHS-Zinc, Theraplex-Z

TRICHOGENIC & ANTITRICHOGENIC AGENTS

باريسيتينيب

حصل عقار باريسيتينيب (أولوميانت) الذي يتم تناوله عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا على موافقة إدارة الغذاء والدواء في عام 2022 Janus kinase (JAK) JAK1 كأول علاج جهازى للمرض للبالغين المصابين بالثعلبة البقعية الشديدة. باريسيتينيب هو مثبط انتقائي لـ JAK، وهو متوفر على شكل أقراص بتركيز 1 مجم و2 مجم و4 مجم. وتماشياً مع فئة الأدوية المثبطة لـ JAK2، باريسيتينيب على تحذير في المربع للإصابات الخطيرة والأورام الخبيثة والوفيات والأحداث القلبية الوعائية الضارة والجلطات.

مينوكسيديل

يعد المينوكسيديل الموضعي (مثل روجين) فعالاً في عكس التصغير التدريجي لشعر فروة الرأس الطرفي المرتبط بالثعلبة الأندروجينية. يستجيب الصلع في قمة الرأس للعلاج أكثر من الصلع في الجزء الأمامي. آلية عمل المينوكسيديل على بصيلات الشعر غير معروفة. أظهرت دراسات الجرعات المزمدة أن تأثير المينوكسيديل ليس دائماً، وأن وقف العلاج سيؤدي إلى تساقط الشعر في غضون 4-6 أشهر. الامتصاص الجلدي للمينوكسيديل في فروة الرأس الطبيعية ضئيل، ولكن يجب مراقبة التأثيرات الجهازية المحتملة على ضغط الدم (انظر الفصل 11) في المرضى المصابين بأمراض القلب. تشمل الآثار الضارة تساقط الشعر المؤقت (أسابيع إلى أشهر)، وهو مؤشر على أن المينوكسيديل يحفز نمو شعر جديد ولا ينبغي إيقاف العلاج لهذا السبب. قد يحدث التهاب الجلد المهيح والتهاب الجلد التماسي.

يتوفر مينوكسيديل الموضعي على شكل محلول 2% أو 5%، ويوصى باستخدام محلول 5% للرجال بسبب فعاليته الأكبر؛ بينما تمت الموافقة على استخدام محلول 2% فقط لدى النساء المصابات بالثعلبة الأندروجينية.

فيناسترايد

يمنع تحويل هرمون التستوستيرون إلى ديهيدروتستوستيرون (انظر الفصل α reductase فيناسترايد (بروبيسيا) هو مثبط لإنزيم 5 وهو الأندروجين المسؤول عن الصلع الأندروجيني لدى الرجال الذين لديهم استعداد وراثي. يعمل فيناسترايد عن طريق الفم، 1، 40) ملغ/يوم، على تعزيز نمو الشعر ويمنع المزيد من تساقط الشعر لدى نسبة كبيرة من الرجال الذين يعانون من الصلع الأندروجيني. العلاج لمدة 3-6 أشهر على الأقل ضروري لرؤية زيادة نمو الشعر أو منع المزيد من تساقط الشعر. الاستمرار في العلاج بفيناسترايد ضروري للحفاظ على الفائدة. تشمل الآثار الجانبية المبلغ عنها انخفاض الرغبة الجنسية واضطرابات القذف وضعف الانتصاب، والتي تختفي لدى معظم الرجال الذين يستمرون في العلاج ولدى جميع الرجال الذين يتوقفون عن تناول فيناسترايد. تشمل الآثار الجانبية الأخرى انخفاض ضغط الدم الانتصابي والدوخة.

لا توجد بيانات تدعم استخدام فيناسترايد لدى النساء المصابات بالثعلبة الأندروجينية. لا ينبغي للنساء الحوامل التعرض لفيناسترايد. سواء عن طريق الاستخدام أو التعامل مع الأقراص المسحوقة بسبب خطر تطور الخنوثة لدى الجنين الذكر.

بيماتوبروست

بيماتوبروست (مثل لاتيس) هو نظير البروستاجلاندين المتوفر كمحلول للعين بنسبة 0.03% لعلاج نقص الشعر في الرموش. آلية العمل غير معروفة. يتكون العلاج من التطبيق الليلي على جلد حواف الجفن العلوي عند قاعدة الرموش باستخدام أداة تطبيق منفصلة يمكن التخلص منها لكل جفن. يجب إزالة العدسات اللاصقة قبل تطبيق بيماتوبروست. تشمل الآثار الجانبية الحكة واحتقان الملتحمة وتصبغ الجلد واحمرار الجفون. على الرغم من عدم الإبلاغ عن استمرار القزحية مع التطبيقات المحصورة على جلد الجفن العلوي، فقد حدث زيادة في تصبغ القزحية البني، والذي من المرجح أن يكون دائمًا، عند غرس محلول بيماتوبروست للعين لعلاج الجلوكوما.

إيفلورنيثين

يُعد الإيفلورنيثين (كما هو الحال مع فانيقا) مثبِّطًا غير قابل للعكس لأنزيم أورنيثين ديكاربوكسيلاز، والذي يحفز خطوة تحديد المعدل في التخليق الحيوي للبوليامينات. تعد البوليامينات ضرورية لانقسام الخلايا وتمايزها، ويؤثر تثبيط أورنيثين ديكاربوكسيلاز على معدل نمو الشعر. وقد ثبت أن الإيفلورنيثين الموضعي فعال في تقليل نمو شعر الوجه لدى حوالي 30% من النساء عند تطبيقه مرتين يوميًا لمدة 6 أشهر من العلاج. لوحظ أن نمو الشعر يعود إلى مستويات ما قبل العلاج بعد 8 أسابيع من التوقف عن العلاج. تشمل الآثار الجانبية الموضعية الوخز والحرق والتهاب بصليات الشعر.

ANTINEOPLASTIC AGENTS

يتم مناقشة علاج الورم الميلانيني في الفصل 54. ويتم مناقشة الفلورويوراسيل في قسم أدوية التقرن الشعاعي

أليترينينون (بانريتين) هو تركيبة موضعية من حمض 9 سيزريتينونيك معتمدة لعلاج الآفات الجلدية لدى المرضى المصابين بسرطان كابوزي المرتبط بالإيدز. قد تشمل التفاعلات الموضعية احمرارًا شديدًا وتورمًا وظهور بثور مما يستلزم التوقف عن العلاج. لا ينبغي وهي مكون شائع في منتجات طارد الحشرات، DEET للمرضى الذين يستخدمون أليترينينون استخدام منتجات تحتوي على مادة

يعد بيكساروتين (مثل تارجريت)، وهو أحد أفراد فئة فرعية من الريتينويدات التي ترتبط بشكل انتقائي بأنواع فرعية من مستقبلات الريتينويد إكس وتنشطها، متاحًا في تركيبة فموية وهلام موضعي لعلاج سرطان الغدد الليمفاوية الخلوية التائية الجلدية. تشكل التشوهات الخلقية خطرًا كبيرًا لكل من العلاج الجهازى والموضعي بالبيكساروتين، ويجب على النساء في سن الإنجاب تجنب الحمل طوال فترة العلاج ولمدة شهر واحد على الأقل بعد إيقاف الدواء. يجب على المرضى الذكور استخدام الواقي الذكري أثناء الجماع أثناء العلاج ولمدة شهر واحد على الأقل بعد إيقاف الدواء. قد يزيد البيكساروتين من مستويات الدهون الثلاثية والكوليسترول؛ لذلك يجب مراقبة مستويات الدهون أثناء العلاج

فيزموديجيب (إريفيدج) وسونيديجيب (أودومزو) مثبطان لمسار القنفذ عن طريق الفم لعلاج سرطان الخلايا القاعدية النقيلي أو سرطان الخلايا القاعدية المتقدم محليًا لدى البالغين غير المرشحين للجراحة أو الإشعاع. وهما فعالان للغاية في المرضى الذين يعانون من متلازمة الشامة القاعدية. الجرعة الموصى بها من فيزموديجيب هي 150 مجم يوميًا وسونيديجيب 200 مجم يوميًا. الاستخدام الموصى به هو الاستمرار يوميًا حتى ظهور تقدم المرض أو السمية غير المقبولة؛ في حالة حدوث جرعة مفقودة، استأنف الجرعات بالجرعة التالية المقررة. تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا خلل التذوق وفقدان التذوق والتعب وتشنجات العضلات

يجب الحصول على مستويات الكرياتينين والكرياتينين الأساسية في المصل قبل البدء في العلاج، وقد تكون المراقبة أثناء العلاج ضرورية في حالة ظهور أعراض عضلية هيكلية كبيرة

مثبطات مسار القنفذ سامة للأجنة وتسبب تشوهات خلقية للحيوانات. يجب التحقق من حالة الحمل لدى الإناث في سن الإنجاب في غضون 7 أيام قبل بدء العلاج. قد يحدث التعرض من خلال السائل المنوي

من مثبطات إزالة أسيتيل الهيستون الجهازية المعتمدة لعلاج romidepsin (Istodax) وعقار Vorinostat (Zolinza) يعد عقار سرطان الغدد الليمفاوية الخلوية التائية الجلدية لدى المرضى الذين يعانون من مرض متقدم أو مستمر أو متكرر بعد العلاج الجهازى تغيرات تخطيط القلب والالتهابات الخطيرة (التي قد/QT السابق). تشمل الآثار الضارة قلة الصفائح الدموية وفقر الدم وإطالة فترة تؤدي إلى الوفاة أحيانًا) ومتلازمة انحلال الورم واضطرابات الجهاز الهضمي. لم يتم الإبلاغ حتى الآن عن الانسداد الرئوي الذي حدث مع عقار vorinostat مع عقار romidepsin.

MISCELLANEOUS MEDICATIONS

قد تُستخدم الأدوية المستخدمة في المقام الأول لعلاج حالات أخرى أيضًا كعوامل علاجية للحالات الجلدية. وقد تم إدراج بعض هذه المستحضرات في الجدول 8-61.

الجدول 8-61

الأدوية المتنوعة والأمراض الجلدية التي تستخدم لعلاجها

Drug or Group	Conditions	For More Details, See
Antihistamines	Pruritus (any cause), urticarial	Chapter 16
Antimalarials	Lupus erythematosus, photosensitization	Chapters 36, 52
Antimetabolites	Pemphigus, pemphigoid	Chapter 54
Becaplermin	Diabetic neuropathic ulcers	Chapter 41
Belimumab	Systemic lupus erythematosus	Chapters 36, 54
Capsaicin	Postherpetic neuralgia	Chapter 31
Corticosteroids	Pemphigus, pemphigoid, lupus erythematosus, allergic contact dermatoses, and certain other dermatoses	Chapter 39
Cyclosporine	Psoriasis	Chapter 55
Dapsone	Dermatitis herpetiformis, erythema elevatum diutinum, pemphigus, pemphigoid, bullous lupus erythematosus	Chapter 47
Denileukin diftitox	Cutaneous T-cell lymphomas	Chapters 54, 55
Diacerein	Epidermolysis bullosa	
Drospirenone/ethinyl estradiol	Moderate female acne	Chapter 39

Mechlorethamine gel	Cutaneous T-cell lymphoma	Chapter 54
Methotrexate	Psoriasis	Chapter 54
Mycophenolate mofetil	Bullous disease	Chapters 54, 55
Rituximab	Pemphigus vulgaris	Chapter 55
Thalidomide	Erythema nodosum leprosum	Chapters 54, 55
Ubidecarenone	Epidermolysis bullosa	

إجابة دراسة الحالة

تم مناقشة بدء العلاج بالدوكسي سيكلين عن طريق الفم مع المريضة. أعربت عن مخاوفها بشأن الآثار الجانبية المحتملة للعلاج الجهازى المطول. وفي ضوء ذلك، تمت إضافة تطبيق يومي صباحي لكريم أوكسي ميتازولين 1% إلى نظام علاجها. لاحظت المريضة استجابة سريعة مع تحسن كبير في احمرار وجهها

REFERENCES

General

Dragicevic, N, Maibach HI: الاختراق الجلدي: المبادئ والممارسات، الطبعة الخامسة. Taylor & Francis، 2021.

Law RM, Maibach HI: نظرة عامة: الانتشار الجانبي والاختراق الجلدي: نظرة عامة. Int J Pharm 2020;588:119765-76. [PubMed: 32800936]

Law RM et al: عشرون عاماً/ملاحظة ذات صلة سريرية بالامتصاص الجلدي لدى البشر. Am J Clin Dermatol 2020;21:85-91. [PubMed: 31677110]

Dahl MG et al: ~~Treatment of Skin Disease~~, 4th ed. Elsevier-Saunders, 2014.

Lexipedia Online: [online.Lexi.com](https://online.lexi.com).

Maibach HI, Gorouhi F: ~~Textbook of Dermatology~~, 2nd ed. Peoples Medical Publishing, 2012.

Shirley S et al: ~~Systemic Drug Treatment in Dermatology~~, 3rd ed. CRC Press, 2022.

Maibach HI, Maibach HI: ~~Maibach & Maibach Dermatology~~, 8th ed. Informa Healthcare, 2012.

Baron S: ~~Comprehensive Dermatology: Drug Therapy~~, 2nd ed. Saunders, 2007.

[PubMed: 35612864]

Brazzini B, Pimpinelli N: الكورتيكوستيرويدات الموضعية الجديدة والمثبتة في الأمراض الجلدية: علم الأدوية السريرية والاستخدام العلاجي. المجلة الأمريكية للأمراض الجلدية السريرية 20023:47؛. [PubMed: 11817968]

Kitzen JM et al: كريسابورول وأبريميلاست: مثبطات فوسفوديستيراز 4 ذات آلية عمل مماثلة، مؤشرات مختلفة لإدارة حالات الجلد الالتهابية. علم الأدوية والصيدلة 2018؛ 9: 357

Williams JD, Griffiths CE: عوامل حجب السيتوكين في الأمراض الجلدية. Clin Exp Dermatol 200227:585؛. [PubMed: 12464154]

Drugs for Psoriasis

أدوية الصدفية. Med Lett Drugs Ther 201961:89؛. [PubMed: 31381544]

Elmets CA et al: والجمعية الوطنية (AAD) المبادئ التوجيهية المشتركة للأكاديمية الأمريكية للأمراض الجلدية والتناسلية: بشأن الرعاية لإدارة وعلاج الصدفية باستخدام العلاج الموضعي ووسائل الطب البديل لقياس شدة الصدفية (NPF) للأمراض الجلدية J Am Acad Dermatol 202184:432؛. [PubMed: 32738429]

Feldman SR: الحالي حتى يوليو 2023. تم الوصول إليه في 10 أغسطس 2023 UpToDate. علاج الصدفية عند البالغين.

Jeon C et al: Topical treatments. In: Bhutani T et al (editors): EvidenceBased Psoriasis, Diagnosis and Treatment. Updates in Clinical Dermatology. Springer, 2018.

840 [PubMed: 31225638]. كورمان، نيوجيرسي: إدارة الصدفية كمرض جهازى: ما الدليل؟ مجلة الأمراض الجلدية البريطانية 2019؛ 182: 840

Law RM, Gulliver WP: (المحررون): العلاج الدوائي: نهج مرضى فيزيولوجي، الطبعة DiPiro JT et al: الفصل 118 الصدفية. في McGrawHill Medical، 2023، 1660-1639 ص. نيويورك. الثانية عشرة

Murase JE، Heller MM، Butler DC. الحمل والرضاعة: الجزء الأول. الحمل. J Am Acad Dermatol 2014;401(3):70-.

العلاجات الموضعية لعلاج الصدفية اللويحية: مراجعة منهجية وتحليلات شبكة. مجلة الأمراض Samarasekera EJ et al: [PubMed: 23413913] الجلدية البريطانية 2013؛ 168: 954

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسرييري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 62: الأدوية المستخدمة في علاج أمراض الجهاز الهضمي

جورج ت. فانترى

CASE STUDY

دراسة الحالة

تأتي امرأة تبلغ من العمر 21 عامًا مع والديها لمناقشة الخيارات العلاجية لمرض كرون الذي تعاني منه. تم تشخيص إصابتها بمرض كرون منذ عامين، وهو يصيب الجزء الأخير من الأمعاء الدقيقة والقولون القريب، كما تم تأكيد ذلك من خلال تنظير القولون وتصوير الأمعاء الدقيقة بالأشعة السينية. تم علاجها في البداية بالميسالامين والبوديزونيد وكانت الاستجابة جيدة، ولكن على مدار الشهرين الماضيين، عانت من انتكاسة في أعراضها. وهي تعاني من التعب والتقلصات وآلام البطن والإسهال غير الدموي حتى 10 مرات يوميًا. وفقدت 15 رطلاً من وزنها.

ليس لديها تاريخ طبي أو جراحي مهم آخر. أدويتها الحالية هي ميسالامين 24 جرام/يوم وبوديزونيد 9 ملجم/يوم. تبدو نحيفة ومتعبة. يكشف الفحص البطني عن ألم دون حماية في الربع السفلي الأيمن؛ لا توجد كتل ملموسة. عند الفحص حول الشرج، لا يوجد ألم أو شق أو ناسور. بيانات مختبرها ملحوظة لفقر الدم وارتفاع بروتين كرياتينيف. ما هي الخيارات للسيطرة الفورية على أعراضها ومرضها؟ ما هي خيارات الإدارة طويلة الأمد؟

INTRODUCTION

إن العديد من مجموعات الأدوية التي تمت مناقشتها في أماكن أخرى من هذا الكتاب لها تطبيقات مهمة في علاج أمراض الجهاز الهضمي والأعضاء الأخرى. وتستخدم مجموعات أخرى بشكل حصري تقريباً لتأثيراتها على الأمعاء؛ وسوف نناقش هذه المجموعات في النص التالي وفقاً لاستخداماتها العلاجية.

DRUGS USED IN ACID-PEPTIC DISEASES

،ومرض القرحة الهضمية (قرحة المعدة والاثني عشر)، (GERD) تشمل أمراض الحموضة المعوية مرض الارتجاع المعدي المريئي وإصابة الغشاء المخاطي المرتبطة بالتوتر. في كل هذه الحالات، تنشأ تآكلات الغشاء المخاطي أو تقرحاته عندما تغطي التأثيرات الكاوية للعوامل العدوانية (الحمض، والبييسين، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية، والبكتيريا الحلزونية البوابية، والصفراء) على العوامل الدفاعية للغشاء المخاطي المعدي المعوي (إفراز المخاط والبيكربونات، والبروستاجلاندين، وتدفق الدم، وعمليات الاستعادة والتجديد بعد إصابة الخلايا). تحدث الأعراض وتلف الغشاء المخاطي المريئي في مرض الارتجاع المعدي المريئي بسبب ارتداد محتويات المعدة الطبيعية، بما في ذلك الحمض والبييسين، إلى المريء. يحدث أكثر من 90% من القرحات الهضمية بسبب العدوى ببكتيريا هيليكوباكتر بيلوري أو عن طريق استخدام الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (مضادات الالتهاب غير الستيرويدية) يمكن تقسيم الأدوية المستخدمة في علاج اضطرابات الحموضة المعوية إلى فئتين: العوامل التي تقلل من حموضة المعدة والعوامل التي تعزز دفاع الغشاء المخاطي.

AGENTS THAT REDUCE INTRAGASTRIC ACIDITY

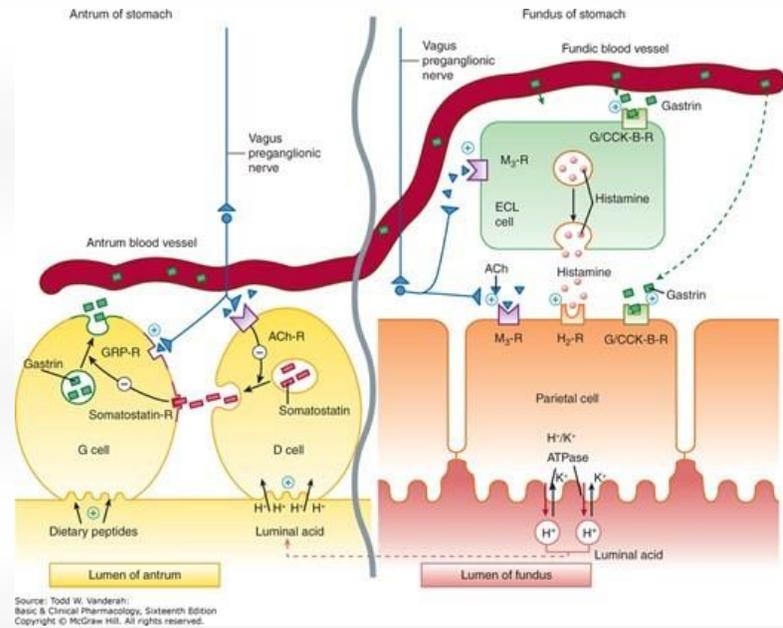
فسيولوجيا إفراز الحمض

(الشكل 1-62) (M3، المسكاريني) والأستيل كولين، (H2) والهيستامين، (CCKB) تحتوي الخلايا الجدارية على مستقبلات للغاسترين بمستقبلات الخلية (في الدم G المنطلق من الخلايا) عندما يرتبط الأستيل كولين (من الأعصاب ما بعد العقدية المبهم) والغاسترين الجدارية، يتسبب في زيادة الكالسيوم السيتوبلازمي، والذي بدوره يحفز بروتينات الكيناز التي تحفز إفراز الحمض من مضخة البروتون على سطح القناة (H⁺/K⁺ATPase).

الشكل 1-62

نموذج تخطيطي للتحكم الفسيولوجي في إفراز أيونات الهيدروجين (الحمض) بواسطة الخلايا الجدارية للغدة القاعدية المعدية. يتم والأستيل كولين، (CCKB) الذي يعمل على مستقبل الجاسترين) بواسطة الجاسترين (H⁺) تحفيز الخلايا الجدارية لإفراز الحمض يتم إفراز الحمض عبر الغشاء القنوي للخلايا الجدارية بواسطة مضخة البروتون. (H2 مستقبل) والهيستامين، (M3 مستقبل)

الموجودة في الجيب الأنفي إلى الأوعية الدموية استجابةً لـ G إلى تجويف المعدة. يتم إفراز الجاسترين بواسطة الخلايا $H^+/K^+ATPase$ للبتيدات الغذائية الموجودة داخل التجويف. داخل جسم المعدة، يمر الجاسترين من الأوعية الدموية إلى الأنسجة تحت المخاطية يحفز العصب (ECL) على الخلايا الجدارية والخلايا المعوية الكرومافينية CCKB للغدد القاعدية، حيث يرتبط بمستقبلات الجاسترين على M3 الذي يرتبط بمستقبلات (ACh) المبهم للخلايا العصبية بعد العقدية في الجهاز العصبي المعوي لإطلاق الأستيل كولين إطلاق (M3 مستقبل) أو الأستيل كولين (CCKB مستقبل) بواسطة الجاسترين ECL يحفز تحفيز خلايا ECL الخلايا الجدارية وخلايا الهيستامين. داخل تجويف المعدة، يعمل التحفيز المبهم للخلايا العصبية المعوية بعد العقدية على تعزيز إطلاق الجاسترين بشكل وبشكل غير مباشر عن طريق تثبيط (GRP، من خلال الببتيد المحرر للجاسترين) في تجويف المعدة G مباشر عن طريق تحفيز الخلايا في تجويف المعدة D في تجويف المعدة. يجب إيقاف إفراز الحمض في النهاية. يتم تحفيز الخلايا D إفراز السوماتوستاتين من الخلايا الذي يتم إطلاقه في مجرى الدم بواسطة CCK داخل تجويف المعدة وعن طريق H^+ لإطلاق السوماتوستاتين عن طريق زيادة تركيز المجاورة G في الاثني عشر استجابة للبروتينات والدهون (غير موضح). يمنع ارتباط السوماتوستاتين بمستقبلات على الخلايا I الخلايا $M3R$ ، كوليسستوكينين؛ CCK، $H^+/K^+ATPase$ مضخة البروتون، ATPase. في تجويف المعدة إطلاق المزيد من الجاسترين مستقبلات المسكارينية.



أيضًا على ECL تحتوي خلايا (ECL) توجد بالقرب من الخلايا الجدارية خلايا صماء معوية تسمى الخلايا المعوية الكرومافينية على الخلية الجدارية، مما H2 مستقبلات للجاسترين والأستيل كولين، والتي تحفز إطلاق الهيستامين. يرتبط الهيستامين بمستقبل وينشط بروتينات الكيناز (cAMP) يؤدي إلى تنشيط أدينيلات سيكليز، مما يزيد من أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي داخل الخلايا في البشر، يُعتقد أن التأثير الرئيسي للجاسترين على إفراز الحمض يتم بشكل غير $H^+/K^+ATPase$ التي تحفز إفراز الحمض بواسطة

وليس من خلال التحفيز المباشر للخلايا الجدارية. على النقيض من ذلك، يوفر ECL مباشر من خلال إطلاق الهيستامين من خلايا الأستيل كولين تحفيزًا مباشرًا قويًا للخلايا الجدارية

مضادات الحموضة

لقد تم استخدام مضادات الحموضة منذ قرون في علاج المرضى الذين يعانون من عسر الهضم واضطرابات الحموضة المعوية. وكانت تشكل الدعامة الأساسية لعلاج اضطرابات الحموضة المعوية حتى ظهور مضادات مستقبلات الهيستامين 2 ومثبطات مضخة البروتون. ولا يزال المرضى يستخدمونها بشكل شائع كعلاجات لا تحتاج إلى وصفة طبية لعلاج حرقة المعدة وعسر الهضم المتقطع

مضادات الحموضة هي قواعد ضعيفة تتفاعل مع حمض الهيدروكلوريك في المعدة لتكوين ملح وماء. وتتمثل آلية عملها الرئيسية في تقليل حموضة المعدة. بعد تناول الطعام، يتم إفراز ما يقرب من 45 ملي مكافئ/ساعة من حمض الهيدروكلوريك. وتعمل جرعة واحدة من مضاد الحموضة 156 ملي مكافئ بعد ساعة واحدة من تناول الطعام على تحييد حمض المعدة بفعالية لمدة تصل إلى ساعتين ومع ذلك، فإن قدرة تحييد الحمض بين الصيغ المختلفة من مضادات الحموضة متغيرة للغاية، اعتمادًا على معدل ذوبانها (أقراص مقابل سائل)، وقابليتها للذوبان في الماء، ومعدل تفاعلها مع الحمض، ومعدل إفراغ المعدة

لإنتاج ثاني أكسيد الكربون (HCl) يتفاعل بيكربونات الصوديوم (مثل صودا الخبز، ألكا سيلتزر) بسرعة مع حمض الهيدروكلوريك وكوريد الصوديوم. يؤدي تكوين ثاني أكسيد الكربون إلى تمدد المعدة والتجشؤ. يتم امتصاص القلويات غير المتفاعلة بسهولة، مما قد يسبب القلاء الأيضي عند إعطائها بجرعات عالية أو للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي. قد يؤدي امتصاص كلوريد الصوديوم إلى تفاقم احتباس السوائل لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب وارتفاع ضغط الدم وقصور الكلى. كربونات الكالسيوم (مثل تامز أوسكال) أقل قابلية للذوبان وتتفاعل بشكل أبطأ من بيكربونات الصوديوم مع حمض الهيدروكلوريك لتكوين ثاني أكسيد الكربون. مثل بيكربونات الصوديوم، قد يسبب كربونات الكالسيوم التجشؤ أو القلاء الأيضي. (CaCl₂) وكلوريد الكالسيوم

تُستخدم كربونات الكالسيوم في عدد من الحالات الأخرى إلى جانب خصائصها المضادة للحموضة (انظر الفصل 42). يمكن أن تؤدي الجرعات الزائدة من بيكربونات الصوديوم أو كربونات الكالسيوم مع منتجات الألبان المحتوية على الكالسيوم إلى فرط كالسيوم الدم وقصور كلوي، وقلاء أيضي (متلازمة الحليب القلوي)

تتفاعل التركيبات المحتوية على هيدروكسيد المغنيسيوم أو هيدروكسيد الألومنيوم ببطء مع حمض الهيدروكلوريك لتكوين كلوريد المغنيسيوم أو كلوريد الألومنيوم والماء. ولأنه لا ينتج غازًا، فلا يحدث التجشؤ. كما أن القلاء الأيضي غير شائع بسبب كفاءة تفاعل التحييد. ولأن أملاح المغنيسيوم غير الممتصة قد تسبب إسهالًا تناضحياً وأملاح الألومنيوم قد تسبب الإمساك، فإن هذه العوامل تُعطى عادةً معًا في تركيبات خاصة (مثل جيلوسيل ومالوكس وميلانتا) لتقليل التأثير على وظيفة الأمعاء. يتم امتصاص كل من المغنيسيوم والألومنيوم وإخراجهما عن طريق الكلى. وبالتالي، لا ينبغي للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي تناول هذه العوامل لفترة طويلة.

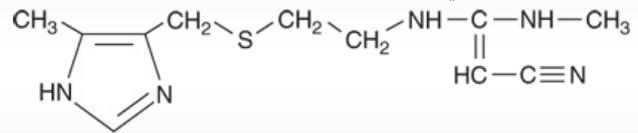
قد تؤثر جميع مضادات الحموضة على امتصاص الأدوية الأخرى عن طريق الارتباط بالدواء (مما يقلل من امتصاصه) أو عن طريق زيادة درجة الحموضة داخل المعدة بحيث يتغير ذوبان الدواء أو قابليته للذوبان (خاصة الأدوية ذات القاعدة الضعيفة أو الحمضية). لذلك، لا ينبغي إعطاء مضادات الحموضة خلال ساعتين من جرعات التتراسيكلينات والفلوروكينولونات والإيتراكونازول والحديد.

H2 مضادات مستقبلات الهيستامين

منذ طرحها في سبعينيات القرن العشرين وحتى أوائل تسعينياته، كانت مضادات مستقبلات الهيستامين (والتي يشار إليها عادة باسم حاصرات الهيستامين) هي الأدوية الأكثر وصفاً في العالم (انظر الاستخدامات السريرية). ومع الاعتراف بدور بكتيريا الملوية البوابية في مرض القرحة (الذي يمكن علاجه بالعلاج المضاد للبكتيريا المناسب) وظهور مثبطات مضخة البروتون، انخفض استخدام حاصرات الهيستامين الموصوفة بشكل ملحوظ.

أ. الكيمياء والحركية الدوائية

قيد الاستخدام السريري: السيميتيدين والفاموتيدين والنيزاتيدين. بعد ما يقرب من H2 هناك ثلاثة مضادات مستقبلات الهيستامين أربعة عقود منذ الموافقة عليها، تم سحب جميع أدوية الرانيتيدين التي تُصرف بوصفة طبية أو بدون وصفة طبية من السوق بسبب وهو مادة مسرطنة محتملة للإنسان. تم العثور على (NDMA) المخاطر الصحية المحتملة المرتبطة بالملوث، نيتروسوديميثيلامين بمستويات غير مقبولة في بعض أدوية الرانيتيدين، وخاصة عند تخزينها في درجات حرارة الغرفة العالية بمرور الوقت. يتم NDMA امتصاص العوامل الثلاثة بسرعة من الأمعاء. يخضع السيميتيدين والفاموتيدين لعملية التمثيل الغذائي الكبدي الأولي مما يؤدي إلى توفر حيوي بنسبة 50% تقريباً. النيزاتيدين لديه عملية التمثيل الغذائي الأولي القليلة. تتراوح أعمار النصف للعوامل الثلاثة في المصل H2 من 11 إلى 4 ساعات؛ ومع ذلك، تعتمد مدة العمل على الجرعة المعطاة (الجدول 1-62). يتم التخلص من مضادات الهيستامين من خلال مزيج من التمثيل الغذائي الكبدي والترشيح الكبيبي والإفراز الأنبوبي الكلوي. يلزم تقليل الجرعة في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي متوسط إلى شديد (وربما قصور كبدي شديد). وفي كبار السن، يحدث انخفاض يصل إلى 50% في تصفية الدواء بالإضافة إلى انخفاض كبير في حجم التوزيع.



Cimetidine

الجدول 1-62

المقارنات السريرية لحاصرات مستقبلات الهيستامين 2

Drug	Relative Potency	Dose to Achieve >50% Acid Inhibition for 10 Hours	Usual Dose for Acute Duodenal or Gastric Ulcer	Usual Dose for Gastroesophageal Reflux Disease	Usual Dose for Prevention of Stress-Related Bleeding
Cimetidine	1	400–800 mg	800 mg HS or 400 mg bid	800 mg bid	50 mg/h continuous infusion
Nizatidine	4–10	150 mg	300 mg HS or 150 mg bid	150 mg bid	Not available
Famotidine	20–50	20 mg	40 mg HS or 20 mg bid	20 mg bid	20 mg IV every 12 h

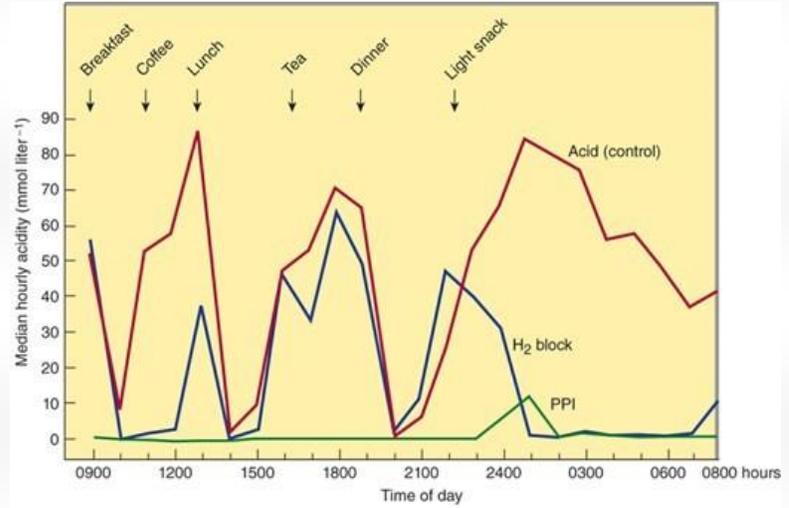
قبل النوم، HS، مرتين يوميا

ب. الديناميكية الدوائية

في الخلايا الجدارية وتقمع إفراز الحمض H2 تثبيطًا تنافسيًا عند مستقبلات الهيستامين H2 تظهر مضادات مستقبلات الهيستامين القاعدي والمحفز بالوجبات (الشكل 2-62) بطريقة خطية تعتمد على الجرعة. وهي انتقائية للغاية ولا تؤثر على مستقبلات (انظر الفصل 16). كما يتم تقليل حجم الإفراز المعدي وتركيز البيبسين H3 أو H1 الهيستامين

الشكل 2-62

متوسط الحموضة داخل المعدة لمدة 24 ساعة قبل العلاج (باللون الأحمر) وبعد شهر واحد من العلاج إما برانتيدين، 150 مجم أو أوميبرازول، 20 مجم مرة واحدة يوميًا (باللون الأخضر، مثبتات مضخة البروتون). لاحظ أن، (H2 باللون الأزرق، كتلة) مرتين يوميًا لها تأثير واضح على إفراز الحمض الليلي ولكن تأثيرها متواضع فقط على إفراز الحمض المحفز بالوجبات H2 مضادات مستقبلات تقمع بشكل ملحوظ إفراز الحمض المحفز بالوجبات وإفراز الحمض الليلي. (أعيد إنتاجها بإذن من (PPIS) مثبتات مضخة البروتون LanzonMiller S، Pounder RE، Hamilton MR، et al. Twentyfourhour intragastric acidity and plasma gastrin concentrate before and during treatment with either ranitidine or omeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 1987;1(3):239251)



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

تعمل مضادات مستقبلات الهيستامين 2 على تقليل إفراز الحمض المحفز بواسطة الهيستامين وكذلك بواسطة الجاسترين والعوامل بواسطة الجاسترين أو تحفيز العصب المبهم من ECL المحاكية للكولين من خلال آليتين. أولاً، يتم منع الهيستامين المنطلق من خلايا الارتباط بمستقبلات الهيستامين 2 في الخلايا الجدارية. ثانياً، يؤدي التحفيز المباشر للخلايا الجدارية بواسطة الجاسترين أو الأستيل كولين إلى تقليل تأثير إفراز الحمض في وجود حصار مستقبلات الهيستامين 2.

وتفاوتت فعالية مضادات مستقبلات الهيستامين الثلاثة على مدى خمسين ضعفاً (انظر الجدول 62-1). ولكن عندما تعطى بجرعات موصوفة عادة، فإنها جميعاً تثبط 60-70% من إجمالي إفراز الحمض على مدار 24 ساعة. وتعتبر مضادات مستقبلات الهيستامين فعالة بشكل خاص في تثبيط إفراز الحمض أثناء الليل (الذي يعتمد إلى حد كبير على الهيستامين)، ولكن لها تأثير متواضع على إفراز الحمض المحفز بالوجبات (الذي يحفزه الجاسترين والأستيل كولين وكذلك الهيستامين). وبالتالي، يتم رفع درجة الحموضة داخل المعدة أثناء الليل والصيام إلى 4-5، ولكن التأثير على ملف درجة الحموضة أثناء النهار المحفز بالوجبات يكون أقل. تحافظ الجرعات الموصوفة الموصى بها على تثبيط الحمض بنسبة تزيد عن 50% لمدة 10 ساعات؛ وبالتالي، يتم إعطاء هذه الأدوية عادة مرتين يومياً وبالجرعات المتاحة في مستحضرات بدون وصفة طبية، تكون مدة تثبيط الحمض 6-10 ساعات.

ج. الاستخدامات السريرية

لا تزال مضادات مستقبلات الهيستامين من النوع 2 تُوصف، ولكن مثبطات مضخة البروتون (انظر أدناه) تُوصف بشكل أكثر شيوعًا من مضادات مستقبلات الهيستامين من النوع 2 لمعظم المؤثرات السريرية. يستخدم عامة الناس بشكل كبير مستحضرات مضادات الهيستامين من النوع 2 المتاحة دون وصفة طبية.

1. (GERD) مرض الارتجاع المعدي المريئي

يمكن للمرضى الذين يعانون من حرقة المعدة أو عسر الهضم غير المتكرر (أقل من ثلاث مرات في الأسبوع) تناول مضادات الحموضة أو مضادات مستقبلات الهيستامين المتقطعة لتخفيف الأعراض. ولأن مضادات الحموضة تعمل على تحييد الحمض بسرعة، فإنها توفر تخفيفًا أسرع للأعراض من مضادات مستقبلات الهيستامين. ومع ذلك، فإن تأثير مضادات الحموضة قصير الأمد (1-2 ساعة) مقارنة بمضادات مستقبلات الهيستامين (6-10 ساعات). يمكن تناول مضادات مستقبلات الهيستامين وقائيًا قبل الوجبات لتقليل احتمالية الإصابة بحرقة المعدة. يمكن علاج حرقة المعدة المتكررة بشكل أفضل باستخدام مضادات مستقبلات الهيستامين مرتين يوميًا (انظر الجدول 62-1) أو مثبطات مضخة البروتون لمنع حرقة المعدة وتلف الغشاء المخاطي للمريء. في المرضى الذين يعانون من التهاب المريء التآكلي (حوالي 50٪ من مرضى الارتجاع المعدي المريئي)، توفر مضادات مستقبلات الهيستامين الشفاء في أقل من 50٪ من المرضى؛ وبالتالي فإن مثبطات مضخة البروتون مفضلة بسبب تثبيطها العالي للحمض 50٪.

2. مرض القرحة الهضمية

لقد حلت مثبطات مضخة البروتون إلى حد كبير محل مضادات مستقبلات الهيستامين 2 في علاج مرض القرحة الهضمية الحادة. توفر مثبطات مضخة البروتون التي يتم تناولها مرة واحدة يوميًا سيطرة أسرع على الأعراض ومعدلات شفاء أعلى من مضادات مستقبلات الهيستامين 2 بسبب تثبيطها الأقوى للحموضة. تختلف مدة العلاج، عادة من 4 إلى 8 أسابيع، بناءً على خصائص القرحة (الحجم والموقع: المعدة مقابل الاثني عشر) والسبب (جرثومة الملوية البوابية، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية)، ووجود مضاعفات (نزيف، اختراق، ثقب، انسداد مخرج المعدة). بالنسبة للمرضى الذين يعانون من قرحة ناجمة عن الأسبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى، يجب إيقاف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية. إذا كان من الضروري الاستمرار في تناول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لأسباب سريرية على الرغم من التقرح النشط، فيجب إعطاء مثبطات مضخة البروتون لتعزيز التئام القرحة. يجب علاج المرضى الذين يعانون من قرحة هضمية حادة ناجمة عن جرثومة الملوية البوابية بدورة علاجية مدتها 14 يومًا تتضمن مثبطات مضخة البروتون واثنين أو ثلاثة مضادات حيوية (انظر أدناه).

3. عسر الهضم غير القرحي

تُستخدم مضادات الهيستامين 2 بشكل شائع كأدوية متاحة بدون وصفة طبية وأدوية موصوفة طبيًا لعلاج عسر الهضم المتقطع غير الناتج عن قرحة المعدة. ومع ذلك، لم يتم إثبات الفائدة مقارنة بالعلاج الوهمي بشكل مقنع

4. الوقاية من النزيف الناتج عن التهاب المعدة الناتج عن التوتر

يحدث النزيف المهم سريريًا من تآكلات أو قرحات الجهاز الهضمي العلوي في 1-3% من المرضى المصابين بأمراض خطيرة بسبب ضعف آليات الدفاع المخاطية الناجمة عن ضعف التروية. على الرغم من أن معظم المرضى المصابين بأمراض خطيرة لديهم إفراز (أو مثبطات مضخة البروتون H2 مضادات) حمضي طبيعي أو منخفض، فقد أظهرت العديد من الدراسات أن العوامل المضادة للإفراز التي تزيد من درجة الحموضة داخل المعدة تقلل من حدوث النزيف المهم سريريًا ويجب إعطاؤها للمرضى المعرضين لخطر كبير من النزيف المعوي. ومع ذلك، فإن العامل الأمثل غير مؤكد. بالنسبة للمرضى القادرين على تلقي الأدوية المعوية، يفضل مثبطات مضخة عن طريق الوريد أو H2 البروتون عن طريق الفم. بالنسبة للمرضى غير القادرين على تلقي الأدوية المعوية، يمكن إعطاء مضادات على التسريب بالحقن لأنها تحقق ارتفاعًا أكثر ثباتًا واستدامة H2 مثبطات مضخة البروتون. يفضل عمومًا التسريب المستمر لمضادات لدرجة الحموضة داخل المعدة.

د. الآثار السلبية

تعتبر مضادات مستقبلات الهيستامين 2 من الأدوية الآمنة للغاية. تحدث الآثار الجانبية في أقل من 3% من المرضى وتشمل الإسهال والصداع والتعب وآلام العضلات والإمساك. تشير بعض الدراسات إلى أن مضادات مستقبلات الهيستامين 2 الوريدية (أو مثبطات مضخة البروتون) قد تزيد من خطر الإصابة بالالتهاب الرئوي في المستشفيات لدى المرضى المصابين بأمراض خطيرة.

قد تحدث تغيرات في الحالة العقلية (ارتباك، هلوسة، هياج) عند تناول مضادات الهيستامين الوريدية، وخاصة عند المرضى في وحدة العناية المركزة من كبار السن أو الذين يعانون من خلل في وظائف الكلى أو الكبد. قد تكون هذه الأحداث أكثر شيوعًا مع السيميتيدين نادرًا ما تحدث تغيرات في الحالة العقلية عند المرضى القادرين على المشي

يمنع السيميتيدين ارتباط ثنائي هيدروتستوستيرون بمستقبلات الأندروجين، ويمنع استقلاب الاستراديول، ويزيد من مستويات البرولاكتين في المصل. عند استخدامه لفترة طويلة أو بجرعات عالية، قد يسبب تضخم الثدي أو العجز الجنسي عند الرجال وتضخم الثدي عند النساء. هذه التأثيرات خاصة بالسيميتيدين ولا تحدث مع مضادات الهيستامين الأخرى

على الرغم من عدم وجود آثار ضارة معروفة على الجنين، فإن مضادات الهيستامين 2 تعبر المشيمة. لذلك، لا ينبغي إعطاؤها للنساء الحوامل إلا إذا كان ذلك ضروريًا للغاية. يتم إفراز مضادات الهيستامين 2 في حليب الثدي وبالتالي قد تؤثر على الرضع

نادراً ما تسبب مضادات الهيستامين 2 خللاً في الدم. قد يؤدي حصار مستقبلات الهيستامين 2 في القلب إلى ببطء القلب، ولكن نادراً ما يكون لهذا أهمية سريرية. قد يؤدي التسريب الوريدي السريع إلى ببطء القلب وانخفاض ضغط الدم من خلال حصار مستقبلات الهيستامين 2 في القلب؛ لذلك، يجب إعطاء التسريب الوريدي على مدار 30 دقيقة. نادراً ما تسبب مضادات الهيستامين 2 خللاً قابلاً للعكس في كيمياء الكبد.

هـ. التفاعلات الدوائية

يتداخل السيميتيدين مع العديد من مسارات استقلاب الأدوية المهمة من السيتوكروم بي 450 في الكبد، بما في ذلك تلك التي تحفزها (انظر الفصل 4). وبالتالي، قد تطول أعمار نصف الأدوية التي يتم استقلابها من خلال CYP3A4 و CYP2D6 و CYP2C9 و CYP1A2. هذه المسارات. يحدث تفاعل ضئيل مع السيتوكروم بي 450 مع النيزايتدين والفاموتيدين

تتنافس مضادات مستقبلات الهيستامين 2 مع الكرياتينين وبعض الأدوية (مثل البروكيناميد) على الإفراز الأنبوبي الكلوي. تعمل جميع هذه العوامل باستثناء الفاموتيدين على تثبيط عملية التمثيل الغذائي الأولي للإيثانول في المعدة، وخاصة عند النساء. وعلى الرغم من مناقشة أهمية هذا الأمر، فإن زيادة التوافر البيولوجي للإيثانول قد تؤدي إلى زيادة مستويات الإيثانول في الدم

(PPIS) مثبطات مضخة البروتون

منذ طرحها في أواخر ثمانينيات القرن العشرين، تولت هذه العوامل المثبطة للحموضة الفعالة الدور الرئيسي في علاج اضطرابات الحموضة المعوية. أصبحت مثبطات مضخة البروتون الآن من بين الأدوية الأكثر وصفاً على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم

أ. الكيمياء والحركية الدوائية

تتوفر ستة مثبطات مضخة البروتون للاستخدام السريري: أوميبرازول، وإيزوميبرازول، ولانسوبرازول، وديكسلانسوبرازول، ورايبيرازول وبانتوبرازول. وكلها من البنزيميدازولات البديلة التي تشبه مضادات مستقبلات الهيستامين 2 في البنية (الشكل 62-3) ولكنها تختلف وسيسوميرات. إيزوميبرازول هو سيزومير أوميبرازول R تماماً في آلية عملها. أوميبرازول ولانسوبرازول عبارة عن خليط راسمي من وديكسلانسوبرازول هو ريزومير لانسوبرازول. وكلها متوفرة في تركيبات فموية. كما يتوفر إيزوميبرازول وبانتوبرازول في تركيبات وريدية (الجدول 62-2)

الشكل 62-3

البنية الجزيئية لمثبطات مضخة البروتون: أوميبرازول، لانسوبرازول، بانتوبرازول، وملح الصوديوم من رايبرازول. أوميبرازول وإيزوميبرازول لهما نفس البنية الكيميائية (انظر النص)

الحركية الدوائية لمثبطات مضخة البروتون.

Drug	p Ka	Bioavailability (%)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	Usual Dosage for Peptic Ulcer or GERD
Omeprazole	4	40–65	0.5–1.0	1–3	20–40 mg qd
Esomeprazole	4	>80	1.5	1.6	20–40 mg qd
Lansoprazole	4	>80	1.0–2.0	1.7	30 mg qd
Dexlansoprazole	4	NA	1.0–2.0	5.0	30–60 mg qd
Pantoprazole	3.9	77	1.0–1.9	2.5–4.0	40 mg qd
Rabeprazole	5	52	1.0–2.0	3.1	20 mg qd

مرض الارتجاع المعدي المريئي؛ غير متوفر، البيانات غير متوفرة

تُعطى مثبطات مضخة البروتون كأدوية أولية غير نشطة. ولحماية الدواء الأولي القابل للتحلل الحمضي من التدمير السريع داخل تجويف المعدة، يتم تصنيع المنتجات الفموية لإطلاقها ببطء في شكل كبسولات أو أقراص مغلفة معوية مقاومة للأحماض. بعد المرور عبر المعدة إلى تجويف الأمعاء القلوي، تذوب الطلاءات المعوية ويتم امتصاص الدواء الأولي. بالنسبة للأطفال أو المرضى الذين يعانون من عسر البلع أو أنابيب التغذية المعوية، يمكن فتح تركيبات الكبسولات (ولكن ليس الأقراص) وخلط الحبيبات الدقيقة بعصير التفاح أو البرتقال أو خلطها بالأطعمة اللينة (مثل صلصة التفاح). كما تتوفر إيزوميبرازول وأوميبرازول وبانتوبرازول في شكل معلقات فموية. يتوفر لانسوبرازول في شكل أقراص تتحلل في الفم، ويتوفر راببيبرازول في شكل يمكن رشه على الطعام. يتوفر أوميبرازول ؛ 304-460 مجم NaHCO₃ أيضًا في صورة مسحوق (كبسولة أو عبوة) يحتوي على بيكربونات الصوديوم (1100-1680 مجم صوديوم) لحماية الدواء العاري (غير المغلف معويًا) من التحلل الحمضي. عند تناوله على معدة فارغة عن طريق الفم أو الأنبوب. وبدء تثبيط الحمض (دقيقة <30 Tmax) المعوي، يؤدي هذا التعليق "الفوري الإطلاق" إلى امتصاص أوميبرازول بسرعة.

وبعد الامتصاص المعوي، تنتشر بسهولة عبر (pKa 4–5) إن مثبطات مضخة البروتون عبارة عن قواعد ضعيفة محبة للدهون الأغشية الدهنية إلى حجرات حمضية (على سبيل المثال، قناة الخلية الجدارية). يصبح الدواء الأولي مشبعًا بالبروتونات بسرعة داخل القناة ويتركز أكثر من 1000 ضعف بواسطة محاصرة هندرسون هاسلبالغ (انظر الفصل 1). هناك، يخضع بسرعة للتحويل الجزيئي، H⁺/K⁺ATPase إلى الشكل النشط، وهو كاتيون سلفيناميد تفاعلي محب للثيوفيل، والذي يشكل رابطة ثنائية كبريتيد تساهمية مع. مما يؤدي إلى تعطيل الإنزيم بشكل لا رجعة فيه.

تظهر الحركية الدوائية لمثبطات مضخة البروتون المتاحة في الجدول 62-2. يتميز أوميبرازول سريع الإطلاق ببداية أسرع لتثبيط الحمض من التركيبات الفموية الأخرى. وعلى الرغم من أن الاختلافات في ملفات الحركية الدوائية قد تؤثر على سرعة بداية ومدة تثبيط الحمض في الأيام القليلة الأولى من العلاج، إلا أنها ذات أهمية سريرية قليلة مع الاستمرار في الإعطاء اليومي. ينخفض التوافر البيولوجي لجميع العوامل بنسبة 50٪ تقريبًا عن طريق الطعام؛ وبالتالي، يجب إعطاء الأدوية على معدة فارغة. في حالة الصيام، تفرز فقط من مضخات البروتون الحمض بنشاط وتكون عرضة للتثبيط. يجب إعطاء مثبطات مضخة البروتون قبل الإفطار بـ 30 إلى 10٪ دقيقة، بحيث يتزامن تركيز المصل الأقصى مع النشاط الأقصى لإفراز مضخة البروتون. تتمتع الأدوية بنصف عمر قصير في المصل 60. يبلغ حوالي 15 ساعة، لكن تثبيط الحمض يستمر لمدة تصل إلى 24 ساعة بسبب التعطيل غير القابل للعكس لمضخة البروتون الجديدة ما لا يقل عن 18 ساعة. ولأن مضخات البروتون لا يتم تعطيلها جميعها $H^+/K^+ATPase$ يتطلب تخليق جزيئات مضخة بالجرعة الأولى من الدواء، فإن الأمر يتطلب ما يصل إلى 3-4 أيام من الدواء اليومي قبل الوصول إلى القدرة الكاملة على تثبيط الحمض. وبالمثل، بعد إيقاف الدواء، يستغرق الأمر 3-4 أيام حتى يعود إفراز الحمض بالكامل.

تخضع مثبطات مضخة البروتون لعملية استقلاب كبدية سريعة من الدرجة الأولى وجهازية، كما أن تطهيرها الكلوي لا يُذكر. لا يلزم تقليل الجرعة للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي أو أمراض الكبد الخفيفة إلى المتوسطة، ولكن يجب أخذ ذلك في الاعتبار في $H^+/K^+ATPase$ المرضى الذين يعانون من ضعف شديد في الكبد. على الرغم من وجود مضخات بروتون أخرى في الجسم، يبدو أن H^+ موجود فقط في الخلية الجدارية وهو مختلف هيكليًا ووظيفيًا عن الإنزيمات الأخرى التي تنقل

، إن التركيبات الوريدية من إيزوميبرازول وبانتوبرازول لها خصائص مشابهة لتلك الخاصة بالأدوية الفموية. فعند إعطائها لمرضى صائم، فإنها تعمل على تعطيل مضخات الحمض التي تفرز بنشاط، ولكنها لا تؤثر على المضخات في الحويصلات الخاملة غير المفرزة. ولأن عمر النصف لحقنة واحدة من التركيبة الوريدية قصير، فإن إفراز الحمض يعود بعد عدة ساعات عندما تنتقل المضخات من الحويصلات الأنبوبية إلى سطح القناة. وبالتالي، لتوفير أقصى قدر من التثبيط خلال أول 24 إلى 48 ساعة من العلاج، يجب إعطاء التركيبات الوريدية على شكل تسريب مستمر أو على شكل حقن متكررة. ولم يتم تحديد الجرعة المثلى من مثبطات مضخة البروتون الوريدية لتحقيق أقصى قدر من التثبيط في المرضى الصائمين بعد

من منظور الحركية الدوائية، تعتبر مثبطات مضخة البروتون أدوية مثالية: فهي تتمتع بنصف عمر قصير في المصل، وهي مركزة. ومنشطة بالقرب من موقع عملها، ولها مدة عمل طويلة.

B. الديناميكية الدوائية

وعلى النقيض من مضادات الهيستامين 2، تعمل مثبطات مضخة البروتون على تثبيط إفراز الحمض أثناء الصيام أو أثناء تناول الطعام لأنها تسد المسار المشترك النهائي لإفراز الحمض، وهو مضخة البروتون. وفي الجرعات القياسية، تعمل مثبطات مضخة البروتون على تثبيط 90-98٪ من إفراز الحمض على مدار 24 ساعة (انظر الشكل 62-2). وعند تناولها بجرعات مكافئة، لا تظهر العوامل المختلفة، اختلافًا كبيرًا في الفعالية السريرية. وفي دراسة متقاطعة أجريت على مرضى تلقوا علاجًا طويل الأمد بخمسة مثبطات مضخة البروتون، تراوح متوسط درجة الحموضة داخل المعدة على مدار 24 ساعة من 33 (بانتوبرازول، 40 مجم) إلى 40 (إيزوميبرازول، 40 مجم)

،وتراوح متوسط عدد الساعات التي كانت درجة الحموضة فيها أعلى من 4 من 101 (بانتيبرازول، 40 مجم) إلى 140 (إيزوميبرازول ومساحة تحت المنحنى أكبر Tmax مجم). على الرغم من أن ديكسلانسوبرازول له تركيبة ذات إطلاق بطيء مما يؤدي إلى زيادة 40 من مثبطات مضخة البروتون الأخرى، إلا أنه يبدو مماثلاً للعوامل الأخرى من حيث القدرة على تثبيط إفراز الحمض. وذلك لأن تثبيط الحمض يعتمد بشكل أكبر على التعطيل غير القابل للعكس لمضخة البروتون مقارنة بالدوائية للعوامل المختلفة.

c. الاستخدامات السريرية

مرض الارتجاع المعدي المريئي 1.

تعتبر مثبطات مضخة البروتون من أكثر العوامل فعالية في علاج مرض الارتجاع التآكلي، ومضاعفات المريء الناتجة عن مرض الارتجاع (تضيق المعدة أو مريء باريت)، والمظاهر خارج المريء الناتجة عن مرض الارتجاع. توفر الجرعة الواحدة يوميًا تخفيفًا فعالاً للأعراض وشفاء الأنسجة في 85-90% من المرضى؛ ويحتاج ما يصل إلى 15% من المرضى إلى جرعتين يوميًا.

تتكرر أعراض الارتجاع المعدي المريئي في أكثر من 80% من المرضى في غضون 6 أشهر بعد التوقف عن تناول مثبطات مضخة البروتون. وبالنسبة للمرضى الذين يعانون من التهاب المريء التآكلي أو مضاعفات المريء، عادة ما تكون هناك حاجة إلى علاج يومي طويل الأمد بجرعة كاملة أو نصف جرعة من مثبطات مضخة البروتون. ويمكن علاج العديد من المرضى الذين يعانون من الارتجاع المعدي المريئي الخفيف غير التآكلي بنجاح من خلال دورات متقطعة من مثبطات مضخة البروتون أو مضادات مستقبلات الهيستامين التي تؤخذ حسب الحاجة ("عند الطلب") للأعراض المتكررة.

في الممارسة السريرية الحالية، يتم علاج العديد من المرضى المصابين بالارتجاع المعدي المريئي المصحوب بأعراض تجريبيًا باستخدام أدوية دون إجراء تنظيم داخلي مسبق، أي دون معرفة ما إذا كان المريض يعاني من مرض الارتجاع التآكلي أو غير التآكلي. يوفر العلاج التجريبي باستخدام مثبطات مضخة البروتون راحة عرضية مستدامة في 70-80% من المرضى، مقارنة بـ 50-60% باستخدام مضادات الهيستامين. وبسبب التخفيضات الأخيرة في التكاليف، تم استخدام مثبطات مضخة البروتون كعلاج أولي للمرضى المصابين بالارتجاع المعدي المريئي المصحوب بأعراض. ومع ذلك، نظرًا للمخاوف المتعلقة بالسلامة المرتبطة باستخدام مثبطات مضخة البروتون على المدى الطويل، يجب النظر في العلاج التجريبي الأولي باستخدام أحد مضادات الهيستامين، وخاصة في المرضى الذين يعانون من أعراض خفيفة ومتقطعة.

يتم استخدام تثبيط الحمض المستمر باستخدام مثبطات مضخة البروتون مرتين يوميًا لمدة 3 أشهر على الأقل لعلاج المضاعفات خارج المريء لمرض الارتجاع (الربو والسعال المزمن والتهاب الحنجرة وألم الصدر غير القلبي).

مرض القرحة الهضمية 2.

بالمقارنة مع مضادات مستقبلات الهيستامين 2، توفر مثبطات مضخة البروتون تخفيفًا أسرع للأعراض وشفاءً أسرع للقرحة في حالة قرحة الاثني عشر، وبدرجة أقل قرحة المعدة. تعمل جميع مثبطات المضخة على شفاء أكثر من 90% من قرحة الاثني عشر في غضون 4 أسابيع ونسبة مماثلة من قرحة المعدة في غضون 6-8 أسابيع. أ. القرحة المرتبطة بجرثومة المعدة بالنسبة للقرحة المرتبطة بالبكتيريا الحلزونية البوابية، هناك هدفان علاجيان: شفاء القرحة والقضاء على الكائن الحي. أكثر الأنظمة فعالية للقضاء على البكتيريا الحلزونية البوابية هي مزيج من مضادين حيويين ومثبطات مضخة البروتون. تعمل مثبطات مضخة البروتون على تعزيز القضاء على البكتيريا الحلزونية البوابية من خلال عدة آليات: العلاج المباشر إن علاج التهاب المعدة والأمعاء بالمضادات الحيوية له خصائص مضادة للميكروبات (طفيفة) و- عن طريق رفع درجة الحموضة داخل المعدة- خفض التركيزات المثبطة الدنيا للمضادات الحيوية ضد بكتيريا الملوية البوابية. وحتى وقت قريب، كان نظام العلاج الأكثر شيوعًا يتكون من نظام مدته 14 يومًا من "العلاج الثلاثي": مثبطات مضخة البروتون مرتين يوميًا؛ كلاريثروميسين، 500 مجم مرتين يوميًا؛ وإما أموكسيسيلين، 1 جرام مرتين يوميًا، أو ميترونيدازول، 500 مجم مرتين يوميًا. ونظرًا لتزايد حالات فشل العلاج المنسوبة إلى ارتفاع مقاومة كلاريثروميسين، يُنصح الآن بـ "العلاج الرباعي" كعلاج أولي للمرضى الذين من المحتمل أن يكون لديهم مقاومة كلاريثروميسين بسبب التعرض السابق أو الإقامة في مناطق ذات مقاومة عالية للكلاريثروميسين. يُنصح حاليًا بنظامين علاجيين مدتهما 14 يومًا. كل منهما يتضمن مثبطات مضخة البروتون مرتين يوميًا إما (أ) 524 مجم من جليسييلات البزموت، وميترونيدازول 500 مجم، وتتراسايلين 500 مجم، تُعطى جميعها أربع مرات يوميًا؛ أو (ب) 1 جرام من أموكسيسيلين، وكلاريثروميسين 500 مجم 500، وميترونيدازول 500 مجم، تُعطى جميعها مرتين يوميًا. تتوفر كبسولة مركبة تحتوي على جليسييلات البزموت، وميترونيدازول وتتراسايلين تجاريًا. بعد الانتهاء من العلاج بالمضادات الحيوية، يجب الاستمرار في مثبطات مضخة البروتون مرة واحدة يوميًا لمدة إجمالية قدرها أسابيع لضمان التئام القرحة بشكل كامل. يجب تأكيد القضاء على القرحة لدى جميع المرضى عن طريق اختبار مستضد البراز، أو 4-6 اختبار التنفس باليوريا، أو التنظير العلوي مع خزعة بعد 4 أسابيع من الانتهاء من العلاج بالمضادات الحيوية. لتقليل خطر النتائج السلبية الكاذبة، يجب إيقاف علاج مثبطات مضخة البروتون قبل أسبوعين من الاختبار.

b. القرحة المرتبطة بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية بالنسبة للمرضى الذين يعانون من قرحات ناتجة عن الأسبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى، فإن مضادات الهيستامين أو مثبطات مضخة البروتون توفر التئام القرحة بسرعة طالما تم إيقاف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية؛ ومع ذلك، فإن الاستمرار 2 في استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية يضعف التئام القرحة. في المرضى الذين يعانون من قرحات ناتجة عن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية والذين يحتاجون إلى استمرار العلاج بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية، فإن العلاج باستخدام مثبطات مضخة البروتون يعزز التئام القرحة بشكل أكثر موثوقية.

تتطور القرحة الهضمية بدون أعراض لدى 10-20% من الأشخاص الذين يتناولون مضادات الالتهاب غير الستيرويدية بشكل متكرر وتتطور المضاعفات المرتبطة بالقرحة (النزيف، والثقب) لدى 1-2% من الأشخاص سنويًا. إن تناول مثبطات مضخة البروتون مرة

واحدة يوميًا فعال في تقليل حدوث القرحة ومضاعفاتها لدى المرضى الذين يتناولون الأسبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى.

c. الوقاية من النزيف المتكرر الناتج عن قرحة المعدة

في المرضى الذين يعانون من نزيف حاد في الجهاز الهضمي بسبب القرحة الهضمية، يزداد خطر النزيف المتكرر من القرحة التي تحتوي على وعاء مرئي أو جلطة ملتصقة. يتم تقليل النزيف المتكرر لهذه المجموعة الفرعية من القرحة عالية الخطورة بشكل كبير مع تناول مثبطات مضخة البروتون لمدة 3-5 أيام إما كعلاج فموي بجرعة عالية (على سبيل المثال، أوميبرازول، 40 مجم عن طريق الفم مرتين يوميًا) أو كحقن وريدي مستمر. يُعتقد أن درجة الحموضة داخل المعدة أعلى من 6 قد تعزز التخثر وتجمع الصفائح الدموية. الجرعة المثلى من مثبطات مضخة البروتون الوريدية اللازمة لتحقيق والحفاظ على هذا المستوى من تثبيط الحمض شبه الكامل غير معروفة؛ ومع ذلك، يوصى عادةً بالإعطاء الأولي لجرعة من إيزومبرازول أو بانتوبرازول (80 مجم) متبوعًا بالتسريب المستمر (8 مجم / ساعة).

3. عسر الهضم غير القرحة

إن مثبطات مضخة البروتون لها فعالية متواضعة في علاج عسر الهضم غير الناتج عن القرحة، حيث تفيد 10-20% من المرضى أكثر من العلاج الوهمي. وعلى الرغم من استخدامها لهذا الغرض، فإن تفوقها على مضادات مستقبلات الهيستامين (أو حتى العلاج الوهمي) لم يثبت بشكل قاطع.

4. الوقاية من النزيف المخاطي المرتبط بالتوتر

كما تمت مناقشته سابقًا (انظر مضادات مستقبلات الهيستامين 2)، يمكن إعطاء مثبطات مضخة البروتون (عن طريق الفم، أو عن طريق أنبوب أنفي معدي، أو عن طريق التسريب الوريدي) لتقليل خطر النزيف المخاطي المرتبط بالإجهاد الشديد لدى المرضى المصابين بأمراض خطيرة. مثبطات مضخة البروتون الوحيدة التي وافقت عليها إدارة الغذاء والدواء الأمريكية

في علاج هذا المرض على تركيبة أوميبرازول سريعة الإطلاق عن طريق الفم، والتي يتم (FDA) تعتمد إدارة الغذاء والدواء الأمريكية إعطاؤها عن طريق أنبوب أنفي معدي مرتين يوميًا في اليوم الأول، ثم مرة واحدة يوميًا. ورغم عدم موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على هذا المرض، يمكن أيضًا استخدام تركيبات أخرى من معلقات مثبطات مضخة البروتون (إيزومبرازول، وأوميبرازول (FDA) وبانتوبرازول). بالنسبة للمرضى الذين يستخدمون أنابيب أنفية معوية، قد تكون معلقات مثبطات مضخة البروتون مفضلة على مثبطات مستقبلات الهيستامين 2 الوريدية أو مثبطات مضخة البروتون نظرًا لفعاليتها المماثلة، وانخفاض تكلفتها، وسهولة إعطائها.

بالنسبة للمرضى الذين لا يستخدمون أنبوبًا أنفيًا معويًا أو يعانون من انسداد معوي كبير، قد يكون من الأفضل استخدام مثبتات مضخة البروتون الوريدية بدلاً من مثبتات مضخة البروتون الوريدية بسبب فعاليتها المثبتة. وعلى الرغم من استخدام مثبتات مضخة البروتون بشكل متزايد، إلا أنه لا توجد تجارب خاضعة للرقابة تثبت فعاليتها أو الجرعة المثلى.

5. ورم غاستريني وحالات فرط الإفراز الأخرى

إن أفضل علاج للمرضى المصابين بأورام غاسترينية معزولة هو الاستئصال الجراحي. وفي المرضى المصابين بأورام غاسترينية منتشرة أو غير قابلة للاستئصال، يؤدي فرط إفراز الحمض الشديد إلى تقرحة هضمية والتهاب مريء تآكلي وسوء امتصاص. ومن خلال مثبتات مضخة البروتون، يمكن تحقيق تثبيط ممتاز للحمض لدى جميع المرضى. ويتم تحديد الجرعة لتقليل إنتاج الحمض الأساسي إلى أقل من 5-10 ميلي مكافئ/ساعة. والجرعات النموذجية من أوميبرازول هي 60-120 مجم/يوم.

د. الآثار السلبية

1. عام

على الرغم من اعتبار مثبتات مضخة البروتون آمنة للغاية، فقد أثرت مؤخرًا عدد من المخاوف المتعلقة بالسلامة. الدراسات التي أثارت المخاوف هي في الغالب ذات تصميم مراقبة رجعي. وبالتالي، من الصعب تحديد ما إذا كانت الارتباطات المتواضعة التي تم تحديدها ترجع إلى علاقة سببية أو متغيرات مربكة وتحيزات. كما هو الحال مع معظم الأدوية، يجب وصف مثبتات مضخة البروتون بأقل جرعة فعالة ووزن المخاطر مقابل الفوائد المترتبة على الاستخدام طويل الأمد بعناية. تم الإبلاغ عن الإسهال والصداع وآلام البطن في 1-5% من المرضى، على الرغم من أن تواتر هذه الأحداث زاد قليلاً فقط مقارنة بالعلاج الوهمي. في دراسات مراقبة كبيرة ارتبطت مثبتات مضخة البروتون بزيادة خطر التهاب الكلى الخلالي الحاد وأمراض الكلى المزمنة مقارنة بغير المستخدمين أو مستخدمي مضادات مستقبلات الهيستامين 2. لم يتم تحديد الآلية التي قد يحدث بها تلف الكلى. على الرغم من أن بعض الدراسات الوبائية كشفت عن زيادة خطر الإصابة بالخرف لدى مستخدمي مثبتات مضخة البروتون على المدى الطويل، إلا أن التحليل التلوي للدراسات المنشورة لم يحدد زيادة في الخطر. مثبتات مضخة البروتون ليست مسببة للتشوهات في النماذج الحيوانية؛ ومع ذلك، لم يتم إثبات سلامة استخدام هذا الدواء أثناء الحمل.

2. تغذية

إن الحمض مهم في إطلاق فيتامين ب12 من الطعام. يحدث انخفاض طفيف في امتصاص السيانونوكوبالامين عن طريق الفم أثناء تثبيط مضخة البروتون، مما قد يؤدي إلى مستويات أقل من الطبيعي من فيتامين ب12 مع العلاج لفترات طويلة. يعزز الحمض أيضًا امتصاص المعادن المرتبطة بالطعام (الحديد غير الهيمي، وأملاح الكالسيوم غير القابلة للذوبان، والمغنيسيوم). كشفت التحليلات التلوية للدراسات السريرية والمقارنة عن زيادة متواضعة في خطر كسر الورك لدى المرضى الذين يتناولون مثبتات مضخة البروتون.

لفترة طويلة. على الرغم من عدم إثبات العلاقة السببية، فإن مثبطات مضخة البروتون قد تقلل من امتصاص الكالسيوم أو تمنع وظيفة الخلايا الناقضة للعظم. تحمل جميع مثبطات مضخة البروتون تحذيرًا من قِبل إدارة الغذاء والدواء بشأن زيادة محتملة في خطر كسور الورك والعمود الفقري والمعصم. يجب مراقبة كثافة العظام للمرضى الذين يحتاجون إلى مثبطات مضخة البروتون لفترة طويلة وخاصة أولئك الذين لديهم عوامل خطر لهشاشة العظام - ويجب تزويدهم بمكملات الكالسيوم. أصدرت إدارة الغذاء والدواء أيضًا - تحذيرًا بشأن خطر نقص المغنيسيوم المهدد للحياة مع نقص الكالسيوم الثانوي، ربما بسبب انخفاض الامتصاص المعوي، والذي يعود إلى طبيعته بعد إيقاف مثبطات مضخة البروتون. ينبغي أن يؤخذ في الاعتبار مراقبة مستوى المغنيسيوم في المصل عند المرضى الذين يتناولون العلاج المدر للبول.

3. العدوى التنفسية والمعوية

يعتبر حمض المعدة حاجزًا مهمًا لاستعمار وإصابة المعدة والأمعاء بالبكتيريا المتناولة. يتم اكتشاف زيادة في تركيزات البكتيريا المعدية لدى المرضى الذين يتناولون مثبطات مضخة البروتون، وهو أمر غير معروف الأهمية السريرية. أفادت بعض الدراسات بزيادة خطر الإصابة بعدوى الجهاز التنفسي المكتسبة من المجتمع والالتهاب الرئوي في المستشفيات بين المرضى الذين يتناولون مثبطات مضخة البروتون.

المكتسبة من المستشفى والمجتمع لدى *Clostridium difficile* هناك زيادة بمقدار مرتين إلى ثلاث مرات في خطر الإصابة بعدوى المرضى الذين يتناولون مثبطات مضخة البروتون. كما توجد زيادة طفيفة في خطر الإصابة بعدوى معوية أخرى (مثل السالمونيلا والشيجيلا، والإشريكية القولونية، والكامبيلوباكتر)، والتي يجب أخذها في الاعتبار بشكل خاص عند السفر إلى البلدان النامية.

4. المشاكل المحتملة بسبب زيادة مستوى الجاسترين في المصل

يتم تنظيم مستويات الجاسترين عن طريق حموضة المعدة. يعمل تثبيط الحمض على تغيير تثبيط التغذية الراجعة الطبيعية بحيث ترتفع مستويات الجاسترين المتوسطة في المصل بمقدار 15 إلى ضعفي المستوى لدى المرضى الذين يتناولون مثبطات مضخة البروتون. وعلى الرغم من أن مستويات الجاسترين تظل ضمن الحدود الطبيعية لدى معظم المرضى، إلا أنها تتجاوز 500 بيكو جرام/مل (طبيعي، >100 بيكو جرام/مل) في المرضى الذين يتناولون مثبطات مضخة البروتون.

عند إيقاف الدواء، تعود المستويات إلى طبيعتها في غضون 4 أسابيع. قد يؤدي ارتفاع مستويات الجاسترين في المصل إلى تحفيز 3% تضخم الخلايا الجدارية والخلايا الظهارية، مما قد يسبب فرط إفراز حمضي ارتدادي مؤقت مع زيادة عسر الهضم أو حرقة المعدة بعد إيقاف الدواء، والذي يهدأ في غضون 2-4 أسابيع بعد عودة الجاسترين وإفراز الحمض إلى طبيعته. في الفئران الإناث التي أعطيت مثبطات مضخة البروتون لفترات طويلة، تسبب فرط الجاسترين في ظهور أورام كارسينويدية في المعدة تطورت في مناطق تضخم الخلايا الجدارية. على الرغم من أن البشر الذين يتناولون مثبطات مضخة البروتون لفترة طويلة قد يظهرون أيضًا تضخم الخلايا الجدارية، إلا أنه لم يتم توثيق تكوين أورام كارسينويدية. في الوقت الحاضر، لا يُنصح بالمراقبة الروتينية لمستويات الجاسترين في المصل لدى المرضى الذين يتلقون علاجًا مطولًا بمثبطات مضخة البروتون.

5. مشاكل محتملة أخرى بسبب انخفاض حموضة المعدة

بين المرضى المصابين بجرثومة الملوية البوابية، يؤدي تثبيط الحمض لفترة طويلة إلى زيادة الالتهاب المزمن في جسم المعدة وتقليل الالتهاب في تجويف المعدة. وقد أثيرت مخاوف من أن زيادة الالتهاب في المعدة قد تؤدي إلى تسريع ضمور الغدة المعدية (التهاب المعدة الضموري) والتنسج المعوي - عوامل الخطر المعروفة لسرطان الغدة المعدية. وخلصت لجنة استشارية خاصة للجهاز الهضمي تابعة لإدارة الغذاء والدواء إلى أنه لا يوجد دليل على أن العلاج المطول بمثبطات مضخة البروتون ينتج نوعًا من التهاب المعدة الضموري (التهاب المعدة الضموري متعدد البؤر) أو التنسج المعوي المرتبط بزيادة خطر الإصابة بسرطان الغدة. لا ينصح بإجراء اختبار روتيني لجرثومة الملوية البوابية في المرضى الذين يحتاجون إلى علاج طويل الأمد بمثبطات مضخة البروتون. يرتبط العلاج طويل الأمد بمثبطات مضخة البروتون بتطور أورام حميدة صغيرة في قاع المعدة لدى عدد قليل من المرضى، والتي قد تختفي بعد إيقاف الدواء ولها أهمية سريرية غير مؤكدة.

ه. التفاعلات الدوائية

قد يؤدي انخفاض حموضة المعدة إلى تغيير امتصاص الأدوية التي تؤثر حموضة المعدة على التوافر البيولوجي للدواء، على سبيل المثال، كيتوكونازول، إيتراكونازول، ديجوكسين، وأتازانافير. يتم استقلاب جميع مثبطات مضخة البروتون بواسطة السيتوكرومات نظرًا لنصف العمر القصير لمثبطات مضخة البروتون، فإن التفاعلات الدوائية. CYP3A4 و CYP2C19 بما في ذلك، P450 الكبدية المهمة سريريًا نادرة. قد يثبط أوميبرازول استقلاب كلوبيدوجريل، الوارفارين، الديازيبام، والفينيتوين. قد يؤدي الإيزوميبرازول أيضًا إلى تقليل استقلاب الديازيبام. قد يعزز لانسوبرازول تصفية الثيوفيلين. لا توجد تفاعلات دوائية كبيرة بين الرابيرازول والبانتيبرازول.

أصدرت إدارة الغذاء والدواء تحذيرًا بشأن تفاعل ضار محتمل مهم بين كلوبيدوجريل ومثبطات مضخة البروتون. كلوبيدوجريل هو دواء والذي يشارك أيضًا بدرجات متفاوتة في استقلاب مثبطات مضخة، P450 CYP2C19 أولي يتطلب تنشيطه بواسطة إنزيم الكبد البروتون (وخاصة أوميبرازول، وإيزوميبرازول، ولانسوبرازول، وديكسلانسوبرازول). وبالتالي، يمكن لمثبطات مضخة البروتون أن تقلل من تنشيط كلوبيدوجريل (وتأثيره المضاد للصفائح) في بعض المرضى. أفادت العديد من الدراسات الاستيعابية الكبيرة بزيادة حدوث

الأحداث القلبية الوعائية الخطيرة لدى المرضى الذين يتناولون كلوبيدوجريل ومثبطات مضخة البروتون. وعلى النقيض من ذلك، لم تكشف ثلاث تجارب عشوائية مستقبلية أصغر حجماً عن زيادة في المخاطر. عند وصف مثبطات مضخة البروتون للمرضى الذين الأذن (بانيتوبرازول أو رابيبرازول) CYP2C19 يتناولون كلوبيدوجريل، قد يفضل استخدام العوامل ذات تثبيط

MUCOSAL PROTECTIVE AGENTS

لقد طور الغشاء المخاطي للمعدة والاثني عشر عدداً من آليات الدفاع لحماية نفسه من التأثيرات الضارة للحمض والبيبسين. وتعمل الوصلات الضيقة بين المخاط والخلايا الظهارية على تقييد الانتشار الخلوي للحمض والبيبسين. ويؤدي إفراز البيكربونات الظهارية إلى إنشاء تدرج في درجة الحموضة داخل الطبقة المخاطية حيث يتراوح الرقم الهيدروجيني من 7 على سطح الغشاء المخاطي إلى 1-2 في تجويف المعدة. ويحمل تدفق الدم البيكربونات والمغذيات الحيوية إلى الخلايا السطحية. ويتم إصلاح مناطق الظهارة المصابة بسرعة عن طريق إعادة البناء، وهي العملية التي تعمل فيها هجرة الخلايا من خلايا عنق الغدة على سد التآكلات الصغيرة لإعادة تأسيس الظهارة السليمة. ويبدو أن البروستاجلاندين المخاطي مهم في تحفيز إفراز المخاط والبيكربونات وتدفق الدم المخاطي. وهناك عدد من العوامل التي تعمل على تعزيز آليات الدفاع المخاطية هذه للوقاية من اضطرابات الحموضة المعوية وعلاجها

سكرالفات

A. الكيمياء والحركية الدوائية

السكرالفات هو ملح السكروز المختلط بهيدروكسيد الألومنيوم المكبريت. في الماء أو المحاليل الحمضية، يشكل عجينة لزجة صلبة تلتصق بشكل انتقائي بالقرحات أو التآكلات لمدة تصل إلى 6 ساعات. السكرالفات له قابلية ذوبان محدودة، حيث يتحلل إلى كبريتات السكروز (مشحونة سلباً بقوة) وملح الألومنيوم. يتم امتصاص أقل من 3% من الدواء السليم والألومنيوم من القناة المعوية؛ ويتم إفراز الباقي في البراز

B. الديناميكية الدوائية

وقد نُسبت مجموعة متنوعة من التأثيرات المفيدة إلى السكرالفات، ولكن الآلية الدقيقة للعمل غير واضحة. ويُعتقد أن كبريتات السكروز المشحونة سلباً ترتبط بالبروتينات المشحونة إيجابياً في قاعدة القرحة أو التآكل، وتشكل حاجزاً مادياً يحد من المزيد من الضرر الكاوي ويحفز إفراز البروستاجلاندين والبيكربونات في الغشاء المخاطي

C. الاستخدامات السريرية

يتم تناول السكرالفات بجرعة 1 جرام أربع مرات يومياً على معدة فارغة (قبل الوجبات بساعة على الأقل). وفي الوقت الحالي، فإن استخداماته السريرية محدودة. يقلل السكرالفات (الذي يتم تناوله على شكل محلول عبر أنبوب أنفي معدي) من حدوث نزيف الجهاز الهضمي العلوي ذي الأهمية السريرية لدى المرضى المصابين بأمراض خطيرة والذين يتم إدخالهم إلى وحدة العناية المركزة في

المستشفى، على الرغم من أنه أقل فعالية قليلاً من مضادات الهيستامين 2 الوريدية. لا يزال العديد من الأطباء السريريين يستخدمون السكرالغات للوقاية من النزيف المرتبط بالإجهاد بسبب المخاوف من أن العلاجات المثبطة للأحماض (مضادات الحموضة ومضادات الهيستامين 2 ومثبطات مضخة البروتون) قد تزيد من خطر الإصابة بالالتهاب الرئوي في المستشفيات.

D. الآثار السلبية

نظرًا لعدم امتصاصه، فإن السكرالغات خالٍ تقريبًا من الآثار الجانبية الجهازية. يحدث الإمساك في 2% من المرضى بسبب ملح الألومنيوم. نظرًا لامتصاص كمية صغيرة من الألومنيوم، فلا ينبغي استخدامه لفترات طويلة في المرضى الذين يعانون من قصور في وظائف الكلى.

E. تفاعلات الأدوية

قد يرتبط السكرالغات بأدوية أخرى، مما يضعف امتصاصها.

نظائر البروستاجلاندين

A. الكيمياء، والحركية الدوائية، والاستخدامات السريرية، والآثار الجانبية

وقد F و E يقوم الغشاء المخاطي المعوي البشري بتخليق عدد من البروستاجلاندينات (انظر الفصل 18)، وخاصة البروستاجلاندين لعلاج الحالات المعوية. بعد تناوله عن طريق الفم، يتم امتصاصه، PGE1 تمت الموافقة على عقار ميزوبروستول، وهو نظير ميثيل ل. بسرعة واستقلابه إلى حمض حر نشط أيضًا. يبلغ عمر النصف في المصل أقل من 30 دقيقة؛ وبالتالي، يجب تناوله 3-4 مرات يوميًا. يتم إفرازه في البول؛ ومع ذلك، لا يلزم تقليل الجرعة لدى المرضى الذين يعانون من قصور كلوي.

يتمتع الميزوبروستول بخواص مثبطة للأحماض وواقية للأغشية المخاطية. ويُعتقد أنه يحفز إفراز المخاط والبيكربونات ويعزز تدفق الدم المخاطي. ويمكن أن يقلل الميزوبروستول من حدوث القرحة الناجمة عن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية إلى أقل من 3% كما يقلل من حدوث مضاعفات القرحة بنسبة 50%. وقد تمت الموافقة عليه للوقاية من القرحة الناجمة عن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لدى المرضى المعرضين لمخاطر عالية؛ ومع ذلك، لم يتم استخدام الميزوبروستول على نطاق واسع بسبب ملف الآثار الجانبية المرتفع (ألم البطن والإسهال المرتبط بالجرعة) والحاجة إلى جرعات يومية متعددة.

مركبات البزموت

A. الكيمياء والحركية الدوائية

يتوفر مركبان من الـزموت: مركب الـزموت سبساليسيلات، وهو عبارة عن تركيبة غير موصوفة طبيًا تحتوي على الـزموت والساليسيلات، ومركب الـزموت سبسيترات البوتاسيوم. وفي الولايات المتحدة الأمريكية، يتوفر مركب الـزموت سبساليسيلات فقط كمنتج مركب بوصفة طبية يحتوي أيضًا على ميترونيدازول وتتراسيكلين لعلاج بكتيريا هيليكوباكتر بيلوري. ويخضع مركب الـزموت سبساليسيلات للتفكك السريع داخل المعدة، مما يسمح بامتصاص الساليسيلات. ويظهر أكثر من 99% من الـزموت في البراز. ورغم أن كمية الـزموت ضئيلة (>1%)، فإنه يتم امتصاصه؛ حيث يتم تخزينه في العديد من الأنسجة ويتم إفرازه عن طريق الكلى ببطء. ويتم امتصاص الساليسيلات (مثل الأسبرين) بسهولة وإخراجه في البول.

B. الديناميكية الدوائية

إن الآليات الدقيقة لعمل الـزموت غير معروفة. يغطي الـزموت القرح والتآكلات، مما يخلق طبقة واقية ضد الحمض والبيبسين. وقد يحفز أيضًا إفراز البروستاجلاندين والمخاط والبيكربونات. يقلل الـزموت الفرعي من تواتر البراز وسيولته في حالات الإسهال المعدي الحاد، بسبب تثبيط الساليسيلات لإفراز البروستاجلاندين والكلوريد المعوي. يتمتع الـزموت بتأثيرات مضادة للميكروبات مباشرة ويرتبط بالسموم المعوية، مما يفسر فائدته في منع وعلاج إسهال المسافرين. تتمتع مركبات الـزموت بنشاط مضاد للميكروبات مباشرة ضد بكتيريا الملوية البوابية.

C. الاستخدامات السريرية

على الرغم من عدم وجود تجارب مقارنة، فإن مركبات الـزموت التي لا تحتاج إلى وصفة طبية (مثل ببتوبيسمول، وكاوبيكتات) تستخدم على نطاق واسع من قبل المرضى لعلاج عسر الهضم والإسهال الحاد. كما يستخدم بزموت سبساليسيلات للوقاية من إسهال المسافرين (30 مل أو قرصين أربع مرات يوميًا).

تُستخدم مركبات الـزموت في أربعة أنظمة علاجية للقضاء على عدوى الملوية البوابية (انظر المناقشة السابقة للقرحة المرتبطة بالملوية البوابية). يتكون أحد الأنظمة العلاجية من مثبطات مضخة البروتون مرتين يوميًا مع سبساليسيلات الـزموت (قرصان؛ 262 مجم لكل منهما)، وتتراسيكلين (250-500 مجم)، وميترونيدازول (500 مجم) أربع مرات يوميًا لمدة 10-14 يومًا. يتكون نظام علاجي آخر من مثبطات مضخة البروتون مرتين يوميًا مع ثلاث كبسولات من تركيبة وصفة طبية مركبة (تحتوي كل كبسولة على سبساليسيلات الـزموت 140 مجم، وميترونيدازول 125 مجم، وتتراسيكلين 125 مجم) تؤخذ أربع مرات يوميًا لمدة 10-14 يومًا.

D. الآثار السلبية

تتمتع جميع تركيبات الـزموت بملفات أمان ممتازة. يتسبب الـزموت في اسوداد البراز بشكل غير ضار، والذي قد يتم الخلط بينه وبين النزيف المعوي. قد تسبب التركيبات السائلة اسوداد اللسان بشكل غير ضار. يجب استخدام عوامل الـزموت لفترات قصيرة فقط، ويجب تجنبها في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي. نادرًا ما يؤدي الاستخدام المطول لبعض مركبات الـزموت إلى سمية الـزموت مما يؤدي إلى اعتلال الدماغ (الرنج، والصداع، والارتباك، والنوبات). ومع ذلك، لم يتم الإبلاغ عن مثل هذه السمية مع سبساليسيلات الـزموت أو سترات الـزموت. قد تؤدي الجرعات العالية من سبساليسيلات الـزموت إلى سمية الساليسيلات.

DRUGS STIMULATING GASTROINTESTINAL MOTILITY

إن الأدوية التي يمكنها تحفيز وظيفة الحركة المعوية بشكل انتقائي (العوامل الحركية) لها فائدة سريرية محتملة كبيرة. قد تكون العوامل التي تزيد من ضغوط العضلة العاصرة المريئية السفلية مفيدة في علاج مرض الارتجاع المعدي المريئي. قد تكون الأدوية التي تعمل على تحسين إفراغ المعدة مفيدة في علاج شلل المعدة وتأخير إفراغ المعدة بعد الجراحة. قد تكون العوامل التي تحفز الأمعاء الدقيقة مفيدة في علاج الانسداد المعوي بعد الجراحة أو الانسداد المعوي الكاذب المزمن. أخيرًا، قد تكون العوامل التي تعزز المرور القولوني مفيدة في علاج الإمساك. لسوء الحظ، لا يتوفر سوى عدد محدود من العوامل في هذه المجموعة للاستخدام السريري في هذا الوقت.

فسيولوجيا الجهاز العصبي المعوي

يتكون الجهاز العصبي المعوي (انظر أيضًا الفصل 6) من شبكات مترابطة من الخلايا العقدية والألياف العصبية الموجودة بشكل أساسي في الغشاء المخاطي (الضفيرة تحت المخاطية) وبين الطبقات العضلية الدائرية والطولية (الضفيرة المعوية). تؤدي هذه الشبكات إلى ظهور ألياف عصبية تتصل بالغشاء المخاطي والعضلة. وعلى الرغم من أن الأعصاب الودية واللاودية الخارجية تسقط على الضفائر تحت المخاطية والضفيرة المعوية، إلا أن الجهاز العصبي المعوي يمكنه تنظيم حركة الجهاز الهضمي وإفرازه بشكل مستقل. تسقط الخلايا العصبية الواردة الأولية الخارجية عبر العقد الجذرية الظهرية أو العصب المبهم إلى الجهاز العصبي المركزي على الأعصاب الواردة HT3 مستقبلات 5 (EC) من خلايا الكروموفين المعوية (5HT) (الشكل 62-4). يحفز إطلاق السيروتونين تحت المخاطية للأعصاب الحسية HT1P الخارجية، مما يحفز الغثيان أو القيء أو آلام البطن. كما يحفز السيروتونين مستقبلات 5 وأستيل كولين وتنتقل إلى الخلايا العصبية (CGRP) والتي تحتوي على ببتيد مرتبط بجين الكالسيبتونين، (IPANs) الأولية الجوهرية الموجودة على النهايات قبل المشبكية للأعصاب الحسية الأولية الجوهرية HT4 الداخلية للضفيرة المعوية. ويبدو أن مستقبلات 5 تعمل على تعزيز إطلاق

أو الأستيل كولين. تلعب الخلايا العصبية الداخلية المعوية دورًا مهمًا في التحكم في المنعكس التمعجي، وتعزيز إطلاق الوسائط CGRP المثيرة في المنطقة القريبة والوسائط المثبطة في المنطقة البعيدة. قد يحفز الموتيلين الخلايا العصبية المثيرة أو الخلايا العضلية بشكل مباشر. يعمل الدوبامين كناقل عصبي مثبط في الجهاز الهضمي، مما يقلل من شدة تقلصات المريء والمعدة

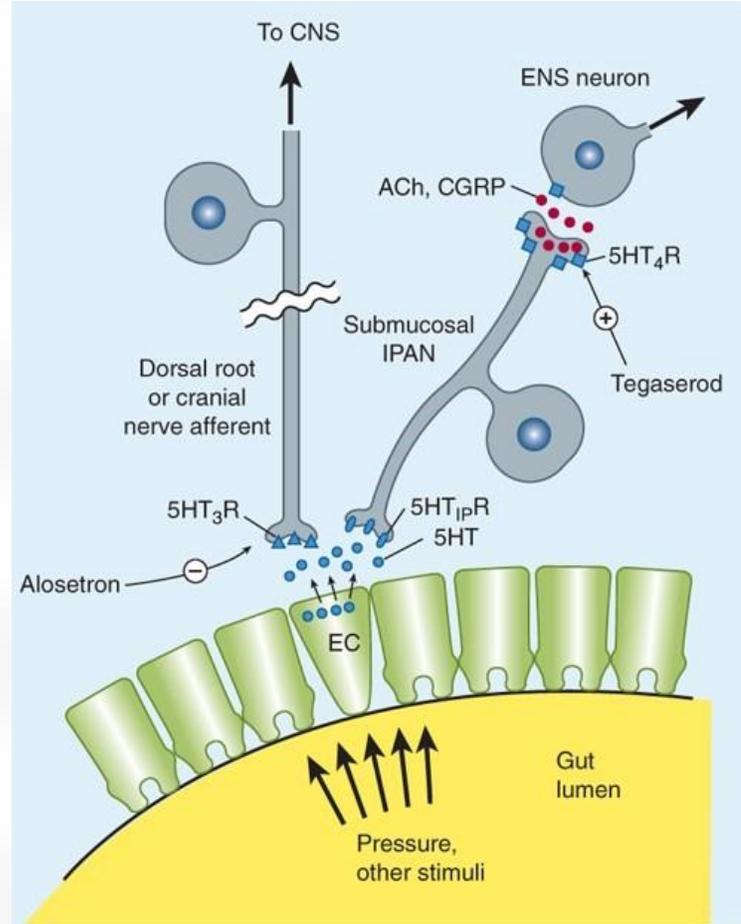
من تمدد الأمعاء إلى تحفيز الخلايا العصبية (EC) بواسطة خلايا الكروموفين المعوية (5HT) (الشكل 62-4 يؤدي إطلاق السيروتونين HT3 والخلايا العصبية الحسية الأولية الخارجية عبر مستقبلات 5 HT1P عبر مستقبلات 5 (IPANs) الحسية الأولية تحت المخاطية تعمل الخلايا العصبية الحسية الأولية تحت المخاطية على تنشيط الخلايا العصبية المعوية المسؤولة عن (5HT1PR، 5HT3R). على المحطات الطرفية قبل المشبكية للخلايا العصبية (5HT4R) (5HT4) النشاط المنعكس التمعجي والإفرازي. يعمل تحفيز مستقبلات 5

مما يعزز النشاط المنعكس، (CGRP) وبيبتيد الكالسيونين المرتبط بالجين (ACh) الحسية الأولية على تعزيز إطلاق الأستيل كولين

الجهاز العصبي المركزي؛ الجهاز العصبي المعوي

(من Gershon MD. Rev Gastroenterol Disord. 20033؛ Suppl 2:S25S34.

بإذن من الدكتور مايكل د. جيرشون



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

للتطبيقات المعوية حتى الآن HT على الرغم من وجود ما لا يقل عن 14 نوعًا فرعيًا من مستقبلات السيروتونين، إلا أن تطوير عقاقير 5 هذه العوامل - التي لها تأثيرات على الحركة المعوية والإحساس HT4. ومضادات مستقبلات HT3 5 ركز على مضادات مستقبلات 5 الوارد الحشوي

يتم مناقشتها تحت عنوان الأدوية المستخدمة في علاج متلازمة القولون العصبي والعوامل المضادة للقيء. تتم مناقشة الأدوية — في الفصول 16 و 29 و 30 HT الأخرى التي تعمل على مستقبلات 5

CHOLINOMIMETIC AGENTS

الموجودة على خلايا العضلات وفي مشابه M3 تعمل ناهضات الكولينومييميك مثل بيتانينيكول على تحفيز مستقبلات المسكارين الضفيرة المعوية (انظر الفصل 7)

كان يستخدم بيتانينيكول في الماضي لعلاج مرض الارتجاع المعدي المريئي وشلل المعدة. وبسبب التأثيرات الكولينية المتعددة وظهور عوامل أقل سمية، أصبح استخدامه نادرًا الآن. يمكن لمثبط الأسيتيل كولينستريز النيوستجمين أن يعزز إفراغ المعدة والأمعاء الدقيقة والقولون. يستخدم النيوستجمين الوريدي لعلاج المرضى المقيمين في المستشفى الذين يعانون من تمدد الأمعاء الغليظة الحاد (المعروف باسم الانسداد القولوني الكاذب الحاد أو متلازمة أوجيلفي). يؤدي إعطاء 2 مجم إلى إفراغ القولون بسرعة من الغازات والبراز في غالبية المرضى. تشمل التأثيرات الكولينية إفراز اللعاب المفرط والغثيان والقيء والإسهال وبطء القلب

ميتوكلوبراميد و دومبيريدون

داخل الجهاز الهضمي، يعمل تنشيط مستقبلات الدوبامين على D2 الميتوكلوبراميد والدومبيريدون من مضادات مستقبلات الدوبامين تثبيط تحفيز العضلات الملساء الكولينية؛ ويُعتقد أن حجب هذا التأثير هو الآلية الحركية الأساسية لعمل هذه العوامل. تعمل هذه العوامل على زيادة سعة التمتع المريئي، وزيادة ضغط العضلة العاصرة المريئية السفلية، وتعزيز إفراغ المعدة ولكن ليس لها تأثير على في منطقة تحفيز D2 حركة الأمعاء الدقيقة أو القولون. كما يعمل الميتوكلوبراميد والدومبيريدون على حجب مستقبلات الدوبامين. المستقبلات الكيميائية في النخاع (منطقة ما بعد الغثيان)، مما يؤدي إلى تأثير قوي مضاد للغثيان ومضاد للقيء

الاستخدامات السريرية

1. ارتجاع معدي مريئي

يتوفر الميتوكلوبراميد للاستخدام السريري في الولايات المتحدة الأمريكية؛ ويتوفر الدومبيريدون في العديد من البلدان الأخرى. ونادرًا ما تُستخدم هذه العوامل في علاج مرض الارتجاع المعدي المريئي المصحوب بأعراض، كما أنها غير فعالة في علاج المرضى المصابين بالتهاب المريء التآكلي. ونظرًا للفعالية العالية والأمان الذي تتمتع به العوامل المضادة للإفراز في علاج حرقة المعدة، تُستخدم

العوامل الحركية بشكل أساسي بالاشتراك مع العوامل المضادة للإفراز في المرضى الذين يعانون من ارتجاع مستمر أو حرقة معدة مقاومة مع وجود دليل على تأخر إفراغ المعدة

2. ضعف إفراغ المعدة

تُستخدم هذه العوامل على نطاق واسع كعلاج أولي في علاج المرضى الذين يعانون من تأخر إفراغ المعدة بسبب اضطرابات ما بعد الجراحة (استئصال العصب المبهم، استئصال الجزء الداخلي من المعدة) وشلل المعدة السكري. يُعطى الميتوكلوبراميد أحياناً للمرضى المقيمين في المستشفى لتعزيز تقدم أنابيب التغذية الأنفية المعوية من المعدة إلى الاثني عشر

3. عسر الهضم غير القرصي

تؤدي هذه العوامل إلى تحسن الأعراض لدى عدد قليل من المرضى الذين يعانون من عسر الهضم المزمن. ويقتصر استخدامها على المرضى الذين يعانون من عسر الهضم غير القرصي والذين فشلت علاجاتهم الأخرى

4. الوقاية من القيء

بسبب تأثيرها القوي المضاد للقيء، يتم استخدام ميتوكلوبراميد و دومبيريدون للوقاية من القيء وعلاجه

5. تحفيز الرضاعة بعد الولادة

يوصى أحياناً باستخدام دومبيريدون لتعزيز الرضاعة بعد الولادة (انظر أيضاً الآثار الجانبية)

الآثار السلبية

تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لميتوكلوبراميد الجهاز العصبي المركزي. يحدث التملل والنعاس والأرق والقلق والانفعال في 10- من المرضى، وخاصة كبار السن. تحدث التأثيرات خارج الهرمية (خلل التوتر العضلي، والحركة الحركية، والخصائص 20% الباركنسونية) بسبب حصار مستقبلات الدوبامين المركزية بشكل حاد في 25% من المرضى الذين يتلقون جرعات عالية وفي 5% من المرضى الذين يتلقون علاجاً طويل الأمد. تطور خلل الحركة المتأخر، والذي لا رجعة فيه أحياناً، لدى المرضى الذين عولجوا لفترة طويلة بميتوكلوبراميد. لهذا السبب، يجب تجنب الاستخدام طويل الأمد ما لم يكن ضرورياً للغاية، وخاصة لدى كبار السن. يمكن أن تسبب مستويات البرولاكتين المرتفعة (التي يسببها كل من ميتوكلوبراميد ودومبيريدون) إفراز اللبن، وتضخم الثدي، والعجز الجنسي واضطرابات الدورة الشهرية

يعتبر الدومبيريدون جيد التحمل للغاية. ولأنه لا يخترق حاجز الدم في الدماغ بدرجة كبيرة، فإن التأثيرات العصبية والنفسية وخارج الهرمية نادرة.

MACROLIDES

تعمل المضادات الحيوية من مجموعة الماكروليد مثل الإريثروميسين على تحفيز مستقبلات الموتيلين بشكل مباشر على العضلات الملساء في الجهاز الهضمي وتعزز ظهور مركب حركي مهاجر. يمكن علاج المرضى الذين يعانون من شلل المعدة والذين يفشلون في الاستجابة للميتوكلوبراميد والدومبيريدون بمحاولة استخدام الإريثروميسين عن طريق الفم. ومع ذلك، يتطور التسامح بسرعة، مما يحد من فوائد الإعطاء المزمّن. يكون الإريثروميسين الوريدي (3 مجم / كجم) مفيدًا لبعض المرضى الذين يعانون من تفاقم حاد في شلل المعدة. يمكن استخدامه في المرضى الذين يعانون من نزيف حاد في الجهاز الهضمي العلوي لتعزيز إفراغ المعدة من الدم قبل التنظير الداخلي.

LAXATIVES

لا يحتاج أغلب الناس إلى المليينات؛ ومع ذلك يصفها لهم جزء كبير من الناس. وبالنسبة لمعظم الناس، فإن أفضل وسيلة للوقاية من الإمساك المتقطع هي اتباع نظام غذائي غني بالألياف، وتناول كميات كافية من السوائل، وممارسة التمارين الرياضية بانتظام والاستجابة لنداء الطبيعة. وينبغي للمرضى الذين لا يستجيبون للتغيرات الغذائية أو مكملات الألياف الخضوع لتقييم طبي قبل البدء في العلاج بالمليينات على المدى الطويل. ويمكن تصنيف المليينات حسب آلية عملها الرئيسية، ولكن العديد منها يعمل من خلال أكثر من آلية.

BULK-FORMING LAXATIVES

المليينات التي تزيد من حجم الأمعاء هي عبارة عن مواد غروانية غير قابلة للهضم، تمتص الماء، وتشكل جلاً مرطبًا ضخماً يوسع القولون ويعزز التمعج. تشمل المستحضرات الشائعة المنتجات النباتية الطبيعية (سيليوم، ميثيل سيليلوز) والألياف الاصطناعية (بولي كاربوفيل). قد يؤدي الهضم البكتيري للألياف النباتية داخل القولون إلى زيادة الانتفاخ والغازات.

STOOL SURFACTANT AGENTS (SOFTENERS)

تعمل هذه العوامل على تليين مادة البراز، مما يسمح للماء والدهون بالتغلغل. ويمكن إعطاؤها عن طريق الفم أو المستقيم. وتشمل العوامل الشائعة دواء دوكوسات (عن طريق الفم أو الحقنة الشرجية) وتحاميل الجلوسرين. وفي المرضى المقيمين في المستشفى يوصف دواء دوكوسات عادة لمنع الإمساك وتقليل الإجهاد. والزيوت المعدنية هو زيت شفاف ولزج يعمل على تزييت مادة البراز، مما يؤخر امتصاص الماء من البراز. ويستخدم لمنع وعلاج انسداد البراز عند الأطفال الصغار والبالغين الضعفاء. وهو غير مستساغ ولكن

يمكن خلطه بالعصائر. وقد يؤدي الاستنشاق إلى التهاب رئوي دهني حاد. وقد يؤدي الاستخدام طويل الأمد إلى إضعاف امتصاص الفيتامينات التي تذوب في الدهون (أ، د، هـ، ك).

OSMOTIC LAXATIVES

لا يستطيع القولون تركيز أو تخفيف السائل البرازي: الماء البرازي متساوي التوتر في جميع أنحاء القولون. المليينات التناضحية هي مركبات قابلة للدوبان ولكنها غير قابلة للامتصاص مما يؤدي إلى زيادة سيولة البراز بسبب الزيادة الإلزامية في السائل البرازي

السكريات أو الأملاح غير القابلة للامتصاص

يمكن استخدام هذه العوامل لعلاج الإمساك الحاد أو الوقاية من الإمساك المزمن. هيدروكسيد المغنيسيوم (حليب المغنيسيا) هو ملين تناضحي شائع الاستخدام. لا ينبغي استخدامه لفترات طويلة في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي بسبب خطر فرط مغنيسيوم الدم. السوربيتول واللاكتولوز عبارة عن سكريات غير قابلة للامتصاص ويمكن استخدامها للوقاية من الإمساك المزمن أو علاجه. يتم استقلاب هذه السكريات بواسطة البكتيريا القولونية، مما يؤدي إلى انتفاخ البطن وتقلصات البطن

تنتج جرعات عالية من العوامل النشطة تناضحيًا إفراغًا سريعًا للأمعاء (التطهير) في غضون 1-3 ساعات. تؤدي الحركة السريعة للمياه إلى الأمعاء الدقيقة والقولون البعيدة إلى حجم كبير من البراز السائل يتبعه إفراغ الأمعاء. تتوفر العديد من المليينات، والتي يمكن استخدامها لعلاج الإمساك الحاد أو لتطهير الأمعاء قبل الإجراءات الطبية (على سبيل المثال، تنظير القولون). وتشمل هذه سترات المغنيسيوم ومحلول الكبريتات وتركيبية خاصة من أكسيد المغنيسيوم وبيكوكبريتات الصوديوم والسترات (بريبوبيك). عند تناول هذه المليينات، من المهم جدًا أن يحافظ المرضى على ترطيب كافٍ من خلال تناول المزيد من السوائل عن طريق الفم للتعويض عن فقدان السوائل البرازية. يتوفر فوسفات الصوديوم أيضًا - بوصفة طبية - في تركيبة أقراص ولكنه نادر الاستخدام بسبب خطر فرط فوسفات الدم ونقص كالسيوم الدم وفرط صوديوم الدم ونقص بوتاسيوم الدم. على الرغم من أن هذه الاضطرابات في الإلكتروليتات غير ذات أهمية سريرية لدى معظم المرضى، إلا أنها قد تؤدي إلى عدم انتظام ضربات القلب أو الفشل الكلوي الحاد بسبب ترسب فوسفات الكالسيوم في الأنابيب (التكلس الكلوي). لا ينبغي استخدام مستحضرات فوسفات الصوديوم لدى المرضى الضعفاء أو كبار السن، أو المصابين بقصور كلوي، أو يعانون من أمراض قلبية خطيرة، أو غير قادرين على الحفاظ على الترطيب الكافي أثناء تحضير الأمعاء

بولي إيثيلين جلايكول متوازن

بشكل شائع لتنظيف القولون بالكامل قبل الإجراءات التنظيرية (PEG) تُستخدم محاليل الغسيل المحتوية على البولي إيثيلين جلايكول مع كبريتات (PEG) المعوية. تحتوي هذه المحاليل المتوازنة والمتساوية التوتر على سكر نشط تناضحيًا غير قابل للامتصاص الصوديوم وكلوريد الصوديوم وبيكربونات الصوديوم وكلوريد البوتاسيوم. تم تصميم المحلول بحيث لا يحدث تحولات كبيرة في السوائل أو الإلكتروليت داخل الأوعية الدموية. لذلك، فهي آمنة لجميع المرضى. لتنظيف الأمعاء بشكل مثالي، يجب تناول 1-2 لتر من المحلول بسرعة (أكثر من 1-2 ساعة) في المساء قبل الإجراء ومرة أخرى قبل 4-6 ساعات من الإجراء. لعلاج الإمساك المزمن أو

الوقاية منه، يمكن خلط جرعات أصغر من مسحوق البولي إيثيلين جليكول بالماء أو العصائر (17 جم / 8 أونصات) وتناولها يوميًا على النقيض من السوربيتول أو اللاكتولوز، لا يسبب البولي إيثيلين جليكول تقلصات أو غازات كبيرة.

STIMULANT LAXATIVES

تعمل المليينات المنشطة (المليينات) على تحفيز حركة الأمعاء من خلال عدد من الآليات التي لا تزال غير مفهومة. وتشمل هذه الآليات التحفيز المباشر للجهاز العصبي المعوي وإفراز السوائل والكهارل في القولون. وقد أثبتت مخاوف من أن الاستخدام الطويل الأمد للمليينات قد يؤدي إلى الاعتماد عليها وتدمير الضفيرة المعوية، مما يؤدي إلى ارتخاء القولون وتوسعه. وتشير الأبحاث الحديثة إلى أن الاستخدام الطويل الأمد لهذه العوامل ربما يكون آمنًا لمعظم المرضى. وقد تكون المليينات مطلوبة على المدى الطويل، وخاصة في المرضى الذين يعانون من إعاقات عصبية والمرضى الذين يلازمون الفراش في مرافق الرعاية طويلة الأمد.

مشتقات الأنتراكينون

توجد الصبار والسنا والقشرة بشكل طبيعي في النباتات. يتم امتصاص هذه المليينات بشكل سيئ، وبعد التحلل المائي في القولون، تنتج حركة الأمعاء في غضون 6-12 ساعة عند تناولها عن طريق الفم وفي غضون ساعتين عند تناولها عن طريق الشرج. يؤدي الاستخدام المزمّن إلى تصبغ بني مميز للقولون يُعرف باسم "الميلانوز القولوني". كان هناك بعض القلق من أن هذه العوامل قد تكون مسببة للسرطان، لكن الدراسات الوبائية لا تشير إلى علاقة بسرطان القولون والمستقيم.

مشتقات ثنائي فينيل الميثان

يتوفر بيساكوديل في شكل أقراص وتحاميل لعلاج الإمساك الحاد والمزمّن. كما يستخدم مع محاليل بولي إيثيلين جلايكول لتطهير القولون قبل تنظير القولون. ويحفز حركة الأمعاء خلال 6-10 ساعات عند تناوله عن طريق الفم و30-60 دقيقة عند تناوله عن طريق الشرج. ويتميز بامتصاصه الجهازي البسيط ويبدو أنه آمن للاستخدام الحاد والطويل الأمد.

CHLORIDE SECRETION ACTIVATORS

مع (IBS) لوبيبيروستون هو مشتق من حمض البروستانويك مخصص للاستخدام في الإمساك المزمّن ومتلازمة القولون العصبي في الأمعاء الدقيقة. هذا يزيد من إفراز سائل الكلوريد في (CIC2) الإمساك السائد. يعمل عن طريق تحفيز قناة الكلوريد من النوع 2 الأمعاء، مما يحفز الحركة المعوية ويقصر وقت العبور المعوي. أكثر من 50٪ من المرضى يعانون من حركة الأمعاء في غضون 24 ساعة من تناول جرعة واحدة. جرعة 24 ميكروجرام عن طريق الفم مرتين يوميًا هي الجرعة الموصى بها لعلاج الإمساك المزمّن. يبدو أنه لا يوجد فقدان للفعالية مع العلاج طويل الأمد. بعد إيقاف الدواء، قد يعود الإمساك إلى شدته قبل العلاج. لوبيبيروستون لديه للحمل بسبب زيادة فقدان الجنين في خنازير غينيا. قد يسبب لوبيبيروستون الغثيان C امتصاص جهازي ضئيل ولكنه مصنف في الفئة في ما يصل إلى 30٪ من المرضى بسبب تأخر إفراغ المعدة.

إن ليناكلوتيد وبلبيكاناتيد عبارة عن ببتيدات قصيرة من الأحماض الأمينية يتم امتصاصها بشكل ضئيل، وهي تحفز إفراز الكلوريد المعوي من خلال آلية مختلفة عن طريق الارتباط بإنزيم غوانيلات سيكلاز سي على سطح التجويف وتنشيطه. ويؤدي هذا إلى زيادة يليه إفراز غني، (CFTR) أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي داخل الخلايا وخارجها مع تنشيط منظم توصيل غشاء التليف الكيسي بالكلوريد وتسريع العبور المعوي. وقد تمت الموافقة على كلا العقارين لعلاج الإمساك المزمن (ليناكلوتيد 145 ميكروجرام عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا؛ وبلبيكاناتيد 3 مجم عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا)؛ كما تمت الموافقة على ليناكلوتيد لعلاج متلازمة القولون العصبي مع الإمساك (290 ميكروجرام عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا). تؤدي هذه العقاقير إلى زيادة متوسطة بمعدل 1-2 حركة أمعاء في الأسبوع والتي تحدث عادةً خلال الأسبوع الأول من العلاج. وعند التوقف عن تناول الدواء، تعود وتيرة حركة الأمعاء إلى طبيعتها خلال أسبوع واحد. إن أكثر الآثار الجانبية شيوعاً هو الإسهال، الذي يحدث في ما يصل إلى 20% من المرضى، ويؤدي إلى التوقف عن العلاج في 4-5%، ويكون شديداً في 06-2% . إن امتصاص هذه الأدوية ضئيل للغاية عند الجرعات القياسية. ويُمنع استخدام كلا العقارين في المرضى الأطفال بسبب التقارير التي تشير إلى زيادة معدل الوفيات في الفئران الصغيرة بسبب الجفاف. (إن وهو معتمد لعلاج الإسهال الناجم عن عقار فيروس، CFTR عقار كروفليمر عبارة عن جزيء صغير له التأثير المعاكس: فهو مثبط لقناة (نقص المناعة البشرية).

OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS

قد يؤدي العلاج الحاد والمزمن بالمواد الأفيونية إلى الإمساك عن طريق زيادة الانقباضات القولونية غير الدافعة، مما يؤدي إلى إطالة وقت العبور وزيادة امتصاص الماء البرازي (انظر الفصل 31). قد يؤدي استخدام المواد الأفيونية بعد الجراحة لعلاج الألم وكذلك المواد الأفيونية الذاتية أيضًا إلى إطالة مدة الانسداد المعوي بعد الجراحة. يتم التوسط في هذه التأثيرات بشكل أساسي من خلال تجارياً: نالديميدين، نالكسيجول، بروميد μ تتوفر أربعة مضادات انتقائية لمستقبلات الأفيون. (μ) مستقبلات الأفيون المعوية. ميثيل نالتريكسون، وألفيموبان. ولأن هذه العوامل لا تعبر بسهولة حاجز الدم في الدماغ، فإنها تثبط مستقبلات الأفيونيات الطرفية دون التأثير على التأثيرات المسكنة داخل الجهاز العصبي المركزي. وقد تمت الموافقة على عقار نالديميدين (02 ملغ عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا) وعقار نالكسيجول (125-25 ملغ عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا) لعلاج الإمساك الناجم عن المواد الأفيونية لدى المرضى الذين يعانون من آلام مزمنة غير سرطانية مع استجابة غير كافية للملينات. وفي التجارب السريرية، كان عدد المرضى القادرين على تحقيق 3 حركات أمعاء عفوية على الأقل في الأسبوع 42-52% مع هذه العوامل مقارنة بنحو 30-35% مع الدواء الوهمي. ويتم استقلاب كلا العقارين القوية CYP3A4 وتقليلها بواسطة محفزات CYP3A4 الكبدي، مع زيادة تركيزات المصل بواسطة مثبطات CYP3A بواسطة نظام تمت الموافقة على ميثيل نالتريكسون لعلاج الإمساك الناجم عن المواد الأفيونية في المرضى الذين يعانون من آلام مزمنة غير سرطانية والمرضى الذين يتلقون رعاية ملطفة لمرض متقدم ولم يستجيبوا بشكل كافٍ للعوامل الأخرى. يتم إعطاؤه إما عن طريق الفم (450 مجم) أو كحقنة تحت الجلد (015 مجم / كجم) كل يوم إلى يومين. يوصى بتقليل الجرعة للمرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف وضعف في وظائف الكبد. ليس له تفاعلات دوائية كبيرة. تشمل الأحداث الضارة (مل / دقيقة <60 [Clcr] تصفية الكرياتينين) الكلى التي تحدث مع جميع العوامل الثلاثة الغثيان وآلام البطن والإسهال. تشمل الأحداث غير الشائعة أعراض انسحاب المواد الأفيونية

وثقب الجهاز الهضمي في وجود اضطرابات الجهاز الهضمي الكامنة. تمت الموافقة على ألفيموبان للاستخدام قصير المدى لتقصير فترة الانسداد المعوي بعد الجراحة في المرضى في المستشفى الذين خضعوا لاستئصال الأمعاء الدقيقة أو الغليظة. يتم تناول ألفيموبان (كبسولة 12 مجم) عن طريق الفم خلال 5 ساعات قبل الجراحة ومرتين يوميًا بعد الجراحة حتى تتعافى وظيفة الأمعاء، ولكن ليس لأكثر من 7 أيام. نظرًا للسمية القلبية الوعائية المحتملة، يقتصر استخدام ألفيموبان حاليًا على المرضى المقيمين في المستشفى فقط لفترة قصيرة.

SEROTONIN 5-HT4-RECEPTOR AGONISTS

في جميع أنحاء الجهاز الهضمي على خلايا العضلات الملساء والصفيرة المعوية وخلايا الكرومافين المعوية HT4 توجد مستقبلات 5 مما يسهل إطلاق النواقل العصبية، بما في ذلك الأستيل كولين من الخلايا العصبية، cAMP إلى زيادة HT4 يؤدي تنشيط مستقبل 5 المعوية المحفزة، وأكسيد النيتريك من الخلايا العصبية المعوية المثبطة، والبيبتيد المرتبط بجين الكالسيتونين والأستيل كولين من الخلايا العصبية الحسية الأولية الجوهرية (انظر الشكل 62-4). النتيجة الأكثر أهمية هي زيادة إطلاق الأستيل كولين، الذي يحفز الحركة في جميع أنحاء الجهاز الهضمي، بما في ذلك المعدة والأمعاء الدقيقة والقولون. في القولون، يحفز الأستيل كولين تقلص طبقة العضلات الطولية واسترخاء طبقة العضلات الدائرية، مما يؤدي إلى تقلصات عالية السعة (التمعجية) للقولون القريب وتثبيط القولون البعيد، مما يؤدي إلى الدفع الأمامي لمحتويات البراز.

وهو معتمد لعلاج الإمساك المزمن بجرعة 2 ملغ مرة واحدة يوميًا. يزيد HT4 بروكالوبريد هو ناهض عالي الألفة لمستقبلات 5 القولونية، وبالتالي يقلل من متوسط وقت عبور البراز عبر القولون بمقدار 12 ساعة. وعلى HAPCs بروكالوبريد من قوة وعدد خلايا النقيض من سيسابريد وتيجاسيروود (الذين تم سحبهما من السوق بسبب الأحداث القلبية الوعائية الضارة)، لا يبدو أن له ألفة كبيرة ولا يوجد خطر قلبي وعائي محدد. في ست تجارب سريرية استمرت من 12 إلى 24 HT1B أو مستقبلات 5 HERG K+ إما لقنوات أسبوعيًا لمرضى يعانون من الإمساك المزمن، عانى 19-38% من المرضى الذين عولجوا ببروكالوبريد من حركات أمعاء عفوية على الأقل مرات في الأسبوع، وهو ما يزيد بنسبة 5-23% عن الدواء الوهمي. يتم امتصاص بروكالوبريد جيدًا ويتم إفرازه دون تغيير إلى حد كبير 3 عن طريق الكلى. يوصى بخفض الجرعة إلى 1 ملغ/يوم في المرضى الذين يعانون من تركيز أقل من 30 مل/دقيقة. الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي الغثيان وآلام البطن والإسهال، مما يؤدي إلى التوقف عن تناول الدواء بنسبة تصل إلى 5%.

لم يتم تحديد أي تفاعلات دوائية ذات أهمية سريرية مع بروكالوبريد

ANTIDIARRHEAL AGENTS

يمكن استخدام مضادات الإسهال بأمان في المرضى الذين يعانون من إسهال حاد خفيف إلى متوسط. ومع ذلك، لا ينبغي استخدام هذه العوامل في المرضى الذين يعانون من الإسهال الدموي أو الحمى المرتفعة أو السمية الجهازية بسبب خطر تفاقم الحالة الأساسية.

BILE SALT-BINDING RESINS

تُمتص أملاح الصفراء المترافقة عادةً في الأمعاء الدقيقة. يؤدي مرض الأمعاء الدقيقة (مثل مرض كرون) أو الاستئصال الجراحي إلى سوء امتصاص أملاح الصفراء، مما قد يسبب الإسهال الإفرازي القلوني. قد تقلل راتنجات ربط أملاح الصفراء مثل كولسترامين أو كولستيبول أو كوليسيفيلام من الإسهال الناجم عن زيادة الأحماض الصفراوية في البراز (انظر الفصل 35). تأتي هذه المنتجات في مجموعة متنوعة من تركيبات المسحوق والحبوب التي يمكن تناولها من مرة إلى ثلاث مرات يوميًا قبل الوجبات. تشمل الآثار الضارة الانتفاخ وانتفاخ البطن والإمساك وانسداد البراز. في المرضى الذين يعانون من انخفاض أحماض الصفراوية المتداولة، قد يؤدي المزيد من إزالة الأحماض الصفراوية إلى تفاقم سوء امتصاص الدهون. يرتبط كولسترامين وكولستيبول بعدد من الأدوية ويقللان من امتصاصها؛ وبالتالي، لا ينبغي إعطاؤهما في غضون ساعتين من الأدوية الأخرى. لا يبدو أن كوليسيفيلام له تأثيرات كبيرة على امتصاص الأدوية الأخرى.

أوكتريوتيد

D السوماتوستاتين هو ببتيد مكون من 14 حمضًا أمينيًا يتم إطلاقه في الجهاز الهضمي والبنكرياس من الخلايا الباراكروينية وخلايا والأعصاب المعوية وكذلك من منطقة ما تحت المهاد (انظر الفصل 37). السوماتوستاتين هو ببتيد تنظيمي رئيسي له العديد من التأثيرات الفسيولوجية:

1. إنه يثبط إفراز العديد من الهرمونات والناقلات، بما في ذلك الجاسترين، والكوليسيستوكينين، والجلوكاجون، وهرمون النمو HT.والأنسولين، والسيكريتين، وببتيد البنكرياس، وببتيد الأمعاء النشط وعائيًا، و5
2. يقلل من إفرازات السوائل المعوية وإفرازات البنكرياس
3. فهو يبطئ حركة الجهاز الهضمي ويمنع انقباض المرارة
4. يقلل من تدفق الدم إلى الوريد البابي والحشوي
5. يعمل على تثبيط إفراز بعض هرمونات الغدة النخامية الأمامية

تقتصر الفائدة السريرية للسوماتوستاتين على عمر النصف القصير في الدورة الدموية (3 دقائق) عندما يتم إعطاؤه عن طريق الحقن الوريدي. أوكتريوتيد هو ثماني ببتيدات صناعية ذات تأثيرات مماثلة للسوماتوستاتين. عند إعطائه عن طريق الوريد، يبلغ عمر النصف في المصل 15 ساعة. يمكن إعطاؤه أيضًا عن طريق الحقن تحت الجلد، مما يؤدي إلى مدة تأثير تتراوح من 6 إلى 12 ساعة. تتوفر تركيبة أطول تأثيرًا للحقن العضلي مرة واحدة شهريًا.

الاستخدامات السريرية

1. تثبيط تأثيرات الورم الغدد الصماء

يسبب ورمين صماء عصبين في الجهاز الهضمي (الورم الكارسيني، الورم الكبدي الخبيث) إسهالاً إفرازياً وأعراضاً جهازية مثل الاحمرار والصفير. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من أورام متقدمة مصحوبة بأعراض لا يمكن إزالتها بالكامل عن طريق الجراحة، يعمل عقار أوكثريوتيد على تقليل الإسهال الإفرازي والأعراض الجهازية من خلال تثبيط إفراز الهرمونات وقد يبطئ تطور الورم.

2. أسباب أخرى للإسهال

يعمل عقار أوكثريوتيد على تثبيط إفراز الأمعاء وله تأثيرات مرتبطة بالجرعة على حركة الأمعاء. ففي الجرعات المنخفضة (50 ميكروجرام تحت الجلد)، فإنه يحفز الحركة، بينما في الجرعات الأعلى (على سبيل المثال، 100-250 ميكروجرام تحت الجلد)، فإنه يثبط الحركة. ويكون عقار أوكثريوتيد فعالاً في الجرعات الأعلى لعلاج الإسهال الناجم عن استئصال العصب المبهم أو متلازمة الإغراق وكذلك الإسهال الناجم عن متلازمة الأمعاء القصيرة أو الإيدز. وقد استُخدم عقار أوكثريوتيد بجرعات منخفضة (50 ميكروجرام تحت الجلد) لتحفيز حركة الأمعاء الدقيقة لدى المرضى الذين يعانون من فرط نمو البكتيريا في الأمعاء الدقيقة أو الانسداد المعوي الكاذب. الثانوي للتصلب الجلدي.

3. استخدامات أخرى

نظرًا لأنه يثبط إفراز البنكرياس، فقد يكون عقار أوكثريوتيد مفيداً للمرضى الذين يعانون من ناسور البنكرياس. تتم مناقشة دور عقار أوكثريوتيد في علاج أورام الغدة النخامية (على سبيل المثال، ضخامة الأطراف) في الفصل 37. يُستخدم عقار أوكثريوتيد أحياناً في النزيف المعوي (انظر أدناه).

الآثار السلبية

قد يؤدي ضعف إفراز البنكرياس إلى إسهال دهني، مما قد يؤدي إلى نقص الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون. تسبب التغيرات في حركة الجهاز الهضمي الغثيان وآلام البطن وانتفاخ البطن والإسهال. بسبب تثبيط انقباض المرارة والتغيرات في امتصاص الدهون يمكن أن يؤدي الاستخدام الطويل الأمد لأوكثريوتيد إلى تكوين رواسب أو حصوات في المرارة في أكثر من 50% من المرضى، مما يؤدي نادراً إلى تطور التهاب المرارة الحاد. نظرًا لأن أوكثريوتيد يغير التوازن بين الأنسولين والجلوكاجون وهرمون النمو، فقد يحدث ارتفاع في سكر الدم أو في حالات نادرة انخفاض سكر الدم (عادةً ما يكون خفيفاً). قد يؤدي العلاج المطول بأوكثريوتيد إلى قصور الغدة الدرقية. يمكن أن يسبب أوكثريوتيد أيضًا بطء القلب.

DRUGS USED IN THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

متلازمة القولون العصبي هي اضطراب مزمن غير معروف السبب، متكرر، يتميز بعدم الراحة في البطن (الألم، الانتفاخ، التمدد، أو التقلصات) بالتزامن مع تغيرات في عادات الأمعاء (الإسهال، الإمساك، أو كليهما). مع نوبات الألم أو عدم الراحة في البطن، يلاحظ المرضى تغيرًا في تواتر أو انساق حركات الأمعاء.

تهدف العلاجات الدوائية لمتلازمة القولون العصبي إلى تخفيف آلام البطن وعدم الراحة وتحسين وظيفة الأمعاء. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الإسهال السائد، فإن العوامل المضادة للإسهال، وخاصة لوبراميد، تساعد في تقليل تكرار التبرز والإلحاح على التبرز بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الإمساك السائد، قد تؤدي مكملات الألياف إلى تليين البراز وتقليل الإجهاد؛ ومع ذلك، فإن زيادة (حليب المغنيسيا، PEG) إنتاج الغازات قد تؤدي إلى تفاقم الانتفاخ وعدم الراحة في البطن. وبالتالي، تُستخدم المليينات التناضحية بشكل شائع لتليين البراز وتعزيز زيادة تكرار التبرز.

بالنسبة لألم البطن المزمن، يبدو أن الجرعات المنخفضة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (على سبيل المثال، أميتريبتيلين أو ديسبيرامين، 10-50 مجم/يوم) مفيدة (انظر الفصل 30). بهذه الجرعات، لا تؤثر هذه العوامل على الحالة المزاجية ولكنها قد تغير المعالجة المركزية للمعلومات الواردة الحشوية. قد يكون للخصائص المضادة للكولين لهذه العوامل أيضًا تأثيرات على حركة الجهاز الهضمي وإفرازه، مما يقلل من تكرار البراز وسيولته. أخيرًا، قد تغير مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات مستقبلات النواقل العصبية المعوية مثل السيروتونين، مما يؤثر على الإحساس الوارد الحشوي.

يتوفر عدد من العوامل الأخرى المخصصة خصيصًا لعلاج متلازمة القولون العصبي.

ANTISPASMODICS (ANTICHOLINERGICS)

يتم الترويج لبعض العوامل على أنها توفر تخفيفًا لألم البطن أو عدم الراحة من خلال تأثيرات مضادة للتشنج. ومع ذلك، لم يتم العثور على تشنج الأمعاء الدقيقة أو الغليظة كسبب مهم للأعراض لدى مرضى القولون العصبي. تعمل مضادات التشنج في المقام الأول من خلال الأنشطة المضادة للكولين. تشمل الأدوية المستخدمة بشكل شائع في هذه الفئة الديسيكلومين والهيسوسيامين (انظر الفصل 8). تعمل هذه الأدوية على تثبيط مستقبلات الكولين المسكارينية في الضفيرة المعوية وعلى العضلات الملساء. يمكن لمضادات التشنج أن توفر راحة قصيرة المدى من آلام البطن لدى مرضى القولون العصبي، لكن فعاليتها طويلة المدى لتخفيف أعراض البطن لم يتم إثباتها بشكل مقنع. عند الجرعات المنخفضة، يكون لها تأثيرات مستقلة ضئيلة. ومع ذلك، عند الجرعات العالية فإنها تظهر تأثيرات مضادة للكولين إضافية كبيرة، بما في ذلك جفاف الفم واضطرابات الرؤية واحتباس البول والإمساك. ولهذه الأسباب، نادرًا ما يتم استخدام مضادات التشنج.

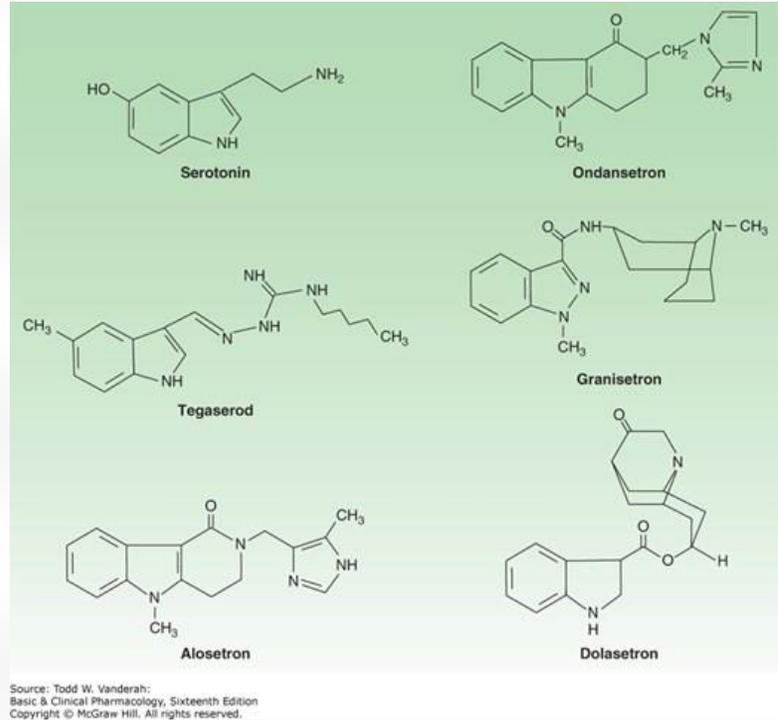
SEROTONIN 5-HT₃-RECEPTOR ANTAGONISTS

في الجهاز الهضمي على تنشيط الإحساس بالألم في العصبونات الحسية الخارجية من الأمعاء إلى النخاع HT₃ تعمل مستقبلات 5 في الجهاز الهضمي إلى تقليل الإحساس غير السار في العصبونات HT₃ الشوكي والجهاز العصبي المركزي. قد يؤدي تثبيط مستقبلات 5 المركزية على تقليل الاستجابة المركزية لتحفيز HT₃ الحسية، بما في ذلك الغثيان والانتفاخ والألم. كما يعمل حصار مستقبلات 5 على نهايات العصبونات الكولينية المعوية على تثبيط الحركة HT₃ العصبونات الحسية. بالإضافة إلى ذلك، يعمل حصار مستقبلات 5 القولونية، وخاصة في القولون الأيسر، مما يزيد من إجمالي وقت العبور القولوني.

وقد تمت الموافقة عليه لعلاج النساء المصابات بمتلازمة القولون HT₃ يعتبر ألويسيترون مضادًا قويًا للغاية وانتقائيًا لمستقبل 5 العصبي الشديدة حيث يكون الإسهال هو العرض السائد ("متلازمة القولون العصبي السائدة مع الإسهال"). لم يتم إثبات فعاليته عند أوندانسيترون، وجرانيسيترون، ودولاسيترون (HT₃ الرجال). (الشكل 5-62). تمت الموافقة على أربعة مضادات أخرى لمستقبل 5 وبالونوسيترون) للوقاية من وعلاج الغثيان والقيء (انظر مضادات القيء)؛ ومع ذلك، لم يتم تحديد فعاليتها في علاج متلازمة القولون التي تحدد تأثيراتها الدوائية بشكل جيد HT₃ العصبي. لم تتم دراسة الاختلافات بين هذه المضادات لمستقبل 5

الشكل 5-62

أوندانسيترون، جرانيسيترون، دولاسيترون، وألوزيترون؛ ومضاد مستقبلات HT₃ التركيب الكيميائي للسيروتونين؛ مضادات مستقبلات 5 الجزئي تيجاسيرون 5HT₄



، بجرعة 1 ملغ مرة أو مرتين يوميًا، يعمل ألويسيترون على تقليل آلام أسفل البطن المرتبطة بمتلازمة القولون العصبي، والتقلصات، والإسهال، والإلحاح. ويبلغ حوالي 50-60% من المرضى عن تخفيف كافٍ للألم وعدم الراحة باستخدام ألويسيترون مقارنة بـ 30-40% من المرضى الذين عولجوا بدواء وهمي. كما يؤدي أيضًا إلى تقليل متوسط عدد حركات الأمعاء يوميًا وتحسين قوام البراز.

الأخرى، يرتبط ألويسيترون بسمية معوية نادرة ولكنها خطيرة HT3 على النقيض من ملف السلامة الممتاز لمضادات مستقبلات 5

يحدث الإمساك في ما يصل إلى 30% من المرضى الذين يعانون من متلازمة القولون العصبي التي يغلب عليها الإسهال، مما يتطلب إيقاف الدواء في 10%. حدثت مضاعفات خطيرة للإمساك تتطلب دخول المستشفى أو الجراحة في 1 من كل 1000 مريض. تم الإبلاغ عن نوبات التهاب القولون الإقفاري - بعضها مميت - في ما يصل إلى 3 لكل 1000 مريض. نظرًا لخطورة هذه الأحداث السلبية يقتصر استخدام ألويسيترون على النساء المصابات بمتلازمة القولون العصبي التي يغلب عليها الإسهال والوفاة لم يستجبن للعلاجات التقليدية واللاتي تم تثقيفهن حول المخاطر والفوائد النسبية.

CHLORIDE CHANNEL ACTIVATORS

في (CIC2) كما تمت مناقشته سابقًا، فإن لوبيبيروستون هو مشتق من حمض البروستانويك الذي يحفز قناة الكلوريد من النوع 2 الأمعاء الدقيقة.

تمت الموافقة على لوبيبروستون لعلاج النساء المصابات بمتلازمة القولون العصبي مع الإمساك السائد. لم يتم إثبات فعاليته للرجال المصابين بمتلازمة القولون العصبي. الجرعة المعتمدة لمتلازمة القولون العصبي هي 8 ميكروجرام مرتين يوميًا (مقارنة بـ 24 ميكروجرام مرتين يوميًا للإمساك المزمن). في التجارب السريرية، أسفر لوبيبروستون عن فائدة سريرية متواضعة - 8% فقط من المرضى أكثر من الحمل ويجب تجنبه لدى النساء في سن الإنجاب C الدواء الوهمي. تم تصنيف لوبيبروستون في الفئة

كما تمت مناقشته سابقًا، فإن ليناكلوتيد وبليكاناتيد عبارة عن ناهضات لإنزيم غوانيليل سيكلاز سي تؤدي إلى تنشيط مستقبلات سيكلاز سي في الأمعاء الدقيقة مع تحفيز إفراز الأمعاء الغنية بالكوريد. وقد تمت الموافقة على كليهما لعلاج البالغين المصابين بمتلازمة القولون العصبي والإمساك: ليناكلوتيد بجرعة 290 ميكروجرام مرة واحدة يوميًا (مقارنة بـ 145 ميكروجرام مرة واحدة يوميًا للإمساك المزمن) وبليكاناتيد بجرعة 3 مجم مرة واحدة يوميًا. وفي التجارب السريرية، أظهر ما يصل إلى 25% من المرضى الذين للحمل، ويُمنع استخدام كلا العاملين C عولجوا بهذه العوامل تحسنًا سريريًا كبيرًا مقارنةً بالعلاج الوهمي. يُدرج ليناكلوتيد في الفئة للمرضى الأطفال.

نظرًا لارتفاع تكلفتها ونقص المعلومات حول سلامتها وفعاليتها على المدى الطويل، فإن دور هذه العوامل في علاج القولون العصبي والإمساك غير مؤكد. لم تتم مقارنة أي من هذه العوامل بمليينات أخرى أقل تكلفة (على سبيل المثال، حليب المغنيسيا)

ANTIEMETIC AGENTS

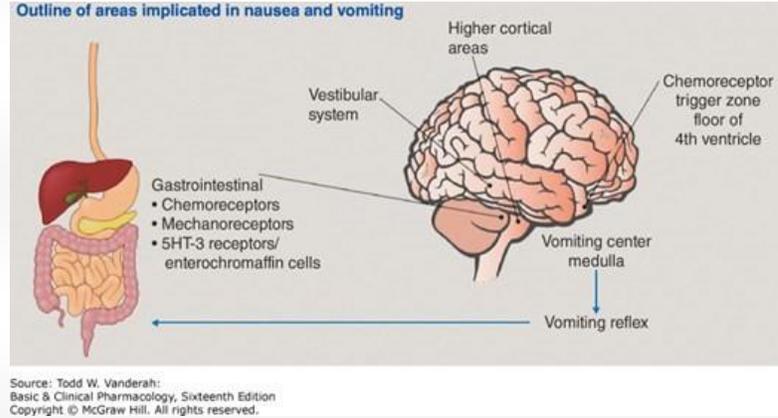
قد يكون الغثيان والقيء من مظاهر مجموعة واسعة من الحالات، بما في ذلك الآثار السلبية للأدوية؛ الاضطرابات الجهازية أو العدوى؛ الحمل؛ خلل الدهليزي؛ عدوى الجهاز العصبي المركزي أو ارتفاع الضغط؛ التهاب الصفاق؛ اضطرابات الكبد الصفراوي؛ الإشعاع أو العلاج الكيميائي؛ انسداد الجهاز الهضمي، وعدم القدرة على الحركة، أو العدوى

PATHOPHYSIOLOGY

إن "مركز القيء" في جذع الدماغ هو منطقة عصبية غير منظمة بشكل جيد داخل التكوين الشبكي النخاعي الجانبي، وينسق الفعل المعقد المتمثل في القيء من خلال التفاعلات مع الأعصاب القحفية الثامنة والعاشر والشبكات العصبية في النواة المنعزلة التي تتحكم H1 والهيستامين M1 في المراكز التنفسية واللعابية والحركية الوعائية. وقد تم تحديد تركيزات عالية من مستقبلات المسكارين في مركز القيء (الشكل 6-62) HT3 والسيروتونين 5 (NK1) والنيروكينين 1

الشكل 6-62

Denholm L، Gallagher G المسارات العصبية المشاركة في التسبب في الغثيان والقيء (انظر النص). (أعيد إنتاجه بإذن من (فسيولوجيا وعلم الأدوية للغثيان والقيء. طب التخدير والعناية المركزة. 2021؛ 22 (10): 663-666)



هناك أربعة مصادر مهمة للمدخلات الواردة إلى مركز القيء

1. تقع "منطقة تحفيز المستقبلات الكيميائية" أو منطقة ما بعد الريما في الطرف الذنبى للبطين الرابع. وهي تقع خارج حاجز الدم في الدماغ ويمكن الوصول إليها من خلال المحفزات المسببة للقيء في الدم أو السائل الدماغي الشوكي. منطقة تحفيز المستقبلات NK1 ومستقبلات HT3 ومستقبلات الأفيون، وربما مستقبلات السيروتونين 5 D2 الكيميائية غنية بمستقبلات الدوبامين.
2. والهيستامين M1 يعتبر الجهاز الدهليزي مهمًا في دوار الحركة من خلال العصب القحفي الثامن، وهو غني بمستقبلات المسكارين H1.
3. يؤدي تهيج الغشاء المخاطي المعدى المعوي HT3 الأعصاب الواردة المبهم والنخاعية من الجهاز الهضمي غنية بمستقبلات 5 بسبب العلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي أو التمدد أو التهاب المعدة والأمعاء المعدى الحاد إلى إطلاق السيروتونين المخاطي وتنشيط هذه المستقبلات، والتي تحفز مدخلات العصب الوارد المبهم إلى مركز القيء ومنطقة تحفيز المستقبل الكيميائي.
4. يلعب الجهاز العصبي المركزي دورًا في القيء الناتج عن الاضطرابات النفسية والتوتر والقيء المتوقع قبل العلاج الكيميائي للسرطان. لقد سمح تحديد النواقل العصبية المختلفة المرتبطة بالقيء بتطوير مجموعة متنوعة من العوامل المضادة للقيء والتي لها تقارب مع مستقبلات مختلفة. غالبًا ما يتم استخدام تركيبات من العوامل المضادة للقيء ذات آليات العمل المختلفة، وخاصةً في المرضى الذين يعانون من القيء بسبب العوامل العلاجية الكيميائية.

SEROTONIN 5-HT₃ ANTAGONISTS

حركية الدواء وديناميكيات الدواء

HT3 الانتقائية خصائص مضادة للقيء قوية يتم التحكم فيها جزئيًا من خلال حصار مستقبلات HT3 5 تمتلك مضادات مستقبلات 5 الطرفية على HT3 المركزية في مركز القيء ومنطقة تحفيز المستقبل الكيميائي ولكن بشكل أساسي من خلال حصار مستقبلات 5 الأعصاب الحسية المعوية الخارجية والعصبية الشوكية. يقتصر التأثير المضاد للقيء لهذه العوامل على القيء المنسوب إلى تحفيز العصب المبهم (على سبيل المثال، بعد الجراحة) والعلاج الكيميائي؛ لا يتم التحكم بشكل جيد في المحفزات القيء الأخرى مثل دوار الحركة.

تتوفر أربعة عوامل في الولايات المتحدة الأمريكية: أوندانسيبتون، وجرانيسيبتون، ودولاسيبتون، وبالونوسيبتون. (يتوفر تروبيسيبتون، وراموسيبتون خارج الولايات المتحدة الأمريكية). تتمتع العوامل الثلاثة من "الجيل الأول" (أوندانسيبتون، وجرانيسيبتون ودولاسيبتون؛ انظر الشكل 62-5) بنصف عمر مصلى يتراوح بين 4-9 ساعات ولها فعالية مماثلة عند إعطائها بجرعات متساوية. ونصف عمر مصلى طويل يبلغ 40 ساعة HT3 الفعالية. البالونوسيبتون هو عامل من "الجيل الثاني" يتمتع بتقارب أكبر لمستقبل 5 تتوفر جميع العوامل باستثناء دولاسيبتون في تركيبات فموية ووريدية. يتوفر جرانيسيبتون أيضًا على شكل رقعة جلدية. تخضع جميع الأدوية الأربعة لاستقلاب كبدي مكثف ويتم التخلص منها عن طريق الإخراج الكلوي والكبدي. ومع ذلك، لا يلزم تقليل الجرعة في المرضى المسنين أو المرضى الذين يعانون من قصور كلوي. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من قصور الكبد، قد يكون من الضروري تقليل الجرعة باستخدام أوندانسيبتون.

على تثبيط مستقبلات الدوبامين أو المسكارين. ولا تؤثر على حركة المريء أو المعدة ولكنها قد HT3 لا تعمل مضادات مستقبلات 5. تبطل المرور القولوني.

الاستخدامات السريرية

1. الغثيان والقيء الناتج عن العلاج الكيميائي

هي العوامل الأساسية للوقاية من الغثيان والقيء الحاد الناتج عن العلاج الكيميائي. عند استخدامها HT3 تعتبر مضادات مستقبلات 5 بمفردها، يكون لعوامل الجيل الأول فعالية قليلة في الوقاية من الغثيان والقيء المتأخر (أي الذي يحدث بعد أكثر من 24 ساعة من العلاج الكيميائي). عامل الجيل الثاني بالونوسيبتون أكثر فعالية من عوامل الجيل الأول في الوقاية من الغثيان والقيء الحاد، وهو فعال أيضًا في الوقاية من الغثيان والقيء المتأخر. تكون الأدوية أكثر فعالية عند إعطائها كجرعة واحدة عن طريق الحقن الوريدي قبل 30 دقيقة من إعطاء العلاج الكيميائي بالجرعات التالية: أوندانسيبتون، 8 مجم؛ جرانيسيبتون، 1 مجم؛ دولاسيبتون، 100 مجم؛ أو بالونوسيبتون، 025 مجم. قد تكون جرعة واحدة عن طريق الفم تُعطى قبل ساعة واحدة من العلاج الكيميائي فعالة بنفس القدر في الأنظمة التالية: أوندانسيبتون 8 مجم مرتين يوميًا؛ جرانيسيبتون، 2 مجم؛ دولاسيبتون، 100 مجم؛ أو بالونوسيبتون 05 مجم. وعلى فعالة كعوامل منفردة للوقاية من الغثيان والقيء الناتج عن العلاج الكيميائي، فإن فعاليتها HT3 الرغم من أن مضادات مستقبلات 5

مضادات) D2 ومضاد الدوبامين، NK1 تتعزز بالعلاج المركب باستخدام الكورتيكوستيرويد (ديكساميثازون)، ومضاد مستقبلات (الذهان؛ انظر أدناه).

2. الغثيان والقيء بعد الجراحة والإشعاع

لمنع أو علاج الغثيان والقيء بعد الجراحة. وبسبب الآثار الضارة والقيود المتزايدة على استخدام HT3 تُستخدم مضادات مستقبلات 5 بشكل متزايد لهذا الغرض. كما أنها فعالة في منع وعلاج الغثيان HT3 عوامل مضادة للقيء الأخرى، تُستخدم مضادات مستقبلات 5 والقيء لدى المرضى الذين يخضعون للعلاج الإشعاعي في الجسم بالكامل أو البطن.

الآثار السلبية

هي عوامل جيدة التحمل ذات ملفات أمان ممتازة. وأكثر الآثار الجانبية المبلغ عنها شيوعًا هي الصداع HT3 إن مضادات مستقبلات 5 ولكن هذا يكون أكثر وضوحًا مع QT والدوار والإمساك. تسبب عوامل الجيل الأول إطالة صغيرة ولكنها ذات دلالة إحصائية لفاصل أو بلاشتراك مع QT دواء دولاسيترون. نصحت إدارة الغذاء والدواء بعدم إعطاء هذه العوامل للمرضى الذين يعانون من إطالة فترة تم الإبلاغ عن متلازمة السيروتونين QT. (انظر الفصل 14). لا يبدو أن بالنوسيترون يسبب إطالة فترة QT أدوية أخرى قد تطيل فترة بلاشتراك مع أدوية أخرى منشطات السيروتونين (مثبطات إعادة امتصاص HT3 لدى المرضى الذين يتناولون مضادات مستقبلات 5). (انظر الفصل 30 [SNRIs] ومثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورإبينفرين [SSRIs] السيروتونين الانتقائية

تفاعلات الأدوية

تخضع جميع العوامل الأربعة لبعض الأيض بواسطة HT3. لم يتم الإبلاغ عن أي تفاعلات دوائية كبيرة مع مضادات مستقبلات 5 الكبدي، لكن لا يبدو أنها تؤثر على استقلاب الأدوية الأخرى. ومع ذلك، قد تقلل الأدوية الأخرى من تصفية P450 نظام السيستوكروم مما يغير من نصف عمرها، HT3 الكبد لمضادات مستقبلات 5

CORTICOSTEROIDS

تتمتع الكورتيكوستيرويدات (ديكساميثازون، ميثيل بريدنيزولون) بخواص مضادة للقيء، ولكن الأساس وراء هذه التأثيرات غير معروف. تمت مناقشة علم الأدوية لهذه الفئة من الأدوية في الفصل 39. يبدو أن هذه العوامل تعزز فعالية مضادات مستقبلات للوقاية من الغثيان والقيء الحاد والمتأخر لدى المرضى الذين يتلقون أنظمة علاج كيميائي تسبب القيء بدرجة متوسطة إلى HT3 عالية. وعلى الرغم من استخدام عدد من الكورتيكوستيرويدات، إلا أن ديكساميثازون، 8-20 مجم عن طريق الفم أو عن طريق الوريد قبل العلاج الكيميائي، متبوعًا بجرعة 8 مجم/يوم عن طريق الفم لمدة 2-4 أيام، هو الأكثر شيوعًا

NEUROKININ RECEPTOR ANTAGONISTS

خصائص مضادة للقيء يتم توسطها من خلال الحصار المركزي في المنطقة التي تلي (NK1) تمتلك مضادات مستقبلات نيوروكينين 1 القوي. تعد أبريبيتانت، ونيتوبيتانت، ورولابيتانت (جميعها تركيبات فموية) من مضادات مستقبلات نيوروكينين 1 الانتقائية للغاية والتي تعبر حاجز الدم في الدماغ وتحتل مستقبلات نيوروكينين 1 في الدماغ. ليس لها تقارب مع مستقبلات السيروتونين أو الدوبامين أو الكورتيكوستيرويد. يتوفر نيتوبيتانت (300 مجم) فقط كمنتج مركب مع بالنونوسيترون (05 مجم). فوسابريبيتانت عبارة عن تركيبة وريدية تتحول في غضون 30 دقيقة بعد التسريب إلى أبريبيتانت.

حركية الدواء

تبلغ التوافر الحيوي عن طريق الفم لدواء أبريبيتانت 65%، ويبلغ عمر النصف في المصل 12 ساعة. أما عقارا نيتوبيتانت ورولابيتانت فيتمتعان بعمر نصف أطول (90 و180 ساعة على التوالي)، مما يسمح بإعطائهما بجرعة واحدة. ويتم استقلاب جميع العوامل الثلاثة CYP3A4 عن طريق الكبد، وخاصة عن طريق مسار

الاستخدامات السريرية

والكورتيكوستيرويدات للوقاية من الغثيان والقيء الحاد HT3 بالاشتراك مع مضادات مستقبلات NK1 5 تُستخدم مضادات مستقبلات HT3 ومضاد مستقبلات NK1 5 والمتأخر الناتج عن أنظمة العلاج الكيميائي شديدة القوي. يمنع العلاج المشترك بمضاد مستقبلات NK1 والديكساميثازون القوي الحاد في 80-90% من المرضى مقارنة بأقل من 70% من المرضى الذين عولجوا بدون مضاد مستقبلات يحدث منع القوي المتأخر في أكثر من 70% من المرضى الذين يتلقون العلاج المشترك مقابل 30-50% الذين عولجوا بدون مضاد مجم قبل ساعة 125 aprepitant: عن طريق الفم على النحو التالي NK1 يمكن إعطاء مضادات مستقبلات NK1 لمستقبلات 180 rolapitant عن طريق الفم 80 مجم / يوم لمدة يومين بعد العلاج الكيميائي؛ aprepitant واحدة من العلاج الكيميائي، تليها مجم / بالنونوسيترون 05 مجم تعطى كجرعة واحدة قبل 1-2 ساعة من العلاج الكيميائي. بالنسبة 300 netupitant مجم؛ أو مجم عن rolapitant 1665 مجم أو fosaprepitant 115 للمرضى غير القادرين على تحمل العلاج عن طريق الفم، يمكن إعطاء طريق الوريد كجرعة واحدة قبل ساعة واحدة من العلاج الكيميائي. إن إضافة عقار أولانزابين المضاد للذهان بجرعة 10 ملغ في الأيام % يقلل بشكل أكبر من حدوث الغثيان والقيء الحاد والمتأخر مع الأنظمة العلاجية الكيميائية شديدة القوي بنسبة 15-30 4-1

الآثار الجانبية والتفاعلات الدوائية

CYP3A4 جيدة التحمل مع انخفاض معدل الإصابة بالتعب والدوار. يتم استقلاب الأدوية بواسطة NK1 إن مضادات مستقبلات يتم استقلاب العديد من العوامل العلاجية الكيميائية CYP3A4 وقد تمنع استقلاب الأدوية الأخرى التي يتم استقلابها بواسطة مسار

بما في ذلك الدوسيتاكسيل، والباكليتاكسيل، والإيتوبوسيد، والإرينوتيكان، والإيماتينيب، والفينبلاستين، CYP3A4 بواسطة، والفينكريستين، بالإضافة إلى ديكساميثازون. حتى الآن، لا يوجد دليل سريري على التعرض المطول وزيادة السمية للعوامل العلاجية كجزء من نظام مضاد للقيء NK1 الكيميائية. عادة ما يتم تقليل جرعة ديكساميثازون عند استخدامه مع أحد مضادات مستقبلات إلى زيادة مستويات الأبريبيتانت في البلازما بشكل كبير (على سبيل CYP3A4 قد تؤدي الأدوية التي تثبط عملية التمثيل الغذائي لل (المثال، الكيتوكونازول، والسيبروفلوكساسين، والكلاريثروميسين، والنيفازودون، والريتونافير، والنلفينافير، والفيراباميل، والكينيدين لدى المرضى الذين يتناولون الوارفارين (INR) يقلل الأبريبيتانت من النسبة الدولية الطبيعية

ANTIPSYCHOTIC AGENTS AS ANTIEMETICS (PHENOTHIAZINES, BUTYROPHENONES, & THIENOBENZODIAZEPINES)

يمكن استخدام عدة فئات من العوامل المضادة للذهان لخصائصها المضادة للقيء والمهدئة (انظر الفصل 29). يتم التوسط في خصائص الفينوثيازين المضادة للقيء من خلال تثبيط مستقبلات الدوبامين والمسكارين. ترجع الخصائص المهدئة إلى نشاطها المضاد للهستامين. العوامل الأكثر استخدامًا كمضادات للقيء هي بروكلوربيرازين وبروميثازين وثيثلبيرازين. يمكن أن تُعزى خصائص أولانزابين HT3 وHT1c 5 والسيروتونين D2 5 المضادة للقيء (ثينو بنزوديازيبين) إلى تثبيط مستقبلات الدوبامين

تمتلك البيوتيروفينونات المضادة للذهان أيضًا خصائص مضادة للقيء بسبب حصارها للدوبامين المركزي (انظر الفصل 29). العامل الرئيسي المستخدم هو دروبيريدول، والذي يمكن إعطاؤه عن طريق الحقن العضلي أو الوريدي. في الجرعات المضادة للقيء، يكون دروبيريدول مهادنًا للغاية. في السابق، كان يستخدم على نطاق واسع لعلاج الغثيان والقيء بعد الجراحة، جنبًا إلى جنب مع المواد الأفيونية والبنزوديازيبينات للتخدير للإجراءات الجراحية والتنظيرية، لتسكين الآلام العصبية، ولتخفيف التخدير العام والحفاظ عليه مما يؤدي نادرًا إلى نوبات مميتة من تسرع QT، قد تحدث تأثيرات خارج هرمية وانخفاض ضغط الدم. قد يطيل دروبيريدول فترة ويجب QT القلب البطني بما في ذلك تورساد دي بوينت. لذلك، لا ينبغي استخدام دروبيريدول في المرضى الذين يعانون من إطالة فترة استخدامه فقط في المرضى الذين لم يستجيبوا بشكل كافٍ للعوامل البديلة

SUBSTITUTED BENZAMIDES

تشمل البنزاميدات المستبدلة ميتوكلوبراميد (الذي تمت مناقشته سابقًا) وتريميثوبنزاميد. يُعتقد أن الآلية الأساسية لعملها المضاد للقيء هي حصار مستقبلات الدوبامين. كما أن تريميثوبنزاميد له نشاط مضاد للهستامين ضعيف. للوقاية من وعلاج الغثيان والقيء يمكن إعطاء ميتوكلوبراميد بجرعة عالية نسبيًا تتراوح من 10 إلى 20 مجم عن طريق الفم أو عن طريق الوريد كل 6 ساعات. الجرعة المعتادة من تريميثوبنزاميد هي 300 مجم عن طريق الفم، أو 200 مجم عن طريق الحقن العضلي. الآثار الجانبية الرئيسية لهذه مضادات الدوبامين المركزية هي خارج هرمية: الأرق، وخلل التوتر العضلي، وأعراض مرض باركنسون

H1 ANTIHISTAMINES & ANTICHOLINERGIC DRUGS

في الفصل H1 تتم مناقشة علم الأدوية الخاص بالعوامل المضادة للكولين في الفصل 8 وعلم الأدوية الخاص بمضادات الهيستامين وباعتبارها عوامل منفردة، فإن هذه الأدوية لها نشاط مضاد للقيء ضعيف، على الرغم من أنها مفيدة بشكل خاص للوقاية من 16. دوار الحركة أو علاجه. وقد يكون استخدامها محدودًا بسبب الدوخة والتهدئة والارتباك وجفاف الفم وشلل العضلة الهضمية التي لها أيضًا خصائص H1 واحتباس البول. ديفينهيدرامين وأحد أملاحه، ديمينهيدرينات، من الجيل الأول من مضادات الهيستامين مضادة للكولين. وبسبب خصائصه المهدئة، يستخدم ديفينهيدرامين عادةً بالاشتراك مع مضادات القيء الأخرى لعلاج القيء الناتج عن ذو خصائص مضادة للكولين ضئيلة ويسبب أيضًا تخديرًا أقل. يستخدم H1 العلاج الكيميائي. ميكليزين هو عامل مضاد للهيستامين للوقاية من دوار الحركة وعلاج الدوار الناتج عن خلل في المتاهة.

يعد الهيوسين (سكوبولامين)، وهو أحد مضادات مستقبلات المسكارين النموذجية، أحد أفضل العوامل المستخدمة في الوقاية من دوار الحركة. ومع ذلك، فإن له نسبة عالية جدًا من التأثيرات المضادة للكولين عند تناوله عن طريق الفم أو عن طريق الحقن. وهو أكثر تحملًا عند وضعه على الجلد. ولم يثبت تفوقه على الديمينهيدرينات

BENZODIAZEPINES

تُستخدم البنزوديازيبينات مثل لورازيبام أو ديازيبام قبل بدء العلاج الكيميائي لتقليل القيء المتوقع أو القيء الناجم عن القلق. يتم تقديم علم الأدوية لهذه العوامل في الفصل 22

CANNABINOIDS

وهي المادة الكيميائية الرئيسية ذات التأثير النفسي في الماريجوانا، (Δ^9 tetrahydrocannabinol (THC) إن مادة الدرونابينول هي (انظر الفصلين 32 و63). بعد تناولها عن طريق الفم، يتم امتصاص الدواء بالكامل تقريبًا ولكنه يخضع لعملية استقلاب كبدية أولية كبيرة. يتم إفراز مستقلباته ببطء على مدار أيام إلى أسابيع في البراز والبول. ومثل الماريجوانا الخام، فإن مادة الدرونابينول هي مادة ذات تأثير نفسي تُستخدم طبيًا كمنشط للشهية ومضاد للقيء، ولكن آليات هذه التأثيرات غير مفهومة. أما النابيلون فهو نظير وثيق والذي أصبح متاحًا في بلدان أخرى وتمت الموافقة عليه الآن للاستخدام في الولايات المتحدة THC الصلة بـ

تشمل الآثار الضارة للقنب الشعور بالنشوة، والانعراج، والتهدئة، والهلوسة، وجفاف الفم، وزيادة الشهية. كما أن لها بعض التأثيرات اللاإرادية التي قد تؤدي إلى تسارع القلب، واحتقان الملتحمة، وانخفاض ضغط الدم الانتصابي. وعلى الرغم من عدم وجود تفاعلات دوائية كبيرة، إلا أنها قد تزيد من التأثيرات السريية للعوامل النفسية الأخرى. وبسبب توافر عوامل أكثر فعالية، لا يتم وصف القنب عادة للوقاية من الغثيان والقيء الناجم عن العلاج الكيميائي، على الرغم من أن بعض المرضى قد يستخدمون الماريجوانا الطبية

DRUGS USED TO TREAT INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD)

يتألف مرض التهاب الأمعاء من اضطرابين مختلفين: التهاب القولون التقرحي ومرض كرون. ولا تزال أسباب هذين الاضطرابين مجهولة. ولهذا السبب، غالبًا ما يتضمن العلاج الدوائي لاضطرابات الأمعاء الالتهابية أدوية تنتمي إلى فئات علاجية مختلفة ولها آليات مختلفة ولكنها غير محددة للعمل المضاد للالتهابات. يتم اختيار الأدوية المستخدمة في مرض التهاب الأمعاء على أساس شدة المرض والاستجابة وسمية الدواء.

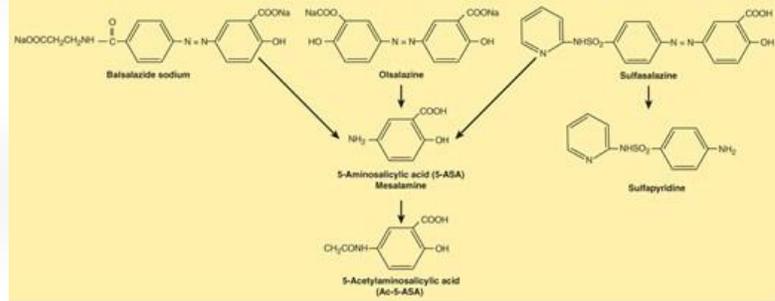
AMINOSALICYLATES

الكيمياء والصيغ

بنجاح لعقود من الزمن في علاج أمراض الأمعاء (5ASA) لقد تم استخدام الأدوية التي تحتوي على حمض 5 أمينو ساليسيليك الالتهابية (الشكل 7-62). يختلف حمض 5 أمينو ساليسيليك عن حمض الساليسيليك فقط بإضافة مجموعة أمينية في موضع 5 (ميتا). يُعتقد أن الأمينو ساليسيليكات تعمل موضعيًا (وليس جهازيًا) في مناطق الغشاء المخاطي المعوي المصاب. يتم امتصاص ما يصل إلى 80٪ من حمض 5 أمينو ساليسيليك المائي غير المشكل من الأمعاء الدقيقة ولا يصل إلى الأمعاء الدقيقة أو القولون البعيد بكميات ملحوظة. للتغلب على الامتصاص السريع لحمض 5 أمينو ساليسيليك من الأمعاء الدقيقة القريبة، تم تصميم عدد من التركيبات لتوصيل حمض 5 أمينو ساليسيليك إلى أجزاء مختلفة من الأمعاء الدقيقة أو القولون. وتشمل هذه السلفاسالازين وأولسالازين، وبالسالازيد، وأشكال مختلفة من ميسالامين

الشكل 7-62

التركيبات الكيميائية واستقلاب الأمينوساليسيلات. يتم تحويل المركبات الأزوية (بالسالازيد، أولسالازين، سلفاسالازين) بواسطة أزوريدوكتاز البكتيري إلى حمض 5 أمينوساليسيليك (ميسالامين)، وهو المكون العلاجي النشط



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition.
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

1. مركبات الآزو

آخر (انظر ASA بمركب خامل أو بجزيء 5 (N=N) مرتبط برابطة آزو ASA يحتوي السلفاسالازين، والسالازيد، والأولسالازين على 5 الشكل

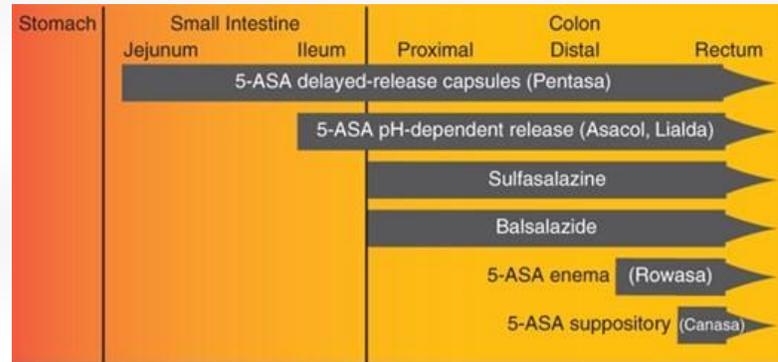
ب 4 أمينوبنزويل بيتا ألانين؛ وفي أولسالازين، ترتبط ASA بالسلفايبيريدين؛ وفي بالسالازيد، يرتبط 5 ASA في السلفاسالازين، يرتبط 5 معًا. يقلل الهيكل الآزوي بشكل ملحوظ من امتصاص الدواء الأصلي من الأمعاء الدقيقة. في الجزء الطرفي من ASA جزيئين من 5. النشط ASA الأمعاء الدقيقة والقولون، تشق البكتيريا المقيمة الرابطة الآزوية عن طريق إنزيم أزوريديوكتاز، مما يؤدي إلى إطلاق 5 وبالتالي، تتوفر تركيزات عالية من الدواء النشط في الجزء الطرفي من الأمعاء الدقيقة أو القولون

2. مركبات الميسالامين

نفسه بطرق مختلفة لتوصيله إلى أجزاء مختلفة من الأمعاء الدقيقة أو الغليظة. تُعرف ASA تم تصميم تركيبات أخرى خاصة تغلف 5 في جميع ASA هي تركيبة ميسالامين تحتوي على حبيبات دقيقة تفرز 5 Pentasa. هذه بشكل عام باسم ميسالامين ASA تركيبات 5 مغلفة براتينج حساس لدرجة الحموضة يذوب عند ASA على 5 Apriso و Asacol أنحاء الأمعاء الدقيقة (الشكل 62-8). تحتوي أيضًا راتينجًا يعتمد على درجة Lialda درجة حموضة 6-7 (درجة حموضة الجزء البعيد من اللفائفي والقولون القريب). تستخدم الحموضة يغلف قلبًا متعدد المصفوفات. عند إذابة الراتينج الحساس لدرجة الحموضة في القولون، يخترق الماء ببطء قلبه المحب بتركيزات عالية إلى ASA للماء والمحب للدهون، مما يؤدي إلى إطلاق بطيء للميسالامين في جميع أنحاء القولون. يمكن أيضًا توصيل 5 (Canasa) أو التحاميل (Rowasa) المستقيم والقولون السيني عن طريق تركيبات الحقنة الشرجية

الشكل 62-8

من تركيبات مختلفة في الأمعاء الدقيقة والكبيرة (5ASA) يتم إطلاق مواقع حمض 5 أمينو ساليسيليك



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

حركية الدواء وديناميكيات الدواء

من القولون منخفض ASA غير المشكل يمتص بسهولة من الأمعاء الدقيقة، فإن امتصاص حمض 5 ASA على الرغم من أن حمض 5، للغاية. وعلى النقيض من ذلك

من تركيبات الميسالامين الفموية الحالية بشكل جهازي في الأمعاء ASA يتم امتصاص ما يقرب من 20-30% من حمض الأسيتيك 5 الممتص لعملية الأسيتيل في ظهارة الأمعاء والكبد إلى مستقلب لا يمتلك نشاطًا مضافًا ASA الدقيقة. يخضع حمض الأسيتيك 5 للالتهابات بشكل كبير. يتم إفراز المستقلب المؤسطل عن طريق الكلى

من المركبات الأزوية، يتم امتصاص 10% من السلفاسالازين وأقل من 1% من السالازيد كمركبات طبيعية. بعد تحليل السلفاسالازين بواسطة أزوريدوكتاز، يتم امتصاص أكثر من 85% من جزيء الناقل سلفايريدين من القولون. يخضع السلفايريدين لعملية أيض الكبد (بما في ذلك الأسيتلة) تليها عملية الإخراج الكلوي. على النقيض من ذلك، بعد تحليل السالازيد بواسطة أزوريدوكتاز، يتم استعادة أكثر من 70% من ببتيد الناقل سليمًا في البراز ولا يحدث سوى قدر ضئيل من الامتصاص الجهازي

غير مؤكدة، ولكن يُعتقد أنها تعمل موضعياً. يرجع التأثير الأساسي للساليسيلات ومضادات الالتهاب غير ASA إن آلية عمل مركبات 5 الستيرويدية الأخرى إلى الحصار الجهازي لتخليق البروستاجلاندين عن طريق تثبيط السيكلوأكسجيناز. ومع ذلك، فإن ينظم الوسطاء الالتهابيين المشتقين من مسارات ASA الأمينوساليسيلات لها تأثيرات متفاوتة على إنتاج البروستاجلاندين. يُعتقد أن 5 بقدرتها على التدخل في إنتاج السيتوكينات ASA السيكلوأكسجيناز والليوكوسجيناز. ترتبط آليات العمل المحتملة الأخرى لأدوية 5 ASA وهو عامل نسخ مهم للسيتوكينات المسببة للالتهابات. قد يثبط 5، (NFkB) نشاط العامل النووي ASA الالتهابية. يثبط 5 أيضاً الوظائف الخلوية للخلايا القاتلة الطبيعية واللمفاويات المخاطية والبلعميات، وقد يزيل مستقلبات الأكسجين التفاعلية

الاستخدامات السريرية

على تحفيز وتهدئة التهاب القولون التقرحي والحفاظ عليه، وتعتبر من الأدوية الأولية لعلاج التهاب القولون ASA تعمل أدوية 5 التقرحي النشط الخفيف إلى المتوسط. لم يتم إثبات فعاليتها في مرض كرون، على الرغم من أن العديد من الأطباء السريريين كعلاج أولي للأمراض الخفيفة إلى المتوسطة التي تصيب القولون أو الجزء البعيد من الأمعاء الدقيقة ASA يستخدمون أدوية 5

أو الحقن ASA جزئياً على تحقيق تركيز عالٍ من الدواء في موقع المرض النشط. وبالتالي، فإن تحاميل 5 ASA تعتمد فعالية علاج 5 الشرجية مفيدة في المرضى الذين يعانون من التهاب القولون التقرحي أو مرض كرون المقتصر على المستقيم (التهاب المستقيم) أو القولون البعيد (التهاب المستقيم السيئي). في المرضى الذين يعانون من التهاب القولون التقرحي أو التهاب القولون كرون الذي يمتد، إلى القولون القريب، تكون كل من المركبات الأزوية ومستحضرات ميسالامين مفيدة. لعلاج مرض كرون الذي يشمل الأمعاء الدقيقة في الأمعاء الدقيقة، بميزة نظرية على المركبات الأزوية ASA تتمتع مركبات ميسالامين، التي تطلق 5

الآثار السلبية

السلفاسالازين له معدل حدوث مرتفع من الآثار الجانبية، والتي تعزى معظمها إلى التأثيرات الجهازية لجزيء السلفايبيريدين. الأستيلات البطيئة للسلفايبيريدين لها آثار جانبية أكثر تواتراً وأكثر شدة من الأستيلات السريعة. لا يستطيع ما يصل إلى 40% من المرضى تحمل الجرعات العلاجية من السلفاسالازين. المشاكل الأكثر شيوعاً مرتبطة بالجرعة وتشمل الغثيان واضطراب الجهاز الهضمي والصداع إلى الحمى (ASA أو نادراً 5) وآلام المفاصل وآلام العضلات وقمع نخاع العظم والضييق. يمكن أن تؤدي فرط الحساسية للسلفايبيريدين والتهاب الجلد التقشري والتهاب البنكرياس والتهاب الرئة وفقر الدم الانحلالي والتهاب التامور أو التهاب الكبد. ارتبط السلفاسالازين أيضاً بقله الحيوانات المنوية، والتي تنعكس عند التوقف عن تناول الدواء. يضعف السلفاسالازين امتصاص الفولات ومعالجته؛ ومن ثم، يوصى بتناول مكملات غذائية تحتوي على حمض الفوليك بجرعة 1 ملغ/يوم.

وعلى النقيض من السلفاسالازين، فإن تركيبات الأمينوساليسيلات الأخرى جيدة التحمل. وفي أغلب التجارب السريرية، فإن تواتر الآثار الجانبية للدواء مماثل لتلك التي تحدث لدى المرضى الذين عولجوا بدواء وهمي. ولأسباب غير واضحة، قد يحفز أولسالازين الإسهال الإفرازي - والذي لا ينبغي الخلط بينه وبين مرض التهاب الأمعاء النشط - في 10% من المرضى. وقد تحدث تفاعلات فرط الحساسية النادرة مع جميع الأمينوساليسيلات ولكنها أقل شيوعاً بكثير من السلفاسالازين. وقد وثقت الدراسات الدقيقة تغيرات طفيفة تشير إلى تلف الأنابيب الكلوية لدى المرضى الذين يتلقون جرعات عالية من الأمينوساليسيلات. وقد تم الإبلاغ عن حالات نادرة من التهاب الأعلى في المصل التي ASA الكلى الخلالي، وخاصة بالاقتران مع جرعات عالية من تركيبات ميسالامين؛ وقد يعزى هذا إلى مستويات 5 تم تحقيقها مع هذه الأدوية. ونادراً ما يسبب السلفاسالازين والأمينوساليسيلات الأخرى تفاقم التهاب القولون، والذي قد يُفسر خطأً على أنه التهاب القولون المقاوم.

GLUCOCORTICIDS

حركية الدواء وديناميكيات الدواء

في الممارسة الطبية المعوية، يعتبر بريدنيزون وبريدنيزولون من أكثر الجلوكوكورتيكويدات الفموية استخداماً. تتمتع هذه الأدوية بمدة متوسطة من النشاط البيولوجي مما يسمح بتناول جرعة واحدة يومياً.

تُستخدم حقن هيدروكورتيزون الشرجية أو الرغوة أو التحاميل لتعظيم تأثيرها على الأنسجة القولونية وتقليل الامتصاص الجهازية عن طريق العلاج الموضعي لمرض التهاب الأمعاء النشط في المستقيم والقولون السيني. ينخفض امتصاص هيدروكورتيزون عند تناوله عن طريق المستقيم، على الرغم من أن 15-30% من الجرعة المُعطاة لا تزال تُمتص.

بوديزونيد هو نظير اصطناعي قوي للبريدنيزولون يتمتع بتقارب كبير لمستقبل الجلوكوكورتيكويد ولكنه يخضع لاستقلاب الكبد السريع مما يؤدي إلى انخفاض التوافر البيولوجي عن طريق الفم. يتوفر نوعان من المستحضرات الفموية ذات (CYP3A4 جزئياً بواسطة) الإطلاق البطيء والمتحكم في درجة الحموضة من بوديزونيد والتي تطلق الدواء إما في الجزء البعيد من الأمعاء الدقيقة والقولون حيث يتم امتصاصه. التوافر البيولوجي لكبسولات (Uceris، درجة الحموضة <7) أو في القولون (Entocort، درجة الحموضة <55) %بوديزونيد ذات الإطلاق المتحكم هو حوالي 10.

α، [TNF] كما هو الحال في الأنسجة الأخرى، تعمل الجلوكوكورتيكويدات على تثبيط إنتاج السيتوكينات الالتهابية (عامل نخر الورم IL) والكيموكينات (IL1) إنترلوكين A2، ؛ تقليل التعبير عن جزيئات التصاق الخلايا الالتهابية؛ وتثبيط النسخ الجيني لأكسيد النيتريك سينثيز، وفوسفوليبياز (8) NFκB وسيكلوأوكسجيناز 2، و

الاستخدامات السريرية

تُستخدم الجلوكوكورتيكويدات بشكل شائع في علاج المرضى المصابين بالتهاب الأمعاء النشط المعتدل إلى الشديد. يُعالج المرض النشط عادةً بجرعة فموية أولية تتراوح بين 40 و60 مجم/يوم من بريدنيزون أو بريدنيزولون. لم يثبت أن الجرعات الأعلى أكثر فعالية ولكنها تسبب آثارًا جانبية أكبر بشكل ملحوظ. بمجرد استجابة المريض للعلاج الأولي (عادةً في غضون أسبوع إلى أسبوعين)، يتم تقليل الجرعة لتقليل تطور الآثار الجانبية. في المرضى المصابين بأمراض خطيرة، تُعطى الأدوية عادةً عن طريق الوريد

بالنسبة لعلاج مرض التهاب الأمعاء الذي يصيب المستقيم أو القولون السيني، يفضل تناول الجلوكوكورتيكويدات عن طريق المستقيم بسبب امتصاصها الجهازى المنخفض

تُستخدم تركيبات بوديزونيد (9 مجم/يوم) التي يتم التحكم في إطلاقها عن طريق الفم والموصوفة أعلاه في علاج مرض كرون الخفيف إلى المتوسط الذي يصيب الأمعاء الدقيقة والقولون القريب (إنتوكورت) والتهاب القولون التقرحي (يوسيريس). وهي أقل فعالية قليلاً من بريدنيزولون في تحقيق الشفاء السريري ولكنها أقل تأثيراً على الجهاز الهضمي بشكل ملحوظ

لا تفيد الكورتيكوستيرويدات في الحفاظ على هدوء المرض. وينبغي استخدام أدوية أخرى مثل الأمينوساليسيلات أو مثبطات المناعة لهذا الغرض

الآثار السلبية

يمكن CYP3A4 يتم استقلاب تركيبات بوديزونيد ذات الإطلاق المتحكم فيه عن طريق الفم على نطاق واسع في الكبد بواسطة القوة أن تزيد مستويات بوديزونيد في البلازما عدة مرات، مما يزيد من احتمالية حدوث آثار جانبية. تتم مراجعة CYP3A4 لمثبطات الآثار الجانبية العامة للجلوكوكورتيكويدات في الفصل 39

PURINE ANALOGS: AZATHIOPRINE & 6-MERCAPTOPYRINE

حركية الدواء وديناميكيات الدواء

عبارة عن مضادات أيض البيورين التي لها خصائص مثبطة للمناعة (انظر الفصول 54 و 55) (6MP) الأزوثيوبرين و6مركابتوبورين

بعد الامتصاص، يتحول الأزابورين بسرعة من خلال عملية غير (50%) MP إن التوافر الحيوي للأزابورين (80%) يتفوق على 6 يخضع 6مركابتوبورين بعد ذلك لعملية تحول حيوي معقدة من خلال الإنزيمات الهدامة المتنافسة (أوأكسيداز MP. إنزيمية إلى 6 الزانئين وميثيل ترانسفيراز الثيوبورين) التي تنتج مستقبلات غير نشطة، والمسارات الابتنائية التي تنتج نيوكليوتيدات ثيوجوانين أقل من ساعتين؛ ومع ذلك، تتركز نيوكليوتيدات ثيوجوانين النشطة في MP النشطة. يبلغ عمر النصف في المصل للأزابورين و6 الخلايا مما يؤدي إلى عمر نصف أطول يبلغ أيامًا. تؤدي الحركة المطولة لنيوكليوتيد 6ثيوجوانين إلى تأخير متوسط يبلغ 17 أسبوعًا في المرضى المصابين بالتهاب الأمعاء MP قبل ظهور الفائدة العلاجية من الأزابورين عن طريق الفم أو 6

الاستخدامات السريرية

من العوامل المهمة في إحداث والحفاظ على هدوء التهاب القولون التقرحي وداء كرون. وعلى الرغم من عدم MP الأزابورين و6 (انظر أدناه) يعالجون (TPMT) التأكد من الجرعة المثلى، فإن معظم المرضى الذين لديهم نشاط طبيعي لثيوبورين سميل ترانسفيراز مجم/كجم/يوم، أو الأزابورين، 2-25 مجم/كجم/يوم. وفي الممارسة السريرية الحالية، تُستخدم هذه الأدوية غالبًا 1-15 MP، 6 بالاشتراك مع العلاج المضاد لعامل نخر الورم أثناء العلاج الحاد والصيانة للمرضى الذين يعانون من مرض متوسط إلى شديد. ويُعتقد أن الفائدة الإضافية للعلاج التناظري بالبيورين ترجع إلى (1) الأنشطة المضادة للالتهابات التآزرية التي تؤدي إلى معدلات أعلى من الهدوء بعد العلاج الحاد بالحث؛ (2) انخفاض تصفية العامل المضاد لعامل نخر الورم، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات الدواء في المصل؛ و (3) انخفاض تطور الأجسام المضادة المحايدة ضد العامل المضاد لعامل نخر الورم. بين المرضى الذين يعالجون بالكورتيكوستيرويدات للسيطرة على المرض النشط، تُستخدم أحيانًا نظائر البيورين كعوامل منفردة للسماح بتقليل الجرعة أو التخلص من الستيرويدات.

الآثار السلبية

الغثيان والقيء وتثبيط نخاع العظم (مما يؤدي إلى نقص الكريات البيض أو كبر MP تشمل السمية المرتبطة بالجرعة للأزابورين أو 6 الكريات أو فقر الدم أو قلة الصفائح) والسمية الكبدية. يلزم إجراء مراقبة روتينية للمختبر مع تعداد الدم الكامل واختبارات وظائف الكبد لجميع المرضى. عادة ما يستجيب نقص الكريات البيض أو الارتفاع في كيمياء الكبد لخفض جرعة الدواء. قد يؤدي نقص الكريات البيض الشديد إلى الاستعداد للإصابة بالعدوى الانتهازية؛ قد يستجيب نقص الكريات البيض للعلاج بعامل تحفيز الخلايا منخفضًا في 11% وغالبًا في 03% من السكان، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج مستقبلات TPMT بواسطة MP المحببة. يكون استقلاب 6 قبل بدء العلاج. لا ينبغي إعطاء هذه الأدوية TPMT النشطة وزيادة خطر تثبيط نخاع العظم. يمكن قياس مستويات 6thioguanine ويجب البدء بجرعات أقل في المرضى الذين لديهم نشاط متوسط. تحدث تفاعلات فرط TPMT للمرضى الذين ليس لديهم نشاط في 5% من المرضى. وتشمل هذه الحمى والطفح الجلدي والتهاب البنكرياس والإسهال والتهاب الكبد MP الحساسية للأزابورين أو 6 أو الأزابورين، يبدو أن هناك خطرًا متزايدًا للإصابة MP كما هو الحال مع متلقي زراعة الأعضاء الذين يتلقون علاجًا طويل الأمد بـ 6 بالورم الليمفاوي بين المرضى المصابين بالتهاب الأمعاء، وقد يكون بعضها مرتبطًا بعدوى فيروس إبشتاين بار. يرتبط الاستخدام طويل الأمد بزيادة خطر الإصابة بالورم الليمفاوي الخلوي الكبدي الطحالي، وخاصة عند الشباب. ترتبط الأدوية أيضًا بزيادة خطر الإصابة

بسرطانات الجلد غير الميلانينية. تعبر هذه الأدوية المشيمة؛ ومع ذلك، هناك العديد من التقارير عن حالات حمل ناجحة لدى النساء اللاتي يتناولن هذه العوامل، ويبدو أن خطر التشوهات الخلقية ضئيل.

تفاعلات الأدوية

يقلل الوبورينول بشكل ملحوظ من استقلاب أكسيد الزانثين لنظائر البيورين، مما قد يؤدي إلى زيادة نوكلوتيدات 6ثيوجوانين أو IMP النشطة التي قد تؤدي إلى نقص الكريات البيض الشديد. لا ينبغي إعطاء الوبورينول أو فيبوكسوستات للمرضى الذين يتناولون 6أزاثيوبرين إلا في حالات مراقبة بعناية.

ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR THERAPY

حركية الدواء وديناميكيات الدواء

في مرض التهاب الأمعاء (Tregs) والخلايا التائية التنظيمية (TH1) يوجد خلل في استجابة الخلايا التائية المساعدة من النوع 1، يتم إنتاج (TNF) وخاصة مرض كرون. أحد السيتوكينات الرئيسية المؤيدة للالتهابات في مرض التهاب الأمعاء هو عامل نخر الورم بواسطة الجهاز المناعي الفطري (على سبيل المثال، الخلايا الشجرية، والبلعميات)، والجهاز المناعي التكيفي (وخاصة خلايا TNF القابل للذوبان TNF: في شكلين نشطين بيولوجيًا TNF والخلايا غير المناعية (الخلايا الليفية، وخلايا العضلات الملساء). يوجد، TH1 القابل للذوبان والمرتبطة بالغشاء عن طريق الارتباط بمستقبلات TNF المرتبطة بالغشاء. يتم التوسط في النشاط البيولوجي لـ TNF و TNF يؤدي ارتباط (والخلايا المناعية الفطرية، والخلايا الليفية، TH1 وخاصة خلايا) الموجودة على بعض الخلايا (TNFR) TNF التي تحفز النسخ والنمو والتوسع. تشمل الأفعال البيولوجية المنسوبة إلى NFkB في البداية إلى تنشيط مكونات بما في ذلك TNFR، تنشيط مستقبلات عامل نخر الورم إطلاق السيتوكينات المؤيدة للالتهابات من الخلايا البلعمية، وتنشيط الخلايا التائية وانتشارها وإنتاج الكولاجين في الخلايا الليفية، وزيادة تنظيم جزيئات الالتصاق البطانية المسؤولة عن هجرة الكريات البيضاء، وتحفيز متفاعلات المرحلة الحادة في الكبد. قد يؤدي تنشيط مستقبلات عامل نخر الورم لاحقًا إلى موت الخلايا النشطة (الموت الخلوي المبرمج)

تمت الموافقة على أربعة أجسام مضادة وحيدة النسيلة لعامل نخر الورم البشري لعلاج مرض التهاب الأمعاء: إنفليكسيماب وأداليموماب، وجوليموماب، وسيرتوليزوماب (الجدول 62-3). إنفليكسيماب، وأداليموماب، وجوليموماب هي أجسام مضادة من ولكنه (PEG) مقترن ببولي إيثيلين جليكول Fab سيرتوليزوماب هو جسم مضاد مُعاد التركيب يحتوي على جزء IgG1 الفئة الفرعية، من إنفليكسيماب هو جسم مضاد هجين بين الفأر والإنسان، ولكن أداليموماب، وسيرتوليزوماب Fab جزء Fc. يفتقر إلى جزء وجوليموماب هي أجسام مضادة بشرية بالكامل. يتم إعطاء إنفليكسيماب عن طريق التسريب الوريدي. بجرعات علاجية تتراوح من 5 إلى 10 مجم/كجم، يبلغ عمر النصف لإنفليكسيماب حوالي 8 إلى 10 أيام، مما يؤدي إلى اختفاء الأجسام المضادة من البلازما على مدى 8 إلى 12 أسبوعًا. يتم إعطاء أداليموماب وجوليموماب وسيرتوليزوماب عن طريق الحقن تحت الجلد، ويبلغ عمر النصف لهذه الأدوية حوالي أسبوعين.

تستخدم في مرض التهاب الأمعاء TNF أجسام مضادة لـ

	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab	Golimumab
Class	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody
% Human	75%	100%	95%	100%
Structure	IgG1	IgG1	Fab fragment attached to PEG (lacks Fc portion)	IgG1
Route of administration	Intravenous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous
Half-life	8–10 days	10–20 days	14 days	14 days
Neutralizes soluble TNF	Yes	Yes	Yes	Yes
Neutralizes membrane-bound TNF	Yes	Yes	Yes	Yes
Induces apoptosis of cells expressing membrane-bound TNF	Yes	Yes	No	Yes
Complement-mediated cytotoxicity of cells expressing membrane-bound TNF	Yes	Yes	No	Yes
Induction dose	5 mg/kg at 0, 2, and 6 weeks	160 mg, 80 mg, and 40 mg at 0, 2, and 4 weeks	400 mg at 0, 2, and 4 weeks	200 mg, 100 mg at 0, 2 weeks

Maintenance dose	5 mg/kg every 8 weeks	40 mg every 2 weeks	400 mg every 4 weeks	100 mg every 4 weeks
------------------	-----------------------	---------------------	----------------------	----------------------

عامل نخر الورم، TNF.

ترتبط جميع العوامل الأربعة بعامل نخر الورم القابل للذوبان والمرتبط بالغشاء بألفة عالية، مما يمنع السيتوكين من الارتباط بمستقبلاته. يتسبب ارتباط الأجسام المضادة الثلاثة بعامل نخر الورم المرتبط بالغشاء أيضًا في إشارات عكسية تمنع إطلاق من منطقة FC السيتوكين. عندما يرتبط إنفليكسيماب أو أداليموماب أو جوليموماب بعامل نخر الورم المرتبط بالغشاء، فإن الجزء البشرية يعزز موت الخلايا المبرمج بواسطة الأجسام المضادة، وتنشيط المكمل، والسمية الخلوية للخلايا التائية والبلعميات IgG1 إلى هذه الخصائص، FC المنشطة. يفتقر سيرتوليزوماب، بدون جزء

الاستخدامات السريرية

تمت الموافقة على إنفليكسيماب وأداليموماب وسيرتوليزوماب لعلاج الحالات الحادة والمزمنة من مرض كرون المتوسط إلى الشديد والذين لم يستجيبوا للعلاجات التقليدية بشكل كافٍ. تمت الموافقة على إنفليكسيماب وأداليموماب وجوليموماب لعلاج حالات التهاب القولون التقرحي المتوسط إلى الشديد بشكل حاد ومزمن. مع العلاج التحريضي، تؤدي هذه العوامل المعتمدة إلى تحسن الأعراض بنسبة 60% وشفاء المرض بنسبة 30% من المرضى المصابين بمرض كرون المتوسط إلى الشديد، بما في ذلك المرضى الذين أو الميثوتركسيت. متوسط الوقت للاستجابة السريرية هو MP كانوا معتمدين على الجلوكوكورتيكويدات أو الذين لم يستجيبوا لـ 6 أسابيع. يتم إعطاء العلاج التحريضي بشكل عام على النحو التالي

إنفليكسيماب 5 مجم/كجم عن طريق الوريد في 0 و 2 و 6 أسابيع؛ أداليموماب 160 مجم (مقسمة على جرعات) في البداية و 80 مجم عن طريق الحقن تحت الجلد في 2 أسابيع؛ وسيرتوليزوماب 400 مجم عن طريق الحقن تحت الجلد في 0 و 2 و 4 أسابيع. يمكن علاج المرضى الذين يستجيبون بالعلاج الصياني المزمّن على النحو التالي: إنفليكسيماب 5 مجم/كجم عن طريق الوريد كل 8 أسابيع؛ أداليموماب 40 مجم عن طريق الحقن تحت الجلد كل 2 أسابيع؛ سيرتوليزوماب 400 مجم

الحقن تحت الجلد كل 4 أسابيع. مع العلاج المزمّن المنتظم، يتم الحفاظ على الاستجابة السريرية في أكثر من 60% من المرضى وهدوء المرض في 40%. ومع ذلك، فإن ثلث المرضى يفقدون الاستجابة في النهاية على الرغم من الجرعات العالية أو الحقن بشكل أو لآليات أخرى TNF متكرر. قد يكون فقدان الاستجابة في العديد من المرضى بسبب تطور الأجسام المضادة لجسم

تمت الموافقة على إنفليكسيماب لعلاج المرضى الذين يعانون من التهاب القولون التقرحي المتوسط إلى الشديد والذين لم يستجيبوا بشكل كافٍ للميسالامين أو الكورتيكوستيرويدات. بعد العلاج التحريضي بجرعة 5-10 مجم/أسبوع عند 0 و 2 و 6 أسابيع، يستجيب من المرضى سريريًا ويحقق ثلثهم شفاء سريريًا. مع استمرار عمليات التسريب الصيانة كل 8 أسابيع، يستمر حوالي 50% من 70% المرضى في الاستجابة السريرية. تمت الموافقة أيضًا على أداليموماب وجوليموماب لعلاج التهاب القولون التقرحي المتوسط إلى الشديد ولكن يبدو أنهما أقل فعالية من إنفليكسيماب الوريدي. بعد العلاج التحريضي، يستجيب أقل من 55% من المرضى سريريًا ويحقق أقل من 20% شفاء سريريًا. السبب وراء كون تركيبات مضادات عامل نخر الورم تحت الجلد أقل فعالية من إنفليكسيماب الوريدي غير مؤكد.

الآثار السلبية

تحدث أحداث سلبية خطيرة في ما يصل إلى 6% من المرضى الذين يتلقون علاجًا مضادًا لعامل نخر الورم. التأثير السلبي الأكثر أهمية قد يؤدي هذا إلى إصابات خطيرة مثل تعفن الدم البكتيري. TH1 لهذه الأدوية هو العدوى بسبب قمع الاستجابة الالتهابية لخلايا والليستريات وغيرها من الإصابات الانتهازية. حدث إعادة تنشيط B والسل والكائنات الفطرية الغازية وإعادة تنشيط التهاب الكبد السل الكامن مع الانتشار. قبل إعطاء علاج مضاد لعامل نخر الورم، يجب على جميع المرضى الخضوع لاختبارات الجلد باستخدام التوبركولين أو اختبارات إطلاق الإنترفيرون جاما. العلاج الوقائي لمرض السل ضروري للمرضى الذين لديهم نتائج اختبار إيجابية قبل بدء علاج مضاد لعامل نخر الورم. تشمل الإصابات الأكثر شيوعًا ولكنها أقل خطورة عادةً التهابات الجهاز التنفسي العلوي (التهاب الجيوب الأنفية والتهاب الشعب الهوائية والالتهاب الرئوي) والتهاب النسيج الخلوي. يزداد خطر الإصابة بالعدوى الخطيرة بشكل ملحوظ لدى المرضى الذين يتناولون الكورتيكوستيرويدات المصاحبة

مع جميع العوامل الأربعة. قد تعمل هذه الأجسام المضادة على إضعاف الاستجابة (ATA) قد تتطور أجسام مضادة للأجسام المضادة السريرية أو القضاء عليها وزيادة احتمالية حدوث تفاعلات حادة أو متأخرة أثناء التسريب أو الحقن. تكون احتمالية تكوين الأجسام المضادة أعلى بكثير لدى المرضى الذين يتلقون علاجًا مضادًا لعامل نخر الورم بشكل متقطع مقارنة بالحقن المنتظمة المجدولة. في المرضى الذين يتلقون علاجًا صيانة مزمّنًا، يبلغ معدل انتشار الأجسام المضادة للأجسام المضادة مع إنفليكسيماب 10%، مع سيرتوليزوماب

ومع أداليموماب أو جوليموماب 3%. كما تقل احتمالية تطور الأجسام المضادة لدى المرضى الذين يتلقون علاجًا مصاحبًا، 8% قد يؤدي العلاج المصاحب بعوامل مضادة لعامل نخر الورم ومنظمات المناعة إلى (أو الميثوتركسيت IMP أي 6) بمنظمات المناعة زيادة خطر الإصابة بالورم الليمفاوي

تؤدي عمليات التسريب الوريدي لعقار إنفليكسيماب إلى حدوث تفاعلات سلبية حادة عند التسريب في ما يصل إلى 10% من المرضى ولكن يلزم إيقاف التسريب في حالة حدوث تفاعلات شديدة في أقل من 2%. وتكون تفاعلات التسريب أكثر شيوعًا مع التسريب الثاني أو اللاحق مقارنة بالأول. وتشمل التفاعلات الخفيفة المبكرة الحمى والصداخ والدوار والشرى أو أعراض القلب والرئة الخفيفة التي تشمل ألم الصدر وضيق التنفس وعدم استقرار الدورة الدموية. ويمكن تقليل التفاعلات الناتجة عن عمليات التسريب اللاحقة بالإعطاء الوقائي للأسيتامينوفين أو الديفينهيدرامين أو الكورتيكوستيرويدات. وتشمل التفاعلات الحادة الشديدة انخفاض ضغط الدم الشديد وضيق التنفس وتشنجات العضلات وعدم الراحة في الصدر؛ وقد تتطلب مثل هذه التفاعلات العلاج بالأكسجين والأدريالين والكورتيكوستيرويدات.

قد يحدث تفاعل مشابه لمرض المصل المتأخر بعد 1-2 أسبوع من العلاج بمضاد عامل نخر الورم في 1% من المرضى. تتكون هذه التفاعلات من آلام عضلية، وألم مفصلي، وضيق في الفك، وحمى، وطفح جلدي، وشرى، ووذمة وعادة ما تتطلب التوقف عن تناول هذا العامل. تتطور الأجسام المضادة للنواة الإيجابية والحمض النووي المزدوج السلسلة في عدد صغير من المرضى. يعد تطور متلازمة تشبه الذئبة نادرًا ويختفي بعد التوقف عن تناول الدواء.

تشمل الآثار الجانبية النادرة ولكن الخطيرة لجميع العوامل المضادة لعامل نخر الورم أيضًا تفاعلات كبدية شديدة تؤدي إلى فشل كبدي حاد، واضطرابات إزالة الميالين، وتفاعلات دموية، وفشل القلب الاحتقاني الجديد أو المتفاقم لدى المرضى الذين يعانون من أمراض القلب الكامنة. قد تسبب العوامل المضادة لعامل نخر الورم مجموعة متنوعة من الطفح الجلدي الصدفي، والذي يختفي عادةً بعد التوقف عن تناول الدواء.

يبدو أن الورم اللمفاوي يزداد لدى المرضى المصابين بالتهاب الأمعاء غير المعالج. وقد تزيد العوامل المضادة لعامل نخر الورم من خطر الإصابة بالورم اللمفاوي في هذه الفئة من السكان، على الرغم من أن الخطر النسبي غير مؤكد. وقد لوحظت زيادة في عدد حالات الورم اللمفاوي الخليوي الكبدي الطحالي، وهو مرض نادر ولكنه مميت عادة، لدى الأطفال والشباب، والذين خضعوا جميعًا تقريبًا للعلاج المشترك بمنظمات المناعة أو العوامل المضادة لعامل نخر الورم أو الكورتيكوستيرويدات. وقد ترتبط العوامل المضادة لعامل نخر الورم أيضًا بزيادة خطر الإصابة بسرطانات الجلد غير الميلانينية.

ANTI-INTEGRIN THERAPY

إن الإنتجرينات هي عائلة من جزيئات الالتصاق على سطح كريات الدم البيضاء والتي قد تتفاعل مع فئة أخرى من جزيئات الالتصاق على سطح بطانة الأوعية الدموية المعروفة باسم السيلكتينات، مما يسمح لكريات الدم البيضاء الدائرة بالالتصاق ببطانة الأوعية الدموية ثم الانتقال عبر جدار الأوعية الدموية إلى الأنسجة. تتكون الإنتجرينات من ثنائيات غير متجانسة تحتوي على وحدتين ؛ وبالتالي، فإنه يمنع $\alpha 4$ يستهدف فقط الوحدة الفرعية IgG4 فرعيين، ألفا وبيتا. ناتاليزوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة من نوع العديد من الإنتجرينات على الخلايا الالتهابية الدائرة ويمنع الارتباط بجزيئات الالتصاق الوعائي والهجرة اللاحقة إلى الأنسجة المحيطة، بما في ذلك الأمعاء والجهاز العصبي المركزي. لسوء الحظ، قد يصاب المرضى الذين عولجوا بناتاليزوماب باعتلال الدماغ

والذي، (JC فيروس) بسبب إعادة تنشيط الجهاز العصبي المركزي لفيروس الورم الحليمي البشري (PML) المتعدد البؤر التدريجي لدى المرضى الذين لديهم أجسام مضادة PML يوجد في شكل كامن في أكثر من 80% من البالغين. يبلغ متوسط خطر الإصابة بـ لكل 1000 مريض؛ ومع ذلك، يزداد الخطر بشكل ملحوظ لدى المرضى الذين عولجوا لأكثر من 24 شهرًا أو يتلقون JC 39 لفيروس مثبطات مناعية أخرى. مع ظهور عقار فيدوليزوماب، لم يعد عقار ناتاليزوماب يستخدم تقريبًا لعلاج مرض التهاب الأمعاء إلا في المرضى المصابين بالتصلب المتعدد.

وبالتالي يمنع تفاعل الكريات البيضاء، $\alpha 4/\beta 7$ فيدوليزوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة ذو نشاط موجه بشكل خاص ضد إنتغرين مع جزيئات التصاق الخلايا البطانية الوعائية المعوية. ولأن الخلايا الليمفاوية التي تنتقل إلى المخ لا تتأثر، يُعتقد أن خطر إعادة منخفض للغاية. يستخدم فيدوليزوماب كعلاج ثانوي للمرضى الذين يعانون من التهاب PML تنشيط فيروس جون كانغ ومرض القولون التقرحي المتوسط إلى الشديد أو مرض كرون والذين لا يستطيعون تناول عوامل مضادة لعامل نخر الورم بسبب الآثار الجانبية أو عدم الفعالية أو فقدان الاستجابة وكعلاج أولي للمرضى المسنين الذين قد تزداد لديهم مخاطر علاج مضاد لعامل نخر الورم. بعد العلاج بالتحريض الوريدي بجرعة 300 مجم في 0 و 2 و 6 أسابيع، يتم علاج المرضى الذين لديهم استجابة سريرية بالعلاج الصيانة الوريدي كل 8 أسابيع. يبدو أن فيدوليزوماب لديه معدل حدوث منخفض جدًا للآثار الجانبية الخطيرة. تتطور الأجسام المضادة المحايدة في أقل من 3% من المرضى.

ANTI-IL-23 THERAPY

IL12 لكل من السيتوكينات p40 البشري يرتبط بالوحدة الفرعية IgG1 أوستيكنوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة من النوع والتي يُعتقد، TH17 و TH1 مما يمنع إشارات الخلايا وإنتاج السيتوكينات وتنشيط الجينات مع تثبيط الاستجابات الخلوية، IL23 و أنها مهمة في الاستجابة الالتهابية لمرض كرون. يمكن استخدام أوستيكنوماب في البالغين المصابين بمرض كرون المتوسط إلى الشديد والذين لم يستخدموا العقاقير البيولوجية من قبل أو فشلوا في العلاج القياسي بالكورتيكوستيرويدات أو منظمات المناعة (مثل نظائر الثيوبورين) أو عوامل مضادة لعامل نخر الورم. يتم إعطاء أوستيكنوماب لعلاج التحريض الأولي كحقنة وريدية واحدة تعتمد على وزن الجسم. بعد ذلك يتم إعطاء جرعة تحت الجلد مقدارها 90 مجم كل 8 أسابيع. يتحمل الجسم عقار أوستيكنوماب بشكل جيد، كما أن مخاطر حدوث آثار جانبية خطيرة منخفضة، بما في ذلك تفاعلات فرط الحساسية (الحساسية المفرطة)، والعدوى (الفيروسية، والبكتيرية، والفطرية)، وإعادة تنشيط العدوى الكامنة (السل، والهربس). تحدث الأجسام المضادة المحايدة في أقل من 3% من المرضى.

وقد تمت الموافقة عليه مؤخرًا IL23 من p19 ريسانكيزوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة مبرمج بشريًا يرتبط بالوحدة الفرعية لعلاج مرض كرون المتوسط إلى الشديد ويمكن استخدامه كبديل للعوامل البيولوجية الأخرى من الخط الأول. جرعة تحريضية وريدية تبلغ 600 مجم عند 0 و 4 و 8 أسابيع تليها جرعة صيانة تبلغ 360 مجم تحت الجلد عند 12 أسبوعًا وكل 8 أسابيع بعد ذلك أحد الآثار الجانبية المبلغ عنها لريسانكيزوماب هو إصابة الكبد الناجمة عن الدواء. يتم تقييم إنزيمات الكبد والبيلبيرين قبل العلاج. وأثناء وبعد العلاج التحريضي، ثم كل 3 إلى 6 أشهر.

JANUS KINASE INHIBITORS

الذي يؤثر JAKSTAT ويقطع مسار إشارات، JAK1 و JAK3 وخاصة، (JAK) توفاسيتينيب هو مثبط غير انتقائي لعائلة جانوس كيناز على إنتاج العديد من الإنترلوكينات التي تنظم تخليق وتمايز الخلايا الليمفاوية البائية والتائية التي تشارك في التهاب الغشاء المخاطي (انظر الفصل 36). توفاسيتينيب هو جزيء صغير يتم امتصاصه بسرعة بعد تناوله عن طريق الفم وله نصف عمر قصير في المصل؛ وبالتالي يجب النظر في CYP3A4 يبلغ 3 ساعات. يخضع لكل من الإخراج الكلوي والاستقلاب الكبدي، بشكل أساسي بواسطة. يوصى بتقليل الجرعة في المرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف الكلى أو الكبد. CYP3A4 التفاعل مع الأدوية التي تثبط أو تحفز تمت الموافقة على توفاسيتينيب لعلاج التهاب القولون التقرحي المتوسط إلى الشديد في المرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج المضاد لعامل نخر الورم أو لا يتحملونه. الجرعة الأولية هي 10 ملغ عن طريق الفم مرتين يوميًا لمدة 8 أسابيع، تليها جرعة صيانة طويلة الأمد من 5-10 ملغ عن طريق الفم مرتين يوميًا. كما هو الحال مع العوامل المثبطة للمناعة الأخرى، قد يزيد التوفاسيتينيب من خطر الإصابة بالعدوى (الجهاز التنفسي العلوي، المسالك البولية)، والعدوى الخطيرة، وإعادة تنشيط العدوى الكامنة (السل). هناك زيادة في خطر إعادة تنشيط الهربس النطاقي بمقدار أربعة أضعاف. عندما يكون ذلك ممكنًا، قد يُنصح بالتطعيم بلقاح الهربس النطاقي (LDL و HDL كل من) قبل 3-4 أسابيع من العلاج بالتوفاسيتينيب. قد يكون هناك زيادة في الكوليسترول الكلي (Shingrix) المعطل معتمد لعلاج المرضى JAK1 هو مثبط انتقائي ل Upadacitinib. وبالتالي يوصى باختبار الدهون بعد 8 أسابيع من بدء العلاج بالدواء الذين يعانون من التهاب القولون التقرحي المتوسط إلى الشديد والذين لم يستجيبوا للعلاج المضاد لعامل نخر الورم أو لا يتحملونه الجرعة الأولية هي 45 مجم عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا لمدة 8 أسابيع، تليها جرعة صيانة طويلة الأمد 15 مجم عن طريق الفم بسبب زيادة خطر حدوث أحداث خطيرة JAK مرة واحدة يوميًا. أصدرت إدارة الغذاء والدواء تحذيرًا داخل صندوق حول مثبطات متعلقة بالقلب مثل النوبة القلبية أو السكتة الدماغية أو الجلطات أو الانسداد الرئوي أو السرطان أو الوفاة المرتبطة بالأدوية.

SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE (S1P) RECEPTOR MODULATOR

أوزانيمود هو ناهض لمستقبلات سفينجوزين 1 فوسفات، وهو دواء مناعي يعمل على تغيير هجرة الخلايا الليمفاوية، وعزل الخلايا الليمفاوية في العقد الليمفاوية وبعيدًا عن مواقع الالتهاب المزمن. تمت الموافقة مؤخرًا على أوزانيمود لعلاج المرضى الذين يعانون من التهاب القولون التقرحي المتوسط إلى الشديد. يبدأ العلاج بجدول جرعات لمدة 7 أيام يبدأ بجرعة 023 مجم عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا لمدة 1-4 أيام، يليه 046 مجم عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا لمدة 5-7 أيام، ثم جرعة صيانة لاحقة 092 مجم عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا. يُمنع استخدام أوزانيمود في المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب، والذبحة الصدرية غير المستقرة، والسكتة الدماغية، والنوبة الإقفارية العابرة، أو قصور القلب في الأشهر الستة الماضية وفي المرضى الذين يعانون من انسداد الأذيني البطيني من الدرجة الثانية أو الثالثة وفقًا لتصنيف موبيتز، أو متلازمة الجيب الأنفي المريض، أو انسداد الجيب الأذيني، ما لم يكن لدى المريض جهاز تنظيم ضربات القلب يعمل. كما يُمنع استخدامه في المرضى الذين يعانون من انقطاع النفس النومي الشديد غير المعالج والمرضى الذين يتناولون مثبطات أكسيداز أحادي الأمين. تشمل الآثار الجانبية الشديدة النادرة العدوى، وبطء ضربات

القلب، وإصابة الكبد، والوذمة البقعية. عادةً ما يتم إجراء الفحص باستخدام تعداد الدم الكامل واختبارات وظائف الكبد وتخطيط كهربية القلب قبل بدء العلاج.

PANCREATIC ENZYME SUPPLEMENTS

يحدث قصور البنكرياس الإفرازي في أغلب الأحيان بسبب التليف الكيسي أو التهاب البنكرياس المزمن أو استئصال البنكرياس. عندما ينخفض إفراز إنزيمات البنكرياس إلى أقل من 10% من المعدل الطبيعي، يضعف هضم الدهون والبروتينات ويمكن أن يؤدي إلى إسهال دهني، وإسهال دهني، وسوء امتصاص الفيتامينات، وفقدان الوزن. تعتبر مكملات إنزيمات البنكرياس، التي تحتوي على مزيج من الأميليز والليباز والبروتياز، الدعامة الأساسية لعلاج قصور إنزيمات البنكرياس. هناك نوعان رئيسيان من المستحضرات المستخدمة هما البنكرياتين والليباز البنكرياسي. البنكرياتين هو مستخلص مشتق من الكحول من بنكرياس الخنزير مع تركيزات منخفضة نسبيًا من الليباز والإنزيمات البروتينية، في حين أن الليباز البنكرياسي هو مستحضر غني. على أساس الوزن، يتمتع الليباز البنكرياسي بنشاط تحلل دهني يبلغ حوالي 12 ضعفًا وأكثر من 4 أضعاف النشاط البروتيني للبنكرياتين. ونتيجة لذلك، لم يعد البنكرياتين مستخدمًا بشكل شائع في المجال السريري. ولا تتم مناقشة البنكرياتين هنا إلا في حالة الليباز

يتوفر إنزيم بانكريليباز في جميع أنحاء العالم في كل من المستحضرات المغلفة المعوية وغير المغلفة. وتتوفر المستحضرات بأحجام تحتوي على كميات متفاوتة من الليباز والأميليز والبروتياز. ومع ذلك، فإن قوائم الشركات المصنعة لمحتوى الإنزيم لا تعكس دائمًا هو قرص غير Viokace. النشاط الإنزيمي الحقيقي. يتم تعطيل إنزيمات بانكريليباز بسرعة وبشكل دائم بواسطة الأحماض المعدية لتقليل التدمير الذي يسببه الحمض داخل المعدة (H2 أو مضاد PPI) مغلف معوي يجب إعطاؤه بالتزامن مع العلاج المثبط للحمض. تُستخدم المستحضرات المغلفة المعوية بشكل أكثر شيوعًا لأنها لا تتطلب علاجًا مصاحبًا لقمع الحمض. في الوقت الحاضر، تمت الموافقة على استخدام خمس صيغ مغلفة معويًا ذات إطلاق بطيء (كريون، وبانكرياز، وزينبيب، وأولتريزا، وبيرتيز)

USP أو وحدات (IU) يتم إعطاء مستحضرات الليباز البنكرياسي مع كل وجبة ووجبة خفيفة. يمكن إدراج نشاط الإنزيم بوحدات دولية يجب تحديد الجرعة بشكل فردي وفقًا لعمر ووزن المريض ودرجة قصور البنكرياس. USP وحدة دولية واحدة تساوي 2-3 وحدات من نشاط (وحدة دولية 20000-30000) USP وكمية الدهون الغذائية المتناولة. يبدأ العلاج بجرعة توفر 60000-90000 وحدة الليباز في فترة ما قبل وبعد الوجبة - وهو مستوى كافٍ لتقليل الإسهال الدهني إلى مستوى غير ذي أهمية سريرية في معظم الحالات. قد يكون الاستجابة غير المثالية للمستحضرات المغلفة معويًا بسبب سوء خلط الحبيبات بالطعام أو الذوبان البطيء وإطلاق الإنزيمات. قد يؤدي الزيادة التدريجية في الجرعة أو التغيير إلى تركيبة مختلفة أو إضافة علاج مثبط للحموضة إلى تحسين الاستجابة بالنسبة للمرضى الذين يستخدمون أنابيب التغذية، قد يتم خلط الكريات الدقيقة مع التغذية المعوية قبل الإعطاء

تعتبر مكملات إنزيمات البنكرياس جيدة التحمل. يجب بلع الكبسولات وليس مضغها، لأن إنزيمات البنكرياس قد تسبب التهاب الغشاء المخاطي للفم والبلعوم. وقد تسبب الجرعات الزائدة الإسهال وآلام البطن. وقد يؤدي المحتوى العالي من البيورين في مستخلصات البنكرياس إلى فرط حمض البوليك في البول وحصوات الكلى. تم الإبلاغ عن العديد من حالات تضيق القولون لدى

مرضى التليف الكيسي الذين تلقوا جرعات عالية من الليباز البنكرياسي مع نشاط ليباز مرتفع. وقد تم سحب هذه التركيبات عالية الجرعة من السوق منذ ذلك الحين.

GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 2 ANALOG FOR SHORT-BOWEL SYNDROME

قد يؤدي الاستئصال الجراحي الشامل أو مرض الأمعاء الدقيقة إلى متلازمة الأمعاء القصيرة مع سوء امتصاص العناصر الغذائية والسوائل. يعتمد المرضى الذين يقل طول الأمعاء الدقيقة لديهم عن 200 سم (مع أو بدون استئصال القولون) عادةً على الدعم الغذائي الوريدي الجزئي أو الكامل للحفاظ على الترطيب والتغذية. تيدوجلوتيد هو نظير ببتيد 2 يشبه الجلوكاجون يرتبط بالخلايا العصبية المعوية والخلايا الصماء، مما يحفز إطلاق عدد من الهرمونات الغذائية (بما في ذلك عامل النمو الشبيه بالأنسولين) التي تحفز / نمو الظهارة المخاطية وتعزز امتصاص السوائل. في التجارب السريرية، قلل 54٪ من المرضى الذين عولجوا بتدوجلوتيد (005 مجم كجم مرة واحدة يوميًا عن طريق الحقن تحت الجلد) من حاجتهم إلى الدعم الوريدي بمقدار يوم واحد على الأقل / أسبوع مقارنة بـ عولجوا بدواء وهمي. قد يرتبط تيدوجلوتيد بزيادة خطر الإصابة بأورام القولون والمستقيم والأمعاء الدقيقة 23٪.

BILE ACID AGENTS

أورسوديول (حمض أورسوديوكسيكوليك) هو حمض صفراوي طبيعي يشكل أقل من 5٪ من تجمع أملاح الصفراء المتداولة في البشر. ونسبة أعلى بكثير في الدببة. بعد تناوله عن طريق الفم، يتم امتصاصه، ويقترن في الكبد مع الجلايسين أو التورين، ويفرز في الصفراء يخضع أورسوديول المقترن لإعادة تدوير معوي كبدي مكثف. يبلغ عمر النصف في المصل حوالي 100 ساعة. مع الإغذاء اليومي الطويل الأمد، يشكل أورسوديول 30-50٪ من تجمع الأحماض الصفراوية المتداولة. تمر كمية صغيرة من أورسوديول المقترن أو غير المقترن غير الممتص إلى القولون، حيث يتم إفرازه أو يخضع لإزالة الهيدروكسيل بواسطة البكتيريا القولونية إلى حمض الليثوكوليك، وهي مادة ذات سمية كبدية محتملة.

الديناميكية الدوائية

تحدد قابلية ذوبان الكوليسترول في الصفراء من خلال النسب النسبية للأحماض الصفراوية والليسيثين والكوليسترول. وعلى الرغم من أن العلاج المطول باليورسوديول يؤدي إلى توسيع مجموعة الأحماض الصفراوية، إلا أنه لا يبدو أن هذا هو الآلية الرئيسية للعمل. على إذابة حصوات المرارة. يقلل اليورسوديول من محتوى الكوليسترول في الصفراء عن طريق تقليل إفراز الكوليسترول في الكبد ويبدو أن اليورسوديول يعمل أيضًا على تثبيت الأغشية القنوية لخلايا الكبد، ربما من خلال تقليل تركيز الأحماض الصفراوية الذاتية الأخرى أو من خلال تثبيط تدمير خلايا الكبد بواسطة المناعة

الاستخدام السريري

يستخدم أورسودايول لإذابة حصوات المرارة الصغيرة المكونة من الكوليسترول لدى المرضى الذين يعانون من مرض المرارة المصحوب بأعراض والذين يرفضون استئصال المرارة أو الذين لا يصلحون لإجراء الجراحة. بجرعة 10 مجم/كجم/يوم عن طريق الفم لمدة 12-24 شهرًا، يحدث الإذابة في ما يصل إلى 50% من المرضى الذين يعانون من حصوات المرارة الصغيرة غير المتكسدة (>5-مم). كما أنه فعال في الوقاية من حصوات المرارة لدى المرضى البدناء الذين يخضعون لعلاج فقدان الوزن السريع 10

كما يعد أورسودايول أيضًا العامل الأول المستخدم لعلاج تليف الكبد الصفراوي الأولي المبكر. ويُعتقد أن أورسودايول، باعتباره حمضًا صفراويًا غير سام، يقلل من إصابة الكبد عن طريق استبدال الأحماض الصفراوية الذاتية الأكثر سمية ومن خلال التأثيرات المضادة للالتهابات. وبجرعة 13-15 مجم/كجم/يوم، يحسن أورسودايول التشوهات الكيميائية الحيوية في الكبد، ويبطئ معدل التقدم السريري والنسجي، ويقلل الحاجة إلى زراعة الكبد، ويحسن البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل. لا يستجيب حوالي 35% من مرضى تليف الكبد الصفراوي الأولي لأورسودايول.

الآثار السلبية

، يعتبر أورسودايول خاليًا عمليًا من الآثار الجانبية الخطيرة. الإسهال الناجم عن أملاح الصفراء نادر الحدوث. وعلى عكس سابقه، تشينودايوكسيكولات، لم يرتبط أورسودايول بالسمية الكبدية.

حمض أوبيتيكوليك هو مشتق صناعي من حمض الصفراء الطبيعي كينودايوكسيكولات. مثل أورسودايول، فهو حمض صفراوي غير سام ويعتقد أنه يقلل من إصابة الكبد عن طريق تقليل تركيزات الكبد من الأحماض الصفراوية الذاتية الأكثر سمية. كما أنه ربيطة الذي ينظم الالتهاب الكبدي والتليف وتكوين الجلوكوز وتخليق الدهون وحساسية الأنسولين. تمت، X، لمستقبل الفارنيزويد النووي بجرعة 5-10 مجم / يوم عن طريق الفم بالاشتراك مع أورسودايول في المرضى الذين لم PBC الموافقة على حمض أوبيتيكوليك لعلاج تظهر عليهم استجابة كافية للعلاج الأحادي بأورسودايول. في تجربة عشوائية مزدوجة التعمية وخاضعة للتحكم الوهمي لمدة 12 شهرًا، كان لدى ما يقرب من 50% من المرضى الذين عولجوا بالعلاج المركب استجابة سريرية مقارنة بـ 10% عولجوا بأورسودايول وحده. يسبب حمض أوبيتيكوليك حكة شديدة في ما يصل إلى 25% من المرضى (خاصة عند جرعة 10 ملغ)، مما يؤدي إلى التوقف عن العلاج في ما يصل إلى 10% من المرضى. يتم تقييم حمض أوبيتيكوليك لعلاج التهاب الكبد الدهني غير الكحولي ولكن لم تتم الموافقة عليه بعد من قبل إدارة الغذاء والدواء لهذا المؤشر. في التجارب السريرية العشوائية لالتهاب الكبد الدهني غير الكحولي، أدى حمض أوبيتيكوليك بجرعة 25 ملغ مرة واحدة يوميًا لمدة 18 شهرًا إلى تحسن كبير في أنسجة الكبد، بما في ذلك التليف.

DRUGS USED TO TREAT VARICEAL HEMORRHAGE

يحدث ارتفاع ضغط الدم الوريدي الباطني غالبًا كنتيجة لأمراض الكبد المزمنة. ويحدث ارتفاع ضغط الدم الوريدي الباطني نتيجة لزيادة تدفق الدم داخل الجهاز الوريدي الباطني وزيادة مقاومة تدفق الدم الوريدي داخل الكبد. ويزداد تدفق الدم الحشوي لدى مرضى تليف الكبد بسبب انخفاض مقاومة الشرايين التي تتوسطها زيادة موسعات الأوعية الدموية وانخفاض حساسية الأوعية الدموية لمضيقات

الأوعية. وتزداد مقاومة الأوعية الدموية داخل الكبد في تليف الكبد بسبب التليف الثابت داخل فراغات الأوردة الديرسيه والكبدية وكذلك تضيق الأوعية الدموية العكسي للجيوب الأنفية والوريدات الكبدية. ومن بين عواقب ارتفاع ضغط الدم الوريدي البائي، الاستسقاء واعتلال الدماغ الكبدي وتطور الأوعية البوابية الجهازية - وخاصة الدوالي المعدية أو المريئية. ويمكن أن تنفجر الدوالي مما يؤدي إلى نزيف حاد في الجهاز الهضمي العلوي.

تتوفر عدة أدوية تعمل على تقليل الضغوط الوريدية. ويمكن استخدامها على المدى القصير لعلاج نزيف الدوالي النشط أو على المدى الطويل لتقليل خطر النزيف.

SOMATOSTATIN & OCTREOTIDE

تمت مناقشة علم الأدوية الخاص بالأوكترئوتيد أعلاه تحت عنوان العوامل المضادة للإسهال. في المرضى الذين يعانون من تليف الكبد وارتفاع ضغط الدم الوريدي، يعمل السوماتوستاتين الوريدي (250 ميكروجرام/ساعة) أو الأوكترئوتيد (50 ميكروجرام/ساعة) على تقليل تدفق الدم الوريدي وضغط الدوالي؛ والآلية التي يتم بها ذلك غير مفهومة بشكل جيد. لا يبدو أنها تسبب تقلصًا مباشرًا للعضلات الملساء الوعائية. قد يتم التوسط في نشاطها من خلال تثبيط إطلاق الجلوكاجون وغيره من الببتيدات المعوية التي تغير تدفق الدم المساريقي. على الرغم من تضارب البيانات من التجارب السريرية، فمن المحتمل أن تكون هذه العوامل فعالة في تعزيز وقف النزيف الأولي من دوالي المريء النازفة. يتم إعطاؤها عمومًا لمدة 3-5 أيام.

الفازوبريسين و التريليرسين

الفازوبريسين (هرمون مضاد لإدرار البول) هو هرمون بولي ببتيدي يفرزه الوطاء ويخزن في الغدة النخامية الخلفية. تمت مناقشة علم الأدوية الخاص به في الفصلين 17 و37. على الرغم من أن دوره الفسيولوجي الأساسي هو الحفاظ على الضغط الاسموزي في المصل إلا أنه أيضًا مضيق قوي للأوعية الدموية الشريانية. عند إعطائه عن طريق الوريد عن طريق التسريب المستمر، يسبب الفازوبريسين تضيق الأوعية الدموية الشريانية الحشوية مما يؤدي إلى انخفاض تدفق الدم الحشوي وانخفاض ضغوط الوريد البائي. قبل ظهور الأوكترئوتيد، كان الفازوبريسين يستخدم بشكل شائع لعلاج نزيف الدوالي الحاد. ومع ذلك، نظرًا لملف الآثار الجانبية العالي الخاص به لم يعد يستخدم لهذا الغرض. وعلى النقيض من ذلك، بالنسبة للمرضى الذين يعانون من نزيف حاد في الجهاز الهضمي بسبب توسع الأوعية الدموية في الأمعاء الدقيقة أو الأمعاء الغليظة أو التهاب الرتوج، يمكن حقن الفازوبريسين - لتعزيز التشنج الوعائي - في أحد فروع الشريان المساريقي العلوي أو السفلي من خلال قسطرة موضوعة في تصوير الأوعية الدموية. الآثار الضارة مع الفازوبريسين الجهازية شائعة. يمكن أن يؤدي تضيق الأوعية الدموية الجهازية والمحيطي إلى ارتفاع ضغط الدم أو نقص تروية عضلة القلب أو احتشاء المساريقا. يمكن تقليل هذه الآثار عن طريق الإغطاء المتزامن للنيتروجليسرين، والذي قد يقلل بشكل أكبر من ضغوط الوريد البائي (عن طريق تقليل مقاومة الأوعية الدموية في الكبد) وقد يقلل أيضًا من تشنج الأوعية التاجية والمحيطية الناجم عن الفازوبريسين. الآثار الضارة الأخرى الشائعة هي الغثيان وتشنجات البطن والإسهال (بسبب فرط نشاط الأمعاء). علاوة على ذلك، فإن التأثيرات المضادة لإدرار البول للفازوبريسين تعزز احتباس الماء الحر، مما قد يؤدي إلى نقص صوديوم الدم، واحتباس السوائل. والوذمة الرئوية.

يعتبر التريليرسين نظيرًا للفازوبريسين ويبدو أنه يتمتع بفعالية مماثلة للفازوبريسين مع آثار جانبية أقل. وعلى الرغم من توفر هذا العامل في دول أخرى، إلا أنه لم تتم الموافقة على استخدامه في الولايات المتحدة.

BETA-RECEPTOR-BLOCKING DRUGS

تتم مناقشة علم الأدوية الخاص بحاصرات مستقبلات بيتا في الفصل العاشر. تعمل مضادات مستقبلات بيتا على تقليل ضغوط الوريد الباي من خلال تقليل تدفق الوريد الباي. ويرجع هذا الانخفاض إلى انخفاض في الناتج القلبي (حصار بيتا 1) وتضييق الأوعية الحشوية (حصار بيتا 2) الناجم عن التأثير غير المعارض للكاتيكولامينات الجهازية على مستقبلات ألفا. وبالتالي، فإن حاصرات بيتا غير الانتقائية مثل بروبرانولول وندولول أكثر فعالية من حاصرات بيتا 1 الانتقائية في تقليل ضغوط الوريد الباي. بين المرضى الذين يعانون من تليف الكبد ودوالي المريء الذين لم يصابوا سابقًا بنوبة نزيف دوالي، فإن معدل النزيف بين المرضى الذين عولجوا بحاصرات بيتا غير الانتقائية هو 15% مقارنة بـ 25% في مجموعات المراقبة. بين المرضى الذين لديهم تاريخ من نزيف الدوالي، فإن احتمال تكرار النزيف هو 80% في غضون عامين. تعمل حاصرات بيتا غير الانتقائية على تقليل معدل النزيف المتكرر بشكل كبير، على الرغم من عدم إثبات انخفاض معدل الوفيات.

وقد أدركت بعض الولايات عدم الاستفادة الكافية من مسكنات الألم في علاج الألم المرتبط بالحالات المزمنة والمميته. ففي كاليفورنيا، بعد استلام نسخة من الأمر من الطبيب، على سبيل المثال، عن طريق الفاكس، يجوز للصيادلة أن يكتب وصفة طبية لمادة من الجدول الثاني لمريض تحت رعاية دار رعاية المسنين أو يعيش في منشأة ترميض متخصصة أو في الحالات التي من المتوقع أن يعيش فيها المريض أقل من 6 أشهر، شريطة أن يوقع الطبيب على الأمر (عن طريق الفاكس)؛ وتُكتب كلمة "إعفاء" مع رقم الكود التنظيمي على الوصفة الطبية النموذجية، وبالتالي توفير وصول أسهل للمرضى في المراحل النهائية من المرض.

ديفيد س، كانيغهام ر: إشنسا للوقاية والعلاج من التهابات الجهاز التنفسي العلوي: مراجعة منهجية وتحليل تلوي

SUMMARY Drugs Used Primarily for Gastrointestinal Conditions						
Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions		
DRUGS USED IN ACID-PEPTIC DISEASES						

		<ul style="list-style-type: none">Proton-pump inhibitors (PPIs), eg, omeprazole, lansoprazole	Irreversible blockade of H ⁺ /K ⁺ -ATPase pump in active parietal cells of stomach	Long-lasting reduction of stimulated and nocturnal acid secretion	Peptic ulcer, gastroesophageal reflux disease, erosive gastritis	Half-lives much shorter than duration of action • low toxicity reduction of stomach acid may reduce absorption of some drugs and increase that of others		
--	--	---	--	---	--	--	--	--

- H₂-receptor blockers, eg, **cimetidine**: Effective reduction of nocturnal acid but less effective against stimulated secretion; very safe, available over the counter (OTC) **Cimetidine**, but not other H₂ blockers, is a weak antiandrogenic agent and a potent CYP enzyme inhibitor
- **Sucralfate**: Polymerizes at site of tissue damage (ulcer bed) and protects against further damage; very insoluble with no systemic effects; must be given four times daily
- **Antacids**: Popular OTC medication for symptomatic relief of heartburn; not as useful as PPI and H₂ blockers in peptic diseases

DRUGS STIMULATING MOTILITY

• Metoclopramide	D ₂ -receptor blocker • removes inhibition of acetylcholine neurons in enteric nervous system	Increases gastric emptying and intestinal motility	Gastric paresis (eg, in diabetes) • antiemetic (see below)	Parkinsonian symptoms due to block of central nervous system (CNS) D ₂ receptors
-------------------------	---	--	--	---

- **Domperidone**: Like **metoclopramide**, but less CNS effect; not available in the USA
- **Cholinomimetics**: **Neostigmine** often used for colonic pseudo-obstruction in hospitalized patients
- **Macrolides**: **Erythromycin** useful in diabetic gastroparesis but tolerance develops

LAXATIVES

• Magnesium hydroxide, other nonabsorbable salts and sugars	Osmotic agents increase water content of stool	Usually causes evacuation within 4–6 h, sooner in large doses	Simple constipation; bowel prep for endoscopy (especially polyethylene glycol [PEG] solutions)	Magnesium may be absorbed and cause toxicity in renal impairment
---	--	---	--	--

- **Bulk-forming laxatives**: **Methylcellulose**, **psyllium**, etc: increase volume of colon contents, stimulate evacuation
- **Stimulants**: **Senna**, **casarea**; stimulate activity; **prucalopride**, 5-HT₄ agonist, stimulates high-amplitude proximal colonic contractions; may cause cramping
- **Stool surfactants**: **Docosate**, mineral oil; lubricate stool, ease passage
- **Chloride channel activators**: **Lubiprostone**, prostanoic acid derivative, stimulates chloride secretion into intestine, increasing fluid content; **linaclotide**, **plecanatide**, guanylyl cyclase-C agonist, stimulates chloride secretion by CFTR
- **Opioid receptor antagonists**: **Alvimopan**, **methylnaltrexone**, **naldemedine**, **naloxegol**; block intestinal μ-opioid receptors but do not enter CNS, so analgesia is maintained

ANTIDIARRHEAL DRUGS

• Loperamide	Activates μ-opioid receptors in enteric nervous system	Slows motility in gut with negligible CNS effects	Nonspecific, noninfectious diarrhea	Mild cramping but little or no CNS toxicity
---------------------	--	---	-------------------------------------	---

- **Diphenoxylate**: Similar to **loperamide**, but high doses can cause CNS opioid effects and toxicity
- **Colloidal bismuth compounds**: **Subsalicylate** and **citrate salts** available. OTC preparations popular and have some value in travelers' diarrhea due to adsorption of toxins
- **Kaolin + pectin**: Adsorbent compounds available OTC in some countries

DRUGS FOR IRRITABLE BOWEL SYNDROME (IBS)

• Alosetron	5-HT ₃ antagonist of high potency and	Reduces smooth muscle activity in gut	Approved for severe diarrhea-predominant	Rare but serious constipation • ischemic colitis • infarction
--------------------	--	---------------------------------------	--	---

في الواقع، نادرًا ما يحدث هذا لدى المرضى الذين يتلقون العلاج من الألم (انظر الفصل 31). ومن المؤسف أن المبادرة التي بدأت منذ عدة سنوات لإدارة الألم بشكل أكثر نشاطًا أدت إلى الإفراط في استخدام المواد الأفيونية لدى المرضى غير الميؤوس من شفائهم والذين يعانون من آلام مزمنة، وهي حالة لا تستجيب جيدًا لهذه الأدوية. أدى الاستخدام المزمن للأوكسيكودون والهيدروكودون والميثادون إلى زيادة ملحوظة في التعود والجرعات الزائدة والوفيات. ونتيجة لذلك، تنصح معظم السلطات المهنية الآن بالحد من استخدام أي مادة أفيونية لدى المرضى غير الميؤوس من شفائهم بحيث تقتصر على الألم الحاد فقط وتقتصر استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية وغيرها من العلاجات غير المسببة للإدمان في الحالات المزمنة.

[PubMed: 31493264]. Arch Pharm Res 2019;42:862. تشوي إم كيه، سونغ إس: تفاعلات الجنسغ مع الأدوية العلاجية

duration of binding

IBS in women

Anticholinergics: Nonselective action on gut activity, usually associated with typical antimuscarinic toxicity •
Chloride channel activator: **Lubiprostone** (see above); useful in constipation-predominant IBS in women; **linaclotide** (see above): useful in adults with constipation-predominant IBS •

ANTIEMETIC DRUGS

<ul style="list-style-type: none"> • Ondansetron, other 5-HT₃ antagonists 	5-HT ₃ blockade in gut and CNS with shorter duration of binding than alosetron	Extremely effective in preventing chemotherapy-induced and postoperative nausea and vomiting	First-line agents in cancer chemotherapy; also useful for postop emesis	Usually given IV but orally active in prophylaxis • 4–9 h duration of action • very low toxicity but may slow colonic transit
--	--	--	---	---

<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 	NK1-receptor blocker in CNS	Interferes with vomiting reflex • no effect on 5-HT, dopamine , or steroid receptors	Effective in reducing both early and delayed emesis in cancer chemotherapy	Given orally • IV fosaprepitant available • fatigue, dizziness, diarrhea • CYP interactions
---	-----------------------------	---	--	--

Corticosteroids: Mechanism not known but useful in antiemetic IV cocktails •
Antimuscarinics (**scopolamine**): Effective in emesis due to motion sickness; not other types •
Antihistaminics: Moderate efficacy in motion sickness and chemotherapy-induced emesis •
Phenothiazines: Act primarily through block of D₂ and muscarinic receptors •
Cannabinoids: **Dronabinol** is available for use in chemotherapy-induced nausea and vomiting, but is associated with CNS • marijuana effects

DRUGS USED IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD)

<ul style="list-style-type: none"> • 5-Aminosalicylates, eg, mesalamine in many formulations, sulfasalazine 	Mechanism uncertain • may be inhibition of eicosanoid inflammatory mediators	Topical therapeutic action • systemic absorption may cause toxicity	Mild to moderately severe Crohn disease and ulcerative colitis	Sulfasalazine causes sulfonamide toxicity and may cause GI upset, myalgias, arthralgias, myelosuppression • other aminosalicylates much less toxic
--	--	---	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> Purine analogs and antimetabolites, eg, 6-mercaptopurine 	Mechanism uncertain • may promote apoptosis of immune cells	Generalized suppression of immune processes	Moderately severe to severe Crohn disease and ulcerative colitis	GI upset, mucositis • myelosuppression • purine analogs may cause hepatotoxicity		
		<ul style="list-style-type: none"> Anti-TNF antibodies, eg, infliximab, others 	Bind tumor necrosis factor and prevent it from binding to its receptors	Suppression of several aspects of immune function, especially TH1 lymphocytes	Infliximab: Moderate to severe Crohn disease and ulcerative colitis • others approved in Crohn disease	Infusion reactions • reactivation of latent tuberculosis • increased risk of dangerous systemic fungal and bacterial infections		
		<ul style="list-style-type: none"> Vedolizumab 	Binds leukocyte integrins	Prevents binding to vascular adhesion molecules and leukocyte migration into tissue	Moderate to severe Crohn disease and ulcerative colitis	Upper respiratory infections		
		<ul style="list-style-type: none"> Ustekinumab 	Binds p40 subunit of	Blocks cell signaling and	Moderate to severe	Infusion reactions, reactivation of		

إن هذه القوانين التقييدية الخاصة بوصف الأدوية تهدف إلى الحد من كمية العقاقير المخدرة التي يتم توفيرها للعامة. ومن المؤسف أن الإزعاج الذي تسببه هذه القوانين. والخوف غير المبرر من جانب المهنيين الطبيين أنفسهم فيما يتصل بخطر تحمل المريض وإدمانه. لا يزال يعوق العلاج المناسب للمرضى الذين يعانون من حالات مميتة. وقد ثبت أن هذا ينطبق بشكل خاص على الأطفال والمرضى المسنين المصابين بالسرطان. ولا يوجد عذر لعدم كفاية العلاج للألم لدى مريض مميت؛ فالإدمان ليس له أهمية لدى مثل هذا المريض فحسب، بل إن الإدمان أيضاً لا يشكل خطراً على حياة المريض.

تشن إكس وآخرون: فعالية وسلامة الجنكة بيلوبا كعلاج مساعد في الفصام المزمن: مراجعة منهجية للدراسات العشوائية مزدوجة

[PubMed: 25980333] ؛ 228: Psychiatry Res 2015;121. التعمية الخاضعة للتحكم الوهمي مع التحليل التلوي

<ul style="list-style-type: none"> • Risankizumab 	IL-12 and IL-23 Binds to the p19 subunit of IL-23	cytokine production, leading to inhibition of TH1 and TH17 inflammatory responses	Crohn that has failed therapy with immunomodulators or anti-TNF	latent tuberculosis; increased risk of systemic infections (viral, bacterial, fungal)
<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib • Upadacitinib 	Nonselective Janus Kinase inhibitor Selective JAK1 inhibitor	Interrupts JAK-STAT signaling pathway, decreasing synthesis and differentiation of B and T cells involved in mucosal inflammation	Moderate to severe ulcerative colitis	Increased risk of Herpes zoster reactivation; increased lipids (LDL and HDL); increased risk of thrombosis and pulmonary embolism
<ul style="list-style-type: none"> • Ozanimod 	Sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor Modulator	Alters lymphocyte migration, sequestering lymphocytes in lymph nodes and away from sites of chronic inflammation	Moderate to severe ulcerative colitis	Increased risk of infections, bradyarrhythmia, liver injury, and macular edema
<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroids: Generalized anti-inflammatory effect; see Chapter 39 				
PANCREATIC SUPPLEMENTS				
<ul style="list-style-type: none"> • Pancrelipase 	Replacement enzymes from animal pancreatic extracts	Improves digestion of dietary fat, protein, and carbohydrate	Pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis, pancreatitis, pancreatectomy	Taken with every meal • may increase incidence of gout
<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatin: Similar pancreatic extracts but much lower potency; rarely used 				
BILE ACID THERAPY FOR GALLSTONES AND PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS				
<ul style="list-style-type: none"> • Ursodiol 	Reduces cholesterol secretion into bile and concentration of endogenous hepatocyte bile salts	Dissolves gallstones • reduces hepatic inflammation and fibrosis	Gallstones in patients refusing or not eligible for surgery • early primary biliary cirrhosis	May cause diarrhea

<ul style="list-style-type: none"> • Obeticholic acid 	Binds to hepatocyte nuclear farnesoid X receptor	Reduces hepatic inflammation and fibrosis	Treatment of primary biliary cirrhosis in patients with inadequate response to ursodiol	Severe pruritus
DRUGS USED TO TREAT VARICEAL HEMORRHAGE				
<ul style="list-style-type: none"> • Octreotide 	Somatostatin analog • mechanism not certain	May alter portal blood flow and variceal pressures	Patients with bleeding varices or at high risk of repeat bleeding	Reduced endocrine and exocrine pancreatic activity • other endocrine abnormalities • GI upset
<ul style="list-style-type: none"> • Beta blockers: Reduce cardiac output and splanchnic blood flow; see Chapter 10 				

لا يمكن إعادة تعبئة الوصفات الطبية للمواد التي قد تسبب إساءة استخدام عالية (الأدوية المدرجة في الجدول الثاني) دون وصفة طبية جديدة. ومع ذلك، يمكن كتابة وصفات طبية متعددة لنفس الدواء مع تعليمات بعدم صرفها قبل تاريخ معين وحتى 90 يومًا إجمالاً. يمكن إعادة تعبئة الوصفات الطبية للجدول الثالث والرابع والخامس إذا تم طلبها، ولكن هناك حد أقصى لإعادة التعبئة خمس مرات، ولا يجوز في أي حال إعادة تعبئة الوصفة الطبية بعد 6 أشهر من تاريخ الكتابة. لا يجوز إرسال طلبات الأدوية المدرجة في الجدول الثاني عبر الهاتف، وتتطلب بعض الولايات وصفة طبية آمنة مقاومة للتلاعب لتقليل فرص تحويل الدواء (انظر الغلاف (الأممي الداخلي).

[PubMed: تشين تي آر وآخرون: بيفلافون من نبات الجنكة بيلوبا كمثبطات للثرومبين البشري. بيورج كيم 2019؛ 92: 103199
31446241]



PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
ANTACIDS	
Aluminum hydroxide gel	Generic, AlternaGEL, others
Calcium carbonate	Generic, Tums, others
Combination aluminum hydroxide and magnesium hydroxide preparations	Generic, Maalox, Mylanta, Gaviscon, Gelusil, others
H₂ HISTAMINE RECEPTOR BLOCKERS	
Cimetidine	Generic, Tagamet, Tagamet HB
Famotidine	Generic, Pepcid, Pepcid AC, Pepcid Complete, Zantac 360
Nizatidine	Generic, Axid, Axid AR
SELECTED ANTICHOLINERGIC DRUGS	
Atropine	Generic
Belladonna alkaloids tincture	Generic
Dicyclomine	Generic, Bentyl, others
Glycopyrrolate	Generic, Robinul
Hyoscyamine	Anaspaz, Levsin, others
Scopolamine	Generic, Transderm Scop

PROTON-PUMP INHIBITORS	
Dexlansoprazole	Dexilant
Esomeprazole magnesium	Nexium
Esomeprazole strontium	
Lansoprazole	Generic, Prevacid
Omeprazole	Generic, Prilosec, Prilosec OTC*
Omeprazole-sodium bicarbonate	Zegerid

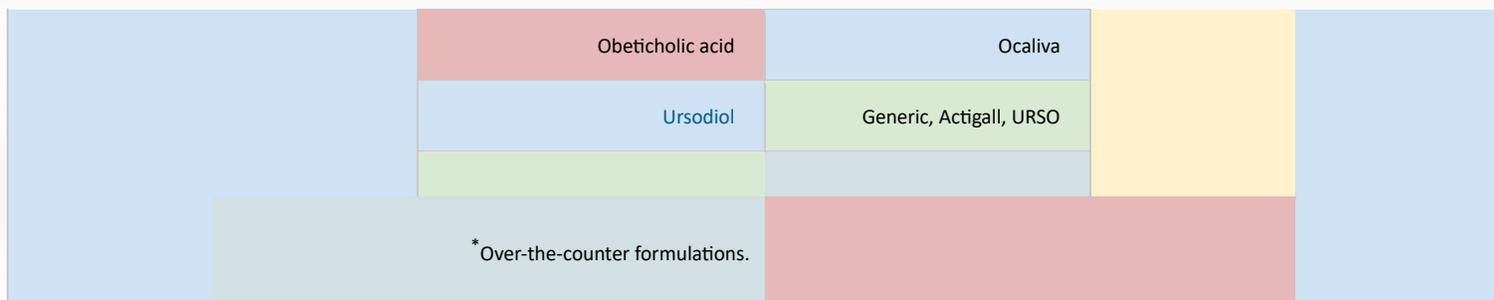
Pantoprazole	Generic, Protonix
Rabeprazole	Generic, Aciphex
MUCOSAL PROTECTIVE AGENTS	
Sucralfate	Generic, Carafate
DIGESTIVE ENZYMES	
Pancrelipase	Creon, Pancrease, Zenpep, Pertyze, Ultresa
DRUGS FOR MOTILITY DISORDERS & SELECTED ANTIEMETICS	
5-HT₃-RECEPTOR ANTAGONISTS	
Alosetron	Lotronex
Dolasetron	Anzemet
Granisetron	Generic, Kytril
Ondansetron	Generic, Zofran
Palonosetron	Aloxi
OTHER MOTILITY AND ANTIEMETIC AGENTS	
Aprepitant	Emend
Dronabinol	Generic, Marinol
Fosaprepitant	Emend, Emend IV
Metoclopramide	Generic, Reglan, others
Nabilone	Cesamet
Netupitant/palonosetron	Akynzeo
Prochlorperazine	Generic, Compazine
Promethazine	Generic, Phenergan, others
Rolapitant	Varubi
Scopolamine	Transderm Scop
Trimethobenzamide	Generic, Tigan, others

SELECTED ANTI-INFLAMMATORY DRUGS USED IN GASTROINTESTINAL DISEASE (SEE ALSO [CHAPTER 55](#))

Adalimumab	Humira
Balsalazide	Colazal
Budesonide	Entocort, Uceris
Certolizumab	Cimzia
Golimumab	Simponi
Hydrocortisone	Cortenema, Cortifoam, Proctofoam-HC
Infliximab	Remicade
Mesalamine	5-ASA
Oral:	Asacol, Lialda, Apriso, Pentasa
Rectal:	Rowasa, Canasa
Methylprednisolone	Medrol Enpack
Olsalazine	Dipentum
Ozanimod	Zeposia
Risankizumab	Skyrizi
Sulfasalazine	Generic, Azulfidine
Tofacitinib	Xeljanz
Upadacitinib	Rinvoq
Ustekinumab	Stelara
Vedolizumab	Entyvio
SELECTED ANTIDIARRHEAL DRUGS	
Bismuth subsalicylate	Pepto-Bismol, others
Difenoxin	Motofen
Diphenoxylate	Generic, Lomotil, others
Eluxadoline	Viberzi
Loperamide	Generic, Imodium
BULK-FORMING LAXATIVES	

تصنيف المواد الخاضعة للرقابة. (انظر الغلاف الأمامي الداخلي للحصول على أمثلة)
35567246]

Methylcellulose	Generic, Citrucel
Psyllium	Generic, Serutan, Metamucil, others
OTHER SELECTED LAXATIVE DRUGS	
Alvimopan	Entereg
Bisacodyl	Generic, Dulcolax, others
Cascara sagrada	Generic
Docusate	Generic, Colace, others
Lactulose	Generic, Chronulac, Cephulac, others
Linaclotide	Linzess
Lubiprostone	Amitiza
Plecanatide	Trulance
Prucalopride	Motegrity
Magnesium hydroxide (milk of magnesia, Epsom Salt)	Generic
Methylnaltrexone bromide	Relistor
Polycarbophil	Equalactin, Mitrolan, FiberCon, Fiber-Lax
Polyethylene glycol electrolyte solution	CoLyte, GoLYTELY, HalfLyte, Moviprep, others
Senna	Senokot, ExoLax, others
Sodium Phosphate	Fleets Phospho-soda, OsmoPrep, Visicol
DRUGS THAT DISSOLVE GALLSTONES	



إجابة دراسة الحالة

إن الأهداف المباشرة للعلاج هي تحسين أعراض هذه الشابة من آلام البطن والإسهال وفقدان الوزن والتعب. ومن الأهداف المهمة بنفس القدر الحد من الالتهاب المعوي على أمل منع تطوره إلى تضيق الأمعاء والناسور والحاجة إلى الجراحة. أحد الخيارات الآن هو تكثيف علاجها بإعطائها جرعة بطيئة ومتناقصة من الكورتيكوستيرويدات الجهازية (مثل بريدنيزون) لمدة 8-12 أسبوعًا من أجل السيطرة بسرعة على أعراضها والتهابها مع البدء في العلاج أيضًا بعامل تعديل المناعة (مثل الأزاثيوبرين أو ميركابتوبورين) على أمل تحقيق شفاء طويل الأمد من المرض. إذا لم يتم تحقيق السيطرة المرضية على المرض في غضون 3-6 أشهر، فيوصى بالعلاج بعامل مضاد لعامل نخر الورم. بدلاً من ذلك، يمكن علاج المرضى المصابين بمرض كرون المتوسط إلى الشديد والذين فشلوا في علاج ميسالامين على الفور بكل من عامل مضاد لعامل نخر الورم وعوامل تعديل المناعة، مما يحقق معدلات شفاء أعلى من أي من العاملين بمفرده وقد يحسن النتائج على المدى الطويل.

REFERENCES

Acid-Peptic Diseases

الشامسي ف وآخرون: فعالية وأمان مثبطات مضخة البروتون للوقاية من قرحة الإجهاد لدى المرضى المصابين بأمراض خطيرة [PubMed: 27142116] ؛ 20: Crit Care 2016;120:20

Barletta JF et al: الوقاية من قرحة الإجهاد. Crit Care Med 2016;44:1395-1399. [PubMed: 27163192]

Chey WD et al: ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 2017;112:212-222. [PubMed: 28071659]

أدوية لعلاج مرض الارتجاع المعدي المريئي وقرحة المعدة Med Lett Drugs Ther 2018;60:9-14. [PubMed: 29309399]

Fallone CA et al: إجماع تورنتو لعلاج عدوى الملوية البوابية لدى البالغين: Gastroenterology 2016;151:51-61. [PubMed: 27102658]

فورد إيه سي وآخرون: العلاج بالاستئصال لمرض قرحة المعدة لدى الأشخاص المصابين بجرثومة الملوية البوابية. قاعدة بيانات Syst Rev 2016;4:CD003840. كوكرين

[PubMed: 27092708]

فريديريج دي وآخرون: مخاطر وفوائد الاستخدام طويل الأمد لمثبطات مضخة البروتون؛ مراجعة الخبراء وأفضل الممارسات من الجمعية الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي. طب الجهاز الهضمي 2017؛ 152: 706 [PubMed: 28257716]

Gyawali CP et al: إدارة مرض الارتجاع المعدي المريئي. Gastroenterology 2018;154:302-308. [PubMed: 28827081]

:جاينز م وآخرون: مخاطر مثبطات مضخة البروتون طويلة الأمد: مراجعة نقدية. مجلة سلامة الأدوية المتقدمة 2019؛ 10: 2042098618809927. [PubMed: 31019676]

كاتز بي أو وآخرون: الدليل السريري لتشخيص وإدارة مرض الارتجاع المعدي المريئي. المجلة الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي 2022؛ 117: 27. [ببميد: 34807007]

Krag M et al: Pantoprazole in patients exposed to generic bleeding in the ICU. N Engl J Med 2018;379:2199. [PubMed: 30354950]

Lanas A et al: مرض القرحة الهضمية. Lancet 2017;390:613-624. [PubMed: 28242110]

Melcarne L et al: إدارة مرض القرحة الهضمية المرتبط بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2016;10:723-732. [PubMed: 26775657]

Strand DS et al: 25 years of proton pump inhibitors; a overall review. Gut Liver 2017;11:27. [PubMed: 27840364]

Targownik LE et al: إلغاء وصف مثبطات مضخة البروتون (PPIs). Gastroenterology 2022;162:1334-1344. [PubMed: 35183361]

Yadlapati R et al: نهج شخصي لتقييم وإدارة مرض الارتجاع المعدي المريئي (GERD). Clin Gastro Hep 2022;20:984-994.

Motility Disorders

Tack J et al: التطورات الجديدة في علاج شلل المعدة وعسر الهضم الوظيفي. Curr Opin Pharmacol 2018;11:43-48. [PubMed: 30245474]

Vijayvargiya P et al: طب الجهاز الهضمي. تأثيرات عوامل تعزيز الحركة على إفراغ المعدة والأعراض: مراجعة منهجية وتحليل تلوي. طب الجهاز الهضمي 2019;156:1650-1657. [PubMed: 30711628]

Laxatives

Gastrointest Endosc 2015;81:781-788. لجنة معايير الممارسة التابعة للجمعية الأمريكية لأطباء الجهاز الهضمي: تحضير الأمعاء قبل تنظير القولون

cha AE et al: Chronic constipation. Mayo Clin Proc 2019;94:2340. [PubMed: 31054770]

بلاك سي جيه وآخرون: فعالية المواد المفرزة في المرضى الذين يعانون من متلازمة القولون العصبي مع الإمساك: مراجعة منهجية وتحليل تلوي. طب الجهاز الهضمي 2018;155:1753-1760. [PubMed: 30144426]

كروكيت إس دي وآخرون: معهد الجمعية الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي، المبادئ التوجيهية بشأن الإدارة الطبية للإمساك الناجم عن المواد الأفيونية. طب الجهاز الهضمي 2019;156:218-225. [PubMed: 30340754]

Farmer AD et al: علم وظائف الأعضاء المرضية وتشخيص وإدارة الإمساك الناجم عن المواد الأفيونية. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018 2:203.

حسن سي وآخرون: تحضير الأمعاء للتنظير الداخلي للقولون: إرشادات الجمعية الأوروبية للتنظير الداخلي للجهاز الهضمي - تحديث التنظير الداخلي. 2019. 2019;51:775-782. [PubMed: 31295746]

تجربة سريرية عشوائية من المرحلة الثالثة باستخدام عقار بليكاناتيد، وهو نظير لليوروجوانيلين في المرضى Miner PB Jr et al: المصابين بالإمساك المزمن مجهول السبب. Am J Gastroenterol 2017;112:613-618. [PubMed: 28169285]

مورفي جيه إيه وآخرون: مراجعة قائمة على الأدلة للعلاج الدوائي للإمساك الناجم عن المواد الأفيونية في الألم غير السرطاني. آن فارماكوثر 2018؛ 52: 370. [PubMed: 29092627]

ني جيه وآخرون: فعالية العلاجات للإمساك الناجم عن المواد الأفيونية: مراجعة منهجية وتحليل تلوي. كلين جاسترونترول هيباتول 2018؛ 16: 1569-1576. [PubMed: 29374616]

شاه إي دي وآخرون: فعالية وتحمل ناهضات غوانيلات سيكلاز سي لعلاج متلازمة القولون العصبي مع الإمساك والإمساك المزمن مجهول السبب: مراجعة منهجية وتحليل تلوي. المجلة الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي 2018؛ 113: 329-337. [PubMed: 29380823]

Vijayvargiya P et al: استخدام بروكالبويد في البالغين المصابين بالإمساك المزمن. Expert Rev Clin Pharmacol 2019;12:579-588. [PubMed: 31096799]

JAMA 2016;185:315-322. [PubMed: 26757467]. والد أ: الإمساك: التطورات في التشخيص والعلاج

Waldman SA et al: Guanylate cyclase C كهدف علاجي في اضطرابات الجهاز الهضمي. Gut 2018;67:1543-1550. [PubMed: 29563144]

مضادات الإسهال

كاميليري م: الإسهال الناتج عن الأحماض الصفراوية: الانتشار، والتسبب في المرض، والعلاج. مجلة الأمعاء والكبد 2015؛ 9: 332-340. [PubMed: 25918262]

Drugs Used for Irritable Bowel Syndrome

Alammar N et al: متلازمة القولون العصبي: ما هي العلاجات الفعالة حقًا؟. Med Clin North Am 2019;137:103. [PubMed: 30466670]

Black CJ et al: فعالية العلاجات الدوائية في المرضى المصابين بمتلازمة القولون العصبي مع الإسهال أو نمط البراز المختلط: مراجعة منهجية وتحليل شبكي. Gut 2020;69:74. [PubMed: 30996042]

بلاك سي جيه وآخرون: فعالية المواد المفرزة في المرضى الذين يعانون من متلازمة القولون العصبي مع الإمساك: مراجعة منهجية وتحليل شبكي. طب الجهاز الهضمي 2018؛1753:155. [PubMed: 30144426]

برينر دي إم وآخرون: فعالية وأمان الإلوكسادولين في المرضى المصابين بمتلازمة القولون العصبي مع الإسهال والذين يبلغون عن عدم RELIEF. Am J Gastroenterol 2019;150:114. [PubMed: 31356229]

طب الجهاز الهضمي 2022؛163:118 (IBSC). تشانج إل وآخرون: الإدارة الدوائية لمتلازمة القولون العصبي مع الإمساك. [PubMed: 35738724]

تشانج إل وآخرون: مؤتمر جيمس دبليو فريستون الموضوعي لعام 2015: النهضة في فهم وإدارة متلازمة القولون العصبي. مجلة كين e77. [PubMed: 27237431]

فورد إيه سي وآخرون: دراسة كلية أمراض الجهاز الهضمي الأمريكية حول إدارة متلازمة القولون العصبي. المجلة الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي 2018؛113:1. [PubMed: 29950604]

فورد إيه سي وآخرون: متلازمة القولون العصبي. مجلة نيو إنجلاند الطبية 2017؛376:2566. [PubMed: 28657875]

Lembo AJ et al: Eluxadoline for irritable colon syndrome with distress. N Engl J Med 2016;374:242. [PubMed: 26789872]

Lembo A et al: الإدارة الدوائية لمتلازمة القولون العصبي مع الإسهال (IBSD). Gastroenterology 2022;163:137-147. [PubMed: 35738725]

Moayyedi P et al: دليل الممارسة السريرية للجمعية الكندية لأمراض الجهاز الهضمي لإدارة متلازمة القولون العصبي. J Can Assoc Gastroenterol 2019;26:6-11. [PubMed: 31294724]

مجلة Gastroenterol Repub 2019;21:25-30. تحديث بشأن العلاج الدوائي لمتلازمة القولون العصبي.

Antiemetic Agents

كانزياني بي سي وآخرون: الممارسة السريرية: الغثيان والقيء في التهاب المعدة والأمعاء الحاد: علم الأمراض الفسيولوجي والإدارة. مجلة طب الأطفال الأوروبية 2018؛ 177: 1-11. [بميد: 28963679]

Gilmore J et al: HT3. Cancer Manag Res التطورات الحديثة في مضادات القيء: تكوينات جديدة من مضادات مستقبلات 5. 2018;10:1827-1836. [PubMed: 30013391]

Hasketh PG et al: مضادات القيء: تحديث إرشادات الممارسة السريرية للجمعية الأمريكية لعلم الأورام السريري. J Clin Oncol 2017;35:3240-3248. [PubMed: 28759346]

هندرن جيه وآخرون: سلامة وفعالية مضادات القيء المستخدمة بشكل شائع. رأي الخبراء في استقلاب الأدوية توكسيكول 2015؛ 11: 1753. [PubMed: 26293198]

كارثاوس م وآخرون: مضادات مستقبلات نيوروكينين 1: مراجعة لدورها في الوقاية من الغثيان والقيء الناتج عن العلاج الكيميائي لدى البالغين. [PubMed: 31194593]. خبير في مجال الصيدلة السريرية 2019؛ 66: 12-21.

Kovac AL: لعلاج الغثيان والقيء بعد الجراحة HT3 علم الصيدلة المقارن ودليل استخدام مضادات مستقبلات السيروتونين 5. 2016؛ 76: 1719-1728. [PubMed: 27988869]

Lacy BE et al: Am J Gastroenterol 2018;113:113-122. الغثيان والقيء المزمن: التقييم والعلاج. [PubMed: 29545633]

المضادة للقيء NCCN و ASCO و MASCC/ESMO الغثيان والقيء الناجم عن الإشعاع: مقارنة بين إرشادات McKenzie E et al: [PubMed: 30607675] دعم رعاية السرطان 2019؛ 27: 783

الوقاية من القيء والغثيان الناجمين عن العلاج الكيميائي. مجلة الطب الإنجليزية الجديدة 2016؛ 374: 1356 Navarri R et al: [PubMed: 27050207]

المحدثة لعام 2016: السيطرة على الغثيان والقيء باستخدام العلاج الكيميائي MASCC/ESMO أوليفر آي وآخرون: توصيات إجماع ذي الإمكانيات المنخفضة أو البسيطة للقيء. دعم رعاية السرطان 2018؛ 25: 297

رازفي واي وآخرون: الجمعية الأمريكية لعلم الأورام السريري، والشبكة الوطنية لعلم الأورام السريري، والرابطة الأوروبية لعلم الأورام السريري/الجمعية الأوروبية لعلم الأورام السريري: مقارنة بين المبادئ التوجيهية المضادة للقيء لعلاج الغثيان والقيء الناجم عن العلاج الكيميائي لدى المرضى البالغين. دعم رعاية السرطان 2019؛ 27: 87 [PubMed: 30284039]

Tateosian VS et al: ما الجديد في المعركة ضد الغثيان والقيء بعد الجراحة؟ Best Pract Res Clin Anaesthesiol 201832:137؛ [PubMed: 30322455]

Drugs Used for Inflammatory Bowel Disease

لدى مرضى داء كرون ustekinumab العلاقات بين الحركية الدوائية واستجابة التعرض لدواء Adedokun OJ et al: [PubMed: 29409871] Gastroenterology 2018154:1660؛

تشانج جي واي وآخرون: العلاج بالثيوبورين في المرضى المصابين بمرض التهاب الأمعاء: التركيز على التمثيل الغذائي وعلم الوراثة الدوائي. ديج ديس ساينس 201964:2395؛ [PubMed: 31290039]

دانيز س وآخرون: أوباداسيتينيب كعلاج تحريضي وصيانة لالتهاب القولون التقرحي النشط بدرجة متوسطة إلى شديدة: نتائج من ثلاث تجارب عشوائية مزدوجة التعمية ومتعددة المراكز من المرحلة الثالثة. لانسيت 2022؛ 399: 2113 [PubMed: 35644166]

De Boer NKH et al: الشيوورينات في مرض التهاب الأمعاء: نتائج وآفاق جديدة. J Crohns Colitis 2018;610:12-18. [PubMed: 29293971]

D'Haens G: Risankizumab كعلاج تحريضي لمرض كرون: نتائج من تجارب ADVANCE وMOTIVATE من المرحلة الثالثة. Lancet 2022;399:2015-2022. [PubMed: 35644154]

D'Haens G: مراجعة منهجية: الجيل الثاني من الكورتيكوستيرويدات مقابل الكورتيكوستيرويدات التقليدية لتحفيز الشفاء من التهاب القولون التقرحي. 44:1018-2016. [PubMed: 27650488]

Ferrante M et al: Risankizumab كعلاج صيانة لمرض كرون النشط بشكل متوسط إلى شديد: نتائج من تجربة FORTIFY الصيانة متعددة المراكز، والعشوائية، والمزدوجة التعمية، والمحكومة بالدواء الوهمي، والمرحلة الثالثة. Lancet 2022;399:2031-2038. [PubMed: 35644155]

Feuerstein JD et al: الإدارة الطبية لمرض كرون الذي يصيب تجويف الشرج والشرج من المتوسط إلى الشديد. طب الجهاز الهضمي 2021؛ 160:2496. [PubMed: 34051983]

Hoy SM: مراجعة لاستخدامه في المرضى الذين يعانون من التهاب القولون الخفيف إلى المتوسط. الأدوية MMX: بوديزونيد. 2015;79:75. [PubMed: 25920500]

كوييزج إم إي وآخرون: بوديزونيد لتحريض والحفاظ على الشفاء في مرض كرون: مراجعة منهجية وتحليل تلوي لمجموعة كوكرين. مجلة الجمعية الكندية لأمراض الجهاز الهضمي 2018؛ 1:159. [PubMed: 30656288]

Lichenstein GR et al: ACG Clinical Guideline: إدارة مرض كرون لدى البالغين. Am J Gastroenterol 2018;113:113-124. [PubMed: 29610508]

Löwenberg M et al: Vedolizumab يحفز الشفاء بالمنظار والنسيجي لدى مرضى داء كرون. Gastroenterology 2019;157:997-1005.

[ببميد: 31175865]

موسلي إم إتش وآخرون: فيدوليزوماب لتحريض والحفاظ على الهدوء في التهاب القولون التقرحي: مراجعة منهجية وتحليل تلوي من قبل كوكرين.
[PubMed: 25844963]. التهاب الأمعاء 2015؛21:1151

Nalagatla N et al: تأثير تسريع تحريض إنفليكسيماب على النتائج القصيرة والطويلة الأمد لالتهاب القولون التقرحي الحاد الشديد: دراسة متعددة المراكز بأثر رجعي وتحليل تلوي
[PubMed: 29944926]. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:17

نارولان وآخرون: فيدوليزوماب لعلاج التهاب القولون التقرحي: نتائج العلاج من كونسورتيوم فيكتوري. المجلة الأمريكية للجهاز الهضمي 2018؛113:1345
[PubMed: 29946178]

Panaccione R et al: Canadian Association of Gastroenterol Clinical Practice Guideline for the management of the Luminal Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:1680. [PubMed: 30853616]

PeyrinBiroulet L et al: وقدرة تكثيف الجرعة على استعادة الاستجابة لدى المرضى المصابين vedolizumab فقدان الاستجابة ل: بمرض كرون أو التهاب القولون التقرحي؛ مراجعة منهجية وتحليل تلوي
[PubMed: 29935327]. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:17

التهاب القولون التقرحي لدى البالغين. مجلة الجهاز الهضمي الأمريكية 2019؛114:384. ACG: رويين دي تي وآخرون: الدليل السريري ل
[PubMed: 30840605]

Rutgeerts P et al: فعالية عقار أوستيكنوماب في تحفيز الشفاء بالمنظار لدى مرضى داء كرون. طب الجهاز الهضمي 2018؛1045:155.
[PubMed: 29909019]

Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2019;13:607. ملف الفعالية والسلامة في علاج التهاب القولون التقرحي: MMX: سالييس م وآخرون: بوديزونيد

[ببميد: 31106602]

Sandborn WJ et al: Ozanimod كعلاج تحفيزي وصيانة لالتهاب القولون التقرحي. N Engl J Med 2021385:1280.

[PubMed: 34587385]

Sandborn WJ et al: سلامة عقار توفاسيتينيب لعلاج التهاب القولون التقرحي، استنادًا إلى 44 سنة من البيانات من التجارب العالمية. Clin Gastroenterol Hepatol

201917:1541. [PubMed: 30476584]

Sandborn WJ et al: Tofacitinib كعلاج تحفيزي وصيانة لالتهاب القولون التقرحي. N Engl J Med 2017376:1723.

[PubMed: 28467869]

شيفاجي يوين وآخرون: مقالة مراجعة: إدارة الأحداث السلبية الناجمة عن العلاج بمضاد عامل نخر الورم في مرض التهاب الأمعاء

201949:664. [PubMed: 30735257]

سينغ س وآخرون: مراجعة تقنية لجمعية الجهاز الهضمي الأمريكية حول إدارة التهاب القولون التقرحي الخفيف إلى المتوسط. طب

769 :156؛ 2019. [PubMed: 30576642]

سينغ إس وآخرون: مراجعة منهجية مع تحليل شبكي: العلاج الدوائي من الخط الأول والثاني لالتهاب القولون التقرحي المتوسط

الشدة. أليمنت فارماكول 47:162؛2018

فان جينيب س وآخرون: علاج الثيوبورين في التهاب القولون التقرحي: مراجعة نقدية للأدلة المتعلقة بالممارسة السريرية الحالية

Inflamm Bowel Dis 201724:67. [PubMed: 29272488]

Pancreatic Enzyme Supplements

Curr Opin Gastroenterol 201935:455. [PubMed: 31219829]

دومينغيز مونوز جيه إي. إدارة قصور إفراز البنكرياس

[PubMed: 30466672]. باتيل في وآخرون: إدارة التهاب البنكرياس المزمن. ميد كلين نورث أم 2019؛ 103: 153

سيدنر دي إل وآخرون: تقليل التغذية الوريدية ودعم الترطيب والسلامة مع العلاج طويل الأمد بالتيدجلوتيد في المرضى المصابين
[PubMed]: بمتلازمة الأمعاء القصيرة المرتبطة بالفشل المعوي: دراسة ستيس 3. نوتر كلين براكس 2018؛ 33: 520
29761915]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 63: المخدرات القنبية

تود دبليو فانديراه؛ تالي م. لارجنت ميلنز

CASE STUDY

دراسة الحالة

تشتكي امرأة تبلغ من العمر 42 عامًا مصابة بسرطان الثدي النقيلي وتتلقى العلاج بمزيج من السيكلوفوسفاميد والدوكسوروبيسين من الألم بسبب اعتلال الأعصاب الطرفية الناجم عن العلاج الكيميائي. كانت غير راغبة في تناول الطعام (5FU) والفلورويوراسيل بسبب الغثيان والقيء الناجم عن أدويتها. تتلقى جرعات كبيرة من الأوكسيكودون لتسكين الألم، لكن هذا أدى إلى إمساك شديد. عند زيارتها لطبيب الأورام، تظهر عليها علامات جسدية على الهزال وتبلغ عن آلام مستمرة في ظهرها ووركها. يقترح الأصدقاء الماريجوانا الطبية كاستراتيجية للسيطرة على أعراضها الحالية. ما الدليل الذي يدعم هذا النهج؟ ما هي الآثار غير المرغوب فيها المحتملة لهذه الاستراتيجية؟

لقد كان الاستخدام الطبي للقنب والماريجوانا الخام مثيرًا للجدل، ولكن مثل العديد من المستحضرات الصيدلانية الأخرى، هناك تاريخ طويل لاستخدامها في مجموعة متنوعة من الأمراض. هناك العديد من التقارير التي تشير إلى استخدام القنب لتسكين الآلام والغثيان والجلوكوما، وتثبيط الاضطرابات المثيرة مثل الصرع ومرض باركنسون ومتلازمة توريت. في الولايات المتحدة، شرعت 38 ولاية استخدام القنب للأغراض الطبية. على الرغم من أن استخدام القنب لا يزال غير قانوني في الولايات المتحدة بموجب قواعد على بعض مركباته المشتقة. تحتوي الماريجوانا (FDA) فقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، (DEA) وكالة مكافحة المخدرات الطبية على ما يقرب من 50 من القنب المختلفة تسمى فيتوكينابينويدات، وقد خضع اثنان من هذه المكونات لدراسة علمية دقيقة يُعتقد أنه الأكثر تأثيرًا نفسيًا وهو المسؤول عن أعراض النشوة. المكون الثاني، كانابيديول، (THC) الأول، دلتا 9 رباعي هيدروكانابينول لا يظهر نشاطًا نفسيًا أو مسببًا للنشوة، ويبدو أن لديه آلية عمل معقدة، وقد تم الإبلاغ عن أنه مفيد لمجموعة متنوعة من، (CBD) الاضطرابات.

لقد أدى اكتشاف مستقبلات القنب إلى إثارة الاهتمام بالإمكانات العلاجية للماريجوانا، كما أدى تحديد الإنتاج الخلوي الواسع النطاق للقنب الداخلي في البشر والحيوانات إلى تنشيط علم القنب الطبي.

CANNABINOID RECEPTORS

دوائياً في ثمانينيات القرن العشرين وتم تأكيدها عن طريق الاستنساخ في عام 1990. حددت (CB) تم التعرف على مستقبلات القنب وانخفاضاً مماثلاً في مستويات Gi/o وقد أظهرت اقتران CB1 و CB2 الدراسات مستقبلين فريدين مقترنين بالبروتين ج يطلق عليهما تعبيراً واسع CB1 عند تنشيطهما. وعلى الرغم من الاقتران المتشابه، فإن المستقبلات لها أنماط تعبير مختلفة جداً. يظهر cAMP النطاق في معظم أعضاء الجسم بالإضافة إلى تعبير مرتفع على الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي. يكون تعبير أقل شمولاً بكثير، مع نشاط واضح في المقام الأول على الخلايا المناعية (أي الخلايا البلعمية والوحيدات والخلايا CB2 مستقبل المناعية المقيمة الخاصة بالأعضاء) والطحال والعقد الليمفاوية والخلايا الدبقية الصغيرة في الجهاز العصبي المركزي والخلايا المناعية حددت العديد من الدراسات وظيفتها في مجموعة متنوعة من CB، المتخصصة مثل الخلايا الناقضة للعظم. منذ اكتشاف مستقبلات الأنسجة بالإضافة إلى تغييرات في تعبير المستقبل بسبب الأمراض والتغيرات الهرمونية والتنشيط المستمر. ومع ذلك، لم تتم الموافقة إلا على عدد قليل من جزيئات القنب للاستخدام الطبي من قبل إدارة الغذاء والدواء؛ وربما كان هناك نقص في الاستثمار الدوائي في سوق من شأنه أن يواجه تنظيمًا صعبًا، ومنافسة السوق مع الماريجوانا غير الطبية، والعواقب غير المتوقعة للآثار الجانبية والوصمة المجتمعية، وذلك بسبب القيود الفيدرالية.

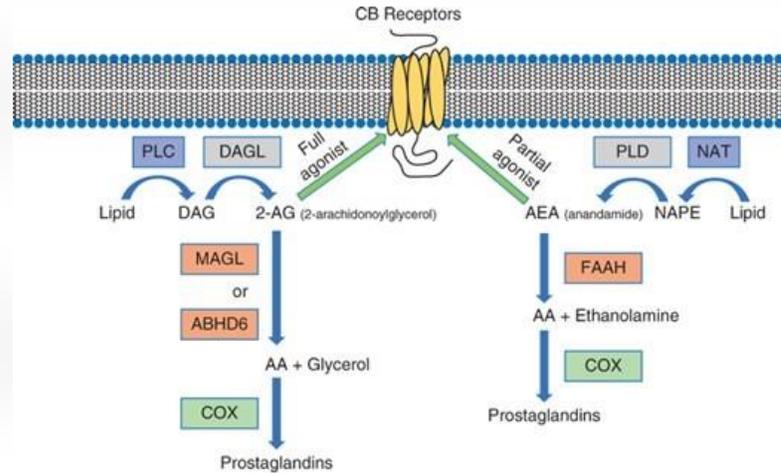
ENDOGENOUS CANNABINOIDS

في عام 1992، أثار اكتشاف نظام القنب الداخلي الاهتمام بالطرق الطبية الجديدة لزيادة أو تقليل إنتاج ناهضات القنب الداخلي. كان arachidonoyl أول كانابينويد داخلي تم اكتشافه. بعد ذلك بوقت قصير تم اكتشاف كانابينويد داخلي ثانٍ، 2 (AEA) الأنانداميد زيادة أكبر من 200 ضعف في التعبير الداخلي مقارنة بالأنانداميد في الجهاز العصبي المركزي ويُعتقد أنه AG أظهر 2. glycerol (2AG). يليه Nacetyltransferase (NAT) من الدهون الموجودة في غشاء الخلية بواسطة إنزيم AEA القنب الداخلي السائد. يتم تصنيع (الشكل 1-63) (NAPEPLD) الانتقائي phospholipaseD إنزيم.

الشكل 1-63

من الدهون الغشائية بواسطة إنزيمين مختلفين. يتم AG و 2 AEA يتم تخليق كل من (ECBs) مسارات تخليق وتحلل القنب الداخلي، والإيثانولامين (AA) مما يؤدي إلى إطلاق حمض الأراكيدونيك، (FAAH) بواسطة إنزيم هيدرولاز أميد الأحماض الدهنية AEA تحلل (ABHD6) أو ألفا / بيتا هيدرولاز المجال المحتوي على 6 (MAGL) إما بواسطة ليباز أحادي أسيل جليسرول AG بينما يتم تحلل 2 أكثر وفرة وأكثر من 200 AG إلى إطلاق حمض الأراكيدونيك بالإضافة إلى الجلسرين. 2 AG اعتماداً على التعبير الخلوي. يؤدي تحلل 2

AG مثل ناهض جزئي، في حين أن 2 AEA يتصرف CB2 و CB1 يعملان عند مستقبلات ECBS ومع ذلك فإن كل من AEA، ضعف من هو ناهض كامل.



Source: Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

ودياسيل جليسرول ليباز (PLC) من الدهون الموجودة في غشاء الخلية بواسطة إنزيمات فوسفوليبياز سي AG وبالمثل، يتم تصنيع 2 في المراحل الأولى من التطوير. وفي الدراسات السريرية السابقة، اقترح أنها مفيدة في DAGL (انظر الشكل 1-63). إن مثبطات (DAGL) بسرعة بواسطة إنزيمات داخل الخلايا والتي تعد أهدافاً صيدلانية محتملة (لزيادة AG و 2 AEA علاج السمنة. يتم استقلاب كل من، وإيثانولامين (AA) إلى حمض الأراكيدونيك AEA بتفكيك (FAAH) القنب الداخلي). يقوم إنزيم أميد هيدرولاز الأحماض الدهنية هو منتج يمكن أن يسبب الالتهاب عن طريق إنزيمات السيكلوأوكسجيناز (انظر الفصل 18). إن إنزيمات الليباز أحادي AA حيث أن، إلى حمض الأراكيدونيك AG تقومان باستقلاب 2 (ABHD6) ومجال ألفا/بيتا هيدروليز المحتوي على 6 (MAGL) الأسيل جليسرول والذي قد يتم تكسيه بشكل أكبر بواسطة السيكلوأوكسجيناز لإنتاج البروستاجلاندين (انظر الشكلين 1-18 و 1-63). وقد أظهرت، ABX1431، PF06818883، WWL70، JZL184، MJN110، URB629، العديد من المركبات التجريبية (على سبيل المثال في الدراسات السريرية المسبقة قدرتها على منع تحلل القنب الداخلي وتثبيط الألم والالتهاب، حيث دخل العديد منها في (KT182) التجارب السريرية.

CANNABINOID COMPOUNDS

وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على ثلاثة أنواع من القنب للاستخدام الطبي في الولايات المتحدة. والنوعان الأولان، نابيلون ودرونايبينول (الشكل 2-63)، من الأدوية المدرجة في الجدول الثاني، وقد تمت الموافقة عليهما لعلاج الغثيان والقيء المرتبطين بالعلاج الكيميائي للسرطان لدى المرضى الذين تناولوا أدوية أخرى دون تحسن. كما تمت الموافقة على درونايبينول لعلاج فقدان الشهية وفقدان الوزن لدى الأشخاص المصابين بالإيدز. ودرونايبينول هو الشكل الاصطناعي من رباعي هيدروكانابينول، في حين أن

نابيلون هو نظير اصطناعي للدرونابينول (انظر الشكل 63-2). وهو يستخدم في الولايات المتحدة وأماكن أخرى لعلاج الألم المزمن CB1. وكذلك الغثيان والقيء وفقدان الشهية وفقدان الوزن. والهدف الأساسي لكل من درونابينول ونابيلون هو مستقبلات

الشكل 63-2

THC. التركيبات الكيميائية للقنب المعتمدة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، النابيلون، والدرونابينول، والكانابيديول، ومادة. في حين أن النابيلون هو نظير للدرونابينول، THC والدرونابينول هو النسخة الاصطناعية من مادة يمكن أن يسبب كل من الديونابينول والنابيلون تأثيرات نفسية وكثيراً ما يسببان الخمول والنعاس والترنح وجفاف الفم. وفي حالات نادرة، يؤديان إلى الشعور بالنشوة

%يعتبر كل من الدرونابينول والنابيلون من المواد شديدة التأثير بالدهون، وكلاهما متوفر في صورة فموية مع توفر حيوي بنسبة 20-30 (CYP) تقريباً. يتم استقلاب كل منهما عن طريق الهيدروكسيل الميكروسومي والأكسدة المحفزة بواسطة مركب السيتوكروم بي 450 ويبلغ عمر النصف لكل منهما حوالي 2-20 ساعة بسبب محتوى الدهون الذي قد يختلف لدى CYP2C، وخاصةً الشكل المتماثل ل الأفراد جنباً إلى جنب مع المستقبلات النشطة التنبؤية. يمكن أن تبقى آثار كلا المركبين في الجسم لأكثر من 35 ساعة، مع العثور على بعض المستقبلات بعد أسابيع من الاستخدام الفردي. يتم الإخراج بشكل أساسي عن طريق الجهاز الهضمي والكلية

(انظر الشكل 63-2)، وهو عقار مدرج في الجدول الخامس. وكما تمت CBD إن القنب الثالث المعتمد من قبل إدارة الغذاء والدواء هو لعلاج النوبات المرتبطة بمتلازمة درافيت ومتلازمة لينوكس غاستو. وعلى الرغم من CBD مناقشته في الفصل 24، تمت الموافقة على وبالتالي فإن آلية العمل غير معروفة في الوقت CB2 أو CB1 على أنه من القنب النباتي، إلا أنه لا ينشط عند مستقبلات CBD تصنيف يعمل عند مستقبل (مستقبلات) مختلف CBD الحاضر، مما يترك الكثيرين للتكهن بما إذا كان هناك مستقبل قنب إضافي أو ما إذا كان G المصنّف حالياً على أنه بروتين) GPR55 عبر مستقبل CBD تم تحديده مسبقاً. وقد وثقت الدراسات الحديثة تفاعلات ونشاط والتفاعلات مع قنوات أيونية أخرى بما في ذلك قنوات الكالسيوم ذات الجهد الكهربائي، TRPV1 وقنوات HT1، ومستقبلات 5 أشارت العديد من التقارير والدراسات السريرية المفتوحة إلى أن مركب سي بي دي يقلل من الألم. (Cav32) Type و GABAA والالتهاب والقلق، ولكن إثبات الفعالية السريرية والسلامة سيتطلب تجارب سريرية عشوائية وخاضعة للرقابة ومكفوفة. حددت مركب سي بي دي (PTSD) دراسة حالة سريرية حديثة صغيرة مفتوحة التسمية أجريت على مرضى يعانون من اضطراب ما بعد الصدمة دي باعتباره فعالاً في علاج أعراض اضطراب ما بعد الصدمة عند إضافته إلى العلاج الحالي. أظهرت دراسة أجريت على مرضى يعانون من مرض كرون أن مركب سي بي دي منع بشكل كبير فرط نفاذية الجهاز الهضمي الناجم عن الالتهاب. بالإضافة إلى ذلك، تشير بعض الدراسات إلى فعالية مركب سي بي دي لقدرته على التخفيف من الاعتماد على المخدرات، والتجارب السريرية جارية

القنب هو سلالة مميزة من نبات القنب ساتيفا، والتي تم تعريفها بأنها تحتوي على أقل من 03% من رباعي هيدروكانابينول، والتي تم استخدامها صناعياً لمحتواها القوي من الألياف، وتنتج تركيبات أعلى بكثير من مركب الكانابيديول مقارنة بسلالة الماريجوانا من نبات القنب ساتيفا. تم تحمل مركب الكانابيديول بشكل جيد في الغالب ويفتقر إلى التأثيرات النفسية والنشوة التي تظهر مع ناهضات

وتركيزات أقل من مركب $\Delta 9\text{THC}$ مستقبلات سي بي 1، وكذلك الماريجوانا الطبية، والتي تميل إلى أن يكون لها تركيزات أعلى من الكانابينديول. يبلغ التوافر البيولوجي الفموي لمركب الكانابينديول حوالي 20%، ويبلغ عمر النصف 15-20 ساعة. يتم استقلاب مركب ؛ ويتم إفرازه بشكل رئيسي CYP3A و CYP1A و CYP2C الكانابينديول بواسطة إنزيم السيتوكروم بي 450 في الكبد بما في ذلك عائلات عن طريق البراز والبول.

أخيرًا، الماريجوانا الطبية، التي لا تزال حاليًا من المواد المدرجة في الجدول الأول والمحظورة على المستوى الفيدرالي داخل الولايات المتحدة، متاحة على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم. الولايات المتحدة الأمريكية وأماكن أخرى في مجموعة متنوعة من التركيبات الموضحة أدناه. تحتوي الماريجوانا الطبية على أكثر من بالإضافة إلى مواقع أخرى غير محددة بما في ذلك موقع (مواقع) CB1 و CB2 مركب كانابينويد مختلف وتعمل على مستقبلات 100 CBD يزيد عن 22% بينما يكون محتوى THC من بين سلالات الماريجوانا الطبية المختلفة، تم الإبلاغ عن أن متوسط محتوى CBD. أكثر تنوعًا (1-16%). بالإضافة إلى ذلك، قد تحتوي كيموفار الماريجوانا الطبية على نسب متفاوتة من التربين (1-10%)، مما قد تستهدف ذات التوافر البيولوجي CYPs يساهم في النتائج العلاجية (أي تأثير الحاشية). كما هو مذكور أعلاه، فإن العديد من مكونات، المنخفض والأبيض النشط. يتم وصف العديد من الأدوية الكيميائية (أي السلالات) لحالات تشمل الألم، والزرق، والإجهاد، واضطراب ما بعد الصدمة، والغثيان والقيء المرتبط بالعلاج الكيميائي للسرطان، وفقدان الشهية وفقدان الوزن، وتشنجات العضلات والصرع، على الرغم من وجود أدلة محدودة على تأثير الأدوية الكيميائية الانتقائية حتى الآن. يتم وصف الماريجوانا الطبية في أشكال متعددة بما في ذلك التدخين، والتدخين الإلكتروني، والمأكولات، والكبسولات، والحبوب، والبقع الجلدية، والمراهم الموضعية (المراهم والمستحضرات)، والبخاخات الجلدية. يُقال إن الماريجوانا الطبية تنتج العديد من الآثار الضارة الطفيفة إلى المتوسطة بما في ذلك التأثيرات النفسية، والتعب، والدوار، وضعف التنسيق الحركي، والآثار القلبية الوعائية (تسرع القلب، وتوسع الأوعية الدموية الطرفية، وانخفاض ضغط الدم)، وضعف الذاكرة قصيرة المدى، والذهان عند زيادة الجرعات. وصفت مراجعة الأدبيات حول مقاييس المهام العصبية النفسية للإدراك ضعفًا - بسبب التعرض الحاد والمزمن للقنب - في التعلم اللفظي والذاكرة، وكذلك مهام الانتباه. تتأثر الوظيفة النفسية الحركية بشكل كبير أثناء التسمم الحاد، في حين قد يستمر ضعف الذاكرة اللفظية والانتباه وبعض الوظائف التنفيذية بعد الاستخدام المطول والامتناع. ومع ذلك، لم تتم دراسة الاختبار الإدراكي مع اختيار أفضل للمواد النقية بشكل كافٍ. تشير الأدلة الحديثة إلى أن الحماية الإدراكية باستخدام الكانابينديول في وجود رباعي هيدروكانابينول قد تحدث، لكن الدراسات ليست قاطعة.

، بأنه "نمط إشكالي من تعاطي القنب"، وعادة ما يكون الماريجوانا (ترفيهي وطبي) DSM5 في (CUD) يُعرّف اضطراب تعاطي القنب للعروض التقديمية DSM 5 حيث يُظهر المريض ضعفًا أو ضائقة سريرية كبيرة تحدث خلال فترة 12 شهرًا؛ نحيل القارئ إلى المحددة. حاليًا، يقتصر علاج اضطراب تعاطي القنب على الرعاية الداعمة، بما في ذلك الاستحمام بالماء الساخن للسماح والانسحاب. لم يتوفر التدخل الدوائي لاضطراب تعاطي القنب بعد، ولكن يمكن علاج الأعراض المحددة؛ وفقًا لذلك، تشمل هذه الأدوية منبهات ألفا 2 الأدرينالية أو حاصرات بيتا لسرعة القلب، والبزوديازيبينات لنوبات الهلع، والاستخدام غير المصرح به لمضادات للقلق، والمضادات الدهان للذهان. ونظرًا للزيادة في استخدام الماريجوانا الطبية (غير الانتقائية H1/H2 مضادات الهيستامين وتوافرها، هناك حاجة إلى تحقيقات لتقييم التدخلات لاضطراب تعاطي القنب.

هناك نوع آخر من القنب يتم تسويقه حاليًا في أوروبا وكندا وبعض مناطق الشرق الأوسط وأفريقيا وآسيا وهو نابيكسيمولز (ساتيفكس). يحتوي نابيكسيمولز على كميات متساوية من رباعي هيدروكانابينول وكانابينديول وقد تمت الموافقة على استخدامه ، كبخاخ فموي يهدف إلى تخفيف تشنج التصلب المتعدد والألم العصبي وفرط نشاط المثانة. ومؤخرًا، تم تقديم عقار بيولوجي ناماسيزوماب، لعلاج التهاب الكبد الدهني غير الكحولي، وهو مرض شائع مصاحب للسمنة البطنية. ناماسيزوماب هو جسم مضاد في تكوين غير نشط. ومثل العديد من العقاقير البيولوجية، من المرجح أن CB1 سلبى غير متجانس يعمل على تثبيت مستقبلات. يقتصر ناماسيزوماب على الأنسجة الطرفية ولا يؤدي إلى تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي.

إجابة دراسة الحالة

قد تكون الماريجوانا الطبية هي الاستراتيجية الأفضل على الرغم من أنه يمكن أيضًا وصف نابيلون أو درونابينول. قد تساعد المكونات المتعددة للماريجوانا الطبية (التي تحتوي على رباعي هيدروكانابينول) في السيطرة على هزال المريض والغثيان والقيء والألم. قد تساعد مادة الكانابينديول وغيرها من القنبيبات الموجودة في الماريجوانا الطبية في تخفيف الألم الناجم عن العلاج الكيميائي. يجب إبلاغ المريض بالآثار السلبية المحتملة مثل التأثيرات النفسية وجفاف الفم والدوخة والنعاس.

REFERENCES

؛ وتولد بيانات Namacizumab تستكمل تجربة سريرية بشرية بجرعة تصاعدية واحدة من عقار Bird Rock Bio: Bird Rock Bio PR Newswire، 2017. عن السلامة والتحمل والحرائك الدوائية؛ وتستعد لبدء الدراسة على مرضى الكبد الدهني غير الكحولي

Bisogno T et al: 2 marachidonoylglycerol endocannabinoid مشبط فلوروفوسفونات جديد لعملية التخليق الحيوي لمركب 2 Br J Pharmacol 2013169:784؛ [PubMed: 23072382] مع تأثيرات محتملة مضادة للسمنة

Broyd SJ et al: 79؛ Biol Psychiatry 2016557. التأثيرات الحادة والمزمنة للقنب على الإدراك البشري - مراجعة منهجية [PubMed: 26858214]

Cogan PS: حول الرعاية الصحية من خلال النداء الشعبي: تقييم نقدي للفوائد والمخاطر في المكملات الغذائية القائمة على Expert Rev Clin Pharmacol 2019501:12؛ [PubMed: 31025586] الكانابينديول

كوستا بي وآخرون: إن مركب الكانابينديول غير المؤثر على العقل في نبات القنب هو عامل علاجي فعال عن طريق الفم في علاج الألم العصبي والالتهابي المزمن لدى الفئران. مجلة الأدوية الأوروبية 2007؛ 556: 75 [PubMed: 17157290]

Couch DG et al: كانابيديول وبالميتويل إيثانولاميد مضادان للالتهابات في القولون البشري الملتهب بشكل حاد. Clin Sci (Lond) 2017;261:131. [PubMed: 28954820]

Couch DG et al: Palmitoylethanolamide and cannabidiol prevention hyperpermeability inflamminduced in the human intestine in vitro and in vivo—a randomized, who are controlled, double-blind controlled, inflamm Bowel Dis 2019;25:1006. [PubMed: 31054246]

Devane WA et al: عزل وتركيب أحد مكونات الدماغ التي ترتبط بمستقبلات القنب. Science 1992;258:258.

[PubMed: 1470919] Di Marzo V: مناهج وتحديات جديدة لاستهداف نظام القنب الداخلي. Nat Rev Drug Discov

2018;17:17. [PubMed: 30116049] Greydanus DE et al: مسكن فعال وآمن؟ J Pain Manag 2014;7:209.

Howlett AC et al: International Union of Pharmacology. XXVII. تصنيف مستقبلات القنب. Pharmacol Rev 2002;54:161. [PubMed: 12037135]

Karst M et al: دور القنب في علاج الألم والتشنج (المؤلم). Drugs 2010;70:2409. [PubMed: 21142261]

Klein TW et al: نظام القنب وتعديل المناعة. J Leukoc Biol 2003;74:486. [PubMed: 12960289]

LiktorBusa E et al: الإمكانيات المسكنة للترينينات المشتقة من نبات القنب. Pharmacol Rev 2021;73:1269.

Long LE et al: تأثيرات عصبية سلوكية مميزة للقنب في الفئران المتحولة في مجال الغشاء النيروجولي. PLoS One 2012;7:e34129. [PubMed: 22509273]

LozanoOndoua AN et al: من القنب CB2 تعديل مرض إعادة تشكيل العظام الناجم عن سرطان الثدي بواسطة مستقبلات. J Bone Miner Res 2013;28:92. [PubMed: 22903605]

Mechoulam R: (المحرر): القنب كعوامل علاجية. بوكا راتون Mechoulam R: التاريخ الدوائي لنبات القنب. في: CRC Press؛ 1986.

Pertwee RG: علم الأدوية القنبية: أول 66 عامًا. Br J Pharmacol 2006(1) 147 (ملحق) S163. [PubMed: 16402100]

Russo EB et al: 5-HT1a خصائص الكانابينويد المحفزة لمستقبلات 5. Neurochem Res 20051037:(8)30. [PubMed: 16258853]

Ryberg E et al: هو مستقبل كانابينويد جديد GPR55 المستقبل اليتيم. Br J Pharmacol 20071092 :152. [PubMed: 17876302]

Ulrich Reimann P et al: تسمية كيمياء القنب تسيء تمثيل التنوع الكيميائي والوراثي؛ دراسة استقصائية للاختلافات في الملفات في الملقحات. Cannabis Cannabinoid Res 20205:215. [PubMed: 32923659]

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسرييري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 64: الإمكانيات العلاجية والسامة للأدوية المتاحة دون وصفة طبية

فاليري ب. كلينارد؛ روبن ل. كوريلي

CASE STUDY

دراسة الحالة

وهو رجل يبلغ من العمر 58 عامًا، إلى قسم الطوارئ وهو يعاني من ارتباك وألم في البطن وغثيان وشكاوى من أعراض AH، حضر الأنفلونزا الجديدة التي ظهرت على مدار الأيام القليلة الماضية. ويعتبر تاريخه الطبي السابق مهمًا فيما يتعلق بفرط شحميات الدم وهشاشة العظام في الركبة. وتشمل أدويته الحالية عقار تايلينول لتسكين آلام التهاب المفاصل (أسييتامينوفين 650 مجم/قرص؛ عن استخدامه مؤخرًا للعديد من الأدوية AH قرصان ثلاث مرات يوميًا لتسكين الآلام) وأتورفاستاتين (10 مجم يوميًا). كما أبلغ عن استخدام AlkaSeltzer Plus المتاحة دون وصفة طبية على مدار الأيام الثلاثة الماضية لعلاج أعراض الأنفلونزا الجديدة، بما في ذلك عقار كبسولتان جل قبل) AlkaSeltzer Plus Cold & Flu Night (كبسولتان جل كل 4 ساعات أثناء النهار) وعقار AlkaSeltzer Plus Cold & Flu Day (النوم). ويعتبر تاريخه الاجتماعي مهمًا فيما يتعلق بتعاطي الكحول (ثلاث جرعات من الويسكي/ليلاً). تشمل علاماته الحيوية ما يلي: درجة حرارة 99.8 درجة فهرنهايت، ضغط الدم 132/64 ملم زئبق، نبض 78 نبضة في الدقيقة، ومعدل التنفس 15/دقيقة. عند الفحص البدني، كان لديه ألم في الجزء العلوي الأيسر من البطن مع وجود دليل على تضخم الكبد والبرقان الصلوبي الخفيف. كشفت بيانات المختبر عن ما يلي: ألانين أمينوترانسفيراز، 557 وحدة دولية / لتر (الطبيعي 10-35 وحدة دولية / لتر)؛ أسبارتات أمينوترانسفيراز، 485 وحدة دولية / لتر (الطبيعي >35 وحدة دولية / لتر)؛ والبيليروبين، 2.9 مجم / ديسيلتر (الطبيعي 0.1-0.3 مجم ديسيلتر). ما الأدوية التي تحتوي عليها مستحضرات البرد والإنفلونزا التي لا تستلزم وصفة طبية عادةً؟ أي من الأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية قد تكون ساهمت في الأعراض الحالية للمريض؟

في الولايات المتحدة، تنقسم الأدوية بموجب القانون إلى فئتين: تلك التي يقتصر بيعها على الوصفة الطبية فقط وتلك التي يمكن كتابة تعليمات الاستخدام الآمن لها من قبل الجمهور. وتشكل الفئة الأخيرة الأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية أو التي لا تستلزم وصفة طبية. ولا تشمل هذه الفئة المكملات الغذائية (الفيتامينات والمعادن والأعشاب والنباتات)، والتي تخضع لمتطلبات تنظيمية مختلفة (انظر الفصل 65). في عام 2022، أنفق المستهلكون في الولايات المتحدة ما يقرب من 412 مليار دولار على المنتجات التي لا تستلزم وصفة طبية لإدارة مجموعة واسعة من الحالات الطبية الحادة والمزمنة.

من الواضح أن العديد من الأدوية المتاحة دون وصفة طبية هي منتجات متشابهة يتم الإعلان عنها للمستهلكين بطرق تشير إلى اختلافات كبيرة بينها. على سبيل المثال، هناك أكثر من 100 منتج مسكن للألم، تحتوي جميعها تقريبًا على الأسبرين أو الأسييتامينوفين أو العقاقير المضادة للالتهابات غير الستيرويدية مثل الإيبوبروفين، أو مزيج من هذه العوامل كمكونات أساسية. يتم تصنيعها بشكل مختلف عن بعضها البعض عن طريق إضافة مكونات مشكوك فيها مثل الكافيين أو مضادات الهيستامين؛ عن طريق أسماء تجارية مختارة للإشارة إلى استخدام أو قوة محددة (على سبيل المثال، "الصداع النصفي"، "التهاب المفاصل"، "أقصى حد")؛ أو عن طريق تركيبات جرعات خاصة (على سبيل المثال، أقراص مغلفة معويًا، وأقراص هلامية، وسوائل، وشرائط وأقراص تتحلل عن طريق الفم، ومنتجات الإطلاق المستمر، والمساحيق، والمشروبات الغازية). بشكل عام، يتم ربط كل هذه الميزات بسعر، وفي معظم الحالات، يمكن أن يكون المنتج العام الأقل تكلفة بنفس الفعالية. ربما يكون من الآمن الافتراض أن المستهلكين يشعرون بالارتباك والحيرة بشكل عام بسبب المجموعة الواسعة من المنتجات المقدمة ومن المرجح أن يستخدموا المنتجات التي يتم الإعلان عنها بشكل أكبر.

في عملية تم بموجبها توفير الأدوية التي كانت متاحة سابقًا بوصفة (FDA) منذ عام 1976، انخرطت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية طبية فقط للاستخدام بدون وصفة طبية لأنها حُكِم عليها من قبل لجان مراجعة الخبراء بأنها آمنة وفعالة بشكل عام لاستخدام المستهلك دون إشراف طبي (الجدول 1-64). لقد عززت عملية التحول من وصفة طبية إلى وصفة طبية خيارات الرعاية الذاتية ووسعتها بشكل كبير للمستهلكين في الولايات المتحدة مع أكثر من 100 مكون أو تركيبة نشطة بدون وصفة طبية في السوق اليوم والتي كانت متاحة سابقًا بوصفة طبية فقط. في عام 2023، وافقت إدارة الغذاء والدواء على تبديلين لهما آثار كبيرة على الصحة العامة من خلال الموافقة على رذاذ الأنف نالوكسون للاستخدام بدون وصفة طبية في إدارة جرعة زائدة من المواد الأفيونية المعروفة أو المشتبه بها ونورجيسريل للاستخدام بدون وصفة طبية في منع الحمل. تشمل أمثلة الأدوية الموصوفة الأخرى التي يمكن إعادة تصنيفها في المستقبل السوماتريبتان للصداع النصفي، وعلاج استبدال النيكوتين (جهاز الاستنشاق عن طريق الفم، رذاذ الأنف) والفارينيكين للإفلاق عن التدخين. إن عملية إعادة تصنيف الأدوية التي تستلزم وصفة طبية إلى أدوية لا تستلزم وصفة طبية مكلفة وصارمة، ولا يمكن تحويل الأدوية التي تستلزم وصفة طبية إلا إلى أدوية مختارة (أي أن المستهلك يستطيع تشخيص حالته بنفسه وعلاجها بأمان) على سبيل المثال، تم رفض منح عقاري لوفاستاتين وبرافاستاتين الخافضين للكوليسترول إلى أدوية لا تستلزم وصفة طبية على أساس أن هذين العقارين لا يمكن استخدامهما بأمان وفعالية في بيئة لا تستلزم وصفة طبية. وتعتقد اللجنة الاستشارية للأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية أن التشخيص والإدارة المستمرة من قبل أخصائي الرعاية الصحية ضروريان لإدارة فرط شحميات الدم، وهي حالة مزمنة لا تظهر عليها أعراض ولها عواقب قد تهدد الحياة. وفي توصية مماثلة، لم تتم الموافقة على عقار أسيكوفير عن طريق الفم للاستخدام في علاج الهربس التناسلي المتكرر بسبب المخاوف بشأن التشخيص الخاطئ والاستخدام غير المناسب الذي يؤدي إلى زيادة مقاومة الفيروسات.

الجدول 1-64

قامت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية بتحويل بعض الأدوية من الوصفات الطبية إلى الأدوية التي لا تحتاج إلى وصفة طبية (2006-2023).

الجدول 3-66

مونش: الخصائص البيولوجية والدوائية. مراجعة. النباتات (بازل) 2022؛ 11: 1244 (L) بورلو ناجي سي: إشنسا بوربوريا

[PubMed:

Ingredient	Indication (Pharmacologic Category)	Year Ingredient First Switched	Single-Ingredient Product Examples
Adapalene	Acne (topical retinoid)	2016	Differin Gel
Alcaftadine	Itchy eyes (ophthalmic antihistamine)	2021	Lastacaft
Azelastine	Hay fever/upper respiratory allergies (topical nasal antihistamine)	2021	Astepro Allergy, Children's Astepro Allergy
Brimonidine	Eye redness (topical ophthalmic α_2 agonist)	2017	Lumify
Budesonide	Allergic rhinitis (topical glucocorticoid)	2015	Rhinocort Allergy Spray
Cetirizine	Hay fever/upper respiratory allergies (antihistamine)	2007	Zyrtec
Diclofenac	Arthritis pain (topical nonsteroidal anti-inflammatory)	2020	Voltaren Arthritis Pain
Esomeprazole	Acid reducer (proton-pump inhibitor)	2014	Nexium 24 hour
Fexofenadine	Hay fever/upper respiratory allergies (antihistamine)	2011	Allegra 12 hour, Allegra 24 hour
Fluticasone	Allergic rhinitis (topical glucocorticoid)	2014	Flonase Allergy Relief, Flonase Sensimist Allergy-Relief
Ivermectin	Head lice infestation (lotion)	2020	Sklice

Ketotifen	Itchy eyes (ophthalmic antihistamine)	2006	Alaway, Zaditor
Lansoprazole	Acid reducer (proton-pump inhibitor)	2009	Prevacid 24 hour
Levocetirizine	Hay fever/upper respiratory allergies (antihistamine)	2017	Xyzal
Levonorgestrel	Emergency contraceptive (progestin)	2006	Plan B One-Step
Mometasone	Allergic rhinitis (topical glucocorticoid)	2022	Nasonex 24 hour Allergy
Naloxone	Opioid overdose (nasal opioid antagonist)	2023	Narcan
Norgestrel	Prevention of pregnancy (progestin)	2023	Opill
Olopatadine	Itchy eyes (ophthalmic antihistamine)	2020	Pataday Once Daily, Pataday Twice Daily

هناك ثلاثة أسباب تجعل من الضروري أن يكون الأطباء على دراية بفئة المنتجات المتاحة دون وصفة طبية. أولاً، العديد من الأدوية المتاحة دون وصفة طبية فعالة في علاج الأمراض الشائعة، ومن المهم أن يكونوا قادرين على مساعدة المريض في اختيار منتج آمن وفعال. ولأن ممارسات التأمين الصحي تشجع الأطباء على خفض التكاليف، فإن العديد من مقدمي الخدمات يوصون بعلاجات فعالة متاحة دون وصفة طبية، لأن هذه الأدوية لا تدفعها خطط التأمين الصحي عمومًا. ثانيًا، قد تؤدي العديد من المكونات النشطة الموجودة في الأدوية المتاحة دون وصفة طبية إلى تفاقم الحالات الطبية الحالية أو تتفاعل مع الأدوية الموصوفة (انظر الفصل 67) أخيرًا، قد يؤدي سوء استخدام المنتجات المتاحة دون وصفة طبية أو إساءة استخدامها في الواقع إلى مضاعفات طبية كبيرة. على سبيل المثال، تم سحب الفينيل بروبانولامين، وهو منشط ودي كان موجودًا سابقًا في العديد من منتجات البرد والحساسية والتحكم في الوزن، من السوق الأمريكية من قبل إدارة الغذاء والدواء بناءً على تقارير تفيد بأن الدواء يزيد من خطر الإصابة بالسكتة الدماغية النزفية. يُساء استخدام ديكستروميثورفان، وهو مضاد للسعال يوجد في العديد من مستحضرات السعال والبرد، بجرعات عالية (على سبيل المثال، <5-10 أضعاف الجرعة الموصى بها من مضاد السعال) من قبل المراهقين كمهلوس. وعلى الرغم من أن المضاعفات الشديدة المرتبطة بالديكستروميثورفان كعامل وحيد في حالة تناول جرعة زائدة غير شائعة، فإن العديد من المنتجات التي تحتوي على ديكستروميثورفان مُصممة بمكونات أخرى (أسيتامينوفين ومضادات الهيستامين ومُقلدات الودي) والتي يمكن أن تكون قاتلة في حالة تناول جرعة زائدة. يُستخدم لوبراميد أحيانًا بجرعات كبيرة لخلق حالة نشوة تشبه الأفيون أو لعلاج أعراض الانسحاب من الأفيون، ويمكن أن يسبب تغير الحالة العقلية واكتئاب الجهاز التنفسي وعدم انتظام ضربات القلب البطيني. وقد استخدم السودايفيدرين وهو مزيج للاحتقان موجود في العديد من مستحضرات البرد التي لا تستلزم وصفة طبية، في التصنيع غير المشروع للميثامفيتامين، وهو الآن متاح فقط في خزائن مقفلة أو خلف المنضدة مع وجود قواعد (على سبيل المثال، حدود للكميات، وإثبات هوية بالصورة عند الشراء) للسيطرة على بيع هذا العامل. إن الوعي العام بهذه المنتجات وتركيباتها من شأنه أن يمكن الأطباء من تقدير احتمالات حدوث مشاكل مرتبطة بالأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية لدى مرضاهم.

Orlistat	Weight loss aid (lipase inhibitor)	2007	Alli
Oxybutynin	Overactive bladder (transdermal anticholinergic)	2013	Oxytrol for Women
Polyethylene glycol	Constipation (osmotic laxative)	2006	MiraLAX
Triamcinolone	Allergic rhinitis (topical glucocorticoid)	2013	Nasacort Allergy 24 hour

وتفرض الحكومة الفيدرالية والولايات قيوداً خاصة على العقاقير وفقاً لإمكانية إساءة استخدامها (الجدول 3-66). وتشمل هذه العقاقير المواد الأفيونية، والمهلوسات، والمنشطات، والمثبطات، والمنشطات الابتنائية. ولا بد من استيفاء متطلبات خاصة عند وصف هذه العقاقير. ويتطلب قانون العقاقير الخاضعة للرقابة من الأطباء والموزعين التسجيل لدى وكالة مكافحة المخدرات، ودفع رسوم، والحصول على رقم تسجيل شخصي، والاحتفاظ بسجلات لجميع العقاقير الخاضعة للرقابة الموصوفة أو الموزعة. وفي كل مرة يتم فيها وصف عقار خاضع للرقابة، لا بد من ظهور رقم صالح من وكالة مكافحة المخدرات على الوصفة الطبية. وفي الولايات المتحدة، هناك وباء أفيوني مع زيادة في حالات الجرعات الزائدة. ولمكافحة هذا الاتجاه في مجال الصحة العامة، يجري حالياً وضع برامج تثقيف الأطباء، وتتبع أنماط وصف العقاقير، والقيود المفروضة على الكميات الموصوفة، والتعليم المستهدف.

2004172:1792: [PubMed: 15540722]

يسرد الجدول 2-64 أمثلة لمنتجات بدون وصفة طبية يمكن استخدامها بفعالية لعلاج الحالات الطبية الشائعة. قد يكون اختيار أحد المكونات على الآخر مهمًا للمرضى الذين يعانون من حالات طبية معينة أو للمرضى الذين يتناولون أدوية متعددة. تتم مناقشة هذه الأمور بالتفصيل في فصول أخرى. تستند التوصيات المدرجة في الجدول 2-64 إلى فعالية المكونات والمبادئ المنصوص عليها في الفقرات التالية.

1. اختر المنتج الأبسط في التركيبة؛ وبشكل عام، تُفضّل المنتجات التي تحتوي على مكون واحد. وقد تحتوي المنتجات المركبة على جرعات فعّالة من بعض المكونات وجرعات دون العلاجية من مكونات أخرى. وعلاوة على ذلك، قد تختلف مدة عمل المكونات. وقد لا يكون الطبيب أو المريض على علم بوجود مكونات فعّالة معينة في المنتج.

2. اختر المنتج الذي يحتوي على جرعة فعّالة علاجيًا.

3. يجب على المستهلكين والمزودين قراءة ملصق "حقائق الدواء" بعناية (يوجد مثال في الشكل 1-64) لتحديد المكونات المناسبة بناءً على أعراض المريض والظروف الصحية الأساسية وأي شيء معروف عن الأدوية التي يتناولها المريض بالفعل. تحتوي العديد من المنتجات التي تحمل نفس الاسم التجاري على مكونات مختلفة تحمل علامات لاستخدامات مختلفة. على سبيل المثال، المليئة (فوسفات الصوديوم)، وملين Fleet بما في ذلك حقنة Fleet، تحمل منتجات متعددة (بمكونات نشطة مختلفة) اسم (الجلسرين) Fleet المنشط (بيساكوديل)، وتحاميل Fleet المزلق (الزيت المعدني)، وملين Fleet.

4. قم بالتوصية بمنتج عام إذا كان متاحًا.

5. كن حذرًا من ادعاءات التفوق المحدد على المنتجات المماثلة.

6. بالنسبة للأطفال، تعتبر الجرعة وشكل الجرعة ومدى استساغة المنتج من الاعتبارات المهمة.

الجدول 2-64

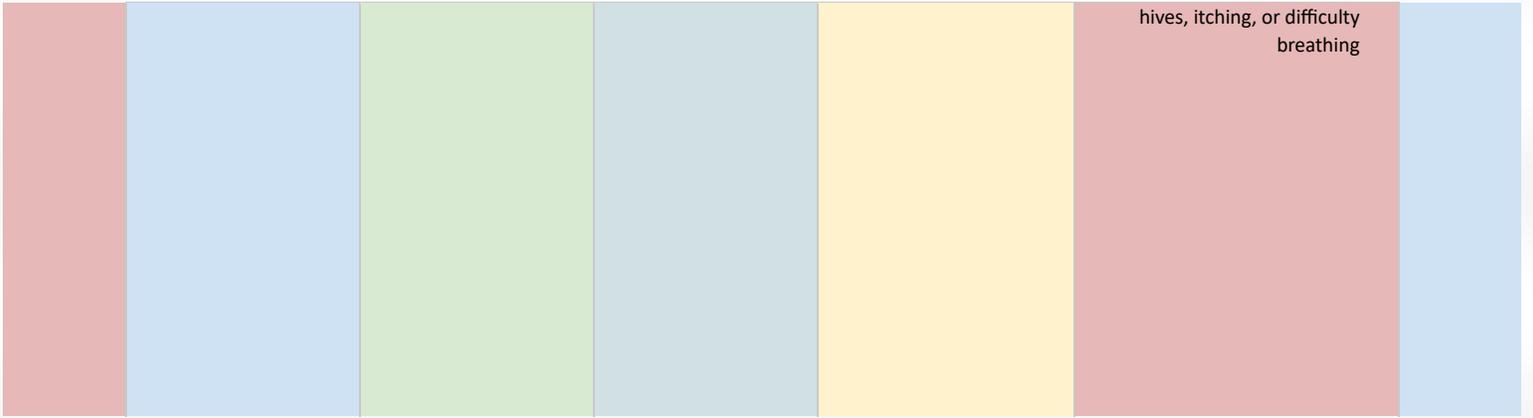
(OTC) المكونات ذات الفعالية المعروفة لفئات مختارة من الأدوية المتاحة دون وصفة طبية. لقد منح قانون تعديلات إدارة الغذاء والدواء لعام 2007 سلطة إلزام الشركات المصنعة بوضع استراتيجية لتقييم المخاطر والتخفيف من حدتها لضمان أن فوائد الدواء أو المنتج البيولوجي تفوق مخاطره. والهدف من هذه الاستراتيجية هو إعلام الأطباء بالمخاطر والفوائد التي يتم التأكيد عليها. وعلاوة على ذلك، تحتوي بعض الأدوية على "تحذيرات مرفقة" لتوضيح مخاطرها كجزء من الملصقات التي تفرضها إدارة الغذاء والدواء.

Urol J. في تضخم البروستاتا الحميد؟ آليات العمل Serenoa repens هل هناك أساس علمي للتأثيرات العلاجية لـ Buck AC:

OTC Category	Generic Name (Brand Example)	Labeled Use	Warnings	Considerations
Acid reducers (H ₂ antagonists)	<p>Cimetidine (Tagamet HB)</p> <p>Famotidine (Pepcid AC)</p>	Relief and prevention of heartburn associated with acid indigestion.	<p>Avoid use: in children <12 years of age; if patient has trouble or pain swallowing food, vomiting with blood, or bloody or black stools; with other acid reducers; if symptoms include heartburn with lightheadedness, sweating, dizziness, or chest pain; for treatment durations >14 days.</p> <p>Adverse effects include: nausea, agitation, headache, dizziness, and gynecomastia (cimetidine; rare).</p>	<p>To prevent symptoms, take</p> <ul style="list-style-type: none"> • before consuming food or beverages that cause heartburn (0–60 minutes; see product instructions) • Cimetidine may increase the serum concentrations of theophylline, warfarin, and phenytoin.

<p>Acid reducers (proton-pump inhibitors [PPIs])</p>	<p>Esomeprazole (Nexium 24 hour) Lansoprazole (Prevacid 24 hour) Omeprazole (Prilosec OTC)</p>	<p>Treatment of frequent heartburn (occurs 2 or more days a week).</p>	<p>Avoid use: in children <18 years of age; if patient has trouble or pain swallowing food, vomiting with blood, or bloody or black stools; if symptoms include heartburn with lightheadedness, sweating, dizziness, or chest pain; for treatment durations >14 days.</p> <p>Adverse effects include: headache, abdominal pain, nausea, and diarrhea.</p>	<p>Not intended for immediate relief (products take 1–4 days for full effect).</p> <ul style="list-style-type: none"> Take with water before eating in the morning. Patients may repeat a 2-week course of therapy every 4 months. <p>PPI therapy can increase risk of Clostridium difficile-associated diarrhea, pneumonia, and risk of fracture.</p> <p>Stop use if patient develops a rash or joint pain as new onset or exacerbation of an existing autoimmune disorder may occur.</p> <p>Esomeprazole, lansoprazole, and omeprazole may interact with warfarin, clopidogrel, cilostazol, antifungal medications, diazepam, digoxin, tacrolimus, theophylline, and HIV antiretrovirals.</p>
<p>Acne</p>	<p>Adapalene (Differin) Benzoyl peroxide (Neutrogena Clear Pore) Salicylic acid (Stridex Essential; Noxzema Antibleish Daily Scrub)</p>	<p>Topical treatment of acne vulgaris.</p>	<p>Avoid use: in children <12 years of age (adapalene); on areas with cuts or abrasions; near eyes and mucous membranes. Use with caution in those with sensitive skin.</p> <p>Adverse effects include: erythema, scaling, dryness, burning, pruritis, and excessive drying of skin (benzoyl peroxide and salicylic acid).</p>	<p>Erythema, dryness, and scaling, burning, and pruritis may occur more often in the first 2–4 weeks of therapy. Symptoms typically lessen with continuous use. Reducing the frequency of application may be required.</p> <ul style="list-style-type: none"> Avoid unnecessary sun exposure. Stop using products with benzoyl peroxide or salicylic acid if

2993



2993

في حين تتحكم إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في الأدوية وتصنيفها وتوزيعها، فإن الهيئات التشريعية في الولايات تتحكم في من يحق له وصف الأدوية من خلال مجالس الترخيص التابعة لها، على سبيل المثال، مجلس الفاحصين الطبيين. يجب على الأطباء اجتياز الاختبارات ودفع الرسوم، وفي حالة بعض الولايات وبعض المهن، تلبية متطلبات أخرى لإعادة الترخيص مثل التعليم المستمر. إذا تم استيفاء هذه المتطلبات، يتم ترخيص الطبيب بإصدار أوامر صرف الأدوية.

CD003120: بيركس جيه، إيفانز جيه جي: الجنكة بيلوبا لعلاج ضعف الإدراك والخرف. قاعدة بيانات كوكرين للأنظمة 2009؛ 1

				<p>occurs; hypersensitivity reactions may occur (rare).</p> <ul style="list-style-type: none"> Wash hands thoroughly after application. <p>Due to potential systemic absorption of salicylic acid with topical use, do not use in combination with other salicylic acid products.</p>
<p>Allergy preparations</p>	<p>Chlorpheniramine (Chlor-Trimeton) Clemastine (Dayhist Allergy) Cetirizine (Zyrtec) Diphenhydramine (Benadryl Allergy) Fexofenadine (Allegra 12 hour, Allegra 24 hour) Levocetirizine (Xyzal Allergy 24HR) Loratadine (Alavert, Claritin)</p>	<p>Temporary relief of the following symptoms due to hay fever or upper respiratory allergies: sneezing, runny nose, itchy, watery eyes, itching of nose or throat.</p>	<p>Avoid use: in children <2 years of age; in combination with other sedatives and alcohol as sedative effects may be potentiated. Use caution when driving or operating machinery.</p> <p>Adverse effects include: drowsiness, dizziness, fatigue, nausea, headache, and urinary retention.</p> <p>Antihistamines are contained in many OTC preparations in combination with analgesics, decongestants, and expectorants.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Diphenhydramine is the most sedating antihistamine. Consult product labeling before use in children ages 2–11 years. <p>First-generation antihistamines (chlorpheniramine, clemastine, diphenhydramine) may cause excitability in children.</p> <p>Second-generation antihistamines (cetirizine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine) have minimal anticholinergic effects and are associated with lower chances of sedation.</p>

	<p>Analgesics and antipyretics</p>	<p>Systemic: Acetaminophen (Tylenol) Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) Aspirin (Ecotrin) Ibuprofen (Advil,</p>	<p>Temporary reduction of fever and temporary relief of minor aches, pains, and headaches.</p>	<p>Acetaminophen Avoid use: in combination with other drugs containing acetaminophen; in patients drinking 3 or more alcoholic beverages daily due to an increased risk of severe liver damage. Adverse effects include: drowsiness, hepatotoxicity (dose related),</p>	<p>Acetaminophen</p> <ul style="list-style-type: none"> Maximum recommended adult dose for OTC use is 3000–3250 mg/24 h (4000 mg/24 h under medical supervision). Many products may include acetaminophen, which can lead to unintentional overdose. 	
--	------------------------------------	--	--	---	--	--

إن الطبيب الذي يصف الدواء، من خلال كتابة وتوقيع أمر الوصفة الطبية، يتحكم في من يحق له الحصول على الأدوية الموصوفة ويجوز للصيدلي شراء هذه الأدوية، ولكن لا يجوز صرفها إلا بناء على أمر من الطبيب الذي يصفها والذي يتمتع بالأهلية القانونية وبالتالي، فإن الوصفة الطبية تتألف في الواقع من ثلاثة أشياء: أمر الطبيب الذي يصف الدواء في سجل المريض، والأمر المكتوب الذي يشير إليه الصيدلي عند صرف الدواء، وحاوية الدواء الخاصة بالمريض مع ملصق مثبت عليها

26441065]

Motrin IB) **Naproxen**
(Aleve) Topical:
Diclofenac (Voltaren gel)

nephrotoxicity (with chronic overdose), and hypersensitivity reactions (rare).
Aspirin and other NSAIDs
Avoid use in patients with: underlying gastrointestinal bleeding disorders; heart failure; renal insufficiency; hepatic insufficiency; asthma; high blood pressure; cardiac disease; in children or teenagers with chickenpox or flu-like symptoms due to an increased risk of Reye syndrome (**aspirin** only).
Adverse effects include: dyspepsia, nausea, gastric ulceration, duodenal ulceration, renal insufficiency, hypersensitivity reactions (rare), edema, and tinnitus (dose-related with **aspirin**).
Diclofenac Topical
Avoid use in patients with known hypersensitivity; history of asthma, urticaria, heart failure, renal insufficiency, or other allergic reaction to **aspirin** or NSAIDs; in the setting of coronary artery bypass graft surgery.
Adverse effects include: dyspepsia, nausea, gastric ulceration or perforation, skin reactions, and edema.

Aspirin and other NSAIDs

- Use can increase risk of severe gastrointestinal hemorrhage in individuals: age 60 or older; with peptic ulcer disease or coagulation abnormalities; taking anticoagulants, corticosteroids, or other NSAIDs; who consume ≥ 3 alcoholic beverages daily; who take the products for a longer time than directed.
- Liver damage may occur if NSAIDs, including topical **diclofenac**, are used for longer than directed. ●
Maximum recommended adult daily dose for OTC use: **aspirin** (3900 mg); **ibuprofen** (1200 mg); **naproxen** (660 mg).
- May reduce the effectiveness of medications used to treat high blood pressure.
- Long-term continuous use of **ibuprofen** or **naproxen** may increase the risk of myocardial infarction and stroke. This risk is likely lower with **naproxen**.
- Frequent or regular use of **ibuprofen** may interfere with the

					<p>cardioprotective effect of Patients aspirin. ● should minimize exposure to natural or artificial sunlight on areas treated with topical diclofenac.</p> <p>Concomitant use of topical ● and oral NSAIDs should be avoided. A higher rate of hemorrhage, more frequent creatinine, urea, and hemoglobin abnormalities has been documented.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

	<p>Antacids</p>	<p>Aluminum hydroxide (generic only) Calcium carbonate (Tums) Magnesium hydroxide (Milk of Magnesia) Sodium bicarbonate/citric acid</p>	<p>Temporary relief of upset stomach with heartburn, acid indigestion, and sour stomach. Products containing simethicone are used for relief of</p>	<p>Avoid use in patients with: severe renal impairment (aluminum- and sodium-containing products); heart failure or high blood pressure (sodium-containing products). Adverse effects include: diarrhea (magnesium preparations) and constipation (aluminum</p>	<p>Combinations of magnesium and aluminum hydroxide are less likely to cause constipation or diarrhea and offer high neutralizing capacity. ● With prolonged use, antacids may cause “acid rebound” (paradoxical acid hypersecretory state associated with increased gastrin</p>	
--	-----------------	--	--	--	---	--

كما هو موضح في الفصل (FDA) في الولايات المتحدة الأمريكية، تخضع الأدوية الموصوفة طبيًا لسيطرة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية الأول. يعد بيان الأسطورة الفيدرالي بالإضافة إلى النشرة الداخلية جزءًا من متطلبات التعبئة والتغليف لجميع الأدوية الموصوفة طبيًا النشرة الداخلية هي الكتيب الرسمي الذي يحدد المؤشرات وموانع الاستعمال والتحذيرات والجرعات الخاصة بالدواء. يتم عرض التحذيرات ذات الأهمية الخاصة (تحذيرات الصندوق الأسود) في مربع للتأكيد في النشرة الداخلية. تسرد هذه التحذيرات الآثار الجانبية الخطيرة بشكل خاص ومعلومات السلامة الضرورية. بالإضافة إلى سلامة المريض، فإن هذه التحذيرات ذات أهمية طبية قانونية.

ArdjomandWoelkart K, Bauer R: مراجعة وتقييم بيانات السلامة لمستحضرات إشنسا المستخدمة عن طريق الفم: Planta Med 201682:17. [PubMed:

		<p>(Alka-Seltzer Heartburn) Aluminum hydroxide/magnesium hydroxide/simethicone (Mylanta Maximum Strength)</p>	<p>bloating, pressure, or gas symptoms.</p>	<p>preparations).</p>	<p>Antacids can significantly reduce the absorption of many prescription drugs. ●</p>	
	<p>Antidiarrheal agents</p>	<p>Bismuth subsalicylate (Kaopectate, Pepto-Bismol) Loperamide (Imodium A–D)</p>	<p>To control symptoms of diarrhea (including traveler’s diarrhea). Bismuth-containing products are also used to relieve upset stomach symptoms (indigestion, heartburn, nausea, gas, belching).</p>	<p>Bismuth-containing products Avoid use in patients: taking salicylate products; with allergies to aspirin; with bleeding disorders; with peptic ulcer disease; with bloody or black stool; in children or teenagers with chickenpox or flu-like symptoms due to an increased risk of Reye syndrome. Adverse effects include: fecal discoloration (black, tarry), tongue discoloration (darkening), and tinnitus (dose-related and more likely when coadministered with aspirin). Loperamide Avoid use in: children <12 years of age; patients with bloody or black stools. Adverse effects include: abdominal pain, nausea, constipation, drowsiness, dizziness, dry mouth, Torsades de pointes and</p>	<p>Antidiarrheal agents should not be used if diarrhea occurs with fever >100°F or if blood or mucus present in stool. ●</p> <p>Bismuth-containing products may be used as part of combination therapy for Helicobacter pylori eradication therapy. ●</p> <p>Loperamide, a synthetic opioid, is not considered a controlled substance but is sometimes abused in high doses for euphoric opioidlike effects. Taking more loperamide than directed may cause serious heart problems or death. ●</p>	

				cardiac arrest (with higher than recommended doses).	
Antifungal preparations (topical)	<p>Butenafine (Lotrimin Ultra)</p> <p>Clotrimazole (Lotrimin AF)</p> <p>Miconazole (Desenex, Lotrimin AF)</p> <p>Terbinafine (Lamisil AT)</p> <p>Tolnaftate (Tinactin)</p>	Relieves itching, burning, scaling, chafing, and discomfort associated with tinea pedis (athlete's foot), tinea cruris (jock itch), and tinea corporis (ringworm).	<p>For external use only. Avoid contact with eyes, nose, mouth, or other mucous membranes. Avoid use: in children <2 years of age (clotrimazole, miconazole, tolnaftate) or children <12 years of age (butenafine, terbinafine).</p> <p>Adverse effects include: erythema, irritation, itching, and burning.</p>	<p>For treatment of athlete's foot, apply product to spaces between toes and change shoes and socks daily.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avoid occlusive dressings. • Do not use on nails or scalp. Stop use and contact doctor if no improvement after 4 weeks (athlete's foot or ringworm) or 2 weeks (jock itch). 	

Antifungal
preparations
(vaginal)

Clotrimazole (Gyne-
Lotrimin)
Miconazole (Monistat1,
Monistat-3, Monistat-

Treatment of vaginal
yeast (candidiasis)
infections and for the
relief of external

For vaginal use only.
Avoid use: in children <12
years of age; if patient has
lower abdominal, back, or
shoulder pain, or fever,
chills,

Topical vaginal antifungals •
should only be used for
treatment of recurrent
vulvovaginal candidiasis in
healthy, nonpregnant
women

في عام 2008، توسعت الحكومة الفيدرالية في مفهوم نموذج الوصفات الطبية "الآمن" ليشمل جميع الوصفات الطبية المكتوبة على نموذج أمان إذا كان الصيدلاني سيتلقى Medicaid يجب كتابة أي وصفة طبية لمرضى برنامج Medicaid لمرضى برنامج تعويضًا عن خدمة الوصفات الطبية. بالنسبة للأدوية الخاضعة للرقابة، تم إنشاء نظام إرسال إلكتروني عبر الإنترنت: برنامج مراقبة، يقدم الطرف الموزع أوامر للوصفات الطبية المدرجة في الجدول الثاني والثالث والرابع والخامس إلكترونيًا. (PMP) الوصفات الطبية (نظام مراجعة وتقييم استخدام المواد الخاضعة للرقابة). يتم CURES حيث يتم تخزينها وتحليلها. في كاليفورنيا، يطلق عليه برنامج CURES تزويد الأطباء بسجل لمن وصف الدواء ومتى وأي دواء خاضع للرقابة لأي مريض. يمكن العثور على معلومات إضافية حول oagcagov/cures على

Apaydin EA et al: مراجعة منهجية لنبذة سانت جون لعلاج اضطراب الاكتئاب الشديد: Syst Rev 2016;148: [PubMed: 27589952]

		<p>7, Vagistat-3) Tioconazole Monistat 1-Day Treatment</p>	<p>vulvar itching and irritation associated with vaginal yeast infections.</p>	<p>nausea, vomiting, or foul-smelling vaginal discharge; in combination with tampons, douches, spermicides, or other vaginal products. Adverse effects include: vaginal itching, burning, vaginal soreness, and swelling.</p>	<p>who were previously diagnosed by a clinician.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Therapy should be discontinued if symptoms do not improve within 3 days or if symptoms persist after 7 days of treatment. ● Vaginal products (7-day therapy preferred) can be used for treatment in pregnant women. ● Products with similar brand names may contain different antifungal products; read labels and instructions for use carefully. ● Condoms and diaphragms may be damaged by the products and fail to prevent pregnancy or sexually transmitted disease. 	
	<p>Antitussives</p>	<p>Dextromethorphan (Delsym, Robitussin 12-Hour Cough Relief, Vicks Formula 44)</p>	<p>Temporary relief of cough due to minor throat and bronchial irritation with the common cold or inhaled irritants.</p>	<p>Avoid use: in children <4 years of age; in patients taking a monoamine oxidase inhibitor (MAOI), or for 2 weeks after discontinuation of an MAOI.</p> <p>Use with caution in patients with a chronic cough that occurs with smoking, asthma, and emphysema and in patients with cough with production of excessive mucus. Adverse effects include: confusion, excitement, irritability, nervousness, and serotonin syndrome (uncommon).</p>	<p>Dextromethorphan is a nonopioid congener of levorphanol without analgesic or addictive properties. Health care providers should be alert for problems of abuse or misuse.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Often used with antihistamines, decongestants, and expectorants in combination products. ● Notify provider if symptoms do not improve in 7 days or are accompanied by fever, rash, or persistent headache. 	

Decongestants, topical (intranasal)	<p>Oxymetazoline (Afrin, Vicks Sinex Severe)</p> <p>Phenylephrine (Neo-Synephrine)</p>	Temporary relief of nasal congestion due to common cold, hay fever, upper respiratory allergies, or sinus congestion and pressure.	Avoid use: in children <6 years of age; for durations >3 days. Use with caution in patients with: heart disease; high blood pressure; thyroid disease; diabetes; trouble urinating due to an enlarged prostate. Adverse effects include: sneezing, burning, stinging, dryness, and rhinorrhea.	<ul style="list-style-type: none"> Long-acting agents (oxymetazoline-containing products) are generally preferred. Topical decongestants should not exceed 3 days to prevent rebound nasal congestion (eg, worsening or recurrence of congestion symptoms). 	
Decongestants, systemic	<p>Phenylephrine (Sudafed PE)</p> <p>Pseudoephedrine (Sudafed)</p>	Temporary relief of sinus congestion and pressure. Temporarily relieves nasal congestion due to the common	Avoid use: in patients taking an MAOI or for 2 weeks after stopping the MAOI. Use with caution in patients with heart disease; high blood pressure; diabetes; thyroid disease; trouble urinating due to an enlarged	<ul style="list-style-type: none"> May be found in combination with antihistamine, antitussives, expectorants, and analgesic products. Extended-release pseudoephedrine products should not be used in 	

		cold, hay fever, or other upper respiratory allergies.	prostate gland. Adverse effects include: arrhythmias, tachycardia, high blood pressure, anxiety, headache, dizziness, tremor, and insomnia.	children <12 years of age. <ul style="list-style-type: none"> Federal regulations established to discourage the illicit manufacture of methamphetamine specify that all drug products containing pseudoephedrine must be stored in locked cabinets or behind the pharmacy counter and can only be sold in limited quantities to consumers after they provide photo identification and are entered into a registry. Notify providers if symptoms do not improve in 7 days or are accompanied by fever, rash, or persistent headache.
Emergency contraceptive	Levonorgestrel (Plan B One-Step)	To prevent pregnancy following unprotected intercourse or possible contraceptive failure.	Avoid use in the case of known or suspected pregnancy. Do not use for regular birth control. Adverse effects include: heavier menstrual bleeding, nausea, lower abdominal pain, fatigue, headache, dizziness, and breast tenderness.	<ul style="list-style-type: none"> Available only by prescription for women <17 years of age. Should be taken as soon as possible within 72 hours after unprotected intercourse. If vomiting occurs within 2 hours of taking the tablet, the dose may need to be repeated. Use backup contraceptive after administration. Any form of previous contraceptive method can be immediately resumed; however, a barrier method should be used for 7 days.
Expectorants	Guaifenesin (Mucinex)	Used to help loosen phlegm (mucus) and thin bronchial secretions to make cough more productive.	Avoid use in children <2 years of age. Adverse effects include: nausea, vomiting, stomach pain, and dizziness.	<ul style="list-style-type: none"> The only OTC expectorant recognized as safe and effective by the FDA. Often used with antihistamines, decongestants, and antitussives in combination products. Administer with a large quantity of fluids for best results. When used for self-care, do not use extended-release tablets in children <12 years of age; discontinue use if symptoms do not improve in 7 days.
Laxatives	Bulk formers Polycarbophil ,	Temporary relief of occasional	Bulk formers Avoid use in patients with difficulty	<ul style="list-style-type: none"> The safest laxatives for chronic use include bulk formers and stool

	<p>psyllium, and methylcellulose preparations (Citrucel, Fibercon, Metamucil)</p> <p>Hydroxides</p> <p>Glycerin (Fleet Glycerin suppositories)</p> <p>Polyethylene glycol 3350 (Miralax)</p> <p>Sod softeners</p> <p>Docusate sodium (Colace, Dulcolax Stool Softener)</p> <p>Docusate calcium (Surfak)</p> <p>Stimulants</p> <p>Bisacodyl (Dulcolax, Ex-Lax)</p> <p>Senna (Senokot, Ex-Lax)</p> <p>Stimulants</p> <p>Sodium phosphate (Fleet enema)</p>	constipation and irregularity.	<p>swallowing.</p> <p>Polyethylene glycol 3350</p> <p>Avoid use in patients with kidney disease.</p> <p>Sod softeners</p> <p>Avoid use in patients taking mineral oil.</p> <p>Stimulants</p> <p>Adverse effects include: stomach discomfort, rectal burning, and mild cramps.</p> <p>Stimulants</p> <p>Do not use more than one enema in a 24-hour period.</p> <p>Use with caution in patients on a sodium-restricted diet; in patients with kidney disease.</p> <p>Albates</p> <p>Use with caution in patients with a sudden change in bowel habits that persist for 2 weeks; in patients with abdominal pain, nausea, or vomiting.</p> <p>Adverse effects include: nausea, abdominal bloating, cramping, and flatulence.</p>	<p>softeners.</p> <ul style="list-style-type: none"> While all laxatives should be taken with adequate amounts of fluid for optimal effect, the bulk formers in powder formulations must be taken with adequate fluid to avoid choking.
Overactive bladder treatment	Oxybutynin transdermal system (Oxytrol for women)	Treatment of overactive bladder for women with symptoms of urge incontinence and urinary urgency and frequency for at least 3 months.	<p>Avoid use in: men; women <18 years of age; patients with symptoms of a urinary tract infection (pain or burning when urinating, blood in urine, unexplained lower back pain, urine that is cloudy or foul smelling).</p> <p>Adverse effects include: sleepiness, dizziness, confusion, dry mouth, constipation, application site irritation, and blurred vision.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Women should consult with their physician about symptoms before using this product. Women who only experience accidental urine loss when coughing, sneezing, or laughing may have stress incontinence; this product is not effective for this condition. The OTC patch formulation contains the same dosage as the prescription product. One patch should be applied to abdomen, hips, or buttocks every 4 days; alternating sites. When combined with lifestyle modifications, it takes approximately 2 weeks for symptom relief to occur.
Pediculicides (lice)	Permethrin (Nix) Pyrethrins combined	Treatment of head lice (permethrin-	For external use only. Avoid use: if allergic to ragweed; in children <2	<ul style="list-style-type: none"> Proper use requires careful inspection and thorough

treatment)	with piperonyl butoxide (RID) Ivermectin lotion (SKLICE)	containing products and ivermectin); and pubic and body lice (piperonyl butoxide-containing products).	months (permethrin), <6 months (ivermectin) and <2 years of age (pyrethrins combined with piperonyl butoxide); near the eyes; inside the nose, mouth, or vagina; on lice in eyebrows or eyelashes. Adverse effects include: itching and redness at the application sites.	application of the products (10 minutes) to the affected areas. <ul style="list-style-type: none"> • Following application, lice and nits (eggs) should be removed with a fine-tooth comb. Nit combing is not necessary with ivermectin. • Kills live lice (neurotoxic), but is not effective for eggs (nits). Therefore, repeat process in 7–10 days to kill newly hatched nits. • Clothing, bed linens, and other items that the infested person wore or used during the 2 days before treatment should be washed using the hot water (130°F) cycle and dried using the high heat cycle.
Sleep aids	Diphenhydramine (Nytol, Sominex) Doxylamine (Unisom)	Reduces difficulty in falling asleep.	Avoid use in: children <12 years of age; combination with alcohol , other antihistamines, or sedatives; individuals with angle-closure glaucoma; men with trouble urinating due to an enlarged prostate gland. Use caution when driving or operating machinery. Adverse effects include: dizziness, constipation, and dry mouth.	<ul style="list-style-type: none"> • Insomnia persisting for >2 weeks may be a sign of a serious underlying medical condition.
Smoking cessation aids	Nicotine polacrilex gum (Nicorette) Nicotine polacrilex lozenge (Nicorette) Nicotine transdermal patch (Habitrol; Nicoderm CQ)	Reduces withdrawal symptoms (including nicotine craving) associated with quitting smoking.	Avoid use in: children <18 years of age; women who are pregnant or breastfeeding; individuals with temporomandibular joint disease (gum only); individuals with allergies to adhesive tape (patch only). Use patch with caution in patients with a history of dermatologic conditions (eczema, psoriasis, ectopic dermatitis). Gum & Lozenge Adverse effects include: mouth and throat irritation, hiccups, dyspepsia, nausea, jaw soreness (gum only). Transdermal patch Adverse effects include: local skin reactions (erythema, pruritis, burning), headache, and sleep disturbances (abnormal/vivid dreams, insomnia).	<ul style="list-style-type: none"> • Nicotine replacement products in addition to behavioral support approximately double the long-term cessation rates compared with placebo. • Nicotine replacement products can be used in combination to improve long-term abstinence rates. • The patch may aid in improved adherence (once-daily dosing). • Do not use lozenge if allergic to soya (soy beans).

يجب أن تحتوي الملصقات التي تطلبها إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على مضادات الهيستامين المتاحة دون وصفة طبية بالترتيب التالي: المكونات النشطة، بما في ذلك الكمية في كل وحدة جرعة؛ الغرض من المنتج (التأثير الدوائي)؛ استخدامات المنتج (المؤشر)؛ تحذيرات محددة، بما في ذلك متى لا ينبغي استخدام المنتج ومعلومات الحمل؛ متى يجب على المريض طلب الرعاية من مقدم الرعاية الصحية؛ الآثار الجانبية والمواد أو الأنشطة التي يجب تجنبها؛ تعليمات الجرعات (متى وكيف وكم مرة يجب تناول الدواء)؛ والمكونات غير النشطة. تتضمن المتطلبات الإضافية، على سبيل المثال لا الحصر، ما يلي: يجب أن يكون حجم الخط كبيرًا بما يكفي لقراءته بسهولة، ونوع الخط <6 نقاط للمعلومات في قسم حقائق الدواء؛ يجب أن تكون النقاط مربعة أو دائرية صلبة بحجم 5 نقاط؛ والتعليمات في شكل جدول لتعليمات الجرعات عند تقديمها لثلاث فئات عمرية أو أكثر أو مجموعات سكانية. (منقول من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143551htm).

Drug Facts	
Active ingredient (in each tablet)	Purpose
Chlorpheniramine maleate 2 mg	Antihistamine
Uses temporarily relieves these symptoms due to hay fever or other upper respiratory allergies: ■ Sneezing ■ Runny nose ■ Itchy, watery eyes ■ Itchy throat	
Warnings Ask a doctor before use if you have ■ Glaucoma ■ A breathing problem such as emphysema or chronic bronchitis ■ Trouble urinating due to an enlarged prostate gland	
Ask a doctor or pharmacist before use if you are taking tranquilizers or sedatives	
When using this product ■ You may get drowsy ■ Avoid alcoholic drinks ■ Alcohol, sedatives, and tranquilizers may increase drowsiness ■ Be careful when driving a motor vehicle or operating machinery ■ Excitability may occur, especially in children	
If pregnant or breast-feeding, ask a health professional before use. Keep out of reach of children. In case of overdose, get medical help or contact a Poison Control Center right away.	
Directions	
Adults and children 12 years and over	Take 2 tablets every 4 to 6 hours; not more than 12 tablets in 24 hours
Children 6 years to under 12 years	Take 1 tablet every 4 to 6 hours; not more than 6 tablets in 24 hours
Children under 6 years	Ask a doctor
Other information store at 20–25°C (68–77°F) ■ Protect from excessive moisture	
Inactive ingredients D&C yellow no. 10, lactose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch	

Source: Todd W. Vanderah:
 Basic & Clinical Pharmacology, Sixteenth Edition
 Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

يجب تجنب بعض المكونات الموجودة في المنتجات التي لا تستلزم وصفة طبية أو استخدامها بحذر مع مرضى محددين لأنها قد تؤدي إلى تفاقم المشاكل الطبية الحالية أو تتفاعل مع أدوية أخرى يتناولها المريض. قد يتم إخفاء وجود العديد من المكونات الضارة

المحتملة التي لا تستلزم وصفة طبية بشكل غير متوقع في المنتجات (الجدول 3-64). على الرغم من أن الأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية لها تنسيق ملصق موحد ومتطلبات المحتوى (انظر الشكل 1-64)، فإن العديد من المستهلكين لا يقرؤون هذه المعلومات بعناية أو يفهمونها. قد يؤدي الافتقار إلى الوعي بالمكونات الموجودة في المنتجات التي لا تستلزم وصفة طبية والاعتقاد من قبل العديد من المرضى والمزودين بأن المنتجات التي لا تستلزم وصفة طبية غير فعالة وغير ضارة إلى ارتباك التشخيص وتهديد الإدارة العلاجية. على سبيل المثال، تحتوي عدد لا يحصى من المنتجات التي لا تستلزم وصفة طبية، بما في ذلك المسكنات وأدوية الحساسية والسعال ومستحضرات البرد، على محاكيات الودي. يجب تجنب هذه العوامل أو استخدامها بحذر من قبل مرضى السكري من النوع الأول والمرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم والذبحة الصدرية وفرط نشاط الغدة الدرقية. لا ينبغي استخدام الأسبرين للأطفال والمراهقين للعدوى الفيروسية (مع أو بدون حمى) بسبب زيادة خطر الإصابة بمتلازمة راي. يجب على الأفراد المصابين بقرحة المعدة النشطة، وأولئك الذين يعانون من اضطرابات معينة في الصفائح الدموية، والمرضى الذين يتناولون مضادات التخثر عن طريق الفم تجنب الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى. السيميتيدين هو مثبط معروف لاستقلاب الأدوية في الكبد. ويمكن أن يزيد من مستويات الدم وسمية العوامل مثل الفينيتوين والثيوفيلين والوارفارين.

الجدول 3-64

(OTC) المكونات المخفية في المنتجات التي لا تحتاج إلى وصفة طبية.

Hidden Drug or Drug Class	OTC Class Containing Drug	Selected Product Examples
Alcohol (percent ethanol)	Cough syrups, cold preparations	Theraflu ExpressMax (10%); Vicks NyQuil Cold & Flu Liquid (10%); Vicks NyQuil Cough (10%)
	Mouthwashes	Listerine (27%); Cepacol (14%)
Antihistamines	Analgesics	Advil PM; Excedrin PM; Goody's PM Night time Powder; Tylenol PM
	Menstrual products	Midol Complete; Pamprin Multisymptom
	Sleep aids	Nytol; Simply Sleep; Sominex; Unisom
Aspirin and other salicylates	Antacids	Alka-Seltzer Original; Alka-Seltzer Heartburn Relief Extra Strength
	Antidiarrheals	Pepto-Bismol (bismuth subsalicylate); Kaopectate (bismuth subsalicylate)
	Menstrual products	Pamprin Maximum Strength
	Cold/allergy preparations	Alka-Seltzer Plus Severe Cold
Caffeine (mg/tablets or as stated)	Analgesics	Alka-Seltzer Hangover Relief (65) Anacin (32); BC Original (65/powder); BC Arthritis (65/powder); Excedrin Extra Strength (65); Excedrin Migraine (65); Excedrin Tension Headache (65/tablet); Goody's Headache Powder (33 mg/powder); Goody's Hangover (150); Stanback Headache (65/powder)
	Menstrual products	Midol Complete (60); Pamprin Maximum Strength (65)
	Stimulants	NoDoz Maximum Strength (200); Vivarin (200)
Local anesthetics (usually benzocaine or lidocaine)	Antitussives/lozenges	Cepacol Sore Throat Lozenges; Chloraseptic Sore Throat
	Dermatologic preparations	Bactine (many); Dermoplast; Solarcaine
	Hemorrhoidal products	Americaine; Preparation H Rapid Relief; Tronolane
	Toothache, cold sore, and denture pain products	Anbesol (gel, liquid); Kank-A; Orajel Formulations (many); Zilactin-B
Sodium (mg/tablet or as stated)	Analgesics/antacids	Alka-Seltzer Effervescent Tablet Formulations: Original (568); Alka-Seltzer Heartburn Relief Extra Strength (586); Alka-Seltzer Hangover Relief (371); Alka-Seltzer Gold (309)
	Cold/cough preparations	Alka-Seltzer Plus Effervescent Tablet Formulations: Severe Cold (356); Severe Cold & Cough (356); Sinus Congestion & Pain (356); Cold Original (356); Severe Cold & Flu (355)

	Laxatives	Fleet Enema (4439 mg/197mL)
	Analgesics	Sine-Off; Tylenol Sinus
Sympathomimetics (ephedrine, epinephrine; phenylephrine)		
	Asthma products	Bronkaid Max; Primatene Mist; Primatene Tablets
	Cold/cough/allergy preparations	Alka-Seltzer Plus (many); Dimetapp (many); PediaCare Multisymptom Cold; Robitussin (many); Sudafed (many); Theraflu (many); Tylenol Cold & Flu (many); Tylenol Sinus (many)
	Hemorrhoidal products	Preparation H (cream, gel, ointment, suppository, wipes)

بالإضافة إلى رقم التعريف الفريد لمقدم الرعاية الصحية، تشترط بعض الولايات كتابة الوصفات الطبية للمواد الخاضعة للرقابة على نماذج وصفات طبية آمنة مقاومة للتلاعب أو وصفات طبية إلكترونية. والغرض من هذا التشريع هو منع التزوير وتشديد الرقابة على نماذج طلب الوصفات الطبية.

Syst Rev 20212؛CD008684. [PubMed: 35608922] إنزيم كيو 10 لعلاج قصور القلب. قاعدة بيانات كوكرين

إن الإفراط في استخدام المنتجات التي لا تستلزم وصفة طبية أو إساءة استخدامها قد يسبب مشاكل طبية كبيرة. ومن الأمثلة البارزة على ذلك التهاب الأنف الدوائي أو "التهاب الأنف المرتد"، وهي حالة تتجلى في احتقان الأنف دون سيلان الأنف، وترتبط باستخدام المنتظم لبخاخات الأنف الموضعية المزيلة للاحتقان لأكثر من 3 أيام. وقد يؤدي الاستخدام غير السليم وطويل الأمد لبعض مضادات الحموضة (مثل هيدروكسيد الألومنيوم) إلى الإمساك وحتى الانسداد لدى كبار السن، فضلاً عن نقص فوسفات الدم. وقد يؤدي استخدام المليينات لفترة طويلة إلى تقلصات في البطن واضطرابات في السوائل والكهارل. وغالبًا ما تُلاحظ حالة تُعرف بمتلازمة إساءة استخدام المليينات لدى النساء المصابات بفقدان الشهية العصبي. وقد ينتج الأرق والعصبية والقلق عن استخدام المنشطات الودي أو الكافيين الموجود في العديد من المنتجات التي لا تستلزم وصفة طبية (انظر الجدول 3-64). وقد يؤدي الاستخدام الطويل الأمد للمسكنات التي تحتوي على الكافيين إلى حدوث صداع ارتدادي عند التوقف عن تناولها. قد تزيد المنتجات التي لا تستلزم وصفة طبية والتي تحتوي على الأسبرين أو الساليسيلات الأخرى أو الأسيتامينوفين أو الإيبوبروفين أو النابروكسين من خطر الإصابة بتسمم الكبد والنزيف المعوي لدى الأفراد الذين يتناولون ثلاثة مشروبات كحولية أو أكثر يوميًا، وقد ارتبط الاستخدام الطويل الأمد لهذه المنتجات بالتهاب الكلى الخلالي. يمكن أن يؤدي تناول كميات كبيرة من الأسيتامينوفين بشكل حاد من قبل البالغين أو الأطفال إلى

تسمم كبدي خطير ومميت في كثير من الأحيان (انظر الفصل 4). قد تسبب مضادات الهيستامين التهيدة أو النعاس، وخاصة عند تناولها بالتزامن مع المهدئات أو المنومات أو المهدئات أو الكحول أو غيرها من مثبطات الجهاز العصبي المركزي.

أخيرًا، كان استخدام مستحضرات السعال والبرد التي لا تستلزم وصفة طبية في الأطفال تحت التدقيق من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية بناءً على نقص بيانات الفعالية في الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 12 عامًا وتقارير السمية الخطيرة عند الأطفال. بعد مراجعة شاملة، أوصت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية بعدم استخدام عوامل السعال والبرد التي لا تستلزم وصفة طبية (على سبيل المثال، المنتجات التي تحتوي على مضادات السعال، ومقشعات البلغم، ومزيلات الاحتقان، ومضادات الهيستامين) في الرضع والأطفال الذين تقل أعمارهم عن 12 عامًا.

سنة بسبب الأحداث الضارة الخطيرة والمهددة للحياة المرتبطة بالجرعة الزائدة العرضية بما في ذلك عدم انتظام ضربات القلب 2 دليل الأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية، وهو OTC والهלוسة واعتلال الدماغ. تشمل مصادر معلومات الأدوية الخاصة بمنتجات الأكثر شيوعًا

مورد شامل للأدوية المتاحة دون وصفة طبية. فهو يقيم المكونات الموجودة في فئات الأدوية المتاحة دون وصفة طبية الرئيسية هو مرجع عبر الإنترنت eAnswers ويسرد المكونات المضمنة في العديد من المنتجات المتاحة دون وصفة طبية. حقائق ومقارنات يتم تحديثه شهريًا؛ وهو يوفر معلومات مفصلة عن المنتجات المتاحة دون وصفة طبية وتعليمات إرشادية للمرضى. قد يجد أي مقدم رعاية صحية يبحث عن معلومات أكثر تحديدًا فيما يتعلق بالمنتجات المتاحة دون وصفة طبية المراجع المدرجة أدناه مفيدة.

إجابة دراسة الحالة

تحتوي أدوية البرد والإنفلونزا التي لا تستلزم وصفة طبية عادةً على مسكنات للألم (مثل الأسيتامينوفين والأسبرين) ومضادات الهيستامين (مثل الكلورفينيرامين والديفينهيدرامين) ومضادات السعال (مثل الديكستروميثورفان) وطارادات البلغم (مثل مسكنًا للألم AH الغايفينيسين) ومزيلات الاحتقان الأنفي (مثل الفينيليفرين والسودوايفيدرين). تشمل الأدوية المزممة التي يتناولها يوفر 3900 مجم من الأسيتامينوفين. على مدار الأيام القليلة الماضية، بدأ في تناول منتج إضافيين يحتويان على الأسيتامينوفين كل 4 (مجم من الأسيتامينوفين/2 كبسولة جل 650) AlkaSeltzer Plus Day Cold & Flu بدون وصفة طبية بما في ذلك قبل النوم. يجب على الطبيب (مجم من الأسيتامينوفين/2 كبسولة جل 650) AlkaSeltzer Night Cold & Flu ساعات و AH الحصول على تاريخ دوائي مفصل لتحديد الجرعة الإجمالية الفعلية من الأسيتامينوفين المستهلكة، ولكن من المرجح أن يكون المزمم AH قد تناول 6-7 جرام من الأسيتامينوفين يوميًا على مدار الـ 72 ساعة الماضية. هذه الجرعة التراكمية، إلى جانب استهلاكه، للإيثانول (ثلاث جرعات من البوريون يوميًا)، تزيد بشكل كبير من خطر سمية الكبد بسبب الأسيتامينوفين. في الولايات المتحدة تعد الجرعة الزائدة غير المقصودة من الأسيتامينوفين سببًا رئيسيًا لفشل الكبد الحاد. ينص قسم التحذيرات في جميع المنتجات التي لا تستلزم وصفة طبية والتي تحتوي على الأسيتامينوفين بوضوح على أن تلف الكبد الشديد قد يحدث عندما يتناول المستهلكون جرعات <4000 مجم في 24 ساعة؛ (2) استخدام الأسيتامينوفين مع أدوية أخرى تحتوي على الأسيتامينوفين؛ أو (3) تناول (1) الأسيتامينوفين وشرب ثلاثة مشروبات كحولية أو أكثر يوميًا. لسوء الحظ، لا يقرأ العديد من المستهلكين ملصقات الأدوية المتاحة دون وصفة طبية بعناية، ولا يقدر العديد منهم كمية الأسيتامينوفين "المخفية" في المنتجات المتاحة دون وصفة طبية.

REFERENCES

wwwchpaorg. رابطة منتجات الرعاية الصحية الاستهلاكية

Krinsky DL et al: Handbook of Non-prescription Drugs: An Interactive Approach to SelfCare، الطبعة
العشرون، الجمعية الأمريكية للصيادلة، 2020.

إدارة الغذاء والدواء الأمريكية: الأدوية المتاحة بدون وصفة طبية والتي لا تستلزم وصفة طبية
www.fda.gov/drugs/howdrugsaredevelopedandapproved/overcounterotcnonprescriptiondrugs.

National Library of Medicine: DailyMed.dailymed.nlm.nih.gov/dailymed.

Wolters Kluwer Health: Facts and Comparisons eAnswers (يتطلب الاشتراك).
www.wolterskluwer.com/en/solutions/lexicomp/factsandcomparisons.

كتاب كاتزونغ لعلم الأدوية الأساسي والسريري، الطبعة السادسة عشر

الفصل 65: المكملات الغذائية والأدوية العشبية

كاثي إي. دينيحي؛ كاندني تسورونيس

CASE STUDY

دراسة الحالة

امرأة تبلغ من العمر 53 عامًا ولديها تاريخ من هشاشة العظام في الركبة وارتفاع نسبة الكوليسترول ومرض السكري من النوع 2 [BMI] وارتفاع ضغط الدم، تعاني من ظهور الهبات الساخنة وسؤال حول مكمل غذائي. إنها تعاني من السمنة (مؤشر كتلة الجسم ولا تمارس الرياضة، وتقضي جزءًا كبيرًا من يوم عملها في وضع الجلوس. إنها تتناول نظامًا غذائيًا منخفض السكر وتآكل بانتظام، (33 وجبات مجمدة معبأة على العشاء لأنها لا تملك الوقت للطهي بانتظام. تتضمن أحدث قيم المختبر الخاصة بها كوليسترول البروتين الذي يتجاوز الهدف عند 160 مجم / ديسيلتر (الهدف >100 مجم / ديسيلتر)، ووظائف الكلى (LDL) الدهني منخفض الكثافة لديها تحت السيطرة بشكل جيد عند 6%. ضغط دمها مرتفع عند 160/100 مم زئبق. تشمل A1c لديها طبيعية، والهيموجلوبين الأدوية الموصوفة لها سيمفاستاتين وميتفورمين وبينازيريل. كما تتناول أيضًا عقار إيبوبروفين الذي لا يحتاج إلى وصفة طبية لعلاج آلام الركبة العرضية ومكملات الفيتامينات المتعددة مرة واحدة يوميًا. لقد سمعت أشياء جيدة عن المنتجات الطبيعية وتساءل عما إذا كان تناول مكمل الثوم يوميًا يمكن أن يساعد في السيطرة على ضغط الدم والكوليسترول. كما أنها مهتمة جدًا بنبتة سانت جون بعد أن أخبرها أحد الأصدقاء أنها ساعدت في تخفيف الهبات الساخنة ويمكن أن تساعد أيضًا في تحسين الحالة المزاجية. كيف يجب أن تنصحها؟ هل هناك أي مكملات يمكن أن تزيد من خطر النزيف إذا تم تناولها مع عقار إيبوبروفين؟

لا شك أن الاستخدام الطبي للنباتات في شكلها الطبيعي وغير المعالج بدأ عندما لاحظت الحيوانات الذكية الأولى أن بعض النباتات الغذائية تغير وظائف الجسم* وتقدر منظمة الصحة العالمية أن 80٪ من سكان العالم في البلدان النامية يستخدمون النباتات حاليًا كأدوية. ومع ذلك، فإن هذه الممارسات تختلف كثيرًا عن المكملات الغذائية المشتقة من النباتات وغير النباتية المتاحة للمستهلكين الذين يعيشون في الولايات المتحدة. في عام 2021، حققت مبيعات المكملات الغذائية المشتقة من النباتات في الولايات المتحدة أكثر من 32 مليار دولار من الإيرادات، مما يجعل إنتاج وبيع المكملات الغذائية المشتقة من النباتات مربحًا للغاية. تقوم شركات تصنيع المكملات الغذائية بتسويق تركيبات جديدة بانتظام مع القليل من الإشراف التنظيمي من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، وقد أدى هذا إلى الكثير من المعلومات غير الموثوقة بسبب تركيبات المنتجات الطبيعية غير المعروفة أو ذات الجودة الرديئة والدراسات السريرية المصممة بشكل سيئ والتي لا تأخذ في الاعتبار أخطاء التوزيع العشوائي أو عوامل التشويش، والأهم من ذلك تأثير

الدواء الوهمي الذي يمكن أن يساهم بنسبة 30-50٪ من الاستجابة الملحوظة. نظرًا لتطور الأدبيات المحيطة بالمكملات الغذائية، فيجب استخدام الموارد القائمة على الأدلة الموثوقة لتقييم الادعاءات وتوجيه قرارات العلاج. إن مجموعة المعلومات الأساسية والسريية المتعلقة بالنباتات غير المتحيزة والمحدثة بانتظام هي "الأدوية الطبيعية" التي يقدمها مركز البحوث العلاجية (انظر الأدوية الطبيعية في المراجع)، والتي تتضمن مراجعة المحتوى من قبل لجنة مراجعة دولية متعددة التخصصات وتعاونية من الخبراء. إن المستخدم في وقت البحث. ونتيجة DS التوصيات الواردة في هذه القاعدة البيانات محدودة بجودة الأبحاث الحالية وجودة نظام لذلك، ينبغي اعتبار جميع البيانات المتعلقة بالفوائد الإيجابية أولية، وينبغي اعتبار الاستنتاجات المتعلقة بالسلامة مؤقتة

عن الأدوية الموصوفة المشتقة من النباتات (مثل المورفين، والديجيتاليس، والأتروبين) بحكم كونها DS ولأغراض قانونية، تتميز متاحة بدون وصفة طبية، وعلى عكس الأدوية التي لا تحتاج إلى وصفة طبية، تعتبر قانونيًا مكملات غذائية أو منتجات غذائية بدلاً من الأدوية. هذا التمييز يعني الشركة المصنعة من الحاجة إلى إثبات الفعالية السريية والسلامة قبل التسويق، ويُفترض أن المنتجات آمنة DS عند استخدامها وفقًا للتوجيهات، بناءً على تعليمات الشركة المصنعة للاستخدام وسابقة تاريخية لسلامة أي مكون ما لم يحتوي على "مكون غذائي جديد" لم يتم تسويقه من قبل. بالنسبة للمكون الجديد، تتطلب إدارة الغذاء والدواء بعض بيانات السلامة من ضار قبل إزالته من السوق، أو DS الشركة المصنعة قبل التسويق. بموجب القانون الحالي، يجب على إدارة الغذاء والدواء إثبات أن المسوقة عادةً للعلاقات بين الجرعة والاستجابة أو السمية، وهناك نقص DS يمكن تقييد استخدامه. علاوة على ذلك، لا يتم اختبار في الاختبارات الكافية للطفرة والسرطان والتشوهات الخلوية. على الرغم من أن الشركات المصنعة ممنوعة من تسويق منتجات غير آمنة أو غير فعالة، فقد واجهت إدارة الغذاء والدواء تحديات كبيرة من صناعة المكملات الغذائية بسبب جهود الضغط القوية التي بذلتها الشركات المصنعة والتباين في تفسير قانون المكملات الغذائية والصحة

المكملات الغذائية بأنها الفيتامينات أو المعادن أو الأعشاب أو غيرها من النباتات DSHEA يعرف قانون (DSHEA، 1994) قانون التعليم المستخدمة لتكملة النظام الغذائي عن طريق زيادة تناول الطعام أو المركبات أو المستقلبات أو المكونات أو DS أو الأحماض الأمينية أو المستخلصات أو أي مزيج من هذه المكونات. لأغراض هذا الفصل، سيتم الإشارة إلى المواد النباتية وبعض المواد الكيميائية المنقاة والميلاتونين ذات أهمية دوائية كبيرة Q10 من بين المواد الكيميائية المنقاة، الجلوكوزامين والإنزيم المساعد DS الاصطناعية باسم تتم مناقشة الإيفيدرين، المادة الفعالة في الماهوانج، في الفصل 9

يقدم هذا الفصل بعض المنظور التاريخي ويصف الأدلة المقدمة من التجارب العشوائية والمزدوجة التعمية والخاضعة للتحكم الوهمي، والتحليلات التلوية، والمراجعات المنهجية التي تشمل العديد من أكثر العوامل استخدامًا في هذه الفئة. يجب على مقدمي الرعاية الصحية الالتزام بمبادئ "عدم الإضرار"، ولكن أيضًا، نظرًا لأن المرضى يتأثرون بشدة بالرأي العام والتقارير الإعلامية، يجب أن يكونوا منفتحين على العلاجات التي تدعم "الصحة التكاملية" بأمان ومسؤولية. إن الحفاظ على موقف منفتح تجاه المرضى الذين يجب النظر بحذر إلى العلاجات غير المثبتة التي يتم DS. يزيد من احتمالية شعورهم بالراحة في الكشف عن استخدام DS يستخدمون تسويقها على أنها "بدائل" للطب التقليدي، ولكن العلاجات التي تدعمها الطب القائم على الأدلة والتي تم تقييمها من حيث الفوائد والمخاطر عند استخدامها مع الطب التقليدي يمكن النظر إليها بشكل إيجابي، خاصة إذا أعرب المريض عن اهتمامه، وعزمه على استخدام، أساليب العلاج المزدوج

بـ "الأدوية العشبية" و"الأدوية النباتية" باعتبارها "مكملات غذائية". ولأغراض هذا (FDA) تعترف إدارة الغذاء والدواء الأمريكية*
الفصل، فهي متطابقة.

HISTORIC & REGULATORY FACTORS

بشكل متكرر DS كأطعمة مخصصة لتكملة النظام الغذائي والحفاظ على الصحة. تستخدم DS يتم تنظيم، DSHEA بموجب قانون، على ملصق المنتج، والتي تصف نية "الحفاظ على البنية أو الوظيفة الطبيعية" للجسم. ومع ذلك "StructureFunction" ادعاءات بنفس الطريقة التي يستخدمون بها الأدوية وحتى استخدامها بدلاً من الأدوية أو بالاشتراك مع الأدوية DS يجوز للمستهلكين استخدام في عام 1994، أقر الكونجرس الأمريكي، تحت تأثير "الزعة الاستهلاكية" المتنامية فضلاً عن جهود الضغط القوية من جانب الشركات لصناعة المكملات الغذائية؛ (GMP) بوضع معايير ممارسات التصنيع الجيدة DSHEA وقد طالب قانون DSHEA المصنعة، قانون المقترحة إلا في عام 2007. وقد سمح هذا GMP ومع ذلك، لم تصدر إدارة الغذاء والدواء الأمريكية القاعدة النهائية بشأن معايير التأخير الذي دام 13 عامًا لمصنعي المكملات الغذائية بتنظيم عملية التصنيع ذاتيًا، وأدى إلى العديد من حالات الغش والعلامات لتأكيد المحتوى النباتي بتقييم 44 نباتًا تحتوي DNA التجارية الخاطئة والتلوث. على سبيل المثال، قامت دراسة باستخدام الباركود على 30 نوعًا من النباتات ووجدت بدائل للمنتج في 32٪ من العينات (نيوماستر وآخرون، 2013). لذلك، فإن الكثير من الانتقادات، تنطوي على مشاكل تتعلق بالتعريف الخاطئ للنباتات، ونقص نقاء المنتج، والاختلافات في الفعالية والتطهير DS المتعلقة بصناعة DS الجديدة، يجب أن يكون مصنوعو GMP عندما يتم استيفاء معايير GMP والتي لا تزال تشكل مشكلة حتى مع وجود معايير، ملتزمين بهذا التشريع. ومع ذلك، فإن إدارة الغذاء والدواء لديها موارد محدودة للتحقيق والإشراف على الامتثال لمعايير التصنيع معقدة، والهيئات DS وخاصة لأن العديد من موردي المكونات موجودون في الخارج. وعلاوة على ذلك، فإن سلسلة توريد مكونات التنظيمية الفيدرالية غير قادرة على تفتيش جميع مرافق التصنيع في الوقت المناسب وبطريقة فعالة. أخيرًا، فإن الحافز المالي لتعظيم المبيعات كبير جدًا، بغض النظر عن عدم وجود أدلة على سلامة المنتج أو فعاليته.

وبسبب المشاكل التي نتجت عن التنظيم الذاتي، تمت الموافقة على قانون آخر، وهو قانون حماية المستهلك للمكملات الغذائية والأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية، في عام 2006. ويتطلب هذا القانون من الشركات المصنعة أو المعبئة أو الموزعة للمكملات الغذائية تقديم تقارير عن الآثار الجانبية الخطيرة إلى إدارة الغذاء والدواء. وتُعرّف الآثار الجانبية الخطيرة بأنها الوفاة، أو حدث يهدد الحياة، أو دخول المستشفى، أو إعاقة أو عجز مستمر أو كبير، أو عيب خلقي أو عيب خلقي، أو حدث جانبي يتطلب تدخلًا طبيًا أو جراحيًا لمنع مثل هذه النتائج بناءً على حكم طبي معقول. تحدد هذه التقارير الاتجاهات في الآثار الجانبية وتساعد في تنبيه الجمهور إلى قضايا السلامة.

CLINICAL ASPECTS OF THE USE OF BOTANICALS

كنهج "طبيعي" لرعاية صحتهم. ومن المؤسف أن المفاهيم DS لقد تبني العديد من المستهلكين في الولايات المتحدة استخدام الخاطئة فيما يتعلق بسلامة وفعالية العوامل شائعة، وحقيقة أن المادة يمكن أن تسمى "طبيعية" لا تضمن سلامتها بالطبع. في الواقع، قد تكون النباتات خاملة أو سامة بطبيعتها. إذا لم يتبع المصنع ممارسات التصنيع الجيدة، فقد يؤدي هذا أيضًا إلى استبدال الأنواع النباتية عمدًا أو غير عمد (على سبيل المثال، خطأ في التعريف)، أو الغش بالمستحضرات الصيدلانية، أو التلوث. لذلك، يجب على موردي المكونات والمصنعين والموزعين اتباع معايير ممارسات التصنيع الجيدة، والامتثال المستمر أمر بالغ الأهمية لضمان المسوقة DS استمرار سلامة.

؛ ومع ذلك، من المحتمل عدم الإبلاغ عن الآثار الضارة نظرًا لأن المستهلكين لـ DS تم توثيق الآثار الضارة لمجموعة متنوعة من علاوة على DS. يبلغون بشكل روتيني، ولا يعرفون كيفية الإبلاغ، عن التأثير الضار إذا اشتبهوا في أن الحدث كان ناتجًا عن استهلاك ذلك، نادرًا ما يتم إجراء التحليل الكيميائي على المنتجات المعنية. يؤدي هذا إلى ارتباك حول ما إذا كان المكون الأساسي أو المغشوش هو السبب

نظرًا لتعدد الجهات الدافعة الخارجية (شركات التأمين الصحي) في الولايات المتحدة الأمريكية والمطالبين ببرنامج الرعاية الطبية والرعاية الطبية، فإن مفهوم المعالجة الإلكترونية للوصفات الطبية ("الوصفة الإلكترونية") شائع. (يمكن العثور على مزيد من ولتوحيد معايير نقل الوصفات (www.cms.gov/Medicare/EHealth/Eprescribing/) المعلومات حول الوصفة الإلكترونية على لوائح سارية المفعول في عام 2008 تتطلب من (CMS) الطبية الإلكترونية والفواتير، أصدرت مراكز الرعاية الطبية والرعاية الطبية يتم إصدار هذا المعرف (NPI) جميع مقدمي الرعاية الصحية في الولايات المتحدة الحصول على رقم تعريف مقدم الخدمة الوطني والغرض من رقم NPPEScmshhsgov على (NPPES) المكون من 10 أرقام بواسطة نظام الخطة الوطنية وتعداد مقدمي الخدمة. التعريف الوطني هو تحديد جميع معاملات الرعاية الصحية (والتكاليف المرتبطة بها) التي يتكبدها ممارس معين برقم واحد.

Phytother Res 201832:2202؛. [PubMed: 30080294]

Commercial Name, Scientific Name, Plant Parts	Intended Use	Toxic Agents, Effects	Comments
Aconite Aconitum species	Analgesic	Alkaloid, cardiac and central nervous system effects	Avoid
Aristolochic acid Aristolochia species	Traditional Chinese medicine; various uses	Carcinogen, nephrotoxicity	Avoid
Black cohosh Cimicifuga racemosa	Menopausal symptoms	Hepatotoxicity	Avoid ¹
Borage Borago officinalis Tops, leaves	Anti-inflammatory; diuretic	Pyrrrolizidine alkaloids, hepatotoxicity	Avoid
Chaparral Larrea tridentata Twigs, leaves	Anti-infective; antioxidant; anticancer	Hepatotoxicity	Avoid
Coltsfoot Tussilago farfara Leaves, flower	Upper respiratory tract infections	Pyrrrolizidine alkaloids, hepatotoxicity	Avoid ingestion of any parts of plant; leaves may be used topically for anti-inflammatory effects for up to 4-6 weeks
Comfrey Symphytum species Leaves and roots	Internal digestive aid; topical for wound healing	Pyrrrolizidine alkaloids, hepatotoxicity	Avoid ingestion; topical use should be limited to 4-6 weeks

Ephedra, Ma-huang Ephedra species	Diet aid; stimulant; bronchodilator	Central nervous system toxicity, cardiac toxicity	Avoid in patients at risk for stroke, myocardial infarction, arrhythmia, hypertension, seizures, general anxiety disorder
Germander Teucrium chamaedrys Leaves, tops	Diet aid	Hepatotoxicity	Avoid
Gland-derived extracts (thymus, adrenal, thyroid)	Hormone replacement	Risk of bacterial, viral, or prion transmission; variable hormone content	Avoid
Human placenta derivatives	Antirheumatic; antiinflammatory	Risk of bacterial, viral, or prion transmission	Avoid

الآثار الضارة. في بعض الحالات، يمكن أن تؤدي المكونات الكيميائية للعشب بوضوح إلى التسمم. بعض الأعشاب التي يجب استخدامها بحذر أو عدم استخدامها على الإطلاق مدرجة في الجدول 1-65.

الجدول 1-65

المكملات الغذائية المختلفة وبعض المخاطر المرتبطة بها.

حدثت حالات من التسمم الكبدي، وهذه الحالات نادرة نظرا للاستخدام الواسع النطاق لعشبة كوهوش السوداء 1-
إن أحد عوامل الخطر المهمة في استخدام العقاقير المضادة للدهان هو عدم وجود اختبارات كافية لتفاعلات الأدوية. وبما أن العقاقير
العشبية قد تحتوي على مئات من المكونات النشطة وغير النشطة، فإن دراسة التفاعلات الدوائية المحتملة عند دمجها مع أدوية
أخرى أمر صعب للغاية ومكلف. وقد يشكل هذا مخاطر كبيرة على المرضى

BOTANICAL SUBSTANCES

ECHINACEA (ECHINACEA PURPUREA)

بالتعاون مع طبيب أو تحت إشرافه³

نظرة عامة موجزة عن الكيمياء، واستخداماته الدوائية والتغذوية في: شوك الحليب (Silybum marianum) Abenavoli L et al:
أمراض الكبد

Jin Bu Huan	Analgesic; sedative	Hepatotoxicity	Avoid
Kava-kava	Anxiety	Hepatotoxicity	Avoid
Kratom Mitragyna speciosa	Energy, chronic pain, opiate withdrawal, psychoactive properties	Risk of dependence and withdrawal, respiratory depression, hallucinations, seizures, hepatotoxicity, death	Avoid
Pennyroyal Extract of Mentha pulegium or Hedeoma pulegioides	Digestive aid; induction of menstrual flow; abortifacient	Pulegone and pulegone metabolite, liver failure, renal failure	Avoid
Poke root Phytolacca americana	Antirheumatic	Hemorrhagic gastritis	Avoid
Royal jelly of Apis mellifera (honeybee)	Tonic	Bronchospasm, anaphylaxis	Avoid in patients with chronic allergies or respiratory diseases; asthma, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, atopy
Sassafras Sassafras albidum root, bark	Blood thinner	Safrole oil, hepatocarcinogen in animals	Avoid

كيمياء

الأنواع الثلاثة الأكثر استخدامًا من إشنسا هي إشنسا بوربوريا، وإيشيناكوسايد باليدا، وإيشيناكوسايد أنجوستيفوليا. تشمل المكونات الكيميائية الفلافونويدات، والمكونات المحبة للدهون (مثل الألكاميدات، والبولي أسيتيلينات)، والبولي سكاريدات القابلة للذوبان في الماء، ومقترنات الكافويل القابلة للذوبان في الماء (مثل الإكيناكوسايد، وحمض السيكوريك، وحمض الكافيين). في أي تركيبة إشنسا مسوقة، تعتمد الكميات النسبية لهذه المكونات على الأنواع المستخدمة، وطريقة التصنيع، وأجزاء النبات المستخدمة. كانت إشنسا بوربوريا، أو زهرة المخروط الأرجوانية، هي الأكثر دراسة على نطاق واسع في التجارب السريرية. على الرغم من أن المكونات النشطة في إشنسا ليست معروفة تمامًا، إلا أن حمض السيكوريك من إشنسا بوربوريا وإيشيناكوسايد من إشنسا بوربوريا وإيشيناكوسايد من إشنسا

بوربيدا وإيشيناكوسايد أنجوستيفوليا، بالإضافة إلى الألكاميدات والبولي سكاريدات، غالبًا ما يُلاحظ أنها تتمتع بخصائص تعديل المناعة. معظم المركبات التجارية ومع ذلك، فإن الصيغ ليست موحدة لأي مكون معين

التأثيرات الدوائية

1. تعديل المناعة

إن تأثير عشبة إكيناسيا على الجهاز المناعي مثير للجدل. فقد زعمت الدراسات التي أجريت على البشر باستخدام تركيبات تجارية من عشبة إكيناسيا بوربوريا زيادة نشاط الخلايا البلعمية، والبلعمة، وإجمالي الخلايا الوحيدة المتداولة، والعدلات، والخلايا القاتلة الطبيعية، وهي تأثيرات تشير إلى تعديل المناعة بشكل عام. وفي المختبر، نجح مستخلص إكينافورس، وهو مستخلص إيثانولي موحد من الأجزاء الهوائية (فوق الأرض) من عشبة إكيناسيا بوربوريا، في تثبيط ارتفاع السيتوكينات المؤيدة للالتهابات والإنترلوكينات 6 و 8 في نموذج نسيجي ثلاثي الأبعاد لظاهرة A كما تثبيط إفراز المخاط الناجم عن التعرض لفيروس الراينوفيروس من النوع 1، (IL6 و IL8) مجرى الهواء البشري. ويهدف هذا النوع من النماذج إلى محاكاة ما يمكن رؤيته في الجسم الحي. ولم يكن للمستخلص أي تأثير على أفعال السيتوكينات

2. تأثيرات مضادة للالتهابات

أظهرت بعض مكونات عشبة إشنسا خصائص مضادة للالتهابات في المختبر. وقد يكون تثبيط السيكلوأوكسجيناز، و5 ليبوكسيجيناز من تدفق الكالسيوم وإزالة حبيبات الخلايا E،4Edienoic وهيالورونيداز متورطًا. وفي المختبر، قلل حمض الأيزوبوتيل أميد الدوديكا 2 البدينة، مما أدى إلى انخفاض بنسبة 47% في إطلاق الهيستامين في الخلايا البدينة. أظهر مستخلص جذر عشبة إشنسا بوربوريا ذو المحتوى العالي من الألكاميد نشاطًا مشابهًا، في حين لم يُظهر نفس المستخلص الذي يحتوي على القليل من الألكاميد أو بدونه أي تأثير في الخلايا (IL6 و IL8) تأثير. تقلل الألكاميدات من عشبة إشنسا بوربوريا بشكل كبير من إنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهابات الكيراتينية في المختبر. في الحيوانات، أدى تطبيق عشبة إشنسا بوربوريا قبل تطبيق مهيج موضعي إلى تقليل كل من الوذمة في المخلب على 60، Imlan Creme Pur، مقارنة بمرطب (W03260) والأذن. أظهرت تجربة أولية لكريم مستخلص نبات البورفوريا الموضعي شخصًا مصابًا بالإكزيما، نتائج إيجابية على مدى 3 أشهر مع انخفاض مطلق أكبر في الأعراض بعد 85 يومًا. أظهر كلا العلاجين فوائد بعد 4 و 8 أسابيع

3. تأثيرات مضادة للبكتيريا والفطريات والفيروسات ومضادات الأكسدة

وقد أشارت الدراسات المخبرية إلى بعض النشاط المضاد للبكتيريا والفطريات والفيروسات ومضادات الأكسدة لمكونات عشبة إشنسا. على سبيل المثال، أظهر مستخلص إشينافورز نشاطًا قاتلاً للفيروسات ضد فيروسات الأنفلونزا أ وب، وفيروس نظير الأنفلونزا وفيروس الهريس البسيط في المختبر ونشاطًا قاتلاً للبكتيريا ضد العقدية القيحية، والمستدمية النزلية، والفيلقية الرئوية في الخلايا وفيروس أنفلونزا (H5N1، H7N7) القصبية البشرية. وفي المختبر، قام مستخلص إشينافورز بتعطيل كل من فيروس أنفلونزا الطيور

بجرعات تتوافق مع الاستهلاك الفموي الموصى به. وقد حجب المستخلص خطوات رئيسية (أي نشاط التراص (H1N1) الخنازير الدموي الفيروسي ونشاط النورامينيداز في المختبر) تشارك في التكاثر المبكر للفيروس ودخوله إلى الخلايا. وكان أقل فعالية ضد له نشاط مبيد للفيروسات يعتمد على الجرعة Echinaforce الفيروسات داخل الخلايا. أظهرت أبحاث حديثة أجريت في المختبر أن، باستخدام نموذج ظاهرة الأنف ثلاثي الأبعاد المعاد تكوينه. HCoV) 229E) ضد فيروس كورونا البشري المسبب لنزلات البرد الشائعة بحماية خمسة من ثمانية Echinaforce قامت 50 ميكروجرام/مل من

وفيروس متلازمة الجهاز (SARS)CoV1 تم رصد نشاط مبيد للفيروسات ضد فيروس متلازمة الجهاز التنفسي الحادة الوخيمة تضمنت الآلية المرحلة خارج Echinaforce بشكل مماثل مع 50 ميكروجرام/مل من (SARS)CoV2 التنفسي الحادة الوخيمة الخلية، قبل دخول الفيروس إلى الخلية، وليس المرحلة داخل الخلايا. في المختبر، لوحظ أيضًا نشاط مبيد للجراثيم وتثبيط إفراز Echinaforce. في الخلايا الليفية الجلدية البشرية باستخدام Propionibacterium acnes السيتوكينات الالتهابية التي تنتجها

التجارب السريرية

تُستخدم عشبة إشنسا غالبًا لتعزيز وظيفة المناعة لدى الأفراد المصابين بنزلات البرد والتهابات الجهاز التنفسي الأخرى، وهي متوفرة في شكل مستخلصات طازجة ومجففة بالتجميد وكحولية. وقد قامت المراجعات الحديثة بتقييم فعالية عشبة إشنسا لهذا الغرض الأساسي. وقد شملت مراجعة أجرتها مؤسسة كوكرين 24 تجربة عشوائية مزدوجة التعمية مع 33 مقارنة بين مستحضرات إشنسا أحادية المكون (مستحضرات إشنسا أحادية المكون) والدواء الوهمي. وقد تم تضمين التجارب إذا كانت تتضمن إشنسا لعلاج البرد أو الوقاية منه، حيث كانت النتيجة الأساسية للفعالية هي حدوث البرد في تجارب الوقاية ومدة الأعراض في تجارب العلاج. بشكل عام، لم تجد المراجعة دليلاً مهمًا على فائدة إشنسا (من بين جميع الأنواع) في علاج نزلات البرد. وقد تمت مناقشة المستحضرات المصنوعة من الأجزاء الهوائية من نباتات إشنسا بوريوريا والمحضرة كمستخلصات كحولية أو عصائر مضغوطة على أنها ربما تكون مفضلة على التركيبات الأخرى لعلاج البرد لدى البالغين، ولكنها لا تزال ذات تأثير علاجي ضعيف بشكل عام. وفي التجارب الوقائية، أشارت نتائج التجميع إلى انخفاض نسبي صغير في المخاطر بنسبة تتراوح بين 10% و20%، ولكن لم تكن هناك فائدة ذات دلالة إحصائية ضمن التجارب الفردية.

وقد وجد تحليل تلوي شمل 14 تجربة عشوائية خاضعة للتحكم الوهمي باستخدام عشبة إشنسا لعلاج البرد أو الوقاية منه أن عشبة إشنسا قللت من خطر ظهور علامات وأعراض واضحة لنزلات البرد بنسبة 58% وقللت من مدة الأعراض بمقدار 125 يوم. ومع ذلك فقد اختلطت هذه المراجعة بضم أربع تجارب سريرية شملت مستحضرات عشبة إشنسا متعددة المكونات، فضلاً عن ثلاث دراسات استخدمت تطعيم فيروس الراينو فيروس في مقابل تطور نزلات البرد الطبيعية.

استخدمت أحدث مراجعة منهجية وتحليل تلوي منشورين منهجية مماثلة لتلك المستخدمة في مراجعة كوكرين وشملت تجارب عشوائية مزدوجة التعمية خاضعة للتحكم الوهمي باستخدام مستحضر إشنسا لتقييم الوقاية (9 تجارب) والمدة (7 تجارب) والسلامة في عدوى الجهاز التنفسي العلوي. لوحظت فائدة إجمالية للوقاية من البرد، مع نسبة خطر نسبية تبلغ 078 (فاصل الثقة (تجربة 16)

95% [CI]، 068-

كما لوحظت أيضًا السلامة على المدى القصير، ولكن لم يكن هناك انخفاض في مدة البرد. (088)

كما لوحظ مؤخرًا دور داعم في الوقاية من البرد في تجربة سريرية عشوائية وخاضعة للرقابة أجريت على 200 طفل سليم تتراوح بجرعة 1200 مجم/يوم متفوقة على 150 مجم/يوم من فيتامين سي Echinaforce junior أعمارهم بين 4 و12 عامًا. كانت أقراص (0021؛ p = 030-091؛ CI، 05295%؛ [OR] نسبة الأرجحية) على مدى 4 أشهر وأظهرت انخفاضًا كبيرًا في تطور البرد ومضاعفات البرد (التهاب الأذن الوسطى، التهاب الجيوب الأنفية، أو الالتهاب الرئوي)، والحاجة إلى استخدام المضادات الحيوية ومدة استخدامها.

تمت دراسة استخدام عشبة إكيناسيا لتعزيز التعافي الدموي بعد العلاج الكيميائي. كما تم استخدامها كعلاج مساعد في علاج التهابات المسالك البولية والفطريات المهبلية وانتكاسة التهاب التآليل التناسلية بعد العلاج من عدوى فيروس الورم الحليمي البشري. تتطلب هذه المؤشرات المزيد من البحث قبل أن يتم قبولها في الممارسة السريرية. عشبة إكيناسيا غير فعالة في علاج الهربس التناسلي المتكرر.

الآثار السلبية

الآثار الضارة المبلغ عنها مع التركيبات التجارية الفموية ضئيلة وغالبًا ما تشمل طعمًا غير سار أو اضطرابًا في الجهاز الهضمي أو تفاعلات حساسية (مثل الطفح الجلدي). من المرجح أن يكون الاستخدام قصير المدى (مثل 10-14 يومًا) آمنًا. في إحدى التجارب السريرية الكبيرة، كان المرضى الأطفال الذين يستخدمون منتج إشنسا عن طريق الفم أكثر عرضة للإصابة بالطفح الجلدي مقارنة بمن يتناولون الدواء الوهمي. في دراسة صغيرة أجريت على مجموعة من الأمهات والأطفال في النرويج، أفادت 05% من النساء بتناول أي تركيبة من إشنسا خلال المرحلة المبكرة (الحمل حتى الأسبوع 17 من الحمل) أو في آخر مرحلة من الحمل ولم يكن لديهن نتائج سلبية أثناء الحمل مقارنة بالنساء الحوامل اللاتي لم يستخدمن إشنسا. يجب استخدام المكملات العشبية، وخاصة تلك المصنوعة من المستخلصات الكحولية، أثناء الحمل والرضاعة فقط بعد استشارة مقدم الرعاية الصحية.

التفاعلات الدوائية والاحتياطات

حتى يتم تحديد دور إشنسا في تعديل المناعة بشكل أفضل، يجب تجنب هذا العامل في المرضى الذين يعانون من اضطرابات نقص المناعة (مثل الإيدز والسرطان) أو اضطرابات المناعة الذاتية (مثل التصلب المتعدد والتهاب المفاصل الروماتويدي). على الرغم من عدم وجود تفاعلات عشبية موثقة جيدًا لإشنسا، من الناحية النظرية، يجب أيضًا تجنبها في الأشخاص الذين يتناولون أدوية مثبطة E purpura و جذر E للمناعة (مثل متلقي زراعة الأعضاء). في إحدى الدراسات، لم يكن للإعطاء المشترك لمنتج إشنسا يحتوي على أي تأثير على ديناميكيات الدواء الوارفارين أو تراكم الصفائح الدموية أو تخثر الدم الأساسي في الأشخاص الأصحاء *angustifolia* المتنوعة على الحركة الدوائية للوينافير والريتونافير E purpura أظهرت الدراسات البشرية عدم وجود تأثير لمستحضرات والإيترافيرين والدارونافير.

الجرعة

يُنصح المرضى باتباع الجرعة الموضحة على ملصق العبوة، حيث قد تكون هناك اختلافات في الجرعة بناءً على الإجراء المستخدم في E. purpurea (Echinaforce) تصنيع المنتج. قد يُفضل استخدام المستحضرات القياسية المصنوعة من الأجزاء الهوائية من Echinagard كمستخلص كحولي أو عصير طازج لعلاج نزلات البرد الشائعة لدى البالغين إذا تم تناولها خلال أول 24 ساعة من ظهور أعراض البرد. لا ينبغي استخدامه بشكل مستمر لعلاج البرد لمدة أطول من 10 إلى 14 يومًا. كما تمت دراسة الاستخدام الوقائي لمدة 4 أشهر.

GARLIC (ALLIUM SATIVUM)

كيمياء

تتضمن الفعالية الدوائية للثوم مجموعة متنوعة من مركبات الكبريت العضوي. تحتوي التركيبات المجففة والمطحونة على العديد من المركبات الموجودة في الثوم الخام وعادة ما يتم توحيدها إلى محتوى الأليسين أو الألين. الأليسين مسؤول عن الرائحة المميزة للثوم والألين هو السلف الكيميائي له. غالبًا ما يتم تغليف التركيبات المجففة المسحوقة معويًا لحماية إنزيم الأليناز (الإنزيم الذي يحول في التجارب السريرية ولكن بدرجة (AGE) الألين إلى الأليسين) من التحلل بواسطة حمض المعدة. تمت دراسة مستخلص الثوم القديم لا يحتوي مستخلص الثوم القديم على الألين أو الأليسين وهو خالٍ من الرائحة. مكوناته (GP) أقل من الثوم المجفف المسحوق الأساسية هي مركبات الكبريت العضوي القابلة للذوبان في الماء، وقد تحمل العبوات توحيدًا للمركب ساليسيل سيستين

التأثيرات الدوائية

1. التأثيرات القلبية الوعائية والأيضية

الذي يشارك في تخليق الكوليسترول (انظر الفصل HMGCoA، في المختبر، يعمل الأليسين والمركبات ذات الصلة على تثبيط اختزال ويظهر خصائص مضادة للأكسدة. وقد بحث العديد من التجارب السريرية في إمكانات خفض الدهون بالثوم. وقد قيمت (35) مراجعة عامة للنتائج الصحية 6 تحليلات تلوية للنتائج الأيضية مع استهلاك الثوم (وان وآخرون، 2019). كانت الجرعة المتوسطة ومدة تناول الثوم أو المكملات الغذائية ذات الصلة بالثوم 900 مجم/يوم و12 أسبوعًا على التوالي. أظهر المرضى الذين يعانون من LDL في الكوليسترول الكلي بلغ -1525 مجم/ديسيلتر، و (WMD) خلل شحميات الدم والمشاركين الأصحاء فرقًا متوسطًا مرجحًا مجم/ديسيلتر. لم تتأثر الدهون الثلاثية بشكل كبير. أظهر الأشخاص الذين WMD +149 HDL مجم/ديسيلتر، و -641 WMD في حين لم يكن لدى أولئك الذين WMD يعانون من خلل شحميات الدم الأساسي فوائد أكبر في جميع معايير الدهون مقارنةً بـ يعانون من الكوليسترول الكلي ≥ 200 مجم/ديسيلتر أي تغيير كبير في الكوليسترول الكلي في المصل. كانت مدة العلاج التي تتجاوز 8 أسابيع مهمة للتأثير في اضطراب شحميات الدم. أظهر مرضى السكري غير الأصحاء انخفاضًا في نسبة الجلوكوز في الدم أثناء الصيام في حين يبدو أن فائدة الثوم في خفض الكوليسترول (مجم / ديسيلتر -060 WMD) HbA1c و (مجم / ديسيلتر -1090 WMD) الكلي وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة ذات صلة سريرية، فإن العلاج الدوائي الأمثل أكثر فعالية (انظر الفصل 35)

تشير التجارب السريرية إلى تأثيرات مضادة للصفائح (ربما من خلال تثبيط تخليق الثرومبوكسان أو تحفيز تخليق أكسيد النيتريك) بعد تناول الثوم. تشير غالبية الدراسات البشرية أيضًا إلى تعزيز النشاط التحليلي للفيرين. قد تكون هذه التأثيرات جنبًا إلى جنب مع التأثيرات المضادة للأكسدة (على سبيل المثال، زيادة مقاومة أكسدة البروتين الدهني منخفض الكثافة) وانخفاض الكوليسترول الكلي مفيدة للمرضى الذين يعانون من تصلب الشرايين. أظهرت تجربة عشوائية خاضعة للرقابة بين الأشخاص المصابين بمرض الشريان التاجي المتقدم والذين تناولوا الثوم البري لمدة 4 سنوات انخفاضًا كبيرًا في العلامات الثانوية (تراكم اللويحات في الشرايين السباتية والفخذية) مقارنة بالمرضى الذين تناولوا الدواء الوهمي، ولكن لم يتم تقييم النقاط النهائية الأولية (الوفاة والسكتة الدماغية واحتشاء أيضًا تأثيرات إيجابية في التجارب الصغيرة (≥ 104 مريض) العشوائية والمزدوجة التعمية (AGES عضلة القلب). أظهرت مستحضرات على مدار عام واحد، بما في ذلك المرضى الذين يتناولون (CAC) والخاضعة للرقابة بالدواء الوهمي في تقليل تقدم تكلس الشريان التاجي بشكل ملحوظ في أكبر تجربة استمرت لمدة عام واحد. وشملت جميع التجارب مرضى IL6 علاجيًا بالسنتاتين. كما انخفض مستوى مصابين بمرض الشريان التاجي المعروف أو الذين اعتبروا معرضين لخطر متوسط إلى مرتفع للإصابة بمرض الشريان التاجي في البداية. كما تم الإبلاغ عن انخفاض في اللويحة المنخفضة التخفيف باستخدام مستخلص الثوم القديم بجرعة 2400 مجم/يوم مقارنة بالدواء الوهمي في دراسة مستقبلية عشوائية مزدوجة التعمية في مرضى يعانون من متلازمة التمثيل الغذائي.

قد تؤثر مكونات الثوم على مرونة الأوعية الدموية وضغط الدم. وقد تم اقتراح العديد من الآليات (على سبيل المثال، تحفيز أكسيد النيتريك سينثيز، وتثبيط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين 1، وزيادة إنتاج كبريتيد الهيدروجين). وقد تم تضمين عشرين دراسة خاضعة أو مستحضرات أخرى، (دراسات 5 AGE أو، (دراسة 13 GP) للتحكم الوهمي باستخدام مستحضرات مكونة من مكون واحد من وضغط الدم (SBP) كانت هناك انخفاضات كبيرة في ضغط الدم الانقباضي. (Ried، 2016) (دراستان) في أحدث تحليل تلوي موجودة عندما تم النظر في جميع التجارب. كانت الفوائد أكثر وضوحًا في الأشخاص الذين يعانون من ارتفاع ضغط (DBP) الانبساطي الدم الأساسي (متوسط انخفاض ضغط الدم الانقباضي بمقدار 86 ± 22 مم زئبق وانخفاض ضغط الدم الانبساطي بمقدار 61 ± 13 مم زئبق)، ولم يُلاحظ أي تأثير كبير في الأشخاص الذين كانت لديهم ضغوط دم طبيعية أو ما قبل ارتفاع ضغط الدم ($>140/90$ مم زئبق) في البداية. كما أشارت مراجعة كوكرين حول تأثير الثوم كعلاج وحيد للوقاية من الأمراض القلبية الوعائية والوفيات بين مرضى ارتفاع ضغط الدم إلى انخفاض كبير في ضغط الدم الانقباضي والانبساطي مقارنة بالعلاج الوهمي. كما وجدت مراجعة كوكرين منفصلة حول تأثير الثوم على مرض انسداد الشرايين الطرفية دعمًا غير كافٍ لهذا المؤشر.

2. التأثيرات المضادة للميكروبات

لم تتم دراسة التأثير المضاد للميكروبات للثوم على نطاق واسع في الجسم الحي. وقد ورد أن الأليسين له نشاط في المختبر ضد بعض (Entamoeba histolytica) والطفيليات الأولية (Candida albicans) البكتيريا إيجابية الجرام وسلبية الجرام وكذلك الفطريات وبعض الفيروسات. تتضمن الآلية الأساسية تثبيط الإنزيمات التي تحتوي على الثيول والتي تحتاجها هذه الميكروبات. وجدت مراجعة كوكرين التي تدرس تأثير الثوم على الوقاية من البرد وعلاجه انخفاضًا كبيرًا في العدد الإجمالي لنزلات البرد باستخدام مكمل الثوم (بمحتوى 180 مجم من الأليسين) مرة واحدة يوميًا لمدة 12 أسبوعًا. يمكن استخلاص استنتاجات محدودة فيما يتعلق بالتأثيرات

الملحوظة، لأن تجربة واحدة فقط استوفت معايير الإدراج. نظرًا لتوافر مضادات الميكروبات الآمنة والفعالة التي يتم وصفها بوصفة طبية، فإن فائدة الثوم في هذا المجال تبدو محدودة.

3. التأثيرات المضادة للأورام

في دراسات أجريت على القوارض، يعمل الثوم على تثبيط المواد المسببة للسرطان في سرطان القولون والمريء والرئة والثدي والمعدة ربما عن طريق إزالة السموم من المواد المسببة للسرطان وتقليل تنشيط المواد المسببة للسرطان. وقد قامت مراجعة شاملة للتحليلات التلوية لنتائج صحية متعددة (وان وآخرون، 2019) بتقييم نتائج السرطان والأورام في السكان الذين يتناولون خضروات الثوم على وجه التحديد. كانت هذه الدراسات في المقام الأول دراسات وبائية ودراسات حالة وشاهد. أظهر تضيق التحليل من خضروات الثوم المتنوعة إلى تلك المخصصة لاستهلاك الثوم أو مسحوق الثوم فقط انخفاض نسبة احتمالات الإصابة بسرطان المعدة بمقدار 051 تركز الدراسات المضادة للسرطان الحالية على (95% CI, 064–091) و (95% CI, 044–057) 077 وسرطان البروستاتا بنسبة (95% CI, 044–057) 077 مركبات الثوم العضوية الكبريتية المحددة في النماذج الحيوانية الحية للسرطان والتأثيرات المخبرية على خطوط خلايا السرطان البشرية.

الآثار السلبية

بعد تناولها عن طريق الفم، قد تشمل الآثار السلبية لمنتجات الثوم مشاكل الجهاز الهضمي مثل اضطراب المعدة والغثيان والانتفاخ انتفاخ البطن (6%)، وانخفاض ضغط الدم (13%)، والحساسية (11%)، والنزيف (نادرًا). تم الإبلاغ عن حدوث رائحة الفم والجسم بنسبة تتراوح بين 20% و 40% عند الجرعات الموصى بها باستخدام تركيبات الثوم المطحون المغلفة معويًا. قد يحدث التهاب الجلد التماسي عند التعامل مع الثوم النيء.

التفاعلات الدوائية والاحتياطات

نظرًا للتأثيرات المضادة للصفائح المبلغ عنها، يجب على المرضى الذين يستخدمون أدوية مضادة للتخثر (مثل الوارفارين ومضادات التخثر الفموية الحديثة والأسبرين والإيبوبروفين) استخدام الثوم بحذر. كما أن هناك حاجة إلى مراقبة إضافية لضغط الدم وعلامات وأعراض النزيف. قد يقلل الثوم من التوافر البيولوجي لعقار ساكوينافير، وهو مثبط للبروتياز المضاد للفيروسات، ولكن لا يبدو أنه يؤثر على التوافر البيولوجي لعقار ريتونافير.

الجرعة

يجب توحيد منتجات الثوم المجفف المطحون بحيث تحتوي على 13% من الأليين (مادة مقدمة للأليسين) أو أن تكون لها إمكانية توليد الأليسين بنسبة 06%. يوصى بالتركيبات المغلفة معويًا لتقليل تحلل المواد الفعالة. الجرعة اليومية الأكثر شيوعًا من الثوم

المطحون هي 600-900 مجم / يوم. هذا يعادل فصًا واحدًا من الثوم الخام (2-4 جرام) يوميًا. يمكن أن يحتوي بصلة الثوم على ما غالبًا من 600 إلى 1800 مجم / يوم، ولكن تم استخدام جرعات تصل إلى AGEs 7200 يصل إلى 18% من الأليين. تتراوح جرعات مجم يوميًا بأمان في التجارب السريرية لمدة تصل إلى 6 أشهر

GINKGO (GINKGO BILOBA)

كيمياء

يتم تحضير مستخلص الجنكة بيلوبا من أوراق شجرة الجنكة. يتم تحضير التركيبة الأكثر شيوعًا عن طريق تركيز 50 جزءًا من الورقة الخام لتحضير جزء واحد من المستخلص. المكونات النشطة في الجنكة هي جليكوسيدات الفلافون، والتربينويدات (بما في ذلك والبيلوباليد، A، B، C، J، K، L، M، N، P، Q و A، B، C، J، K، L، M، N، P، Q).

التأثيرات الدوائية

1. التأثيرات القلبية الوعائية

في النماذج الحيوانية وبعض الدراسات البشرية، ثبت أن الجنكة تزيد من تدفق الدم، وتقلل من لزوجة الدم، وتعزز توسع الأوعية الدموية، وبالتالي تعزز تدفق الدم إلى الأنسجة. وقد لوحظت زيادة في تأثيرات أكسيد النيتريك الذاتية (انظر الفصل 19) ومضادة لعامل تنشيط الصفائح الدموية في النماذج الحيوانية. وفي المختبر، وجد أن أربعة بيفلافونات (جينكجيتين، وإيزوجينكجيتين، وبيلوبيتين وأمينتوفلافون) وخمسة فلافونويدات (لوتولين، وأبيجينين، وكيرسيتين، وكامبفيرول، وإيزورهامنتين) تعمل على تثبيط الثرومبين. من 805 إلى 8208 ميكرومول IC50 البشري عند قيم

تمت دراسة نبات الجنكة بيلوبا لمعرفة تأثيره على مرض الشرايين الطرفية الانسدادي الخفيف إلى المتوسط. ومن بين 11 دراسة لمدة تصل إلى 6 (EGb761) عشوائية خاضعة للعلاج الوهمي شملت 477 مشاركًا باستخدام مستخلص أوراق الجنكة الموحد وخلص. (P = 06) أشهر، لوحظ وجود اتجاه غير مهم نحو التحسن في مسافة المشي الخالية من الألم (زيادة قدرها 645 مترًا) المؤلفون إلى أن المستخلص الموحد يفتقر إلى الفائدة لهذا المؤشر

بتقييم النتائج القلبية الوعائية وكذلك معدل الإصابة بالخرف GuidAge ودراسة (GEM) وقد قامت دراسة تقييم ذاكرة الجنكة الزهايمري والمتوسط الزمني للإصابة به المرتبط بالاستخدام الطويل الأمد للجنكة لمدة 5-6 سنوات في حوالي 3000 شخص بالغ مسن (عمرهم ≤ 70 عامًا) يتمتعون بإدراك طبيعي أو ضعف إدراكي خفيف. ولم يؤثر الاستخدام اليومي لجرعة 240 مجم/يوم من على معدل الإصابة بارتفاع ضغط الدم أو خفض ضغط الدم بين الأشخاص المصابين بارتفاع ضغط الدم أو ما قبل ارتفاع EGb761 ضغط الدم. ولم يتم ملاحظة أي تأثيرات كبيرة في معدل الوفيات بأمراض القلب والأوعية الدموية أو السكتة الدماغية الإقفارية أو الأحداث أو السكتة الدماغية النزفية

2. التأثيرات الأيضية

وقد لوحظت خصائص مضادة للأوكسدة وإزالة الجذور الحرة في جزء الفلافونويد من نبات الجنكة وكذلك بعض مكونات التربين. وفي المختبر، تم الإبلاغ عن أن نبات الجنكة له نشاط شبيه بإنزيم أكسيد الفائق ديسميوتاز وخصائص إزالة أنيونات أكسيد الفائق والجذور الهيدروكسيلية. كما لوحظ أن جزء الفلافونويد له خصائص مضادة للموت الخلوي المبرمج. وفي بعض الدراسات، أظهر أيضًا تأثيرًا وقائيًا في الحد من تكوين الجذور الحرة في النماذج الحيوانية للإصابة الإقفارية وفي تقليل علامات الإجهاد التأكسدي لدى المرضى الذين يخضعون لجراحة مجازة الشريان التاجي.

3. تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي

في نماذج الحيوانات للشيخوخة، أدى الإعطاء المزمّن للجينكو لمدة 3-4 أسابيع إلى تعديلات في العديد من مستقبلات الجهاز العصبي وانخفضت بالنسبة لمستقبلات بيتا، α_2 و 5HT_{1A} المركزي والناقلات العصبية. زادت كثافة المستقبلات للمستقبلات المسكارينية و الأدرينالية. كما تم الإبلاغ عن زيادة مستويات الأستيل كولين والنورادرينالين في المصل وتعزيز إعادة امتصاص السيروتونين والدوبامين على الخلايا العصبية Egb761 في المشابك. تشمل التأثيرات المحتملة الإضافية تثبيط تكوين ألياف بيتا أميلويد والتأثيرات الوقائية ل الخصينية ضد موت الخلايا الناجم عن بيتا أميلويد.

وقد استُخدم نبات الجنكة لعلاج القصور الدماغي والخرف من نوع الزهايمر. ومع ذلك، يشمل مصطلح القصور الدماغي مجموعة متنوعة من المظاهر التي تتراوح من ضعف التركيز والارتباك إلى القلق والاكتئاب وكذلك الشكاوى الجسدية مثل فقدان السمع والصداع. ولهذا السبب، تميل الدراسات التي تقيم القصور الدماغي إلى أن تكون أكثر شمولاً وصعوبة في التقييم من التجارب التي تقيم الخرف. وقد أجرت مؤسسة كوكرين تحليلًا تلويًا لنبات الجنكة لعلاج ضعف الإدراك أو الخرف. وقد استعرضوا 36 تجربة عشوائية مزدوجة التعمية خاضعة للتحكم الوهمي تتراوح مدتها من 3 إلى 52 أسبوعًا. ولوحظ تحسن كبير في الإدراك وأنشطة الحياة اليومية في الأسبوع 12 ولكن ليس 24. وعلى النقيض من ذلك، لوحظ تحسن في التقييم السريري الشامل في الأسبوع 24 ولكن ليس 12. وخلص المؤلفون إلى أن تأثيرات الجنكة في علاج ضعف الإدراك الخفيف والخرف كانت غير متوقعة ومن غير المرجح أن تكون ذات أهمية والتي استمرت من Egb761 سريرية. ومع ذلك، أظهرت التحليلات التلوية الحديثة للتجارب العشوائية الخاضعة للرقابة باستخدام 26 أسبوعًا، والتي حددت معايير الإدراج من مرضى الخرف المصاحب للزهايمر (ثمانى دراسات)، أو الخرف الوعائي أو المختلط 22 (ست دراسات)، أو الخرف مع السمات العصبية النفسية (أربع دراسات) نتائج إيجابية. لوحظ تحسن كبير في الإدراك والأنشطة Egb761 اليومية للجنكة مقارنة بالعلاج الوهمي. كما تحسن التقييم السريري الشامل للتحسن بشكل كبير عند استخدام جرعات البالغة 240 مجم / يوم، ولكن ليس جرعات 120 مجم / يوم. ونظرًا لمعايير الإدراج الأكثر صرامة المستخدمة عند تحديد الفائدة في المرضى المصابين بالخرف، كانت الجودة المنهجية الإجمالية لهذه الدراسات أعلى من تلك الموجودة في مراجعة كوكرين. يشير هذا إلى أن الفائدة من المرجح أن تُكتشف لدى المرضى الذين تم تشخيصهم بالخرف أكثر من المرضى الذين يعانون من ضعف إدراكي أكثر كعامل منفرد، حيثما يُعتبر مناسبًا، في Egb761 إلى أنه يمكن استخدام (Kandiah et al، 2019) اعتدًا. كما خلص بيان إجماع بعض المرضى المصابين بمرض الزهايمر أو الخرف الوعائي ويمكن استخدامه كإضافة إلى علاجات الخرف التقليدية (مثبطات الأستيل

التي شملت أشخاصًا يعانون من GuidAge و GEM كولينستريز، ميمانتين) ولكن لا ينبغي استخدامه للوقاية من الخرف. في دراسات ضعف إدراكي طبيعى أو خفيف، تم تقييم تأثيرات الجنكة كعامل وقائي لمنع التقدم إلى الخرف. لم يتم ملاحظة أي فائدة مع 5-6 سنوات من علاج الجنكة.

4. تأثيرات متنوعة

وقد أجريت دراسات على نبات الجنكة لمعرفة تأثيره في علاج الفصام، واضطراب القلق العام، وخلل الحركة المتأخر، وتضييق القصبات الهوائية التحسسي والربوي، والذاكرة قصيرة المدى لدى البالغين الأصحاء، والسكتة الدماغية الإقفارية الحادة، ومرض السكري من النوع 2، وضعف الانتصاب، وطنين الأذن وفقدان السمع، والتنكس البقيعي. وتشير البيانات الأولية من ثماني تجارب يمكن أن يقلل بشكل كبير من الأعراض EGb761 عشوائية مزدوجة التعمية خاضعة للتحكم الوهمي، شملت 1033 مريضًا، إلى أن الكلية والسلبية للفصام المزمن عند استخدامه مع العلاج القياسي (على سبيل المثال، كلوزابين، هالوبيريدول، أولانزابين). وقد أجريت هذه التجارب في الصين، لذا فإن الاستنتاجات القاطعة حول الفائدة في عدد أكبر من السكان غير متوفرة. ولا توجد أدلة كافية لتبرير الاستخدام السريري للحالات الأخرى المذكورة.

الآثار السلبية

وقد تم الإبلاغ عن الآثار السلبية للجنكة بمعدل مماثل لتكرار العلاج الوهمي. وتشمل هذه الآثار الغثيان والصداع واضطراب المعدة والإسهال والحساسية والقلق والأرق. وأشارت بعض التقارير إلى حدوث مضاعفات نزيفية لدى المرضى الذين يستخدمون الجنكة وكان بعض هؤلاء المرضى يستخدمون أيضًا الأسبرين أو الوارفارين، لذا فإن مراقبة النزيف لدى الأشخاص الذين يتناولون الجنكة أمر مستحسن.

التفاعلات الدوائية والاحتياطات

قد يكون للجينكو خصائص مضادة للصفائح ولا ينبغي استخدامه مع أدوية مضادة للصفائح أو مضادة للتخثر. وقد أشارت تقارير حالات فردية أخرى إلى اختلال في المزاج بعد استخدام الجينكو لدى مريض مصاب بالفصام، وفشل فيروسي عند استخدام الجينكو مع إيفافيرينز، والتهدئة عند استخدامه مع ترازودون، وانتصاب القضيب عند استخدامه مع الريبيريدين، والنوبات عند استخدامه مع حمض الفالبرويك والفينيتوين؛ وكلها تستحق المزيد من الدراسات الدوائية الحركية قبل التوصل إلى استنتاجات قاطعة. وقد تم الإبلاغ عن حدوث نوبات كأثر سام للجينكو، ويرجع ذلك على الأرجح إلى تلوث البذور في تركيبات الأوراق. بذور الجينكو غير المطبوخة تسبب الصرع بسبب وجود سم الجينكو. يجب تجنب تركيبات الجينكو لدى الأفراد الذين يعانون من اضطرابات النوبات الموجودة مسبقًا.

الجرعة

عادة ما يتم توحيد مستخلص أوراق الجنكة بيلوبا المجففة بحيث يحتوي على 24% من جليكوسيدات الفلافون و6% من لاكتونات التربين. الجرعة اليومية الأكثر شيوعًا والتي تمت دراستها وربطها بفائدة في التجارب السريرية للخرف هي 240 مجم يوميًا من المستخلص المجفف في جرعتين مقسمتين.

GINSENG

كيمياء

يمكن استخلاص الجينسنغ من أي نوع من أنواع جنس باناكس. ومن بين هذه الأنواع، غالبًا ما تكون المستحضرات الخام أو المستخلصات من الجينسنغ باناكس، وهو النوع الصيني أو الكوري، والجينسنغ الأمريكي باناكس كوينكفوليوم، متاحة للمستهلكين في الولايات المتحدة. ويبدو أن المبادئ الفعالة هي جليكوسيدات السابونين الثلاثية التي تسمى جينسنوسيدات أو باناكسوسيدات، والتي يوجد منها ما يقرب من 30 نوعًا مختلفًا. يوصى بتوحيد تركيبات الجينسنغ باناكس التجارية بحيث تحتوي على 4-10% من الجينسنوسيدات. يتم استقلاب الجينسنغ باناكس بواسطة البكتيريا المعوية من خلال تفاعلات المرحلة الأولى، ويؤدي إزالة والذي يعتبر مستقلبًا، (K المركب) β Dglucopyranosyl20(S)PPD الجليكوزيل من العديد من الجينسنوسيدات إلى تكوين 20 في الدم بعد 4 ساعات من تناول مسحوق الجينسنغ K أوليًا له تأثيرات دوائية. في دراسات الحركة الدوائية البشرية، لوحظ وجود مركب. تباينًا بين البشر بسبب ميكروبات الأمعاء المختلفة K ويصل إلى تركيزات الذروة بعد 9-14 ساعة. تظهر تركيزات البلازما لمركب P

تُباع مواد نباتية أخرى عادةً تحت اسم الجينسنغ ولكنها ليست من فصيلة باناكس. وتشمل هذه المواد الجينسنغ السيبيري ومن بين هذه المواد، قد يكون الجينسنغ السيبيري (*Pfaffia paniculata*) والجينسنغ البرازيلي (*Eleutherococcus senticosus*) متاحًا على نطاق أوسع في الولايات المتحدة. يحتوي الجينسنغ السيبيري على تحتوي منتجات الجينسنغ السيبيري على مستخلصات نباتية ولكنها لا تحتوي على جينسنوسيدات. في الوقت الحالي، لا يوجد معيار موصى به لمحتوى مستخلصات الجينسنغ السيبيري في منتجات الجينسنغ السيبيري.

التأثيرات الدوائية

توجد أدبيات واسعة النطاق حول التأثيرات الدوائية المحتملة للجينسنوسيدات. ومن المؤسف أن الدراسات تختلف على نطاق واسع في أنواع نبات باناكس المستخدمة، والجينسنوسيدات المدروسة، ودرجة التنقية المطبقة على المستخلصات، وأنواع الحيوانات المدروسة، والجرعات أو التركيزات المعنية، والقياسات المستخدمة لتقييم الاستجابات. تشمل التأثيرات الدوائية المفيدة المبلغ عنها وعامل تحفيز مستعمرات الخلايا البلعمية، γ والإنترفيرون، IL10 و IL2 mRNA تعديل الوظيفة المناعية (التعبير المحفز عن الحبيبية؛ وتنشيط الخلايا البائية والتائية، والخلايا القاتلة الطبيعية، والخلايا البلعمية). تضمنت التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي، انخفاض نشاط الأستيل كولين استريز، وانخفاض مستويات بروتين أميلويد ب، وزيادة قدرة الخلايا السلفية العصبية على التكاثر وزيادة المستويات المركزية للأستيل كولين والسيروتونين والنورادرينالين والدوبامين في القشرة المخية. وشملت التأثيرات المتنوعة

وجزيئات الالتصاق الخلوي الوعائي، α ، $IL1\beta$ ، النشاط المضاد للأوكسدة؛ التأثيرات المضادة للالتهابات (تثبيط عامل نخر الورم والداخلي)؛ النشاط المضاد للإجهاد (أي تحفيز نظام الغدة النخامية-الكظرية، ناهض لمستقبلات الجلوكوكورتيكويد)؛ التسكين؛ التأثيرات التنظيمية للأوعية الدموية (زيادة إنتاج أكسيد النيتريك البطاني، تثبيط إنتاج البروستاسيكلين)؛ النشاط (P تثبيط المادة)؛ الوقائي للقلب (انخفاض إعادة تشكيل البطين وموت الخلايا العضلية القلبية في النماذج الحيوانية لنقص تروية عضلة القلب)؛ النشاط المضاد للصفائح؛ تحسين توازن الجلوكوز (انخفاض موت الخلايا في خلايا بيتا البنكرياسية؛ زيادة إطلاق الأنسولين، وعدد مستقبلات الأنسولين، وحساسية الأنسولين)؛ والخصائص المضادة للسرطان (تثبيط تكوين الأوعية الدموية، وتحفيز موت الخلايا المبرمج). تتطلب مثل هذه الادعاءات الشاملة بطبيعة الحال تكرارًا دقيقًا

التجارب السريرية

يُزعم في أغلب الأحيان أن الجنسنغ يساعد في تحسين الأداء البدني والعقلي أو يعمل كـ "مُكيف"، وهو عامل يساعد الجسم على العودة إلى طبيعته عند التعرض لمحفزات مرهقة أو ضارة. وقد زعمت بعض التجارب العشوائية المُحكّمة التي تقيم "جودة الحياة والإدراك" فوائد كبيرة في بعض مقاييس السلوك الفرعية، أو الوظيفة الإدراكية، أو جودة الحياة، ولكن نادراً ما زعمت ذلك في P الدرجات المركبة الإجمالية باستخدام

في خفض مؤشرات الجلوكوز. وكان هذا موضوع تحليل تلوي تم P ginseng و P quinquefolium وقد لوحظت نتائج أفضل مع فيه تقييم 20 دراسة عشوائية خاضعة للرقابة شملت 1295 مشاركاً (675 حالة و 620 حالة تحكم) في الأفراد المصابين بمرحلة ما بشكل ملحوظ مع استخدام (FPG) قبل السكري ومرض السكري من النوع 2. وقد انخفض مستوى الجلوكوز في البلازما الصباحي لم يُلاحظ أي فائدة. ($p < 00001$ إلى -317؛ 1089 - CI، % مجم / ديسيلتر؛ 95 703 -، WMD) الجنسنغ مقارنةً بالدواء الوهمي واختبار تحمل الجلوكوز عن طريق الفم بين المجموعات. أظهر تحليل المجموعة الفرعية أن الفوائد انخفضت فقط HgA1c كبيرة ل مجم / ديسيلتر. أفادت بعض التجارب العشوائية الخاضعة للرقابة بالدواء الوهمي بفوائد $FPG \geq 126$ في الأشخاص الذين لديهم في الوقاية من التهابات الجهاز التنفسي العلوي. قد يقلل استخدام الجنسنغ P ginseng و P quinquefolium تعديل المناعة ل لمدة تتراوح بين شهرين إلى أربعة أشهر لدى كبار السن الأصحاء من خطر الإصابة بنزلات البرد الشائعة وكذلك مدة الأعراض. ومع ذلك، نظراً للتباين في هذه التجارب، فإن النتائج غير كافية لتبرير التوصية بالجنسنغ للوقاية من نزلات البرد. لتقييم التأثيرات على صحة القلب والأوعية الدموية، تم إجراء مراجعة منهجية وتحليل تلوي ل 17 تجربة عشوائية محكومة شملت بشكل أساسي أنواع الجنسنغ في الأشخاص المصابين بارتفاع ضغط الدم وغير المصابين به. على مدى فترة (دراسات 5) P quinquefolium و (دراسة 12) P متوسطة تبلغ 9 أسابيع، لم يُلاحظ أي تأثير كبير للجنسنغ على ضغط الدم الانقباضي وضغط الدم الانبساطي ومتوسط ضغط الدم على ملف الدهون في P الشرياني مقارنةً بالضوابط. تم إجراء مراجعة منهجية وتحليل تلوي منفصلين لتقييم تأثير مكملات الجنسنغ، الدم. كانت مجموعات المرضى تعاني في المقام الأول من متلازمة التمثيل الغذائي (10 من 18 دراسة عشوائية خاضعة للرقابة) ولاحظ تحليل المجموعة الفرعية لهذه المجموعة تحسناً في إجمالي الكوليسترول في الدم (متوسط الفرق -230 مجم / ديسيلتر مجم / ديسيلتر [95% فاصل ثقة، -190 إلى -105]) مقارنةً LDL-147 و ملف الكوليسترول [فاصل ثقة، -379 إلى -080 95%] أو الدهون الثلاثية بجرعة متوسطة تبلغ 3 جم / يوم لمدة 8 أسابيع. من غير HDL بالعلاج الوهمي دون أي تأثير على الكوليسترول

المرجح أن يقدم هذا فائدة ذات مغزى سريريًا مقارنة بمضادات ارتفاع شحميات الدم التي تصرف بوصفة طبية. أخيرًا، تشير دراستان وقد لوحظت فوائد كبيرة في P. حالة وشاهد ودراسة مجموعة إلى تأثير وقائي غير محدد للسرطان مع الإعطاء طويل الأمد للجنسنغ بعض أعراض التعب المرتبط بالسرطان في كل من دراسة لتحديد الجرعة وتجربة عشوائية متعددة المواقع ومزدوجة التعمية P جرام يوميًا، مقابل الدواء الوهمي على مدى فترة شهرين. كما أدى تناول 2 جرام يوميًا من 2، P quinquefolium باستخدام بشكل ملحوظ على مدى 4 أشهر في تجربة عشوائية من المرحلة 3 أجريت على مرضى سرطان القولون CRF إلى تحسين P ginseng بجرعات 1 جرام يوميًا أو أقل فائدة ضئيلة أو P quinquefolium و P ginseng والمستقيم. وأظهرت التجارب التي شملت كل من غير (Rg3 95%) عالية التركيز من الجينسنوسيد Rg3 وقد أفادت دراسات في الصين عن تركيبة كبسولة CRF معدومة في تقليل مرتين يوميًا لمدة 30 يومًا بالاشتراك مع (الصين، Shenyi، مجم؛ 20) Rg3 متوفرة في الولايات المتحدة. وعندما تم إعطاء كبسولات جيمسيتابين وسيسلاتين في 60 مريضًا مصابًا بسرطان المريء المتقدم، لوحظ تحسن كبير في البقاء على قيد الحياة لمدة عام وجودة الحياة مقارنة بالضوابط التي تتلقى العلاج الكيميائي وحده. لوحظت فوائد مماثلة في دراسات عشوائية محكمة أجريت على مرضى مجم مرتين يوميًا، لمدة 6-20، Rg3 مصابين بسرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة في المرحلة الثالثة أو الرابعة باستخدام كبسولات يحسن بشكل كبير Rg3 أسبوعيًا مع العلاج الكيميائي، مقارنة بالعلاج الكيميائي وحده. أظهر تحليل تلوي لـ 20 من هذه التجارب أن 24 معدلات الاستجابة والبقاء على قيد الحياة بشكل عام ونوعية الحياة عند دمجها مع العلاج الكيميائي (671 مريضًا) مقارنة بالعلاج الكيميائي وحده (644 مريضًا).

يتعلق حاليًا بتأثيراته في الوقاية من البرد، وخفض نسبة P quinquefolium أو P باختصار، فإن أقوى دعم لاستخدام الجنسنغ Rg3 % كما أظهرت الدراسات التي استخدمت كبسولات 95 CRF الجلوكوز بعد الأكل، والوقاية من السرطان غير المحدد، وتخفيف (المتوفرة في الصين) فوائد عند استخدامها مع العلاج الكيميائي في أنواع معينة من السرطان

الآثار السلبية

وقد تم وصف نزيف مهبلي وآلام في الثدي وتضخم الثدي عند ذكر مراهق في تقرير حالة، مما يشير إلى تأثيرات هرمونية محتملة. كما تم ملاحظة تحفيز الجهاز العصبي المركزي (على سبيل المثال، الأرق، والعصبية، والهوس) وارتفاع ضغط الدم في تقارير الحالات التي تتضمن نبات الجنسنغ. وقد تساهم الميثيل زانثينات الموجودة في نبات الجنسنغ في هذا التأثير

التفاعلات الدوائية والاحتياطات

،تم الإبلاغ عن حدوث تهيج وأرق وسلوك جنوني لدى المرضى النفسيين الذين يستخدمون الجنسنغ مع أدوية أخرى (فينيلزين ليثيوم، مضادات الذهان). يجب استخدام الجنسنغ بحذر لدى المرضى الذين يتناولون أي أدوية نفسية أو إستروجينية أو خافضة للسكر. يتمتع الجنسنغ بخصائص مضادة للصفائح ولا ينبغي استخدامه مع أدوية مضادة للصفائح أو مضادة للتخثر أو يقلل من التأثير المضاد للتخثر للوارفارين ولكن P quinquefolium واستخدامه بكميات كبيرة قبل أو بعد الجراحة. تم الإبلاغ عن أن P quinquefolium و P ginseng وقد تم الادعاء بتحفيز السيبتوكين لكل من P ginseng، لم يتم الإبلاغ عن تفاعل عشبي مماثل لـ

بشكل كبير من نشاط P ginseng في المختبر وفي نماذج الحيوانات. في دراسة عشوائية مزدوجة التعمية وخاضعة للعلاج الوهمي، زاد الخلايا الفاتلة الطبيعية مقابل الدواء الوهمي مع 8 و 12 أسبوعًا من الاستخدام يجب على الأفراد الذين يعانون من ضعف المناعة، والذين يتناولون منشطات المناعة، والذين يعانون من اضطرابات المناعة الذاتية استخدام منتجات الجنسنغ بحذر. في دراسة حركية دوائية أجريت على رجال أصحاء، لم تظهر جرعات مفردة ومتعددة من الجنسنغ المأخوذ لمدة 15 يومًا مع جرعات مفردة من الكافيين، أو لوسارتان، أو أوميبرازول، أو ديكستروميثورفان، أو ميدازولام، أو بيتافاستاتين أي تفاعلات دوائية ذات صلة سريرية وكانت تحملها جيدًا.

الجرعة

تعتبر الجرعة التي تتراوح بين 1 إلى 2 جرام/يوم من جذر الجنسنغ الخام أو ما يعادله جرعة قياسية. تعادل مائتا مليجرام من مستخلص كمستخلص موحد في بعض التجارب Ginsana الجنسنغ الموحد 1 جرام من الجذر الخام. تم استخدام المستحضر المسجل باسم "السريية وهو متاح في الولايات المتحدة. يمكن أيضًا زراعة جذر الجنسنغ الخام وبيعه على شكل جنسنغ طازج أو "جنسنغ أبيض". "مقشر ومجفف بالهواء أو "جنسنغ أحمر" معالج بالبخار ومجفف بالهواء أو معالج بالبخار تسع مرات "جنسنغ أسود

MILK THISTLE (SILYBUM MARIANUM)

كيمياء

تحتوي ثمار وبذور نبات شوك الحليب على خليط من الفلافونوليغنين المحب للدهون المعروف باسم سيليمارين. يشكل السليمارين من العشب المجفف ويتكون من ثلاثة متزامرات أساسية: سيليبين (المعروف أيضًا باسم سيليبينين أو سيليبينين) 3-2 % وسيلكريستين (سيلكريستين) وسيليديانين (سيليديانين). يعد السيليبين الأكثر انتشارًا وقوة من بين المتزامرات الثلاثة ويمثل 50-70 % من مركب السليمارين. التوافر البيولوجي الفموي للسيليبين ضعيف، وقد أدى هذا إلى تطوير تركيبات أحدث مثل جسيمات سيليبين والتي لم تتم دراستها جيدًا بعد في البشر. في القوارض، تظهر جسيمات سيليبين، (SBNP) النانوية الفموية عالية التوافر البيولوجي النانوية الفموية مستويات مصل أعلى من السيليبين غير المعدل. في المختبر، قللت جسيمات سيليبين النانوية الفموية من معدلات الإصابة بفيروس التهاب الكبد سي في خلايا الكبد البشرية. وقد ثبت أيضًا أن تركيبات سيليبين فوسفاتيديل كولين تعمل على تحسين التوافر البيولوجي مقارنة بالسيليبين غير المعدل لدى البشر. يخضع السيليبين للدورة المعوية الكبدية والإفراز الصفراوي. يجب توحيد منتجات شوك الحليب بحيث تحتوي على 70-80 % سيليمارين. عند تقييم التجارب السريرية، من المهم التمييز بين التركيبات التي استخدمت شوك الحليب عن طريق الفم وتلك التي استخدمت السيليبين عن طريق الوريد، مع الأخذ في الاعتبار ضعف التوافر البيولوجي الفموي للسيليبين.

التأثيرات الدوائية

1. مرض الكبد

في النماذج الحيوانية، يُقال إن عشبة شوك الحليب تحد من إصابة الكبد المرتبطة بمجموعة متنوعة من السموم والأدوية، بما في ذلك فطر أمانيتا، والجلانكتوزامين، ورباعي كلوريد الكربون، والأسيتامينوفين، وأدوية السل، والإشعاع، ونقص التروية الناتج عن البرد والإيثانول. تشير الدراسات المخبرية وبعض الدراسات الحية إلى أن السليمارين يقلل من أكسدة الدهون، ويزيل الجذور الحرة، ويعزز مستويات الجلوتاثيون وأكسيد ديسميوتاز الفائق. قد يساهم هذا في تثبيت الغشاء وتقليل دخول السموم.

يبدو أن شوك الحليب له خصائص مضادة للالتهابات. في المختبر، يثبط السليبين بقوة وبشكل غير تنافسي نشاط ليبوكسجيناز ويقلل من تكوين الليكوترين. لوحظ تثبيط هجرة الكريات البيضاء في الجسم الحي وقد يكون عاملاً عندما يكون الالتهاب حاداً. يثبط ينشط في حالات الكبد مثل مرض NFkB وهو وسيط استجابة للالتهابات. من المعروف أن (NFkB) السليمارين عامل النواة كابا ب الكبد الدهني الكحولي وغير الكحولي، والتهاب الكبد الفيروسي، وأمراض الكبد الصفراوية. تتضمن إحدى أكثر الآليات غير العادية المزعومة لشوك الحليب زيادة نشاط بوليميراز الحمض النووي الريبي الأول في الخلايا الكبدية غير الخبيثة ولكن ليس في أورام الكبد أو سلالات الخلايا الخبيثة الأخرى. من خلال زيادة نشاط هذا الإنزيم، قد يحدث تخليق بروتيني معزز وتجديد خلوي في الخلايا السليمة ولكن غير الخبيثة. في نموذج حيواني لتليف الكبد، قلل السليمارين عن طريق الفم من تراكم الكولاجين، وفي نموذج مخبري باستخدام وإذا تم تأكيد ذلك، فقد يكون لحليب β خلايا الكبد النجمية البشرية، قلل من التعبير عن عامل النمو المحول للستيوكينات الليفية الشوك دور في علاج تليف الكبد.

في النماذج الحيوانية، يمتلك السليمارين تأثيراً تحفيزياً يعتمد على الجرعة على تدفق الصفراء، وقد يكون مفيداً في حالات ركود الصفراء. ومع ذلك، لا يوجد حتى الآن دليل كافٍ لتبرير استخدام شوك الحليب لهذه المؤشرات.

2. التأثيرات العلاجية الكيميائية

وقد أجريت دراسات أولية في المختبر وعلى الحيوانات حول تأثيرات السليمارين والسليبينين على العديد من سلالات الخلايا السرطانية. وفي نماذج الفئران المصابة بسرطان الجلد، قيل إن السليبينين والسليمارين يقللان من بدء الورم وتطوره. كما تم الإبلاغ عن تحفيز موت الخلايا المبرمج باستخدام السليمارين في مجموعة متنوعة من سلالات الخلايا البشرية الخبيثة (على سبيل المثال خلايا الورم الميلانيني، وسرطان البروستاتا، والقولون، وسرطان الدم، وخلايا الورم الحليمي الانتقالي في المثانة، وخلايا عنق الرحم في سلالات خلايا سرطان الثدي G1 والكبد). كما تم الادعاء بتثبيط نمو الخلايا وانتشارها عن طريق تحفيز إيقاف دورة الخلية والبروستات البشرية المزروعة. لم تتم دراسة استخدام شوك الحليب في العلاج السريري لسرطان بشكل كافٍ حتى الآن، ولكن التجارب الأولية على المرضى الذين يخضعون للعلاج الكيميائي تظهر أنه قد يحسن وظائف الكبد (أي انخفاض تركيزات إنزيمات الكبد الناقلة للأمين في الدم). لا توجد بيانات كافية لدعم الاستخدام في المرضى المصابين بالسرطان. يجب أن تؤخذ الإمكانيات المضادة للأوكسدة الموجودة في شوك الحليب في الاعتبار قبل تناولها مع العوامل العلاجية الكيميائية التي قد تتأثر بمركبات مضادة للأوكسدة.

3. الرضاعة

تاريخيًا، كان خبراء الأعشاب والقابلات يستخدمون عشبة شوك الحليب لتحفيز الرضاعة لدى النساء الحوامل أو بعد الولادة. وفي إناث الفئران، تزيد عشبة شوك الحليب من إنتاج هرمون البرولاكتين. وبالتالي، فمن المحتمل أن يكون لها تأثير على إنتاج حليب الثدي لدى البشر. ومع ذلك، لا تتوفر بيانات التجارب السريرية لهذا المؤشر، وكذلك بيانات السلامة الخاصة بالأمهات المرضعات والرضع. وحتى تتوفر بيانات أخرى، لا ينبغي استخدام عشبة شوك الحليب لهذا المؤشر.

التجارب السريرية

تم استخدام شوك الحليب الفموي لعلاج التهاب الكبد الفيروسي الحاد والمزمن، وأمراض الكبد الكحولية، وإصابات الكبد الناجمة عن السموم والأدوية لدى المرضى من البشر. لم تجد مراجعة منهجية لـ 13 تجربة عشوائية شملت 915 مريضًا يعانون من أمراض أي انخفاض كبير في الوفيات لجميع الأسباب، أو أمراض الكبد النسيجية، أو مضاعفات أمراض C أو B الكبد الكحولية أو التهاب الكبد الكبد بعد 6 أشهر من الاستخدام. تم الادعاء بحدوث انخفاض كبير في الوفيات المرتبطة بالكبد باستخدام البيانات من جميع التجارب التي تم مسحها، ولكن ليس عندما كانت البيانات مقتصرًا على التجارب ذات التصميم والضوابط الأفضل. وخلص إلى أن تأثيرات شوك الحليب الفموي في تحسين وظائف الكبد أو الوفيات الناجمة عن أمراض الكبد غير مثبتة بشكل جيد حاليًا فشلت تجربة سريرية متعددة المراكز ومزدوجة التعمية وخاضعة للعلاج الوهمي في مرضى التهاب الكبد الوبائي سي المقاومين للعلاج بالإنترفيرون في إظهار فائدة مع 24 أسبوعًا من حليب الشوك، 420 مجم / يوم و 700 مجم / يوم، في تقليل مستويات ألانين HCV RNA (HCV) أمينوترانسفيراز في المصل. كما لم يكن لحليب الشوك أي تأثير على متوسط مستويات فيروس التهاب الكبد الوبائي سي HCV RNA في المصل عند 24 أسبوعًا. في المقابل، أظهر الاستخدام الوريدي لسيليبينين سكينينات بعض الفائدة في تقليل مستويات ومستويات ألانين أمينوترانسفيراز في المرضى المصابين بعدوى التهاب الكبد الوبائي سي المقاومة للعلاج. أظهرت الدراسات التجريبية المستقبلية أيضًا فوائد مع السيليبينين الوريدي قبل وبعد علاج زراعة الكبد في المرضى الذين يعانون من تليف الكبد بفيروس التهاب أثناء العلاج مقارنةً بالدواء HCVRNA الكبد الوبائي سي. تم إثبات نشاط مضاد للفيروسات قوي مع انخفاض كبير في مستويات الوهمي أو الضوابط غير المعالجة عند إعطائه لمدة 14 يومًا على الأقل قبل الزرع و 7 أيام بعد زراعة الكبد. ومع ذلك، فقد عاودت الانتكاس بعد سحب السيليبينين. وهذا يشير إلى أن التركيبة وضعف التوافر البيولوجي عن طريق الفم قد يؤثران على نتائج HCVRNA دون تليف الكبد بجرعات 480 مجم (NASH) العلاج. وأخيرًا، تمت دراسة شوك الحليب في التهاب الكبد الدهني غير الكحولي و 700 مجم على مدى 48 أسبوعًا في 5 مراكز طبية في الولايات المتحدة. قامت هذه الدراسة الاستكشافية والعشوائية مزدوجة التعمية والمحكومة بالدواء الوهمي بتقييم تأثير السيليمارين الموحد عن طريق الفم. ومع ذلك، أثبتت الدراسة أنها غير حاسمة بسبب انخفاض معدلات الإكمال في جميع المجموعات وعدد كبير من المشاركين الذين لم يستوفوا معايير الدخول النسيجية. لم تقلل تجربة عشوائية أخرى مزدوجة التعمية وخاضعة للرقابة باستخدام جرعات أعلى من السيليمارين الموحد عن طريق الفم، 2100 مجم / يوم لمدة عام، لدى البالغين الذين ثبتت إصابتهم بالتهاب الكبد الدهني غير الكحولي عن طريق الخزعة، من الدرجات النسيجية / بنسبة 30٪ أو أكثر، لكنها قللت من علامات تليف الكبد وتيبسه. وقد يشير هذا إلى أن هناك حاجة إلى جرعة أعلى بسبب انخفاض التوافر البيولوجي للسيليبينين.

على الرغم من عدم تأكيد فعالية عشبة شوك الحليب كمضاد للسموم الكبدية لدى البشر، يتم تسويق السيليبينين الوريدي واستخدامه في أوروبا كمضاد للتسمم بفطر أمانيتا فالويدس. ويستند هذا الاستخدام إلى نتائج إيجابية تم الإبلاغ عنها في دراسات الحالات والشواهد.

الآثار السلبية

نادراً ما تم الإبلاغ عن أن شوك الحليب يسبب آثاراً جانبية عند استخدامه بالجرعات الموصى بها. في التجارب السريرية، كان معدل حدوث الآثار الجانبية (مثل اضطراب الجهاز الهضمي، والأمراض الجلدية، والصداع) مماثلاً لتأثير الدواء الوهمي. عند تناول جرعات عالية (>1500 مجم)، يمكن أن يكون له تأثير ملين ناتج عن تحفيز تدفق الصفراء وإفرازها.

التفاعلات الدوائية والاحتياطات والجرعات

لا يغير شوك الحليب بشكل كبير الحركة الدوائية للأدوية الأخرى التي ينقلها ناقل البروتين السكري أو التي يتم استقلالها بواسطة إنزيمات السيتوكروم. في مراجعة حديثة، تم إدراج تأثير العشب باعتباره "لا يشكل أي خطر على تفاعلات الأدوية في البشر". الجرعة الفموية الموصى بها هي 280-420 مجم / يوم، محسوبة على أنها سيليبينين، في ثلاث جرعات مقسمة.

ST. JOHN'S WORT (HYPERICUM PERFORATUM)

كيمياء

تحتوي عشبة سانت جون، المعروفة أيضاً باسم هايبركوم، على مجموعة متنوعة من المكونات التي قد تساهم في نشاطها الدوائي المزعوم في علاج الاكتئاب. كان يُعتقد أن هايبرسين، وهو مؤشر على توحيد المنتجات المطروحة في السوق حالياً، هو المكون الأساسي لمضادات الاكتئاب. ركز الاهتمام مؤخراً على هايبرفورين، ولكن من المحتمل أن يكون مزيجاً من عدة مركبات متورطاً. عادةً ما يتم تحضير التركيبات التجارية عن طريق نقع الأزهار المقطعة المجففة في الميثانول لإنشاء مستخلص كحولي مائي يتم تجفيفه بعد ذلك.

التأثيرات الدوائية

1. تأثير مضاد للاكتئاب

تم الإبلاغ في البداية عن أن جزء الهايبرسين له خصائص مثبطة لإنزيم أكسيداز أحادي الأمين ومضادات مستقبلات البورون. ووجدت دراسات لاحقة أن التركيز المطلوب لهذا التثبيط كان أعلى من ذلك الذي تم تحقيقه بالجرعات الموصى بها. أظهرت الدراسات المخبرية باستخدام المستخلص الكحولي المائي المُصنَّع تجارياً تثبيط إعادة امتصاص الطرف العصبي للسيروتونين والنورادرينالين والدوبامين. في حين لم يُظهر مكون الهايبرسين تثبيطاً لإعادة الامتصاص لأي من هذه الأنظمة، فقد أظهر مكون الهايبرفورين ذلك. كما

تم الإبلاغ عن أن الإعطاء المزمن للمستخلص التجاري يعمل على تقليل التعبير عن مستقبلات بيتا الأدرينالية القشرية بشكل كبير في نموذج القوارض (5HT2) وزيادة التعبير عن مستقبلات السيروتونين.

GABA تشمل التأثيرات الأخرى التي لوحظت في المختبر ارتباط مستقبلات سيجما باستخدام جزء هايبرسين وارتباط مستقبلات باستخدام المستخلص التجاري. قد يلعب منع إطلاق الغلوتامات وحماية خلايا الحُصين من موت الخلايا الناجم عن الغلوتامات أيضًا دورًا في التأثير المضاد للاكتئاب لنبته سانت جون بناءً على دراسات أجريت في المختبر.

أ. التجارب السريرية لعلاج الاكتئاب

وقد شملت مراجعة منهجية وتحليل تلوي كبيرين 29 تجربة عشوائية مزدوجة التعمية وخاضعة للرقابة، بما في ذلك: 18 مقارنة بين عشبة سانت جون والدواء الوهمي، و5 مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، و12 مع مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية وقد تم تضمين الدراسات التي تلي معايير التصنيف المحددة للاكتئاب الشديد فقط. وقد ورد أن عشبة سانت جون أكثر (SSRIs) فعالية من الدواء الوهمي وتعادل علاجات الوصفات الطبية المرجعية بما في ذلك مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية لاضطراب الاكتئاب الشديد الخفيف إلى المتوسط ولكن مع آثار جانبية أقل. وقد استخدمت معظم التجارب 900 مجم/يوم من عشبة سانت جون لمدة 4-12 أسبوعًا. وكانت شدة الاكتئاب خفيفة إلى معتدلة في 19 تجربة، ومتوسطة إلى شديدة في 9 تجارب، ولم يتم ذكرها في تجربة واحدة. في مراجعة منهجية أخرى لـ 35 دراسة فحصت 6993 مريضًا يعانون من اضطراب اكتئابي رئيسي خفيف إلى متوسط الشدة، أظهر تناول عشبة سانت جون لمدة 4 أسابيع أو أكثر دليلًا متوسط الجودة على تحسن كبير في شدة الاكتئاب مقارنةً بالعلاج الوهمي وفعالية مماثلة لأدوية مضادات الاكتئاب الموصوفة طبيًا. تشير هذه البيانات وبيانات آلية العمل المذكورة أعلاه إلى دور محتمل لنبته سانت جون في تخفيف أعراض الاكتئاب الشديد الخفيف إلى المتوسط. نظرًا لقصر مدة الدراسة لهذه التجارب السريرية، فإن الفعالية بعد 12 أسبوعًا لا تزال تتطلب مزيدًا من الدراسة. كانت الآثار الضارة مماثلة للعلاج الوهمي وأقل من تلك الخاصة بمضادات الاكتئاب الموصوفة طبيًا. ب. حالات أخرى مرتبطة بالمزاج

وقد أجريت دراسات على نبته سانت جون لعلاج العديد من المؤشرات الأخرى المتعلقة بالمزاج، بما في ذلك اضطراب ما قبل الحيض، والشكاوى المتعلقة بسن اليأس، واضطرابات الشكل الجسدي، والقلق. وبالنسبة لمعظم هذه المؤشرات، فإن الدراسات قليلة للغاية بحيث لا يمكن التوصل إلى أي استنتاجات قاطعة بشأن الفعالية. وكان الدليل على الشكاوى المتعلقة بسن اليأس موضوع تحليل تلوي. وقد شملت الدراسة ست تجارب: اثنتان استخدمتا مستحضرين أحاديين من نبته سانت جون وأربع تجارب استخدمت تركيبات من نبته سانت جون والعشبة السوداء، سيمي سيفوجا راسيموس (لاحظ تحذير عشبة سانت جون السوداء في الجدول 641) وقد قللت نبته سانت جون بشكل ملحوظ من الهبات الساخنة (شدتها ومدتها وتكرارها) مقارنةً بالعلاج الوهمي عند استخدامها لمدة تصل إلى 16 أسبوعًا. وتحد التباينات في هذه التجارب من التوصل إلى استنتاجات قاطعة بشأن الفعالية لهذا المؤشر

تأثيرات مضادة للفيروسات ومضادة للسرطان. 2.

إن مركب هايبرسين الموجود في نبتة سانت جون قابل للتأثر بالضوء ويمكن تنشيطه عن طريق التعرض لأطوال موجية معينة من الضوء المرئي أو فوق البنفسجي من الفئة أ. وقد تم استخدام تركيبات هايبرسين عن طريق الحقن (يتم تنشيطها ضوئيًا قبل الإعطاء مباشرةً) بشكل بحثي لعلاج عدوى فيروس نقص المناعة البشرية (عن طريق الوريد) وسرطان الخلايا القاعدية والحرشفية (عن طريق الحقن داخل الآفة). وفي المختبر، يعمل هايبرسين المنشط ضوئيًا على تثبيط مجموعة متنوعة من الفيروسات المغلفة وغير المغلفة بالإضافة إلى نمو بعض الخلايا السرطانية. وقد تم اقتراح تثبيط بروتين كيناز سي وتثبيط توليد الجذور الحرة للأكسجين كآليات محتملة. وقد يعمل الأخير على تثبيط نمو الخلايا أو التسبب في موت الخلايا المبرمج. وقد أجريت هذه الدراسات باستخدام مركب هايبرسين المعزول من نبتة سانت جون؛ ولم تتم دراسة المستخلص الكحولي المعتاد لنبتة سانت جون لهذه المؤشرات ولا ينبغي التوصية به للمرضى المصابين بأمراض فيروسية أو سرطان.

الآثار السلبية

ترتبط الحساسية للضوء بمكونات هايبرسين وسودوهايبرسين الموجودة في عشبة سانت جون. يجب توجيه المستهلكين لارتداء واقي الشمس وحماية العين أثناء استخدام هذا المنتج عند التعرض لأشعة الشمس. نادرًا ما لوحظت أعراض خفيفة في الجهاز الهضمي والتعب والتهدئة والأرق والدوار والصداع وجفاف الفم. كما تم الإبلاغ عن حالات الهوس الخفيف والهوس والإثارة اللاإرادية لدى المرضى الذين يستخدمون عشبة سانت جون. عند مقارنتها بمضادات الاكتئاب الانتقائية لاسترداد السيروتونين، يبدو أن عشبة سانت جون تتحمل بشكل أفضل عند استخدامها لدعم العلاج الطبي للاكتئاب الشديد.

التفاعلات الدوائية والاحتياطات

وقد تم تسليط الضوء على تثبيط إعادة امتصاص ناقلات الأمين المختلفة كآلية عمل محتملة لنبتة سانت جون. ويجب استخدام الأدوية ذات الآليات المماثلة (أي مضادات الاكتئاب والمنشطات) بحذر أو تجنبها في المرضى الذين يستخدمون نبتة سانت جون بسبب خطر الإصابة بمتلازمة السيروتونين (انظر الفصولين 16 و30). وقد ثبت أن مكون الهايبرفورين في نبتة سانت جون يعمل على CYP مما يؤدي في النهاية إلى العديد من التفاعلات الدوائية عن طريق تحفيز إنزيمات، (PXR) تنشيط مستقبلات بريجانان إكس وهناك مكون آخر، وهو الهايبرسين، والذي قد لا يكون موجودًا في Pglycoprotein. ونقل الأدوية (3A4، 2C9، 1A2) الكبدية تشير تقارير الحالات التي تناولت استخدام عشبة سانت جون إلى أن مستويات دون المستوى العلاجي للعديد من الأدوية، بما في ذلك الديجوكسين، وأدوية منع الحمل، (والحمل اللاحق)، والسايكلوسبورين، ومثبطات بروتياز فيروس نقص المناعة البشرية، ومثبطات النسخ العكسي غير النوكليوسيدية والوارفارين، والريفاروكسابان، والإرينوتيكان، والتاكروليموس، والثيوفيلين، ومضادات الاختلاج. دون معرفة أي مكون موجود في تركيبة عشبة سانت جون، يجب تجنب الاستخدام العشوائي مع أدوية أخرى.

الجرعة

الصيغة التجارية الأكثر شيوعًا لنبته سانت جون هي المستخلص الكحولي المائي المجفف. يجب توحيد المنتجات إلى 2-5% من هايبرفورين، على الرغم من أن معظمها لا يزال يحمل العلامة الموحدة القديمة 03% هايبرسين. الجرعة الموصى بها للاكتئاب الخفيف إلى المتوسط هي 900 ملغ من المستخلص المجفف يوميًا على ثلاث جرعات مقسمة. قد يستغرق ظهور التأثير 2-4 أسابيع. لم تتم دراسة الفوائد طويلة الأمد بعد 12 أسبوعًا بشكل جيد.

SAW PALMETTO (SERENOA REPENS OR SABAL SERRULATA)

كيمياء

المكونات النشطة في ثمار نخيل المنشار غير محددة جيدًا. توجد في ثمار نخيل المنشار كل من الفيتوستيرونات (مثل بيتا سيتوستيرون)، والكحولات الأليفاتية، والمركبات البوليريئية، والفلافونويدات. المستحضرات المسوقة عبارة عن مستخلصات مجففة محبة للدهون يتم توحيدها عمومًا بحيث تحتوي على 85-95% من الأحماض الدهنية والستيرونات.

التأثيرات الدوائية

يعمل نبات المنشار بالميتو على تثبيط التحويل (BPH) غالبًا ما يتم الترويج لنبات المنشار بالميتو لعلاج تضخم البروستاتا الحميد في المختبر. على وجه التحديد، يُظهر نبات المنشار areductase بواسطة 5 (DHT) الأنزيمي للتستوستيرون إلى ديهيدروتستوستيرون في المختبر، يثبط نبات المنشار بالميتو. DHT من هذا الإنزيم، وبالتالي تقليل إنتاج α بالميتو تثبيطًا غير تنافسي للأنماط المتماثلة بمستقبلات الأندروجين. تشمل التأثيرات الإضافية التي لوحظت في المختبر تثبيط عوامل نمو البروستاتا، وحصار DHT أيضًا ارتباط lipoxygenase وتثبيط الوسطاء الالتهابيين الذين ينتجهم مسار α 1، مستقبلات الأدرينالية.

في البشر بشكل جيد. فشل أسبوع واحد من العلاج في المتطوعين الأصحاء في Saw Palmetto لم يتم تحديد علم الأدوية السريري ل أو تركيز هرمون التستوستيرون. كما فشل ستة أشهر من العلاج في المرضى الذين DHT أو تركيز areductase التأثير على نشاط 5 وهو مؤشر ينخفض عادةً عن طريق (PSA) يعانون من تضخم البروستاتا الحميد في التأثير على مستويات مستضد البروستاتا النوعي ونشاط DHT في المقابل، أفاد باحثون آخرون عن انخفاض في عامل النمو البشري ومستويات areductase التثبيط الأنزيمي ل 5 في المرضى الذين يعانون Saw Palmetto المضاد في مستقبلات هرمون الاستروجين النووي في البروستاتا بعد 3 أشهر من العلاج ب يوميًا، مقارنة بتامسولوسين يوميًا (انظر الفصل Saw Palmetto من تضخم البروستاتا الحميد. تشير التقارير الأخيرة إلى أن تناول له نشاط مضاد للالتهابات أكبر على خلايا البروستاتا المتسللة عند الرجال الذين يعانون من أعراض المسالك البولية السفلية، (10 بعد 3 أشهر. قد تعمل التأثيرات المضادة للالتهابات على خلايا البروستاتا المتسللة كحلقة وصل بين التغيرات BPH المرتبطة ب الهرمونية وعملية إعادة البناء التي تعززها عوامل النمو. كما تثير التأثيرات المضادة للالتهابات لنخيل المنشار تساؤلات حول قيمة (انظر الفصل 40) areductase البدء المبكر في علاج تضخم البروستاتا الحميد وكذلك قيمة العلاج المركب المبكر مع مثبطات 5.

التجارب السريرية

وقد شملت مراجعة كبيرة 32 تجربة عشوائية محكمة أجريت على 5666 رجلاً يعانون من أعراض تتوافق مع تضخم البروستاتا الحميد. وقرنت 17 تجربة بين العلاج الأحادي بنبات المنشار بالميتو والعلاج الوهمي ولم تجد أي تحسن كبير في معظم الأعراض البولية (على سبيل المثال، درجات أعراض البروستاتا الدولية، وتدفق الذروة، وحجم البروستاتا). وتضمنت هذه المراجعة تركيبات متنوعة من مستخلصات نبات المنشار بالميتو، وخلص المؤلفون إلى أن نتائجهم قد لا تكون قابلة للتعميم على المنتجات المسجلة الملكية. وشملت مراجعة أحدث شملت جميع البيانات المنشورة المتاحة لمستخلص الهكسان المسجل الملكية (بيرميكسون) 15 تجربة عشوائية محكمة و12 دراسة مراقبة ودرست جرعة 320 مجم مرة واحدة يوميًا للمرضى الذين يعانون من أعراض المسالك البولية السفلية المرتبطة بتضخم البروستاتا الحميد. وقد أدى المستخلص إلى تحسن كبير في التبول الليلي وتدفق البول الأقصى مقارنةً بالعلاج الوهمي. وأظهر المستخلص تحسنات كبيرة في درجة أعراض البروستاتا الدولية (متوسط 573 نقطة) من الأساس ويتجاوز عتبة 31 نقطة، والتي من المرجح أن يرى المريض عندها تحسنًا ذا مغزى سريريًا. وأشار مؤلفو الدراسة إلى أن التحسن في مماثل لتلك التي تحدثها حاصرات ألفا، وأن التحسن في تدفق البول الأقصى مماثل لتلك التي تحدثها عقار تامسولوسين. وبشكل IPSS عام، تلقي هذه النتائج الضوء على مستخلص الهكسان من نخيل المنشار باعتباره تركيبة مفضلة. ولا تذكر إرشادات الجمعية الأمريكية لجراحة المسالك البولية لعام 2020 نخيل المنشار، في حين تدرج الجمعية الأوروبية لجراحة المسالك البولية مستخلص الهكسان والذين يرغبون في تجنب الآثار الضارة (LUTS) باعتباره أحد الاعتبارات للرجال الذين يعانون من أعراض المسالك البولية السفلية المحتملة مثل الخلل الوظيفي الجنسي.

الآثار السلبية

تم الإبلاغ عن الآثار الضارة بنسبة حدوث تتراوح بين 1% و3%. وتشمل الآثار الأكثر شيوعًا آلام البطن والغثيان والإسهال والتعب والصداع وانخفاض الرغبة الجنسية والتهاب الأنف. وقد ارتبطت نخيل المنشار ببعض التقارير النادرة عن حالات التهاب البنكرياس وتلف الكبد وزيادة خطر النزيف، ولكن بسبب عوامل التداخل، تظل العلاقة السببية غير مؤكدة. وبالمقارنة مع تامسولوسين. وفيسترايد، رُعم أن نخيل المنشار أقل عرضة للتأثير على الوظيفة الجنسية (على سبيل المثال، القذف).

التفاعلات الدوائية والاحتياطات والجرعات

فإنه لن يتداخل مع PSA، لم يتم الإبلاغ عن أي تفاعلات دوائية مع نخيل المنشار. ولأن نخيل المنشار ليس له تأثير على علامة فحص سرطان البروستاتا باستخدام هذا الاختبار. الجرعة الموصى بها من مستخلص مجفف موحد (يحتوي على 85-95% من الأحماض الدهنية والستيرولات) هي 160 مجم عن طريق الفم مرتين يوميًا. الصيغة المفضلة هي مستخلص الهكسان الليبوستيرولييك أو تركيبة محضرة بشكل مماثل، في حين أن البيانات الخاصة بالمستخلصات الإيثانولية ومستخلصات ثاني Permixon المعروف باسم أكسيد الكربون فوق الحرج غير كافية للتوصية في هذا الوقت.

PURIFIED NUTRITIONAL SUPPLEMENTS

COENZYME Q10

موجود في الميتوكوندريا في العديد من الأعضاء، بما في ذلك CoQ، و CoQ10، و ubiquinone، وهو يوبيكوينول، على Q10 في ذلك القلب والكلى والكبد والعضلات الهيكلية. بعد تناوله، يهيمن الشكل المختزل من الإنزيم المساعد هو أحد مضادات الأكسدة القوية وقد تم الترويج له بشدة لهذا السبب. قد يكون له Q10 الدورة الدموية الجهازية. إن الإنزيم المساعد دور في الحفاظ على وظيفة العضلات الصحية، على الرغم من أن الأهمية السريرية لهذا التأثير غير معروفة. تم الإبلاغ عن انخفاض مستويات المصل في مرض باركنسون. الاستخدامات السريرية

1. ارتفاع ضغط الدم

في التجارب السريرية، تم الإبلاغ عن انخفاضات صغيرة ولكنها مهمة في ضغط الدم الانقباضي والانقباضي بعد 8-10 أسابيع من غير معروفة ولكنها قد تكون مرتبطة بخصائص مضادات Q10 الآلية الدقيقة للإنزيم المساعد. Q10 مكملات الإنزيم المساعد الأكسدة وتوسع الأوعية الدموية على استرخاء العضلات الملساء بوساطة أكسيد النيتريك وتأثيراتها على بطانة الأوعية الدموية. في خفض ضغط الدم Q10 التجارب العشوائية السابقة التي تم التحكم فيها بالدواء الوهمي، تم الإبلاغ عن أن الإنزيم المساعد الانقباضي والانقباضي بشكل كبير بمقدار 11 ملم زئبق و 7 ملم زئبق على التوالي، مقارنة بعدم حدوث تغيير في مجموعات الدواء الوهمي. ومع ذلك، ربما حدث تأثير علاجي مبالغ فيه حيث تم التشكيك في العشوائية الكافية والتعمية وإخفاء التخصيص لهذه الدراسات. بالإضافة إلى ذلك، ربما لعبت أدوية خفض ضغط الدم المصاحبة غير المبلغ عنها دورًا. وقد وجدت إحدى الدراسات كان فعالاً في خفض ضغط الدم لدى المرضى الذين يعانون من اضطرابات التمثيل الغذائي، وأن Q10 التحليلية أن الإنزيم المساعد هذه التأثيرات تكون أكثر وضوحاً لدى الأشخاص المصابين بمرض السكري أو خلل شحميات الدم. وتشير الأدلة الحالية إلى أن الإنزيم قد يؤدي إلى انخفاضات طفيفة في ضغط الدم الانقباضي والانقباضي مقارنة بالعلاج الوهمي. وبالتالي، يظل من غير Q10 المساعد لخفض ضغط الدم لدى جميع المرضى إما بمفرده أو بالاشتراك مع Q10 الواضح ما إذا كان من الممكن استخدام الإنزيم المساعد. أدوية أخرى مضادة لارتفاع ضغط الدم

2. سكتة قلبية

إن استنزاف الطاقة داخل الميتوكوندريا هو عامل مساهم في فقدان وظيفة انقباض عضلة القلب. لذلك، ارتبط انخفاض مستويات في البلازما والميتوكوندريا بنتائج أسوأ لقصور القلب، ولكن هذا الارتباط من المرجح أن يكون لأن المستويات Q10 الإنزيم المساعد المنخفضة هي علامة على قصور القلب الأكثر تقدماً، وليس مؤشراً للمرض. وعلى الرغم من هذه النتائج، غالباً ما يتم الترويج للإنزيم لتحسين وظيفة عضلة القلب لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب. وفقاً لأحدث تحليل تلوي، فقد ثبت أن Q10 المساعد

يحسن كسر القذف بنسبة 37٪ عند استخدامه على المدى القصير (2-28 أسبوعًا). ومن غير الواضح ما إذا Q10 الإنزيم المساعد كان هذا التحسن الطفيف في كسر القذف ينطبق على جميع المرضى الذين يعانون من قصور القلب، بما في ذلك أولئك الذين يتلقون، عند استخدامه كعلاج مساعد لقصور القلب، Q10 معيار الرعاية الحالي. هناك أدلة متوسطة الجودة تشير إلى أن الإنزيم المساعد أدى إلى انخفاض في حالات دخول المستشفى بسبب تفاقم قصور القلب، وانخفاض في الوفيات القلبية الوعائية والوفيات الناجمة عن جميع الأسباب مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي (انخفاض نسبي، 42٪)، وانخفاض في فئة نيويورك الوظيفية بعد عامين. هناك في قصور القلب وتأثيره على شدة المرض عبر مجموعة أكثر تنوعًا من Q10 حاجة إلى مزيد من البحث لتحديد دور الإنزيم المساعد المرضى وخاصة في المرضى الذين يتناولون أدوية موصوفة مصاحبة

3. مرض القلب الإقفاري

على مرض الشريان التاجي والذبحة الصدرية المستقرة المزمنة متواضعة ولكنها تبدو واعدة. ويمكن Q10 إن تأثيرات الإنزيم المساعد أن يكون الأساس النظري لمثل هذه الفائدة هو الحماية الأيضية لعضلة القلب المصابة بالإقفار من خلال تقليل العلامات المؤيدة التي تساهم في الإجهاد التأكسدي. وقد أشارت التجارب مزدوجة التعمية التي خضعت (والبروتين الفعال IL6 بما في ذلك) للالتهابات تعمل على تحسين عدد من التداير السريرية لدى المرضى الذين لديهم Q10 لسيطرة الدواء الوهمي إلى أن مكملات الإنزيم المساعد تاريخ من احتشاء عضلة القلب الحاد. وقد لوحظ تحسن في البروتين الدهني (أ) وكوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة وتحمل التمارين الرياضية والوقت اللازم لتطور التغيرات الإقفارية على مخطط كهربية القلب أثناء اختبارات الإجهاد. بالإضافة إلى ذلك، تم الإبلاغ عن انخفاضات صغيرة جدًا في الوفيات القلبية ومعدل إعادة الاحتشاء لدى المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب الحاد سابقًا (انخفاض المخاطر المطلقة بنسبة 15٪). تعاني العديد من هذه الدراسات من التحيز وعدم الدقة، مما يوفر أدلة يؤثر على خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب أو السكتة الدماغية Q10 منخفضة الجودة حول ما إذا كان الإنزيم المساعد

4. الوقاية من اعتلال العضلات الناجم عن الستاتينات

(انظر الفصل 35). هذا الإنزيم مطلوب أيضًا لتخليق HMGCoA تقلل الستاتينات من الكوليسترول عن طريق تثبيط إنزيم اختزال الذاتية، مما قد يعيق خطوات Q10 وقد ثبت أن بدء العلاج بالستاتينات يقلل من مستويات الإنزيم المساعد Q10. الإنزيم المساعد في توليد الطاقة في خلايا العضلات، مما قد يؤدي إلى اعتلال عضلي مرتبط بالستاتينات. ومن غير المعروف ما إذا كان انخفاض العضلي يؤدي إلى اعتلال عضلي ناتج عن الستاتينات أو ما إذا كان الاعتلال العضلي يسبب تلقًا خلويًا Q10 مستويات الإنزيم المساعد على الاعتلال العضلي Q10 العضلي. وقد وجد تحليل تلوي لتقييم تأثير الإنزيم المساعد Q10 يقلل من مستويات الإنزيم المساعد (30 Q10 الناجم عن الستاتينات كما تم قياسه من خلال آلام العضلات ونشاط كيناز الكرياتين في البلازما أن مكملات الإنزيم المساعد يوميًا إلى 3 أشهر) لم تظهر أي فائدة في تقليل الاعتلال العضلي الناجم عن الستاتينات. هناك حاجة إلى مزيد من المعلومات لتحديد Q10 المرضى، إن وجدوا، الذين يعانون من اعتلال عضلي مرتبط بالستاتينات والذين قد يستفيدون من مكملات الإنزيم المساعد وخاصة فيما يتعلق بالستاتين المحدد، والجرعة، ومدة العلاج

الآثار السلبية

يتحمل الجسم إنزيم كيو 10 بشكل جيد، ونادراً ما يؤدي إلى أي آثار جانبية عند تناول جرعات تصل إلى 3000 مجم/يوم. وفي التجارب السريرية، تم الإبلاغ عن اضطرابات في الجهاز الهضمي، بما في ذلك الإسهال والغثيان وحرقة المعدة وفقدان الشهية، بنسبة حدوث أقل من 1%. ونادراً ما تم ملاحظة حالات طفح جلدي حطاطي وقلعة الصفائح الدموية. وتشمل الآثار الجانبية النادرة الأخرى التهيج والدوار والصداع.

تفاعلات الأدوية

يتشابه إنزيم كيو 10 في بنيته مع فيتامين ك، كما لوحظ تفاعل بين إنزيم كيو 10 والوارفارين. قد تقلل مكملات إنزيم كيو 10 من تأثيرات علاج الوارفارين. يجب تجنب هذا المزيج أو مراقبته بعناية شديدة.

الجرعة

، كافي لاستبدال المستويات المنخفضة داخليًا. بالنسبة للتأثيرات القلبية Q10 كمكمل غذائي، فإن 30 ملغ/يوم من الإنزيم المساعد، تكون الجرعات النموذجية 100-600 ملغ/يوم مقسمة على جرعتين أو ثلاث جرعات. تزيد هذه الجرعات المستويات الداخلية إلى 2-3 ميكروجرام/مل (المستوى الطبيعي للبالغين الأصحاء، 07-1 ميكروجرام/مل) 3

GLUCOSAMINE

يوجد الجلوكوزامين في الأنسجة البشرية، وهو ركيزة لإنتاج الغضروف المفصلي، ويعمل كمغذي للغضروف. يتم استخلاص الجلوكوزامين تجاريًا من السرطانات والقشريات الأخرى. كمكمل غذائي، يستخدم الجلوكوزامين في المقام الأول لإدارة الألم وعدم الراحة المرتبط بهشاشة العظام في الركبة. تتوفر أشكال الكبريتات والهيدروكلوريد، لكن الأبحاث الحديثة أظهرت أن شكل الهيدروكلوريد غير فعال.

التأثيرات الدوائية والاستخدامات السريرية

، يستخدم الجلوكوزامين الداخلي لإنتاج الجلوكوزامينوجليكسان والبروتيوغليكسان الأخرى في الغضروف المفصلي. في هشاشة العظام يتجاوز معدل إنتاج الغضروف الجديد معدل تدهور الغضروف الموجود. من المفترض أن يؤدي تناول الجلوكوزامين كمكمل غذائي إلى زيادة إمداد الجسم بالمكونات الأساسية للجليكوزامينوجليكسان، مما يؤدي إلى صيانة أفضل وتقوية الغضروف الموجود.

لقد أجريت العديد من التجارب السريرية على تأثيرات كل من الإغطاء الفموي والداخلي للجلوكوزامين. وقد أفادت الدراسات المبكرة بتحسنت كبيرة في الحركة الكلية ونطاق الحركة والقوة لدى المرضى المصابين بهشاشة العظام. وقد أفادت الدراسات الأحدث بنتائج مختلطة، مع نتائج إيجابية وسلبية. وقد وجدت إحدى أكبر التجارب السريرية وأفضلها تصميمًا، والتي قارنت بين الجلوكوزامين

وكبريتات الكوندرويتين والتركيبية وسيليكوكسيب والدواء الوهمي، عدم وجود فائدة لعلاج الجلوكوزامين في الأمراض الخفيفة إلى المتوسطة. ومن المؤسف أن الباحثين درسوا تركيبية الجلوكوزامين هيدروكلوريد، والتي ثبت أنها أدنى من تركيبية الكبريتات. ويبدو أن تركيبية الجلوكوزامين تلعب دورًا حاسمًا فيما يتعلق بالفعالية، وقد يكون هذا عاملاً يساهم في التباين الملحوظ عبر الدراسات المنشورة. تشير بعض الأبحاث إلى أن استخدام تركيبية بلورية من كبريتات الجلوكوزامين يؤدي إلى ألم أقل، وتحسينات وظيفية في هشاشة العظام في الركبة، وتحسن في تضيق الفراغ المفصلي بعد 3 سنوات. حاليًا، توصي الجمعيات الوطنية لجراحة العظام والروماتيزم بعدم استخدام الجلوكوزامين لعلاج هشاشة العظام في الركبة، وذلك في المقام الأول بسبب تنوع التركيبية وتباين الدراسات. هناك حاجة إلى مزيد من البحث لتحديد التركيبية المثالية للجلوكوزامين وفئات المرضى الذين قد يستفيدون من كبريتات الجلوكوزامين.

الآثار السلبية

إن تناول كبريتات الجلوكوزامين عن طريق الفم أمر جيد للغاية. وفي التجارب السريرية، تم الإبلاغ عن حالات إسهال خفيفة وحرقة في المعدة وتشنجات في البطن وغثيان في بعض الأحيان. وقد تختلف القدرة على التحمل حسب الشركة المصنعة، وقد يكون التوصية بتركيبية مختلفة إحدى الطرق لتخفيف الآثار الضارة وتحسين القدرة على التحمل. إن الحساسية المتبادلة لدى الأشخاص الذين يعانون من حساسية المحار تشكل مصدر قلق محتمل؛ ومع ذلك، فمن غير المحتمل حدوث ذلك إذا تم تصنيع التركيبية وتنقيتها بشكل صحيح. لا تمتلك كبريتات الجلوكوزامين خصائص مسكنة للألم، ومن غير الواضح ما إذا كانت كبريتات الجلوكوزامين مفيدة للأعراض في المفاصل الأخرى التي تحتوي على غضاريف.

التفاعلات الدوائية والاحتياطات

الدولية لدى المرضى الذين يتناولون الوارفارين، مما يزيد من خطر الإصابة بالكدمات INR قد تزيد كبريتات الجلوكوزامين من نسبة عند زيادة جرعة الجلوكوزامين. حتى INR والنزيف. الآلية غير مفهومة جيدًا وقد تكون مرتبطة بالجرعة حيث حدثت زيادات في نسبة. يتم معرفة المزيد، يجب تجنب التركيبية أو مراقبتها بعناية شديدة.

الجرعة

الجرعة الفموية المستخدمة غالبًا في التجارب السريرية هي 500 مجم ثلاث مرات يوميًا أو 1500 مجم مرة واحدة يوميًا. لا يوجد للجلوكوزامين تأثيرات مسكنة مباشرة، وقد لا يتم ملاحظة أي تحسن في الوظيفة، إن وجد، لمدة شهر إلى شهرين.

MELATONIN

يعتقد أن الميلاتونين، وهو مشتق من مادة السيروتونين يتم تصنيعه من التربتوفان بواسطة الغدة الصنوبرية وبعض الأنسجة الأخرى (انظر أيضًا الفصل 16)، مسؤول عن تنظيم دورات النوم واليقظة. يتزامن إطلاقه مع الظلام؛ ويبدأ عادةً في حوالي الساعة 9:00 مساءً ويستمر حتى حوالي الساعة 4:00 صباحًا. يتم قمع إطلاق الميلاتونين بواسطة ضوء النهار. تمت دراسة الميلاتونين أيضًا لعدد من

الوظائف الأخرى، بما في ذلك منع الحمل والعقم والحماية من المؤكسدات الذاتية ومنع الشيخوخة وعلاج الاكتئاب والإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية ومجموعة متنوعة من أنواع السرطان. حاليًا، يستخدم الميلاتونين غالبًا كمكمل غذائي لمنع اضطراب الرحلات الجوية الطويلة وتحفيز النوم. التأثيرات الدوائية والاستخدامات السريرية

1. اضطراب الرحلات الجوية الطويلة

يحدث اضطراب الرحلات الجوية الطويلة، وهو اضطراب في دورة النوم واليقظة، عندما يكون هناك تباين بين الوقت الخارجي، أي ساعات النهار أو الظلام، والساعة البيولوجية الداخلية للمسافر (الوقت الداخلي). لا ينظم الوقت الداخلي إيقاعات النوم اليومية فحسب، بل ينظم أيضًا درجة حرارة الجسم والعديد من الأنظمة الأيضية. يعتمد مزامنة الساعة البيولوجية على الضوء باعتباره العامل الأكثر فعالية" (المانح للوقت)"

يعد اضطراب الرحلات الجوية الطويلة شائعًا بشكل خاص بين المسافرين المتكررين وأفراد طاقم الطائرة. قد تشمل الأعراض النموذجية لاضطراب الرحلات الجوية الطويلة النعاس أثناء النهار والأرق والاستيقاظ المتكرر واضطراب الجهاز الهضمي. تكون الأعراض أكثر انتشارًا خلال اليوم الأول أو الثاني بعد الوصول إلى الوجهة الجديدة. أفادت الدراسات السريرية للميلاتونين الذي يتم إعطاؤه في الليل بانخفاض ذاتي في التعب أثناء النهار وتحسن الحالة المزاجية ووقت أسرع للتعافي (العودة إلى أنماط النوم الطبيعية والطاقة واليقظة). تدعم هذه النتائج أيضًا مراجعة منهجية أظهرت أن الميلاتونين كان أفضل من الدواء الوهمي في مساعدة المرضى على النوم بشكل أسرع والنوم بشكل أفضل في وجهتهم. عند السفر عبر خمس مناطق زمنية أو أكثر، تقل أعراض اضطراب الرحلات الجوية الطويلة عند تناول الميلاتونين بالقرب من وقت النوم المستهدف (10:00 مساءً إلى منتصف الليل) في الوجهة الجديدة. يُعتقد أن فائدة الميلاتونين تكون أكبر مع عبور المزيد من المناطق الزمنية. بالإضافة إلى ذلك، يبدو الميلاتونين أكثر فعالية للسفر شرقًا مقارنة بالسفر غربًا. وأخيرًا، فإن زيادة التعرض لأشعة الشمس عند الوصول إلى الوجهة الجديدة يمكن أن يساعد أيضًا في إعادة ضبط الساعة الداخلية وتقليل أعراض اضطراب الرحلات الجوية الطويلة.

2. أرق

وقد تمت دراسة الميلاتونين في علاج اضطرابات النوم المختلفة، بما في ذلك الأرق ومتلازمة تأخر مرحلة النوم. وقد تم الإبلاغ عن أنه يحسن بداية النوم ومدته وجودته عند إعطائه لمتطوعين أصحاء، مما يشير إلى تأثير منوم دوائي. كما ثبت أن الميلاتونين يزيد من حركة العين السريعة أثناء النوم. وقد تم تطبيق هذه الملاحظات على تطوير الراميلتون، وهو منوم طبي يعمل كمنشط لمستقبلات الميلاتونين (انظر الفصل 22)

وقد أظهرت الدراسات السريرية التي أجريت على المرضى الذين يعانون من الأرق الأولي أن مكملات الميلاتونين عن طريق الفم قد تغير بنية النوم. ويبدو أن الميلاتونين فعال في بعض المرضى الذين يصابون بالأرق بسبب حاصرات بيتا. وقد تم الإبلاغ عن تحسنات ذاتية وموضوعية في جودة النوم وتحسينات في بداية النوم ومدته. وعلى وجه التحديد، فقد ثبت أن تناول الميلاتونين في وقت النوم

المطلوب، في بيئة مظلمة مع إطفاء غرفة النوم وغيرها من مصادر الضوء، يحسن اليقظة الصباحية وجودة النوم مقارنة بالعلاج الوهمي. وقد لوحظت هذه التأثيرات لدى كل من الشباب وكبار السن (18-80 عامًا). ومن المثير للاهتمام أن مستويات الميلاتونين الذاتية الأساسية لم تكن تنبئ بفعالية الميلاتونين الخارجية.

3. القلق قبل وبعد الجراحة عند البالغين

لقد ثبت أن تناول الميلاتونين قبل الجراحة يقلل من القلق لدى البالغين. وقد يكون الميلاتونين بنفس فعالية الميدايزولام في تقليل القلق قبل إجراء العملية الجراحية (بعد 50-100 دقيقة من تناوله). إن تأثير الميلاتونين على القلق بعد الجراحة لدى البالغين مختلط، لكن الدراسات تدعم انخفاض القلق بشكل عام مقارنة بمستويات القلق قبل الجراحة.

4. الوظيفة التناسلية للأنثى

يبدو أن وجود الميلاتونين داخل الجهاز التناسلي الأنثوي منتشر على نطاق واسع في الثدييات، وتشير الأبحاث إلى أنه يلعب دورًا في تقليل الإجهاد التأكسدي. تم تحديد مستقبلات الميلاتونين في أغشية الخلايا الحبيبية للمبيض، وتم الكشف عن كميات كبيرة من الميلاتونين في السائل الجريبي. تشير بعض الدراسات إلى أنه يمكن استخدامه كعلاج مساعد في علاج العقم أثناء التلقيح الصناعي عن طريق تقليل الإجهاد التأكسدي وبالتالي تحسين جودة البويضات والأجنة أثناء تحفيز التبويض واسترجاع البويضات. تزداد متطلبات الميلاتونين أثناء الحمل، ويقوم الباحثون بتقييم دور الميلاتونين في تسمم الحمل والأمراض العصبية عند الأطفال حديثي الولادة. من المهم أن الميلاتونين ثبت أنه يفتقر إلى التأثيرات المسببة للتشوهات عند تناوله أثناء الحمل. قد تقلل مكملات الميلاتونين من إفراز هرمون البرولاكتين لدى النساء، وبالتالي يجب استخدامها بحذر أو عدم استخدامها على الإطلاق أثناء الرضاعة.

5. الوظيفة التناسلية للذكور

تم التعرف على مستقبلات الميلاتونين في الحيوانات المنوية، مما يشير إلى أن الميلاتونين قد يلعب دورًا في وظيفة الحيوانات المنوية. عندما تمت إضافة الميلاتونين إلى عينات السائل المنوي، زادت حركة الحيوانات المنوية وتم تثبيط موت الخلايا المبرمج المبكر. تشير هذه النتائج إلى أن الميلاتونين قد يكون مهمًا في خصوبة الذكور؛ ومع ذلك، هناك حاجة إلى مزيد من البحث.

الآثار السلبية

يبدو أن الميلاتونين جيد التحمل وغالبًا ما يستخدم بدلاً من الأدوية التي تساعد على النوم والتي لا تحتاج إلى وصفة طبية. وعلى الرغم من أن الميلاتونين يرتبط بآثار جانبية قليلة، فقد تم الإبلاغ عن بعض النعاس في اليوم التالي بالإضافة إلى التعب والدوار والصداع والتهيج. كما تم الإبلاغ عن أعراض اكتئابية عابرة وخلل في المزاج في حالات نادرة. قد يؤثر الميلاتونين على ضغط الدم، حيث لوحظ ارتفاع وانخفاض في ضغط الدم. يوصى بالمراقبة الدقيقة، خاصة في المرضى الذين يبدوون العلاج بالميلاتونين أثناء تناول أدوية

خافضة لضغط الدم. كانت تصنيع الميلاتونين مشكلة عند صياغته على شكل أقراص فموية، مما أدى إلى تأخير الذوبان وبالتالي عدم التأثير. قد يكون اختيار تركيبة قابلة للمضغ أو تحت اللسان نهجًا بديلًا في هذه الحالة.

تفاعلات الأدوية

لم تتم دراسة تفاعلات الميلاتونين الدوائية رسميًا. ومع ذلك، تشير دراسات مختلفة إلى أن تركيبات الميلاتونين تتغير بسبب مجموعة متنوعة من الأدوية، بما في ذلك الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية، ومضادات الاكتئاب، ومضادات مستقبلات بيتا CYP450 الأدرينالية، والسكوبولامين، وفالبروات الصوديوم. إن أهمية هذه التأثيرات غير معروفة. يتم استقلاب الميلاتونين بواسطة بما في ذلك الفلوفوكسامين. قد يقلل الميلاتونين من A2، وقد يتفاعل مع أدوية أخرى تعمل إما على تثبيط أو تحفيز الإنزيم 1A2 1 زمن البروثرومبين وقد يقلل نظريًا من تأثيرات علاج الوارفارين. تم اقتراح علاقة استجابة الجرعة بين تركيز الميلاتونين في البلازما ونشاط التخثر وفقًا لتحليل واحد في المختبر. إذا كانت هناك حاجة إلى علاج مركب، يوصى بالمراقبة الدقيقة خاصة إذا تم استخدام الميلاتونين على المدى القصير. قد يتفاعل الميلاتونين مع نيفيديبين، مما قد يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم ومعدل ضربات القلب الآلية الدقيقة غير معروفة.

الجرعة

1. اضطراب الرحلات الجوية الطويلة

يبدو أن الجرعات اليومية من 05 إلى 5 ملغ فعالة بنفس القدر في علاج اضطراب الرحلات الجوية الطويلة؛ ومع ذلك، أدت جرعة 5 ملغ إلى بداية أسرع للنوم وجودة نوم أفضل من الجرعات المنخفضة. يفضل استخدام تركيبة الإطلاق الفوري ويجب إعطاؤها في وقت النوم المطلوب (10:00 مساءً إلى منتصف الليل) عند الوصول إلى الوجهة الجديدة ولمدة 1-3 ليال بعد الوصول. تعد بيئة الغرفة المظلمة مهمة عند تناول الميلاتونين ويجب إطفاء أضواء الغرفة عندما يكون ذلك ممكنًا. تظل قيمة التركيبات ذات الإطلاق الممتد غير معروفة، حيث تشير الأدلة إلى أن التأثير قصير المفعول وعالي الذروة لتركيبات الإطلاق الفوري يكون أكثر فعالية. يعد التعرض لأشعة الشمس في المنطقة الزمنية الجديدة مهمًا أيضًا لتنظيم دورة النوم والاستيقاظ.

2. أرق

تم استخدام جرعات تتراوح بين 03 إلى 10 ملجم من تركيبة الإطلاق الفوري التي يتم إعطاؤها عن طريق الفم مرة واحدة كل ليلة يجب استخدام أقل جرعة فعالة أولاً ويمكن تكرارها بعد 30 دقيقة حتى الحد الأقصى 10 إلى 20 ملجم. التركيبات ذات الإطلاق المستمر فعالة ويمكن استخدامها ولكن كما هو مذكور أعلاه، قد تكون أقل فعالية من التركيبات ذات الإطلاق الفوري. التركيبات ذات الإطلاق المستمر أكثر تكلفة أيضًا.

إجابة دراسة الحالة

لقد أظهر الثوم فوائد كبيرة في خفض الكوليسترول الكلي والكوليسترول الضار وضغط الدم الانقباضي والانبساطي، ولكن التأثيرات معتدلة ومن غير المرجح أن تكون كبيرة بما يكفي لخفض قيم هذه المريضة إلى النطاق الطبيعي. وبينما يتم السيطرة على مرض السكري لدى هذه المريضة، فإن ارتفاع ضغط الدم لديها يعرضها لمضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة لمرض السكري، مما يجعل من الضروري إعادة تقييم التزامها الحالي بالأدوية، وجرعات البنازبيريل لارتفاع ضغط الدم والسيمفاستاتين لفرط شحميات الدم ومدة العلاج. قد تستفيد من مقابلة أخصائي تغذية لأن وجبات العشاء المجمدة المعبأة يمكن أن تحتوي على نسبة عالية من الصوديوم، وقد يؤدي هذا إلى ارتفاع ضغط دمها. يمكن أن يساعد زيادة النشاط البدني أيضًا في التحكم في الوزن وإدارة نسبة الجلوكوز في الدم والصحة القلبية الوعائية بشكل عام. البيانات الداعمة لفوائد عشبة سانت جون في المرضى الذين يعانون من الهبات الساخنة أولية ولكنها تبدو واعدة. تدعم البيانات الجيدة استخدام العشبة لتخفيف أعراض الاكتئاب الخفيف إلى المتوسط عند استخدامها لمدة تصل إلى عام واحد. ومع ذلك، فإن هذه المريضة ليست مرشحة جيدة لاستخدام عشبة سانت جون (محفز بسبب استخدامها للأدوية الموصوفة واحتمال حدوث تفاعلات مع الأعشاب. قد يكون (P450 1A2، 2C9، 3A4) السيتوكروم للعديد من المكملات الغذائية التي تمت مراجعتها في هذا الفصل (الثوم، والجنكة، والجينسنغ) تأثيرات مضادة للصفائح يمكن أن Q10 تضاف إلى الإيبوبروفين. إذا كانت هذه المريضة تتناول أيضًا الوارفارين، فقد تحدث تفاعلات إضافية مع الإنزيم المساعد (تركيبة تشبه فيتامين ك)، ونبتة سانت جون، والميلاتونين (في المختبر قللت من زمن البروثرومبين)، مما يؤدي إلى انخفاض تأثير الوارفارين، أو مع الجلوكوزامين (زيادة النسبة الدولية الطبيعية)، مما يؤدي إلى زيادة تأثير الوارفارين.

Abbreviation	Explanation
ā	before
ac	before meals
agit	shake, stir
Aq	water
Aq dest	distilled water
bid	twice a day
ċ	with
cap	capsule

	D5W, D5W	dextrose 5% in water
	dil	dissolve dilute
	disp, dis	dispense
	elix	elixir
	ext	extract
	g	gram
	gr	grain
	gtt	drops
	h	hour

hs	at bedtime
IA	intra-arterial
IM	intramuscular
IV	intravenous
IVPB	IV piggyback
kg	kilogram
mcg, µg (do not use)	microgram (always write out "microgram")
mEq, meq	milliequivalent
mg	milligram
no	number
non rep	do not repeat
OD	right eye
OS, OL	left eye
OTC	over-the-counter
OU	both eyes
̄p	after
pc	after meals
PO	by mouth
PR	per rectum
prn	when needed

		q	every		
		qam, om	every morning		
		qd (do not use)	every day (write "daily")		
		qh, q1h	every hour		
		q2h, q3h, etc	every 2 hours, every 3 hours, etc		
		qhs	every night at bedtime		
		qid	four times a day		
		qod (do not use)	every other day		
		qs	sufficient quantity		
		rept, repet	may be repeated		
		Rx	take		
		̄	without		
		SC, SQ	subcutaneous		
		sid (veterinary)	once a day		
		Sig, S	label		
		sos	if needed		
		ss \overline{ss}	one-half		
		stat	at once		
		sup, supp	suppository		

		susp	suspension
		tab	tablet
		tbsp, T (do not use)	tablespoon (always write out "15 mL")
		tid	three times a day
		Tr, tinct	tincture
		tsp (do not use)	teaspoon (always write out "5 mL")
		U (do not use)	units (always write out "units")
		vag	vaginal
		i, ii, iii, iv, etc	one, two, three, four, etc
		(do not use) ℥	dram (in fluid measure 3.7 mL)
		(do not use) ℥	ounce (in fluid measure 29.6 mL)

		Pharmacists	Nurse Practitioners	Physician's Assistants	Optometrists
State ¹					
California	Yes, under protocol ² ; must be trained in clinical practice; Advanced Practice Pharmacist	Yes ³	Yes, under protocol ²	Yes; limited to certain drug classes	
Florida	Yes, according to state formulary; protocol not required; collaborative practice agreement	Yes ³	Yes ³	Yes; limited to certain drug classes	

		Iowa	Collaborative drug therapy management; yes with written protocol	Yes	Yes	Yes, limited		

Idaho	Yes, notify MD in 5 days For 8 categories of medications; state formulary	Yes	Yes	Yes, limited
Michigan	Yes, under protocol; must be specially qualified by education, training, or experience	Yes ³	Yes ³	Yes; limited to certain drug classes
Mississippi	Yes, under protocol in an institutional setting	Yes, ³ under narrowly specified conditions	No	Yes; limited to certain drug classes
Nevada	Yes, under protocol, within a licensed medical facility	Yes	Yes ³	Yes; limited to certain drug classes
Montana	Clinical Pharmacist Practitioner; collaborative practice agreement with physician	Yes	Yes	Yes, limited
Massachusetts	Collaborative drug therapy management agreement in place	Yes ³	Yes	Yes, limited
New Mexico	Yes, under protocol, must be "pharmacist clinician"	Yes; do not need physician supervision	Yes ³	Yes; limited to certain drug classes
New York	Collaborative drug therapy management; facility-based only	Yes ³	Yes	Yes, limited to topically applied drugs
North Carolina	Yes, under physician supervision; Clinical Pharmacist Practitioner			Yes; limited to certain drug classes
North Dakota	Yes, consult agreement within a facility	Yes	Yes	Yes, limited
Ohio	Yes, consult agreement	Yes ³	Yes	Yes, limited
Oregon	Yes, under guidelines set by the state board, formulary	Yes; do not need physician supervision	Yes ³	Yes; limited to certain drug classes

		Texas	Yes, under protocol set for a particular patient in an institutional setting	Yes; do not need physician supervision	Yes	Yes; limited to certain drug classes	
		Washington	Yes, under guidelines set by the state board	Yes; do not need physician supervision	Yes ³	Yes; limited to certain drug classes	

Schedule	Potential for Abuse	Other Comments
I	High	No accepted medical use; lack of accepted safety as drug.
II	High	Current accepted medical use. Abuse may lead to psychological or physical dependence.
III	Less than I or II	Current accepted medical use. Moderate or low potential for physical dependence and high potential for psychological dependence.
IV	Less than III	Current accepted medical use. Limited potential for dependence.
V	Less than IV	Current accepted medical use. Limited dependence possible.

	Vaccine	Type of Agent	Route of Administration	Primary Immunization	Booster ²	Indications		
	Diphtheria tetanus acellular pertussis (DTaP)	Toxoids and inactivated bacterial components	Intramuscular	See Table A-2	None	For all children		

		Haemophilus influenzae type b conjugate (Hib) ₃	Bacterial polysaccharide conjugated to protein	Intramuscular	One dose (see Table A-2 for childhood schedule)	Not recommended	For all children .1 Asplenia and other at-risk conditions .2 Hematopoietic stem cell transplant (HSCT): three-dose series 4 weeks apart 6–12 months after successful transplant .3		
--	--	--	--	---------------	---	-----------------	--	--	--

Hepatitis A	Inactivated virus	Intramuscular	One dose (see Table A-2 for childhood schedule) (administer at least 2–4 weeks before travel to endemic areas)	At 6–12 months for long-term immunity	<ul style="list-style-type: none"> Travelers to hepatitis A endemic areas .1 Men who have sex with men (MSM) .2 Injection or noninjection illicit drug use .3 Chronic liver disease or clotting factor disorders .4 Persons with occupational risk for infection .5 Persons living in, or relocating to, endemic areas .6 Household and sexual contacts of individuals with acute hepatitis A (with additional gamma globulin in select patients) .7 For all children .8 Unvaccinated persons who anticipate close personal contact with an international adoptee during the first 60 days after arrival in the USA from a country with high or intermediate endemicity .9 Homelessness .10
-------------	-------------------	---------------	--	---------------------------------------	---

<p>Hepatitis B</p>	<p>Inactive viral antigen, recombinant</p>	<p>Intramuscular (subcutaneous injection is acceptable in individuals with bleeding disorders)</p>	<p>Three doses at 0, 1, and 6 months (two-dose series for adjuvanted vaccine at 4 weeks apart) (see Table A-2 for childhood schedule)</p>	<p>Not routinely recommended</p>	<p>For all infants .1 Hepatitis C virus infection .2 Persons with occupational, lifestyle, or environmental risk .3 Diabetic adults <60 years of age .4 Persons with end-stage renal disease, HIV, or chronic liver disease .5 Postexposure prophylaxis .6 Household and sexual contacts of individuals with acute and chronic hepatitis B .7</p>
<p>Human papillomavirus (HPV)</p>	<p>Virus-like particles of the major capsid protein</p>	<p>Intramuscular</p>	<p>See Table A-2</p>	<p>None</p>	<p>For unvaccinated females between 9 and 26 years of age; and for unvaccinated males aged 9–21 years. three-dose series if started after age 14 .1 MSM through age 26 years .2</p>

Pneumococcal conjugate vaccine	Bacterial polysaccharides conjugated to protein	Intramuscular	See Table A–2	None	For all children .1 Adults with .2 immunocompromising conditions, anatomic or functional asplenia, chronic renal failure, nephrotic syndrome, malignancy, iatrogenic immunosuppression, cerebrospinal fluid leaks, or cochlear implants Adults ≥65 years who .3 have not been vaccinated previously
Pneumococcal polysaccharide vaccine	Bacterial polysaccharides of 23 serotypes	Intramuscular or subcutaneous	One dose	Repeat after 5 years in patients at high risk	Adults ≥65 years .1 Persons at increased .2 risk for pneumococcal disease or its complications
Poliovirus vaccine, inactivated (IPV)	Inactivated viruses of all three serotypes	Subcutaneous	See Table A–2 for childhood schedule. Adults: Two doses 4–8 weeks apart, and a third dose 6–12 months after the second	One-time booster dose for adults at increased risk of exposure	For all children .1 Previously .2 unvaccinated adults at increased risk for occupational or travel exposure to polioviruses
Rabies	Inactivated virus	Intramuscular	Preexposure: Three doses at days 0, 7, and 21 or 28 Postexposure: Four doses at days 0, 3, 7, and 14; immunosuppressed patients should	Serologic testing every 6 months to 2 years in persons at high risk	Preexposure .1 prophylaxis in persons at risk for contact with rabies virus Postexposure .2 prophylaxis (administer with rabies immune globulin in previously unvaccinated individuals)

				receive a 5th dose at day 28		
	Rotavirus	Live virus	Oral	See Table A-2	None	For all infants
	Tetanus/diphtheria (Td or DT) ⁵	Toxoids	Intramuscular	Two doses 4–8 weeks apart, and a third dose 6–12 months after the second	Every 10 years	All adults .1 Postexposure .2 prophylaxis if >5 years has passed since last dose
	Tetanus, diphtheria, pertussis (Tdap)	Toxoids and inactivated bacterial components	Intramuscular	Substitute one dose of Tdap for Td in all adults	None	All adults; pregnant women should receive a dose with each pregnancy (preferred during 27–36 weeks of gestation)
	Typhoid, Ty21a oral	Live bacteria	Oral	Four doses administered every other day	Four doses every 5 years	Risk of exposure to typhoid fever
	Typhoid, Vi capsular polysaccharide	Bacterial polysaccharide	Intramuscular	One dose	Every 2 years	Risk of exposure to typhoid fever

	Varicella	Live virus	Subcutaneous	Two doses 4–8 weeks apart in persons past their 13th birthday (see Table A–2 for childhood schedule)	Unknown	For all children .1 Persons past their 13th birthday without a history of varicella infection or immunization .2 Postexposure prophylaxis in susceptible persons .3
	Yellow fever	Live virus	Subcutaneous	One dose 10 years to 10 days before travel	Every 10 years	Laboratory personnel who may be exposed to yellow fever virus .1 Travelers to areas where yellow fever occurs .2
	Zoster	Recombinant	Intramuscular	Two doses 2–6 months apart	None	All adults ≥50 years of age

Age	Immunization	Comments
Birth to 2 months	Hepatitis B vaccine (HBV)	Infants born to seronegative mothers: Medically stable infants weighing at least 2000 grams should receive one dose within 24 hours of birth with the second dose administered 1– 2 months after the first dose. Infants weighing <2000 grams should receive one dose at age 1 month or hospital discharge.
		Infants born to seropositive mothers: Should receive the first dose within 12 hours of birth (with hepatitis B immune globulin), with 3 additional doses of vaccine beginning at age 1 month.
2 months	Diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine (DTaP), inactivated poliovirus vaccine (IPV), Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (Hib), ¹ pneumococcal conjugate vaccine (PCV), rotavirus vaccine (RV) ²	
1–2 months	HBV	The second dose should be given at least 4 weeks after the first dose.
4 months	DTaP, Hib, ¹ IPV, PCV, RV ²	

		6 months	DTaP, Hib, ¹ PCV, RV2	The third dose of RV is only necessary if RV-5 is used for one or two of the first two doses.
		6–18 months	HBV, IPV, influenza	The third dose of HBV should be given at least 16 weeks after the first dose and at least 8 weeks after the second dose, but not before age 24 weeks. Influenza vaccine should be administered annually to children aged 6 months to 18 years. Two doses separated by at least 4 weeks should be administered to previously unvaccinated children 6 months to 8 years of age. Live attenuated influenza vaccine cannot be administered until age 2 years.
		12–15 months	Measles-mumps-rubella vaccine (MMR), Hib, ¹ PCV, varicella vaccine	The first dose of MMR may be administered at 6–11 months before departure from the USA for international travel. These infants should receive two additional doses at the usual interval. Children ≥12 months of age should receive a second dose at least 4 weeks after the first dose before departure from the USA for international travel.
		15–18 months	DTaP	DTaP may be given as early as age 12 months if there has been at least 6 months since the third dose.
		12–23 months	Hepatitis A vaccine	Two doses ≥6 months apart.

		4-6 years	DTaP IPV, MMR, varicella vaccine	The second dose of MMR should be routinely administered at age 4-6 years but may be given during any visit if at least 4 weeks have elapsed since administration of the first dose.		

11–12 years	Tetanus, diphtheria, pertussis (Tdap) vaccine, human papillomavirus vaccine (HPV), ³ meningococcal conjugate vaccine (MCV) ACWY	Three doses of HPV should be administered to all adolescents at 0, 1–2, and 6 months if started at age 15 years or older or a two-dose series (0 and 6–12 months) if started prior to age 15 years (may be started as early as age 9 years). Administer one dose of Tdap to pregnant adolescents during each pregnancy at 27–36 weeks of gestation. A booster dose of MCV should be given at age 16 years.
-------------	--	--

Indication	Product	Dosage	Comments
Anthrax	Anthrax immune globulin	Consult the manufacturer's dosing recommendations	Treatment of inhalational anthrax in combination with appropriate antimicrobials
Black widow spider bite	Antivenin (Latrodectus mactans), equine	One vial (6000 units) IV or IM. Some patients may require a repeat dose.	Only symptomatic patients require treatment.
Bone marrow transplantation	Immune globulin (intravenous [IV]) ²	500 mg/kg IV on days 7 and 2 prior to transplantation and then once weekly through day 90 after transplantation.	Prophylaxis to decrease the risk of infection, interstitial pneumonia, and acute graft-versus-host disease in adults undergoing bone marrow transplantation.
Botulism	Botulism antitoxin heptavalent equine, types A–G Botulism immune globulin (IV)	Consult the CDC. ³ 100 mg/kg IV.	Treatment of symptomatic botulism. Available from the CDC. ³ Incidence of serum reactions is <1%. For the treatment of patients <1 year of age with infant botulism caused by toxin type A or B.
Chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Immune globulin (IV) ²	400 mg/kg IV every 3–4 weeks. Dosage should be adjusted upward if bacterial infections occur.	CLL patients with hypogammaglobulinemia and a history of at least one serious bacterial infection.
Cytomegalovirus (CMV)	Cytomegalovirus immune globulin (IV)	Consult the manufacturer's dosing recommendations.	Prophylaxis of CMV infection in bone marrow, kidney, liver, lung, pancreas, and heart transplant recipients.

	Diphtheria	Diphtheria antitoxin, equine	20,000–120,000 units IV or IM depending on the severity and duration of illness.	Early treatment of respiratory diphtheria. Available from the CDC. ³ Anaphylactic reactions in ≥7% of adults and serum reactions in ≥5–10% of adults.
	Hepatitis A	Immune globulin (intramuscular [IM])	Preexposure prophylaxis: 0.01 mL/kg IM for anticipated travel of up to 1 month, 0.02 mL/kg for anticipated travel up to 2 months, 0.2 mL/kg for travel >2 months (repeat every 2 months). Postexposure: 0.1 mL/kg IM as soon as possible after exposure up to 2 weeks. Not needed if hepatitis A vaccine was administered at least a month before exposure.	Preexposure and postexposure hepatitis A prophylaxis. The availability of hepatitis A vaccine has greatly reduced the need for preexposure prophylaxis.
	Hepatitis B	Hepatitis B immune globulin (HBIG)	0.06 mL/kg IM as soon as possible after exposure up to 1 week for percutaneous exposure or 2 weeks for sexual exposure. 0.5 mL IM within 12 hours after birth for perinatal exposure.	Postexposure prophylaxis in nonimmune persons following percutaneous, mucosal, sexual, or perinatal exposure. Hepatitis B vaccine should also be administered.
	HIV-infected	Immune globulin (IV) ₂	400 mg/kg IV every 28 days.	HIV-infected children with recurrent serious bacterial infections or hypogammaglobulinemia.
	children	Immune globulin (IV) ₂	Consult the manufacturer's dosing recommendations for the specific product being used.	Response in children with ITP is greater than in adults. Corticosteroids are the treatment of choice in adults, except for severe pregnancy-associated ITP.
	Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)	Immune globulin (IV) ₂	400 mg/kg IV daily for 4 consecutive days within 4 days after the onset of illness. A single dose of 2 g/kg IV over 10 hours is also effective.	Effective in the prevention of coronary aneurysms. For use in patients who meet strict criteria for Kawasaki disease.
	Kawasaki disease	Immune globulin (IM)	Normal hosts: 0.25 mL/kg IM. Immunocompromised hosts: 0.5 mL/kg IM (maximum 15 mL for all patients).	Postexposure prophylaxis (within 6 days after exposure) in nonimmune contacts of acute cases.
	Measles	Immune globulin (IV) ₂	Consult the manufacturer's dosing recommendations for the specific product being used.	Primary immunodeficiency disorders include specific antibody deficiencies (eg, X-linked agammaglobulinemia) and combined deficiencies (eg, severe combined immunodeficiencies).
	Primary immunodeficiency disorders			

	Rabies	Rabies immune globulin	20 IU/kg. The full dose should be infiltrated around the wound and any remaining volume should be given IM at an anatomic site distant from vaccine administration.	Postexposure rabies prophylaxis in persons not previously immunized with rabies vaccine. Must be combined with rabies vaccine.
	Respiratory syncytial virus (RSV)	Palivizumab	15 mg/kg IM once prior to the beginning of the RSV season and once monthly until the end of the season.	For use in infants and children <24 months with chronic lung disease, hemodynamically significant congenital heart disease, or a history of premature birth (≥ 35 weeks of gestation).
	Rubella	Immune globulin (IM)	0.55 mL/kg IM.	Nonimmune pregnant women exposed to rubella who will not consider therapeutic abortion. Administration does not prevent rubella in the fetus of an exposed mother.
	Scorpion sting (Centruroides)	Scorpion Immune F(ab) ₂	3 vials IV over 10 minutes. Additional 1-vial doses may be given every 30–60 minutes as needed.	Use as soon as possible after scorpion sting in symptomatic patients.
	Snake bite (coral snake)	Antivenin (Micrurus fulvius), equine	At least 3–5 vials (30–50 mL) IV initially within 4 hours after the bite. Additional doses may be required.	Neutralizes venom of eastern coral snake and Texas coral snake. Serum sickness occurs in almost all patients who receive >7 vials.
	Snake bite (pit vipers)	Antivenin (Crotalidae) polyvalent immune Fab, ovine	An initial dose of 4–6 vials should be infused intravenously over 1 hour. The dose should be repeated if initial control is not achieved. After initial control, 2 vials should be given every 6 hours for up to three doses.	For the management of minimal to moderate North American crotalid envenomation.
	Tetanus	Tetanus immune globulin	Postexposure prophylaxis: 250 units IM. For severe wounds or when there has been a delay in administration, 500 units is recommended.	Treatment of tetanus and postexposure prophylaxis of nonclean, nonminor wounds in inadequately immunized persons (less than two doses of tetanus
			Treatment: 3000–6000 units IM.	toxic or less than three doses if wound is >24 hours old).
	Vaccinia	Vaccinia immune globulin	Consult the CDC. ³	Treatment of severe reactions to vaccinia vaccination, including

				eczema vaccinatum, vaccinia necrosum, and ocular vaccinia. Available from the CDC. ³	
Varicella-zoster immune globulin	Varicella	Weight (kg)	Dose (units)	Postexposure prophylaxis (preferably within 48 hours but no later than within 96 hours after exposure) in susceptible immunocompromised hosts, selected pregnant women, and perinatally exposed newborns.	
		≥2	62.5 IM		
		2.1–10	125 IM		
		10.1–20	250 IM		
		20.1–30	375 IM		
		30.1–40	500 IM		
		≥40	625 IM		
	Drug or Drug Group	Properties Promoting Drug Interaction	Clinically Documented Interactions		

Acid-reducing agents

Antacids may adsorb drugs in gastrointestinal tract, thus reducing absorption. Some antacids (eg, magnesium hydroxide with aluminum hydroxide) alkalize the urine somewhat, thus altering excretion of drugs sensitive to urinary pH. H₂-antagonists and proton-pump inhibitors can alter the absorption of drugs requiring gastric acidity for dissolution.

Antivirals: [P] Decreased absorption of antivirals that require acid for dissolution including **atazanavir**, **fosamprenavir**, **indinavir**, **nelfinavir**, and **rilpivirine**.

Azole antifungals: [P] Reduced gastrointestinal absorption of **itraconazole**, **ketoconazole**, and **posaconazole** due to increased gastric pH.

Digoxin: [NP] Decreased gastrointestinal absorption of **digoxin**. **Iron**: [P] Decreased gastrointestinal absorption of iron with calcium-containing antacids.

Kinase inhibitors: [P] Reduced gastrointestinal absorption of **acalabrutinib**, **belumosudil**, **bosutinib**, **ceritinib**, **dasatinib**, **erlotinib**, **gefitinib**, **neratinib**, **nilotinib**, **pazopanib**, **pexidartinib**, and **sotorasib** due to increased gastric pH.

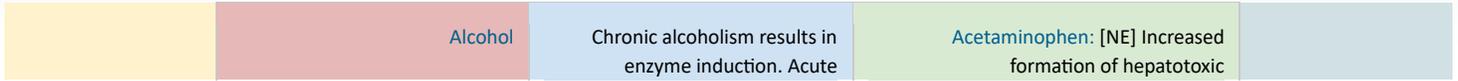
Quinolones: [P] Decreased gastrointestinal absorption of **ciprofloxacin**, **norfloxacin**, (and probably other quinolones).

Rosuvastatin: [P] Decreased absorption of **rosuvastatin**.

Salicylates: [P] Increased renal clearance of salicylates due to increased urine pH; occurs only with large doses of salicylates.

Tetracyclines: [P] Decreased gastrointestinal absorption of tetracyclines.

Thyroxine: [NP] Reduced gastrointestinal absorption of thyroxine.



alcoholic intoxication tends to inhibit drug metabolism (whether person is alcoholic or not). Severe alcohol-induced hepatic dysfunction may inhibit ability to metabolize drugs. Disulfiram-like reaction in the presence of certain drugs. Additive central nervous system depression with other central nervous system depressants.

acetaminophen metabolites (in chronic alcoholics).

Acitretin: [P] Increased conversion of **acitretin** to etretinate (teratogenic).

Anticoagulants, oral: [NE] Increased hypoprothrombinemic effect with acute **alcohol** intoxication.

Central nervous system depressants: [P]

Additive or synergistic central nervous system depression.

Insulin: [NE] Acute **alcohol** intake may increase hypoglycemic effect of **insulin** (especially in fasting patients).

Drugs that may produce a disulfiram-like reaction:

Cephalosporins: [NP]

Disulfiram-like reactions are noted with **cefamandole**, **cefoperazone**, **cefotetan**, and **moxalactam**.

Chloral hydrate: [NP] Mechanism not established.

Disulfiram: [P] Inhibited aldehyde dehydrogenase.

Metronidazole: [NP] Mechanism not established.

Sulfonylureas: [NE] Chlorpropamide is most likely to produce a disulfiram-like reaction; acute **alcohol** intake may increase hypoglycemic effect (especially in fasting patients).

Allopurinol

Inhibits hepatic drug-metabolizing enzymes. **Febuxostat** will also inhibit the metabolism of **azathioprine** and **mercaptopurine**.

Anticoagulants, oral: [NP] Increased hypoprothrombinemic effect.

Azathioprine: [P] Decreased **azathioprine** detoxification resulting in increased **azathioprine** toxicity.

Mercaptopurine: [P] Decreased **mercaptopurine** metabolism resulting in increased **mercaptopurine** toxicity.

				<p>Didanosine: [P] Decreased didanosine metabolism resulting in increased didanosine toxicity.</p>		
		<p>Anticoagulants, oral</p>	<p>Susceptible to induction and inhibition of CYP2C9 (warfarin), CYP3A4 (apixaban, rivaroxaban), and Pglycoprotein (apixaban, betrixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban). Warfarin highly bound to plasma proteins. Anticoagulation response altered by drugs that affect clotting factor synthesis or catabolism.</p>	<p>Drugs that may increase anticoagulant effect:</p> <p>Acetaminophen: [NP] Impaired synthesis of clotting factors at higher doses.</p> <p>Amiodarone: [P] Inhibited anticoagulant elimination. Expect similar interactions with dronedarone.</p> <p>Anabolic steroids: [P] Altered clotting factor disposition?</p> <p>Antivirals: [P] Amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdine, indinavir, ledipasvir, nelfinavir, paritaprevir, ritonavir, saquinavir, simeprevir, and telaprevir can decrease apixaban, betrixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, and perhaps warfarin elimination.</p> <p>Azole antifungals: [P] Ketoconazole, itraconazole, voriconazole, and posaconazole can decrease apixaban, betrixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, and perhaps warfarin elimination.</p> <p>Cimetidine: [P] Decreased warfarin metabolism.</p> <p>Clopidogrel: [NP] Decreased warfarin metabolism and inhibited platelet function.</p>		

Cyclosporine: [P] Decreased **apixaban**, **betrixaban**, **dabigatran**, **edoxaban**, and **rivaroxaban** elimination.

Disulfiram: [P] Decreased **warfarin** metabolism.

Efavirenz: [NP] Decreased **warfarin** metabolism.

Fluconazole: [P] Decreased **warfarin** metabolism.

Fluoxetine: [P] Decreased **warfarin** metabolism.

Gemfibrozil: [NP] Mechanism not established.

Lovastatin: [NP] Decreased **warfarin** metabolism.

Macrolide antibiotics: [NP] **Clarithromycin**, **erythromycin**, and telithromycin may inhibit the elimination of oral anticoagulants.

Metronidazole: [P] Decreased **warfarin** metabolism.

Miconazole: [NP] Decreased **warfarin** metabolism.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): [P] Inhibition of platelet function, gastric erosions; some agents increase hypoprothrombinemic response (unlikely with **diclofenac**, **ibuprofen**, or **naproxen**).

Oxandrolone: [NP] Decreased **warfarin** metabolism.

Propafenone: [NP] Probably decreases anticoagulant elimination. **Quinidine:** [NP] Additive hypoprothrombinemia, decreased **apixaban**, betrixaban, dabigatran, **edoxaban**, **rivaroxaban** elimination. Salicylates: [P] Platelet inhibition with **aspirin** but not with other salicylates; [P] large doses have hypoprothrombinemic effect.

Simvastatin: [NP] Decreased **warfarin** metabolism.

Sulfapyrazone: [NP] Inhibited **warfarin** metabolism.

Sulfonamides: [NP] Inhibited **warfarin** metabolism.

Trimethoprim-sulfamethoxazole: [P] Decreased **warfarin** metabolism.

Verapamil: [P] Decreased **apixaban**, betrixaban, dabigatran, **edoxaban**, **rivaroxaban** elimination.

Voriconazole: [P] Decreased **warfarin** metabolism.

See also **Alcohol**; **Allopurinol**.

Drugs that may decrease anticoagulant effect:

Apalutamide: [P] Increased metabolism of anticoagulant.

Barbiturates: [P] Increased metabolism of anticoagulant.

Bosentan: [P] Increased metabolism of anticoagulant.

Carbamazepine: [P] Increased metabolism of anticoagulant.

Cholestyramine: [P] Reduced absorption of anticoagulant.

Dabrafenib: [NP] Increased metabolism of anticoagulant.

Enzalutamide: [NP] Increased metabolism of anticoagulant.

Ivosidenib: [NP] Increased metabolism of anticoagulant.

Nafcillin: [NP] Increased metabolism of anticoagulant.

Phenytoin: [NP] Increased metabolism of anticoagulant. Anticoagulant effect may increase transiently at start of **phenytoin** therapy due to protein-binding displacement of **warfarin**.

Phenobarbital: [P] Increased metabolism of anticoagulant.

Primidone: [P] Increased metabolism of anticoagulant.

Rifabutin: [P] Increased elimination of anticoagulant.

Rifampin: [P] Increased elimination of anticoagulant.

St. John's wort: [NP] Increased elimination of anticoagulant. **Tipranavir:** [NP] Increased elimination of **apixaban**, **betrixaban**, **dabigatran**, **edoxaban**, **rivaroxaban**.

		Antidepressants, tricyclic and heterocyclic	Inhibition of transmitter uptake into 5-HT and NE neurons. Antimuscarinic effects may be additive with other antimuscarinic drugs. Susceptible to induction and inhibition of metabolism via CYP2D6, CYP3A4, and other CYP450 enzymes.	<p>Amiodarone: [P] Decreased antidepressant metabolism. Expect similar interactions with dronedarone.</p> <p>Barbiturates: [P] Increased antidepressant metabolism.</p> <p>Bupropion: [NP] Decreased antidepressant metabolism.</p>		
				<p>Carbamazepine: [P] Enhanced metabolism of antidepressants.</p> <p>Cimetidine: [P] Decreased antidepressant metabolism.</p> <p>Clonidine: [P] Decreased clonidine antihypertensive effect.</p> <p>Diphenhydramine: [P] Decreased metabolism of antidepressants metabolized by CYP2D6.</p> <p>Guanadrel: [P] Decreased uptake of guanadrel into sites of action.</p> <p>Haloperidol: [P] Decreased metabolism of antidepressants metabolized by CYP2D6.</p> <p>Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs): [NP] Some cases of excitation, hyperpyrexia, mania, and convulsions, especially with serotonergic antidepressants such as clomipramine and imipramine, but many patients have received combination without ill effects.</p> <p>Quinidine: [P] Decreased metabolism of antidepressants metabolized by CYP2D6.</p> <p>Rifampin: [P] Increased antidepressant metabolism of antidepressants metabolized by CYP3A4.</p> <p>Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): [P] Fluoxetine and paroxetine inhibit CYP2D6 and decrease metabolism of antidepressants metabolized by this enzyme (eg, desipramine). Citalopram, sertraline, and fluvoxamine are only weak inhibitors of CYP2D6, but fluvoxamine</p>		

inhibits CYP1A2 and CYP3A4 and thus can inhibit the metabolism of antidepressants metabolized by these enzymes.

Sympathomimetics: [P] Increased pressor response to [norepinephrine](#), [epinephrine](#), and [phenylephrine](#).

[Terbinafine](#): [P] Decreased antidepressant metabolism.

Antineoplastic agents. See also kinase inhibitors.

Substrates of CYP3A4 susceptible to induction and inhibition of metabolism. Abiraterone, **anastrozole**, **aprepitant**, **bexarotene**, **bortezomib**, **brentuximab**, **cabazitaxel**, **cyclophosphamide**, **docetaxel**, **doxorubicin**, **enzalutamide**, **etoposide**, **exemestane**, **glasdegib**, **ifosfamide**, **irinotecan**, **ivosidenib**, **ixabepilone**, **ixazomib**, **letrozole**, **midostaurin**, **mitoxantrone**, **paclitaxel**, **panobinostat**, **romidepsin**, **sonidegib**, **tamoxifen**, **teniposide**, **thiotepa**, **toremifene**, **trabectedin**, **venetoclax**, **vinblastine**, **vincristine**, **vinorelbine**.

Amiodarone: [P] Decreased antineoplastic agent metabolism. Expect similar interactions with **dronedarone**.

Antivirals: [P] **Amprenavir**, **atazanavir**, **boceprevir**, **darunavir**, **delavirdine**, **fosamprenavir**, **indinavir**, **nelfinavir**, **ritonavir**, **saquinavir**, **simeprevir**, and **telaprevir** inhibit the metabolism of antineoplastic agents. **Efavirenz** and **etravirine** increase the metabolism of antineoplastic agents. Azole Antifungals:

[P] **Ketoconazole**, **fluconazole**, **itraconazole**, **posaconazole**, and **voriconazole** inhibit the metabolism of antineoplastic agents.

Barbiturates: [P] Increased antineoplastic agent metabolism.

Bosentan: [P] Increased antineoplastic agent metabolism.

Carbamazepine: [P] Increased antineoplastic agent metabolism. Expect similar interactions with **oxcarbazepine**.

Cobicistat: [P] Decreased metabolism of antineoplastic agents.

Conivaptan: [P] Decreased metabolism of antineoplastic agents.

Cyclosporine: [P] Decreased antineoplastic agent elimination.

Dabrafenib: [NP] Increased antineoplastic agent metabolism.

Dexamethasone: [P] Increased antineoplastic agent metabolism.

Enzalutamide: [P] Increased antineoplastic agent metabolism.

Ivosidenib: [NP] Increased antineoplastic agent metabolism.

Kinase inhibitors: [P] Decreased metabolism of antineoplastic agents by **ceritinib**, **cobimetinib**, **crizotinib**, **dasatinib**, **duvelisib**, **erlotinib**, **idelalisib**,

imatinib, lapatinib, larotrectinib, nilotinib, pacritinib, palbociclib,

regorafenib, ribociclib, tucatinib, and ruxolitinib.

Lumacaftor: [P] Increased antineoplastic agent metabolism. Macrolide antibiotics: [P] Clarithromycin, erythromycin, and telithromycin inhibit the elimination of antineoplastic agents.

Mitotane: [NP] Increased antineoplastic agent metabolism.

Nefazodone: [NP] Decreased antineoplastic agent metabolism.

Phenytoin: [P] Increased antineoplastic agent metabolism.

Rifabutin: [P] Increased antineoplastic agent metabolism.

Rifampin: [P] Increased antineoplastic agent metabolism.

St. John's wort: [NP] Increased antineoplastic agent metabolism.

Azole antifungals

Inhibition of CYP3A4 (itraconazole = ketoconazole > posaconazole > voriconazole > fluconazole). Inhibition of CYP2C9 (fluconazole, voriconazole). Inhibition of P-glycoprotein (itraconazole, ketoconazole, posaconazole). Susceptible to enzyme inducers (itraconazole, ketoconazole, voriconazole).

Antivirals: [P] Decreased metabolism of amprenavir, atazanavir, boceprevir, daclatasvir, darunavir, delavirdine, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, rilpivirine, ritonavir, saquinavir, and tipranavir.

Barbiturates: [P] Increased metabolism of itraconazole, ketoconazole, voriconazole.

Benzodiazepines: [P] Decreased metabolism of alprazolam, midazolam, triazolam.

Calcium channel blockers: [P] Decreased calcium channel blocker metabolism.

Carbamazepine: [P] Decreased carbamazepine metabolism. Potential increased metabolism of itraconazole, ketoconazole, and voriconazole.

Colchicine: [P] Decreased metabolism and transport of colchicine.

Cyclosporine: [P] Decreased elimination of cyclosporine.

Digoxin: [NP] Increased plasma concentrations of digoxin with itraconazole, posaconazole, and ketoconazole.

Eplerenone: [P] Decreased metabolism of eplerenone.

Ergot alkaloids: [P] Decreased metabolism of ergot alkaloids.

Everolimus: [P] Decreased metabolism of everolimus.

HMG-CoA reductase inhibitors: [P] Decreased metabolism of lovastatin, simvastatin, and, to a lesser extent, atorvastatin. Kinase inhibitors: [P]

Decreased metabolism of abemaciclib, acalabrutinib, alectinib, alpelisib,

asciminib, axitinib, belumosudil, bosutinib brigatinib, cabozantinib, capmatinib, ceritinib cobimetinib, copanlisib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, duvelisib, encorafenib, entrectinib, erdafitinib, erlotinib, fedratinib, fostamatinib, gefitinib, gilteritinib, ibrutinib, idelalisib, imatinib, infigratinib, lapatinib, larotrectinib, lorlatinib, midostaurin, mobocertinib, neratinib, nilotinib, osimertinib, pacritinib, palbociclib, pazopanib, pemigatinib, pexidartinib, ponatinib, regorafenib, ribociclib, ripretinib, ruxolitinib, selpercatinib, sorafenib, sunitinib, tepotinib, tivozanib, tucatinib, upadacitinib, vandetanib, vemurafenib, and zanubrutinib.

Opioid analgesics: [P] Decreased elimination of alfentanil, fentanyl, methadone, oxycodone, and sufentanil.

Quinidine: [P] Decreased metabolism of quinidine.

Phenytoin: [P] Decreased metabolism of phenytoin with fluconazole and probably voriconazole.

Phosphodiesterase inhibitors: [P] Decreased metabolism of

phosphodiesterase inhibitor.

Pimozide: [NP] Decreased **pimozide** metabolism.

Rifabutin: [P] Decreased **rifabutin** metabolism. Increased metabolism of **itraconazole**, **ketoconazole**, and **voriconazole**.

Rifampin: [P] Increased metabolism of **itraconazole**, **ketoconazole**, and **voriconazole**.

Sirolimus: [P] Decreased elimination of **sirolimus**.

Tacrolimus: [P] Decreased elimination of **tacrolimus**.

See also Acid-Reducing Agents; Anticoagulants, oral; Antineoplastic agents.

Barbiturates

Induction of hepatic microsomal drug metabolizing enzymes and P-glycoprotein. Additive central nervous system depression with other central nervous system depressants.

Antivirals: [P] Increased metabolism of antivirals amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdine, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, rilpivirine, ritonavir, saquinavir, simeprevir, and telaprevir with barbiturates.

Beta-adrenoceptor blockers: [P] Increased β -blocker metabolism. Calcium channel blockers: [P] Increased calcium channel blocker metabolism.

Central nervous system depressants: [P] Additive central nervous system depression.

Colchicine: [P] Increased metabolism and transport of colchicine.

Corticosteroids: [P] Increased corticosteroid metabolism.

Cyclosporine: [P] Increased cyclosporine metabolism.

Doxycycline: [P] Increased doxycycline metabolism.

Eplerenone: [P] Increased metabolism of eplerenone.

Ergot alkaloids: [P] Increased metabolism of ergot alkaloids.

Estrogens: [P] Increased estrogen metabolism.

Everolimus: [P] Increased metabolism of everolimus.

HMG-CoA reductase inhibitors: [P] Increased metabolism of lovastatin, simvastatin, and, to a lesser extent, atorvastatin. Kinase inhibitors: [P]

Increased metabolism of abemaciclib, acalabrutinib, alectinib, alpelisib, asciminib, axitinib, belumosudil, bosutinib brigatinib, cabozantinib, capmatinib, ceritinib cobimetinib, copanlisib, crizotinib, dabrafenib,

dasatinib, duvelisib, encorafenib, entrectinib, erdafitinib, erlotinib, fedratinib, fostamatinib, gefitinib, gilteritinib, ibrutinib, idelalisib, imatinib, infigratinib, lapatinib, larotrectinib, lorlatinib, midostaurin, mobocertinib, neratinib, nilotinib, osimertinib, pacritinib, palbociclib, pazopanib, pemigatinib, pexidartinib, ponatinib, regorafenib, ribociclib, ripretinib, ruxolitinib, selpercatinib, sorafenib, sunitinib, tepotinib, tivozanib, tucatinib, upadacitinib, vandetanib, vemurafenib, and zanubrutinib.

Opioid analgesics: [P] Increased elimination of alfentanil, fentanyl, methadone, oxycodone, and sufentanil.

Phenothiazine: [P] Increased phenothiazine metabolism.

Phenytoin: [P] Increased phenytoin metabolism.

Phosphodiesterase inhibitors: [P] Increased metabolism of phosphodiesterase inhibitor.

Quinidine: [P] Increased quinidine metabolism.

Sirolimus: [NP] Increased sirolimus metabolism.

Tacrolimus: [NP] Increased **tacrolimus** metabolism.

Theophylline: [NP] Increased **theophylline** metabolism. Valproic acid: [P] Decreased **phenobarbital** metabolism.

See also Anticoagulants, oral; Antidepressants, tricyclic; Antineoplastic agents; Azole antifungals.

Betaadrenoceptor blockers

Beta blockade (especially with noncardioselective agents such as [propranolol](#)) alters response to sympathomimetics with β -agonist activity (eg, [epinephrine](#), [albuterol](#)). Beta blockers that undergo extensive first-pass metabolism may be affected by drugs capable of altering this process.

Drugs that may increase β -blocker effect:

Abiraterone: [P] Decreased metabolism of β blockers metabolized by CYP2D6 ([timolol](#), [propranolol](#), [nebivolol](#), [metoprolol](#), [carvedilol](#)). **Amiodarone:** [P] Decreased metabolism of β blockers metabolized by CYP2D6 ([timolol](#), [propranolol](#), [nebivolol](#), [metoprolol](#), [carvedilol](#)). Enhanced effects on myocardial conduction. Expect similar interactions with [dronedarone](#).

Bupropion: [P] Decreased metabolism of β blockers metabolized by CYP2D6 ([timolol](#), [propranolol](#), [nebivolol](#), [metoprolol](#), [carvedilol](#)). **Cimetidine:** [P] Decreased metabolism of β blockers that are cleared primarily by the liver, eg, [propranolol](#). Less effect (if any) on those cleared by the kidneys, eg, [atenolol](#), [nadolol](#).

Cinacalcet: [P] Decreased metabolism of β blockers metabolized by CYP2D6 ([timolol](#), [propranolol](#), [nebivolol](#), [metoprolol](#), [carvedilol](#)). **Dacomitinib:** [P] Decreased metabolism of β blockers metabolized by CYP2D6 ([timolol](#), [propranolol](#), [nebivolol](#), [metoprolol](#), [carvedilol](#)).

Diphenhydramine: [NP] Decreased metabolism of β blockers metabolized by CYP2D6 ([timolol](#), [propranolol](#), [nebivolol](#), [metoprolol](#), [carvedilol](#)).

Duloxetine: [NP] Decreased metabolism of β blockers metabolized by CYP2D6 ([timolol](#), [propranolol](#), [nebivolol](#), [metoprolol](#), [carvedilol](#)).

Eliglustat: [P] Decreased metabolism of

β blockers metabolized by CYP2D6 (timolol, propranolol, nebivolol, metoprolol, carvedilol). Haloperidol: [P] Decreased metabolism of β blockers metabolized by CYP2D6 (timolol, propranolol, nebivolol, metoprolol, carvedilol). Mirabegron: [P] Decreased metabolism of β blockers metabolized by CYP2D6 (timolol, propranolol, nebivolol, metoprolol, carvedilol). Quinidine: [P] Decreased metabolism of β blockers metabolized by CYP2D6 (timolol, propranolol, nebivolol, metoprolol, carvedilol).

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): [P] Fluoxetine and paroxetine inhibit CYP2D6 and increase concentrations of timolol, propranolol, metoprolol, carvedilol, and nebivolol.

Terbinafine: [P] Decreased metabolism of β blockers metabolized by CYP2D6 (timolol, propranolol, nebivolol, metoprolol, carvedilol).

Drugs that may decrease β -blocker effect:

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): [NP]

Indomethacin reduces antihypertensive response; other prostaglandin inhibitors probably also interact.

Effects of β blockers on other drugs:

Clonidine: [NP] Hypertensive reaction if clonidine is withdrawn; this is more likely to occur with noncardioselective beta blockers.

Insulin: [P] Inhibition of glucose recovery from hypoglycemia; inhibition of symptoms of hypoglycemia (except sweating); increased blood

			<p>pressure during hypoglycemia.</p> <p>Prazosin: [P] Increased hypotensive response to first dose of prazosin.</p> <p>Sympathomimetics: [P] Increased pressor response to epinephrine (and possibly other sympathomimetics); this is more likely to occur with noncardioselective β blockers.</p> <p>Theophylline: [NP] Decreased theophylline bronchodilation especially with noncardioselective β blockers.</p> <p>See also Barbiturates.</p>	
	<p>Bile acid-binding resins</p>	<p>Resins (cholestyramine, colestipol, colesevelam) may bind with orally administered drugs in gastrointestinal tract. Resins may bind in gastrointestinal tract with drugs that undergo enterohepatic circulation, even if the latter are given parenterally.</p>	<p>Acetaminophen: [NE] Decreased gastrointestinal absorption of acetaminophen.</p> <p>Deferasirox: [NP] Decreased gastrointestinal absorption of deferasirox.</p> <p>Digitalis glycosides: [NP] Decreased gastrointestinal absorption of digitoxin (possibly also digoxin).</p> <p>Furosemide: [P] Decreased gastrointestinal absorption of furosemide.</p> <p>Leflunomide: [NP] Decreased gastrointestinal absorption of leflunomide.</p> <p>Methotrexate: [NP] Reduced gastrointestinal absorption of methotrexate.</p> <p>Mycophenolate: [P] Reduced gastrointestinal absorption of mycophenolate.</p> <p>Raloxifene: [NP] Decreased gastrointestinal absorption of raloxifene.</p> <p>Thiazide diuretics: [P] Reduced gastrointestinal absorption of thiazides.</p> <p>Thyroid hormones: [P] Reduced thyroid absorption. Troglitazone: [NP]</p>	

Decreased gastrointestinal absorption
of troglitazone.
See also Anticoagulants, oral.

Calcium channel blockers

Verapamil, diltiazem, and perhaps nifedipine inhibit hepatic drug-metabolizing enzymes (CYP3A4) and P-glycoprotein. Metabolism (via CYP3A4) of amlodipine, diltiazem, felodipine, nifedipine, verapamil, and other calcium channel blockers subject to induction and inhibition.

Amiodarone: [P] Decreased metabolism of calcium channel blockers. Enhanced effects on myocardial conduction with bepridil, diltiazem, and verapamil. Expect similar interactions with dronedarone.

Antivirals: [P] Amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdine, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir, and telaprevir inhibit the metabolism of calcium channel blockers. Efavirenz and etravirine increase the metabolism of calcium channel blockers. Bosentan: [P] Increased metabolism of calcium channel blockers. Carbamazepine: [P] Decreased carbamazepine metabolism with diltiazem and verapamil; possible increase in calcium channel blocker metabolism.

Cimetidine: [NP] Decreased metabolism of calcium channel blockers.

Cobicistat: [P] Decreased metabolism of calcium channel blockers. Colchicine: [P] Decreased colchicine elimination with diltiazem, nifedipine, and verapamil.

Conivaptan: [P] Decreased metabolism of calcium channel blockers. Cyclosporine: [P] Decreased cyclosporine elimination with diltiazem, nifedipine, verapamil.

Digitalis glycosides: [P] Decreased elimination of digitalis glycoside with bepridil, diltiazem and verapamil.

Eplerenone: [NP] Decreased metabolism of eplerenone with diltiazem,

nicardipine, verapamil.

Ergot alkaloids: [NP] Decreased metabolism of ergot alkaloids with diltiazem, nicardipine, verapamil.

Kinase inhibitors: [NP] Decreased metabolism of abemaciclib, acalabrutinib, alectinib, alpelisib, asciminib, axitinib, belumosudil, bosutinib brigatinib, cabozantinib, capmatinib, ceritinib cobimetinib, copanlisib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, duvelisib, encorafenib, entrectinib, erdafitinib, erlotinib, fedratinib, fostamatinib, gefitinib, gilteritinib, ibrutinib, idelalisib, imatinib, infigratinib, lapatinib, larotrectinib, lorlatinib, midostaurin, mobocertinib, neratinib, nilotinib, osimertinib, pacritinib, palbociclib, pazopanib, pemigatinib, pexidartinib, ponatinib, regorafenib, ribociclib, ripretinib, ruxolitinib, selpercatinib, sorafenib, sunitinib, tepotinib, tivozanib, tucatinib, upadacitinib, vandetanib, vemurafenib, and zanubrutinib with diltiazem, nicardipine, verapamil.

Decreased metabolism of calcium channel blockers by ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dasatinib, duvelisib, erlotinib, idelalisib, imatinib, lapatinib, larotrectinib, nilotinib, pacritinib, palbociclib, regorafenib, ribociclib, tucatinib, and ruxolitinib.

Macrolide antibiotics: [P] Clarithromycin, erythromycin, and telithromycin inhibit the elimination of calcium channel blockers. Nefazodone: [NP] Decreased calcium channel blocker metabolism.

Opioid analgesics: [NP] Decreased elimination of **alfentanil**, **fentanyl**, **methadone**, **oxycodone**, and **sufentanil** by **diltiazem**, **nicardipine**, and **verapamil**.

Phenytoin: [P] Increased metabolism of calcium channel blockers.

Rifabutin: [P] Increased calcium channel blocker metabolism.

Rifampin: [P] Increased metabolism of calcium channel blockers. **Sirolimus**: [P] Decreased **sirolimus** elimination with **diltiazem**, **nicardipine**, and **verapamil**.

Statins: [P] Decreased **atorvastatin**, **lovastatin**, and **simvastatin** elimination with **diltiazem**, **nicardipine**, and **verapamil**.

St. John's wort: [NP] Increased calcium channel blocker metabolism. **Tacrolimus**: [P] Decreased **tacrolimus** elimination with **diltiazem**, **nicardipine**, and **verapamil**.

Theophylline: [P] Decreased **theophylline** metabolism with **diltiazem**, **nicardipine**, and **verapamil**.

See also Azole antifungals; Barbiturates.

	Carbamazepine	Induction of hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes and P-glycoprotein. Susceptible to induction and inhibition of metabolism, primarily by CYP3A4.	<p>Amiodarone: [P] Decreased metabolism of carbamazepine; increased metabolism of amiodarone. Expect similar interactions with dronedarone. Antivirals: [P] Amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdine, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir, and telaprevir inhibit the metabolism of carbamazepine. Efavirenz and etravirine increase the metabolism of carbamazepine. Increased metabolism of antivirals by carbamazepine.</p> <p>Bosentan: [P] Increased carbamazepine metabolism.</p> <p>Cimetidine: [P] Decreased carbamazepine metabolism.</p> <p>Cobicistat: [P] Decreased metabolism of carbamazepine.</p> <p>Conivaptan: [P] Decreased metabolism of carbamazepine.</p>		
			<p>Kinase inhibitors: [P] Decreased metabolism of colchicine with ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dasatinib, duvelisib, erlotinib, idelalisib, imatinib, lapatinib, larotrectinib, nilotinib, pacritinib, palbociclib, regorafenib, ribociclib, tucatinib, and ruxolitinib.</p> <p>Macrolide antibiotics: [P] Clarithromycin, erythromycin, and telithromycin inhibit the elimination of colchicine.</p> <p>Mifepristone: [NP] Decreased colchicine metabolism.</p> <p>Mitotane: [NP] Increased colchicine metabolism.</p> <p>Nefazodone: [NP] Decreased colchicine metabolism.</p> <p>Ranolazine: [NP] Decreased colchicine metabolism.</p> <p>Rifabutin: [P] Increased colchicine metabolism.</p>		

Rifampin: [P] Increased colchicine metabolism.

St. John's wort: [NP] Increased colchicine metabolism.

See also Azole antifungals; Calcium channel blockers.

Cyclosporine

Susceptible to induction and inhibition of elimination by CYP3A4 and P-glycoprotein. (Tacrolimus and sirolimus appear to have similar interactions.)

Aminoglycosides: [NP] Possible additive nephrotoxicity.

Amphotericin B: [NP] Possible additive nephrotoxicity.

Cidofovir: [NP] Possible additive nephrotoxicity.

Drugs that may increase cyclosporine effect:

Amiodarone: [P] Decreased cyclosporine elimination. Expect similar interaction with dronedarone.

Androgens: [NE] Increased serum cyclosporine concentration.

Antivirals: [P] Amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdine, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir, and telaprevir inhibit the elimination of cyclosporine.

Cobicistat: [P] Decreased cyclosporine elimination.

Conivaptan: [P] Decreased cyclosporine elimination.

HMG-CoA reductase inhibitors: [NP] Decreased metabolism of atorvastatin, lovastatin, and simvastatin. Myopathy and rhabdomyolysis noted in patients taking statins and cyclosporine.

Kinase inhibitors: [P] Decreased metabolism of cyclosporine by ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dasatinib, duvelisib, erlotinib, idelalisib, imatinib, lapatinib, larotrectinib, nilotinib, pacritinib, palbociclib, regorafenib, ribociclib, tucatinib, and ruxolitinib.

Cyclosporine reduces metabolism of kinase inhibitors.

Macrolide antibiotics: [P] Clarithromycin, erythromycin, and telithromycin inhibit the elimination of cyclosporine.

Nefazodone: [P] Decreased cyclosporine metabolism.

Quinupristin: [P] Decreased cyclosporine metabolism.

Drugs that may decrease cyclosporine effect:

Antivirals: [P] Efavirenz, etravirine, and nevirapine may increase the metabolism of cyclosporine.

Bosentan: [P] Increased cyclosporine elimination.

Dabrafenib: [NP] Increased cyclosporine elimination.

Dexamethasone: [NP] Increased cyclosporine metabolism.

Enzalutamide: [P] Increased cyclosporine metabolism.

Ivosidenib: [NP] Increased cyclosporine elimination.

Lumacaftor: [P] Increased cyclosporine metabolism.

Mitotane: [NP] Increased cyclosporine metabolism.

Bexarotene: [P] Increased estrogen metabolism, possible reduction in oral contraceptive efficacy.

Bosentan: [NP] Enzyme induction leading to reduced estrogen effect.

Corticosteroids: [NP] Decreased metabolism of corticosteroids leading to increased corticosteroid effect.

Dexamethasone may increase estrogen metabolism.

Dabrafenib: [NP] Increased estrogen metabolism, possible reduction in oral contraceptive efficacy.

Enzalutamide: [P] Increased estrogen metabolism, possible reduction in oral contraceptive efficacy.

Griseofulvin: [NP] Increased estrogen metabolism, possible reduction in oral contraceptive efficacy.

Ivosidenib: [NP] Increased estrogen metabolism, possible reduction in oral contraceptive efficacy.

Lumacaftor: [P] Increased estrogen metabolism, possible reduction in oral contraceptive efficacy.

Mitotane: [NP] Increased estrogen metabolism, possible reduction in oral contraceptive efficacy.

Nafcillin: [NP] Increased estrogen metabolism, possible reduction in oral contraceptive efficacy.

Phenytoin: [P] Increased estrogen metabolism; possible reduction in oral contraceptive efficacy.

Primidone: [P] Increased estrogen metabolism; possible reduction in oral contraceptive efficacy.

Rifabutin: [P] Increased estrogen metabolism; possible reduction in oral contraceptive efficacy.

Rifampin: [P] Increased estrogen metabolism; possible reduction in oral contraceptive efficacy.

St. John's wort: [P] Increased estrogen metabolism; possible reduction in oral contraceptive efficacy.

See also Barbiturates; Carbamazepine.

HMG-CoA reductase inhibitors (statins)

Lovastatin, simvastatin, and, to a lesser extent, atorvastatin are susceptible to CYP3A4 inhibitors and inducers; additive risk with other drugs that can cause myopathy.

Amiodarone: [NP] Decreased atorvastatin, lovastatin, and simvastatin metabolism. Expect similar interactions with dronedarone.

Antivirals: [P] Amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdine, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir, and telaprevir inhibit the metabolism of atorvastatin, lovastatin, and simvastatin.

Efavirenz and etravirine increase the metabolism of atorvastatin, lovastatin, and simvastatin.

Bosentan: [P] Increased atorvastatin, lovastatin, and simvastatin metabolism.

Carbamazepine: [P] Increased atorvastatin, lovastatin, and simvastatin metabolism.

Clofibrate: [NP] Increased risk of myopathy.

Cobicistat: [P] Decreased metabolism of atorvastatin, lovastatin, and simvastatin.

Conivaptan: [P] Decreased metabolism of atorvastatin, lovastatin, and simvastatin.

Cyclosporine: [P] Decreased atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin,

pitavastatin, and simvastatin elimination.

Dabrafenib: [NP] Increased atorvastatin, lovastatin, and simvastatin metabolism.

Gemfibrozil: [NP] Increased plasma lovastatin and simvastatin and increased risk of myopathy.

Ivosidenib: [NP] Increased atorvastatin, lovastatin, and simvastatin metabolism.

Kinase inhibitors: [P] Decreased metabolism of atorvastatin, lovastatin, and simvastatin by ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dasatinib, duvelisib, erlotinib, idelalisib, imatinib, lapatinib, larotrectinib, nilotinib, pacritinib, palbociclib, regorafenib, ribociclib, tucatinib, and ruxolitinib.

Macrolide antibiotics: [P] Clarithromycin and erythromycin inhibit the elimination of statins.

Mitotane: [NP] Increased atorvastatin, lovastatin, and simvastatin metabolism.

Nefazodone: [NP] Decreased atorvastatin, lovastatin, and simvastatin metabolism.

Phenytoin: [P] Increased atorvastatin, lovastatin, and simvastatin metabolism.

Rifampin: [P] Increased atorvastatin, lovastatin, and simvastatin metabolism.

St. John's wort: [NP] Increased atorvastatin, lovastatin, and simvastatin metabolism.

See also Azole antifungals; Barbiturates; Calcium channel blockers; Cyclosporine.

	Iron	Binds with drugs in gastrointestinal tract, reducing absorption.	<p>Methyldopa: [NE] Decreased methyldopa absorption.</p> <p>Mycophenolate: [P] Decreased mycophenolate absorption. Quinolones: [P] Decreased absorption of ciprofloxacin and other quinolones.</p> <p>Tetracyclines: [P] Decreased absorption of tetracyclines; decreased efficacy of iron.</p> <p>Thyroid hormones: [P] Decreased thyroxine absorption.</p> <p>See also Antacids.</p>	
	Kinase Inhibitors	<p>Substrates of CYP3A4 susceptible to induction and inhibition of metabolism: abemaciclib, acalabrutinib, alectinib, alpelisib, asciminib, axitinib, belumosudil, bosutinib brigatinib, cabozantinib, capmatinib, ceritinib cobimetinib, copanlisib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, duvelisib, encorafenib, entrectinib, erdafitinib, erlotinib, fedratinib, fostamatinib, gefitinib, gilteritinib, ibrutinib, idelalisib, imatinib, infigratinib, lapatinib, larotrectinib, lorlatinib, midostaurin, mobocertinib, neratinib, nilotinib, osimertinib, pacritinib, palbociclib, pazopanib, pemigatinib, pexidartinib, ponatinib, regorafenib, ribociclib, ripretinib, ruxolitinib, selpercatinib, sorafenib, sunitinib, tepotinib, tivozanib, tucatinib,</p>	<p>Amiodarone: [NP] Decreased kinase inhibitor metabolism. Expect similar interactions with dronedarone.</p> <p>Antivirals: [P] Amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdine, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir, and telaprevir inhibit the metabolism of kinase inhibitor. Efavirenz and etravirine increase the metabolism of kinase inhibitors.</p> <p>Bosentan: [P] Increased kinase inhibitor metabolism.</p> <p>Cobicistat: [P] Decreased metabolism of kinase inhibitors.</p> <p>Conivaptan: [P] Decreased metabolism of kinase inhibitors.</p> <p>Cyclosporine: [P] Decreased kinase inhibitor elimination.</p> <p>Dabrafenib: [NP] Increased kinase inhibitor elimination.</p> <p>Dexamethasone: [P] Increased kinase inhibitor metabolism.</p> <p>Enzalutamide: [P] Increased kinase inhibitor metabolism.</p> <p>Ivosidenib: [NP] Increased kinase inhibitor metabolism.</p>	

Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)

Increased norepinephrine stored in adrenergic neuron. Displacement of these stores by other drugs may produce acute hypertensive response. MAOIs have intrinsic hypoglycemic activity.

See also Anticoagulants, oral; Calcium channel blockers; Carbamazepine; Colchicine; Cyclosporine; Digitalis glycosides; HMG-CoA reductase inhibitors; Kinase inhibitors.

Amphetamine: [P] Severe reactions (hyperpyrexia, coma, death) have been reported.

Anorexiant: [P] Hypertensive episodes due to release of stored norepinephrine (benzphetamine, diethylpropion, mazindol, phendimetrazine, phentermine).

Antidiabetic agents: [P] Additive hypoglycemic effect.

Buspirone: [NP] Possible serotonin syndrome; avoid concurrent use. Cocaine: [P] Severe reactions (hyperpyrexia, coma, death) have been reported.

Dextromethorphan: [NP] Severe reactions (hyperpyrexia, coma, death) have been reported.

Guanethidine: [P] Reversal of the hypotensive action of guanethidine.

Opioid analgesics: [NP] Some patients develop hypertension, rigidity, excitation; meperidine, tramadol, and pentazocine more likely to interact than morphine, codeine, oxycodone, or fentanyl; avoid concurrent use. Phenylephrine: [P]

Hypertensive episode, since phenylephrine is metabolized by monoamine oxidase.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): [P] Fatalities have occurred due to serotonin syndrome; contraindicated in patients taking MAOIs; avoid concurrent use.

Serotonin norepinephrine inhibitors: [P]
Fatalities have occurred due to serotonin syndrome; contraindicated in patients taking MAOIs; avoid concurrent use.

Sibutramine: [NE] Possible serotonin syndrome; avoid concurrent use.

Sympathomimetics (indirect-acting): [P]
Hypertensive episode due to release of stored norepinephrine (amphetamines, ephedrine, isometheptene, phenylpropanolamine, pseudoephedrine).

See also Antidepressants, tricyclic and heterocyclic; Levodopa.

Nonsteroidal
antiinflammatory drugs
(NSAIDs)

Prostaglandin inhibition may result in reduced renal sodium excretion, impaired resistance to hypertensive stimuli, and reduced renal lithium excretion. Most NSAIDs inhibit platelet function; may increase likelihood of bleeding due to other drugs that impair hemostasis.

ACE inhibitors (ACEIs): [P] Decreased antihypertensive response. Angiotensin II receptor blockers (ARBs): [P] Decreased antihypertensive response.

Furosemide: [P] Decreased diuretic, natriuretic, and antihypertensive response to furosemide.

Hydralazine: [NE] Decreased antihypertensive response to hydralazine.

Methotrexate: [NP] Possibly increased methotrexate toxicity (especially with anticancer doses of methotrexate).

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): [P] Increased risk of bleeding due to platelet inhibition.

Thiazide diuretics: [P] Decreased diuretic, natriuretic, and antihypertensive response.

Triamterene: [NE] Decreased renal function noted with triamterene plus indomethacin in both healthy subjects and patients.

See also Anticoagulants, oral; β -Adrenoceptor blockers; Lithium.

Opioid analgesics

Opioid analgesics that are substrates of CYP3A4 (alfentanil, fentanyl, hydrocodone, oxycodone, sufentanil, and to a lesser extent methadone) are susceptible to inhibitors and inducers. Methadone is primarily metabolized by CYP2B6. Additive central nervous system depression with other central nervous system depressants.

Amiodarone: [NP] Decreased CYP3A4-dependent opioid metabolism.
Expect similar interactions with dronedarone.

Antivirals: [P] Amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdine, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir, and telaprevir inhibit the metabolism of CYP3A4-dependent opioids. Efavirenz and etravirine increase the metabolism of CYP3A4-dependent opioids.
Efavirenz increases the CYP2B6 metabolism of methadone.

Bosentan: [P] Increased CYP3A4-dependent opioid metabolism.

Cobicistat: [P] Decreased metabolism of CYP3A4-dependent opioids.

Conivaptan: [P] Decreased metabolism of CYP3A4-dependent opioids.

Cyclosporine: [P] Decreased CYP3A4-dependent opioid elimination.

Dabrafenib: [NP] Increased CYP3A4-dependent opioid elimination.

Dexamethasone: [P] Increased CYP3A4-dependent opioid metabolism.

Enzalutamide: [P] Increased CYP3A4-dependent opioid metabolism.

Ivosidenib: [NP] Increased CYP3A4-dependent opioid metabolism.

Kinase inhibitors: [P] Decreased metabolism of CYP3A4-dependent opioids by ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dasatinib, duvelisib, erlotinib, idelalisib, imatinib, lapatinib, larotrectinib, nilotinib, pacritinib, palbociclib, regorafenib, ribociclib, tucatinib, and ruxolitinib.

Lumacaftor: [P] Increased CYP3A4-dependent opioid metabolism.

Mitotane: [NP] Increased
CYP3A4-dependent opioid metabolism.

Nefazodone: [NP] Decreased
CYP3A4-dependent opioid metabolism.

Phenytoin: [P] Increased
CYP3A4-dependent opioid metabolism.

Rifabutin: [P] Increased
CYP3A4-dependent opioid metabolism.

Rifampin: [P] Increased
CYP3A4-dependent opioid metabolism.

St. John's wort: [NP] Increased
CYP3A4-dependent opioid metabolism.

Ticlopidine: [NP] Decreased CYP2B6
metabolism of methadone.

See also Azole antifungal agents;
Barbiturates; Carbamazepine; Cimetidine;
Macrolides; Monoamine oxidase
inhibitors.

Phenytoin

Induces hepatic microsomal drug metabolism. Susceptible to inhibition of metabolism by CYP2C9 and, to a lesser extent, CYP2C19.

Drugs whose metabolism is stimulated by phenytoin:

Corticosteroids: [P] Decreased serum corticosteroid levels.

Doxycycline: [P] Decreased serum doxycycline levels.

Mexiletine: [NP] Decreased serum mexiletine levels.

Quinidine: [P] Decreased serum quinidine levels.

Theophylline: [P] Decreased serum theophylline levels.

See also Calcium channel blockers; Cyclosporine; Estrogens; Kinase inhibitors, Opioid analgesics.

Drugs that inhibit phenytoin metabolism:

Amiodarone: [P] Increased serum phenytoin concentration; possible reduction in serum amiodarone concentration.

Capecitabine: [NP] Increased phenytoin plasma concentrations.

Ceritinib: [P] Increased phenytoin plasma concentrations.

Chloramphenicol: [P] Increased phenytoin plasma concentrations.

Cimetidine: [NP] Increased phenytoin plasma concentrations.

Delavirdine: [P] Increased phenytoin plasma concentrations.

Disulfiram: [NP] Increased phenytoin plasma concentrations.

Felbamate: [P] Increased phenytoin plasma concentrations.

Fluconazole: [P] Increased phenytoin plasma concentrations.

REFERENCES

telaprevir inhibit the metabolism of quinidine. Efavirenz and etravirine increase the metabolism of quinidine.

Bosentan: [P] Increased quinidine metabolism.

Cobicistat: [P] Decreased metabolism of quinidine.

Conivaptan: [P] Decreased metabolism of quinidine.

Cyclosporine: [P] Decreased quinidine elimination.

Dabrafenib: [NP] Increased quinidine metabolism.

Dexamethasone: [P] Increased quinidine metabolism.

Enzalutamide: [P] Increased quinidine metabolism.

Ivosidenib: [NP] Increased quinidine metabolism.

Kaolin-pectin: [NP] Decreased gastrointestinal absorption of quinidine.

Kinase inhibitors: [P] Decreased metabolism of quinidine with ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dasatinib, duvelisib, erlotinib, idelalisib, imatinib, lapatinib, larotrectinib, nilotinib, pacritinib, palbociclib, regorafenib, ribociclib, tucatinib, and ruxolitinib.

Lumacaftor: [P] Increased quinidine metabolism.

Mitotane: [NP] Increased quinidine metabolism.

Phenytoin: [P] Increased quinidine metabolism.

Rifabutin: [P] Increased quinidine metabolism.

Rifampin: [P] Increased quinidine metabolism.

St. John's wort: [NP] Increased quinidine metabolism.

Thioridazine: [NP] Decreased thioridazine metabolism; additive prolongation of QTc interval.

See also Anticoagulants, oral; Antidepressants, tricyclic; Azole antifungals; Barbiturates; Cimetidine; Digitalis glycosides; Macrolides; Phenytoin.

Quinolone antibiotics

Susceptible to inhibition of gastrointestinal absorption.

Ciprofloxacin inhibits CYP1A2 and, to a lesser extent, CYP3A4.

Abametapir: [P] Ciprofloxacin inhibits abametapir metabolism.

Albendazole: [P] Ciprofloxacin inhibits albendazole metabolism.

Alosetron: [P] Ciprofloxacin inhibits alosetron metabolism.

Asenapine: [P] Ciprofloxacin inhibits asenapine metabolism.

Bendamustine: [P] Ciprofloxacin inhibits bendamustine metabolism.

Bupropion: [P] Ciprofloxacin inhibits bupropion metabolism.

Caffeine: [P] Ciprofloxacin inhibits caffeine metabolism.

Clozapine: [P] Ciprofloxacin inhibits clozapine metabolism.

Cyclobenzaprine: [P] Ciprofloxacin inhibits cyclobenzaprine metabolism.

Duloxetine: [P] Ciprofloxacin inhibits duloxetine metabolism.

Frovatriptan: [P] Ciprofloxacin inhibits frovatriptan metabolism.

Lidocaine: [P] Ciprofloxacin inhibits lidocaine metabolism.

Ramelteon: [P] Ciprofloxacin inhibits ramelteon metabolism.

Rasagiline: [P] Ciprofloxacin inhibits rasagiline metabolism.

Riluzole: [P] Ciprofloxacin inhibits riluzole metabolism.

Ropinirole: [P] Ciprofloxacin inhibits ropinirole metabolism.

Ropivacaine: [P] Ciprofloxacin inhibits ropivacaine metabolism.

Sucralfate: [P] Reduced gastrointestinal absorption of ciprofloxacin, norfloxacin,

and probably other
quinolones.

Tacrine: [P] Ciprofloxacin inhibits
tacrine metabolism.

Theophylline: [P] Ciprofloxacin
inhibits theophylline
metabolism.

Tizanidine: [P] Ciprofloxacin
inhibits tizanidine metabolism.